

## การใช้ Monoclonal Antibodies ในการรักษามะเร็ง

สมชัย ลิ้มปการณ\*  
 ธานินทร์ อินทรกำารชัย\* นรินทร์ วรวิฒ\*

ธานินทร์ อินทรกำารชัย\* นรินทร์ วรวิฒ\*

**Limpakarn S, Intragumtornchai T, Voravud N, Monoclonal antibodies in the treatment of cancer. Chula Med J 2001 Sep; 45(9): 827 - 40**

*The concept of using monoclonal antibody therapy to treat cancer is not new. Since hybridoma technology had been developed in 1975, many investigators have attempted to use various monoclonal antibodies for the treatment of malignancies. The results of these early investigations were discouraging. However, recent advances in recombinant DNA technology, including chimerization or humanization of murine antibodies, have led to more successes. In 1997, the first monoclonal antibody, rituximab, was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of cancer. This was quickly followed by the approval of trastuzumab in 1998. Monoclonal antibodies have several potential targets for cancer therapy, including the CD20 antigen, the interleukin -2 receptor (CD25), the epidermal growth factor receptor, and the vascular endothelial growth factor. Many of these antibodies are now being tested in clinical trials, with some showing promising results. The focus of this review is to present and discuss results on the clinical efficacy of monoclonal antibodies currently used for routine or experimental treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and breast cancer.*

**Key words :** *Monoclonal antibody therapy, Non-Hodgkin's lymphoma, Breast cancer.*

Reprint request : Limpakarn S, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
 Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 20, 2001.

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้รู้จัก Monoclonal Antibodies
2. เพื่อให้ทราบข้อบ่งชี้ทางมะเร็งวิทยาของการใช้ Monoclonal Antibodies

แนวความคิดเรื่องการใช้ monoclonal antibodies ในการรักษามะเร็งไม่ใช่เรื่องใหม่ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1975 Kohler และ Milstein<sup>(1)</sup> ได้พัฒนาเทคนิค hybridoma ในการผลิต monoclonal antibodies หลังจากนั้นได้มีการศึกษาหลายการศึกษาในความพยายามที่จะใช้ monoclonal antibodies ชนิดต่าง ๆ ในการรักษามะเร็ง ผลการรักษาในช่วงเริ่มต้นได้ผลไม่ดี อย่างไรก็ตามการพัฒนาในเรื่อง recombinant DNA technology รวมทั้ง chimerization หรือ humanization ของ murine antibodies ได้นำไปสู่ความสำเร็จมากขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1997 monoclonal antibody ตัวแรก คือ rituximab (mabthera) ก็ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง หลังจากนั้นไม่นาน trastuzumab (herceptin) ก็ได้รับการรับรองเป็นตัวที่สองในปี ค.ศ. 1998 สำหรับการรักษามะเร็งเต้านม

Monoclonal antibodies มีเป้าหมายสำคัญหลากหลายในการรักษามะเร็ง ได้แก่

- (1) CD20 antigen
- (2) interleukin-2 receptor (CD25)
- (3) epidermal growth factor receptor
- (4) vascular endothelial growth factor

ขณะนี้มีการศึกษาทดลองการใช้ antibodies มากมายเหล่านี้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกและมีผลการรักษาที่ได้ผลดี บทความนี้เน้นถึงการนำเสนอและอภิปรายประสิทธิผลของการรักษาด้วย monoclonal antibodies ในปัจจุบันทั้งที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานและการศึกษาทดลอง (experimental treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL และมะเร็งเต้านม

### การรักษาด้วย monoclonal antibody ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Non-Hodgkin's Lymphoma)

ในประเทศสหรัฐอเมริกา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 5 โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL พบประมาณ 56,000 รายใหม่ต่อปี และเสียชีวิตประมาณ 25,000 รายต่อปีอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้กำลัง

เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในอัตราประมาณร้อยละ 3 ถึง 4 ต่อปี<sup>(2)</sup>

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ถูกแบ่งเป็นหลายชนิดตาม International Working Formulation (WF) ทั้งนี้โดยอยู่บนพื้นฐานของการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (histologic diagnosis)<sup>(3)</sup> ได้แก่

1. low grade (WF groups A - C)
2. intermediate grade (WF groups D - G)
3. high grade (WF groups H - J)

นอกจากนี้ยังมีการแบ่งออกตาม Revised European-American Lymphoma (REAL) classification ได้แก่

1. indolent
2. aggressive
3. highly aggressive.<sup>(4)</sup>

ส่วนใหญ่ของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHL คือประมาณร้อยละ 80-85 เป็นชนิด B-cell และมากกว่าร้อยละ 90 แสดงออกโดยพบ CD20 antigen บนผิวเซลล์ ดังนั้น CD20 จึงเป็นเป้าหมายหลัก (potential target) ของการรักษาด้วย monoclonal antibody ในที่สุดได้นำไปสู่การพัฒนา ยา rituximab ในปี ค.ศ. 1997 ยา rituximab ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHL ที่เป็น low-grade หรือ follicular ชนิด B-cell ซึ่ง CD20-positive ที่โรคกำเริบ (relapsed) หรือดื้อยา (refractory)

Rituximab เป็นอิมมูโนโกลบูลินชนิด mouse-human chimeric IgG<sub>1</sub>- kappa-immunoglobulin ซึ่งประกอบด้วยส่วนที่เป็น murine variable heavy และ light-chain และส่วนที่เป็น human constant regions การเลือกจับอย่างจำเพาะกับ CD20 antigen ที่ปรากฏบนเซลล์ lymphocytes ปกติและเซลล์มะเร็งที่เป็น B-lymphocyte-derived NHLs การออกฤทธิ์ของ Rituximab จะจับกับ CD20 antigen บนเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองและชักนำให้เกิดกระบวนการทำลายเซลล์ต่อไปโดยอาศัยวิถีทาง complement และ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity นอกจากนี้ rituximab ยังชักนำให้เกิด apoptosis ในเซลล์มะเร็งได้ด้วย<sup>(5)</sup>

### การใช้ anti-CD20 antibody สำหรับการรักษา Indolent Lymphoma

การศึกษาระยะที่ 1 (Phase I studies) ของการใช้ยาครั้งเดียวในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรและการทดลองให้ยาหลาย ๆ ครั้งจนได้ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรสัปดาห์ละครั้งในเวลา 4 สัปดาห์ติดต่อกันพบว่า anti-CD20 antibody (rituximab) มีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย โดยผลข้างเคียงส่วนใหญ่เกิดขึ้นในการ infusion ครั้งแรก ซึ่งพบได้น้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ใช้ หนาวสั่น อ่อนเพลียคลื่นไส้ ผื่น และ ลมพิษ<sup>(6,7)</sup>

