



Trastuzumab Deruxtecan: ยามุ่งเป้าสำหรับรักษามะเร็งเต้านม

นริศรา ตาระบุตร^{1*}, จิรายุ เพือกพันธ², ชลดา จัดประกอบ³, ทิพาพรรณ ทิรัญมาพร⁴,
สุริย์รัตน์ แก้วผาลัย⁵, อีระ ฤทธิรอด^{1,6}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ศูนย์ความเป็นเลิศด้านโรคมะเร็ง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³สาขาการแพทย์แผนไทย คณะสหเวชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา

⁴ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁵โรงเรียนมัธยมตากสิน อำเภอเมืองระยอง จังหวัดระยอง

⁶โครงการจัดตั้งคณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา

Trastuzumab Deruxtecan: Targeted Therapy for Breast Cancer

Narissara Tarabut^{1*}, Jirayu Pheukpan², Chonlada Judprakob³,
Tipawan Hirunmapron⁴, Sureerat Kaewpalai⁵, Theera Rittirod^{1,6}

¹Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University

²Srinagarind Comprehensive Cancer Center, Srinagarind Hospital,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³Department of Thai Traditional Medicine, Faculty of Allied Health Science,
Nakhon Ratchasima College

⁴Department of Pharmacy, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine,
Khon Kaen University

⁵Mathayomtaksinrayong School, Mueang Rayong District, Rayong Province

⁶Nakhornratchasima College, Nakhornratchasima Province.

Received: 8 March 2024 / Review: 9 March 2024 / Revised: 26 October 2024 /

Accepted: 28 October 2024

บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งในเพศหญิงทั่วโลก เกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของเซลล์ในเต้านม ส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกเซลล์บุผิวที่พัฒนามาจากเซลล์ท่อน้ำนมและต่อมน้ำนม มะเร็งเต้านมสามารถแบ่งตามการรับฮอร์โมนและโปรเจสโตรอนออกเป็น 4 ชนิด คือ มะเร็งที่มีตัวรับฮอร์โมนหรือโปรเจสโตรอน มะเร็งที่มีตัวรับฮอร์โมน มะเร็งที่มีตัวรับฮอร์โมน ตัวรับฮอร์โมนและตัวรับโปรเจสโตรอน และมะเร็งที่ไม่มีทั้งตัวรับฮอร์โมน ตัวรับฮอร์โมนและตัวรับโปรเจสโตรอน Trastuzumab Deruxtecan ซึ่งเป็น monoclonal antibody-drug conjugate ที่ยับยั้ง topoisomerase I มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งในด้านของการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลาม อีกทั้งยังเป็นพิษต่อตัวอ่อนและทารกในครรภ์ มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์

คำสำคัญ: Trastuzumab Deruxtecan, มะเร็งเต้านม, ยามุ่งเป้า, ตัวรับฮอร์โมน, ตัวรับโปรเจสโตรอน, ตัวรับฮอร์โมน

*Corresponding author: Narissara Tarabut, E-mail: narissara.t@kkumail.com

Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers and the leading cause of death in women worldwide. Breast cancer is caused by atypical mitoses in breast. Epithelial tissue that develop from duct cells and lobule cells is also the most common site for the development of cancers. According to etiology, breast cancers have been classified into four subtypes including of HR-positive, HER2- positive, both HR and HER2 positive, and Triple-negative

Trastuzumab Deruxtecan is a monoclonal antibody-drug conjugate that is topoisomerase I inhibitor. It was more effective than chemotherapy in terms of survival and progression-free survival. However, there is a greater chance of adverse reactions than with chemotherapy. It is also toxic to the embryo and fetus. It is a contraindication for pregnancy.

