

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

ปัทมา วงศ์ศิริศิลป์

บทคัดย่อ มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งที่สำคัญของโลก โดยเฉพาะมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-small cell lung cancer; NSCLC) ที่พบได้ถึงร้อยละ 85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด การกลายพันธุ์ของยีน Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) มีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งและพบการกลายพันธุ์นี้กว่า 30% ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC โปรตีน KRAS ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์ การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ทำให้มีสัญญาณกระตุ้นมากกว่าปกติ เซลล์จึงเติบโตและแบ่งตัวผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่พบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มักตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดน้อยและดื้อต่อยาพุ่งเป้าในกลุ่ม EGFR inhibitor อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาในกลุ่ม Immune check point inhibitor ให้ผลดี สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยได้ Sotorasib หรือ AMG510 เป็นยาพุ่งเป้าที่จำเพาะกับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS Codon12 (G12C) ได้ถูกอนุมัติให้ใช้เป็นครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในปี พ.ศ. 2564 ถือเป็นความหวังที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลแสดงบทบาทของยีน KRAS ในมะเร็งปอดชนิด NSCLC รวมถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:104-114)

คำสำคัญ: ยีนKRAS, มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก, การกลายพันธุ์ของยีน, ยามะเร็ง, ตัวบ่งชี้

กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 27/06/2565, วันที่แก้ไข 07/07/2565, วันที่ตอบรับบทความ 19/07/2565

KRAS mutation in Non-Small Cell Lung Cancer

by Pattama Wongsirisin

National Cancer Institute,Thailand

Abstract Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide. Especially, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all lung cancer cases. Oncogenic mutations in the Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) gene play an important role in tumorigenesis and are mutated in approximately 30% of all NSCLC patients. KRAS functions by propagating signal transduction pathways upon activation and is involved in cell differentiation and cell growth. Mutations of the KRAS gene result in uncontrolled proliferation and development of cancer. NSCLC patients with KRAS mutation respond poorly to chemotherapy and resistance to EGFR inhibitors. However, Immune checkpoint inhibitors show favourable outcomes for KRAS mutant patients, with an improved overall survival. Sotorasib (AMG510), the first drug-targeting KRAS (G12C) gene mutation has been approved in 2021 for KRAS mutated NSCLC (First-in-class), brings hope to the many patients who carry this mutation. In this article, role of oncogenic KRAS in prognosis and treatment of KRAS-mutant NSCLC are reviewed. (*Thai Cancer J* 2022;42:104-114)

Keyword: KRAS gene, non-small cell lung cancer, gene mutation, cancer drugs, biomarker

บทนำ

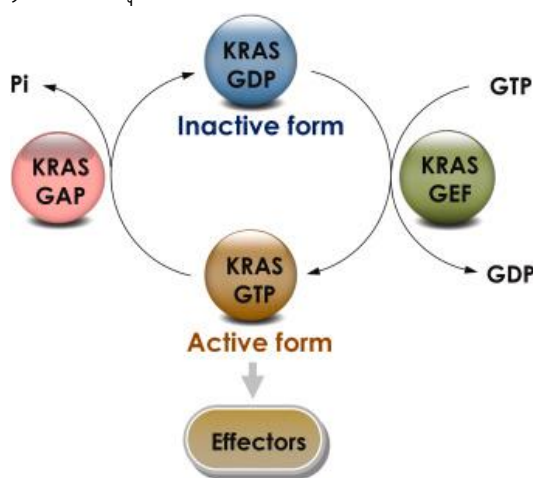
มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่สำคัญของโลก (18.4% ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง)¹ จากสถิติโรคมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2563 พบว่ามะเร็งปอดมีอุบัติการณ์สูงในคนไทยทั้งสองเพศ พบมากเป็นอันดับที่ 3 ในเพศชายและอันดับที่ 4 ในเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (68.3%) มักพบในระยะท้ายที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นแล้ว (Distant metastasis)² ดังนั้นการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวจึงไม่เพียงพอ ด้วยเหตุนี้การรักษาโดยหวังผลออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (Systemic treatment) เช่น การให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษามีความจำเป็นอย่างมาก มะเร็งปอดสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ได้แก่ กลุ่มที่มีเซลล์เล็ก (small cell lung cancer (SCLC)) และ กลุ่มที่มีเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer (NSCLC)) ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 85 ของจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดทั้งหมด อัตราการรอดชีพที่ 5 ปีของผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยพบในระยะท้าย โดยอัตราการรอดชีพในระยะ 3b ,4a ,และ 4b เท่ากับ 26%, 10%, และ 1% ตามลำดับ³ การกลายพันธุ์ของยีนที่พบได้บ่อยในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ได้แก่ Kirsten Rat Sarcoma (KRAS), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Anaplastic lymphoma kinase gene (ALK) fusion, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF), ROS Proto-Oncogene 1 (ROS1)