Rituximab ทำให้มีการลดลงของ B cells ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้อย่างรวดเร็วและมีการฟื้นตัวอย่างช้า ๆ ในเวลา 3-6 เดือน การตรวจชิ้นเนื้อก้อนมะเร็ง ควรทำใน 2 สัปดาห์ หลังการให้ antibody โดยพบว่า ยาจะจับกับเซลล์มะเร็งและมีการลดลงของจำนวนของ B cells ในก้อนมะเร็ง ในการศึกษาแบบให้ยาหลาย ๆ ครั้งพบว่า ขนาดยาที่ 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรให้ผลข้างเคียงน้อยและนำมาใช้ทดลองศึกษาในการศึกษาระยะที่ 2 (phase II trials)

การศึกษาแบบไม่สุ่มเปรียบเทียบมีหลายรายงาน พบว่า ยา rituximab มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent lymphoma ดังต่อไปนี้

รายงานแรกโดย Maloney และคณะ ได้รายงานการศึกษาระยะที่ 2 จากหลาย ๆ สถาบัน ในการประเมินการรักษาด้วยการให้ยาแบบสัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้งติดต่อกันในขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในผู้ป่วย relapsed low-grade หรือ follicular NHL ตาม working formulation groups A - D<sup>(8)</sup> พบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 46 โดยเป็นการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 8 และการตอบสนองบางส่วนร้อยละ 38 มัชยฐานของระยะเวลาที่โรคกำเริบขึ้น (median time to disease progression) คือ 10.2 เดือน

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่

1. ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เป็น follicular (โดย

พบว่า ผู้ป่วย 4 รายที่เป็น small lymphocytic lymphoma ไม่มีรายใดตอบสนองต่อการรักษา)

2. ระดับ antibody ที่สูงมากในซีรัม

3. ระยะเวลาที่โรคสงบที่นานหลังการให้ยาเคมีบำบัดก่อนหน้า

รายงานที่ 2 โดย McLaughlin และคณะ (รายงานผลการรักษาจากหลาย ๆ สถาบัน) จำนวนผู้ป่วยมากกว่าการศึกษาแรก<sup>(9)</sup> โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วย 166 รายที่เป็น low-grade หรือ follicular B-cell lymphoma ที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา พบว่าให้ผลคล้ายคลึงกัน คือ อัตราการตอบสนองโดยรวมในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat analysis คือ ร้อยละ 48 (เป็นการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 6) โดยมีมัชยฐานของระยะเวลาติดตาม คือ 11.8 เดือน มัชยฐานของระยะเวลาที่โรคกำเริบ คือ 12.5 เดือน

จากรายงานนี้ สรุปได้ว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่ำอย่างชัดเจน พบในรายดังต่อไปนี้

1. รายที่เป็น small lymphocytic histology (ร้อยละ 13) เมื่อเทียบกับรายที่เป็น follicular histologies (ร้อยละ 60)

2. รายที่มีการลุกลามของโรคเข้าไขกระดูก

3. รายที่มีตำแหน่งของรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal sites) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2

4. รายที่ไม่มีการสับเปลี่ยนตำแหน่งของยีนมะเร็ง *bcl-2* (*bcl-2* gene rearrangement)

อัตราการตอบสนองที่สูงกว่าพบในรายที่ได้รับ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดโลหิต (stem cell transplantation) มาก่อน (คือร้อยละ 78 เทียบกับ ร้อยละ 43, ค่า  $P < .01$ ) การวิเคราะห์ทางเภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetic) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตในเลือดหลังการบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งแรก คือ 76.3 ชั่วโมง หลังการบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งที่ 4 คือ 205.8 ชั่วโมง และพบว่า ค่าความเข้มข้นสูงสุดภายในเลือดหลังการบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งที่ 4 สูงกว่าหลังบริหารยาครั้งแรก (464.7 และ 205.6 ไมโครกรัมต่อซีซีตามลำดับ) พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัย

สำคัญระหว่างจำนวนของ circulating B cells ที่ช่วงเริ่มต้นและความรวดเร็วในการขจัด antibody ออกจากกระแสเลือดหลังการบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งแรก

จากการศึกษาทั้งสองรายงานนี้ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ในรายงานที่ 2) ได้แก่ ใช้ระดับที่ 1 หรือ 2 พบร้อยละ 84 อาการหนาวสั่นพบร้อยละ 51 คลื่นไส้พบร้อยละ 34 และ ปวดศีรษะพบร้อยละ 26 โดยเป็นหลังจากการบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งแรกและพบน้อยลงในการบริหารยาทางหลอดเลือดดำครั้งต่อ ๆ ไป และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงเลยหลังการบริหารยาครั้งหลัง ๆ ผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาพบไม่รุนแรง ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 2 ที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำหรือเกล็ดเลือดต่ำในระดับที่ 3 หรือ 4

การศึกษาทั้งสองรายงานนี้ถือเป็นพื้นฐานในการรับรองยานี้อย่างรวดเร็ว (fast-track approval) จากองค์การอาหารและยา สำหรับใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา การศึกษาที่ตามมาหลังจากนั้นอีกหลายรายงานเป็นการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับบทบาทของ rituximab ในด้านอื่น ๆ ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง

#### การรักษาด้วย anti-CD20 antibody ร่วมกับยาเคมีบำบัดในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

Czuczman และคณะรายงานครั้งแรกเกี่ยวกับผลการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด<sup>(10)</sup> ในรายงานนี้ ผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low-grade หรือ follicular B-cell NHL ทั้งที่วินิจฉัยใหม่ และกลับเป็นซ้ำหรือดื้อยาที่มี CD20-positive โดยได้รับยาเคมีบำบัด CHOP (cyclophosphamide doxorubicin vincristine และ prednisone) 6 ครั้ง ทุก 3 สัปดาห์ร่วมกับ rituximab 6 ครั้ง โดยการบริหารยา rituximab ทางหลอดเลือดดำสองครั้งแรก จะให้ก่อนยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ยาครั้งที่สามและสี่จะให้ระหว่างยาเคมีบำบัดรอบที่ 3 ถึงรอบที่ 5 และยา rituximab สองครั้งสุดท้ายให้หลังจากยา

เคมีบำบัดสิ้นสุด การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนรวม 40 ราย

