

Trastuzumab deruxtecan ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่มีโปรตีนเฮอร์ทูต้า

พศิกา ปริติวิสุทธิ

ภัชธิญา มาระเสน

บทคัดย่อ โรคมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์มากที่สุดในเพศหญิงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึงอันดับที่สองในผู้หญิงทั่วโลก การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในกลุ่มผู้ป่วยที่มี HER2 protein overexpression หรือ HER2 positive และยังรวมถึง กลุ่มผู้ป่วยที่มี HER2 low breast cancer จะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้าน HER-2 Trastuzumab deruxtecan เป็นยาในกลุ่ม HER2-directed antibody drug conjugates (ADCs) ที่พัฒนารูปแบบการออกฤทธิ์ยาโดยการใช้แอนติบอดีเป็นตัวส่งสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic agent) ไปยังเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ตัวยายังมีคุณสมบัติของ bystander effect อีกด้วย trastuzumab deruxtecan ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (unresectable หรือ metastatic breast cancer) ในผู้ป่วยที่มี HER2-low ที่ผ่านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายมาแล้วหรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา 5.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์พบได้บ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ความอยากอาหารลดลง และภาวะโลหิตจาง (วารสารโรคมะเร็ง 2567;44:15-29)

คำสำคัญ: ทราสทูซูแมบ เดิร์กซ์ทีแคน มะเร็งเต้านมที่มีระดับโปรตีนเฮอร์ทูต้า ยารักษาโรคมะเร็งชนิดโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่เชื่อมต่อกับยา

Trastuzumab deruxtecan for treated HER2-low advanced breast cancer

By Pasika Preedivisutt, Patteya Marasen

Pharmacy Department, Siriraj hospital.

Abstract Breast cancer is the most prevalent cancer diagnosis and is the second leading cause of cancer-related deaths in women. Patients with HER2 protein overexpression or HER2 positive status benefit from HER2 inhibitors, including those with HER2 low breast cancer, Trastuzumab deruxtecan, classified as HER2-directed antibody drug conjugates (ADCs), deliver cytotoxic agents to cancer cells. Trastuzumab deruxtecan is FDA-approved for adult patients with unresectable or metastatic HER2- low breast cancer who have received prior chemotherapy. The recommended dose is 5.4 mg/kg given intravenously every 3 weeks. Common adverse reactions include nausea, vomiting, decreased appetite and anemia. (*Thai Cancer J 2024;44:15-29*)

Keywords: trastuzumab deruxtecan, HER2 low breast cancer, HER2-directed antibody drug conjugates

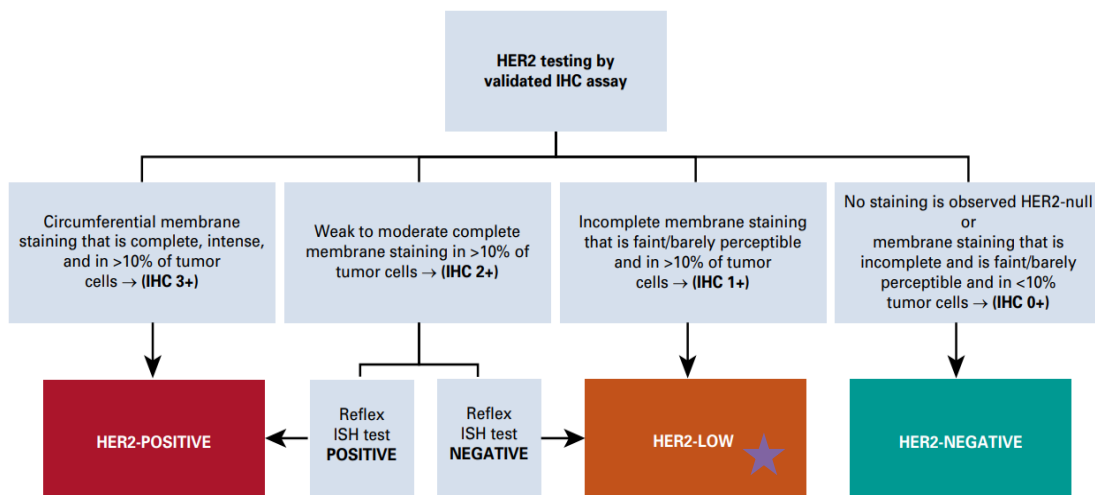
บทนำ

ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2020 พบว่ามะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์มากที่สุดในเพศหญิงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึงอันดับที่สองในผู้หญิงทั่วโลก¹ สำหรับประเทศไทยพบว่ามีอุบัติการณ์การเกิด 3.78 ล้านรายซึ่งเป็นอันดับที่หนึ่งของโรคมะเร็งในเพศหญิงและยังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึง 1.27 ล้านรายต่อปี¹ โดยชนิดของมะเร็งเต้านมที่พบมากที่สุด คือ มะเร็งท่อน้ำนม (invasive ductal carcinoma) พบร้อยละ 76 รองลงมาคือมะเร็งต่อมน้ำนม (invasive lobular carcinoma) พบร้อยละ 17 นอกจากนั้นยังพบมะเร็งเนื้อเยื่ออื่น ๆ ในเต้านมได้อีกด้วย สำหรับการรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันนั้นทำได้หลากหลายรูปแบบ ได้แก่ การผ่าตัด รังสีรักษา และการรักษาด้วยยา โดยอาจเป็นการรักษาเดี่ยวหรือการรักษาหลายรูปแบบประกอบกัน ขึ้นอยู่กับระยะของโรคมะเร็งเต้านมของผู้ป่วย

การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย การรักษาหลักนั้นจะใช้การรักษาด้วยยา (systemic therapy) ได้แก่ ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ยามุ่งเป้า (targeted therapy) และยาต้านฮอร์โมน (hormonal therapy) จากแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 4.2022² แบ่งการรักษาได้เป็น 4 กลุ่ม ตามตัวรับที่จำเพาะของเซลล์มะเร็ง ประกอบด้วย 1. ชนิดที่มีตัวรับฮอร์โมน hormone receptor (HR) positive คือ การมีตัวรับ estrogen receptor (ER) และ/หรือ

ตัวรับ progesterone receptor (PR) 2. ชนิดที่มีตัวรับ human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) 3. ชนิดที่มีตัวรับทั้ง HR และ HER2 4. ชนิดที่ไม่ติดตัวรับ (triple negative) โดยในบทความฉบับนี้ จะกล่าวถึงแนวทางการรักษาของผู้ป่วยในกลุ่ม HER2 negative

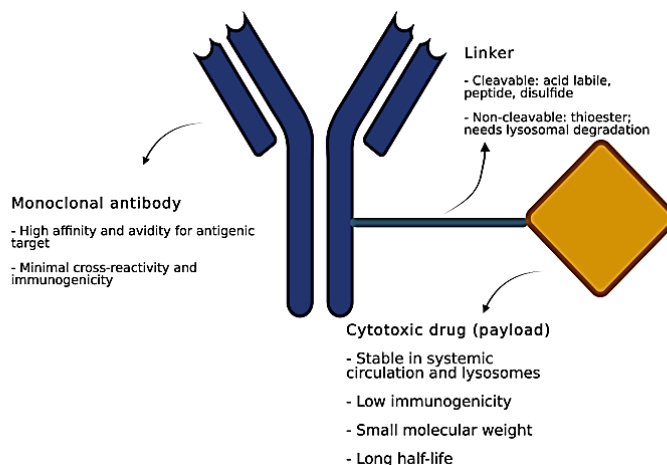
การรักษาและวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในปัจจุบัน จะมีการตรวจ HER2 protein โดยการตรวจด้วยวิธี Immunohistochemistry (IHC) และการตรวจด้วยวิธี Fluorescence in situ hybridization (ISH) ผู้ป่วยที่มีตัวรับ HER2 จะพบว่ามี การตรวจ HER2 protein overexpression ด้วย IHC 3+ หรือ IHC 2+ ที่มี ISH positive ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีการพยากรณ์ของโรคแย่กว่า เนื่องจากตัวรับ HER2 จะมีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ทำให้เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวเร็วขึ้น ซึ่งจะพบประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมทั้งหมด และจะพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้าน HER-2 ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มที่มีผลตรวจ IHC 0-1+ หรือ IHC 2+ ที่มี ISH negative นั้นจะจัดเป็นกลุ่มที่มี HER2 negative ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ได้รับประโยชน์จากยาต้าน HER-2 แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันได้มีการจัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจ HER2 IHC score 1+ หรือ 2+ ที่มี ISH negative เป็นผู้ป่วยที่มี HER2 low breast cancer โดยพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประมาณร้อยละ 45-55 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมทั้งหมด³ ซึ่งมีโอกาสที่จะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้าน HER-2 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดง HER2 classification in breast cancer cells

ยาต้าน HER2 มีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับ HER2 โดยสามารถแบ่งกลุ่ม ยาในกลุ่มนี้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors เช่น tucatinib, lapatinib ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase ของ HER2 ที่บริเวณ intracellular domain และกลุ่ม monoclonal antibodies ซึ่งออกฤทธิ์จับจำเพาะกับตัวรับ HER2 ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการ dimerization ของตัวรับ HER2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการเจริญของเซลล์มะเร็งโดยตรง เช่น trastuzumab⁵

ปัจจุบันยังมียาในกลุ่ม HER2-directed antibody drug conjugates (ADCs) ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่พัฒนารูปแบบการออกฤทธิ์ที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ จากสูตรการรักษามาตรฐาน โดยหลักการของ ADCs คือการรักษาที่ใช้แอนติบอดีเพื่อส่งสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic agent) ไปยังเซลล์มะเร็ง (รูปที่ 2) ในปัจจุบันยาในกลุ่ม ADCs ที่มีใช้ในโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ได้แก่ ado-trastuzumab emtansine และ trastuzumab deruxtecan⁶