Keywords: Trastuzumab Deruxtecan, targeted therapy, breast cancer, HR-positive, HER2- positive

บทนำ

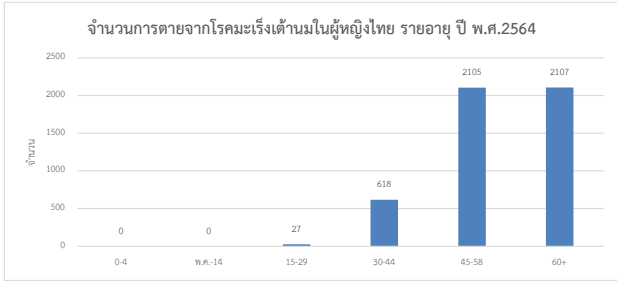
มะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่พบบมากที่สุด ในผู้หญิงทั่วโลก โดยมีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ 2.26 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 25.8 ของจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ทั้งหมดที่ได้รับการวินิจฉัย¹ จากข้อมูลของ IARC (international agency for research on cancer)¹ ในปี พ.ศ. 2563 มีอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านม 47.8 ต่อแสนประชากรและเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมจำนวน 684,996 ราย ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก² และในประเทศไทยมะเร็งเต้านมพบได้บ่อยและมีสถิติการเสียชีวิตจากมะเร็งมากที่สุดเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงไทย จากปี พ.ศ. 2563 มีอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านม 37.8 ต่อแสนประชากรและเสียชีวิตจำนวน 8,266 ราย³

สาเหตุและปัจจัยการเกิดโรค

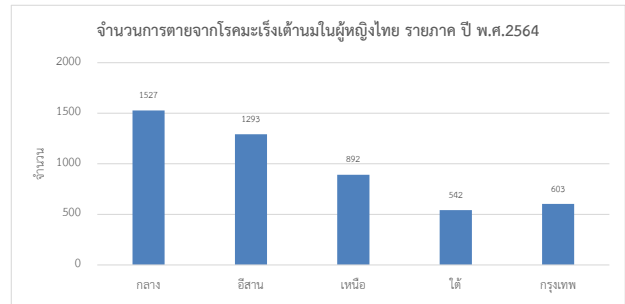
มะเร็งเต้านมเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของเซลล์ในเต้านม ส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกเซลล์บุผิวที่พัฒนามาจากเซลล์ท่อน้ำนม (duct) และต่อมน้ำนม (lobule) หากปล่อยไว้โดยไม่ได้รับการรักษาเซลล์มะเร็งจะลุกลามไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงบริเวณเต้านม และอาจแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณรักแร้ ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งผ่านทางเดินน้ำเหลืองไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายปัจจัยที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านมในเพศหญิงนั้นเกิดจากอายุที่มากขึ้น ยิ่งอายุมากยิ่งเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม ไม่เคยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร การพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ BRCA2 และประวัติการได้รับฮอร์โมนเพศนานๆ เช่น การมีประจำเดือนก่อนวัยหรือการหมดประจำเดือนช้ากว่าปกติ มะเร็งเต้านมมักตรวจพบในผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 40-50 ปีขึ้นไป⁵ ซึ่งอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านมในเพศหญิงมีมากกว่าเพศชายทั้งในไทยและทั่วโลก โดยปัจจัยการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในเพศชายเกิดจากพันธุกรรม หากมีคินในครอบครัวมีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมจะเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมได้ หรือเกิดจากภาวะ cryptorchidism คือ อัณฑะไม่ได้อยู่ที่จุดที่ควรจะเป็นตั้งแต่แรกเกิด⁶

อุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านม

ในประเทศไทย พ.ศ. 2564 พบผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมเพศหญิงมากที่สุดในช่วงอายุ 50-55 ปี และมีจำนวนผู้เสียชีวิตมากที่สุดในช่วงอายุ 60 ปีขึ้นไป (รูปที่ 1) โดยมีจำนวนผู้เสียชีวิตมากที่สุดอยู่ที่ภาคกลาง และจำนวนผู้เสียชีวิตต่ำที่สุดอยู่ที่ภาคใต้⁷ (รูปที่ 2)

