บทฟื้นฟูวิชาการ . Review Article

Capivasertib: ยามุ่งเป้าสำหรับการรักษามะเร็งเต้านมชนิด Luminal A ตัวแรกในกลุ่ม AKT inhibitors

ชัชวาล บุดดีพุธ[1], พชร ชนาเทพาพร[1], นริศรา ตาระบัตร[1], ผันสุ ชุมวรฐายี[2], ธีระ ฤทธิรอด[3*], โชติภัค กุศลาไสยานนท์[3], วาสนา นักฟ้อน[3], พัดชา สงครามยศ[3], ดวงพร บุญญาเขตชัย[4]
[1]คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002
[2]ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002
[3]คณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000
[4]ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลเทพรัตน์นครราชสีมา อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000

Received date: December 16, 2025
Revised date: August 7, 2026
Accepted date: August 8, 2026

Capivasertib: First Targeted Therapy Drug for Luminal A Breast Cancer Treatment in AKT Inhibitors

Chatchawan Buddeeput[1], Poochara Shnatepaporn[1], Narissara Tarabut[1], Pansu Chumworathayi[2], Theera Rittirod[3*], Chotiphuk Kusalasaiyanon[3], Wasana Nakfon[3], Patcha Songkamyos[3], Duangporn Boonyaketchai[4]
[1]Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, Mueang District, Khon Kaen Province, Thailand 40002
[2]Department of Pharmacy Service, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Mueang District, Khon Kaen Province, Thailand 40002
[3]Faculty of Pharmacy, Nakhon Ratchasima College, Mueang District, Nakhon Ratchasima, Thailand 30000
[4]Department of Pharmacy Service, Debaratana Nahkonratsima Hospital, Mueang District, Nakhon Ratchasima, Thailand 30000

DOI: https://doi.org/10.64960/srimedj.v41i5.270196

บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญเป็นอย่างมาก เนื่องจากมะเร็งเต้านมนั้นถือเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้หญิงทั่วโลก จากการศึกษาเพิ่มเติม พบว่าตัวเซลล์มะเร็งเต้านมนั้นสามารถแบ่งได้ 4 ชนิด โดยอ้างอิงตาม molecular subtypes ได้แก่ luminal A (ER positive/PR positive/HER2 negative), luminal B (ER positive/PR negative/HER2 negative), HER-2 enriched และ basal like หรือ triple negative (ER negative/PR negative/HER2 negative) ยา capivasertib เป็นยามุ่งเป้าในกลุ่ม AKT inhibitors ตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติอย่างเป็นทางการจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา

Citation example: Buddeeput C, Shnatepaporn P, Tarabut N, Chumworathayi P, Rittirod T, Teerawathanaphong N. Capivasertib: first targeted therapy drug for luminal a breast cancer treatment in AKT inhibitors. Srinagarind Med J 2026;41(5):689-98. doi.org/10.64960/srimedj.v41i5.270196

*Corresponding author: Theera Rittirod, E-mail: theera@nmc.ac.th

ในการรักษามะเร็งเต้านม โดยมีประสิทธิภาพยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านมในระยะที่ 3 ซึ่งในระยะนี้มีความสามารถในการลุกลามไปบริเวณต่อมน้ำเหลือง บทความนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อทบทวนความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาชนิดนี้ และต่อยอดในการนำมาใช้รักษาในอนาคต

คำสำคัญ: คาพิวาซีร์ทิบ, ยารักษาแบบมุ่งเป้า, ตัวยับยั้ง AKT, มะเร็งเต้านม

Abstract

Breast cancer is very important because it is the most common cancer that leading to cause of death among women worldwide. It can be divided into four subtypes by using molecular subtype including luminal A (ER positive/PR positive/HER2 negative), luminal B (ER positive/PR negative/HER2 negative), HER2 enriched and basal like or triple negative. Capivasertib is the targeted chemotherapy drug in AKT inhibitor group used in breast cancer treatment. This drug is also the first targeted therapy drug in AKT inhibitor group that has been approved by US Food and Drug Administration (US-FDA). It has efficacy in inhibiting tumor in advanced stage that have metastasis potential to nearby lymph node. This article is written to review basic knowledge and an application for further treatment in the future.