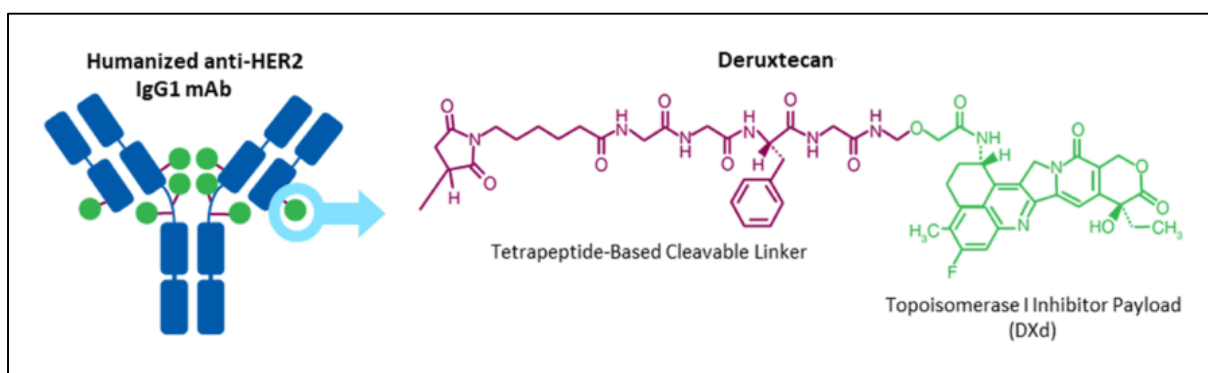


รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของยาในกลุ่ม ADCs⁷

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

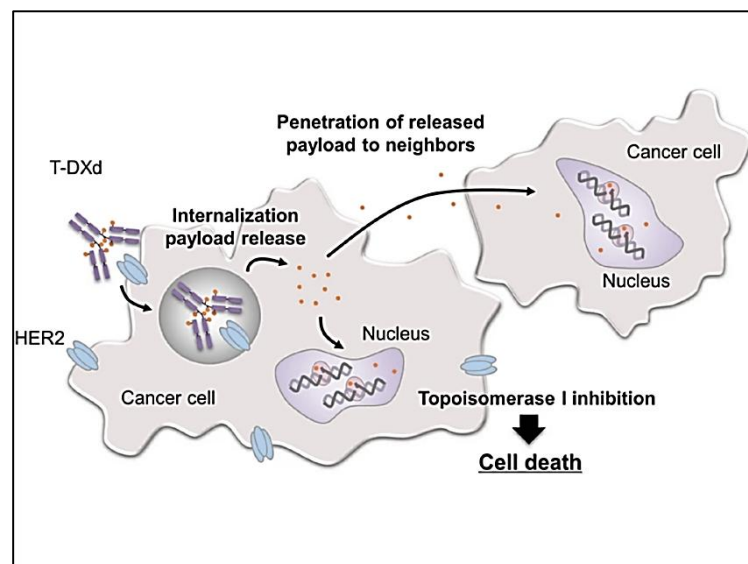
กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)⁸

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (DS-8201) เป็น antibody drug conjugates (ADCs) ประกอบด้วย 1). trastuzumab เป็นแอนติบอดียับยั้งเฮอรัทู ชนิด humanized immunoglobulin (Ig) ชั้นย่อย IgG1 2). Dxd (สารอนุพันธ์ของ exatecan) เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ topoisomerase I ทำหน้าที่เป็น cytotoxic agent หรือ pay load และ 3). glycyl-glycyl-phenylalanine-glycyl (GGFG) เป็นตัวเชื่อมตัวยาทั้งสองเข้าไว้ด้วยกัน ซึ่ง deruxtecan หมายถึง สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง GGFG กับ Dxd โดยเฉลี่ย trastuzumab แต่ละโมเลกุลจะจับกับ Dxd ประมาณ 8 โมเลกุล (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างของยา trastuzumab deruxtecan⁹

การจับของยา Dxd เข้ากับ trastuzumab ทำให้ความจำเพาะของยาเคมีบำบัดในการเข้าทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของโปรตีนเฮอรัททูเพิ่มขึ้น โดยการเพิ่มการส่งตัวยา Dxd ตรงเข้าไปในเซลล์มะเร็งโดยตรง เมื่อยาจับกับโปรตีนเฮอรัททู trastuzumab deruxtecan จะถูกนำเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านตัวรับและตัวเชื่อมจะถูกทำลายด้วยกระบวนการย่อยสลายด้วยไลโซโซม (lysosomal degradation) เช่น เอนไซม์ cathepsins B และ L ที่อยู่ในเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการปลดปล่อยสาร Dxd ออกมา ส่งผลให้ DNA ถูกทำลายและนำไปสู่การตายของเซลล์มะเร็งในที่สุด ส่วนแอนติบอดีนั้นจะถูกย่อยสลายเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและกรดอะมิโนผ่านทาง catabolic pathways นอกจากนี้ด้วยตัวยา trastuzumab deruxtecan มีอัตราส่วนของการจับยาเคมีบำบัดต่อแอนติบอดีสูง (drug antibody ratio) ทำให้มี Dxd ในปริมาณเพียงพอที่จะเข้าไปฆ่าเซลล์มะเร็งแม้เซลล์มะเร็งนั้นมีการแสดงออกของโปรตีนเฮอรัททูต่ำ (HER2-low-expressing tumors) นอกจากนี้ผลการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์พบว่า DXd มีคุณสมบัติในการซึมผ่านเมมเบรนเซลล์ได้สูง ส่งผลให้นอกจากจะปลดปล่อยยาเข้าสู่เซลล์ที่มีตัวรับ HER-2 แล้ว DXd ยังสามารถแทรกซึมเข้าสู่เซลล์ข้างเคียงที่ไม่มีตัวรับ HER-2 ได้อีกด้วย เรียกว่า bystander effect¹⁰ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงกลไก bystander effect ของยา trastuzumab deruxtecan¹¹

