

ยาต้านเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนที่ไคนเนส 4/6: ความหวังใหม่ของการรักษา มะเร็งเต้านม

จารุพงษ์ แสงบุญมี^{1,2,3,4*}, ธนชัย แสนลิ่ง⁵, โสพิศ วงศ์คำ^{1,2,6}

¹ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

²สถาบันวิจัยมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

³สถาบันมะเร็งนานาชาติ มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด เมืองบอสตัน มลรัฐแมสซาชูเซตส์ 02215 ประเทศสหรัฐอเมริกา

⁴ภาควิชาพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด เมืองบอสตัน มลรัฐแมสซาชูเซตส์ 02215 ประเทศสหรัฐอเมริกา

⁵สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

⁶ศูนย์การแพทย์ปริวรรต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

Cyclin Dependent Kinases 4/6 Inhibitors: A New Hope for Breast Cancer Therapy

Charupong Saengboonmee^{1,2,3,4*}, Thanachai Sanlung⁵, Sopit Wongkham^{1,2,6}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

²Cholangiocarcinoma Research Institute, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

³Dana-Farber Cancer Institute, Harvard University, Boston, MA 02215, USA

⁴Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

⁵Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

⁶Center for Translational Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

Received: 30 March 2020

Accepted: 2 December 2020

ความสามารถในการแบ่งเซลล์อย่างไม่สิ้นสุดเป็นหนึ่งในคุณลักษณะพิเศษของเซลล์มะเร็งซึ่งมีกระบวนการทางชีวโมเลกุลหลายกลไกสนับสนุน การเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์ ได้แก่ กลุ่มโปรตีนไซคลินและเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนที่ไคนเนส เป็นกลไกหนึ่งที่สนับสนุนให้เซลล์แบ่งตัวอย่างต่อเนื่อง พบได้ในมะเร็งหลายชนิดโดยเฉพาะมะเร็งเต้านมซึ่งเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดและผู้ป่วยเพศหญิงทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากกว่าร้อยละ 30 มีการแสดงออกของโปรตีนไซคลิน-ดี 1 เพิ่มขึ้น โปรตีนชนิดนี้ทำงานร่วมกับเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนที่ไคนเนส 4/6 ซึ่งจำเป็นต่อการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งแต่มีผลเพียงเล็กน้อยต่อเซลล์ปกติ จากความรู้นี้ทำให้เกิดการพัฒนาต้านไซคลินดีเพนเดนที่ไคนเนส 4/6 เพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีนดังกล่าว โดยออกฤทธิ์ยับยั้งวัฏจักรเซลล์ในระยะ G1 ทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งตัว การทดลองในระดับปริทัศน์และการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าการใช้ยาต้านไซคลินดีเพนเดนที่ไคนเนส 4/6 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและเพิ่มระยะเวลารอดชีพของผู้ป่วยได้เกือบสองเท่าเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา

The limitless of self-renewal and replication of cancer cells, one of cancer hallmarks, is supported by various molecular mechanisms. Overexpression of cyclins and cyclin-dependent kinases, a group of cell cycle machinery proteins, is one of the underlying mechanisms that promotes cell proliferation in several cancers, especially in breast cancer. Breast cancer is the highest prevalent cancer among female patients in Thailand and globally. Many studies revealed the overexpression of cyclin D1, a partner of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6), in more than 30% of breast cancer cases. These proteins are indicated to be essential for survival of breast cancer cells but are disputable for normal mammary cells. These findings, thus, led to the development of CDK4/6 inhibitors which arrest the cell cycle at G1 phase and inhibit cell division. These inhibitors have

*Corresponding author : Charupong Saengboonmee, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand. E-mail: charusa@kku.ac.th

หลอก เป็นผลให้มีการรับรองการใช้ยาในเวชปฏิบัติสำหรับผู้ป่วย มะเร็งเต้านมในปัจจุบัน นับเป็นความสำเร็จหนึ่งของการ ประยุกต์ใช้ความรู้ทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานเพื่อพัฒนารักษา มะเร็งให้สามารถนำไปใช้ได้จริงทางคลินิก

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม; วัฏจักรเซลล์; ไซคลิน; ไซคลินดีเพน เดนทีโคเนส

been tested for their efficacy both preclinical studies in breast cancer cells and clinical trials in breast cancer patients. Patients who supplemented with these drugs had almost double longer survival times compared with those who received the placebo. The efficiency of CDK4/6 inhibitors, hence, urged the approval and implementation of the CDK4/6 inhibitors into the clinical practice. The discovery of CDK4/6 inhibitors is one of the successful translations of basic medical research to the clinical study which finally implemented in the clinical practice of breast cancer treatment at present.

Keywords: Breast cancer; cell cycle; cyclin; cyclin dependent kinase

ศรีนครินทร์เวชสาร 2564; 36(2): 229-239. • Srinagarind Med J 2021; 36(2): 229-239.

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการทำงานของสารพันธุกรรมภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ทำงานผิดปกติและสูญเสียการควบคุม อาจเกิดจากการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง (oncogene) เพิ่มขึ้น หรือการแสดงออกของยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) ลดลง ซึ่งอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) การเพิ่มจำนวนยีน (gene amplification) หรือการแสดงออกที่มากผิดปกติของยีน (overexpression) ทั้งในระดับกรดรีโบนิวคลีอิก (ribonucleic acid: RNA) และ/หรือในระดับโปรตีน ส่งผลให้เซลล์มะเร็งมีคุณลักษณะที่ร้ายแรงแตกต่างจากเซลล์ปกติหลายประการ โดยในปี ค.ศ. 2000 Hanahan และ Weinburg¹ ได้รวบรวมและนำเสนอคุณลักษณะพิเศษของเซลล์มะเร็ง (cancer hallmarks) ไว้ทั้งหมด 6 ประการและเพิ่มเป็น 10 ประการในปี ค.ศ. 2011² หนึ่งในคุณลักษณะพิเศษของเซลล์มะเร็ง คือ ความสามารถในการแบ่งเซลล์ได้อย่างไม่จำกัด โดยไม่ต้องอาศัยปัจจัยกระตุ้นการเติบโต (growth factor) ภายนอกเซลล์ ทำให้เซลล์สามารถแบ่งตัวได้เองเรื่อย ๆ จนลุกลามไปยังโครงสร้างและอวัยวะข้างเคียงและเกิดการแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังอวัยวะที่ห่างไกลจากจุดกำเนิดมะเร็งได้ในที่สุด

กลไกที่ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการแบ่งเซลล์ได้อย่างต่อเนื่องโดยไม่สิ้นสุดมีหลายสาเหตุ แตกต่างกันตามชนิดของเซลล์มะเร็ง ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด เช่น เกิดการกระตุ้นแบบอัตโนมัติที่ตัวรับบนผิวเซลล์ โดยไม่ต้องมีปัจจัยกระตุ้นจากนอกเซลล์³ ส่งผลให้เกิดการส่งสัญญาณที่ผิดปกติและกระตุ้นให้เซลล์แบ่งจำนวนเพิ่มมากขึ้น หรืออาจเกิดจากการแสดงออกของยีนที่สร้างโปรตีนเพื่อกระตุ้นวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) เพิ่มจำนวนมากขึ้น^{4,5} หรือในทางตรงกันข้ามอาจเกิดจากโปรตีนที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์กลายพันธุ์ที่ระดับยีนทำให้สูญเสียหน้าที่⁶ โดยสรุป ไม่ว่าจะเซลล์มะเร็งจะถูกกระตุ้นหรือมีการส่งสัญญาณที่ผิดปกติจากกลไกใดก็ตามที่ทำให้วัฏจักรเซลล์ผิดปกติย่อมส่งผลให้เกิดการแบ่งเซลล์ที่ผิด