Keywords: capivasertib, targeted therapy drug, AKT inhibitors, breast cancer

บทนำ

มะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่พบในผู้หญิงมากเป็นอันดับ 1 ทั่วโลก จากสถิติของ World Health Organization (WHO) ในปี พ.ศ. 2565 พบว่ามีผู้หญิงประมาณ 2.29 ล้านคนทั่วโลกที่ตรวจพบเจอมะเร็งเต้านม ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 23.8 ของโรคมะเร็งทั้งหมดที่เกิดในเพศหญิง และมีประมาณ 666,103 แสนรายทั่วโลกที่ได้เสียชีวิตจากโรคนี้ คิดเป็นร้อยละ 15.4 ของโรคมะเร็งทั้งหมดที่เกิดในผู้หญิง ซึ่งถือเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งของเพศหญิงเป็นอันดับ 1 เช่นกัน [1]

จากสถิติในปี พ.ศ. 2565 พบว่า จากหญิงไทยที่ป่วยมะเร็ง 93,208 ราย วินิจฉัยได้ว่าเป็นมะเร็งเต้านมถึง 21,628 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 23.2 ของหญิงไทยที่ป่วยเป็นมะเร็งทั้งหมด และมียอดผู้เสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมที่ 7,599 ราย ทำให้มะเร็งเต้านมนั้น เป็นมะเร็งที่พบได้มากที่สุดในหญิงไทย เป็นอันดับ 1 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งตับ [2]

มะเร็งเต้านมสามารถแบ่งตาม molecular subtypes ได้ 4 ชนิด

1. Luminal A (ER-positive/PR-positive/HER2-negative) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตค่อนข้างช้า มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน (endocrine therapy) ได้ดี

2. Luminal B (ER-positive/PR-negative หรือ PR ต่ำ/HER2-negative) มีความรุนแรงและอัตราการแบ่งตัวของเซลล์สูงกว่า luminal A การตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนลดลง และอาจต้องได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการรักษาด้วยฮอร์โมน

3. HER2-enriched (HER2-positive, ER/PR-negative) มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 มากผิดปกติ ทำให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตและแพร่กระจายได้รวดเร็ว ผู้ป่วยตอบสนองต่อยามุ่งเป้า (HER2-targeted therapy) เช่น ยา trastuzumab หรือ ยา pertuzumab ได้ดี

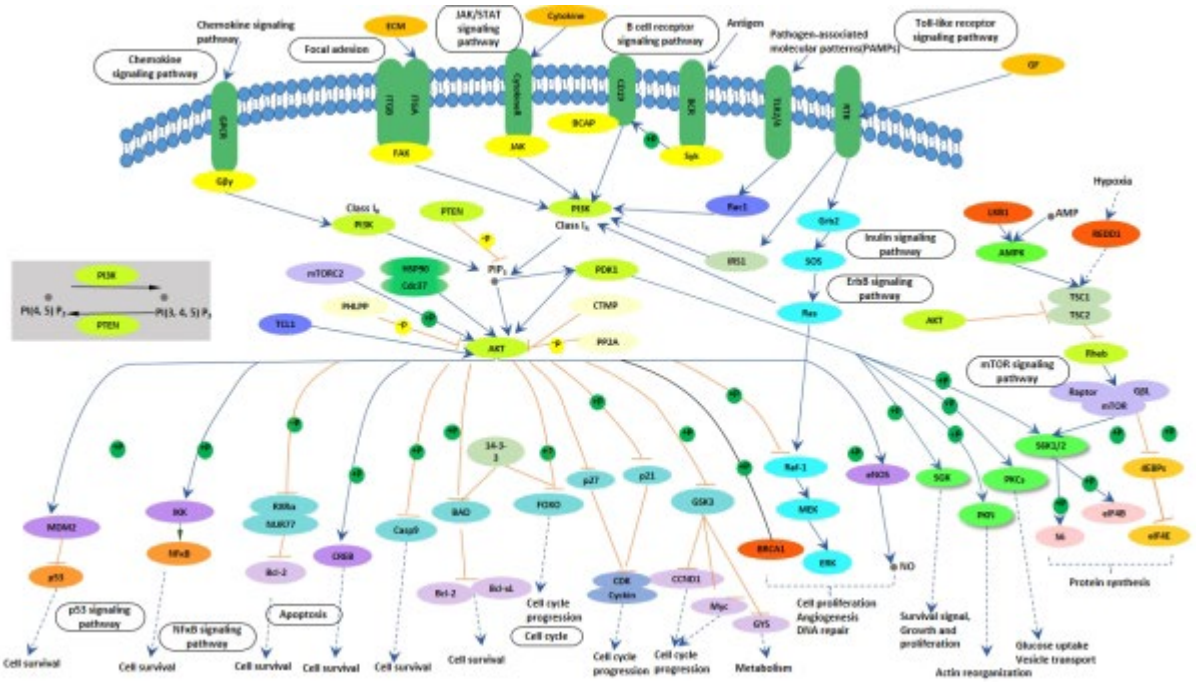
4. Basal-like หรือ triple-negative (ER-negative/PR-negative/HER2-negative) ไม่มีการแสดงออกของ ER, PR และ HER2 จึงไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนหรือยามุ่งเป้า HER2 การรักษาหลักคือยาเคมีบำบัด โดยในผู้ป่วยบางรายอาจใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) หรือยามุ่งเป้าตามลักษณะทางพันธุกรรมของก้อนมะเร็งร่วมด้วย [3-8]