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)⁶

เมื่อให้ยา Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 5.4 มก./กก. ทุก 3 สัปดาห์จะมีค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (Cmax) และพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลาของตัวยา fam-trastuzumab deruxtecan-nxki เท่ากับ 127 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 590 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)⁶

การดูดซึมยา	ให้โดยวิธีหยดยาทางหลอดเลือดดำ ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาทางอื่น
การกระจายยา	จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรพบว่า ภายหลังการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำปริมาตรการกระจายของยา ใน central compartment (Vc) เท่ากับ 2.77 ลิตร และ Dxd จับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) เท่ากับ 97% และมีอัตราส่วน blood/plasma 0.6 เท่ากับในหลอดทดลอง
กระบวนการเมตาบอลิซึม	ด้วยยา humanized HER2 IgG1 antibody จะถูกทำลาย (catabolism) ด้วยกระบวนการย่อยสลายโปรตีนเป็น small peptides และ amino acids และ DXd ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 เป็นหลัก
การกำจัดยา	ค่าการกำจัดยา fam-trastuzumab deruxtecan-nxki เท่ากับ 0.41 ลิตรต่อวัน และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาคือ ประมาณ 5.7-5.8 วัน

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ตามแนวทางการรักษามะเร็งเต้านมของ NCCN version 5.2023 แนะนำให้ใช้ trastuzumab deruxtecan สำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (unresectable หรือ metastatic breast cancer) ในผู้ป่วยที่มี HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) ที่ผ่านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายมาแล้ว หรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ เกิดขึ้นภายใน 6 เดือน หลังจากเสร็จสิ้นการได้รับการรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy)^{2,8}

รูปแบบยา

trastuzumab deruxtecan จำหน่ายในรูปแบบยาผงปราศจากเชื้อ บรรจุ 100 มิลลิกรัมต่อขวด โดยมีลักษณะเป็นผงแห้ง สีขาวถึงขาวเหลือง สำหรับเตรียมน้ำยาเข้มข้นเพื่อหยดทางหลอดเลือดดำ⁸

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยาที่แนะนำคือ 5.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ (21 วัน ต่อ 1 รอบการรักษา) โดยให้ยาต่อเนื่องจนกระทั่งพบว่าการลุกลามของโรค (disease progression) หรือเกิดความเป็นพิษจากยาที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ (unacceptable toxicity)⁸

วิธีการใช้ยา นำผงยา trastuzumab deruxtecan มาละลายด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด ปริมาตร 5 มิลลิลิตร จะได้ trastuzumab deruxtecan 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นนำสารละลายตามปริมาตรที่คำนวณได้มาเจือจางต่อด้วยสารละลายเด็กซ์โทรสความเข้มข้นร้อยละ 5 ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ห้ามใช้สารละลายโซเดียมคลอไรด์ร้อยละ 0.9 ในการบริหารยา การบริหารยาต้องหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองระบบปิด (in-line filter) สำหรับดักจับสารที่ไม่ใช่โปรตีน ขนาดการกรอง 0.2 หรือ 0.22 ไมครอน⁸

โดยในการบริหารยาครั้งแรก ให้หยุดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 90 นาที หากผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือสามารถทนต่อการให้ยาได้ดี ในการบริหารยาครั้งถัดไปสามารถปรับลดเวลาในการบริหารยาเป็น 30 นาทีได้ อาจปรับลดอัตราการหยุดยาหรือหยุดการรักษาชั่วคราวหากผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ และให้หยุดการใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากการหยุดยาที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

การปรับขนาดยา⁸

การบริหารจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา อาจจำเป็นต้องมีการหยุดยาชั่วคราว ปรับลดขนาดยา หรือหยุดการรักษาด้วย trastuzumab deruxtecan โดยปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติ⁸ ในตารางที่ 1 และ 2 โดยไม่ควรเพิ่มขนาดยา trastuzumab deruxtecan อีกภายหลังจากที่มีการปรับลดขนาดยาลงแล้ว⁸

