



บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ เรื่อง รู้จักยา Eribulin mesylate สำหรับการรักษามะเร็ง

ผู้เขียน อาจารย์ เกษักรหญิงศิริรัตน์ จตุรพุลลาภ
สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัสกิจกรรม 1017-1-000-003-04-2567
จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต
วันที่รับรอง 4 เมษายน 2567
วันหมดอายุ 3 เมษายน 2568

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับโครงสร้าง คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และกลไกของยา Eribulin
2. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา eribulin
3. ทราบข้อมูลถึงหลักการในการบริหารยา การปรับขนาดยาในกลุ่มของผู้ป่วยพิเศษ

บทคัดย่อ

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มักแนะนำสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracyclines หรือ taxanes ทั้งในระยะเริ่มต้น หรือในระยะแพร่กระจาย เมื่อมีการลุกลามของโรค จึงจำเป็นต้องใช้ยาที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่อาจต้องการรักษาด้วยยาในกลุ่ม taxanes ซึ่งพบว่า eribulin mesylate เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของไมโครทิวบูล โดยสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ taxanes ได้ ปัจจุบัน eribulin mesylate ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยแล้วและมีการนำไปใช้กับผู้ป่วยมากขึ้น โดยมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือแพร่กระจาย รวมถึงผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไขมันที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ นอกจากนี้ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ในรูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) มากยิ่งขึ้น ซึ่งเป็นประโยชน์ในการนำมาปรับใช้ในสถานการณ์จริง ดังนั้นเภสัชกรจึงควรทราบข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้การบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

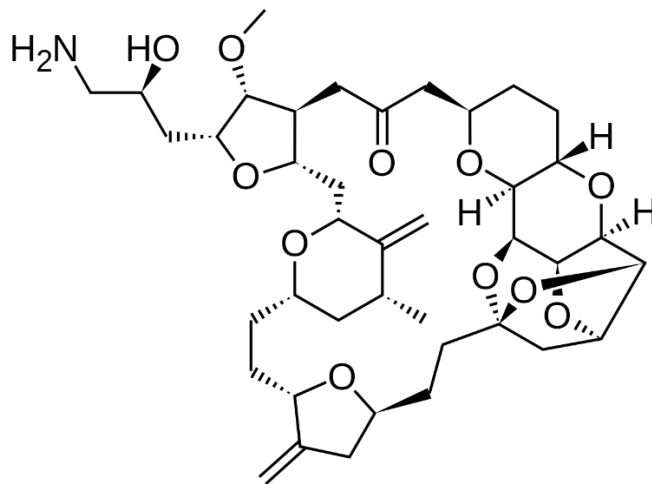
คำสำคัญ Eribulin, Breast cancer, liposarcoma, halichondrin B, microtubule inhibitor

1. บทนำ

Eribulin mesylate เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของไมโครทิวบูล เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม taxanes และ vinca alkaloids โดยยา eribulin มีการออกฤทธิ์กลไกที่แตกต่างกับยาที่มีมาก่อนหน้านี้ จากคุณสมบัติเหล่านี้จึงมีโอกาสนำ eribulin มาใช้ ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม taxanes โดยบทความนี้จะอธิบายเกี่ยวกับยา eribulin ให้ทราบถึงเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก ผลข้างเคียง การบริหารยา อันตรกิริยาของยา และการปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษที่สำคัญ

2. เภสัชพลศาสตร์ ⁽¹⁻³⁾

Eribulin mesylate จับกับส่วน β -tubulin ตรงตำแหน่งใหม่ของไมโครทิวบูล เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการต่อเป็นสายยาวของไมโครทิวบูล (microtubule polymerization) ส่งผลยับยั้งการทำงานของไมโทติกสปินเดิล (mitotic spindle) ซึ่งทำหน้าที่ในการแยกสาย DNA ที่สังเคราะห์ขึ้นระหว่างการแบ่งเซลล์ เกิดการหยุดวัฏจักรเซลล์ที่ระยะ G2/M และในที่สุดเซลล์มะเร็งถูกทำลายโดยการตายแบบเป็นระบบ (apoptosis) โดย eribulin mesylate เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างมาจากสาร halichondrin B โดยเป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่ได้มาจากฟองน้ำทะเล *Halichondria okadai* (1) โครงสร้างยาดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของ eribulin mesylate