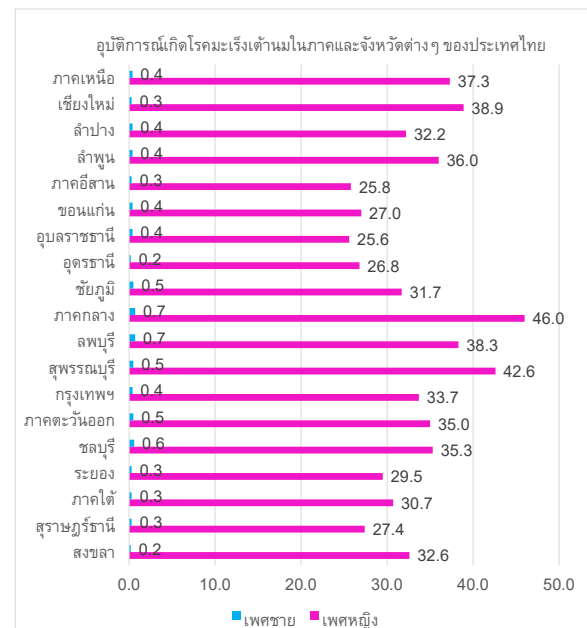


รูปที่ 1 สถิติการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมในเพศหญิงไทย รายอายุ ปี พ.ศ. 2564⁷



รูปที่ 2 สถิติการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมในเพศหญิง รายภาค ปี พ.ศ. 2564⁷

ในปี พ.ศ. 2559 - 2561 พบว่ามีอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านมประมาณ 34.2 รายต่อแสนประชากรในเพศหญิง และ 0.4 รายต่อแสนประชากรในเพศชาย อัตราอุบัติการณ์สูงสุดของมะเร็งเต้านมในเพศหญิงอยู่ที่จังหวัดสุพรรณบุรี (ASR = 42.6) และมะเร็งเต้านมในเพศชายอยู่ที่ลพบุรี (ASR = 0.7) อุบัติการณ์ต่ำสุดของมะเร็งเต้านมในเพศหญิงอยู่ที่อุบลราชธานี (ASR = 25.6) และมะเร็งเต้านมในเพศชายอยู่ที่จังหวัดอุดรธานี และสงขลา⁸ (ASR = 0.2) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 อุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเต้านมในภาคและจังหวัดต่างๆ ของประเทศไทย⁸

จากอุบัติการณ์เกิดมะเร็งเต้านมที่แสดงส่งผลให้ คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง แห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขจัดทำแผน การป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ. 2561 - 2565) โดยมีผู้บริหารและนักวิชาการ จากทั้งภาครัฐ และภาคเอกชน ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งในสาขาต่างๆ เข้ามามีส่วนร่วมในการ จัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ เพื่อ แก้ปัญหาโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นของประเทศไทย และ นำไปเป็นกรอบและแนวปฏิบัติสำหรับการดำเนินงานเพื่อลด อัตราป่วยและอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง ประกอบด้วย 7 ยุทธศาสตร์ ได้แก่

1. ยุทธศาสตร์ด้านการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง (primary prevention)
2. ยุทธศาสตร์ด้านการตรวจหาโรคมะเร็งระยะเริ่มแรก (secondary prevention)
3. ยุทธศาสตร์ด้านการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง (tertiary prevention treatment)
4. ยุทธศาสตร์ด้านการดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคอง (palliative care)
5. ยุทธศาสตร์ด้านสารสนเทศโรคมะเร็ง (cancer informatics)
6. ยุทธศาสตร์ด้านการวิจัยเพื่อป้องกันและควบคุม โรคมะเร็ง (cancer control research)
7. ยุทธศาสตร์ด้านการเสริมสร้างสมรรถนะองค์กร ในการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง (capacity building)⁹