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นเซลล์มะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผิวในส่วนของต่อมน้ำนม (lobule) และท่อน้ำนม (ductal) ที่เจริญมากจนผิดปกติ สามารถลุกลามจากเนื้อเยื่อชั้นฐานไปยังเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียง หรือกระจายไปบริเวณต่อมน้ำเหลือง และส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปยังส่วนอื่นๆ ของร่างกาย ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านมนั้น ได้แก่ อายุที่มากขึ้น เพศหญิง ประวัติของคนในครอบครัวเคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน หรือคนในครอบครัวมีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1/BRCA2 การไม่มีประวัติตั้งครรภ์ หรือมีการตั้งครรภ์ช่วงหลังวัย 30 เป็นต้นไป การที่ประจำเดือนมาไวกว่าปกติ หรือหยุดมีประจำเดือนช้ากว่าปกติ การได้รับรังสีบำบัดและเคมีบำบัดเป็นเวลานาน และพฤติกรรมการใช้ชีวิตต่างๆ เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ [9,10]

บทบาทความสำคัญของ protein kinase B ในเซลล์มะเร็งเต้านม

Protein kinase B หรือ AKT เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญใน PI3K/AKT signaling pathway โดยตัว AKT นั้นจะมีบทบาทและความสำคัญมากในกระบวนการนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ การ apoptosis การเพิ่มจำนวนเซลล์ เพิ่มการสร้างโปรตีนและอื่นๆ โดยการทำงานของ PI3K/AKT signaling pathway จะมีการทำงานดังนี้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การส่งสัญญาณ PI3K/AKT [11]

AKT จะเริ่มการทำงานจากการกระตุ้นผ่าน receptors ต่างๆ ซึ่งในมะเร็งเต้านมนั้นจะมุ่งเป้าไปที่ receptor tyrosine kinases (RTKs) เมื่อมีการจับกันระหว่าง growth factor อย่าง epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), heregulin และ platelet-derived growth factor (PDGF) กับ RTKs บน plasma membrane แล้วจะกระตุ้นให้เกิดการ autophosphorylation ของ RTKs เกิดขึ้น และกระตุ้นทำให้เกิดการทำงานของ PI3K และเปลี่ยน PIP2 เป็น PIP3 ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ AKT โดยทำงานร่วมกันกับ PDK1 และ mTORC2 ด้วยการ phosphorylation

เมื่อ AKT ถูกกระตุ้น จะส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ตัวอื่นๆ ตัวอย่างเช่น กระตุ้น MDM2 ที่จะยับยั้ง P53 และกระตุ้น IKK ที่จะกระตุ้น NFKB ซึ่งมีส่วนร่วมในการควบคุมการเจริญของเซลล์ การกระตุ้น AS160 ผ่าน AKT ทำให้มีการเพิ่ม glucose uptake โดยการโยกย้ายของ GLUT4 ขึ้นไปบน plasma membrane การยับยั้ง caspase 9 และ CREB เพื่อป้องกันกระบวนการ apoptosis นอกจากนี้แล้ว AKT ยังสามารถกระตุ้นเอนไซม์อีกหลายๆ ตัวได้ ซึ่งโดยส่วนใหญ่นั้นจะเกี่ยวข้องกับการเมทาบอลิซึมของเซลล์ การอยู่รอดของเซลล์ อย่างการเพิ่มจำนวน การควบคุมการเจริญ และการป้องกันการ apoptosis [12]

กระบวนการของ PI3K-AKT นั้นจะถูกควบคุมโดย PHLPP, PP2A ที่จะทำการ dephosphorylation ของ AKT หรือผ่าน PTEN ซึ่งเป็นยีนสร้างโปรตีนกลุ่ม tyrosine phosphatases ที่มี tensin-like domain และ catalytic domain ที่จะทำการ dephosphorylation ของ PIP_3 ไปเป็น PIP_2 ทำให้ไม่สามารถกระตุ้นการทำงานของ AKT ได้ [12]

จากการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็งหลายๆชนิดโดยเฉพาะเซลล์มะเร็งเต้านม จะมีการเปลี่ยนแปลงของ PI3K-AKT signaling pathway โดยมักจะพบการเปลี่ยนแปลงของ PIK-3CA มากที่สุด นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงของ PTEN การเพิ่มจำนวนของ HER2 และในบางกรณีมักจะพบการกลายพันธุ์หรือการเพิ่มขึ้นของ AKT จากการศึกษาความเกี่ยวข้องของเอนไซม์ทั้ง 4 ที่มีผลกับมะเร็งเต้านมตั้งแต่กระบวนการเกิดของเซลล์มะเร็ง การพยากรณ์โรคและการแพร่กระจายของมะเร็งพบว่าเอนไซม์ทั้ง 4 ชนิดนี้มีความใกล้ชิดมากกับการเจริญและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเต้านม [12,13]

