

Radio sensitization

โดย Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors

นพ.วิชาญ หล่อวิทยา, พญ.วิมล สุขถมยา
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การศึกษายาใหม่สำหรับโรคมะเร็ง ที่ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน คือ Epidermal Growth Factor Receptors ซึ่งเป็น Transmembrane tyrosine kinase receptor มีหน้าที่รับสัญญาณจากภายนอกเซลล์เข้ามาภายในเซลล์ผ่านเข้าไปใน Signal transduction pathways ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็ง(1)

EGFR inhibitors เป็นการรักษามะเร็งที่น่าสนใจ เพราะมันสามารถเข้าไปจับกับ Receptor ทำให้ไปยับยั้งการทำงานของ Tyrosin kinase พบว่าถ้ามี EGFR overexpression ผู้ป่วยจะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

การตอบสนองของโรคมะเร็งต่อ EGFR inhibitors ที่ทดลองใช้เพียงอย่างเดียว ได้ผลน้อยกว่าที่คาดไว้ แต่ก็ให้ผลพอสมควรทำให้มีการใช้ในโรคต่างๆ เช่น

- Gefinitib, Erlotinib (kinase inhibitor) ในมะเร็งปอด
- Trastuzumabs (antibody) ในมะเร็งเต้านม
- Cetuximab (antibody) ในมะเร็งลำไส้
- ฯลฯ

ผลการรักษาที่ดีก็คือการใช้ Cetuximab ร่วมกับรังสีรักษาในมะเร็งหู คอ จมูก ระยะลุกลาม(2) โดยเป็น Phase III trial เปรียบเทียบผลของการรักษาระหว่างรังสีรักษาอย่างเดียวเทียบกับรังสีรักษาพร้อมกับ Cetuximab ในผู้ป่วย 424 ราย ที่เป็นระยะ III, IV Squamous cell carcinoma ของ oropharynx, hypopharynx, larynx

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับรังสีรักษา 3 แบบ คือ 2 Gy x 35 ครั้งในเวลา 7 อาทิตย์, 1.2 Gy วันละ 2 ครั้ง x 60 - 64 ครั้งใน 5 - 5.5 อาทิตย์ หรือ Concomitant boost 1.8 Gy x 30 ครั้ง และให้วันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 1.5 Gy สำหรับการให้รังสีรักษา 12 ครั้ง สุดท้าย เป็นเวลา 6 อาทิตย์ โดยผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้อาเคมีบำบัดร่วมด้วยแต่อย่างใด

ผลปรากฏว่าการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ที่ 2 ปี, 56% ในกลุ่มได้รับรังสีรักษาและ Cetuximab และ 48% ในกลุ่มรังสีรักษาอย่างเดียว, และ Median Duration of Response 36 และ 19 เดือนตามลำดับ (P=0.02) ขณะเดียวกัน Overall survival ที่ 3 ปี ก็ดีกว่าในกลุ่มให้ยาพร้อมกับรังสีรักษา คือ 57% เทียบกับ 44% ในกลุ่มให้รังสีรักษาอย่างเดียว, Median survival ก็ดีกว่าคือ 54 เดือน เทียบกับ 28 เดือน (P=0.02)

ในการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าเซลล์ที่มี Overexpression ของ EGFR ติดต่อรังสีเมื่อเทียบกับเซลล์ที่มีระดับ EGFR ปกติ และในขณะเดียวกันก็มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มี Overexpression ของ EGFR ในมะเร็งหู คอ จมูก มักจะมีการกลับคืนมาของโรคเฉพาะที่ มีหลักฐานทางการทดลองพบว่า ใน Head and Neck cell lines จะมีความไว

ต่อรังสีเพิ่มขึ้น ถ้าได้ EGFR inhibitors(3) และในการทดลอง Phase I/ II ในคนก็พบว่า ถ้าใช้ EGFR inhibitors ร่วมกับรังสีรักษาจะทำให้สามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดี โดยจะมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (4,5) ผลของ Phase III trial ที่กล่าวมาแล้ว ก็พิสูจน์ให้เห็นว่า EGFR inhibitor (Cetuximab) ร่วมกับรังสีรักษาในมะเร็งหู คอ จมูก ทำให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ดีขึ้น, เพิ่ม Median Survival เกือบ 2 เท่า และเพิ่ม Overall survival ที่ 3 ปี อย่างมีนัยสำคัญ