ชนิดของมะเร็งเต้านม

การแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมโดยใช้เกณฑ์การแบ่งตาม การแสดงออกของตัวรับบนผิวเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อการกำหนด แนวทางการรักษาที่เหมาะสมกับชนิดของมะเร็งเต้านม สามารถ แบ่งออกเป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. HR-positive, HER2-negative เป็นมะเร็งชนิดที่มี estrogen receptors และ progesterone receptors เนื่องจากเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดนี้จะเติบโตได้เร็วในภาวะที่มี ฮอโมน estrogen จึงควรให้การรักษาด้วยยาต้านฮอโมน estrogen พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณร้อยละ 50-60^{10,11}
2. HR-negative, HER2-positive เป็นมะเร็งชนิดที่เซลล์ มีการสร้าง HER2 protein โดย ERBB2 gene มากเกินไป ซึ่งเซลล์มะเร็งจะเติบโตเร็วกว่าเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งอื่นๆ ควรให้การรักษาด้วยยาต้าน HER-2 โดยให้ยาไปจับ กับ HER2 receptor พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณ ร้อยละ 15-20^{10,11}

3. HR-positive, HER2-positive เป็นมะเร็งชนิดที่มี estrogen receptors และ progesterone receptors และ การสร้าง HER2 protein มากเกินไป พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ประมาณร้อยละ 10-20^{10,11}

4. HR-negative, HER2-negative หรือ triple-negative เป็นมะเร็งที่ไม่มี HER2 หรือ Estrogen receptors และ progesterone receptors ใช้ยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ในการรักษาร่วมกับยาภูมิคุ้มกันบำบัด พบได้ในผู้ป่วยมะเร็ง เต้านมประมาณร้อยละ 10-20^{10,11}

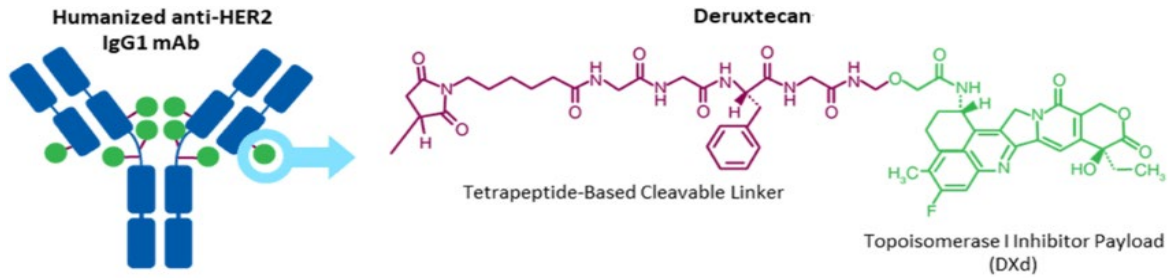
การรักษา มะเร็งเต้านมในปัจจุบัน

การรักษา มะเร็งเต้านมสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด การฉายแสง การใช้ยา ต้านฮอโมน การใช้ยาแบบมุ่งเป้า และการผ่าตัดเพื่อการรักษา มะเร็งเต้านม ซึ่งการผ่าตัดมี 2 รูปแบบ คือ การผ่าตัดแบบตัด เต้านมทั้ง (total or simple mastectomy) และการผ่าตัด แบบสงวนเต้า (partial mastectomy) ในปัจจุบันมีการ พัฒนาการผ่าตัดเสริมสร้างเต้านม (breast reconstructive surgery) เพื่อให้เต้านมกลับมาเป็นรูปร่างที่ดี ทำให้ผู้ป่วยมี คุณภาพชีวิตและจิตใจที่ดีหลังการผ่าตัด^{12,13}

การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยการใช้ยาเคมีบำบัด และ การฉายแสง ยังมีผลเสียจากการทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ ปกติที่แบ่งตัวเร็ว ซึ่งการนำยามุ่งเป้ามาใช้ในการรักษา มะเร็ง เต้านมจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โดยออกฤทธิ์ เจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเป้าหมายโดยตรง มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ยาเคมีบำบัด แต่ยามุ่งเป้าจะสามารถใช้ได้เฉพาะในมะเร็ง บางชนิดและต้องตรวจพบยีนกลายพันธุ์ที่เข้าได้กับยามุ่งเป้า นั้น¹³ ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ ของยาในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3 และผลข้างเคียงของยา Trastuzumab Deruxtecan เนื่องจาก Trastuzumab Deruxtecan เป็นยาตัวใหม่ผ่านการขึ้นทะเบียนตำรับยา ในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2567 ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่ในการ รักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย

ยา Trastuzumab Deruxtecan

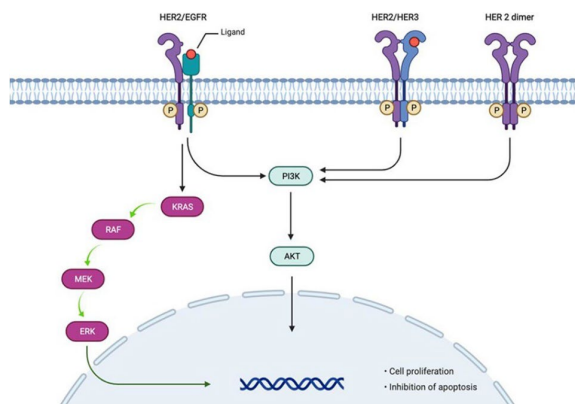
Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) เป็น monoclonal antibody-drug conjugate ประกอบด้วย Trastuzumab ที่สามารถจับ HER2 receptor ได้อย่างเจาะจง บน extracellular domain ของ HER2 ออกฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ HER2 และสามารถเพิ่มการสลายตัวของ HER2¹⁴ แต่การรักษาโดยใช้ Trastuzumab เพียงตัวเดียวพบว่ามีประสิทธิภาพน้อย จึงมี การใช้ยา Trastuzumab เชื่อมโยงเข้ากับ Deruxtecan โดยมี tetrapeptide-based cleavable linker เป็นตัวเชื่อม (linker) ระหว่าง Trastuzumab และ Deruxtecan (derivative of exatecan)¹⁶ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของยา Trastuzumab Deruxtecan¹⁶

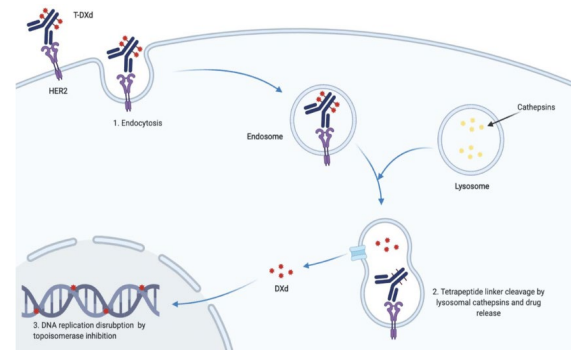
กลไกการออกฤทธิ์ของยา

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive เกิดจาก human epidermal growth factor receptor (EGFR, HER2, HER3, และ HER4) ถูกกระตุ้นจาก growth factor (ligand) แล้วเหนี่ยวนำให้เกิด ligand-activated state ทำให้สามารถจับกับ receptor ตัวอื่นได้ เกิด HER dimerization ทำให้ HER kinase activity เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด auto-phosphorylation ของ tyrosine residues ถ้ายอน phosphate ที่จับกับ HER2 ส่งไปให้ HER receptor ตัวอื่นๆ เกิดการส่ง signal ผ่าน RAS ไปยัง RAF เข้าสู่ MEK แล้วผ่านไปยัง ERK และเกิดการส่ง signal ผ่าน PI3K ไปยัง AKT (รูปที่ 5) ซึ่งเมื่อ pathway เหล่านี้ถูกกระตุ้นมากเกินไปจะทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวเร็วขึ้น ส่งผลให้เซลล์มะเร็งรุดชีวิตได้