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat เท่ากับร้อยละ 95 โดยเป็นการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 55 และการตอบสนองบางส่วนร้อยละ 40 (ผู้ป่วย 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาถูกถอนออกจากการศึกษาก่อนที่จะได้รับการรักษาอื่น ๆ ต่อ) มัชยฐานของระยะเวลาที่จะตอบสนอง (median time to response) คือ 47 วันโดยมัชยฐานของระยะเวลาที่ติดตาม คือ 29 เดือน ระยะเวลาของการตอบสนองอยู่ระหว่างการติดตาม ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำ ผอมร่างและคลื่นไส้ซึ่งเกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัด ผลข้างเคียงที่เกิดจากยา rituximab ที่พบบ่อยเกิดขึ้นระหว่างการให้ยาดังได้กล่าวมาแล้ว สรุปจากรายงานนี้ว่ายา rituximab เพิ่มประสิทธิผลในการรักษาเมื่อให้ร่วมกับ CHOP โดยไม่เพิ่มผลข้างเคียงที่รุนแรง รายงานก่อนหน้านี้นี้เกี่ยวกับการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent lymphoma ก็พบว่าให้ผลการตอบสนองที่ดีมาก ดังนั้นการศึกษาที่ต้องทำต่อ คือ การศึกษา rituximab ในการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trials)

#### การรักษาด้วย anti-CD20 antibody สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด aggressive lymphoma

มีการศึกษาจำนวนหนึ่งซึ่งประเมินการใช้ยา rituximab ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด aggressive lymphoma รายงานที่สำคัญโดย Coiffier และคณะประเมินยาในขนาดที่ต่างกัน 2 ขนาดในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุนแรง (aggressive) ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา<sup>(11)</sup> ผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด intermediate หรือ high-grade (WF groups D - H) ซึ่งมีการกำเริบของโรคมามากขึ้นหรือผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีและไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 28 ราย ได้รับการสุ่มให้รับการรักษาด้วยยา rituximab 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (กลุ่มที่ 1) และ 26 รายได้รับยา 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในสัปดาห์แรกตามด้วย 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรอีกเป็น

เวลา 7 สัปดาห์ (กลุ่มที่ 2) โดยผู้ป่วยร้อยละ 56 เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell (DLCL) และร้อยละ 24 เป็นชนิด mantle cell lymphoma (MCL) มัชยฐานของอายุผู้ป่วยในสองกลุ่มเท่ากับ 62.5 และ 65 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 33 ไม่สามารถรับการรักษาได้ตลอดเวลา 8 สัปดาห์เนื่องมาจากโรคกำเริบมากขึ้น (progressive disease) ผู้ป่วย 2 รายออกจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงโดยกลุ่มละ 1 ราย

จากรายงานนี้ พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม คือร้อยละ 31 (17/54 ราย) โดยผู้ป่วย 5 รายมีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) และ 12 รายมีการตอบสนองบางส่วน (partial response) และยังคงพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยสองกลุ่ม (คือร้อยละ 32 และ 31 ในกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ)

ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อนจะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา คิดเป็นร้อยละ 33 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่กลับเป็นโรคซ้ำครั้งแรก คือ ร้อยละ 41 และผู้ป่วยที่กลับเป็นโรคซ้ำครั้งที่สอง ร้อยละ 80 ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคที่มีการดื้อยาตั้งแต่แรก (primary refractory disease) และผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค (progressive disease) หลังจากมีการตอบสนองต่อการรักษามาบ้าง (partial response) มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแย่มากที่สุด คือร้อยละ 22 และร้อยละ 8 ตามลำดับ

ขนาดของก้อนมะเร็ง (tumor burden) มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาของยา rituximab ด้วย ผู้ป่วยที่ขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 เซนติเมตรจะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมากกว่า 5 เซนติเมตร (คือร้อยละ 46 และร้อยละ 17 ตามลำดับ) ใน ผู้ป่วยที่ขนาดก้อนมากกว่า 10 เซนติเมตรจะไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาเลย ผลข้างเคียงจากยาในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันจากรายงานนี้ผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุเป็นที่น่าพอใจมาก การประเมินผลการใช้ยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังอยู่ระหว่างการศึกษา

การรักษาด้วย anti-CD20 antibody ตามหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ป่วยเอง (Autologous Bone Marrow Transplant)

การศึกษาในช่วงเริ่มแรกเกี่ยวกับ rituximab ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ป่วยเองมาก่อนค่อนข้างให้ผลการตอบสนองที่ดีมากจนน่าแปลกใจ และการศึกษาต่อมาโดย Tsai และคณะ เกี่ยวกับการรักษาด้วยยา rituximab ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด aggressive โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น DLCL 7 รายที่มีการลุกลามของโรคหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีเช่นกัน<sup>(12)</sup> ผู้ป่วยทั้ง 7 รายมีการตอบสนองต่อการรักษาใน 1 ถึง 2 รอบของยาและพบผลข้างเคียงน้อยมาก ผลการรักษาจากรายงานนี้มีความน่าสนใจมากโดยเฉพาะให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยหลายรายที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (autologous bone marrow transplantation) ซึ่งทนต่อยาเคมีบำบัดต่อไปไม่ได้แล้ว อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อยืนยันผลการรักษาข้างต้นต่อไป

**ข้อมูลใหม่จากการประชุมของสมาคมมะเร็งวิทยาแห่งสหรัฐอเมริกา (ASCO) ปีคศ. 2000 ในการรักษาด้วย anti-CD20 antibody สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง**

ข้อมูลจากการประชุมสมาคมมะเร็งวิทยาแห่งสหรัฐอเมริกาครั้งที่ 36 ซึ่งจัดขึ้น ณ เมืองนิวยอร์ก สหพันธรัฐอเมริกา มีรายงานการใช้ monoclonal antibodies ในการรักษามะเร็งหลาย ๆ ชนิด รวมทั้งในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่

การรักษาด้วย rituximab ในการเป็นการรักษาตั้งแต่แรก (initial therapy) สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent

เนื่องจากการตอบสนองที่ดีและผลข้างเคียงที่น้อยของการรักษาด้วย anti-CD20 ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กลับเป็นซ้ำและที่ดื้อยา (refractory) ชนิด indolent ทำให้มีเหตุผลพอเพียงที่จะ

ศึกษาการใช้ยา rituximab ในการรักษาครั้งแรก (first-line therapy) มีการศึกษาที่ตอบคำถามนี้อย่างน้อยสองการศึกษา

