

บทบรรณาธิการ

Treatment of Multiple Myeloma: From Bench-to bedside

วีระศักดิ์ นวาวรงค์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรค Multiple myeloma เป็นโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นจาก post-germinal mature B cell ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ plasma cell ในไขกระดูก มีระดับ monoclonal immunoglobulin ในซีรัมและในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมาก เป็นผลให้ immunoglobulin ชนิดปกติสร้างได้ลดลง ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง มีภาวะพร่องของกระดูก มีการติดเชื้อได้ง่าย เกิดปัญหาแทรกซ้อนทางไต เป็นต้น โรคนี้พบได้ร้อยละ 10 ของมะเร็งทางโลหิตวิทยา และร้อยละ 1 ของโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้น แม้ว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาในระยะแรก แต่ก็มักจะมีการคืนกลับของโรคเกือบทุกราย ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์มะเร็งที่ผ่านการรักษาจะเกิดการดื้อต่อสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้กันทั่วไป ทำให้ผู้ป่วยจะมี median survival โดยเฉลี่ย 3 ปี แต่เมื่อรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีขนาดสูงมากขึ้น แล้วตามด้วยการทำ autologous stem cell transplant จะทำให้ median survival นาน 4 ถึง 5 ปี

ในปัจจุบันความเข้าใจใน biology ของ multiple myeloma มีมากขึ้น พบว่า ปฏิสัมพันธ์(interaction) ระหว่าง myeloma cell กับ bone marrow stromal cell (BMSC) และ extracellular matrix ร่วมกับ adhesion molecules และ cytokine ที่เกิดขึ้น เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดโรค multiple myeloma ซึ่ง cytokine ตัวที่สำคัญมากคือ interleukin-6 (IL-6) การเพิ่มขึ้นอย่างมากของ IL-6 เกิดจากการกระตุ้นผ่าน nuclear factor KB (NF- KB) pathway มีผู้พบว่าในโรค multiple myeloma มีระดับของ NF KB เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ระดับ IL-6 เพิ่มสูงขึ้น ทำให้เซลล์มี proliferation และ survival เพิ่มขึ้น เกิดการยับยั้ง dexamethasone-induced apoptosis ของ myeloma cells นอกจากนี้มีการหลั่ง VEGF (vascular endothelial growth factor) เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะ angiogenesis ตามมา นอกจากนี้ ปฏิสัมพันธ์ระหว่าง myeloma cell กับ BMSC ยังมีผลต่อ cytokine ตัวอื่นๆเช่น IL-1 β และ tumor necrosis factor α (TNF- α) โดย TNF- α ที่หลั่งเพิ่มขึ้น จะทำให้ expression ของ adhesion molecule เพิ่มขึ้น เป็นผลให้เกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่าง myeloma cell กับ BMSC เพิ่มขึ้นอีก

ในการรักษาโรค multiple myeloma ด้วยยาเคมีบำบัดทั่วไปนั้น ฤทธิ์ยาจะมีผลทำให้เซลล์มะเร็งตายโดยกระบวนการที่กระตุ้นผ่าน apoptotic pathway ที่สำคัญคือ death receptor pathway โดยผ่าน caspase-8 และ mitochondrial pathway โดยผ่าน caspase-9 สำหรับกรณีที่ myeloma cell เกิดการดื้อยาทำให้ cell ไม่เกิด apoptosis เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดนั้น เนื่องจากปฏิสัมพันธ์ระหว่าง myeloma cell กับ BMSC และ extracellular matrix ทำให้เกิดการ expression เพิ่มขึ้นของ Fas-associated death domain-like interleukin-1-beta-converting enzyme-inhibitory protein long form (FLIPL) ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง caspase-8 ใน cytoplasm โดยที่ FLIPL จะแย่งที่กับ Fas Associated protein with Death Domain(FADD) เพื่อจับกับ caspase 8 เป็นผลให้ myeloma cell ไม่เกิด apoptosis ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า cell adhesion-mediated drug resistance ที่กล่าวมานี้จึงเป็นคำอธิบายที่ว่าทำไมเราไม่สามารถจะรักษาโรค MM ให้หายขาดได้ด้วยสูตรยาที่ใช้กันทั่วไป