จากผลข้างต้น แสดงให้เห็นว่า EGFR inhibitors อาจมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งร่วมกับรังสีรักษา แต่ก็ยังมีคำถามที่จะต้องตอบอีกมาก เช่น

เราจะรู้ได้อย่างไรว่ามะเร็งชนิดไหนที่มี Overexpression ของ EGFR และคือต่อรังสีรักษาและมะเร็งชนิดนั้นๆ จะมีความไวต่อรังสีหรือไม่ ถ้าใช้ร่วมกับ EGFR inhibitors และจะต้องใช้ EGFR inhibitor ตัวไหนร่วมกับรังสีรักษาในมะเร็งแต่ละชนิด

Antiproliferative effects ของ EGFR inhibitors

เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคมะเร็งหู คอ จมูก จะมี Accelerated repopulation เกิดขึ้นหลังได้รับรังสีรักษาระยะหนึ่ง ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุของการดื้อต่อรังสีรักษาของมะเร็งหู คอ จมูก และลักษณะนี้อาจเกิดในมะเร็งชนิดอื่นด้วย

กลไกการเกิดมีหลายแบบแต่อันหนึ่งที่เชื่อว่าอาจเป็นไปได้ก็คือ รังสีจะทำให้เกิด Phosphorylation ที่ EGFR ที่ Inactive ทำให้มี Ligands ชื่อ Transforming growth factor-alpha (TGF- α) ออกมา, Ligan ตัวนี้จะไปจับกับ EGFR ที่ Active ซึ่งก็จะไป Activate tyrosine kinase ที่อยู่ในเซลล์

ทำให้เกิด Proliferation ของเซลล์ เพราะฉะนั้นการให้ยาที่เป็น EGFR inhibitor เช่น Tyrosine kinase Inhibitor (TKI) ก็น่าจะทำให้การ Proliferation ของเซลล์เสียไป นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อรังสีมี Overexpression ของ EGFR เซลล์เหล่านี้จะมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วหลังได้รับรังสีมากกว่าเซลล์มะเร็งที่ไวต่อรังสีที่ไม่มี Overexpress ของ EGFR (6)

ดังนั้นการให้ยาพวก EGFR inhibitors ก็น่าจะยับยั้งเซลล์มะเร็งไม่ให้เกิดปรากฏการณ์ของ Radiation-induced proliferation ดังกล่าวมาแล้ว และช่วยลดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วของเซลล์มะเร็ง

พบว่า Accelerated repopulation จะพบมากในมะเร็งที่มี Overexpress EGFR นอกจากนี้ยังพบว่า EGFR inhibitors มีผลทำให้ G1 cell-cycle arrest ในเซลล์มะเร็งและในขณะเดียวกันรังสีก็ทำให้เกิด G2/M arrest ทำให้การให้ทั้งสองอย่างรวมกันได้ผลดียิ่งขึ้น (7)

EGFR inhibitors ทำให้เกิด Apoptosis เพิ่มขึ้น

Apoptosis มีความสำคัญต่อการตอบสนองของมะเร็งต่อรังสีรักษา ทั้งรังสีรักษาและ EGFR inhibitors ทำให้เซลล์มะเร็งเกิด Apoptosis ดังนั้นการให้ทั้งสองอย่างรวมกันก็น่าจะทำให้อัตราการเกิด Apoptosis เพิ่มมากขึ้น (3)

ผลของ Anti-angiogenic ของ EGFR inhibitors

การเกิด Radiosensitization จาก EGFR inhibitors เกิดมากที่สุด ในหลอดทดลอง EGFR inhibitors อาจจะทำให้เกิด Apoptosis ของ Endothelial cells ซึ่งเมื่อรวมกัน Apoptosis จากรังสีรักษาทำให้มีผลต่อมะเร็งมากขึ้น พบการ