รายงานที่ 1 โดย Gutheil และคณะ ได้รายงานผู้ป่วย 20 รายเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low-grade หรือ follicular ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab เป็นการรักษาครั้งแรก (first-line therapy)<sup>(13)</sup> โดยผู้ป่วยได้รับยา 4 สัปดาห์ติดต่อกันในขนาดสัปดาห์ละ 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมเท่ากับร้อยละ 50 และผลข้างเคียงน้อยระยะเวลาการตอบสนองยังไม่สามารถตัดสินได้

รายงานที่สองที่คล้าย ๆ กันโดย Hainsworth และคณะรายงานการใช้ยา rituximab เป็น first-line ในผู้ป่วย 64 ราย<sup>(14)</sup> พบอัตราการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับร้อยละ 60 (อัตราการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์เท่ากับร้อยละ 19) โดยพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับร้อยละ 64 ในรายที่เป็น small lymphoid NHL แต่อัตราการตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับร้อยละ 12 ในรายที่เป็นมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา (relapsed/refractory)

จากสองรายงานนี้แสดงให้เห็นว่า rituximab มีบทบาทในการเป็นทางเลือกแทนยาเคมีบำบัดในการรักษาตั้งแต่แรกวินิจฉัยในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent การตีพิมพ์เผยแพร่ผลสุดท้ายของสองรายงานนี้จะช่วยในการกำหนดบทบาทที่ชัดเจนของยา rituximab ในฐานะเป็นการรักษาครั้งแรก (first-line therapy) ในอนาคต

**การรักษาด้วยยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (Rituximab and chemotherapy cocktails)**

รายงานจำนวนหนึ่งจากการประชุม ASCO เกี่ยวกับการใช้ยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่ สูตร EPOCH (ยา etoposide ยา vincristine ยา doxorubicin ที่ให้หยุดทางหลอดเลือดดำ และยา cyclophosphamide ที่ให้โดยการฉีด) สูตร CVP (ยา cyclophosphamide ยา vincristine และ prednisone)

และสูตร CDE (ยา cyclophosphamide ยา doxorubicin และยา etoposide)<sup>(15-17)</sup> รายงานเบื้องต้นพบว่ายา rituximab สามารถให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลายสูตรได้ โดยมีผลข้างเคียงไม่มากและให้ผลการตอบสนองที่ดี การประเมินผลขั้นสุดท้ายอยู่ระหว่างการดำเนินการ

**การรักษาด้วยยา rituximab ตามหลังการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high-dose therapy) และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplantation)**

การศึกษาโดย Horwitz และคณะ แห่งมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด ได้รายงานผลเบื้องต้นของการใช้ยา rituximab ตามหลังการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high-dose therapy) และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (autologous peripheral blood stem cell transplantation)<sup>(18)</sup> ในผู้ป่วย 24 ราย ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent และ aggressive ที่เป็นชนิด B-cell โดยให้ยา rituximab 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรทุกสัปดาห์ สัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้ง ติดต่อกันโดยเริ่มให้ ณ วันที่ 40 หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดและให้ซ้ำได้มากกว่า 4 ครั้งเป็นเวลา 180 วัน ระยะเวลาการติดตามยังสั้นเกินไปในการประเมินผลการรักษา แต่พบว่ามีเพียง 3 รายที่มีการกลับเป็นซ้ำ (relapsed) ที่มีระยะเวลาการติดตาม 10 เดือน และพบว่าการใช้ยา rituximab หยุดทางหลอดเลือดดำมีผลข้างเคียงน้อย พบผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงระดับที่ 3 หรือ 4 เพียง 1 ราย

ผลข้างเคียงจากยาที่พบโดยไม่คาดคิด (unexpected adverse event) คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระยะล่าช้า (delayed neutropenia) ซึ่งพบประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย คือ 12/24 ราย คิดเป็นจำนวน 20 ครั้ง (20 episodes) ของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับที่ 3 หรือ 4 (grade 3 or 4 neutropenia) แต่ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถฟื้นตัวจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ อัตราการติดเชื่อไม่เพิ่มขึ้นจากที่พบในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดปกติเป็นเวลา 6 เดือนไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีการฟื้นตัวของเซลล์ (B-cell recovery) และใช้เวลา 1 ปีมีเพียง 3 ใน 11 ราย ที่มีการฟื้นตัวของเซลล์ (B-cell recovery) ผลของยา

rituximab ต่อการสร้างภูมิคุ้มกันใหม่ (immune reconstitution) กำลังอยู่ระหว่างการประเมิน ขณะนี้ยังต้องการการศึกษาติดตามในระยะยาวก่อนจะสรุปการใช้ยา rituximab ในกรณีนี้

### การใช้ radioimmunoconjugates ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง

แนวคิดด้านอื่น ๆ ในการรักษาด้วย monoclonal antibody ที่น่าสนใจมากคือ การใช้ radioimmunoconjugates โดยใช้ monoclonal antibodies ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี ข้อดีของการใช้ radioimmunoconjugates ซึ่งมีการจับกับเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงมาก ทำให้มีผลต่อเซลล์ปกติค่อนข้างน้อย การกำจัดเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นจากผลของ antibody ขณะเดียวกันการฆ่าเซลล์มะเร็ง (cytotoxic activity) เป็นผลจากการฉายรังสี รังสีอนุภาคเบต้า (beta particles) มีผลในการทำลายเซลล์มะเร็งเป็นบริเวณกว้างกว่าทำให้มีผลต่อเซลล์มะเร็งข้างเคียง (adjacent cell) และสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งที่ antigen-negative ซึ่งไม่สามารถกำจัดโดย antibody อย่างเดียว การศึกษาทดลองที่ใช้ radioimmunoconjugates 2 ตัว ได้แก่ iodine-131 tositumomab และ yttrium-90 ibritumomab tiuxetan ดังรายละเอียดต่อไปนี้

#### 1. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan

Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan เป็นสารที่ประกอบด้วย

(1) murine monoclonal antibody ที่มีชื่อว่า ibritumomab ซึ่งมีเป้าหมายหลักในการรักษาอยู่ที่ CD20 antigen

(2) สารกัมมันตรังสี yttrium-90 ซึ่งจับกันอยู่โดย chelator ที่มีชื่อว่า tiuxetan

ในการศึกษาที่เป็น phase I/II ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low-grade และ intermediate grade (WF groups A-G) ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา โดยเป็นการศึกษาของ Witzig และคณะ พบว่า maximum tolerated dose เท่ากับ 0.4 mCi ต่อกิโลกรัมหรือ 0.3 mCi ต่อกิโลกรัม

ในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย<sup>(19)</sup> ผู้ป่วยได้รับ yttrium-90 ibritumomab tiuxetan หดทางหลอดเลือดดำในลักษณะเป็นผู้ป่วยนอกและพบว่ามีผลข้างเคียงน้อยมาก โดยมักเป็นผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาและฟื้นคืนกลับเป็นปกติเองได้

ที่ขนาด 0.4-mCi ต่อกิโลกรัม ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดที่ต่ำ เม็ดเลือดขาวที่ต่ำ และความเข้มข้นเลือดต่ำลง (median nadir values) คือ 50,000/mcL 1100/mcL และ 9.9 g/dL ตามลำดับผู้ป่วย 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 มี platelet nadirs น้อยกว่า 10,000/mcL และร้อยละ 27 มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte น้อยกว่า 500mcL อัตราการตอบสนองโดยรวมในการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat analysis คือ ร้อยละ 67 (เป็นอัตราการตอบสนองโดยสมบูรณ์ร้อยละ 26) อัตราการตอบสนองโดยเท่ากับร้อยละ 82 ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low-grade และร้อยละ 43 ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด intermediate-grade

ในที่ประชุม ASCO รายงานจากกลุ่มศึกษาเดียวกันเป็นการวิเคราะห์ interim เปรียบเทียบการใช้ yttrium-90 ibritumomab tiuxetan กับยา rituximab ในผู้ป่วยชนิด low-grade ที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา<sup>(20)</sup> พบว่ามีอัตราการตอบสนองโดยรวม คือ ร้อยละ 80 ในรายที่ใช้ yttrium-90 ibritumomab tiuxetan แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับอัตราการตอบสนองโดยรวมเท่ากับร้อยละ 46 ในรายที่ได้ยา rituximab ( $P < .001$ ) อัตราการตอบสนองในรายที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด (chemoresistant) และไวต่อยาเคมีบำบัด (chemosensitive) ไม่แตกต่างกัน ผลสุดท้ายของการศึกษายังต้องการติดตามต่อ

#### 2. Iodine-131 tositumomab

การใช้ radioimmunoconjugate อื่น ๆ ที่ให้ผลการรักษาที่ดี คือ iodine-131 tositumomab ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 2 (phase II study) ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low-grade ที่ดื้อยา หรือชนิด transformed low-grade B-cell พบว่าอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 57 ด้วยค่ามัธยฐานของการตอบสนอง

เท่ากับ 9.9 เดือน<sup>(21)</sup> การให้ iodine-131 tositumomab ทางหลอดเลือดดำพบว่า มีผลข้างเคียงน้อยมาก ผลข้างเคียงสำคัญคือผลทางโลหิตวิทยา โดยค่าต่ำสุด (nadir) ของเกล็ดเลือด เม็ดเลือดขาว และความเข้มข้นเลือด คือ 43,000/mcL 800/mcL และ 10.2 g/dL ตามลำดับ

ผลการศึกษาการใช้ iodine-131 tositumomab ในรายที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด follicular ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน<sup>(22)</sup> พบว่าผลการรักษานำประสิทธิผลมาก คือ อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม คือร้อยละ 97 (เป็นอัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์หรือร้อยละ 76) ด้วยมัธยฐานของระยะเวลาการติดตาม คือ 16.2 เดือน ระยะเวลาการตอบสนองยังอยู่ระหว่างการติดตาม ผลข้างเคียงไม่มาก โดยพบว่าประมาณร้อยละ 62 ของผู้ป่วยเกิด human antimouse antibodies (HAMA) แต่ส่วนใหญ่มีอาการแพ้แบบ serum sickness เพียงเล็กน้อยใน 2 สัปดาห์แรกหลังการรักษา การติดตามระยะยาวยังเป็นสิ่งจำเป็นในการประเมินการตอบสนอง ผลการศึกษาของการใช้ iodine-131 tositumomab และ yttrium-90 ibritumomab tiuxetan นั้นยังต้องติดตามต่อไป แต่อย่างน้อยขณะนี้ก็พบว่า radioimmunoconjugates จะมีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent ต่อไปในอนาคต

#### การรักษาด้วย monoclonal Antibody สำหรับโรคมะเร็งเต้านม

นอกจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งถือเป็นโรคแรกที่รักษาด้วย monoclonal antibodies แล้ว มะเร็งเต้านมถือเป็นโรคที่มีข้อมูลดีที่สุดในขณะนี้ที่ให้การรักษาได้ด้วย monoclonal antibody สิ่งนี้เป็นสิ่งที่มีข้อมูลพื้นฐานจากประสบการณ์ของทั้งผู้วิจัยทางคลินิกและแพทย์ที่ทำเวชปฏิบัติหลาย ๆ ท่านที่มีต่อยา trastuzumab ยานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.1999 เนื่องจากมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องบทบาทของยีนมะเร็ง HER-2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากขึ้นนั้นเอง HER-2(หรือที่รู้จักในนาม c-erbB-2 และ neu) เป็น

สมาชิกหนึ่งกลุ่มของ epidermal growth factor receptor ของ tyrosine kinases มันอยู่ในรูปของ heterodimer เช่นเดียวกับ epidermal growth factor receptor อื่น ๆ และมีความสำคัญในการกระตุ้นวิถีทางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (signal transduction pathway)

การมี overexpression ของ HER-2 protein ที่เกิดจากการเพิ่มขนาดของยีนนี้ (amplification of the HER-2 gene) พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วยทั้งที่เป็นระยะเริ่มแรกและระยะลุกลาม<sup>(23)</sup> นอกจากนี้ระดับของ HER-2 ที่สูงขึ้นยังเกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคที่แย่มากในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม และเกี่ยวข้องกับการตอบสนองที่ดีต่อยาเคมีบำบัด doxorubicin ในการรักษาเสริม (adjuvant setting)<sup>(24)</sup>

#### Trastuzumab

ลักษณะตามธรรมชาติของ HER-2 receptor protein ที่ผ่านผนังเซลล์ (membrane) ทำให้เป็นเป้าหมายที่สมเหตุสมผลสำหรับการรักษาด้วย monoclonal antibody Trastuzumab เป็น antibody ตัวแรกที่ออกฤทธิ์ผ่านทางโปรตีนนี้และมีการวางจำหน่าย แม้ว่าจะไม่ใช่ antibody เพียงตัวเดียวในการศึกษาทางคลินิกว่ามีผลต่อ HER-2 ก็ตาม การศึกษาใน Phase II ของยา trastuzumab ในผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน (heavily pretreated patients)<sup>(25)</sup> พบว่ายานี้มีผลการรักษาไม่ตีมากนัก โดยมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 10 ถึง 20 ข้อมูลล่าสุดที่มีการนำเสนอในการประชุม ASCO ค.ศ.2000 พบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 26 ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้เป็นการรักษาครั้งแรก (front-line therapy) สำหรับโรคที่มีการแพร่กระจายมาก (overt metastatic disease)<sup>(26)</sup>