ในปัจจุบันความเข้าใจในบทบาทของ NF KB ซึ่งเป็น transcription factor ที่สำคัญมากในเซลล์ในพยาธิสภาพกำเนิดของโรค multiple myeloma มีมากขึ้นโดยพบว่า myeloma cells และ bone marrow stromal cells ของผู้ป่วย multiple myeloma นั้น จะมี activity ของ NF- KB เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ bone marrow cells ปกติ นอกจากนี้ยังพบอีกว่า myeloma cell lines ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดนั้น มี activity ของ NF- KB เพิ่มขึ้นมากกว่า myeloma cell lines ที่ไวต่อยาเคมีบำบัด ตามปกติ NF- KB ใน cytoplasm นั้นจะถูกตัวยับยั้งคือ I KB เกาะอยู่ การที่ proteasome สามารถทำลาย I KB ส่งผลให้ NF- KB เป็นอิสระสามารถเคลื่อนที่ไปยัง nucleus เกิด upregulation ของโปรตีนที่ส่งเสริม การเจริญเติบโต และ survival ของเซลล์ และยับยั้งกระบวนการ apoptosis ตลอดจนมีผลต่อ expression ของ adhesion molecules นอกจากนี้ ยังเห็นแนวโน้มให้ myeloma cell เกิดการดื้อขึ้น จากความรู้ดังกล่าว จึงมีการพัฒนายาใหม่ๆ ที่เป็น targetes therapy เช่น thalidomide และ bortezomib สำหรับยา bortezomib หรือ PS 341 นั้นเป็น boronate proteo-

some inhibitor ซึ่งสามารถยับยั้ง 26S proteasome ซึ่งถือเป็น multi catalytic proteinase complex ที่มีบทบาทสำคัญในการกำจัดโปรตีน ที่เสียหายหรือไม่จำเป็น โดยเฉพาะโปรตีนที่ควบคุม cell cycle progression, signal transduction, gene expression, apoptosis, immune response และ angiogenesis โดยโปรตีนเหล่านี้จะถูกติดฉลากด้วย polyubiquitin และถูกนำไปกำจัดที่ proteasome สำหรับยา bortezomib นั้นมี affinity สูง และมีความจำเพาะต่อ catalytic activity ของ proteasome จึงทำให้ IKB ไม่ถูกกำจัดออกไปและสามารถทำหน้าที่ยับยั้งการ activation ของ NF- κ B ดังนั้น bortezomib ซึ่งสามารถยับยั้ง activity ของ proteasome เป็นผลให้ NF- κ B ไม่มีอิสระ จึงเกิด apoptosis ของ primary และ drug-resistant myeloma cell lines โดยการรบกวนต่อ caspase-dependent pathway หรือ down regulation ของ IL-6 และ upregulation ของ p53 ตลอดจน cell cycle inhibitor p27 นอกจากนี้ bortezomib ยังสามารถยับยั้งการเกาะของ myeloma cell กับ bone marrow stromal cells ลดการเกิด angiogenesis และการเกิด transcription ตลอดจนยับยั้งการหลั่งของ cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวน ของเซลล์ การอยู่รอดของเซลล์ และการ migration ของ myeloma cell รวมทั้ง cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการ angiogenesis ในไขกระดูก ยา bortezomib ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis ใน myeloma cells ที่ดื้อยาโดยผ่าน mitochondrial และ Fas/caspase-8-dependent apoptotic pathway นอกจากนี้ยายังยับยั้งกระบวนการซ่อมแซม DNA ที่เสียหาย และยังกระตุ้น p53 โดยกระบวนการ phosphorylation และสามารถกำจัด murine double minute 2 (MDM2) ซึ่งเป็นตัวจับ p53 เพื่อพาไปกำจัดที่ proteasome จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่ามี synergism ระหว่าง bortezomib กับ dexamethasone, melphalan และ doxorubicin ทั้งเซลล์ที่ไวและดื้อต่อยาเคมีบำบัด เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง แล้วตามด้วย autologous stem cell transplantation (ASCT) ถือเป็น gold standard สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุน้อย จากการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็งที่ลดลงมากจากการได้รับยาเคมีบำบัดในระยะ induction ก่อนทำ transplantation จะมีความสำคัญต่อ complete response (CR) และ very good partial response (VGPR) ที่ได้รับหลังการทำ stem cell transplantation ดังนั้น CR บวก VGPR ที่ได้รับในระยะ induction จะส่งผลถึงผลลัพธ์ที่ได้รับหลังจากการทำ stem cell transplantation เนื่องจากปัจจุบันมีมาตรฐาน myeloma หลายชนิดที่มีประสิทธิภาพมากเช่นยาในสูตร

