

บทบาทของ Interferon อยู่ตรง Phase ไหน ของการรักษามะเร็ง?

ไพรัช เทพมงคล

ประธานสถาบันมะเร็ง ร.พ.ศิริราช

Interferon (IFN) มีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งมานานมากกว่าทศวรรษ, โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IFN-alpha. เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า IFN มี definite role ในการรักษา hairy cell leukemia และยังมี role ในการรักษา haematologic malignancies อื่น ๆ สำหรับใน Solid tumours นั้น พบว่า IFN น่าจะมี potential role ในการรักษามะเร็งของหลาย ๆ อวัยวะ และส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปแบบของ adjuvant treatment ร่วมกับ treatment modalities อื่น ไม่ว่าจะเป็น การผ่าตัด, รังสีรักษา, สารเคมีบำบัด หรือร่วมกับ Biologic agents อื่น ๆ⁽¹⁾

ถ้าจะย้อนกลับไปดูในอดีตในระยะเริ่มต้นของการใช้ IFN ในการรักษาโรคมะเร็ง จะเห็นได้ว่าส่วนใหญ่จะนิยมใช้รักษามะเร็งชนิดที่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ Immune disorder ของ host ตัวอย่างเช่น ใช้รักษา malignant melanoma, renal cell carcinoma. เพราะ tumor เหล่านี้อาจจะพบว่ามี spontaneous regression ของ cutaneous melanotic nodules หรือมี spontaneous regression ของ metastatic pulmonary renal cell carcinoma ภายหลังการผ่าตัด nephrectomy เป็นต้น หรือนิยมใช้ในการรักษา tumour ที่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ Oncogenic viral etiology เช่น Nasopharyngeal carcinoma (NPC), lymphoma, กับ E-B virus หรือ cervical cancer กับ Human papilloma virus ฯลฯ เป็นต้น ทั้งนี้โดยความรู้ถึงคุณสมบัติ

ของ IFN ที่สำคัญคือ เป็น Immune modulator และเป็น antiviral agent ด้วย

ในปัจจุบันนี้ได้มี trials ในการใช้ IFN เป็น adjuvant treatment โดยร่วมกับ treatment modalities อื่น ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทยได้มีการใช้ IFN ร่วมกับ retinoic acid เป็น adjuvant treatment ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับ complete full dose of radiation therapy ซึ่งผลก็ไม่ใช่ที่ประทับใจและดูเหมือนจะทำให้เสียกำลังใจด้วยซ้ำไป หรือที่กำลังจะ develop ขึ้นมาอีก trial หนึ่ง คือการใช้ IFN เป็น neoadjuvant treatment ร่วมกับ Cisplatin (หรือ Carboplatin) + 5 Fluorouracil ในผู้ป่วย NPC ซึ่งจะได้ผลอย่างไรคงจะต้องติดตามดู

ในบ้านเรามักจะมีเจ้าหน้าที่เภสัชกรของบริษัทฯ ที่เป็นตัวแทนจำหน่าย IFN มักจะไปพบผู้เขียนและขอร้องให้ผู้เขียนทดลองใช้ IFN เป็น adjuvant ใน primary phase treatment โดยร่วมกับ conventional treatment อื่น ๆ, ที่ใช้กันอยู่แล้วในปัจจุบัน, ในการรักษามะเร็งหลาย ๆ ชนิด พร้อมกับนำ literatures ประกอบ มาจากต่างประเทศเป็นจำนวนมาก ซึ่งผู้เขียนมักจะเสนอแนะกลับไปว่า ทำไมบริษัท ไม่ Convince ให้แพทย์หันมาใช้ IFN ใน maintenance phase (หรือ Follow-up phase) คือ ภายหลังจากได้รับ Convention treatment เสร็จสมบูรณ์แล้ว เพราะการนำ IFN มาใช้ใน primary phase of cancer treatment น่าจะเห็นผลไม่ชัดเจนนัก และ

อาจจะทำให้ Clinical Oncologist ที่ยังมีประสบการณ์น้อย, แปลผลโดยรวมของ IFN ผิดไปด้วยซ้ำ ผลคือเจ้าหน้าที่บริษัทยาผู้นั้นถูกผู้บริหารในบริษัท (เป็นแพทย์) ต่าหนี, โดยคิดว่าเจ้าหน้าที่บริษัทฯ มาเสนอแนะวิธีการที่ผิดแก่แพทย์ (เป็นยังงั้นไป!)