ศึกษาอันหนึ่งว่า Apoptosis เกิดมากขึ้นใน Endothelial cells ในมะเร็งซึ่งได้รับยา Gefitinib แต่ก็ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่า EGFR inhibitors จะทำให้เซลล์ Endothelial ไวต่อรังสีเพิ่มขึ้น (8,9)

การยับยั้ง DNA repair

DNA repair หลังได้รังสีรักษาจะต้องใช้โปรตีนกลุ่ม Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) ซึ่งถ้าขาดโปรตีนกลุ่มนี้ ก็อาจทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อรังสีรักษามากขึ้น พบว่าการรักษามะเร็งหู คอ จมูก ด้วย Gefitinib ทำให้ DNA-PK ลดลงพบว่า Cetuximab ก็สามารถทำให้ Potentially lethal damage repair ของเซลล์มะเร็งเสียไปเช่นกัน (10, 11)

ผลของ Signalling Pathways โดย

EGFR inhibitors

Dowstream signaling pathways ที่เกี่ยวกับรังสีรักษามีอยู่สองอย่างคือ Ras-Raf-ERK และ PI3-K-AKT ซึ่งการให้ Signaling ทั้งสอง Pathways นี้ อาจทำให้เกิด Radioresistance การ Inhibit Raf ทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อรังสีขึ้นและพบเช่นเดียวกันว่าการ Inhibit PI3-K-AKT pathways ก็ทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อรังสีมากขึ้น (12)

ขนาดของการใช้ Targeted Therapy

ร่วมกับรังสีรักษา

ได้มีการทำการทดลองโดยใช้ Targeted Therapy ร่วมกับรังสีรักษาในหลายๆ การทดลอง

- Cetuximab ร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งหู คอ จมูก ดังที่กล่าวมาแล้ว และยังมี Phase 3 Randomized trial เปรียบเทียบการใช้ Cisplatin+ รังสีรักษา ± Cetuximab (RTOG-0522) ซึ่งจะ

ทดลองในผู้ป่วยมากกว่า 700 คน ที่เป็นมะเร็งของหู คอ จมูก

- Phase 2 Randomized trial (RTOG-0234) เพื่อจะดูผลของ Adjuvant Cetuximab + RT + Cisplatin vs Docetaxel) ในผู้ป่วยมะเร็ง หู คอ จมูก ที่ผ่าตัดแล้ว

TKIs (Tyrosine Kinase Inhibitors)

ได้มีการศึกษา Gefitinib ในมะเร็งหู คอ จมูก ที่น่าสนใจหลายรายงาน เช่น มีการศึกษา Phase 2 โดยใช้ Gefitinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด (Docetaxel, carboplatin, 5-FU) และ CCRT ในผู้ป่วยมะเร็งหู คอ จมูก ที่ระยะลุกลามหรือผ่าตัดไม่ได้ พบว่ามี 11 CR (32%), 18 PR (53%) และ SD(15%) PFS และ OS ที่ 1 ปี เท่ากับ 68% และ 86% ตามลำดับ พบว่าการให้ Gefitinib ไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียง (13)

และได้มีการศึกษาโดยเป็น Phase 1 โดยใช้ Erlotinib และ Lapatinib ร่วมกับ Cisplatin-based CRT ซึ่งก็พบว่าผู้ป่วยสามารถรับการรักษาได้โดยไม่มีผลข้างเคียงเพิ่มเช่นกัน (14, 15)

Anti-Angiogenesis

Bevacizumab ซึ่งเป็น Anti-VEGF, humanized MoAb สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง เป็นยาตัวใหม่ ซึ่งให้ผลในมะเร็งลำไส้, เต้านมและปอด การให้รังสีรักษา ร่วมกับ Bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดได้รับการศึกษาในมะเร็งช่องหลังโพรงจมูก

จากการทดลองผู้ป่วย

ถึงแม้ CCRT จะเป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็ง หู คอ จมูก

โดยใช้ Cisplatin ทุก 3 อาทิตย์ร่วมกับรังสีรักษา แต่เนื่องจากผลข้างเคียงทำให้มีการใช้แตกต่างกันไป มีการศึกษาการให้การรักษาจากรายงานหนึ่งพบว่า ในผู้ป่วยมะเร็งหู คอ จมูก ระยะลุกลาม (16) แพทย์จะให้การรักษาโดยให้รังสีรักษาร่วมกับ