รูปที่ 5 HER2 signaling pathways¹⁶

เมื่อให้การรักษาด้วยยา T-DXd ยาจะเข้าไปจับกับ HER2 receptor ที่ผิวของเนื้อเยื่อ แล้วถูกนำเข้าสู่ภายในเซลล์ lysosome จะปล่อย lysosomal cathepsins เข้ามาย่อยตัวเชื่อม (linker) ที่อยู่ใน endosome ทำให้เกิดการปลดปล่อย Deruxtecan ซึ่งทำหน้าที่ topoisomerase I inhibitor เป็น cytotoxic drug เกิดการยับยั้ง topoisomerase จึงทำให้กระบวนการแบ่งตัวของ DNA ในนิวเคลียสถูกทำลาย และส่งผลให้เซลล์มะเร็งตายโดยกระบวนการ apoptosis¹⁶ (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของ Trastuzumab Deruxtecan¹⁶

ประสิทธิภาพของยาในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 3

ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 จากการวิเคราะห์ประสิทธิภาพโดยวัดค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามและค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอด ดังปรากฏในงานวิจัยของ Modi และคณะ¹⁷ ในผู้ป่วย 557 ราย โดย 494 ราย (ร้อยละ 88.7) เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด HER2-low และ 63 ราย (ร้อยละ 11.3) เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-negative ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้ว 1 หรือ 2 สูตรการรักษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด hormone receptor-positive มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามเท่ากับ 10.1 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ T-DXd มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่มีค่าเท่ากับ 5.4 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดมีผลลัพธ์ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามเท่ากับ 9.9 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ T-DXd และ 5.1 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด โดยกลุ่มที่ได้รับ T-DXd มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนั้นเมื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ T-DXd มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) จึงสามารถสรุป

ได้ว่าการรักษาด้วย T-DXd มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งในด้านของการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและค่ามัธยฐานของการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลาม¹⁷

ผลข้างเคียงของ T-DXd

จากการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดเกิดขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 20 ได้แก่ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย อาเจียน หนาวง่วง ท้องผูก ความอยากอาหารลดลง ท้องร่วง ไอ ภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ¹⁸ ผลข้างเคียงร้ายแรงเกิดขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 9 ได้แก่ โรคผื่นที่ปอด โรคปอดอักเสบ อาเจียน คลื่นไส้ เนื้อเยื่อเซลล์อักเสบ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และกล้ามเนื้อตาย ยา T-DXd มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ เนื่องจากเป็นพิษต่อตัวอ่อนและทารกในครรภ์ แนะนำให้หยุดการให้นมบุตรในระหว่างการรักษาและ 7 เดือนหลังการให้ยาครั้งสุดท้าย¹⁹

จากการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยทั้งหมด 608 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับ T-DXd พบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการคลื่นไส้ (เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 73 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 37) อาเจียน (เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 38 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 13) หนาวง่วง (เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 37 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 4) เหนื่อยล้า (เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 36 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 27) ท้องเสีย (เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 27 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 54) และ palmar-plantar erythrodysesthesia (เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 2 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 51) ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระดับ 3 หรือสูงกว่า เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 53 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกร้อยละ 44 และเกิดผลข้างเคียงรุนแรงที่ส่งผลให้เสียชีวิต คือ กลุ่มโรคเนื้อเยื่อปอดอักเสบ (interstitial lung disease) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา T-DXd ร้อยละ 10 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือกน้อยกว่าร้อยละ 1 สามารถสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยา T-DXd มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อย ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาระดับ 3 หรือสูงกว่า และผลข้างเคียงรุนแรงที่ส่งผลให้เสียชีวิตได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแพทย์เลือก²⁰