ถ้าจะยกเอา Head and Neck cancers เป็นตัวอย่าง ผู้เขียนมักจะพูดกับบริษัทฯ เสมอมาว่า ผู้เขียนคงไม่มีข้อโต้แย้งที่ Oncologist จะใช้ IFN เป็น adjuvant treatment ใน primary phase of treatment แต่ตัวผู้เขียนเองจะไม่เต็มใจนักที่จะใช้ใน primary phase นัก เพราะตัวผู้เขียนมีประสบการณ์ในการรักษา H. & N. cancer มาพอสมควร โดยมีเหตุผล 2 ประการ คือ

ประการแรก ผู้เขียนพบว่าสำหรับ locally advanced H & N cancer (และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง NPC ซึ่งจะมีลักษณะเฉพาะตัวที่ไม่ว่าจะใช้ Chemotherapy + RT หรือแม้แต่จะใช้ RT อย่างเดียว ก็จะมี response rate (RR) ดีมาก) โดย Conventional treatment method โดยใช้ Neoadjuvant Chemotherapy ผู้เขียนสามารถจะได้ Overall RR ถึง 85% และภายหลังจากได้รับ full course of RT RR จะเพิ่มขึ้นเป็น 94% และในจำนวนนี้มี CR ถึง 40%⁽²⁾ ซึ่งเป็นตัวเลขที่ค่อนข้างสูงพอสมควร ฉะนั้นถ้านำ IFN มาร่วมใช้ใน primary phase of treatment นี้ RR อาจจะเพิ่มขึ้นอีกเพียงเล็กน้อย (เพราะโดย Conventional method ก็ให้ผลสูงอยู่แล้ว) อาจจะทำให้ไม่เห็นเป็นรูปธรรมที่ชัดเจน คือ มี RR ซึ่งอาจจะเพิ่มขึ้นจริงแต่จะไม่มี Statistical significant difference

ประการที่ 2 จากประสบการณ์ของผู้เขียนเอง ผู้ป่วย H. & N. Cancer ที่มี CR หลังจากได้รับ Conventional method (คือ Neoadjuvant chemotherapy และตามด้วย RT และยังเพิ่ม Post-radiation chemotherapy เข้าไปอีก โดยใช้หลักว่าเมื่อได้ CR แล้ว, อย่าหยุดแค่นั้น, ต้องเพิ่มอีก 2 additional Cycles หลังได้ CR แต่รวมกันแล้ว Chemotherapy ไม่ควรเกินกว่า 6 Cycles⁽¹⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมี long term survival ดี และผู้ป่วย

ที่มี CR เหล่านี้ส่วนใหญ่จะได้รับการทำ Biopsy หลังการรักษาและเกือบทั้งหมดจะได้รับรายงานผลทางพยาธิวิทยาว่าเป็น “negative for malignancy” แต่จากการติดตามผู้ป่วยที่มี Histological CR เหล่านี้ต่อไป จะพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้บางราย (ไม่ทุกราย) ในระยะ 2-4 ปีหลังรักษา ผู้ป่วยจะมี tumour recurrence ขึ้นมาอีก ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น local recurrence และส่วนน้อยมากจะเป็น metastatic disease สิ่งที่พบนี้หมายความว่าอย่างไร? ซึ่งอาจจะตอบคำถามนี้ได้ออกเป็น 2 กรณี คือ :

ก. ผู้ป่วยรายนั้น ๆ มี CR จริง ๆ แต่ทว่าภายหลัง Complete treatment ผู้ป่วยอาจได้รับ repeated carcinogen อยู่เสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Oncogenic viral origin จึงทำให้ผู้ป่วยเกิด new primary cancer ในที่เดิม เนื่องจากว่าผู้ป่วยเหล่านี้มี impaired immune modulation ในร่างกายอยู่แล้ว ก่อนได้รับการรักษา และยิ่งภายหลังการรักษาด้วยแล้ว immune ก็จะมี impairment มากขึ้น การกำเริบและการแพร่กระจายของโรคก็เป็นได้โดยง่าย

ข. ผู้ป่วยรายนั้น ๆ อาจจะไม่มี CR จริง ๆ แต่อาจจะเป็นไปได้ที่การทำ Biopsy ภายหลังการรักษาอาจจะไม่ถูกตำแหน่งที่แท้จริง (ซึ่งมีความเป็นไปได้) ฉะนั้นผลจึงอ่านมาเป็น negative และเมื่อผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่มี impaired immunity ภายหลังการรักษาเป็นอย่างมาก การมี relapse และมี Progress ของโรคก็จะเป็นได้โดยง่าย