ตารางที่ 1 ตารางปรับลดขนาดยา

ตารางปรับลดขนาดยา	ขนาดยาที่ควรได้รับ
ขนาดยาเริ่มต้น	5.4 มก./กก.
การปรับลดขนาดยาระดับที่หนึ่ง	4.4 มก./กก.
การปรับลดขนาดยาระดับที่สอง	3.2 มก./กก.
หากจำเป็นต้องปรับลดขนาดยาลงอีก	หยุดการรักษา

ตารางที่ 2 ตารางปรับขนาดยาตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง	การปรับขนาดการรักษา
Interstitial Lung Disease (ILD) หรือ ปอดอักเสบ	ระดับ 1 - ไม่แสดงอาการ	- ห้ามใช้ยาจนกว่าระดับความรุนแรงจะเหลือน้อยกว่า 1 - ถ้าดีขึ้นภายใน 28 วัน ให้ใช้ยาต่อด้วยขนาดยาเดิม - ถ้าดีขึ้นโดยใช้เวลามากกว่า 28 วัน ให้ลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ
	ระดับ ≥ 2 - แสดงอาการ	- หยุดยาอย่างถาวร - ใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids ในการรักษา

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia)	ระดับ 3 ($<0.5-1.0 \times 10^9/L$)	- ห้ามใช้ยาจนกว่าความรุนแรงจะน้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 และสามารถกลับมาใช้ขนาดยาเดิม
	ระดับ 4 ($\leq 0.5 \times 10^9/L$)	- ห้ามใช้ยาจนกว่าความรุนแรงจะน้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 และให้ลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ
ภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia)	ANC $\leq 1 \times 10^9/L$ และมีไข้ $\geq 38.3^\circ C$ หรือมีแนวโน้มที่จะ $\geq 38.0^\circ C$ ภายใน 1 ชั่วโมง	- ห้ามใช้ยาจนกว่าอาการจะหาย - ลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)	ระดับ 3 ($<25-50 \times 10^9/L$)	- ห้ามใช้ยาจนกว่าความรุนแรงจะน้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 1 และสามารถกลับมาใช้ขนาดยาเดิม
	ระดับ 4 ($\leq 25 \times 10^9/L$)	- ห้ามใช้ยาจนกว่าความรุนแรงจะน้อยกว่าหรือเท่ากับระดับ 1 และให้ลดขนาดยาลงหนึ่งระดับ
หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (Left ventricular dysfunction)	LVEF $>45\%$ และ ลดลงจาก baseline เดิม 10-20%	- รักษาต่อด้วยขนาดยาเดิม โดยไม่ต้องหยุดยา
	LVEF 40-45%	
	- ลดลง $<10\%$ จาก baseline เดิม	- รักษาต่อด้วยขนาดยาเดิมยา และประเมิน LVEF ซ้ำ ภายในเวลา 3 สัปดาห์
	- ลดลง 10-20% จาก baseline เดิม	- ห้ามใช้ยาและประเมิน LVEF ซ้ำภายในเวลา 3 สัปดาห์ - หาก LVEF ยังไม่ดีขึ้นถึงในร้อยละ 10 จาก LVEF เดิม ให้หยุดการรักษา - หาก LVEF ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10

จาก LVEF เดิม ให้รักษาต่อด้วยขนาดยาเดิม	
LVEF <40% หรือ ลดลง >20% จาก เดิม	- ห้ามใช้ยา และประเมิน LVEF ซ้ำภายใน เวลา 3 สัปดาห์ - หาก ยืนยันว่า LVEF <ร้อยละ 40 หรือ ลดลง >ร้อยละ 20 จากเดิม ให้หยุดการรักษา
มีอาการหัวใจวาย (congestive heart failure)	- ให้หยุดการรักษา

การใช้ยาในประชากรเฉพาะ

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ trastuzumab deruxtecan ในหญิงตั้งครรภ์ ตามกลไกการออกฤทธิ์ trastuzumab deruxtecan มีส่วนประกอบของตัวยับยั้ง topoisomerase I (DXd) สามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนและทารกในครรภ์เมื่อให้กับหญิงตั้งครรภ์ได้ รวมทั้งมีรายงานหลังการขายของการใช้ HER2-directed antibody ในระหว่างตั้งครรภ์ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) เกิดภาวะปอดแฟบ ความผิดปกติของโครงกระดูก และการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด⁸

การใช้ยาในสตรีให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาออกทางน้ำนมของมนุษย์ ข้อมูลจากเอกสารกำกับยาแนะนำว่า ไม่ควรให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย trastuzumab deruxtecan ตลอดจนถึง 7 เดือนหลังการได้รับยาครั้งสุดท้าย⁸

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยเด็ก⁸

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยสูงอายุไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาเมื่อเทียบกับประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER2-positive 234 ราย พบว่า ร้อยละ 26 มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และร้อยละ 5 มีอายุ 75 ปีขึ้นไป ไม่พบความแตกต่างโดยรวมในด้านประสิทธิภาพระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป เมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี ส่วนในด้านของความปลอดภัยพบว่า อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3-4 ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป พบร้อยละ 53 ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อยร้อยละ 42

