

Atezolizumab ในมะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative

ภูริตา ทองกิจปรีชา
ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว
ภัชชกร อัครนิธิธินยศ

บทคัดย่อ Atezolizumab เป็น humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody ออกฤทธิ์โดยจับกับ PD-L1 ซัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 และ B7-1 receptor โดยใช้ร่วมกับยา nab-paclitaxel สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรคได้ ในการรักษามะเร็งเต้านมชนิดดุกกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดดุกกลามไปอวัยวะต่าง ๆ แบบ triple negative breast cancer (TNBC) ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่มีการพยากรณ์ของโรคไม่ดีเมื่อเทียบกับชนิดอื่น ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่จากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่ามีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเพศหญิง พันธุกรรม และสภาวะแวดล้อม ขนาดยา Atezolizumab ที่แนะนำคือ 840 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วยยา nab-paclitaxel ซึ่งขนาดที่แนะนำคือ 100 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร รอบของการให้ยาจะให้ทุก 28 วัน โดยจะให้ Atezolizumab ทุกวันที่ 1 และ 15 สำหรับ nab-paclitaxel จะให้ทุกวันที่ 1, 8 และ 15 ระยะเวลาการให้คือให้จนกว่าผู้ป่วยไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกจากการได้รับยา อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อยหลังจากได้รับยา ได้แก่ เหนื่อยง่าย ความอยากอาหารลดลง คลื่นไส้ ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ท้องผูก หายใจสั้น ไอ ผื่นแดง ตุ่มคันและตุ่มพอง เป็นต้น (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:53-61)

คำสำคัญ: Atezolizumab มะเร็งเต้านม การพยากรณ์โรคไม่ดี TNBC

Atezolizumab in Triple Negative Breast Cancer

by **Phurita Thongkijpreecha, Theerayuth Pinkaew, Phaszon Akaranithithanayot**

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Atezolizumab is a humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody, which binds directly to PD-L1 and blocks interactions with PD-1 and B7-1 receptors. Atezolizumab plus nab-paclitaxel increase progression-free survival in unresectable locally advanced and metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), which is the poorest prognosis compared with other types of breast cancer. The risk factors for breast cancer remain unknown. However, previous data have suggested it is associated with the hormone estrogen in females, genetics and the environment. The recommended dose of atezolizumab is 840 mg administered by intravenous infusion, followed by 100 mg/m² nab-paclitaxel. For each 28-day cycle, Atezolizumab is administered on days 1 and 15, and nab-paclitaxel on days 1, 8 and 15. Patients are treated with Atezolizumab until clinical benefit is lost. The most common adverse events are fatigue, loss of appetite, urinary-tract infection, constipation, shortness of breath, cough, rash, pruritus and blistering. (*Thai Cancer J* 2020;40:53-61)

Keywords: Atezolizumab, breast cancer, poor prognosis, TNBC

บทนำ

มะเร็งเต้านมสามารถพบได้ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมเพิ่มสูงขึ้นในสตรีไทยที่มีช่วงอายุ 30-70 ปี จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2561 แสดงให้เห็นว่ามะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับแรกของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ถึงร้อยละ 40.8¹ มะเร็งเต้านมระยะแรกมักจะไม่แสดงอาการ ส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการคลำพบก้อนที่เต้านมหรือมีอาการเจ็บเต้านม การค้นหาความผิดปกติของเต้านมให้เร็วที่สุดเพื่อเพิ่มโอกาสในการรักษาและรอดชีวิต มีรายงานพบว่าผลการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรก ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงมากกว่าร้อยละ 95² มะเร็งเต้านมเกิดจากเต้านมส่วนของ terminal duct lobular unit มีการเจริญเติบโตมากผิดปกติ โดยเริ่มแรกมีการเปลี่ยนแปลงเป็น ductal hyperplasia หรือ lobular hyperplasia แล้วจึงเปลี่ยนเป็นก้อนเนื้ออก dysplasia ก้อน

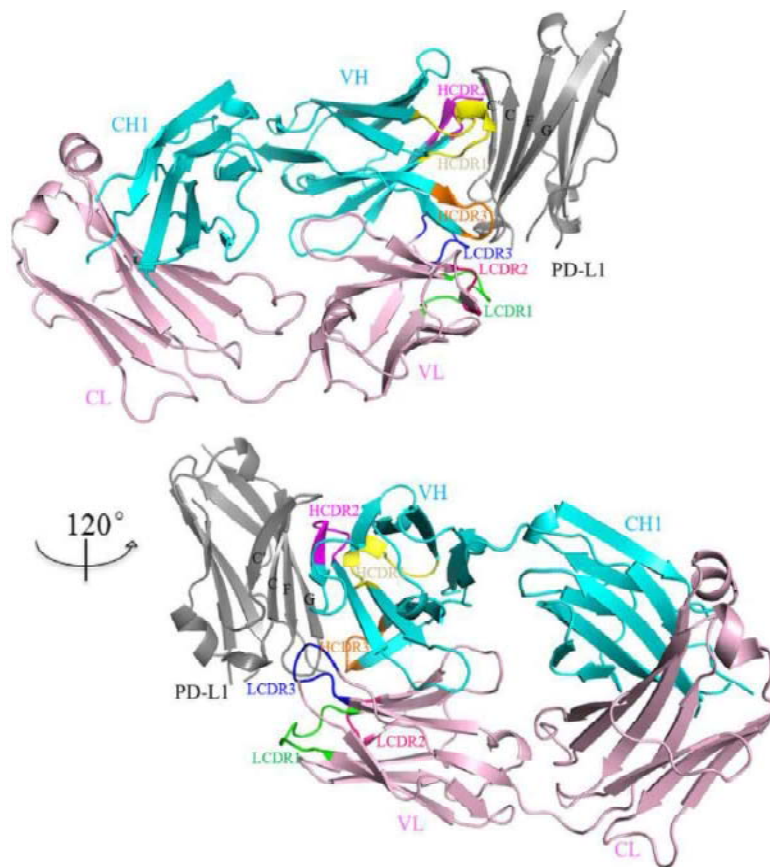
หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นก้อนมะเร็งระยะยังไม่ลุกลาม (ductal/lobular carcinoma in situ) และต่อมากลายเป็น invasive ductal/lobular carcinoma ในที่สุด ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่จากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่ามีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเพศหญิง พันธุกรรมและสภาวะแวดล้อม โดยปัจจัยเสี่ยงของโรค ได้แก่ เพศหญิงมีโอกาสเป็นมากกว่าเพศชาย ผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ผู้หญิงที่เริ่มมีประจำเดือนอายุน้อยกว่า 12 ปี หรือหมดประจำเดือนอายุมากกว่า 55 ปี ผู้หญิงที่ไม่มีบุตรหรือมีบุตรคนแรกอายุมากกว่า 35 ปี ผู้หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดเป็นระยะเวลานาน หรือใช้ฮอร์โมนทดแทนในวัยที่หมดประจำเดือน นอกจากนี้ถ้ามีภาวะน้ำหนักเกินมาตรฐาน โดยเฉพาะผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน ไม่ออกกำลังกาย รับประทานอาหารที่มีแคลอรีหรือไขมันสูงเป็นประจำ สูบบุหรี่ ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ก็เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมได้³ ผู้ป่วย

มะเร็งเต้านมในระยะแรกมักไม่มีการแสดงแต่จะมีอาการเฉพาะที่ เช่น คลำพบก้อนที่เต้านม อาจมีอาการปวด บวม กดเจ็บบริเวณก้อน ถ้าก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น อาจทำให้ผิวหนังหรือลักษณะบริเวณเต้านม หรือหัวนมบวมผิดปกติได้ ถ้าโรคมีการกระจายไปบริเวณใกล้เคียงก็อาจพบก้อนที่บริเวณรักแร้ คอ ผู้ป่วยอาจมีอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น เบื่ออาหาร น้ำหนักลดลง และถ้าเป็นมะเร็งระยะลุกลามอาจพบอาการของระบบอวัยวะที่ก้อนมะเร็งกระจายไป เช่น ตับ ปอด กระดูกและสมองได้ ปัจจุบันมีการแบ่งกลุ่มมะเร็งเต้านมตาม molecular subtype เพื่อช่วยพยากรณ์โรค และช่วยบ่งถึงการตอบสนองต่อการรักษาจาก systemic treatment โดยแบ่งตาม molecular subtype ได้ 5 ชนิด คือ luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), basal-like และกลุ่ม normal-like ในทางปฏิบัติทั่วไป basal-like คือกลุ่มที่ตรวจหา estrogen-receptor (ER), progesterone-receptor (PR) และ HER2 โดยวิธี immunohistochemistry (IHC) แล้วมีค่าเป็นลบทั้งสามตัวรับ จึงเรียกว่า triple negative จากมะเร็งเต้านมทั้งหมดพบว่าสัดส่วนของมะเร็งเต้านมชนิดที่ไม่มีตัวตอบรับกับฮอร์โมนหรือยีนส์ HER2 หรือ triple negative (TNBC) พบร้อยละ 15-20 ซึ่งมีการพยากรณ์โรคไม่ดีกว่าที่สุดเมื่อเทียบกับชนิดอื่น⁴ มะเร็งเต้านมชนิด TNBC นี้ พบมากในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และพบอุบัติการณ์สูงในผู้หญิงเชื้อชาติ African-American นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดนี้ร้อยละ 70 เป็นผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 ลักษณะทางพยาธิวิทยา aggressive เช่น พบลักษณะ tumor necrosis มีอัตราการแบ่งตัวที่สูง

และ high grade แม้จะเป็นมะเร็งระยะเริ่มแรก แต่ก็มี การพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี มะเร็งเต้านมชนิดนี้มี โอกาสที่จะมีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ ได้มากกว่าชนิดอื่น โอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มัก เกิดขึ้นเร็วกว่าชนิดอื่นในช่วง 1-3 ปีแรก และมักมาพร้อม ๆ กับการแพร่กระจายไปที่อื่น และอาจเสียชีวิต ใน 5 ปีแรกหลังการรักษา⁵ ในการรักษามะเร็งเต้านม ชนิด TNBC จะมีแนวทางการรักษาเหมือนผู้ป่วยมะเร็ง เต้านมกลุ่มอื่น คือ การผ่าตัด การฉายรังสี การให้ยา เคมีบำบัด และการให้ยากกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งยากกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีนี้ จะออกฤทธิ์ พุ่งเป้าไปที่เซลล์มะเร็ง ยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณ ระดับเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อการเจริญเติบโตและการแบ่งตัว ของเซลล์มะเร็งโดยตรงจึงส่งผลต่อเซลล์ปกติได้น้อย ดังนั้นผลข้างเคียงจึงรุนแรงน้อยกว่าการรักษาด้วย ยาเคมีบำบัด โดยในปี พ.ศ. 2562 องค์การอาหารและ ยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) อนุมัติให้ยา Atezolizumab หรือมีชื่อการค้าว่า Tecentriq เป็นยามะเร็งตัวแรก ของการรักษาแบบ immunotherapy หรือ ภูมิคุ้มกัน บำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดลุกลามเฉพาะที่และ ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด ลุกลามไปอวัยวะต่างๆ แบบ TNBC ที่มี programmed cell death protein-1 (PD-1) โดยใช้ร่วมกับยา nab-paclitaxel ในสภาวะปกติร่างกายจะมีระบบภูมิคุ้มกัน ที่กำจัดเซลล์มะเร็งโดยใช้ T-cells แต่อย่างไรก็ตามก็มี ความจำเป็นที่ต้องควบคุมการทำงานของ T-cells ให้ เหมาะสมไม่มากหรือน้อยเกินไป โดย checkpoint protein ที่คอยยับยั้งการทำงานของ T-cells คือ PD-1 และ B7-1 receptor ซึ่งเป็นโปรตีนอยู่ที่เซลล์เมมเบรน

ทำหน้าที่เป็น cell surface receptor ซึ่งทั้ง 2 ตัวรับนี้ เมื่อจับกับลิแกนด์ (ligand) คือ programmed cell death ligand 1 (PD-L1) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์มะเร็ง ทำให้ยับยั้งการทำงานของ activated T-cells ลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง ที่เซลล์มะเร็งจะมีการเพิ่มจำนวนของ PD-L1 บนผิวเซลล์อย่างมาก ทำให้เพิ่มการจับกับ PD-1 บน activated T-cells ได้มากขึ้น เป็นเหตุให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเซลล์มะเร็งลดลง ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งมีชีวิตรอดได้มากขึ้น โดยตัวยา Atezolizumab เป็น PD-L1 inhibitor เข้าจับกับโปรตีน PD-L1 บนผิว

เซลล์มะเร็งทำให้ activated T-cells ทำงานได้ปกติ⁶ ซึ่งการรักษา TNBC จะให้ร่วมกับยา nab-paclitaxel ซึ่งเป็น nanoparticle albumin-bound (nab) นอกจากออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายตัวของ microtubule มีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งแล้ว ยังพบว่า nab-paclitaxel สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ โดยการกระตุ้น CD8+T-cells และยับยั้งการทำงานของ regulatory T-cells⁷ มีชื่อสามัญ คือ Atezolizumab โดยมีชื่อการค้า คือ Tecentriq® และมีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{6446}H_{9902}N_{1706}O_{1998}S_{42}$ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สูตรโมเลกุลยาของ Atezolizumab⁸

รูปแบบของยาชนิดนี้คือ humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody ขนาดโมเลกุล 145 kDa. เป็นสารละลายเข้มข้น ใส ไม่มีสี หรือสีเหลืองอ่อน ปราศจากสารกันเสีย ที่ต้องเจือจางเป็นสารละลายใช้หยดเข้าหลอดเลือดดำ บรรจุใน vial ขนาด 14 และ 20 มิลลิลิตร ประกอบด้วยตัวยา Atezo-lizumab 60 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยมีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ L-histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate-20 และน้ำสำหรับฉีด ข้อระวังพิเศษในการเก็บรักษาคือ ต้องเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เก็บ vial ไว้ในกล่องกระดาษเพื่อป้องกันแสง ห้ามเก็บในที่ร้อนขึ้น ห้ามเขย่า ตัวยาไม่ได้ใส่สารต้านจุลินทรีย์หรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ จึงควรใช้ยาทันทีหลังเจือจาง หากไม่ได้นำไปใช้ทันทีหลังจากเจือจางยาในสารน้ำ ให้เก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 8 ชั่วโมง เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัว 24 ชั่วโมง

Atezolizumab เป็น humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody ออกฤทธิ์โดยจับกับ PD-L1 ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 และ B7-1 receptor ทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในการต้านเซลล์มะเร็ง (anti-tumor immune response) โดยไม่ทำให้เกิด antibody-dependent cellular cytotoxicity

การดูดซึมยา Atezolizumab ให้โดยวิธีหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาทางอื่น ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนกลางคือ 3.28 ลิตร และเมื่อความเข้มข้นของยาถึงระดับ ระดับ

คงที่มีค่ากระจายตัวยาทะกั 6.91 ลิตร ยังไม่มีการศึกษาการเมตาบอลิซึมของยา สารแอนติบอดีจะถูกกำจัดโดยกระบวนการสลาย (catabolism) เป็นหลักจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร พบว่าค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาออกจากร่างกายมีค่าเท่ากับ 0.200 ลิตรต่อวัน และมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย ($t_{1/2}$) เท่ากับ 27 วัน เมื่อทำการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรเพื่อดูผลของตัวแปรร่วมต่าง ๆ ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ Atezolizumab ผลการวิเคราะห์แสดงว่าอายุ (21-89 ปี) การทำงานของตับ การทำงานของไต ไม่ปรากฏผลที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ Atezolizumab และปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง Atezolizumab กับยาอื่น ๆ

จากการศึกษาทางคลินิกของ Schmid P และคณะ⁴ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind phase III โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยเปรียบเทียบระหว่างการรักษาดัวย Atezo-lizumab หรือ placebo ร่วมกับ nab-paclitaxel ในผู้ป่วยทั้งหมด 902 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิด TNBC ระยะลุกลามเฉพาะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีระยะแพร่กระจายที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 451 คน ติดตามผล 12.9 เดือน ในการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (progression-free survival) ของกลุ่มที่ได้รับยา Atezolizumab ร่วมกับ nab-paclitaxel มีค่า 7.2 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ nab-paclitaxel มีระยะการรอดชีพสั้นกว่า 5.5

เดือน hazard ratio เท่ากับ 0.80 (95% CI=0.69-0.92, $P=0.002$) เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยพิจารณาค่า PD-L1 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มี PD-L1 เป็นผลบวกและได้รับยา Atezolizumab ร่วมกับ nab-paclitaxel พบค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรคเท่ากับ 7.5 เดือน แต่กลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ nab-paclitaxel ระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ย 5 เดือน hazard ratio เท่ากับ 0.62 (95% CI=0.49-0.78, $P<0.001$) เมื่อวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) ในกลุ่มที่ได้รับ Atezolizumab ร่วมกับ nab-paclitaxel พบระยะรอดชีพเฉลี่ย 21.3 เดือน แต่กลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ nab-paclitaxel พบระยะเฉลี่ย 17.6 เดือน hazard ratio เท่ากับ 0.84 (95% CI=0.69-1.02, $P=0.008$) เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยพิจารณาค่า PD-L1 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มี PD-L1 เป็นผลบวกและได้รับยา Atezolizumab ร่วมกับ nab-paclitaxel มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาการรอดชีพโดยรวม เท่ากับ 25 เดือน แต่กลุ่มที่ได้รับ Placebo ร่วมกับ nab-paclitaxel มีค่า 15.5 เดือน hazard ratio เท่ากับ 0.62 (95% CI=0.45-0.86)

สำหรับการศึกษาด้านความปลอดภัย มีผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจนไม่สามารถได้รับยาต่อไปได้ ในกลุ่มที่ได้รับ Atezolizumab ร่วมกับ nab-paclitaxel พบร้อยละ 15.9 กลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ nab-paclitaxel พบร้อยละ 8.2 โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค โดยไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ได้รับร่วมกันเพิ่ม

มากขึ้น

จากการทดลองทางคลินิก phase III⁴ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Atezolizumab เพียงขนานเดียวพบอาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษในผู้ป่วยไม่ต่ำกว่าร้อยละ 10 ได้แก่

- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย (ร้อยละ 19.7) คลื่นไส้ (ร้อยละ 23.5) และอาเจียน (ร้อยละ 15.1)

- ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่บริหารยา ได้แก่ อ่อนเพลีย (ร้อยละ 35.9) อ่อนเปลี้ยเพลียแรง (ร้อยละ 14.5) และมีไข้ (ร้อยละ 20.1)

- การติดเชื้อ ได้แก่ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 11.6)

- ความผิดปกติในการแมแทบอลิซึม และโภชนาการ ได้แก่ เบื่ออาหาร (ร้อยละ 25.5)

- ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ได้แก่ ปวดข้อ (ร้อยละ 13.9) ปวดหลัง (ร้อยละ 15.3) และปวดกล้ามเนื้อ (ร้อยละ 13)

- ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ คอ และช่องอก ได้แก่ ไอ (ร้อยละ 20.8) และหายใจลำบาก (ร้อยละ 20.5)

- ความผิดปกติของระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง ได้แก่ ผื่น (ร้อยละ 19.5) และคัน (ร้อยละ 12.6)

จากการทดลองทางคลินิก phase III ในผู้ป่วยที่ได้รับ Atezolizumab ร่วมกับยาอื่น และเกิดขึ้นในผู้ป่วยไม่ต่ำกว่าร้อยละ 10 ได้แก่

- ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง ได้แก่ โลหิตจาง (ร้อยละ 36.1) เม็ดเลือดขาว

นิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 34.9) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 23.8)

- ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (ร้อยละ 14.3)

- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องผูก (ร้อยละ 26.8)

- ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่บริหารยา ได้แก่ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 15.6)

- การติดเชื้อ ได้แก่ การติดเชื้อที่ปอด (ร้อยละ 14.8)

- ความผิดปกติในการแม่แทบอิลซึมและโภชนาการ ได้แก่ ภาวะแมกนีเซียมต่ำ (ร้อยละ 10.1)

- ความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาท ได้แก่ เวียนศีรษะ (ร้อยละ 10.3) และความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย (ร้อยละ 28.8)

Atezolizumab มีข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียนดังนี้

- มะเร็งกระเพาะปัสสาวะระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย (locally advanced or metastatic urothelial carcinoma)

- มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่และแพร่กระจาย (locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer)

- มะเร็งเต้านมชนิด triple negative (TNBC) โดยให้ร่วมกับ nab-paclitaxel ที่มี PD-L1 expression มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1

การรักษา มะเร็งเต้านมชนิด triple negative (TNBC) จะให้ Atezolizumab ร่วมกับ nab-paclitaxel ขนาดยา Atezolizumab ที่แนะนำคือ 840 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วยยา nab-paclitaxel

ขนาดที่แนะนำคือ 100 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร รอบของการให้ยาจะให้ทุก 28 วัน โดยจะให้ Atezolizumab ทุกวันที่ 1 และ 15 สำหรับ nab-paclitaxel จะให้ทุกวันที่ 1, 8 และ 15 ให้จนกว่าผู้ป่วยไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกจากการได้รับยา

ยา Atezolizumab เป็นสารละลายเข้มข้น ก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำต้องนำมาผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% ปริมาตร 250 ml. โดยปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับสารละลายเท่ากับ 270 ml และความเข้มข้นสุดท้ายอยู่ในช่วง 0.44 mg/ml เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับไปมาเบา ๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกันโดยระมัดระวังการเกิดฟอง และห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ ในส่วนของการบริหารยานั้น ต้องบริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนน้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.22 ไมโครเมตร อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลาประมาณ 30-60 นาทีต่อครั้ง ห้ามให้ยาโดยวิธี IV push หรือ bolus ในระหว่างที่บริหารยา หากเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยา (infusion related reactions) เล็กน้อยหรือปานกลาง (เกรด 1 หรือ 2) ให้ลดอัตราการหยดยาลงหรือให้หยุดบริหารยา จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น แล้วจึงบริหารยาต่อ แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาแบบรุนแรง (เกรด 3 หรือ 4) ให้หยุดบริหารยา และเลิกใช้ยาตลอดไป

สำหรับยา nab-paclitaxel เป็นยาในรูปแบบผง

(ยา nab-paclitaxel 1 ขวด ปริมาณยา 100 มิลลิกรัม ละลายด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ปริมาตร 20 ml) เมื่อละลายยาแล้วให้หมุนขวดยาเบา ๆ พยายามให้เกิดฟองน้อยที่สุด ห้ามเขย่า แล้วตั้งทิ้งไว้จนยาละลายดีเป็นสีนํ้านมขุ่น ดึงปริมาตรยาที่ต้องการ ถ่ายลงถุงเปล่าของสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% เมื่อผสมยาเรียบร้อยแล้วต้องให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเช่นกัน

Atezolizumab มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา Atezolizumab หรือส่วนประกอบอื่นๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้ การใช้ยาในเด็กยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ Atezolizumab ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สัตว์ทดลองเพศเมียแสดงถึงผลต่อรอบประจำเดือนที่มาไม่สม่ำเสมอ แต่เมื่อหยุดให้ยารอบประจำเดือนกลับมาเป็นปกติ ยานี้ไม่มีผลต่อระบบการสืบพันธุ์ของสัตว์ทดลองเพศผู้⁹ แต่ยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ในมนุษย์ การส่งสัญญาณผ่านขบวนการ PD-L1/PD-1 มีผลต่อการอยู่รอดของทารกในครรภ์มารดา การได้รับยาระหว่างการตั้งครรภ์อาจเกิดความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์หรืออาจเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้จึงต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา Atezolizumab และภายใน 5 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย และยังไม่ทราบว่า Atezolizumab ถูกขับออกทางนํ้านมหรือไม่ แต่แนะนำให้หยุดให้นมลูกระหว่างได้รับยานี้ และต่อไปอีกอย่างน้อย 5 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย

การใช้ยาในผู้สูงอายุจากการทดลองทางคลินิกไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Atezolizumab ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี⁹

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง การทดลองทางเภสัชจลนศาสตร์คลินิกไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และยังไม่มีความรู้ถึงความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง

สรุป

Atezolizumab เป็น humanized monoclonal non-glycosylated IgG1 kappa antibody ออกฤทธิ์โดยจับกับ PD-L1 ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 และ B7-1 receptor เมื่อให้ร่วมกับยา nab-paclitaxel สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรคในการรักษามะเร็งเต้านมชนิดลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดลุกลามไปอวัยวะต่าง ๆ แบบ triple negative breast cancer (TNBC) ซึ่งเป็นมะเร็งที่มีการพยากรณ์ของโรคไม่ดีเมื่อเทียบกับชนิดอื่น อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อยหลังจากได้รับยา ได้แก่ เหนื่อยง่าย ความอยากอาหารลดลง คลื่นไส้ ท้องเสียทางเดินปัสสาวะ ท้องผูก หายใจสั้น ไอ ผื่นแดง ตุ่มคัน และตุ่มพอง เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. หน่วยงานทะเบียนมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2561. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2562.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ข้อเสนอแนะการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร. สืบค้นจาก <http://www.nci.go.th/cpg/คู่มือข้อเสนอแนะการคัดกรองมะเร็งเต้านม%20Fina.pdf>. เมื่อวันที่ 17 ก.พ. 2563.
3. ภรณ์ เหล่าอิทธิ, นภา ปริญญานิติกุล. มะเร็งเต้านม: ระบาดวิทยา การป้องกันและแนวทางการตรวจคัดกรอง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2559;60:497-507.
4. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2018;379:2108-21.
5. กิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย, อธิคุณากร. บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative (TNBC). มะเร็งวิวัฒน์วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 2561;24:80-95.
6. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677-704.
7. Soliman HH. nab-Paclitaxel as a potential partner with checkpoint inhibitors in solid tumors. OncoTargets and Therapy 2016;10:101-12.
8. Zhang F, Qi X, Wang X, Wei D, Wu J, Feng L, et al. Structural basis of the therapeutic anti-PD-L1 antibody atezolizumab. Oncotarget 2017;8:90215-24.
9. Tecentriq® (atezolizumab) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761034s010lbl.pdf. Accessed January 22, 2020.