นอกจากนี้ยังพบว่า eribulin มีผลต่อการปรับเปลี่ยนรูปร่างหลอดเลือด (vascular remodeling) สามารถย้อนกลับการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์จากเซลล์อีพิทีเลียล (epithelial cell) เป็นเซลล์มีเซนไคมอล (mesenchymal cell) และลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ⁽²⁾ โดยการที่ eribulin มีผลต่อการปรับเปลี่ยนรูปร่างหลอดเลือด ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมภายนอกของเซลล์มะเร็งระดับจุลภาค (tumor microenvironment) เช่น การลดลงของภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ซึ่งเป็นภาวะที่ทำให้มีการเติบโตของมะเร็ง

มากขึ้น นอกจากนี้จากการศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า eribulin สามารถลด transforming growth factor- β (TGF- β) ซึ่งเป็นไซโตไคน์ (cytokine) ที่มีผลลดการทำงานภูมิคุ้มกัน (4, 5)

จากการทดลองประสิทธิภพยา eribulin ในหลอดทดลอง พบว่าสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา โดยมีค่าความเข้มข้นของยาที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งได้ร้อยละ 50 (half-maximal inhibitory concentration; IC₅₀) เฉลี่ย 0.09 nmol/L นอกจากนี้ eribulin ยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งรังไข่ที่ดื้อต่อ taxanes ในหลอดทดลอง จากการกลายพันธุ์ที่ β -tubulin โดยเมื่อทดลองการยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม พบว่าสามารถยับยั้งได้มากกว่า vinblastine (IC₅₀ 0.59 nmol/L) หรือ paclitaxel (IC₅₀ 2.5 nmol/L) นอกจากนี้จากการศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่ามีฤทธิ์เสริมฤทธิ์เมื่อให้ eribulin ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ เช่น gemcitabine, cisplatin, epirubicin, trastuzumab, docetaxel และ vinorelbine โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ปลูกเนื้อเยื่อมะเร็ง พบว่า eribulin มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งได้มากกว่า paclitaxel ในขนาดยาที่ต่ำกว่า paclitaxel (6)

3. เภสัชจลนศาสตร์ของยา

3.1. คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (6, 7)

เภสัชจลนศาสตร์ของ eribulin เป็นแบบเส้นตรง หากให้ยาในขนาด 0.25 ถึง 1.4 mg/m² โดยมีระยะเวลาการกระจายยา (distribution phase) เร็ว (ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.43 ชั่วโมง) ตามด้วยระยะการกำจัดยา (elimination phase) ที่ยาว (ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 40 ชั่วโมง) ซึ่งมีปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution) มาก (เฉลี่ย 43 L/m² ถึง 114 L/m²) การจับกับโปรตีนของ eribulin ที่ความเข้มข้น 100 ng/ml ถึง 1000 ng/ml ช่วงร้อยละ 49 ถึงร้อยละ 65 ซึ่งไม่พบการสะสมของ eribulin จากการให้ยาเป็นรายสัปดาห์

Eribulin ขจัดทางน้ำดีเป็นส่วนใหญ่ คิดเป็น ร้อยละ 82 และขับออกออกทางปัสสาวะ คิดเป็น ร้อยละ 9 จากการศึกษานี้ในหลอดทดลอง พบว่า eribulin ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 เป็นหลัก และถูกขนส่งโดย P-glycoprotein (P-gp) อย่างไรก็ตาม ยา eribulin ในความเข้มข้นที่ให้ผลทางคลินิก ไม่ได้มีผลยับยั้ง P-gp และเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา ได้แก่ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 เป็นต้น โดยการให้ยาร่วมกับ ketoconazole ซึ่งเป็นยายับยั้ง P-gp และ CYP3A4 พบว่าไม่มีผลต่อปริมาณ eribulin ทั้งพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา (Area under the curve, AUC) และความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) จากการศึกษามผลของยา rifampicin ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ (inducers) CYP3A4 พบว่าไม่มีผลต่อปริมาณ eribulin (AUC และ C_{max}) เช่นกัน

3.2. การปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

เนื่องจาก eribulin ขับออกจากร่างกายทางน้ำดีเป็นหลัก จึงควรพิจารณาการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง พบว่ามีการขจัดยาออกลดลง และมีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อย (Child-Pugh A) ถึงปานกลาง (Child-Pugh B) มีระดับยา eribulin เพิ่มขึ้นเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ เป็น 1.8 และ 2.5 เท่าตามลำดับ จึงควรแนะนำลดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว โดยพบว่าเมื่อให้ eribulin ขนาด 1.1 mg/m² และขนาด 0.7 mg/m² ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อย และปานกลางตามลำดับ พบว่ามีระดับยาเท่ากับ การให้ขนาด 1.4 mg/m² ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ดังนั้นจึงแนะนำให้ขนาดยา 1.1 mg/m² ในผู้ป่วย Child-Pugh A ให้ขนาดยา 0.7 mg/m² ในผู้ป่วย Child-Pugh B อย่างไรก็ตามไม่พบการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง Child-Pugh C ⁽⁸⁾