AKT ในร่างกายมนุษย์ปัจจุบันนี้มีการค้นพบอยู่ 3 isoforms โดยทั้ง 3 isoforms นี้มีส่วนร่วมในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและการ metastasis จากการศึกษาพบว่า AKT1 นั้นมีผลในการกระตุ้นการเกิดมะเร็ง โดยกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ผ่านการโยกย้าย P21 ออกจากนิวเคลียสผ่านการ phosphorylation ของ T154 และการยกเลิกการยับยั้งของ G1-S-transition นอกเหนือจากนั้นจากการ phosphorylation ของ P21 นั้นจะทำให้ระดับของ CDK2 มีปริมาณที่สูงขึ้น ส่งผลทำให้เกิดการดำเนินการของวัฏจักรเซลล์ไปข้างหน้า ในส่วนของการ metastasis นั้น AKT1 มีส่วนในการยับยั้งการแพร่กระจายและการบุกรุกของเซลล์

มะเร็งได้ โดยการยับยั้งการ phosphorylation ของ GSK3 และการย่อยสลาย NFAT1 ซึ่งเป็น protein factor ตัวสำคัญที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง [14,15]

ในขณะเดียวกัน AKT2 นั้นจะมีส่วนในการควบคุมการทำงานของ AKT ทั้ง 3 isoform และลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผ่านการยับยั้งการ phosphorylation ของ AKT1 และโยกย้าย P21 ให้ไปจับกับนิวเคลียส นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสถียรของโครงสร้างและการโยกย้ายของ P27 และยับยั้ง CDK2 ซึ่งมีหน้าที่ในการยับยั้งวัฏจักรของเซลล์ กลับกัน AKT2 นั้นมีส่วนอย่างมากในการแพร่กระจายและการบุกรุกของเซลล์มะเร็ง จากการเพิ่มขึ้นของ F-actin และ Vimentin และในมะเร็งเต้านม β1 integrin มีส่วนเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเช่นกัน [14,15]

AKT3 นั้นมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์เช่นเดียวกับ AKT1 จากการศึกษาพบว่าการลดลงของ AKT3 นั้นมีผลต่อการลดจำนวนและความอยู่รอดของเซลล์ โดยการเพิ่มขึ้นของ AKT3 นั้น ส่งผลทำให้จำนวนของ P53,P21 และ P27 ลดลง กลับกันมีการเพิ่มขึ้นของ cyclin D1, Bcl และ XIAP และจากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า AKT3 นั้นมีความสัมพันธ์ต่อมะเร็งเต้านมชนิด HER2+ เนื่องจาก AKT3 นั้นมีความเชื่อมโยงกับ ERα การทำงานของ AKT3 นั้นจะทำให้ ERα มีปริมาณที่ลดลงและส่งผลทำให้เพิ่มการแสดงออกของ HER2 ที่มากขึ้น ในด้านของการแพร่กระจายและการบุกรุกของเซลล์มะเร็งนั้น ในปัจจุบันมีการค้นพบในมะเร็งเต้านมชนิด TNBC (triple negative breast cancer) เท่านั้นที่ AKT3 มีผลอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะ AKT3 ชนิด S472 positive [12,15]

การรักษามะเร็งเต้านม

ปัจจุบันมะเร็งเต้านมจะมีวิธีการรักษาอยู่หลายวิธี วิธีที่เป็นที่แพร่หลายมากที่สุดก็คือการผ่าตัดนำชิ้นเนื้อมะเร็งออก ซึ่งมีทั้งการตัดเฉพาะส่วนเนื้อเยื่อมะเร็ง การผ่าตัดเต้านมออก และการผ่าตัดเต้านมร่วมกับตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง การฉายรังสีความเข้มข้นสูงเพื่อทำลายเซลล์มะเร็ง การทำเคมีบำบัดโดยการกินยาหรือฉีดยาเพื่อทำลายหรือยับยั้งเซลล์มะเร็ง เช่น docetaxel, carboplatin, cisplatin การทำ hormone therapy โดยการให้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง hormone receptor ในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งหรือกำจัดเซลล์มะเร็ง การใช้ยาแบบมุ่งเป้าเพื่อการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เช่น trastuzumab และ pertuzumab [16]

ผลของ AKT ที่มีต่อการรักษา

PI3K/AKT/mTOR pathway นั้น นอกจากจะมีผลในการเจริญของเซลล์มะเร็งแล้ว ยังส่งผลต่อการรักษาในรูปแบบต่างๆ อีกด้วย (ตารางที่ 1) โดยจากการศึกษาพบว่าการทำงานของ PI3K และ AKT นั้น สามารถทำให้เกิดการ phospholyration ของ ERα และทำให้เกิดการทำงานของ ERα โดยไม่อาศัย estrogen ได้ ส่งผลทำให้การทำงานของ PI3K/AKT/mTOR ที่มีต่อ ERα ในเซลล์มะเร็ง สูญเสียความไวต่อการตอบสนองแบบ hormone therapy นอกจากนี้กลไกการดื้อต่อการรักษายังมีมาจากการเพิ่มของ RTKs ส่งผลทำให้การทำงานของ PI3K/AKT เพิ่มขึ้น และส่งผลต่อการดื้อการรักษาแบบ hormone therapy ดังกลไกที่ได้กล่าวไปในข้างต้น [17]