การศึกษาก่อนคลินิก (preclinical work) พบว่าการใช้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดอาจให้ผลในแง่ additive หรือ synergy ก็ได้ ขึ้นกับชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมในการรักษาในช่วงเริ่มต้นการศึกษา พบว่า การใช้ trastuzumab ร่วมกับยา cisplatin ในรายที่ได้รับการรักษาอย่างหนักมาก่อนมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 25<sup>(27)</sup> ผล



การตอบสนองนี้ถือว่าเป็นผลการรักษาที่ promising ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษามาก่อนแล้ว แต่การศึกษายังไม่สามารถยืนยันผลการรักษาทางคลินิกที่เป็นผลสำคัญในด้านระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค (disease-free survival) หรืออัตราการมีชีวิตรอดโดยรวม (overall survival)

การศึกษาใน phase III ที่ศึกษาถึงผลจากการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab<sup>(28)</sup> โดยเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมากที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (ได้แก่ ยา doxorubicin ร่วมกับยา cyclophosphamide หรือยา paclitaxel) กลุ่มที่สองได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab ผลจากการศึกษานี้พบอย่างชัดเจนว่า การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ได้แก่ อัตราการตอบสนอง ระยะเวลาที่ล้มเหลวในการรักษา (time to treatment failure) และอัตราการมีชีวิตรอดโดยรวม (overall survival)

### การตรวจหา HER-2

ยา Trastuzumab เป็นตัวอย่างแรกของการรักษาที่เป้าหมาย คือ HER-2 เนื่องจากเป็นการรักษาที่มีเป้าหมายเฉพาะ ก็เช่นเดียวกับการรักษาอื่น ๆ นอกจากนี้จะพิจารณาเรื่องผลการรักษาแล้ว ยังต้องพิจารณาเรื่องผลข้างเคียงของยาและค่าใช้จ่าย การตรวจ HER-2 จึงเป็นสิ่งสำคัญหลักในการพิจารณาการรักษาด้วยยานี้

ขณะนี้ไม่มีวิธีการตรวจหา HER-2 ที่หลากหลายมากแต่ที่สำคัญมี 2 วิธีที่ใช้ในการตรวจตามปกติ ได้แก่ immunohistochemistry (IHC) และ fluorescence in situ hybridization (FISH) ซึ่งทั้งสองวิธีมีการศึกษาอย่างมากในมะเร็งเต้านม

การตรวจวิธีแรก คือ การตรวจทาง immunohistochemistry เพื่อหาผลผลิตทางโปรตีนของยีน HER-2 ซึ่งขณะนี้มี antibodies หลายชนิดที่ใช้ในการตรวจหา HER-2 oncoprotein และให้ผลแตกต่างกันไป การตรวจแบบ clinical trials assay (CTA) ที่ใช้ในการศึกษาของ trastuzumab trials แตกต่างจากการตรวจด้วย

HercepTest assay ที่ได้รับการรับรองในเวลาต่อมาจาก FDA การตรวจแบบ clinical trials assay (CTA) นั้นประกอบด้วยการตรวจระบบคุณภาพ (qualitative determination) โดยดูจากการติดสีของการย้อมเยื่อผิวเซลล์ (membrane staining) โดยใช้ IHC slides จะมีคะแนนให้ได้แก่ 1+ 2+ หรือ 3+ โดยถือว่าให้ผลบวกเมื่อระดับคะแนน 2+ หรือ 3+ การตรวจทาง immunohistochemistry มีการใช้กันอย่างกว้างขวางมากขึ้นและราคาในการตรวจไม่แพง แต่ค่อนข้างขึ้นอยู่กับเทคนิคการทำ tissue fixation สมรรถนะทางเทคนิค (technical performance) และการแปลผลของแต่ละบุคคลอย่างมาก

การตรวจวิธีที่สอง คือ Fluorescence in situ hybridization ซึ่งเป็นการวัดจำนวน copy ที่แท้จริงของยีน HER-2 โดยทั่วไปใช้ centromeric probe ของโครโมโซมที่ 17 และผลจะปรากฏเป็น เป็นสัดส่วน (ratio) ถ้ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 ถือว่าเป็นผลบวก แต่เนื่องจากต้องใช้เครื่องมือพิเศษทำให้ราคาแพงกว่าการใช้ IHC แต่ข้อได้เปรียบที่ว่าการตรวจนี้เป็นการตรวจเชิงปริมาณ (quantitative) และมีความหลากหลายของเทคนิคของ tissue fixation น้อยกว่าทำให้การตรวจวิธีนี้ถือเป็นการตรวจที่มาตรฐาน (gold standard)

การศึกษาล่าสุดเปรียบเทียบการตรวจแบบ IHC และ FISH ใน 3 รายงานสำคัญ พบว่าใน monotherapy trials ที่ใช้ยานี้เป็นการรักษาครั้งแรก (front-line ในการศึกษา HO650) และเป็น second หรือ third-line (ในการศึกษา HO649) และการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trial) เปรียบเทียบ ยาเคมีบำบัด อย่างเดียว กับยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab (ในการศึกษา HO648) ผลการเปรียบเทียบเหล่านี้ได้ถูกนำเสนอโดย Mass และคณะที่ประชุม ASCO ปีนี้<sup>(29)</sup> และงานประชุมวิชาการอื่นๆ การเปรียบเทียบการตรวจด้วย FISH (ใช้ Vysis PathVysion kit) กับ การตรวจทาง IHC (ใช้วิธี CTA) พบว่าไปด้วยกันได้ดี คือ ร้อยละ 82 และพบว่าเพียงร้อยละ 24 ของรายที่ตรวจได้ผล 2+ จากวิธี IHC จะให้ผลบวกถ้าตรวจด้วยวิธี FISH สิ่งนี้มีความหมายมากจากการศึกษาของ Vogel's ที่ใช้ยานี้เป็น

front-line monotherapy พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเป็นผู้ป่วยเฉพาะที่ให้ผล 3+ จากการตรวจด้วยวิธี IHC โดยมีอัตราการตอบสนองโดยรวมเท่ากับร้อยละ 35