ปกติด้วย

จากกลไกพื้นฐานที่เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวผิดปกติ ทำให้นักวิทยาศาสตร์และแพทย์พยายามที่จะพัฒนายารักษาโรคมะเร็งให้มีประสิทธิภาพ โดยมุ่งเข้าไปยังการยับยั้งกระบวนการแบ่งเซลล์ ซึ่งสามารถยับยั้งได้ตั้งแต่จุดเริ่มต้นของการส่งสัญญาณ โดยการปิดบังตัวรับ (receptor) บนผิวเซลล์ หรือยับยั้งโปรตีนส่งสัญญาณภายในเซลล์ ไปจนถึงการยับยั้งการทำงานของโปรตีนที่ทำหน้าที่กระตุ้นวัฏจักรเซลล์⁷ ในปัจจุบันการพัฒนายาตามเป้าหมายนี้มีความก้าวหน้าอย่างมาก โดยเฉพาะกลุ่มยาที่ทำหน้าที่ยับยั้งโปรตีนกระตุ้นวัฏจักรเซลล์ เช่น ยาต้านเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนทีโคเนส 4/6 (cyclin dependent kinases 4/6: CDK 4/6) ซึ่งมีการศึกษาทางคลินิกและทดลองใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแล้วปรากฏผลเป็นที่น่าพึงพอใจ⁸ โดยเฉพาะผลจากการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) ในระยะที่ 2⁹ ได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีการรักษาก้าวหน้าแนวใหม่ (breakthrough therapy) และปัจจุบันได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration) ของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมบางประเภท นอกจากนี้ยาบางชนิดในกลุ่มนี้ยังได้รับการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) และกรมบัญชีกลางของประเทศไทยอนุมัติให้เบิกจ่ายได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่มีรายงานการศึกษาว่ายานี้ได้ผลดี ซึ่งมะเร็งเต้านมนั้นเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์การเกิดในเพศหญิงสูงที่สุดในประเทศไทยและทั่วโลก¹⁰ โดยคิดเป็นสัดส่วนถึงร้อยละ 40 ของมะเร็งที่พบในประชากรเพศหญิงในประเทศไทย¹¹

ยาต้านเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนทีโคเนส 4/6 นอกจากจะได้อผลดีในมะเร็งเต้านมแล้ว การศึกษาทดลองในระดับปริคลินิกหรือระดับคลินิกของยาชนิดนี้ในมะเร็งอื่น ๆ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง¹² มะเร็งสมองชนิด glioblastoma¹³ และมะเร็งท่อน้ำดี¹⁴ ต่างมีแนวโน้มให้ผลการรักษาที่ดี ดังนั้นจึงอาจจะมีการใช้ยากลุ่มนี้แพร่หลายมากขึ้นในอนาคต เพื่อให้เกิดความเข้าใจในการพัฒนาและการใช้ประโยชน์ของยาต้านเอนไซม์ไซคลินดี

เพนเดนทีไคนเนส 4/6 บทพื้นฟูวิชาการนี้จึงเน้นพื้นฐานทางชีววิทยาโมเลกุลระดับเซลล์และความก้าวหน้าของการใช้ยากลับนี้ในการรักษามะเร็งเต้านม ซึ่งเป็นมะเร็งชนิดแรกที่มีการทดลองใช้และได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน

วัฏจักรเซลล์: วงจรของกระบวนการแบ่งเซลล์

ในสภาวะปกติที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะมีการเจริญเติบโตเต็มที่ เซลล์ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะพัก (G0 หรือ dormant stage) ยกเว้นในเนื้อเยื่อที่ต้องมีการผลิตเซลล์ใหม่เพื่อทดแทนเซลล์ที่ชราภาพและตาย เช่น เนื้อเยื่อผิวหนัง แต่หากเนื้อเยื่อนั้นอยู่ในช่วงเจริญเติบโตหรือในภาวะซ่อมแซมส่วนที่เสียหาย เซลล์จะได้รับสัญญาณกระตุ้นให้แบ่งเซลล์ โดยสัญญาณนั้นอาจมาจากตัวเซลล์ (autocrine) ที่บาดเจ็บหรือเสียหาย จากเซลล์หรืออวัยวะข้างเคียง (paracrine) ที่ได้รับบาดเจ็บ หรือมาจากต่อมไร้ท่อที่อยู่ห่างไกลออกไป (endocrine) สัญญาณดังกล่าวจะกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนที่ทำหน้าที่กระตุ้นวัฏจักรเซลล์⁵ โดยทำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะพักหรือ G0 เคลื่อนเข้าสู่กระบวนการแบ่งเซลล์ซึ่งมี 4 ระยะ (รูปที่ 1) ได้แก่ 1) ระยะเตรียมความพร้อมเพื่อการสังเคราะห์กรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิกหรือดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid: DNA) หรือระยะ G1 2) ระยะการสังเคราะห์ DNA หรือระยะ S 3) ระยะเตรียมตัวก่อนการแบ่งเซลล์ หรือ G2 และ 4) ระยะที่เกิดการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (mitosis) หรือระยะ M โดยในแต่ละระยะจะมีการแสดงออกของโปรตีนที่แตกต่างกัน เพื่อทำหน้าที่ควบคุมและตรวจสอบการดำเนินของวัฏจักรเซลล์ให้ถูกต้องแม่นยำ หากเกิดความผิดพลาด เซลล์จะมีระบบตรวจสอบและแก้ไขความผิดพลาดนั้นให้แล้วเสร็จในแต่ละจุดตรวจสอบ (checkpoint) ก่อนที่จะขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์ให้เข้าสู่ระยะถัดไป แต่หากเซลล์ไม่สามารถแก้ไขความผิดพลาดที่เกิดขึ้นในแต่ละระยะได้ จะมีระบบกระตุ้นให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์เพื่อป้องกันความผิดปกติและความเสียหายที่จะเกิดขึ้นต่อเนื้อเยื่อในภาพรวม⁵

ไซคลินและไซคลินดีเพนเดนทีไคนเนส: องค์ประกอบสำคัญของ การขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์

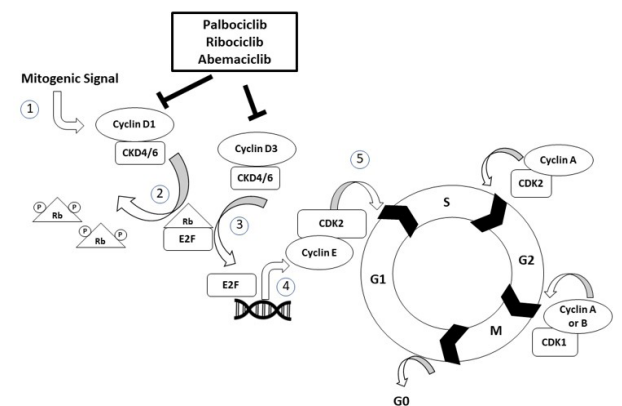
เมื่อเซลล์ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์ จะมีกระบวนการถ่ายทอดสัญญาณภายในจนเกิดการแสดงออกของโปรตีนที่ทำหน้าที่ขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์ โดยโปรตีนที่มีหน้าที่และบทบาทสำคัญในการขับเคลื่อนเซลล์จากระยะพักให้เข้าสู่วัฏจักรเซลล์ในระยะที่พร้อมเกิดการแบ่งเซลล์ คือ โปรตีนในกลุ่มไซคลิน (cyclin) ซึ่งมีหลายชนิด โดยการแสดงออกและการทำงานของ cyclin แต่ละชนิดค่อนข้างจำเพาะกับระยะของวัฏจักรเซลล์⁵ (รูปที่ 1) โดย cyclin จะทำงานคู่กันกับโปรตีนไซคลินดีเพนเดนทีไคนเนสหรือซีดีเค (Cyclin Dependent Kinases: CDKs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนตัวอื่น การจับกันของ cyclin กับ CDKs จะกระตุ้นให้ CDKs อยู่ในรูปแบบที่พร้อมจะเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนตัวอื่น เกิดการส่งสัญญาณต่อเนื่องและขับเคลื่อนเซลล์ให้เข้าสู่วัฏจักรเซลล์ระยะต่าง ๆ ต่อไป