การดื้อต่อยารักษาที่จำเพาะกับ HER2 นั้นก็มีส่วนเกี่ยวข้องเป็นอย่างมากกับ PI3K/AKT/mTOR pathway จากการศึกษาของ Arribas และคณะ ได้ค้นพบว่าการที่มีการแสดงออกของ p95-HER2 ที่มากขึ้นนั้น มีส่วนเกี่ยวข้องต่อการดื้อยา Anti-HER2 ผ่านกลไกการทำงานของ PI3K-AKT pathway นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของ PIK3CA หรือการควบคุมของ PTEN ที่น้อยลง จะส่งผลทำให้ PI3K มีการทำงานที่เพิ่มขึ้นและส่งผลต่อการดื้อยาของมะเร็งต่อ trastuzumab [9] การดื้อของยาเคมีบำบัดผ่าน PI3K/AKT/mTOR pathway นั้นจะเกิดขึ้นกับการทำงานของ ATP-binding cascade transporter ซึ่งการทำงานของ PI3K/AKT นั้นจะส่งผลทำให้เกิดการขับยาออกนอกเซลล์มะเร็งผ่าน ATP-binding cascade transporter ทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ [17,18]

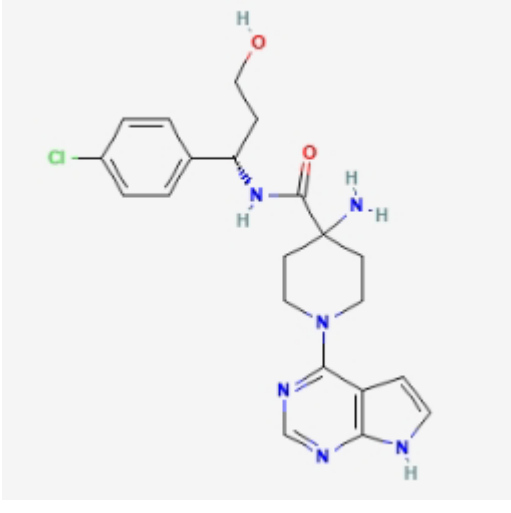
ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบยามุ่งเป้า PI3K/AKT/mTOR สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HR+/HER2–[19-21]

เปรียบเทียบ	capivasertib	alpelisib	everolimus
กลุ่มยา	AKT inhibitors	PI3Kα inhibitors	mTOR inhibitors
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้ง AKT (AKT1/2/3) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญใน PI3K/AKT/mTOR pathway	ยับยั้ง PI3Kα โดยตรง	ยับยั้ง mTORC1
ข้อบ่งใช้หลัก	HR+/HER2–advanced breast cancer ร่วมกับ fulvestrant หลังดื้อต่อ endocrine therapy	HR+/HER2–advanced breast cancer ที่มี PIK3CA mutation ร่วมกับ fulvestrant	HR+/HER2–advanced breast cancer ร่วมกับ exemestane หลังล้มเหลวจาก aromatase inhibitor
Biomarker ที่เกี่ยวข้อง	AKT pathway alteration (เช่น PIK3CA, AKT1, PTEN alteration) แต่สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีการกลายพันธุ์ดังกล่าว	ต้องมี PIK3CA mutation	ไม่มี biomarker จำเพาะ
การศึกษาหลัก	CAPItello-291 [19]	SOLAR-1 [20]	BOLERO-2 [21]
ระยะผู้ป่วยมีชีวิต (กลุ่มใช้ยา vs ยาหลอก)	~7.2 เดือน vs 3.6 เดือน	~11.0 เดือน vs 5.7 เดือน	~7.8 เดือน vs 3.2 เดือน
ประสิทธิผลในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ PI3K/AKT/PTEN pathway	เด่นชัด	ดีมากใน PIK3CA mutation	ข้อมูลไม่จำเพาะต่อ biomarker
อาการไม่พึงประสงค์เด่น	diarrhea, rash, hyperglycemia	hyperglycemia, rash, diarrhea	stomatitis, fatigue, pneumonitis, metabolic disorders
ความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	ปานกลาง	สูง	ต่ำ–ปานกลาง
การติดตามความปลอดภัยที่สำคัญ	ผื่น, ท้องเสีย, ระดับน้ำตาลในเลือด	ระดับน้ำตาลในเลือด, ผื่น, ภาวะคีโตแอซิโดซิส	แผลในปาก, การติดเชื้อ, การทำงานของปอด
ข้อดี	ครอบคลุมความผิดปกติหลายตำแหน่งใน AKT pathway และมีอัตรา hyperglycemia ต่ำกว่า alpelisib	มีข้อมูลประสิทธิผลชัดเจนในผู้ป่วย PIK3CA mutation	มีประสบการณ์การใช้งานยาวนานและไม่จำเป็นต้องตรวจ biomarker
ข้อจำกัด	ข้อมูลระยะยาวและ real-world data ยังมีจำกัด	hyperglycemia พบได้บ่อย	stomatitis และ pneumonitis อาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิต

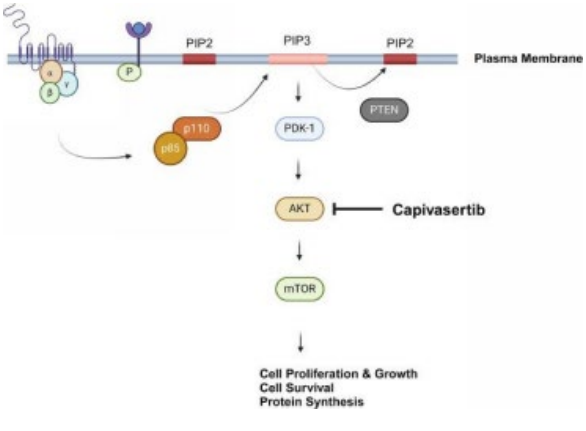
ยา capivasertib

ยา capivasertib เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม serine/threonine (AKT) inhibitors ที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมชนิด luminal A(HR+/HER2-) โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในระยะที่มีการลุกลามแล้ว ยา capivasertib นั้นมีการใช้ร่วมกันกับ fulvestrant เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งเต้านม โครงสร้างของ capivasertib แสดงในรูปที่ 2 [22] และกลไกการออกฤทธิ์ของยา แสดงในรูปที่ 3

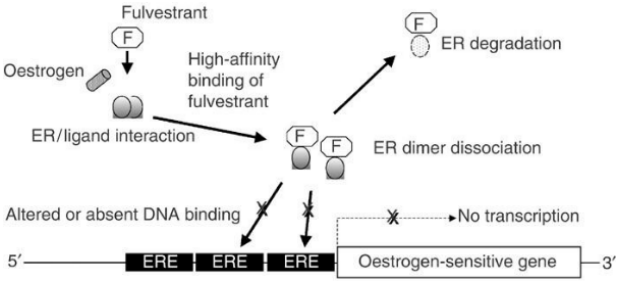
ยา capivasertib ร่วมกับ fulvestrant (รูปที่ 4) นั้นได้รับการรับรองจาก US Food and Drug Administration (US-FDA) ในวันที่ 16 พฤศจิกายน พ.ศ. 2566 โดยรับรองในการรักษามะเร็งเต้านมระยะที่ 3 ชนิด luminal A (HR+/HER2-) ที่มีความผิดปกติของยีน PIK3CA/AKT/PTEN [23]



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยา capivasertib [22]



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยา capivasertib [24]



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยา fulvestrant [24]

กลไกการออกฤทธิ์

มะเร็งชนิด luminal A (HR+/HER2-) มักพบการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนใน PI3K/AKT signaling pathway ซึ่งก่อให้เกิดการทำงานของ PI3K/AKT signaling pathway ที่มากขึ้น capivasertib จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ AKT ทั้ง 3 isoforms ผ่านการยับยั้งการ phosphorylation ของ AKT (รูปที่ 3) ให้ลดการเจริญและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งลง [24] ในส่วนของ fulvestrant ที่จ่ายควบคู่กับ capivasertib จะทำการจับกันกับ ERα และยับยั้งการ dimerization ของ activating factor 1 และ 2 (AF1/AF2) ทำให้เมื่อ ER-fulvestrant เข้า nucleus นั้น จะไม่สามารถทำการเข้ารหัสโปรตีนกับ ERE ได้จาก AF1/AF2 ไม่ทำงาน (รูปที่ 4) ส่งผลให้การเพิ่มจำนวนเซลล์ลดลง [25,26] จากการทำงานของยาทั้ง 2 ตัวนี้ ทำให้ลดการเพิ่มจำนวนและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด luminal A ได้ในมะเร็งเต้านมระยะที่ 3

ประสิทธิผลการรักษาจากการศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาของ Turner และคณะ [27] แบบ randomized controlled trial, double blind โดยใช้ยา capivasertib tablet 400 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยให้เป็นเวลา 4 วันและหยุดยา 3 วัน ควบคู่กับฉีด fulvestrant 500 มก. เข้ากล้ามเนื้อทุกๆ 14 วันใน 3 เข็มแรก และทุกๆ 28 วันในเข็มถัดไป กับ ยาหลอกควบคู่ fulvestrant ในอาสาสมัคร 708 ราย ได้แก่ เพศหญิงที่อยู่ในช่วงวัยก่อนที่จะมีประจำเดือน วัยที่มีประจำเดือน วัยหมดประจำเดือน และเพศชายที่มีมะเร็งเต้านมระยะที่สาม โดยมี hormone receptor positive (HR+) และ human epidermal growth factor negative (HER2-) ที่มีการกำเริบใหม่ของโรคหรือมีการดำเนินของโรคในขณะที่รับหรือหลังรับการรักษาด้วยยากลุ่ม aromatase inhibitors โดยได้รับหรือไม่ได้รับการรักษา cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors มาก่อน มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการเปลี่ยนแปลงของ AKT 289 รายและผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ที่ได้รับการรักษาด้วย CDK4/6 inhibitors มาก่อนหน้า 489 ราย ซึ่งจาก 708 ราย มีผู้ได้รับยา capivasertib ควบคู่กับ fulvestrant 355 รายและมีผู้ได้รับยาหลอกควบคู่กับ fulvestrant 353 ราย ในจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 708 ราย พบว่าผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามที่ 7.2 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา capivasertib ควบคู่กับ fulvestrant และ 3.6 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant ซึ่งเห็นได้ว่ามีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) [27]

ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีการเปลี่ยนแปลงของ AKT ในมะเร็งเต้านม พบว่าผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามที่ 7.3 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา capivasertib ควบคู่กับ fulvestrant และ 3.1 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p<0.001$) [17] เมื่อเทียบกันทั้ง 2 กรณีแล้วพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา capivasertib ควบคู่กับ fulvestrant นั้น มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant อย่างมีนัยสำคัญ จึงสามารถสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยา capivasertib ร่วมกับ fulvestrant ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 3 ที่มี HR-positive นั้นมีประสิทธิผลในการเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด และเพิ่มค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดแบบปลอดการลุกลามได้มากกว่าการใช้ยา fulvestrant เพียงอย่างเดียว [27]

ข้อจำกัดของการศึกษาของ Turner และคณะ [27] แม้เป็นแบบ double-blind แต่ข้อมูลระยะยาวยังมีจำกัดและจำเป็นต้องรอผลจากการศึกษาระยะที่ 3 แบบ multicenter เพิ่มเติมเพื่อยืนยันความคงทนของผลการรักษาและความปลอดภัยในประชากรจริง อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษา FAKTION ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 2 ที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ capivasertib ร่วมกับ fulvestrant สามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคและมีแนวโน้มเพิ่มการรอดชีวิตโดยรวม เมื่อเทียบกับการใช้ fulvestrant เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย HR-positive/HER2-negative ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย aromatase inhibitors [28]

ผลข้างเคียง

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่าในอาสาสมัครที่ได้รับยา capivasertib ควบคู่ fulvestrant กับ ยาหลอกควบคู่กับ fulvestrant ผลข้างเคียงที่สามารถพบได้บ่อยในทุกระดับความรุนแรงคือท้องเสีย (พบร้อยละ 72.4 ในผู้ที่ได้รับ capivasertib ร่วมกับ fulvestrant และร้อยละ 20.0 ในผู้ที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant) ผื่น (ตามนิยามกลุ่มผู้ป่วย ร้อยละ 38.0 และ 7.1 ตามลำดับ) และคลื่นไส้ (ร้อยละ 34.6 และ 15.4 ตามลำดับ) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) พบในผู้ที่ได้รับ capivasertib ร่วมกับ fulvestrant ร้อยละ 16.3 ในผู้ที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant ร้อยละ 3.7 ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดของผลข้างเคียงที่มีความรุนแรงระดับ 3 คือผื่น (ตามนิยามกลุ่มผู้ป่วย ร้อยละ 12.1 และ 0.3 ตามลำดับ), ท้องเสีย (ร้อยละ 9.3 และ 0.3 ตามลำดับ) และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (ร้อยละ 2.3 และ 0.3 ตามลำดับ) โดยกลไกของผื่น (rash) ซึ่งเกิดกากการยับยั้ง AKT ในกล้ามเนื้อและผิวหนัง และกลไกภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เกิดจาการยับยั้ง AKT ทำให้ลดการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ ส่งผลให้เกิด hyperglycemia ได้ [24,27]

มีการพบผลข้างเคียงระดับรุนแรงในผู้ป่วย 57 ราย (ร้อยละ 16.1) ที่ได้รับ capivasertib ควบคู่ fulvestrant และพบในผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 8.0) ที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant ในระหว่างการทดสอบมีอาสาสมัคร 4 รายที่ได้รับยา capivasertib ร่วมกับ fulvestrant เสียชีวิตจากผลข้างเคียง และ 1 รายที่ได้รับยาหลอกควบคู่ fulvestrant แต่สาเหตุการเสียชีวิตที่เกิดขึ้นทั้งหมดในช่วงเวลาที่ให้ยานั้น ตรวจสอบแล้วพบว่าไม่มีความเกี่ยวข้องกับ capivasertib หรือ fulvestrant แต่อย่างใด [27]