- 38% Cisplatin (58% เป็น low dose)
- 22% Carboplatin / plactaxel
- 18% Cisplatin / 5-FU
- 5.5% Carboplatin
- 16.5% อื่นๆ

ดังนั้น Targeted Therapy ร่วมกับรังสีรักษาน่าจะเป็นอีกวิธีหนึ่งในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาเคมีบำบัดหรือผู้สูงอายุ เพราะ Cetuximab ไม่ได้ทำให้เกิดผลข้างเคียงของ Mucositis มากขึ้น

หรือการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาโดยรังสีทำให้การรักษายาวนานมากขึ้น

สรุป

ความก้าวหน้าในการให้รังสีรักษาร่วมกับ Targeted Therapy ยังอยู่ในระยะเริ่มต้น Targeted Therapy อาจจะไม่มียาที่ในมะเร็ง หู คอ จมูก ในระยะต้นๆ หรือการให้หลังผ่าตัด, ฉายรังสีแบบ Adjuvant แต่ในระยะลุกลาม (locally advanced) อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่ดี, มีโรคแทรกซ้อนอย่างอื่น หรือในผู้ป่วยอายุมาก เพราะในอดีตผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับแต่รังสีรักษาอย่างเดียว ในอนาคตผลของการทดลองจะบอกได้ชัดเจนขึ้นว่า Targeted Therapy จะเข้ามามาบทบาทร่วมกับรังสีรักษามากขึ้นเพียงใด

เอกสารอ้างอิง

1. Mendelsohn J and Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol 2003;21:2787-2799.
2. Bonner J et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab [abstract]. J Clin Oncol 2004;22:a5507.
3. Harari PM and Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy : combining EGFR blockade with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:427-433.
4. Robert F et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2001;19:3234-3243.
5. Bonner J et al. Continued response following treatment with IMC-C225, an EGFR MoAb, combined with RT in advanced head and neck malignancies [abstract]. In American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting : May 2000;20-33; New Orleans, LA.

6. Milas L et al. Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and its Inhibition in Radiotherapy. (Eds Nieder C et al.) Heidelberg: Springer. 2002.
7. Eriksen JG et al. The prognostic value of epidermal growth factor receptor is related to tumor differentiation and the overall treatment time of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:561-566.
8. Huang SM et al. Modulation of radiation response and tumor-induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839 (Iressa). *Cancer Res* 2002;62:4300-4306.
9. Hirata A et al. Direct inhibition of EGF receptor activation in vascular endothelial cells by gefitinib ('Iressa', ZD1839). *Cancer Sci* 2004;95:614-618.
10. Shintani S et al. Enhancement of tumor radioresponse by combined treatment with gefitinib (Iressa, ZD1839), and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is accompanied by inhibition of DNA damage repair and cell growth in oral cancer. *Int J Cancer* 2003;107:1030-1037.
11. Huang SM and Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas : inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 6 : 2000; 2166-2174.
12. Grana TM et al. Rad mediates radioresistance through both phosphatidylinositol 3-kinase-dependent and Raf-dependent but mitogen-activated protein kinase/ extracellular single-regulated kinase kinase-independent signaling pathways. *Cancer Res* 2000;62:4142-4150.
13. Doss HH, Greco FA, Meluch AA, et al. Induction chemotherapy+gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients (pts) with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl). Abstract 5543.
14. Herchehnorn D, Dias FL, Ferreira CG, et al. Phase I/II study of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(Suppl). Abstract 5575.

15. Harrington KJ, Bourhis J, Nutting CM, et al. A phase I, open-label study of lapatinib plus chemoradiation in patients with locally advanced plus chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [abstract]. J Clin Oncol. 2006;24(Suppl). Abstract 5553.
16. Wong SJ, Agha S, Milligan M. Concurrent chemotherapy practice patterns for head and neck cancer: what is standard of care [abstract]? J Clin Oncol. 2006;24(suppl). Abstract 5542.