Cyclin กลุ่มแรกที่มีบทบาทในการเริ่มต้นของวัฏจักรเซลล์

คือ กลุ่ม cyclin D^{4,15} ซึ่งมีอยู่ด้วยกัน 3 ชนิด ได้แก่ cyclin D1, cyclin D2 และ cyclin D3 การแสดงออกของโปรตีนในกลุ่ม cyclin D เกิดจากการตอบสนองต่อสัญญาณภายนอกที่กระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์ cyclin D ทั้งสามชนิด สามารถทำงานควบคู่กับ CDK4 หรือ CDK6 ได้เช่นเดียวกัน คุณสมบัติของ CDK4 และ CDK6 รวมถึงระยะที่ทำหน้าที่ในวัฏจักรเซลล์ก็มีความคล้ายคลึงกันมากจนนิยมนิยมนรวมกันว่า CDK4/6 โปรตีน cyclin D-CDK4/6 จะทำงานร่วมกันในระยะ G1 ของเซลล์ โดย CDK4/6 จะไปเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนเรตินอบลาสโตมา (retinoblastoma protein: Rb, เป็นโปรตีนยับยั้งการแบ่งเซลล์และจัดเป็นโปรตีนต้านการเกิดมะเร็ง) เมื่อถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้วจะถูกทำลาย จากนั้นโปรตีน E2F ซึ่งจับอยู่กับ Rb จะเป็นอิสระและกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีนที่จำเป็นในการขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์ในระยะอื่นต่อไป เช่น โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ DNA และโปรตีนกลุ่ม cyclin ชนิดอื่น ได้แก่ cyclin E, cyclin B และ cyclin A ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์ CDK1 และ CDK2 ในระยะ G2 และระยะ M ของวัฏจักรเซลล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของโปรตีนตามระยะของวัฏจักรเซลล์ และเกิดการขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์จนเกิดการแบ่งตัวได้อย่างสมบูรณ์ จะเห็นได้ว่า cyclin D เป็นโปรตีนกลุ่มแรกที่เป็นตัวรับคำสั่งจากสัญญาณกระตุ้นภายนอกให้เซลล์แบ่งตัว cyclin D จึงเสมือนประตูแรกที่เปิดให้กระบวนการแบ่งเซลล์เกิดขึ้น^{4, 5, 7, 15} (รูปที่ 1)

Cyclin D และ CDK4/6 จำเป็นต่อการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งเต้านม

จากการที่โปรตีนในกลุ่ม cyclin D เป็นโปรตีนกลุ่มแรกที่ตอบสนองต่อสัญญาณการกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว จึงมีการศึกษา



รูปที่ 1 วัฏจักรเซลล์และการออกฤทธิ์ของยาต้าน CDK 4/6 วัฏจักรเซลล์ประกอบด้วยระยะต่าง ๆ ซึ่งมีโปรตีนกลุ่ม cyclins และ cyclin-dependent kinases (CDKs) ที่แตกต่างกันทำหน้าที่ในการขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์: 1) เมื่อเซลล์ได้รับการกระตุ้นจากสิ่งเร้าภายนอก 2) ในระยะ G1 กลุ่ม cyclin D จะจับกับเอนไซม์ CDK4/6 กระตุ้นให้ CDK4/6 ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีน Rb ซึ่งจับอยู่กับ E2F 3) เมื่อโปรตีน Rb ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้ว จะปล่อย E2F ให้เป็นอิสระและ 4) กระตุ้นการสร้างโปรตีนอื่น ๆ 5) ทำให้เกิดการขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์ในระยะถัดไป ยาต้าน CDK4/6 ทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ พาลโบซิคลิบ ไรโบซิคลิบ และอะเบมาซิคลิบ ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CDK4/6 ส่งผลให้โปรตีน Rb จับกับ E2F ตลอดเวลา เป็นการยับยั้งการทำงานของ E2F และหยุดการเคลื่อนของวัฏจักรเซลล์ (cell cycle arrest) ทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งตัว

การแสดงออกของโปรตีนกลุ่มนี้เป็นจำนวนมากโดยเฉพาะในมะเร็งเต้านม จากการศึกษาในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมชนิดต่าง ๆ ของผู้ป่วยพบว่ายีน CCND1 ซึ่งเป็นยีนต้นแบบที่ใช้สร้างโปรตีน cyclin D1 มีการเพิ่มจำนวนขึ้น คิดเป็นสัดส่วนที่มากถึงร้อยละ 20-30 ของจำนวนตัวอย่างมะเร็งเต้านมที่ศึกษา¹⁶ และเมื่อพิจารณาการแสดงออกในระดับโปรตีนแล้ว พบว่ามีการแสดงออกของโปรตีน cyclin D1 เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 50-60 ทั้งนี้ส่วนใหญ่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน CCND1 จึงทำให้โปรตีน cyclin D1 ที่เกิดขึ้นในเซลล์มะเร็งสามารถทำงานได้อย่างปกติ แต่เนื่องจากการเพิ่มจำนวนของยีน CCND1 มากกว่าในเซลล์ปกติจึงทำให้ปริมาณโปรตีน cyclin D1 เพิ่มมากขึ้นด้วย¹⁷⁻¹⁹ ในขณะที่การแสดงออกของเอนไซม์ CDK4/6 ส่วนใหญ่ไม่ได้เพิ่มจำนวนมากขึ้น แต่การที่เซลล์มะเร็งมีการทำงานของเอนไซม์ CDK4/6 เพิ่มขึ้นเป็นผลจากการที่มีโปรตีน cyclin D1 เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็ง จากปรากฏการณ์นี้จึงมีการตั้งสมมติฐานว่าโปรตีนกลุ่ม cyclin D และ CDK4/6 น่าจะมีความสำคัญต่อการเกิดและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งเต้านม