สรุป

ยา capivasertib เป็นการรักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้าไปที่ AKT ทั้ง 3 isoforms เมื่อยาจับกันกับ AKT จะยับยั้งการ phosphorylation ของ AKT ให้กับโปรตีนอื่นๆ ใน pathway ทำให้เซลล์มะเร็งนั้นลดการเพิ่มจำนวนและแพร่กระจายในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal A ระยะที่ 3 ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ PIK3CA/AKT/PTEN ได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ร่วมกับ fulvestrant ในการรักษามะเร็งเต้านม ยา capivasertib มีผลข้างเคียงที่ต้องติดตามขณะให้ยารักษา เช่น อาการท้องเสีย ผื่นคัน คลื่นไส้ เป็นต้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือด จึงควรมีการติดตามค่าระดับน้ำตาลในเลือดร่วมด้วย และควรแจ้งถึงผลข้างเคียงเพื่อการให้ความร่วมมือในการรักษาของคนไข้ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในปัจจุบันยังมีไม่มากจึงต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การขัดกันแห่งผลประโยชน์

ผู้เขียนขอประกาศว่าไม่มี

References

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited Aug 5, 2026]. Available from: https://gco.iarc.who.int/today
2. National Cancer Institute. Cancer statistics [Internet]. Bangkok: National Cancer Institute; [date unknown] [cited Aug 5, 2026]. Available from: https://www.nci.go.th/Cancer_Statistics
3. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. JAMA 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406(6797):747-52. doi:10.1038/35021093
5. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(19):10869-74. doi:10.1073/pnas.191367098
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011;22(8):1736-47. doi:10.1093/annonc/mdr304
7. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 4.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025. Available from: https://studylib.net/doc/27955006/breast-v4?p=2
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(8):1194-220. doi:10.1093/annonc/mdz189
9. MSD Manual Professional Edition. Breast cancer [Internet]. 2024 [cited Aug 5, 2026]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/breast-cancer/breast-cancer
10. NHS. Treatment for breast cancer in women [Internet]. 2024 [cited Aug 5, 2026]. Available from: https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer-in-women/treatment-for-breast-cancer-in-women/
11. Cusabio. AKT-PI3K pathway [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 4]. Available from: https://www.cusabio.com/pathway/PI3K-Akt-signaling-pathway.html
12. Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. Cell Commun Signal 2019;17:154. doi:10.1186/s12964-019-0450-3
13. Xiao W, Zhang G, Chen B, Chen X, Wen L, Lai J, et al. Mutational landscape of PI3K-AKT-mTOR pathway in breast cancer: implications for targeted therapeutics. J Cancer 2021;12(14):4408-17. doi:10.7150/jca.52993
14. Riggio M, Perrone MC, Polo ML, Rodriguez MJ, May M, Abba M, et al. AKT1 and AKT2 isoforms play distinct roles during breast cancer progression through the regulation of specific downstream proteins. Sci Rep 2017;7:44244. doi:10.1038/srep44244
15. Grabinski N, Ewald F, Hofmann BT, Staufer K, Schumacher U, Nashan B, et al. AKT3 regulates ErbB2, ErbB3 and estrogen receptor α expression and contributes to endocrine therapy resistance of ErbB2+ breast tumor cells from Balb-neuT mice. Cell Signal 2014;26(5):1021-9. doi:10.1016/j.cellsig.2014.01.018
16. Clark AS, West K, Streicher S, Dennis PA. Constitutive and inducible Akt activity promotes resistance to chemotherapy, trastuzumab, or tamoxifen in breast cancer cells. Mol Cancer Ther 2002;1(9):707-17. doi:10.1158/1535-7163.MCT-01-0707
17. Dong C, Zhang J, Fang S, Liu F. Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. Front Pharmacol 2021;12:628690. doi:10.3389/fphar.2021.628690

18. Kaboli PJ, Rahmat A, Ismail P, Ling KH. Chemoresistance in breast cancer: PI3K/Akt pathway inhibitors vs the current chemotherapy. Am J Cancer Res 2021;11(10):5155-83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765318/
19. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380(20):1929-40. doi:10.1056/NEJMoa1813904
20. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366(6):520-9. doi:10.1056/NEJMoa1109653
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [cited Aug 5, 2026]. Available from: https://www.nccn.org
22. PubChem. Capivasertib. PubChem compound summary [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2004 [cited Aug 5, 2026]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Capivasertib
23. Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2024 [cited 2026 August 5]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer
24. Andrikopoulou A, Zografos E, Liontos M, Dimopoulos MA, Zagouri F. The emerging role of capivasertib in breast cancer. Breast 2022;63:157-67. doi:10.1016/j.breast.2022.03.018
25. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1). doi:10.1038/sj.bjc.6601629
26. Carlson RW. The history and mechanism of action of fulvestrant. Clin Breast Cancer 2005;6(Suppl 1). doi:10.3816/CBC.2005.s.008
27. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez HL, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2023;388(22):2058-70. doi:10.1056/NEJMoa2214131
28. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022;23(7):851-64. doi:10.1016/S1470-2045(22)00284-4

SMJ