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ตารางที่ 3 ตารางปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต

ค่าการทำงานของไต	การปรับขนาดยา
ค่าการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง CLCr ≥ 30 มล./นาที	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
ค่าการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง CLCr < 30 มล./นาที	ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ตารางที่ 4 ตารางปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของตับ

ค่าการทำงานของตับ	การปรับขนาดยา
ค่าการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อย total bilirubin $\leq$ ULN และ any AST $>$ ULN หรือ total bilirubin $> 1-1.5$ ULN และ any AST	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
ค่าการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง total bilirubin $> 1.5-3$ ULN และ any AST	
ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง total bilirubin $> 3 - 10$ times ULN และ any AST	ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา

การศึกษาทางคลินิก

ด้านประสิทธิผล

จากการศึกษาทางคลินิก DESTINY-Breast04 ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 ทำในหลายศูนย์วิจัยทั่วโลก โดยทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือระยะแพร่กระจายที่มี HER2-low (IHC score 1+ หรือ 2+ ที่มี ISH negative) ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 1-2 ขนานมาก่อน โดยเปรียบเทียบระหว่างยา trastuzumab deruxtecan (5.4 มก./กก.) กับการรักษามาตรฐาน ได้แก่ capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel หรือ nab-paclitaxel มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 557 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มี HR positive เป็นส่วนใหญ่เท่ากับ 480 ราย¹²

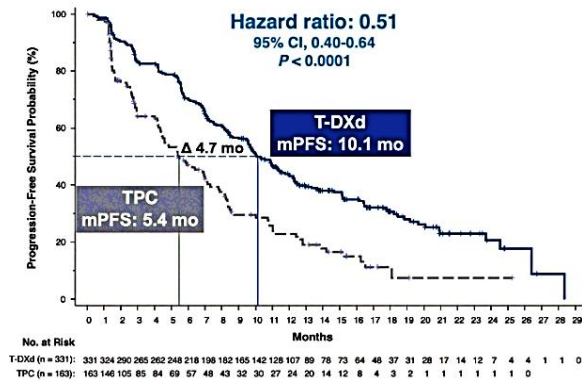
ตารางที่ 5 แสดง Baseline characteristics ของการศึกษา DESTINY-Breast04

Characteristic	HR+ Patients		All Patients	
	T-Dxd (N=331)	Chemotherapy (N=163)	T-Dxd (N=373)	Chemotherapy (N=184)
Median age, yr (range)	56.8 (31.5-80.2)	55.7 (28.4-80.0)	57 (31.5-80.2)	55.9 (28.4-80.5)
Female, n (%)	329 (99.4)	163 (100)	371 (99.5)	184 (100)
Race, n (%)				
White	156 (47.1)	78 (47.9.8)	176 (47.2)	91 (49.5)
Asia	131 (39.6)	66 (40.5)	151 (40.5)	72 (39.1)
Black	7 (2.1)	2 (1.2)	7 (1.9)	3 (1.6)
HER2-low status, no. (%)				
1+	193 (58.3)	95 (58.3)	215 (57.6)	106 (57.6)
2+/ISH-	138 (41.7)	68 (41.7)	158 (42.4)	78 (42.4)
ECOG PS, n (%)				
0	187 (56.5)	95 (58.3)	200 (53.6)	105 (57.1)
1	144 (43.5)	68 (41.7)	173 (46.4)	79 (42.9)
Metastases, n (%)				
Brain	18 (5.4)	7 (4.3)	24 (6.4)	8 (4.3)
Liver	247 (74.6)	116 (71.2)	266 (71.3)	123 (66.8)
Lung	98 (29.6)	58 (35.6)	120 (32.2)	63 (34.2)

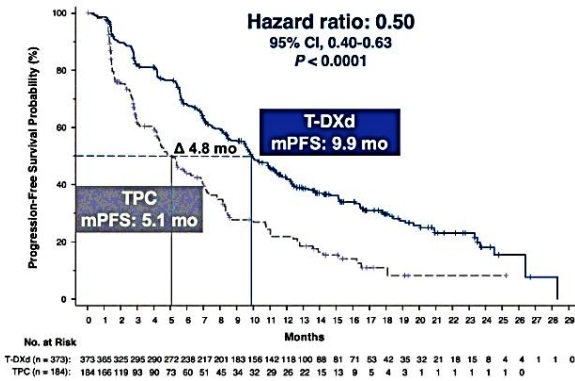
ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ของการศึกษาคือ ระยะเวลาที่โรคสงบ (progression free survival; PFS) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่มี HR positive และผลลัพธ์รอง (secondary outcome) ได้แก่ ระยะเวลาที่โรคสงบและระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) ของกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่โรคสงบและระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มี HR positive ที่ได้รับ trastuzumab deruxtecan เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษามาตรฐานเท่ากับ 10.1 และ 23.9 เดือน เทียบกับ 5.4 และ 17.5 เดือน ตามลำดับ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio [HR] 0.51; 95% confidence interval [CI] 0.40-0.64; $P<0.001$ และ HR 0.64; 95%CI 0.48-0.86; $P=0.003$) และสำหรับในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่โรคสงบและระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab deruxtecan เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาตามมาตรฐานเท่ากับเท่ากับ 9.9 เดือน และ 23.4 เดือน เทียบกับ 5.1 เดือน และ 16.8 เดือน ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.50; 95%CI 0.40-0.63; $P<0.001$ และ HR 0.64; 95%CI 0.49-0.84; $P=0.001$) (รูปที่ 5)