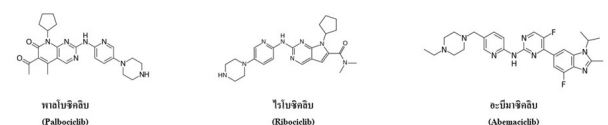
มีการศึกษาเพื่อพิสูจน์สมมติฐานนี้ในหลายรายงาน การศึกษาในปี ค.ศ. 2001²⁰ ทำการตัดแปลงพันธุกรรมโดยกำจัด (knock out) ยีน CCND1 ที่สร้าง cyclin D1 ออกจากสัตว์ทดลอง (หนูเมาส์) ทำให้สัตว์ทดลองไม่สามารถสร้าง cyclin D1 ได้ และเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองส่วนหนึ่งในกลุ่มดังกล่าวเกิดมะเร็งเต้านมโดยผ่านวิธีส่งสัญญาณที่แตกต่างกัน เทียบกับกลุ่มที่ยังคงมีการแสดงออกของ cyclin D1 และถูกเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็ง ผลการศึกษาพบว่าการกำจัดยีน CCND1 ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง การพัฒนาการของต่อมน้ำนมและท่อน้ำนมเป็นปกติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่พบปัญหาเล็กน้อยต่อการพัฒนาของต่อมน้ำนมในระหว่างการตั้งครรภ์ แต่เมื่อเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองเป็นมะเร็งเต้านมพบว่ากลุ่มสัตว์ทดลองที่ไม่มียีน CCND1 ไม่เกิดมะเร็งเต้านม ในขณะที่สัตว์ทดลองที่มีการแสดงออกของยีน CCND1 เกิดมะเร็งเต้านมทั้งหมด ผลการศึกษานี้เน้นย้ำความสำคัญของโปรตีน cyclin D โดยเฉพาะ cyclin D1 ในกระบวนการเกิดมะเร็งเต้านม และมีอีกหลายรายงานที่แสดงให้เห็นความสำคัญของ cyclin D1 และ CDK4/6 ต่อการมีชีวิตรอดของเซลล์มะเร็งเต้านม โดยมีผลยับยั้งการตายแบบ apoptosis ของเซลล์มะเร็ง²¹ นอกจากนี้ cyclin D-CDK4/6 ยังสามารถรบกวนการทำงานของตัวยับยั้งวัฏจักรเซลล์ เช่น โปรตีน p16 และยับยั้งกระบวนการชราภาพของเซลล์ผ่านกระบวนการป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระ ทำให้เซลล์มะเร็งไม่หยุดการเจริญเติบโต และเพิ่มความเสถียรของโปรตีนที่กระตุ้นการถอดรหัส DNA ชนิดอื่น ๆ เช่น Forkhead box M1 (FOXO1) เป็นต้น²² สิ่งที่น่าสนใจและทำให้ cyclin D1 และ CDK4/6 เป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนารักษาโรคมะเร็งเต้านมคือ การขาดหายหรือสูญเสียการทำงานของโปรตีนเหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งได้ แต่ไม่มีผลต่อการอยู่รอดและการทำงานของเซลล์ปกติ²³⁻²⁶ ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์มะเร็งไม่มีความยืดหยุ่นในกระบวนการทดแทนกันของโปรตีนภายในเซลล์ จึงทำให้เกิดภาวะที่ต้องพึ่งพาโปรตีนชนิดใดชนิดหนึ่งแบบจำเพาะ โปรตีน cyclin D-CDK4/6 จึงกลายเป็นเป้าหมายที่ดีในการพัฒนายาเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งได้²⁷

นอกจาก cyclin D1 แล้ว สมาชิกอื่นในกลุ่ม cyclin D ก็มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมการเกิดและดำรงชีพของเซลล์มะเร็งเช่นกัน เช่น cyclin D3 ในกรณีที่โปรตีนชนิดใดชนิดหนึ่ง มีปริมาณไม่มากพอหรือทำหน้าที่ไม่ได้ cyclin D3 สามารถทำงานทดแทน cyclin D1 ได้สำหรับมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์พบว่า cyclin D3 เป็นโปรตีนหลักที่ทำงานในระยะ G1²⁵ นอกจากนี้การทำงานเข้าคู่ระหว่าง cyclin D3 กับ CDK6 ยังมีบทบาทในการควบคุมกระบวนการอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับวัฏจักรเซลล์โดยตรง แต่มีผลต่อการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง เช่น รายงานการศึกษาในปี ค.ศ. 2017 พบว่า cyclin D3-CDK6 สามารถปรับเปลี่ยนกระบวนการเมแทบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสในเซลล์มะเร็งได้เพื่อลดการสร้างอนุมูลอิสระและในขณะเดียวกันก็เพิ่มปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระเพื่อป้องกันการชราภาพของเซลล์มะเร็ง เป็นต้น²⁹

กลไกการออกฤทธิ์และการพัฒนายาต้าน CDK4/6

ด้วยโปรตีนกลุ่ม cyclin และ CDKs มีความสำคัญต่อการแบ่งเซลล์และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง นักวิทยาศาสตร์จึงมุ่งศึกษายาต้านมะเร็งจากสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CDKs โดยในยุคเริ่มแรกได้มีการศึกษาอนุพันธ์ของสารธรรมชาติที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CDKs คือ ฟลาโวพิริโดล (flavopiridol) หรือ อัลโวซิติด (alvocicidib)³⁰ ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งหลายชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเป็นยาต้าน CDKs ชนิดแรกที่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง³⁰ แต่เนื่องจากอัลโวซิติดออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CDKs แบบไม่จำเพาะและสามารถยับยั้งเอนไซม์ไคเนส (kinase) ชนิดอื่นได้ จึงมีความเป็นพิษค่อนข้างสูงและประสบปัญหาในการพัฒนาเพื่อนำไปใช้จริงในผู้ป่วย³¹ ต่อมาจึงมีการสังเคราะห์สารต้าน CDK4/6 แบบจำเพาะชนิดแรกและทดลองใช้ทั้งระดับปริคลินิกในห้องปฏิบัติการและการศึกษาทางคลินิกคือ PD0332991^{32, 33} และได้พัฒนาต่อมาเป็นยาพาลโบซิคลิบ (palbociclib) หลังจากนั้นก็มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้ขึ้นอีกสองชนิด ได้แก่ ไรโบซิคลิบ (ribociclib) และ อะเบมาซิคลิบ (abemaciclib)^{9, 34} (รูปที่ 2) ซึ่งมีการทดลองใช้ทั้งระดับปริคลินิกและการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งในมะเร็งเต้านม ยาทั้ง 3 ชนิดนี้มีความจำเพาะต่อการเลือกยับยั้ง CDK4/6 ค่อนข้างสูง ดังปรากฏจากความเข้มข้นที่ใช้ทดสอบมีระดับต่ำในหน่วยนาโนโมลาร์ (nM)³⁴ นอกจากนี้ยาอะเบมาซิคลิบยังมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ CDK9 ซึ่งกำลังอยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมว่าอาจจะเกิดผลดีในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง³⁴

การออกฤทธิ์ของยาต้าน CDK4/6 ทั้ง 3 ชนิด มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันคือการยับยั้งการทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนสของ CDK4/6 ซึ่งเมื่อเอนไซม์ CDK4/6 ไม่สามารถเติมหมู่ฟอสเฟตให้โปรตีน Rb ได้ จะส่งผลให้โปรตีน E2F ซึ่งเป็นปัจจัย



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยาต้าน CDK 4/6 ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในเวชปฏิบัติ

กระตุ้นการถอดรหัส DNA ถูกจับไว้ด้วยโปรตีน Rb และไม่สามารถกระตุ้นให้เซลล์ให้เข้าสู่วัฏจักรเซลล์ในระยะต่อไปได้³⁵ ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์หลักของยาในกลุ่มนี้จึงเป็นการยับยั้งวัฏจักรเซลล์ (cell cycle arrest) โดยไม่ได้ทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งโดยตรง การที่ยาไปออกฤทธิ์ที่ CDKs และมีผลยับยั้งวัฏจักรเซลล์เนื่องจากโปรตีน Rb ไม่ถูกทำลายนั้น เป็นผลให้ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีกรกลายพันธุ์ของโปรตีน Rb^{36, 37} และควรใช้ควบคู่กับยาหรือการรักษาอื่นที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งด้วย

ประสิทธิภาพยาด้าน CDK4/6 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ยาด้าน CDK4/6 ที่ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในปัจจุบันมี 3 ชนิด ได้แก่ พาลโบซิคลิบ ไรบซิคลิบ และอะปีมาซิคลิบ ซึ่งยาแต่ละชนิดผ่านการศึกษาทางคลินิกในระยะต่าง ๆ เพื่อพิสูจน์ว่าได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ตารางที่ 1) จึงได้รับการรับรองตั้งแต่การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2^{9, 34} ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาทางคลินิกของยาเหล่านี้อย่างต่อเนื่อง และมีการขยายผลการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างกลุ่มย่อยที่มีความแตกต่างของเซลล์มะเร็งในระดับชีวโมเลกุล