fusion เป็นต้น ยีนที่พบอุบัติการณ์การกลายพันธุ์มากที่สุดคือ ยีน KRAS ที่พบกว่า 30% ของผู้ป่วย⁴ แม้บทบาทของยีน KRAS ต่อการเกิดมะเร็งในมนุษย์จะถูกค้นพบมานานหลายทศวรรษแล้วก็ตาม แต่ยามุ่งเป้าที่จำเพาะต่อการกลายพันธุ์ของยีน KRAS เพิ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) สำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เป็นครั้งแรก เมื่อกลางปี พ.ศ. 2564 ที่ผ่านมา บทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลที่สำคัญของยีน KRAS ในโรคมะเร็ง แนวทางการรักษา และการพัฒนาการรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเน้นความสำคัญในมะเร็งปอดชนิด NSCLC

โครงสร้างและหน้าที่ของยีน Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS)

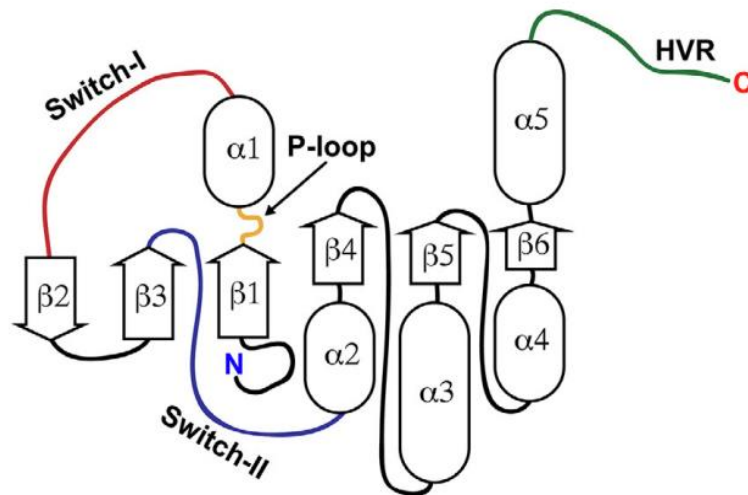
Rat sarcoma viral oncogene (RAS) family ถูกพบครั้งแรกเมื่อปี 1964⁵ ต่อมาการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า เป็นกลุ่มของยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนขนาดเล็ก (21 กิโลดาลตัน) ที่มีคุณสมบัติ Guanosine triphosphatase activity ทำหน้าที่ส่งสัญญาณควบคุมกระบวนการต่างๆ ภายในเซลล์⁶ ยีนกลุ่มนี้ประกอบด้วยสมาชิก 3 ยีน ได้แก่ Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS), Harvey rat sarcoma viral oncogene (HRAS) และ Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene (NRAS) ในจำนวน 3 ยีนนี้พบยีน KRAS ในสัดส่วนมากที่สุด (85%) และมีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งในมนุษย์มากที่สุด⁷ สภาวะปกติยีน KRAS ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ตามปกติของร่างกาย (Proto-oncogene) เมื่อมีการกลายพันธุ์จะเปลี่ยนเป็นยีนก่อมะเร็ง (Oncogene) มีการส่งสัญญาณกระตุ้นมากขึ้นทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง

โปรตีน KRAS ทำงานเหมือนสวิตช์เปิด/ปิดการส่งสัญญาณในเซลล์ (รูปที่ 1) ผ่านการเปลี่ยนแปลงโมเลกุล Guanosine diphosphate (GDP) และ Guanosine triphosphate (GTP) โปรตีน KRAS ในรูปจับกับ GTP เป็นรูป active form โดยการทำหน้าที่ของ Guanosine exchange factor (GEF) นำ GDP ออกจาก nucleotide-binding site และแทนที่ด้วย GTP โปรตีนในรูปจับกับ GTP นี้สามารถส่งสัญญาณกระตุ้นต่อไปยังโปรตีน effectors อื่น เช่น RAF-kinases, PI3K และ RalGDS ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ขณะที่โปรตีน KRAS ในรูปจับกับ GDP เป็นรูป inactive form เกิดจากการทำงานของ GTPase-activating proteins (GAPs) ในการ hydrolysis โมเลกุล GTP เป็น GDP ส่งผลให้ปิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์⁸



รูปที่ 1 การควบคุมการเปิด/ปิดการส่งสัญญาณของโปรตีน KRAS โดยการแลกเปลี่ยน GDP/GTP Guanine nucleotide-Exchange Factors (GEFs) (ภาพจาก Liu P และคณะ 2019)⁸

โปรตีน KRAS ประกอบด้วย ส่วน G-domain ซึ่งมีส่วน beta-strand 6 สาย เป็นส่วนแกนโปรตีน ล้อมรอบด้วย alpha helix 5 สาย บริเวณ C-terminus หรือ เรียกว่า hypervariable region (HVR) มีบทบาทสำคัญในการยึดโมเลกุล RAS กับผิวเซลล์ โครงสร้างที่เหมาะสมของบริเวณที่ GTP เข้าจับ ประกอบด้วยส่วนที่ทำหน้าที่เหมือนเป็น สวิตช์เปิดปิด เรียกว่า Switch-I และ Switch-II ส่วนนี้เป็นส่วนที่จับกับผิวของโปรตีน effector และตัวควบคุมการทำงานของ Ras (GAPs และ GEF) รวมถึงส่วน P-loop (phosphate-binding loops) ซึ่งเป็นส่วนที่จับกับโมเลกุลฟอสเฟต⁹ แสดงในรูปที่ 2



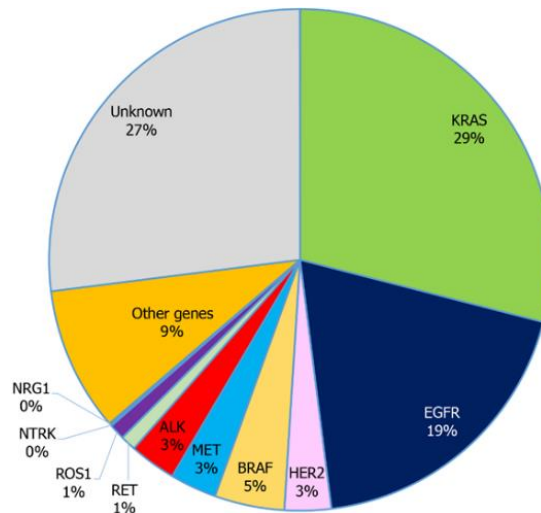
รูปที่ 2 โครงสร้างของโปรตีน KRAS. α : alpha helix; β : beta-strand; HVR: hypervariable region; P-loop: phosphate-binding loops; C: C-terminus, N: N-terminus. (ดัดแปลงจาก Pantsar T 2020)⁹

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS และบทบาทในมะเร็งปอดชนิด NSCLC

ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีในปัจจุบันทำให้ทราบชนิดยีนที่กลายพันธุ์ได้บ่อยและเกี่ยวข้องในการเกิดโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC ได้แก่ EGFR mutation, ALK fusion, BRAF mutation, ROS1 fusion รวมถึงยีน KRAS mutation⁴ การกลายพันธุ์ของยีน KRAS พบได้ในมะเร็งปอดชนิด SCLC แต่อุบัติการณ์ต่ำมาก¹⁰ ในรูปที่ 3 แสดงถึงอัตราส่วนการกลายพันธุ์ของยีนกลายพันธุ์ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC โดยพบว่ายีน KRAS มีการกลายพันธุ์มากที่สุด (29% ของผู้ป่วย NSCLC)⁴ อย่างไรก็ตาม อัตราส่วนการกลายพันธุ์ของยีน KRAS อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวเอเชียพบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS น้อยกว่าประเทศฝั่งตะวันตกโดยพบประมาณ 10%¹¹ ในประเทศไทยมีรายงานในปี พ.ศ.2563 โดยทีมนักวิจัยของโรงพยาบาลรามาธิบดีตรวจวิเคราะห์ยีนที่พบการกลายพันธุ์ได้บ่อยในมะเร็งปอดด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing (NGS) ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 159 ราย พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR มากที่สุด (54.7%) และ KRAS พบรองลงมาเป็นลำดับที่ 2 (28.3%)¹² ซึ่งนับว่าการกลายพันธุ์ของยีนนี้มีสัดส่วนสูงในผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวไทย

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS พบมากที่สุดบริเวณ exon ที่ 2 และ 3 (G12, G13, Q61) โดยที่พบมากที่สุดคือ การกลายพันธุ์ที่โคดอน 12 โดยสามารถแบ่งได้เป็นรูปแบบต่าง ๆ เช่น G12C, G12V, G12D, G12A,

G12S การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยรองลงมาเกิดที่ โคดอน 13 คิดเป็น 3-5% ของการกลายพันธุ์ทั้งหมด แบ่งได้เป็น G13C, G13D, G13R ส่วนอื่นที่พบการกลายพันธุ์ไม่บ่อยนักได้แก่ โคดอน 61, 9, 14, 18, 19 เป็นต้น¹³ รูปแบบการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดได้แก่ การกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G12C เปลี่ยนกรดอะมิโนจากไกลซีนเป็นซิสเทอีน (40%) รูปแบบ G12V เปลี่ยนจากกรดอะมิโนไกลซีนเป็นวาลีน (22%) และ รูปแบบ G12D เปลี่ยนจากกรดอะมิโนไกลซีนเป็นกรดแอสปาดิก (16%)¹⁴



รูปที่ 3 อัตราส่วนการกลายพันธุ์ของยีนที่พบในมะเร็งปอดชนิด NSCLC. (ภาพจาก Chevallier M และคณะ 2021)⁴

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS

การศึกษาผลของการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS (KRAS-mutant) ส่วนใหญ่พบว่าสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Poor prognosis) และอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่มียีนปกติ (KRAS-WT) ยกตัวอย่างเช่น Woo T และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ 1 หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม KRAS-mutant มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) มากกว่ากลุ่ม KRAS-WT โดยมีอัตราการรอดจากการเป็นโรคซ้ำ 5 ปี (5-year disease-free survival (DFS)) เท่ากับ 61.0% และ 85.8% ตามลำดับ (Hazard ratio (HR) 4.55, 95% Confidence Interval (CI) 1.61-12.82, $p=0.004$)¹⁵ Metro G และคณะ รายงานในปี 2014 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม KRAS-mutant มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยพบอัตราการรอดชีวิต (Overall survival; OS) ต่ำ และระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลาม (Progression-free survival; PFS) สั้นกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม KRAS-WT นอกจากนั้น ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ที่โคดอน 13 มีผล OS และ PFS ที่แย่กว่าผู้ที่พบการกลายพันธุ์ที่โคดอน 12¹⁶ Marabese M และคณะ พบว่าผู้ป่วย NSCLC ในกลุ่ม KRAS-mutant ที่ได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลทตินัมเป็นยาตัวแรก มี OS สั้นกว่ากลุ่ม KRAS-WT โดยมีอัตราการรอดชีพที่ 10.6 เดือน และ 14.3 เดือน ตามลำดับ¹⁷ Lohinai Z และคณะ ศึกษาการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม KRAS-mutant มีตำแหน่งที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปมากที่สุดคือ ปอด (45.6%) กระดูก (26.2%) ต่อมหมวกไต (17.4%) และสมอง (16.8%) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกระจายของโรคไปยังกระดูกมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี พบค่า OS เท่ากับ 3.7 เดือน เทียบกับกลุ่ม KRAS-WT ที่ค่า OS