ฉะนั้นจากเหตุผลดังกล่าวมาแล้ว ทำไม Clinical oncologist จึงไม่อาศัยคุณสมบัติของ IFN ซึ่งเป็น immune modulator ที่สามารถจะทำให้ host maintain immune function ภายหลังการรักษาให้อยู่ในภาวะปกติ, หรือเกือบปกติ, หรือดีที่สุดเท่าที่จะเพิ่มขึ้นมาได้ (ตาม individual host, โดยการให้ IFN แก่ผู้ป่วยภายหลังที่ได้รับ Complete primary phase of treatment แล้ว คือให้ IFN เป็น maintenance treatment ใน follow-up phase ซึ่งน่าจะทำให้ผู้ป่วยมี recurrence-free survival เพิ่มขึ้น! โดยเหตุผลดังกล่าวผู้เขียนได้พยายามเสาะหา literatures และติดตามการประชุม ASCO meeting ใน

ระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมา มี 2-3 papers ที่กล่าวถึงเรื่องนี้ไว้แต่ค่อนข้างจะ too early ที่จะแปลผล ผู้เขียนเข้าใจว่าคงมีปัญหาก็จะต้อง explore กันต่อไป

ตั้งแต่ พ.ศ. 2536 ผู้เขียนได้ใช้ IFN เป็น maintenance treatment ในผู้ป่วย H. & N. cancer ที่มี CR, ภายหลัง Complete conventional treatment (โดยใช้ Neoadjuvant Carboplatin 450 mg/m², d1 + 5-FU 1000 mg/m², d1-4), 2-3 cycles ทุก 4 สัปดาห์, แล้วตามด้วย full dose of RT, หลังจากนั้นต่อด้วย Chemotherapy ใน regimen เดิม, อีก 2-3 cycles โดยยึดหลักว่าเมื่อได้ CR แล้วให้ต่อ chemotherapy อีก 2 cycles, แต่ทั้งหมดไม่ควรเกิน 6 cycles) โดยใช้ IFN 3 MU/day, สัปดาห์ละ 3 ครั้ง, นาน 3 เดือน ขณะนี้มีผู้ป่วยที่ให้ Maintenance treatment ดังกล่าว 8 ราย (ที่มีจำนวนน้อย เพราะมีข้อจำกัดคือ เลือกเฉพาะ Case ที่มี CR และ IFN มีราคาแพง มีผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่สามารถจะ afford การรักษาตัวเองได้)

ผู้เขียนคงตอบไม่ได้ว่าทำไมใช้ 3 MU/d.? แต่เพราะคิดว่าเป็น IFN จำนวนน้อยที่สุดที่ available ผู้เขียนคงตอบไม่ได้เช่นกันว่าทำไมให้ IFN maintenance treatment เพียง 3 เดือน, ทำไมได้ใช้ 6 เดือน, หรือ 1 ปี, หรือมากกว่านั้น? แต่เป็นเพราะว่า

3 เดือน ผู้ป่วยคงเสียค่าน้อยกว่า 6 เดือน เป็นต้น Dose ของ IFN (3 MU/d), และระยะเวลา treatment (3 days/week, for 12 weeks) ที่ผู้เขียนใช้อาจจะไม่เพียงพอ (คงไม่เพียงพอจริงๆ) แต่อีก 5 ปีข้างหน้าผู้เขียนคงจะมองเห็นภาพของผลการรักษาอยู่บ้าง, แม้ว่าจะยังเป็นภาพที่เลือนลางอยู่ เราคงจะต้อง Explore กันต่อไปอีก

ท้ายของบทบรรณาธิการฉบับนี้ ผู้เขียนขอฝากคำถามให้ทุกๆ ฝ่ายไม่ว่าจะเป็น Clinical Oncologist ก็ดี, บริษัทตัวแทนจำหน่าย IFN ก็ดีว่า “ทำไมเราไม่ใช้ IFN เป็น maintenance cancer treatment แทนที่จะมาใช้ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ใน primary phase of Cancer treatment ดังที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้?”

เอกสารอ้างอิง

1. Lotan R. Interaction of interferon and retinoids. In Weitkamp E, Crossman LM, Cantle S. (eds). Interferon and Cytokines. Colwood Hause Medical Publications (UK) Ltd : Bershire 1994 : 25-30.
2. Tepmongkol P, Panichevalux A, Skulchan V, et al. Neoadjuvant carboplatin & 5 fluorouracil combination chemotherapy and radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancers : Primary report. J med Assoc Thai 1991 ; 74 : 658-68.