1) พาลโบซิคลิบ

เมื่อการทดสอบยาด้าน CDK4/6 ต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านมในสัตว์ทดลองให้ผลเป็นที่น่าพอใจจึงมีการศึกษาทางคลินิก โดยยาชนิดแรกที่มีการศึกษาคือพาลโบซิคลิบ³⁸ รูปแบบยารับประทาน การศึกษา PALOMA-1³⁹ ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่หมดประจำเดือนแล้วและมีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเพศ (hormone receptor positive) แต่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2 negative) จำนวน 165 ราย ทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเลโทรโซล (letrozole) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยาด้านเอนไซม์อะโรมาเตส (aromatase inhibitor) ร่วมกับยาพาลโบซิคลิบกับกลุ่มที่ได้ยาเลโทรโซลเพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเลโทรโซลร่วมกับพาลโบซิคลิบมีระยะเวลารอดชีพที่ปลอดจากการดำเนินโรค (progression-free survival) ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้ยาเลโทรโซลเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นระยะเวลาเกือบสองเท่า (20.2 เดือน และ 10.2 เดือนตามลำดับ p = 0.0004) ผลการศึกษาดังกล่าวถือเป็นการรักษาก้าวหน้าแนวใหม่ (breakthrough therapy)⁹ ทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้มีการใช้ยานี้ในเวชปฏิบัติแบบเร่งด่วนในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2015 นอกจากนี้ข้อมูลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการระดับปริคลินิกยังบ่งชี้ว่าการให้ยาพาลโบซิคลิบสามารถลดการดื้อยาด้านฮอร์โมนอีสโตรเจน (endocrine therapy) ของเซลล์มะเร็งเต้านมได้ จึงมีการศึกษาทางคลินิก TReND (To Reverse Endocrine Resistance) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ดื้อยาด้านฮอร์โมนอีสโตรเจน 1-2

ชนิด จำนวน 115 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาพาลโบซิคลิบร่วมกับยาด้านฮอร์โมนอีสโตรเจนมีค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีพ (median survival time) ยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาพาลโบซิคลิบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.5 เดือน และ 6 เดือนตามลำดับ; p = 0.0021)⁴⁰

การศึกษา PALOMA-2 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในอาสาสมัคร 666 ราย โดยมีเกณฑ์คัดเข้าเช่นเดียวกับ PALOMA-1 พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเลโทรโซลร่วมกับยาพาลโบซิคลิบมีอัตราการตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 34.7 เป็นร้อยละ 42.1 และมีระยะเวลารอดชีพที่ปลอดจากการดำเนินโรคนานกว่ากลุ่มที่ได้ยาเลโทรโซลร่วมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24.8 เดือน และ 14.5 เดือนตามลำดับ p < 0.001)⁴¹ ซึ่งเป็นการยืนยันผลที่ได้จากการศึกษาระยะที่ 2 นอกจากนี้การศึกษา PALOMA-3 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะก่อนหมดประจำเดือนที่ได้รับยากดการทำงานของรังไข่หรือผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนแล้ว โดยผู้ป่วยดังกล่าวผ่านการรักษาและดื้อต่อยาด้านฮอร์โมนอีสโตรเจนหรือยาเคมีบำบัดจำนวน 521 ราย โดยศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาฟุลเวสแทรน (fulvestrant) ซึ่งอยู่ในกลุ่มยาทำลายตัวรับฮอร์โมนอีสโตรเจนแบบจำเพาะ (selective estrogen receptor degrader: SERD) ร่วมกับยาพาลโบซิคลิบ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาฟุลเวสแทรนร่วมกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ยาฟุลเวสแทรนร่วมกับยาพาลโบซิคลิบมีระยะเวลารอดชีพที่ปลอดจากการดำเนินโรคนานกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.5 เดือนและ 5.6 เดือนตามลำดับ p < 0.0001) ดังนั้นองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจึงได้ประกาศรับรองให้สามารถใช้ยาพาลโบซิคลิบร่วมกับยาฟุลเวสแทรนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าเกณฑ์ได้ประโยชน์จากผลการศึกษา^{42, 43} นอกจากนี้การติดตามระยะรอดชีพโดยรวม (overall survival) ในระยะยาว พบว่ากลุ่มที่ได้ยาพาลโบซิคลิบร่วมกับฟุลเวสแทรนมีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลารอดชีพโดยรวมยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาฟุลเวสแทรนร่วมกับยาหลอก

2) ไรบซิคลิบ

ไรบซิคลิบ เป็นยาด้าน CDK4/6 ที่มีความจำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายอีกชนิดหนึ่ง หลังจากที่มีการศึกษาคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาไรบซิคลิบรูปแบบยารับประทานในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 แล้ว⁴⁴ จึงมีการศึกษา MONALEESA-1 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเพศแต่ไม่มีการแสดงออกของ HER2 ที่มีแผนจะเข้ารับการรักษาจำนวน 14 ราย โดยแบ่งกลุ่มศึกษาเป็นกลุ่มที่ได้รับยาเลโทรโซลร่วมกับไรบซิคลิบ และกลุ่มที่ได้รับยาเลโทรโซลเพียงอย่างเดียว หลังจากผ่าตัดพบว่าโปรตีน Ki67 ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลบ่งชี้การแบ่งเซลล์ มีการแสดงออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ไรบซิคลิบเป็นยาร่วม⁴⁵ จึงนำไปสู่การศึกษา MONALEESA-2 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะหมด

ประจำเดือนที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเพศแต่ไม่มีการแสดงออกของ HER2 จำนวน 668 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเลโทโรโซลร่วมกับโรโบซิคลิบมีอัตราการรอดชีพที่ปลอดภัยจากการดำเนินโรคที่ 18 เดือนเป็นร้อยละ 63 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีอัตราการรอดชีพดังกล่าวเพียงร้อยละ 42.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเลโทโรโซลร่วมกับโรโบซิคลิบร้อยละ 40.7 มีขนาดก้อนมะเร็งเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ทำให้ยาโรโบซิคลิบได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในเวชปฏิบัติได้ในเดือนมีนาคม ค.ศ. 2017⁴⁶ ทั้งนี้การวิเคราะห์ระยะเวลารอดชีพโดยรวมของการศึกษาทางคลินิกของยาโรโบซิคลิบยังไม่เสร็จสมบูรณ์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกอื่น ๆ เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาโรโบซิคลิบ อาทิ MONALESSA-347, MONALESSA-7⁴⁸ และ COMPLEMENT-1 (ตารางที่ 1)

การศึกษา MONALESSA-3 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของการใช้ยาฟูลเวสแทรนร่วมกับยาโรโบซิคลิบ ในผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่หมดประจำเดือนที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแต่ไม่มีการแสดงออกของ HER2 โดยไม่เคยได้รับยาต้านฮอร์โมนอีสโตรเจนหรือได้รับมาก่อนแต่ไม่เกิน 1 ชนิด ในอาสาสมัคร 726 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาฟูลเวสแทรนร่วมกับโรโบซิคลิบมีระยะเวลารอดชีพที่ปลอดภัยจากการดำเนินโรค มีค่ามัธยฐาน 20.5 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 18.5–23.5 เดือน) ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีค่ามัธยฐาน 12.8 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 10.9–16.3 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)⁴⁷ นอกจากนี้การศึกษา MONALESSA-7 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาโรโบซิคลิบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะก่อนหมดประจำเดือน โดยอาสาสมัครจะได้รับยาต้านการทำงานของรังไข่และยาต้านฮอร์โมนอีสโตรเจนร่วมกับโรโบซิคลิบหรือยาหลอก พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาโรโบซิคลิบร่วมด้วยมีระยะเวลารอดชีพที่ปลอดภัยจากการดำเนินโรคมกกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยค่ามัธยฐานในกลุ่มที่ได้รับโรโบซิคลิบคือ 23.8 เดือน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ 13 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR: 0.553, ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 0.441–0.694, $p < 0.001$)⁴⁸