เท่ากับ 9.7 เดือน (HR, 0.49; 95% CI, 0.31 to 0.79; $p = 0.003$)¹⁸ การศึกษา Meta-analysis โดย Goulding RE และคณะรายงานสรุปว่า การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะแพร่กระจายสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตต่ำ รวมถึงมีพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี¹⁹ จากข้อมูลในหลายงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในกลุ่ม KRAS-mutant มีผลทางคลินิกที่รุนแรงกว่า การตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตต่ำ อย่างไรก็ตามมีรายงานจากงานวิจัยบางส่วนที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน KRAS กับการพยากรณ์โรค ยกตัวอย่างเช่น Mellema และคณะ ทำการศึกษาผลของผู้ป่วย NSCLC ในกลุ่ม KRAS-mutant และ WT จำนวน 161 คน ที่ได้รับยาตัวแรกในกลุ่มแพลทตินัมและประเมินความสัมพันธ์ค่า PFS และ OS พบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่ม KRAS-mutant และ WT ให้ผลไม่แตกต่างกัน โดย PFS ในกลุ่ม KRAS-mutant มีค่า Median เท่ากับ 4.0 เดือน ขณะที่กลุ่ม WT มีค่า 4.5 เดือน (HR = 1.3; 95% CI, 0.9–1.8; $p = 0.16$) ผล OS มีค่าเท่ากับ 7 เดือนและ 9.3 เดือน ในกลุ่ม KRAS-mutant และ WT ตามลำดับ (HR = 1.2; 95% CI, 0.9–1.7; $p = 0.25$)²⁰ จากผลที่ไม่สัมพันธ์กันระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC กับการพยากรณ์โรค Pan W และคณะได้ ศึกษา meta-analysis รวบรวมข้อมูลจากผล จากรายงานการวิจัย 41 ฉบับ และสรุปผลว่าแม้ KRAS จะให้ผลขัดแย้งกันในการศึกษา แต่พบว่ากลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคไม่ดี มี OS ต่ำ และโอกาสการกลับเป็นซ้ำสูง ขณะที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อยกว่ากลุ่ม KRAS-WT ด้วย²¹

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดมักใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดมากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว โดยยาที่แนะนำให้ใช้ประกอบด้วยยาในกลุ่มแพลทตินัม (platinum-based) เช่น cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด แต่พบว่าให้ผลไม่ดีนักและมีผลข้างเคียงต่อคนไข้มาก²² ในปัจจุบันมีการแนะนำให้ส่งชิ้นเนื้อปอด เพื่อตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพและการกลายพันธุ์ของยีนเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใชยามุ่งเป้า (Targeted therapy) และภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy)

การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ที่พบมากในผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวเอเชีย²³ ในปัจจุบันมียามุ่งเป้าในการรักษาผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR (EGFR inhibitors) ได้แก่ erlotinib และ gefitinib อย่างไรก็ตามผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มักไม่ตอบสนองต่อยาชนิด EGFR inhibitors เนื่องจาก KRAS เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณด้านล่าง (Downstream effector) ของ EGFR การยับยั้ง EGFR จึงไม่มีผลต่อการส่งสัญญาณของ KRAS ในการควบคุมการเจริญของเซลล์²⁴

ยาในกลุ่ม Immune checkpoint inhibitor พบว่าให้ผลดีในการใช้รักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS^{25,26} เช่น ยาเพมโบโรลิซูแมบ (Pembrolizumab) ตัวยาเป็นชนิดโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีฤทธิ์ยับยั้งโมเลกุล PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) ที่แสดงออกเพิ่มขึ้นบนผิวเซลล์มะเร็ง ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงจากการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันได้²⁷ การศึกษาทางคลินิก KEYNOTE-042 ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยจำนวน 1,274 คน พบว่า การให้ยาเพมโบโรลิซูแมบลักษณะยาเดี่ยว (Monotherapy) เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยเมื่อเทียบการให้ยาตัวแรกในกลุ่มแพลทตินัม

อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามระดับการแสดงออกของ PD-L1 ได้แก่ กลุ่มที่มีการแสดงออกของ PD-L1 สูง ($\geq 50\%$), ปานกลาง ($\geq 20\%$) และต่ำ ($\geq 1\%$) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเพมโบรลิซูแมบให้ผลอัตราการรอดชีวิตที่ 20, 17.7 และ 16.7 เดือนตามลำดับ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาแพลทินัมที่มีอัตราการรอดชีวิต 12.2, 13 และ 12.1 เดือน ตามลำดับ²⁶ จากผลการศึกษานี้บ่งบอกว่า ยาเพมโบรลิซูแมบให้ผลดีต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่พบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการแสดงออกของ PD-L1 สูง

ยามุ่งเป้าที่จำเพาะกับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS

ความสำคัญของการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในการเกิดมะเร็งได้รับการค้นพบมาอย่างยาวนาน แม้ในอดีตมียามุ่งเป้าหลายตัวที่ถูกออกแบบให้จำเพาะกับการกลายพันธุ์ของยีนตัวอื่นที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปอด เช่น EGFR, ROS1, ALK²⁸ แต่การออกแบบยามุ่งเป้าสำหรับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มีความล้มเหลวตลอดมา เนื่องจากโปรตีน KRAS ขาดบริเวณที่เหมาะสมกับการเข้าจับของยา รวมถึงโครงสร้างของยีนปกติและยีนกลายพันธุ์มีความแตกต่างกันน้อยมาก ดังนั้นยาที่ถูกออกแบบให้จับกับ KRAS mutant มักส่งผลกับ KRAS wild-type ด้วย^{29,30} เหตุผลเหล่านี้เป็นข้อจำกัดในการออกแบบยามุ่งเป้าสำหรับยีน KRAS อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2564 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) อนุมัติให้ใช้ยา Sotorasib หรือ AMG510 ซึ่งเป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule drugs) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced cancer) และระยะแพร่กระจาย (Metastatic cancer) ยาออกฤทธิ์ยับยั้งสัญญาณมะเร็งในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ตำแหน่ง G12C ที่ผ่านการรักษาด้วยยาแบบอื่นมาก่อนแล้วอย่างน้อยหนึ่งชนิด โดยยาจะเข้าจับกับกรดอะมิโนซิสเทอีนบริเวณที่มีการกลายพันธุ์ด้วยพันธะโควาเลนต์ ใกล้เคียงกับส่วน P2 pocket ของ switch II region เป็นการเข้าจับแบบไม่ย้อนกลับ (irreversible)^{31, 32} ตัวยาเป็นยาชนิดรับประทาน ขนาดยาที่แนะนำ คือ 960 มิลลิกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้งก่อนหรือหลังอาหาร อากาศไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ท้องร่วง ปวดกล้ามเนื้อ วิงเวียน อ่อนแรง ไอ รวมถึงตัวยามีความเป็นพิษต่อดับ เนื่องจากตัวยาให้ผลต่อดับจึงมีข้อแนะนำในการใช้ยา คือ ควรตรวจการทำหน้าที่ของตับทุก 3 อาทิตย์ในระยะเวลา 3 เดือนแรกของการใช้ยา และตรวจวัดทุกเดือนเมื่อมีการใช้ยาต่อเนื่อง ผู้ป่วยสามารถรับยาจนกว่าพบว่าโรคมีการพัฒนาหรือผู้ป่วยไม่สามารถต้านทานต่อผลข้างเคียงของยาได้ อย่างไรก็ตามสามารถปรับเปลี่ยนขนาดยาได้โดยพิจารณาจากผลข้างเคียงจากยาในผู้ป่วย โดยสามารถลดขนาดยาเหลือ วันละ 480 มิลลิกรัมต่อวันในครั้งแรก และลดเหลือ 240 มิลลิกรัมในครั้งถัดไป หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลจากยาได้ที่ 240 มิลลิกรัม ให้แพทย์พิจารณาตัวอื่นหรือการรักษาแบบอื่นแทน นอกจากนั้นควรประเมินภาวะความผิดปกติของปอดหลังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยด้วย หากพบความผิดปกติของปอดหรือมีภาวะปอดอักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุ ให้ระงับการใช้ยานี้ในผู้ป่วยทันที ข้อควรระวังอื่นคือ หลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับยา P-gp substrates หากมีการใช้ยาร่วมกับยาลดกรด ควรให้ Sotorasib ก่อน 4 ชั่วโมง หรือ หลังจากได้รับยาลดกรด 10 ชั่วโมง และเนื่องจากตัวยาถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ cytochrome P450 family 3 subfamily A (CYP3A) ซึ่งพบมากที่ตับและลำไส้เล็ก จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม CYP3A4 inducers และ CYP3A4 substrates