PFS in HR+ and All Patients

Hormone receptor-positive

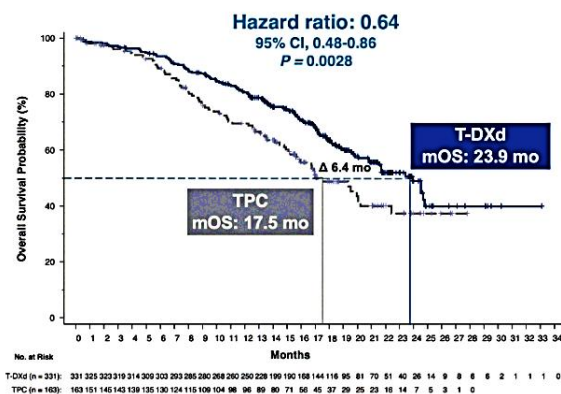


All patients

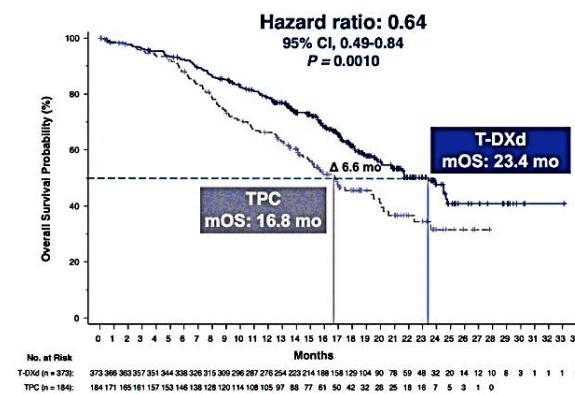


OS in HR+ and All Patients

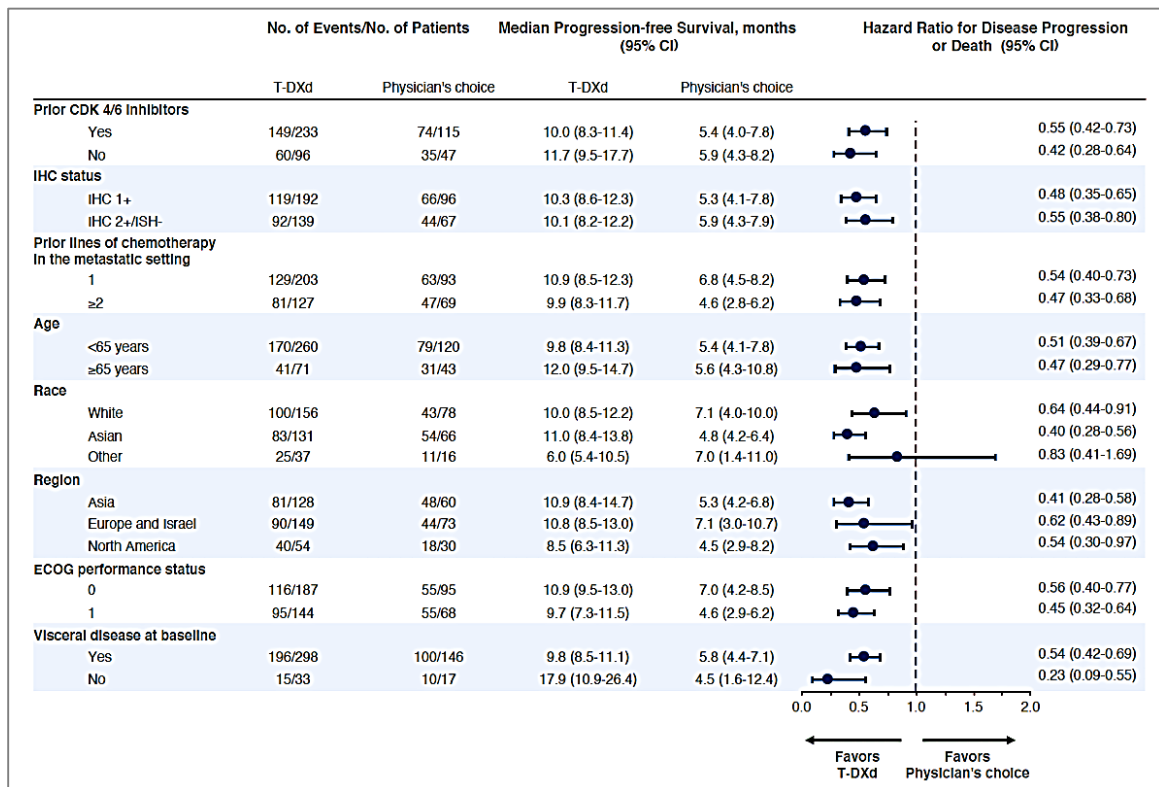
Hormone receptor-positive



All patients



รูปที่ 5 Kaplan-Meier curves แสดงระยะเวลาที่โรคสงบ (บน) และ ระยะเวลาการรอดชีวิต (ล่าง) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวกและกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด¹²