3) อะบิมาซิคลิบ

อะบิมาซิคลิบเป็นยาต้าน CDK4/6 อีกชนิดหนึ่งในรูปแบบยารับประทานที่มีการรับรอง โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้มีการใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเพศและไม่มีการแสดงออกของ HER2 โดยใช้ร่วมกับยาต้านฮอร์โมนอีสโตรเจนหรือยาฟูลเวสแทรน นอกจากนี้ยาอะบิมาซิคลิบยังได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนอีสโตรเจนและยาเคมีบำบัดมาก่อนด้วย อะบิมาซิคลิบออกฤทธิ์ค่อนข้างจำเพาะต่อการยับยั้ง CDK4/6 แต่หากใช้ในความเข้มข้นที่สูงขึ้นสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง CDK9 ได้เช่นกัน⁴⁹ การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาอะบิมาซิคลิบใน

สัตว์ทดลอง พบว่ายาสามารถแพร่ผ่านเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางดีกว่ายาต้าน CDK4/6 อีกสองชนิด⁵⁰ จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 พบว่ามีความปลอดภัย⁵¹ จึงมีการศึกษา MONARCH-1 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ทำการศึกษาผลของการใช้อะบิมาซิคลิบเป็นยาเดี่ยวในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนแต่ไม่มีการแสดงออกของ HER2 จำนวน 132 ราย โดยไม่จำกัดว่าผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนหรือยาเคมีบำบัดมาก่อนหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 19.7 มีการตอบสนองต่อยา (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95: 13.3–27.5) และผู้ป่วยร้อยละ 42.4 ได้ประโยชน์ทางคลินิกจากการรักษา (เช่น ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงหรือไม่มีการขยายขนาดของก้อนมะเร็งหรือหยุดการดำเนินโรค) โดยมีค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพที่ปลอดภัยจากการดำเนินโรค 6 เดือน และค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีพโดยรวม 17.7 เดือน⁵²

การศึกษา MONARCH-2 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะเวลาที่ 3 ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาอะบิมาซิคลิบร่วมกับยาฟูลเวสแทรน โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาฟูลเวสแทรนร่วมกับยาหลอกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนและไม่มีการแสดงออกของ HER2 จำนวน 669 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับอะบิมาซิคลิบร่วมกับยาฟูลเวสแทรนมีค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีพที่ปลอดภัยจากการดำเนินโรคมกกว่ากลุ่มที่ได้รับยาฟูลเวสแทรนร่วมกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 16.4 และ 9.3 เดือนตามลำดับ ($p < 0.001$) จากการศึกษาทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาประกาศรับรองให้ใช้ยาอะบิมาซิคลิบร่วมกับยาฟูลเวสแทรนในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมพร้อมกันกับการรับรองให้ใช้ยาอะบิมาซิคลิบเป็นยาเดี่ยวซึ่งเป็นผลจากการศึกษาของโครงการ MONARCH-1 ในเดือนกันยายน ค.ศ. 2017⁵³

นอกจากนี้การศึกษา MONARCH-3 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาอะบิมาซิคลิบร่วมกับยาอะนาสโตรโซล (anastrozole) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยาต้านเอนไซม์อะโรมาเทสเช่นเดียวกับเลโทโรโซล เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับยาอะนาสโตรโซลร่วมกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนและไม่มีการแสดงออกของ HER2 จำนวน 493 ราย พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับอะบิมาซิคลิบร่วมกับอะนาสโตรโซลมีระยะเวลารอดชีพที่ปลอดภัยจากการดำเนินโรคนานกว่ากลุ่มที่ได้รับอะนาสโตรโซลร่วมกับยาหลอกเกือบสองเท่า (28.18 เดือน และ 14.76 เดือนตามลำดับ, $p = 0.000002$) ผลจากการศึกษานี้ทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาประกาศรับรองให้ใช้ยาอะบิมาซิคลิบร่วมกับยาในกลุ่มยาต้านเอนไซม์อะโรมาเทสในเดือนสิงหาคม ค.ศ. 2018^{54,55}

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้าน CDK4/6

เนื่องจากยาต้าน CDK4/6 มีความจำเพาะต่อโปรตีนเป้าหมาย ดังนั้นการใช้ยารักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจึงมีความปลอดภัยสูง จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบได้มากที่สุดของผู้ที่ใช้ฟูลเวสแทรนและโรโบซิคลิบ คือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) และยังมีภาวะโลหิตจาง อากาศ

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกของยาด้าน CDK 4/6 ที่นำไปสู่การรับรองให้ใช้ในเวชปฏิบัติ

ชื่อการศึกษา	การรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ	รูปแบบการใช้ยา	ค่าที่ใช้ในการเปรียบเทียบ	ระยะรอดชีพที่ปลอดภัย	ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย	อ้างอิง
PALOMA-1/ TRIO-18	1.Palbociclib + letrozole 2. Letrozole	1 st line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 20.2 mo 2. 10.2 mo (HR 0.488; 95% CI 0.319-0.748; p=0.0004)	54% neutropenia, 19% leukopenia, 6% anemia, 4% fatigue, 4% diarrhoea,	39
PALOMA-2	1.Palbociclib + letrozole 2.Placebo + letrozole	1 st line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 24.8 mo 2. 14.5 mo (HR 0.58; 95% CI 0.46-0.72; p<0.001)	66% neutropenia, 25% leukopenia, 5% anemia,	41
PALOMA-3	1.Palbociclib + fulvestrant 2.Placebo + fulvestrant	2 nd line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 9.5 mo 2. 4.6 mo (HR 0.46; 95% CI 0.36-0.59; p<0.0001)	65% neutropenia, 28% leukopenia, 3% anemia, 3% thrombocytopenia, 3% increased AST,	42
MONALEESA-2	1. Ribociclib + letrozole 2. Placebo + letrozole	1 st line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 25.3 mo 2. 16.0 mo (HR 0.56; 95% CI 0.43-0.72; p<0.001)	59% neutropenia, 21% leukopenia, 9% increased ALT, 6% increased AST,	43
MONALEESA-2	1. Ribociclib + letrozole 2. Placebo + letrozole	1 st and 2 nd line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 20.5 mo 2.12.8 mo (HR 0.593; 95% CI 0.48-0.73; p<0.001)	53% neutropenia, 14% leukopenia, 6.6% increased ALT	44
MONALEESA-2	1. Ribociclib + letrozole 2. Placebo + letrozole	1 st line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 23.8 mo 2. 13.0 mo (HR 0.55; 95% CI 0.44-0.69; p<0.0001)	61% neutropenia, 14% leukopenia, 5% increased ALT, 4% increased AST,	45
MONARCH-1	Abemaciclib	2 nd line	การตอบสนองทาง คลินิกโดยรวม	6.0 mo (95% CI 4.2-7.5)	28% leucopenia, 27% neutropenia, 20% diarrhea, 13% fatigue, 5% nausea, 5% hypokalemia,	52
MONARCH-2	1.Abemaciclib + fulvestrant 2. Placebo + fulvestrant	2 nd line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 16.4 mo 2. 9.3 mo (HR 0.553; 95% CI 0.449-0.681; p<0.001)	27% neutropenia, 13% diarrhea, 9% leukopenia, 7% anemia, 4% increased ALT,	53
MONARCH-3	1.Abemaciclib + NSAI 2. Placebo + NSAI	1 st line	ระยะรอดชีพที่ ปลอดภัย	1. 28.18 mo 2. 14.76 mo (HR 0.540; 95% CI 0.418-0.698; p=0.000002)	24% neutropenia, 10% diarrhea, 9% leucopenia, 7% anemia, 6% increased ALT, 4% increased AST,	55

คำย่อ; NSAI: Non-steroidal aromatase inhibitor; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase.

เหน้อยเพลียและวิงเวียนในผู้ป่วยบางราย ทั้งนี้ผลข้างเคียงเหล่านี้มาจากการที่เอนไซม์ CDK4/6 มีความสำคัญต่อการสร้างเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ และส่วนใหญ่ของผู้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหรือลิมโฟไซต์ต่ำจะไม่ปรากฏภาวะไข้จากเหตุนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (febrile neutropenia) นอกจากนี้ภาวะและอาการเหล่านี้สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติได้เมื่อหยุดใช้ยา ดังนั้นจึงมีแนวทางการบริหารยาโดยให้ผู้ป่วยรับยาต่อเนื่องเป็นเวลา 3 สัปดาห์และหยุดยา 1 สัปดาห์ต่อหนึ่งรอบการรักษา 4 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าช่วยลดผลข้างเคียงจากยาลงมาในระดับที่ยอมรับได้ และคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้นกว่าการเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง^{44, 47, 56}

จากรายงานการศึกษาทางคลินิกของยาอะปีมาซิคลิบ พบว่ายาแสดงผลต่อระบบโลหิตน้อยกว่าพาลโบซิคลิบและโรโบซิคลิบ จึงสามารถให้ยาได้ต่อเนื่องโดยไม่ต้องหยุดยาเป็นรอบ ๆ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่พบได้มากที่สุดจากการใช้ยาอะปีมาซิคลิบคือภาวะถ่ายเหลวหรือท้องเสีย ซึ่งมักจะดีขึ้นหลังจากให้ยาไประยะหนึ่ง นอกจากนี้ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ ภาวะอ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งส่วนใหญ่มีความรุนแรงน้อย และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเล็กน้อยเมื่อเทียบกับความทุกข์ทรมานจากโรคมะเร็ง⁵²

การใช้ยาด้าน CDK4/6 ในประเทศไทย

ปัจจุบันประเทศไทยมียาด้าน CDK4/6 ที่ขึ้นทะเบียนตำรับยากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2 ชนิด ได้แก่ พาลโบซิคลิบ (ขึ้นทะเบียนไว้ 3 ขนาด) และโรโบซิคลิบ (ขึ้นทะเบียนไว้ 2 ขนาด)⁵⁷ โดยมีข้อบ่งใช้เหมือนกัน คือ ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่หมดประจำเดือนแล้ว และมะเร็งมีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนและไม่มีการแสดงออกของ HER2 โดยใช้ร่วมกับยาด้านเอนไซม์อะโรมาเทสหรือยาฟูลเวสแทรนต์ นอกจากนี้กรมบัญชีกลางยังอนุมัติให้การใช้ยาโรโบซิคลิบอยู่ภายใต้สวัสดิการการรักษาพยาบาลระบบเบิกจ่ายตรง ซึ่งต้องอยู่ภายใต้ดุลพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยาและเป็นไปตามข้อบ่งใช้ตามหลักวิชาการ ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยมีโอกาสในการเข้าถึงการรักษาและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้มากขึ้น⁵⁸ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานอย่างเป็นทางการของการศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดที่จำเพาะกับประชากรชาวไทย ทั้งนี้เนื่องจากยาชนิดนี้ยังเป็นยาใหม่ ซึ่งอาจจะต้องใช้เวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูลผลการใช้ยาในผู้ป่วยไทยให้เพียงพอต่อการวิเคราะห์

แนวโน้มและทิศทางการพัฒนาการรักษาในอนาคต

ถึงแม้ว่ายาด้าน CDK4/6 ทั้ง 3 ชนิด จะได้ผลดีต่อการรักษาโรคมะเร็งเต้านม แต่อาจมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ยาไม่มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโปรตีน Rb ที่ปกติ และอาจไม่ได้ผลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับฮอร์โมนเพศ (อีสโตรเจนและโปรเจสเทอโรน) และไม่มีแสดงออกของ HER2 (triple negative breast cancer)^{36, 37} และเนื่องจากการออกฤทธิ์ด้าน CDK4/6 ทำให้

เกิดการยับยั้งวัฏจักรเซลล์ส่งผลให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวแต่ไม่ได้ทำให้เซลล์ตาย ดังนั้นเซลล์มะเร็งจึงมีโอกาสดื้อยาสูง จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าแม้ว่ายาจะได้ผลดีในการเพิ่มระยะรอดชีพของผู้ป่วย แต่ในระยะยาวพบว่าผู้ป่วยบางรายเกิดการดื้อต่อการรักษาและเกิดการดำเนินโรคของมะเร็งในที่สุด การศึกษากลไกการดื้อยาในระดับห้องปฏิบัติการพบว่าเซลล์มะเร็งมีกลไกดื้อยาที่อาจส่งผลต่อการรักษาได้หลายกลไก เช่น การกลายพันธุ์ของโปรตีน Rb⁵⁹ การแสดงออกของโปรตีน cyclin D1 ที่มากขึ้นหรือการแสดงออกของ CDK4/6 เพิ่มสูงขึ้น^{60, 61} หรือมีการทำงานของ CDK ชนิดอื่นขึ้นมาทดแทน⁶² เป็นต้น ดังนั้นแนวโน้มและทิศทางในการศึกษาในอนาคต จึงเป็นไปในทิศทางการพัฒนายาหรือการหายาร่วมที่สามารถทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งหลังจากได้รับยาหรือสามารถใช้ในเซลล์มะเร็งที่ต้านทานได้ทุกกลุ่ม ตลอดจนการยับยั้งกลไกการเกิดภาวะดื้อยาในภายหลัง (acquired drug resistance) การลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ซึ่งเป็นเป้าหมายสำคัญประการหนึ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยไม่เพียงมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นแต่มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นควบคู่กันไปด้วย

สรุป

การศึกษากลไกระดับชีวโมเลกุลของวัฏจักรเซลล์ในเซลล์มะเร็งเต้านมนำไปสู่การค้นพบและทดลองใช้ยาด้าน CDK4/6 ที่พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งการแบ่งเซลล์มะเร็งเต้านมในระดับปริคลินิกและเกิดการถ่ายทอดทางวิชาการจนนำไปสู่การพัฒนาที่สามารถใช้ศึกษาเชิงคลินิกและนำมาใช้รักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมให้มีระยะเวลารอดชีพที่ยาวนานขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แม้ว่าประสิทธิภาพการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาในกลุ่มนี้ให้ผลในระดับที่น่าพอใจ แต่ก็ยังคงมีข้อจำกัดในการใช้ยา อาทิ ยาไม่มีประสิทธิภาพดีเฉพาะมะเร็งเต้านมบางชนิด ผู้ป่วยบางรายได้รับผลข้างเคียงและในระยะยาวผู้ป่วยบางรายมีการดื้อต่อการรักษาและนำไปสู่การดำเนินโรคอีกครั้ง ดังนั้นแม้ว่ายาทั้งสามชนิดจะได้รับการรับรองให้ใช้ในเวชปฏิบัติ แต่กระบวนการศึกษาค้นคว้าและวิจัยยังคงมีอย่างต่อเนื่องเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง และขยายผลการศึกษาวินิจฉัยการใช้ยาในกลุ่มนี้ในมะเร็งชนิดอื่นต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

บทฟื้นฟูวิชาการนี้เป็นส่วนหนึ่งของการฝึกอบรมในระหว่างที่ ดร. นพ. จาร์พงษ์ แสงบุญมี ได้รับพระราชทานทุนเยาวชนรางวัลสมเด็จพระเจ้าฟ้ามหิดล ประจำปี พ.ศ. 2561 จากมูลนิธิรางวัลสมเด็จพระเจ้าฟ้ามหิดล ในพระบรมราชูปถัมภ์ เพื่อไปฝึกอบรมและวิจัยด้านชีววิทยาโมเลกุลของมะเร็งเต้านม ภายใต้การดูแลของ Professor Peter Sicinski, M.D., Ph.D. ณ สถาบันมะเร็งดانا-ฟาร์เบอร์ และภาควิชาพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด ประเทศสหรัฐอเมริกา