bortezomib-based และยากลุ่ม immunomodulatory drugs เช่น thalidomide และ lenalidomide ซึ่งสามารถจะทำให้ผู้ป่วย multiple myeloma เกิด CR ในเปอร์เซ็นต์ที่สูงขึ้น ทั้งในผู้ป่วยที่ relapse และ refractory หรือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ จึงทำให้ยาในสูตร vincristin, doxorubicin และ dexamethasone (VAD) ที่ใช้รักษาก่อนทำ transplantation ถูกแทนที่ด้วยยาใหม่ๆ เหล่านี้ พบว่า bortezomib ที่ให้เดี่ยวๆ สามารถมี response rate ได้ร้อยละ 35 ถึง 50 และพบ CR ร้อยละ 9 ในผู้ป่วย relapsed/refractory multiple myeloma และจาก subgroup analysis พบว่าการเพิ่มยา dexamethasone จะทำให้การตอบสนองมีเปอร์เซ็นต์ที่สูงขึ้น มีผู้พบว่าการให้ bortezomib ร่วมกับ dexamethasone จะทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์กัน ได้มีการนำยา bortezomib มาใช้ร่วมกับยา dexamethasone ในการ induction ก่อนทำ transplantation พบว่าการตอบสนองร้อยละ 66 และมี CR สูงถึงร้อยละ 21 ในวารสารฉบับนี้ได้รายงานการนำ bortezomib มาให้ร่วมกับ dexamethasone มาใช้รักษาผู้ป่วย multiple myeloma ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ ก่อนที่จะทำ transplantation พบว่ามี CR สูงถึงร้อยละ 43 หลังจากให้ bortezomib ร่วมกับ dexamethasone 4 cycle และยาในสูตรนี้ไม่มีผลเสียต่อการทำ stem cell mobilization และทำให้ร้อยละของ CR หลังการทำ stem cell transplantation สูงถึงร้อยละ 53 แสดงให้เห็นว่ายา proteasome inhibitor เป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วย multiple myeloma ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ เพื่อเตรียมผู้ป่วยก่อนทำ stem cell transplantation และเมื่อร้อยละของ CR สูงก็จะส่งผลให้การตอบสนองต่อการทำ stem cell transplantation สูงขึ้น และมี 2 year overall survival สูงถึงร้อยละ 73

เอกสารอ้างอิง

1. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome Inhibition As a Novel Therapeutic Target in Human Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:630-9.
2. Lia Z, Chena H, Campbella RA, Bonavidab B, et al. NF- κ B in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma *Current Opinion in Hematology* 2008;15:391-9.
3. Harousseau J. Bortezomib in multiple myeloma: treatment approach and outcomes *EJC Supplements* 2004;2:12-7.
4. Field-Smith A, Morgan GJ, Davies FE. Bortezomib in the treatment of multiple myeloma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2:271-9.
5. Merchionne F, Perosa F, Dammacco F. New therapies in multiple myeloma. *Clin Exp Med* 2007;7:83-97.

6. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of an IFM phase II study. *Haematologica* 2006;91:1498-505.
7. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
8. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-72.
9. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.
10. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib continues demonstrates superior efficacy compared with high dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Updated results of the APEX trial. *Blood* 2005;106:715,(suppl, abstr 2547).
11. Na Nakorn T, Watanaboonyongcharoen P, Niparuck P, Chancharunee S Intragumtornchai T. Bortezomib plus dexamethasone as the induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients: a phase II study in Thai patients. *J Hematol and Transf Med* 2008;18:119-27.