สรุป

T-DXd เป็นยารักษามะเร็งเต้านมแบบมุ่งเป้า โดยจะเข้าจับกับ HER2 receptor เกิดการยับยั้ง topoisomerase ด้วยฤทธิ์ของ Deruxtecan ทำให้ลดการสร้าง HER2 protein และ Deruxtecan ยังสามารถซึมผ่าน cell membrane ได้ดี จึงสามารถออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งข้างเคียงได้ แม้ไม่มี HER2 expression มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งในด้านของการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลาม ควรแจ้งผลข้างเคียงดังกล่าวกับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd และจ่ายยาเพื่อลดอาการผลข้างเคียงจากการรักษาควบคู่ไปด้วย เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยและลดความเสียหายจากผลข้างเคียงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม อีกทั้งยา T-DXd ยังเป็นพิษต่อตัวอ่อนและทารกในครรภ์ จึงมีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมควรปรึกษาแพทย์หากมีการตั้งครรภ์หรือกำลังวางแผนที่จะตั้งครรภ์ ทั้งก่อนและในระหว่างการรักษาด้วยยา T-DXd

เอกสารอ้างอิง

1. WCRF International. Worldwide cancer data. 2021. [cited October 13, 2024] Available from <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/#:~:text=Find%20information%20about%20world%20cancer,and%208.8%20million%20in%20women.>
2. WCRF International. Breast cancer statistics. 2021. [cited October 13, 2024]. Available from https://www.rxlist.com/trastuzumab_deruxtecan/generic-drug.htm
3. The Global Cancer Observatory. Thailand. 2021. [cited October 13, 2024]. Available from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
4. Ministry of Public Health. Report on health behavior assessment: self-examination of women aged 35 years and over. Nonthaburi: Printing Agriculture Cooperatives of Thailand; 2005.
5. Choi L. Breast Cancer. 2022. [cited October 13, 2024]. Available from <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/breast-disorders/breast-cancer>

6. Panvichian R. Genomics, Targeted therapy of Breast cancer. Bangkok : Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University; 2022.
7. Thai Health Stat. Breast cancer. 2022. [cited October 13, 2024]. Available from https://www.hiso.or.th/thaihealthstat/area/index.php?ma=1&pf=01818101&tm=2&tp=13_4&type=1
8. Medical Record and Databased Cancer Unit. Breast. Cancer in Thailand, 2016-2018. 2021; 10(1):43.
9. Ministry of Public Health. National Cancer Control Programme. 2019. [cited October 13, 2024]. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ.pdf
10. Piya-isarakul S. Molecular classification of breast cancer. Asian Archives of Pathology 2020;2(1):14-5.
11. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. JNCI 2014;106(5):1-8. doi:10.1093/jnci/dju055.
12. Rakchob T. A Cohort Study of Impact of Surgery Types on Recurrence and Metastasis of Breast Cancer in the Young. Med J Srisaket Surin Buriram Hospitals 2021;36(1):169-79.
13. Tewthanom K, Cherachat C, Sukkasem C, Somwangprasert C, Pornbunjerd S. Breast cancer therapy and cardiotoxicity of Trastuzumab in Breast cancer patients. Veridian E-Journal 2017; 4(2):1-18.
14. Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. Int J Mol Sci 2021;22(9):4774. doi:10.3390/ijms22094774.
15. Gustavo A. Trastuzumab Deruxtecan. 2022. [cited October 13, 2024]. Available from <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/trastuzumab-deruxtecan>
16. Azar I, Alkassis S, Fukui J, Alsawah F, Fedak K, Sukari A, et al. Spotlight on Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for HER2 Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2021. [cited October 13, 2024]. Available from <https://www.dovepress.com/spotlight-on-trastuzumab-deruxtecan-ds-8201t-dxd-for-her2-mutation-pos-peer-reviewed-fulltext-article-LCTT>
17. 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(1): 9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.
18. Jacob D. TRASTUZUMAB DERUXTECAN. 2022. [cited October 13, 2024]. Available from https://www.rxlist.com/trastuzumab_deruxtecan/generic-drug.htm
19. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382(7):610-21. doi:10.1056/NEJMoa1914510.
20. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;401(10390):1773-85. doi:10.1016/S0140-6736(23)00725-0.