เอกสารอ้างอิง

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
- Singh D, Attri BK, Gill RK, Bariwal J. Review on EGFR Inhibitors: Critical Updates. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 1134-1166.
- Liu L, Michowski W, Inuzuka H, Shimizu K, Nihira NT, Chick JM, et al. G1 cyclins link proliferation, pluripotency and differentiation of embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 177-188.
- Liu L, Michowski W, Kolodziejczyk A, Sicinski P. The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. *Nat Cell Biol* 2019; 21: 1060-1067.
- Lipsick J. A History of Cancer Research: Tumor Suppressor Genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020; 12: a035907.
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 93-115.
- Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 41-54.
- Eggersmann TK, Degenhardt T, Gluz O, Wuerstlein R, Harbeck N. CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *BioDrugs* 2019; 33: 125-135.
- Chen Z, Xu L, Shi W, Zeng F, Zhuo R, Hao X, et al. Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990-2017. *Breast Cancer Res Treat* 2020.
- สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2561. กรุงเทพมหานคร: บริษัท นวัตกรรมมาการพิมพ์ (ประเทศไทย) จำกัด, 2562.
- Martin P, Bartlett NL, Blum KA, Park S, Maddocks K, Ruan J, et al. A phase 1 trial of ibrutinib plus palbociclib in previously treated mantle cell lymphoma. *Blood* 2019; 133: 1201-1204.
- Whittaker S, Madani D, Joshi S, Chung SA, Johns T, Day B, et al. Combination of palbociclib and radiotherapy for glioblastoma. *Cell Death Discov* 2017; 3: 17033.
- Sittithumcharee G, Suppramote O, Vaeteewoottacharn K, Sirisuksakun C, Jamnongsong S, Laphanuwat P, et al. Dependency of Cholangiocarcinoma on Cyclin D-Dependent Kinase Activity. *Hepatology* 2019; 70: 1614-1630.
- John RR, Malathi N, Ravindran C, Anandan S. Mini review: Multifaceted role played by cyclin D1 in tumor behavior. *Indian J Dent Res* 2017; 28: 187-192.
- Dickson C, Fantl V, Gillett C, Brookes S, Bartek J, Smith R, et al. Amplification of chromosome band 11q13 and a role for cyclin D1 in human breast cancer. *Cancer Lett* 1995; 90: 43-50.
- Bartkova J, Lukas J, Muller H, Lutzhoft D, Strauss M, Bartek J. Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer* 1994; 57: 353-361.
- Gillett C, Fantl V, Smith R, Fisher C, Bartek J, Dickson C, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer Res* 1994; 54: 1812-7.
- McIntosh GG, Anderson JJ, Milton I, Steward M, Parr AH, Thomas MD, et al. Determination of the prognostic value of cyclin D1 overexpression in breast cancer. *Oncogene*. 1995;11:885-91.
- Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature* 2001; 411: 1017-1021.
- Yu Q, Sicinska E, Geng Y, Ahnstrom M, Zagazdzon A, Kong Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell* 2006; 9: 23-32.
- Anders L, Ke N, Hydbring P, Choi YJ, Widlund HR, Chick JM, et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell* 2011; 20: 620-634.
- Carthon BC, Neumann CA, Das M, Pawlyk B, Li T, Geng Y, et al. Genetic replacement of cyclin D1 function in mouse development by cyclin D2. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1081-1088.
- Ciemerych MA, Kenney AM, Sicinska E, Kalaszczynska I, Bronson RT, Rowitch DH, et al. Development of mice expressing a single D-type cyclin. *Genes Dev* 2002; 16: 3277-3289.
- Sicinska E, Aifantis I, Le Cam L, Swat W, Borowski C, Yu Q, et al. Requirement for cyclin D3 in lymphocyte development and T cell leukemias. *Cancer Cell* 2003; 4: 451-461.
- Landis MW, Pawlyk BS, Li T, Sicinski P, Hinds PW. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 9: 13-22.
- Choi YJ, Li X, Hydbring P, Sanda T, Stefano J, Christie AL, et al. The requirement for cyclin D function in tumor maintenance. *Cancer Cell* 2012; 22: 438-451.
- Hydbring P, Malumbres M, Sicinski P. Non-canonical functions of cell cycle cyclins and cyclin-dependent kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 280-292.
- Wang H, Nicolay BN, Chick JM, Gao X, Geng Y, Ren H, et al. The metabolic function of cyclin D3-CDK6 kinase in cancer cell survival. *Nature* 2017; 546: 426-430.

30. Senderowicz AM. Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. *Invest New Drugs* 1999; 17: 313-320.
31. Bisol A, de Campos PS, Lamers ML. Flavonoids as anti-cancer therapies: A systematic review of clinical trials. *Phytotherapy Research*.n/a.
32. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, Sheehan DJ, Vander-Wel SN, Zhou H, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem* 2005; 48: 2388-2406.
33. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1427-1438.
34. Niu Y, Xu J, Sun T. Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *J Cancer* 2019; 10: 5504-5517.
35. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R77.
36. Guarducci C, Bonechi M, Boccacini G, Benelli M, Risi E, Di Leo A, et al. Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer and Potential Biomarkers of Response. *Breast Care (Basel)* 2017; 12: 304-308.
37. Bosco EE, Knudsen ES. RB in breast cancer: at the crossroads of tumorigenesis and treatment. *Cell Cycle* 2007; 6: 667-671.
38. Dhillon S. Palbociclib: first global approval. *Drugs* 2015; 75: 543-551.
39. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35.
40. Malorni L, Curigliano G, Minisini AM, Cinieri S, Tondini CA, D'Hollander K, et al. Palbociclib as single agent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TReEnd trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 1748-1754.
41. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-1936.
42. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425-439.
43. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017; 22: 1028-1038.
44. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5696-5705.
45. Curigliano G, Gomez Pardo P, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast* 2016; 28: 191-198.
46. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738-1748.
47. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2465-2472.
48. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904-915.
49. Torres-Guzman R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 69493-69507.
50. Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, et al. Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1360-1371.
51. Tate SC, Sykes AK, Kulanthaivel P, Chan EM, Turner PK, Cronier DM. A Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Abemaciclib in a Phase I Clinical Trial in Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 335-344.

52. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5218-5224.
53. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875-2884.
54. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638-3646.
55. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5: 5.
56. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1047-1054.
57. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา. [เข้าถึงข้อมูลเมื่อวันที่ 27 มีนาคม 2563]. Available from: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx.
58. กรมบัญชีกลาง. แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายยา Ribociclib ในโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิด postmenopausal hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer. [เข้าถึงข้อมูลเมื่อวันที่ 27 มีนาคม 2563]. Available from: http://www.thethaicancer.com/PDF/Drug/OCPAprotocol/62-07-12_%E0%B8%A7340/Ribociclib_Breast.pdf.
59. Herrera-Abreu MT, Palafox M, Asghar U, Rivas MA, Cutts RJ, Garcia-Murillas I, et al. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 2301-2313.
60. Patel P, Asbach B, Shteyn E, Gomez C, Coltoff A, Bhuyan S, et al. Brk/Protein tyrosine kinase 6 phosphorylates p27KIP1, regulating the activity of cyclin D-cyclin-dependent kinase 4. *Mol Cell Biol* 2015; 35: 1506-1522.
61. Yang C, Li Z, Bhatt T, Dickler M, Giri D, Scaltriti M, et al. Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence. *Oncogene* 2017; 36: 2255-2264.
62. Patel P, Tshiperson V, Gottesman SRS, Somma J, Blain SW. Dual Inhibition of CDK4 and CDK2 via Targeting p27 Tyrosine Phosphorylation Induces a Potent and Durable Response in Breast Cancer Cells. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 361-377.