การศึกษาสำคัญที่เปรียบเทียบยาเคมีบำบัดกับยา trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด พบว่า วิธีการตรวจด้วย FISH ให้ผลการทำนายในเรื่องผลการรักษาทางคลินิก (clinical benefit) ดีกว่า ในผู้ป่วยที่การตรวจด้วย FISH ให้ผลบวก พบว่าในรายที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 27 เท่านั้นขณะที่ในรายที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยา trastuzumab มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 54 ในทางตรงกันข้าม ในผู้ป่วยที่การตรวจด้วย FISH ให้ผลลบมีอัตราการตอบสนองไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 39 และร้อยละ 41 ตามลำดับ การตรวจด้วยวิธี FISH ยังทำให้เห็นความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอด (survival curves) ได้ดีกว่า โดยพบว่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอด (median survival) ของรายที่มีผลการตรวจ FISH ให้ผลบวกที่ได้รับยาทั้งสองอย่าง คือ 27 เดือน เทียบกับ รายที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวคือ 18 เดือน ในขณะที่การตรวจด้วย IHC มัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอด คือ 25 เดือนและ 20 เดือน ตามลำดับ

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาใหม่ล่าสุดเกี่ยวกับการตรวจทั้งสองวิธีข้างต้นเปรียบเทียบกัน<sup>(30)</sup> ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร JCO ปี 2000 เป็นการศึกษาโดย Slamon และคณะ พบว่า การตรวจด้วยวิธี IHC และ FISH ไม่ไปด้วยกันนักโดยการตรวจ IHC (HerceptTest) มีความไวมากเกินไป และสามารถให้ผลตรวจเป็นผลบวกลงได้ โดยพบว่ากลุ่มที่ให้ผลตรวจเป็นผลลบจากการตรวจด้วยวิธี FISH นั้น มีส่วนหนึ่งคือร้อยละ 6.6 ให้ผลบวกจากการตรวจด้วยวิธี IHC แต่มีอัตราการมีชีวิตรอดเหมือนกับกลุ่มที่การตรวจ IHC และ FISH ให้ผลลบทั้งคู่ ซึ่งบ่งชี้ว่าการตรวจด้วยวิธี FISH มีความหมายในการตรวจหา HER-2 และบอกพยากรณ์โรคได้ดีกว่า

เมื่อดูจากข้อมูลรวมกันทั้งหมด พบว่าการตรวจด้วยวิธี FISH มีความหมายมากกว่าการตรวจด้วยวิธี IHC ในการตรวจหา HER-22 และบอกพยากรณ์โรคได้ดีกว่า

สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบผลบวกตั้งแต่ 2+ ลงมาจากวิธี IHC ไม่มีเหตุผลเพียงพอในการให้ยา trastuzumab ถ้าผลการตรวจ FISH ไม่ได้ให้ผลบวก

### แนวทางในอนาคตในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมด้วย monoclonal antibody

Trastuzumab เป็น monoclonal antibody ตัวแรกที่ใช้ในทางคลินิกในมะเร็งเต้านม และปัจจุบัน มี monoclonal antibodies ใหม่ ๆ หลายตัวที่ได้รับการพัฒนาในการรักษา มะเร็งเต้านมและมะเร็งอื่น ๆ โดย monoclonal antibodies ใหม่ตัวแรกที่ใช้ในการรักษา มะเร็งเต้านม คือ recombinant humanized monoclonal antibody ต่อ vascular endothelial growth factor (rhuMAb VEGF) antibody นี้ จะจับกับ isoforms ของ VEGF ทั้งหมดและจัดอยู่ในกลุ่มของสารต้านการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenic agents)

Sledge และคณะ<sup>(31)</sup> ได้ทำการศึกษาระยะที่ 2 (phase II) ของการใช้ rhuMAbVEGF โดยใช้สารนี้ทั้งสองขนาด คือ 3 และ 10 มิลลิกรัมต่อโลกรัม พบว่าทั้งสองขนาดมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและสามารถทำให้โรคคงที่ได้นานขึ้น (prolonged stabilization of disease) การศึกษาติดตามระยะที่ 3 (phase III trials) ในโรคระยะแพร่กระจาย กำลังได้รับการศึกษาอยู่

### สรุป

อนาคตของ monoclonal antibodies ในการรักษา มะเร็งมีความสดใสมาก ยาทั้งสองตัว ได้แก่ rituximab และ trastuzumab ได้รับการรับรองถึงบทบาทในการรักษา มะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองและมะเร็งเต้านมตามลำดับ และกำลังได้รับการศึกษาใหม่เพิ่มเติมอยู่เรื่อย ๆ การใช้ radio-immunoconjugates กำลังได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองต่อไปและในอนาคตอันใกล้จำนวนของ monoclonal antibodies จะมีการผลิตออกมาเพิ่มมากขึ้นในฐานะเป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่ได้ผลดี ซึ่งกำลังได้รับการศึกษาอยู่อย่างต่อเนื่อง

อ้างอิง

1. Kohler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* Aug 7; 256(5517): 495 - 7
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998 Jan-Feb; 48(1): 6 - 29
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982 May 15; 49(10):2122 - 35
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Gleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters G. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994 Sep 1; 84(5): 1361 - 92
5. Taji H, Kagami Y, Okada Y, Andou M, Nishi Y, Saito H, Seto M, Morishima Y. Growth inhibition of CD20 positive B lymphoma cell lines by IDEC-C2B8 anti-CD20 monoclonal antibody. *Jpn J Cancer Res* 1998 Jul; 89(7): 748 - 56
6. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, Levy R. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994 Oct; 84(8): 2457 - 66
7. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, Varries C, Rosenberg J, Levy R. Idéc-C2b8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1997 Oct; 15(10): 3266 - 74
8. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Shilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 Sep; 90(6): 2188 - 95
9. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link B, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Hevman MR, Bence-Bruckler I. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998 Aug; 16(8): 2825 - 33
10. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D. Treatment of patients with low-grade lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999 Jan; 17(1): 268 - 76
11. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998 Sep; 92(6): 1927 - 32
12. Tsai DE, Moore H, Hardy C, Porter D, Loh E, Vaughn D, Luger S, Schuster S, Stadmauer E. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for progressive intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma after high-dose therapy and autologous peripheral stem cell

- transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999 Sep; 24(5): 521 - 6
13. Gutheil JC, Finucane D, Rodriguez R. Phase II study of rituximab (rituxan) in patients with previously untreated low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 79).
14. Hainsworth JD, Burris HA, Morrissey LH. Rituximab as initial therapy for patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 178D).
15. Tirelli Umberto, Sparano JA, Hopkins U. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) plus the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 170).
16. Gutierrez ME, Grossbard ML, Little RF. Dose-adjusted epoch chemotherapy (CT) and rituximab (EPOCH-R): an effective regimen in poor prognosis aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 95).
17. Carcia-Conde J, Conde E, Sierra J. Rituximab (IDEC-C2B8) and CVP chemotherapy in follicular or low grade B-cell lymphoma after relapse: results after 6 months of follow-up. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 96).
18. Horwitz, SM, Breslin S, Negrin RS. Rituximab following high-dose chemotherapy and autografting in B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL): preliminary results of a phase I-II trial. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 195).
19. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N. Phase I/II trial of IDEC-Y2B2 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999 Dec; 17(12): 3793-803
20. Witzig TE, Leigh BR, Gordon LI. Interim results from a prospective randomized controlled trial comparing zevalin radioimmunotherapy to rituximab immunotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL): resistance to prior chemotherapy vs. response rate). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 105).
21. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, Zelnitz AD, Tidmarsh GF. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low - grade and transformed low - grade B - cell non -Hodgkin's lymphomas. *J*

- Clin Oncol. 2000 Mar; 18(6): 1316 - 23
22. Kaminsk MS, Estes J, Tuck M. Iodine I-131 tositumomab therapy for previously untreated follicular lymphoma. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 11).
23. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987 Jan 9; 235(4785): 177 - 82
24. Ravdin PM, Green S, Albain KS. Initial report of the SWOG biological correlative study of C-erb-B-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAFT with tamoxifen (T) alone. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 34<sup>th</sup> Annual Meeting; May 16-19, 1998; Los Angeles, California. (Abstract 374).
25. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy NJ. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 34<sup>th</sup> Annual Meeting; May 16-19, 1998; Los Angeles, California. (Abstract 376).
26. Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D. First-line, non-hormonal, treatment of women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer with herceptin (trastuzumab, humanized anti-HER2 antibody). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36<sup>th</sup> Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 275).
27. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, Baly D, Baughman SA, Twaddell T. Phase II study receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. J Clin Oncol 1998 Aug; 16(8): 2659 - 71
28. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 34<sup>th</sup> Annual Meeting; May 16-19, 1998; Los Angeles, California. (Abstract 377).
29. Mass RD, Sanders C, Charlene K. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the herceptin pivotal trials. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 291).
30. Pauletti G, Dendekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, Slamon DJ. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. J Clin Oncol. 2000 Nov; 18(2): 3651 - 64

31. Sledge G, Miller K, Novotny W. A phase II trial of single - agent rhumab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) in patients with relapsed metastatic breast cancer. Program

and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36<sup>th</sup> Annual Meeting; May 20-23, 2000; New Orleans, Louisiana. (Abstract 5C).

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “การใช้ monoclonal antibodies ในการรักษามะเร็ง” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่า ถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้วใส่ชื่อพร้อมของเปล่า (ไม่ต้องติดแสตมป์) จ่าหน้าซองถึง ตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณาธิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

จุฬาลงกรณ์เวชสารขอสงวนสิทธิ์ที่จะส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง อย่างเป็นทางการดังกล่าวแล้วข้างต้น สำหรับท่านที่เป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารเท่านั้น สำหรับ ท่านที่ยังไม่ เป็นสมาชิกแต่ถ้าท่านสมัครเข้าเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารสำหรับวารสารปี 2545 (เพียง 200 บาท ต่อปี) ทางจุฬาลงกรณ์เวชสารยินดีดำเนินการส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองให้ตั้งแต่นี้ (กันยายน 2544) จนถึงฉบับเดือน ธันวาคม 2545

### คำถาม - คำตอบ

1. Monoclonal antibodies มีเป้าหมายสำคัญหลากหลายในการรักษามะเร็งได้แก่
  - ก. CD20 antigen
  - ข. epidermal growth factor receptor
  - ค. vascular endothelial growth factor
  - ง. ถูกทุกข้อ



คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “การใช้ monoclonal antibodies ในการรักษามะเร็ง”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 45 ฉบับที่ 9 เดือนกันยายน พ.ศ. 2544

1.  ก  ข  ค  ง
2.  ก  ข  ค  ง
3.  ก  ข  ค  ง

4.  ก  ข  ค  ง
5.  ก  ข  ค  ง
6.  ก  ข  ค  ง

2. Monoclonal antibody ตัวแรก ที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ในการรักษามะเร็ง คือ
- ก. rituximab (mabthera)
  - ข. iodine- 131 tositumomab
  - ค. trastuzumab (herceptin)
  - ง. yttrium- 90 ibritumomab tiuxetan
3. อัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ต่ำอย่างชัดเจนใน low-grade หรือ follicular B- cell lymphoma ที่มี การกลับเป็นซ้ำหรือดื้อยา พบในรายดังต่อไปนี้ ยกเว้นข้อใด
- ก. รายที่เป็น small lymphocytic histology
  - ข. รายที่มีการลุกลามของโรคเข้าไขกระดูก (bone marrow involvement)
  - ค. รายที่มีตำแหน่งของรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal sites) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2
  - ง. รายที่มี *bcl-2* gene rearrangement
4. การมี Overexpression ของ HER-2 protein ที่เกิดจากการเพิ่มขนาดของยีน HER-2 พบว่ามีความ เกี่ยวข้องกับ
- ก. พยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วยที่เป็นระยะเริ่มแรก
  - ข. พยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วยที่เป็นระยะลุกลาม
  - ค. การตอบสนองที่ดีต่อยาเคมีบำบัดที่มี doxorubicin อยู่เป็นการรักษาเสริม (adjuvant setting)
  - ง. ถูกทุกข้อ
5. วิธีการตรวจหา HER-2 ที่ถือเป็นการตรวจที่เป็น gold standard คือ
- ก. HercepTest assay
  - ข. clinical trials assay (CTA)
  - ค. fluorescence in situ hybridization (FISH)
  - ง. ถูกทุกข้อ
6. ข้อใดถูกต้อง
- ก. การตรวจด้วยวิธี FISH มีความหมายมากกว่าการตรวจด้วยวิธี IHC ในการตรวจหา HER-2 และ บอกพยากรณ์โรคได้ดีกว่า
  - ข. สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบผลบวกแม้ 1+ จากวิธี IHC ก็มีเหตุผลเพียงพอในการให้ยา trastuzumab
  - ค. การตรวจ IHC (HercepTest) มีความจำเพาะสูงมากและไม่สามารถให้ผลบวกลงได้เลย
  - ง. การตรวจด้วยวิธี IHC ทำให้เห็นความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอด (survival curves) ได้ดีกว่า

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร  
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330