

ย่อวารสาร

การใช้ statin และพยากรณ์โรคในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse Large B Cell Lymphoma และ Follicular Lymphoma ที่รักษาด้วย Rituximab

Grzegorz S. Nowakowski, Matthew J. Maurer, Thomas M. Habermann, et al. J Clin Oncol 2010;28:412-7.

เนื่องจาก statin เป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงโดยออกฤทธิ์ยับยั้งและแย่งจับ HMG-CoA reductase ทำให้ mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลลดลง ผู้ใหญ่ชาวอเมริกันประมาณ 1 ใน 10 คนใช้ statin และในผู้สูงอายุมากกว่า 60 ปีมีอัตราการใช้สูงถึง 1 ใน 4

ก่อนหน้านี้ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า statin อาจมีฤทธิ์ต้านมะเร็งผ่าน 2 กลไก คือ

1. ลดการเติมหมู่ไขมันเข้าไปในโปรตีน (protein prenylation) ซึ่งเป็นส่วนช่วย signal transduction protein ให้จับกับผนังเซลล์และถ่ายทอดสัญญาณได้ดี ดังนั้น statin จึงทำให้การแบ่งตัวของมะเร็งลดลง
2. ยับยั้ง lipid raft ซึ่งเป็นส่วนของเยื่อพิวเซลล์ที่มี cholesterol และ sphingolipid ปริมาณมาก มีหน้าที่ควบคุม signal transduction ทำให้การถ่ายทอดสัญญาณสำหรับการเกิดมะเร็ง ลดลงเช่นกัน

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาสำคัญที่พบว่า statin ชัดขวางการจับของ rituximab กับ CD20 บนผิวของเซลล์ lymphocyte และอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาในการทำลายเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองผ่าน antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) และ complement-mediated cell lysis ลดลง และยังมีการศึกษาสนับสนุนว่าเมื่อแยก B-lymphocyte ปกติของคนที่ได้ statin พบว่าการจับกับ rituximab ลดลง

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางคลินิกว่า statin ลดหรือเพิ่มประสิทธิภาพของ rituximab ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กิน (NHL) ดังนั้นการศึกษานี้จึงรายงานการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าวิเคราะห์ผลของ statin ต่อประสิทธิภาพของการรักษา NHL ด้วย rituximab ในชาวอเมริกัน อายุมากกว่า 18 ปี แรกวินิจฉัยว่าเป็น diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) หรือ follicular lymphoma (FL) ตามเกณฑ์ของ WHO ปี 2008

จากสถาบัน University of Iowa และ Mayo Clinic ตั้งแต่ 1 กันยายน พ.ศ. 2545 - 30 มิถุนายน พ.ศ. 2550

ผลการศึกษา

ข้อมูลเบื้องต้นมีผู้ป่วยแรกวินิจฉัย DLBCL 228 คน และ FL 289 คน ใน DLBCL ทุกคนได้รับเคมีบำบัด CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) หรือ CHOP-like ร่วมกับ rituximab (R) เพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วน FL ร้อยละ 41 ได้รับ rituximab หรือ rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด ร้อยละ 40 ไม่ได้รักษามะเร็ง (observation) และร้อยละ 19 ได้รับการรักษาอื่นที่ไม่มี R เช่น รังสีรักษาหรือผ่าตัด ผู้ป่วย DLBCL ร้อยละ 21 และ FL ร้อยละ 19 ได้รับยา statin ตั้งแต่แรกวินิจฉัย ระยะเวลาติดตามผลการรักษาเฉลี่ย 47 เดือน (พิสัย 13-80 เดือน)

พบว่า ใน DLBCL ที่รักษาด้วย rituximab และมีการใช้ statin ร่วมตั้งแต่เริ่มรักษาหรือแรกวินิจฉัยมีการตอบสนองการรักษา (ทั้งอัตราการรอดชีวิต หรือ overall survival และอัตราการปลอดโรค หรือ event free survival) ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ statin แต่ใน FL พบว่าการใช้ statin ทำให้ event free survival ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ที่ปรับตัวแปรด้านพยากรณ์โรค ได้แก่ FLIPI, grading และด้านการรักษา ทำให้ได้ข้อมูลช่วยสนับสนุนผลดังกล่าว

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า statin อาจมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ซึ่งเป็นไปได้ว่า statin มีผลต้านเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยตรงเหมือนผลในหลอดทดลอง หรือ อาจมีผลต่อ microenvironment และ immune cell ใน FL

นอกจากนี้ข้อมูลทางคลินิก (in vivo) จากการศึกษาอื่นไม่พบว่า

statin ลดประสิทธิภาพของ rituximab ซึ่งไม่สอดคล้องกับผลในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยอาจอธิบายได้จาก

1. statin จับกับ CD20 ไม่สมบูรณ์หรือจับแบบชั่วคราว ทำให้มี CD20 เหลือเพียงพอที่จะจับกับ rituximab
2. ผลของ statin ที่แย่งจับกับ CD20 ถูกฤทธิ์ต้านมะเร็ง (ลด prenylation และยับยั้ง lipid raft) ที่กล่าวแล้วข้างต้นบดบัง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้เป็นแบบสุ่ม ทำให้ผลที่ได้ยังไม่อาจยืนยันได้แน่นอน

สรุป

การใช้ statin ร่วม ระหว่างรักษา DLBCL และ FL ด้วย rituximab ไม่พบผลเสีย ขณะที่พบประโยชน์ของ statin ใน FL ซึ่งจำเป็นต้องรอการศึกษายืนยันต่อไป

อรุณรัตน์ พิรุณสาร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย