

การใช้ Durvalumab หลังเคมีรังสีบำบัดในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer) ระยะที่ 3

ภัชธร อัครนิธิชนยศ

ฐริตา ทองกิจปรีชา

ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว

ฉันทนา นัยนิรันดร์

บทคัดย่อ Durvalumab เป็น anti-programmed cell death ligand 1 (anti PD-L1) ออกฤทธิ์ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 receptor และ CD-80 (B7-1) receptor มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่โรคลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ซึ่งมีรายงานว่าไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วยเคมีรังสีบำบัด ขนาดยาที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หยดทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 60 นาที ทุก 2 สัปดาห์ โดยให้ยาทั้งหมดไม่เกิน 12 เดือน หรือจนกว่าจะพบการรุดหน้าของโรค หรือมีอาการข้างเคียงจากยาที่ไม่สามารถยอมรับได้ จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา durvalumab มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคนานถึง 16.8 เดือน และมีอัตราการรอดชีพมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อีกทั้งยังพบว่าการเริ่มยา durvalumab ภายใน 14 วันหลังได้รับเคมีรังสีบำบัด มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคและอัตราการรอดชีพที่ดีกว่าการเริ่มยาเคมีรังสีบำบัดหลัง 14 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ ปอดอักเสบหรือภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี หายใจลำบาก การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน อ่อนเพลีย และผื่น (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:168-176)

คำสำคัญ: Durvalumab มะเร็งปอดระยะ 3 มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก anti PD-L1

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

วันที่รับบทความ 25/5/2563, วันที่แก้ไข 13/7/2563, วันที่ตอบรับบทความ 26/10/2563

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-small-cell Lung Cancer
by **Phaszon Akaranithithanayot, Phurita Thongkijpreecha, Theerayuth Pinkaew,**
Chanthana Nainiran
Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Durvalumab, an anti-PD-L1 antibody, inhibits the binding of PD-L1 to PD-1 and CD-80 (B7-1) receptor, resulting in an increase in the ability of cytotoxic T-cells to recognize and eliminate tumor cells. Durvalumab is indicated for the treatment of patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) without disease progression after concurrent chemoradiotherapy. The recommended dose is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks for 12 months at the most, or until disease progression or unacceptable toxicity occurs. From the study, durvalumab showed significant improvements in progression-free survival, with median durations of 16.8 months, and overall survival rates, compared with placebo. The study also found that starting durvalumab within 14 days after chemoradiotherapy is associated with a greater benefit to progression-free survival and overall survival than starting after 14 days. The most common adverse events are cough, pneumonitis/radiation pneumonitis, dyspnea, upper respiratory tract infections, fatigue and rash. (*Thai Cancer J* 2020;40: 168-176)

Keywords: durvalumab, lung cancer, non-small cell lung cancer, anti PD-L1

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของหลายประเทศทั่วโลก มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบมากและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของประชากรโลกรวมถึงประชากรไทย ข้อมูลสถิติจากสถาบันวิจัยมะเร็งนานาชาติ องค์การอนามัยโลก (GLOBOCAN) ในปี ค.ศ. 2018 พบมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั่วโลก 18.1 ล้านราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดมากที่สุด มีจำนวนมากถึง 2.1 ล้านราย ส่วนจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด 9.6 ล้านราย เป็นผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปอดมากที่สุด มีจำนวนมากถึง 1.8 ล้านราย¹ ข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทยช่วงปี พ.ศ. 2553 ถึง 2558 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบผู้ป่วยเพศชายจำนวน

59,662 ราย เป็นมะเร็งปอดสูงลำดับที่สอง มีจำนวน 9779 ราย ผู้ป่วยเพศหญิง 63,095 ราย พบเป็นมะเร็งปอดสูงเป็นลำดับที่ห้า มีจำนวน 5509 ราย โดยมะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสองของผู้ป่วยไทยทั้งในเพศหญิงและเพศชาย² จากข้อมูลการวิเคราะห์มะเร็งปอดจากทั่วโลกพบมีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรค (age-standardised five-year net survival) มีค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 15-20 สำหรับประเทศไทยพบอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรคน้อยกว่าร้อยละ 10³ ซึ่งต่ำกว่าค่าเฉลี่ยค่อนข้างมาก ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของมะเร็งปอดคือการสูบบุหรี่ พบได้ร้อยละ 90⁴ ผู้ที่สูดดมควันบุหรี่จากผู้ที่อยู่ใกล้เคียง (passive smoker) ผู้ที่มีประวัติสัมผัสสารก่อมะเร็งจากการทำงาน

เช่น แร่ใยหิน โรคปอดเรื้อรังบางชนิด รวมถึงประวัติมะเร็งปอดของญาติพี่น้องสายตรง มลภาวะทางอากาศ ถือเป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้มีโอกาสมะเร็งปอดได้ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) แบ่งมะเร็งปอดออกเป็น 2 กลุ่มตามชนิดของเซลล์ ได้แก่ มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer: SCLC) และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer: NSCLC) ซึ่งแบ่งย่อยได้เป็น squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, large cell carcinoma และ adenosquamous cell carcinoma โดยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เป็นชนิดที่พบได้มากกว่าร้อยละ 80 ของมะเร็งปอด หนึ่งในสามของผู้ป่วยมะเร็งปอดถูกวินิจฉัยว่าโรคมักมีการลุกลามเฉพาะที่แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (locally advanced disease)⁵ และ adenocarcinoma เป็น NSCLC ชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทยทั้งในเพศชายและเพศหญิง²

มะเร็งปอดชนิด NSCLC สามารถแบ่งได้ 4 ระยะ โดย NSCLC ระยะที่ 3 แบ่งออกเป็นระยะ 3A และระยะ 3B ผู้ป่วย locally advanced NSCLC ที่ผ่าตัดไม่ได้ คือ ระยะ 3A ที่มี N2 ที่ผ่าตัดไม่ได้ และระยะ 3B ที่มี N3 มีแนวทางการรักษามาตรฐานคือการรักษาด้วยเคมีรังสีบำบัด (chemoradiotherapy: CRT) โดยแนะนำให้ใช้แบบให้ยาเคมีบำบัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี (sequential chemoradiotherapy) หรือแบบให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy: cCRT) โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ควรเป็นกลุ่มที่มีแพลทินัมเป็น

องค์ประกอบ (platinum-based)^{6,7} แต่การรักษาด้วยเคมีรังสีบำบัด พบว่าผู้ป่วยจะมีค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค (median PFS) ประมาณ 8 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังวินิจฉัยโรคประมาณร้อยละ 15⁸

ปัจจุบันมีการพัฒนาายากลุ่ม immune checkpoint inhibitors (ICIs) เพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วย NSCLC แบบจำเพาะเจาะจงมากขึ้น โดย ICIs เป็นการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดที่พัฒนาขึ้นหลังจากค้นพบ immune checkpoint ซึ่งเป็นกลไกปกติที่ร่างกายใช้ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยยาจะออกฤทธิ์ที่เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันด้วยการยับยั้งการส่งสัญญาณของ immune checkpoint pathway บน T-cell ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในการทำลายเซลล์มะเร็งเป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจง อีกทั้งมีผลต่อเซลล์ปกติในร่างกายน้อยทำให้การรักษาไม่ประสิทธิผลและมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยากลุ่ม ICIs ที่ใช้ในการรักษามะเร็งปอด แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก คือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง programmed cell death 1 (Anti PD-1) ได้แก่ ยา nivolumab ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย และ pembrolizumab ซึ่งมีข้อบ่งใช้เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม กลุ่มที่สองคือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง programmed cell death ligand 1 (Anti PDL-1) ได้แก่ ยา atezolizumab เป็นทางเลือกแรกของการรักษาใน

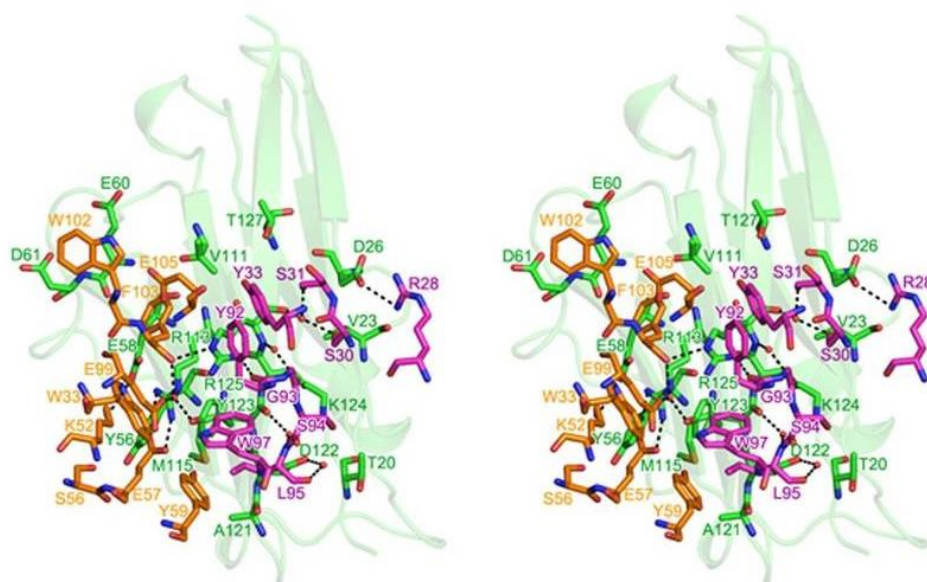
ผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย และ durvalumab ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ และกลุ่มที่สาม คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) คือ ยา ipilimumab ซึ่งใช้ร่วมกับยา nivolumab ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย โดยบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะยา durvalumab

Durvalumab เป็นยาในกลุ่ม ICIs ชนิด anti PD-L1 ล่าสุดมีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีการลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย platinum-based CRT โดยยา durvalumab ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-L1 receptor โดยจับกับ PD-L1 ที่อยู่บนเซลล์มะเร็งหรือบน antigen-presenting cell (APC) ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 receptor และ CD-80 (B7-1) receptor ส่งผลให้ cytotoxic T-cell ไม่ถูกยับยั้งการทำงาน T-cell สามารถจดจำและ

ทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น โดยไม่มีผลต่อขบวนการ antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)¹⁰

ยา durvalumab ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 และองค์การยาของสหภาพยุโรป (European Medicines Agency: EMA) ในเดือนกันยายน พ.ศ. 2561 สำหรับใช้เป็น consolidation chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะ 3 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย platinum-based CRT ตั้งแต่ 2 รอบการรักษาและได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562

ชื่อยาสามัญ durvalumab มีชื่อการค้า คือ Imfinzi[®] มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{6502}H_{10018}N_{1742}O_{2024}S_{42}$ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยา durvalumab¹⁰

ยา durvalumab มีรูปแบบเป็น human immunoglobulin G1 kappa (IgG1K) monoclonal antibody ขนาดโมเลกุล $146.3 \text{ kg/mol g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ลักษณะเป็นสารละลายเข้มข้นปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน ปราศจากสารกันเสีย และปราศจากอนุภาคที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ต้องเจือจางให้เป็นสารละลายเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำ บรรจุภัณฑ์เป็นขวดแก้วขนาด 120 มิลลิกรัมต่อ 2.4 มิลลิลิตรและขนาด 500 มิลลิกรัมต่อ 10 มิลลิลิตร ประกอบด้วยตัวยา durvalumab ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ histidine, histidine hydrochloride monohydrate, α, α -trehalose dihydrate, polysorbate-80 และน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ต้องเก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง ห้ามเก็บในที่ร้อนชื้นและควรเก็บขวดบรรจุภัณฑ์ไว้ในภาชนะบรรจุก่อนเพื่อป้องกันแสง ห้ามเขย่าขวดยา เนื่องจากตัวยาไม่ได้ใส่สารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ หลังจากเจือจางตัวยาในสารน้ำแล้วจึงควรใช้ทันที หากไม่ได้นำไปใช้ทันที สามารถเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัวไม่เกิน 24 ชั่วโมง หรือเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัวไม่เกิน 4 ชั่วโมง¹²

การบริหารยา durvalumab ให้ยาโดยวิธีหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาทางอื่น จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetics: PK) พบว่าการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มข้นของยา durvalumab ในกระแส

เลือดจะเพิ่มขึ้นมากกว่าค่า dose proportionality (linear PK) เมื่อขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ความเข้มข้นของยา durvalumab จะถึงระดับคงที่ (steady state) ที่ประมาณ 16 สัปดาห์ โดยมีค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd) เท่ากับ 5.6 ลิตร ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษากระบวนการเผาผลาญยา (metabolism) แต่คาดว่าจะเกิดจากกระบวนการสลายโปรตีน (protein catabolism) กลายเป็นเปปไทด์สายสั้น (small peptides) และกรดอะมิโน ผ่านระบบ Reticuloendothelial system (RE system) หรือ target-mediated drug disposition (TMDD) ค่าการขจัดยาออกจากร่างกายจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป โดยค่าเฉลี่ยของการขจัดยาออกจากร่างกาย (clearance, CL) มีค่าเท่ากับ 8.16 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ยา durvalumab มีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life, $t_{1/2}$) ประมาณ 18 วัน จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร (popPK) เพื่อดูผลของตัวแปรร่วมต่าง ๆ ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา durvalumab พบว่า อายุ น้ำหนัก เพศ ระดับอัลบูมินในกระแสเลือด ระดับ LDH ระดับ creatinine ระดับ soluble PD-L1 ชนิดของมะเร็ง เชื้อชาติหรือสถานะของผู้ป่วย (ECOG/WHO status) ไม่มีความสำคัญทางคลินิกต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา durvalumab ข้อมูลด้านความปลอดภัยในขั้น preclinical ยังไม่มีข้อมูลการประเมินเรื่องสารก่อเกิดมะเร็งของยา durvalumab ไม่มีข้อมูลเรื่องผลกระทบต่อภาวะเจริญพันธุ์ (fertility) ในมนุษย์¹²

จากการศึกษา PACIFIC ซึ่งเป็น Phase III randomized double-blind placebo-controlled trial เปรียบเทียบการให้ยา durvalumab 10 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมทางหลอดเลือดดำกับยาหลอก (placebo) ทุก 2 สัปดาห์ไปจนถึง 12 เดือนในผู้ป่วย NSCLC ที่โรคลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum เป็นองค์ประกอบ (ตั้งแต่ 2 รอบการรักษา) ร่วมกับรังสีรักษา โดยผู้ป่วยได้รับยาระหว่างวันที่ 1-42 หลังการรักษาด้วย CRT จำนวน 713 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม แบบสุ่มด้วยอัตราส่วน 2:1 เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษา ผลการศึกษาในช่วงแรกพบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (PFS) ในผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab เท่ากับ 16.8 เดือน (95% CI=13.0-18.1) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ placebo 5.6 เดือน (95% CI=4.6-7.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.52; 95%CI=0.42-0.56; $P<0.0001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา durvalumab จะมี PFS ที่นานขึ้น 11 เดือน และอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคที่ 12 และ 18 เดือน เท่ากับร้อยละ 55.9 และ 44.2 ตามลำดับ (HR=0.57; 95%CI=0.45-0.73) อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) มีค่าร้อยละ 28.4 ในผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab เทียบกับร้อยละ 16.0 ในผู้ป่วยที่ได้ placebo แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) ส่วนระยะเวลาจนเกิดการกระจายไปตำแหน่งอื่นหรือเสียชีวิต (time to second progression or death) ในผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab

มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 28.3 เดือน (95%CI=25.1-34.7) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ placebo 17.1 เดือน (95% CI=14.5-20.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.58, 95% CI=0.46-0.73)¹³

อัตราการรอดชีพ (OS) ที่ 12, 24 และ 36 เดือน มีค่าร้อยละ 83.1, 66.3 และ 57.0 ในผู้ป่วยที่ได้ durvalumab เทียบกับผู้ป่วยที่ได้ placebo ร้อยละ 74.6, 55.3 และ 43.5 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้ยา durvalumab จะมี OS ที่ดีกว่าและลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้ร้อยละ 31 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.69, 95%CI=0.55-0.86)¹⁴ ซึ่งจากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยา durvalumab ได้ประโยชน์จากการรักษาโดยสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค และระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวมในผู้ป่วย NSCLC ระยะ 3 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยา durvalumab ภายใน 14 วันหลังได้รับเคมีรังสีบำบัด พบว่ามีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรคและอัตราการรอดชีพที่ดีกว่าการเริ่มยาเคมีรังสีบำบัดหลัง 14 วัน^{14,15}

การศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา durvalumab มีความปลอดภัยไม่แตกต่างจาก placebo อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (เกิดในผู้ป่วยไม่ต่ำกว่าร้อยละ 20) ได้แก่ ไอ อ่อนเพลีย ปวดอึดเสบหรือภาวะปวดอึดเสบจากการฉายรังสี การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน หายใจลำบาก และผื่น ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ durvalumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (ระดับ 3 และ 4) ร้อยละ 30.5 และพบอาการไม่พึง

ประสงค์จันต้องถอนตัวจากการศึกษาร้อยละ 15.4 ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยคือ ภาวะปอดอักเสบ (ร้อยละ 4.8) ภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี (ร้อยละ 1.3) และภาวะปอดบวม (ร้อยละ 1.1)^{12,13}

ขนาดยา durvalumab ที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่โรคลุกลามเฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการรุดหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย CRT คือ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลอย่างน้อย 60 นาที ทุก 2 สัปดาห์ ให้จนกว่าจะพบการรุดหน้าของโรคหรือพบพิษจากยาที่ไม่สามารถยอมรับได้หรือให้ยาทั้งหมดไม่เกิน 12 เดือน โดยยา durvalumab เป็นสารละลายเข้มข้นต้องเจือจางให้เป็นสารละลายเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำ ผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% หรือสารละลายกลูโคสความเข้มข้น 5% ความเข้มข้นของสารละลายหลังเจือจางควรอยู่ในช่วงระหว่าง 1-15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับขึ้นมาเบา ๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกัน ระมัดระวังการเกิดฟองและห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ บริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนน้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.2-0.22 ไมโครเมตร อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 60

นาทีต่อครั้ง ห้ามบริหารยาพร้อมกับยาอื่นทางหลอดเลือดเดียวกัน¹²

ยา durvalumab มีข้อห้ามใช้ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา durvalumab หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้ การใช้ยาในเด็กยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา durvalumab การได้รับยาระหว่างการตั้งครรภ์อาจเกิดความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์หรืออาจเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ จึงต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา durvalumab และภายใน 3 เดือนหลังจากการได้รับยานี้ครั้งสุดท้าย และยังไม่ทราบว่ายา durvalumab ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ จึงแนะนำให้หยุดให้นมลูกระหว่างได้รับยา durvalumab และต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากการได้รับยานี้ครั้งสุดท้าย การใช้ยาในผู้สูงอายุจากการทดลองทางคลินิกไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา durvalumab ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง จากผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตหรือตับบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง และยังไม่มีความรู้เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตหรือตับบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง¹²

สรุป

Durvalumab มีรูปแบบเป็น human immune globulin G1 kappa (IgG1K) monoclonal antibody ออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-L1 receptor โดยจับกับ PD-L1 ที่อยู่บนเซลล์มะเร็งหรือบน Antigen-presenting cell (APC) ขัดขวาง PD-L1 ไม่ให้จับกับ PD-1 receptor บนผิวของ T cell และ CD-80 (B7-1) receptor บน APC ทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันใน การต้านเซลล์มะเร็ง (anti-tumor immune response) ทำงานมากขึ้นและจัดการกับเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น ใช้ เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่โรคลุกลาม เฉพาะที่และไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งไม่พบการ รุคหน้าของโรคหลังได้รับการรักษาด้วย CRT โดย การเริ่มยา durvalumab ภายใน 14 วันหลังได้รับ CRT จะได้ PFS และ OS ที่นานกว่าการเริ่มยาหลัง 14 วัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดอักเสบหรือภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสี ไอ หายใจลำบาก การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน อ่อนเพลีย และผื่น

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;68:394–424.
2. Suwanrungruang K, Pongnikorn D, Buasom R. Cancer Incidence in Thailand. In: Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al., editor. *Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015*. Bangkok: New Thammada Press; 2018. P.10-11.
3. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-51.
4. Bade BC, Cruz CSD. Lung Cancer 2020 Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2020;41:1-24.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
6. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017;8:1–20.
7. สุพัตรา รักเอียด, ศุภล ภักดีนิติ, วิชญ ปานจันทร์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วีรวิทย์ อิ่มสำราญ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจรักษาและ วินิจฉัยโรคมะเร็งปอด (ปรับปรุงครั้งที่ 2). กรุงเทพฯ: บริษัท ไนสิตการพิมพ์ จำกัด; 2558.
8. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non- small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
9. Onoi K, Chihara Y, Uchino J, Shimamoto T, Morimoto Y, Iwasaku M, et al. Immune

- checkpoint inhibitors for lung cancer treatment: A review. *J Clin Med* 2020;9 :1362.
10. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1052-62.
11. Lee HT, Lee JY, Lim H, Lee SH, Moon YJ, Pyo HJ, et al. Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab. *Sci Rep* 2017;7:5532.
12. Imfinzi® (durvalumab) [package insert]. England, AstraZeneca UK Limited.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761069s002lbl.pdf. Accessed April 22, 2020.
13. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809697>. Accessed April 22, 2020.
15. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020;15:288-93.