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของยา พบว่าเป็นแบบ non-linear ขึ้นกับเวลา (time-dependent) ระยะเวลาที่ใช้จนระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (Cmax) เท่ากับ 1 ชั่วโมง ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Mean volume of distribution; vd) เท่ากับ 211 ลิตรต่อกิโลกรัม การชำระยาออกจากร่างกาย (Mean apparent clearance) เท่ากับ 26.2 ลิตรต่อชั่วโมงและค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Mean t_{1/2}) เท่ากับ 5 ชั่วโมง³¹

CodeBreakK 100 (NCT03600883) เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ศึกษาผลของ AMG510 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ตำแหน่ง G12C โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาแบบอื่นมาก่อนแล้วอย่างน้อยหนึ่งชนิด เช่น ยาเคมีบำบัดหรือภูมิคุ้มกันบำบัด ผลพบว่า จากจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ 124 คน ผู้ป่วยให้ผลการตอบสนองต่อยา (ORR; Overall response rate) ที่ 36% [95% confidence interval (CI), 28–45 (37%)] และค่ากลางระยะเวลาการตอบสนอง (Median duration of response) เท่ากับ 10 เดือน (95% CI, 6.9–not estimable)³³ อัตราการควบคุมโรค เท่ากับ 80.6% ค่า PFS เฉลี่ย ที่ 6.8 เดือน³⁴ ในเดือนเมษายน ปี พ.ศ. 2565 มีการนำเสนอในงานประชุมประจำปีของสมาคมวิจัยโรคมะเร็งอเมริกัน (American Association for Cancer Research; AACR) เพิ่มเติมว่า ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่ได้รับยา Sotorasib มีการตอบสนองต่อยาที่ 40.7% ผู้ป่วย 5 คนให้ผล Complete response และ 65 คน ให้ผล partial response, PFS อยู่ที่ 6.3 เดือน และ อัตราการรอดชีวิตที่สองปีเท่ากับ 32.5% ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศต่าง ๆ อนุมัติให้ใช้ยาดังนี้แล้ว 39 ประเทศ และให้การรักษา กับผู้ป่วยไปแล้วกว่าพันคน³⁵

สรุป

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS พบมากในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC การรักษาด้วยยาในกลุ่ม immune check point inhibitor พบว่าให้ผลดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลายการศึกษาจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา ผลที่ดีของยา AMG510 เป็นก้าวแรกที่สำคัญของยามุ่งเป้าในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยตรงจุด อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาและผลข้างเคียงในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS G12C ยังคงต้องได้รับการประเมินต่อไป การทดสอบผลของยา AMG510 ร่วมกับกับยาอื่นที่มีกลไกที่แตกต่างกันในระดับพรีคลินิกจะช่วยตอบคำถามในเบื้องต้นถึงประสิทธิภาพในการตอบสนองต่อยาก่อนนำไปใช้ ในผู้ป่วยและการค้นหาตัวยาที่จำเพาะต่อการกลายพันธุ์รูปแบบอื่นของยีน KRAS ยังคงต้องมีการดำเนินต่อไป เพื่อประโยชน์สูงสุดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. หน่วยงานทะเบียนมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564