รูปที่ 6 Subgroup Analysis แสดงระยะเวลาที่โรคสงบของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวก¹²

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเป็นบวก (รูปที่ 6) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติเอเชียรวมถึงกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของตัวโรคพบว่ามีแนวโน้มระยะเวลาที่โรคสงบของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ trastuzumab deruxtecan ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาการรักษาตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มีการกระจายของตัวโรคนอกช่องท้องมีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาที่โรคสงบมากกว่าผู้ป่วยที่มีการกระจายของตัวโรคไปยังอวัยวะภายในช่องท้อง (visceral metastasis) ด้านความปลอดภัย¹³

สำหรับ trastuzumab deruxtecan ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ประกอบด้วยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษา (TEAEs) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาอย่างรุนแรง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่นำไปสู่การหยุดยา ในผู้ป่วยที่ได้รับอย่างน้อย 1 ครั้ง พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นกับปริมาณยาที่ได้รับ โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับขนาด 6.4 มก./กก. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา 5.4 มก./กก. โดยอาการไม่พึงประสงค์ในระบบโลหิตวิทยาและระบบทางเดินอาหาร พบการรายงานมากที่สุด สำหรับในทุกระดับความรุนแรงพบว่า อาการคลื่นไส้ ร้อยละ 79 ความอยากอาหารลดลงร้อยละ 56 อาเจียนร้อยละ 52 ภาวะโลหิตจางร้อยละ 40 และท้องร่วงร้อยละ 38 มีการรายงานมากที่สุด ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 พบได้ในผู้ป่วย 57 รายคิดเป็นร้อยละ 50 ได้แก่ ภาวะโลหิตจางร้อยละ 17 ภาวะ จำนวนนิวโทรฟิลลดลงร้อยละ 14 ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงร้อยละ 9 ภาวะจำนวนเกล็ดเลือดลดลงร้อยละ 8 และอาเจียนร้อยละ 4

และ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงในผู้ป่วย 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 ได้แก่ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินหายใจ ประกอบด้วย โรคพังผืดที่ปอด (ILD) ร้อยละ 5 organizing pneumonia ร้อยละ 5 ปอดอักเสบ (Pneumonia) ร้อยละ 7 นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิก DESTINY-Breast04¹² พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab deruxtecan ได้แก่ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย และ หนาว ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ที่พบได้มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab deruxtecan ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง อ่อนเพลีย และ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงต่อระบบทางเดินหายใจ ที่พบได้แก่ โรคพังผืดที่ปอด (ILD) ปอดอักเสบ (Pneumonia) แต่ไม่พบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) รวมถึงการเกิดปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Infusion-related reactions) จากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สรุป

trastuzumab deruxtecan เป็นยาในกลุ่ม HER2-directed antibody drug conjugates (ADCs) มีข้อบ่งใช้ตามแนวทางการรักษามะเร็งเต้านมของ NCCN v5.2023 รวมถึงได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 5 สิงหาคม พ.ศ. 2565 สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (unresectable หรือ metastatic breast cancer) ในผู้ป่วยที่มี HER2-low ที่ผ่านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายมาแล้วหรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ หรือเกิดขึ้นภายใน 6 เดือน หลังจากเสร็จสิ้นการได้รับการรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) โดยค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่โรคสงบเท่ากับ 9.9 เดือนและระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม 23.4 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่อาการของระบบโลหิตวิทยาและระบบทางเดิน เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน ความอยากอาหาร ภาวะโลหิตจาง

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Breast Cancer (version4. 2022) [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
3. เรวัต พันธุ์วิเชียร. Genomics & Targeted Therapy of Breast cancers. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, 2565
4. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. J Clin Oncol. 2020;38:1951-62.

5. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. (2564). Margetuximab anti-HER2 antibody ชนิดใหม่สำหรับรักษาโรคมะเร็งเต้านม.
6. Nguyen X, Hooper M, Borlagdan JP, et al. A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1410-8.
7. Abuhelwa Z, Alloghbi A, Nagasaka M. A comprehensive review on antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev*. 2022;106:102393.
8. Enhertu. Package insert. Daiichi Sankyo Co; 2019.
9. Azar I, Alkassis S, Fukui J, Alsawah F, Fedak K, Al Hallak MN, et al. Spotlight on Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201,T-DXd) for HER2 Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer Auckl*. 2021;12:103-14.
10. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016;107:1039-46.
11. Shitara K, Baba E, Fujitani K, Oki E, Fujii S, Yamaguchi K. Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2021;24:780-9.
12. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387:9-20.
13. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:816-26.