3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
4. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217-37.
5. Harvey JJ. An Unidentified Virus Which Causes the Rapid Production of Tumours in Mice. *Nature*. 1964;204:1104-5.
6. Murdande SS. Role of rat sarcoma virus mutations in cancer and potential target for cancer therapy. *Future Sci OA*. 2020;6(4):FSO455.
7. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):761-74.
8. Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(5):871-9.
9. Pantsar T. The current understanding of KRAS protein structure and dynamics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:189-98.
10. Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Isaka M, Takahashi S, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer*. 2014;84(2):139-44.
11. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543-50.
12. การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม และการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเชิงเมตาบอลิซึมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย (ปีที่ 3) [Internet]. [cited Jun 27, 2022]. Available from: <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5256>
13. Timar J. The clinical relevance of KRAS gene mutation in non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(2):138-44.
14. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, Elkhoully E, Hirsch FR. KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing. *J Mol Diagn*. 2021;23(5):507-20.
15. Woo T, Okudela K, Yazawa T, Wada N, Ogawa N, Ishiwa N, Tajiri M, Rino Y, Kitamura H and Masuda M. Prognostic value of KRAS mutations and Ki-67 expression in stage I lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2009; 65:355-62
16. Metro G, Chiari R, Bennati C, Cenci M, Ricciuti B, Puma F, Flacco A, Rebonato A, Giannarelli D, Ludovini V, Bellezza G, Ferolla P, Minotti V, et al. Clinical outcome with

- platinum-based chemotherapy in patients with advanced nonsquamous EGFR wild-type non-small-cell lung cancer segregated according to KRAS mutation status. *Clin Lung Cancer*. 2014; 15:86-92.
17. Marabese M, Ganzzinelli M, Garassino MC, Shepherd FA, Piva S, Caiola E, et al. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget*. 2015;6(32):34014-22.
 18. Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep*. 2017;7:39721.
 19. Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ, et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:100200.
 20. Mellema WW, Dingemans A-MC, Thunnissen E, Snijders PJF, Derks J, Heideman DAM, Van Suylen R and Smit EF. KRAS mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value. *J Thorac Oncol*. 2013; 8:1190-5.
 21. Pan W, Yang Y, Zhu H, et al. KRAS mutation is a weak, but valid predictor for poor prognosis and treatment outcomes in NSCLC: A meta-analysis of 41 studies. *Oncotarget*. 2016
 22. Wang Y, Chen J, Wu S, Hu C, Li X, Wang Y, et al. Clinical effectiveness and clinical toxicity associated with platinum-based doublets in the first-line setting for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Chinese patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014;14:940.
 23. Shi Y, Li J, Zhang S, Wang M, Yang S, Li N, et al. Molecular Epidemiology of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology - Mainland China Subset Analysis of the PIONEER study. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143515.
 24. Zhao Y, Wang H, He C. Drug resistance of targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer harbored EGFR mutation: from mechanism analysis to clinical strategy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(12):3653-64.

25. Torralvo J, Friedlaender A, Achard V, Addeo A. The Activity of Immune Checkpoint Inhibition in KRAS Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Single Centre Experience. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(6):577-82.
26. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
27. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1313-25.
28. Majeed U, Manochakian R, Zhao Y, Lou Y. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):108.
29. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):386.
30. Jacobs F, Cani M, Malapelle U, Novello S, Napoli VM, Bironzo P. Targeting KRAS in NSCLC: Old Failures and New Options for "Non-G12c" Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24).
31. Blair HA. Sotorasib: First Approval. *Drugs*. 2021;81(13):1573-9.
32. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-81.
33. Nakajima EC, Drezner N, Li X, Mishra-Kalyani PS, Liu Y, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Sotorasib for KRAS G12C-Mutated Metastatic NSCLC. *Clin Cancer Res*. 2022;28(8):1482-6.
34. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):115-24.
35. LUMAKRAS® (SOTORASIB) CODEBREAK 100 STUDY SHOWS TWO-YEAR OVERALL SURVIVAL OF 32.5% IN PATIENTS WITH KRAS G12C-MUTATED ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [Internet]. [cited Jun 27, 2022]. Available from: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2022/04/lumakras-sotorasib-codebreak-100-study-shows-twoyear-overall-survival-of-325-in-patients-with-kras-g12cmutated-advanced-nonsmall-cell-lung-cancer>