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง พบว่ามีผลลดการขจัดออกของ eribulin จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง (creatinine clearance, CrCl: 30-50 mL/min) และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (CrCl: 15-29 mL/min) มีระดับยาในเลือดเป็น 1.31 และ 2.02 เท่าตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ดังนั้น จึงแนะนำให้เริ่มด้วยขนาดยา 1.1 mg/m² ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง ⁽⁹⁾

ในกรณีผู้ป่วยเด็ก ในปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี โดยในกลุ่มผู้สูงอายุจากการศึกษา EMBRACE โดย Cortes และคณะปี 2011 ⁽¹⁰⁾ มีจำนวนผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี จำนวนร้อยละ 15 และผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี จำนวนร้อยละ 2 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ลดขนาดยา เลื่อนการให้ยา หรือหยุดยา เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ไม่พบแตกต่างกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ แต่เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย จึงอาจไม่เพียงพอที่จะบอกว่าผลความแตกต่างจากกลุ่มตัวอย่าง

4. ผลข้างเคียง

จากการศึกษา EMBRACE ⁽¹⁰⁾ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ eribulin เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ร้อยละ 25 โดยพบเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุดยา eribulin ร้อยละ 15 โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย และเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งมีความรุนแรงอยู่ในระดับ 1 และ 2 โดยอาการไม่พึงประสงค์ความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ที่พบในกลุ่มที่ได้รับ eribulin มากกว่าการรักษาเดี่ยวชนิดอื่น ได้แก่ เม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) อาการเส้นประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) พบเม็ดเลือดขาวต่ำจาก eribulin

ความรุนแรงระดับ 3 และ 4 เป็นร้อยละ 21 และร้อยละ 24 ตามลำดับ เป็นสาเหตุให้หยุดการรักษาน้อยกว่าร้อยละ 1 เนื่องจากสามารถจัดการโดยการเลื่อนการให้ยา ลดขนาดยา หรือให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (granulocyte colony stimulating factor) ซึ่งพบว่าเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ร้อยละ 5 ระยะเวลาที่พบเม็ดเลือดขาวต่ำที่สุด (nadir) 13 วัน หลังให้ยา eribulin นอกจากนี้ พบอาการปลายประสาทอักเสบ ร้อยละ 35 ซึ่งเป็นสาเหตุให้หยุดการรักษา eribulin ร้อยละ 5

จากการศึกษา Inoue และคณะปี 2016 ในประเทศญี่ปุ่น⁽¹¹⁾ จำนวน 51 ราย พบว่า ร้อยละ 86 เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ ความรุนแรงระดับมากกว่าเท่ากับ 3 และเกิด febrile neutropenia ร้อยละ 10 ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ในขณะที่อาการปลายประสาทอักเสบส่วนมากพบอยู่ในความรุนแรงระดับ 1 และ 2 นอกจากนี้ยังพบการทำงานของตับผิดปกติ ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงจำเป็นต้องติดตาม ค่าการทำงานของตับ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ก่อนเริ่มยา รวมถึงอาการของปลายประสาทอักเสบหลังจากรับการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยา eribulin อย่างปลอดภัย

5. ผลการศึกษาทางคลินิก

5.1. มะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือแพร่กระจาย (locally advanced or metastatic breast cancer)

5.1.1. ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I) เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งก้อน (solid tumors) พบว่าขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนต่อได้ (maximum tolerated dose) เป็น 2 mg/m² โดยการเพิ่มขนาดยา eribulin สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวต่ำ⁽¹²⁾ โดยในการศึกษาระยะที่ 2 (phase II) ในประเทศญี่ปุ่น⁽¹³⁾ พบว่า eribulin มีประสิทธิภาพใน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ที่มีประวัติได้รับการรักษามาก่อน โดยอัตราการตอบสนองรวม (overall response rate, ORR) ร้อยละ 21.3 ระยะเวลาปลอดโรคเฉลี่ย (median progression free survival, mPFS) 3.7 เดือน และระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย (median overall survival, mOS) เป็น 11.1 เดือน เช่นเดียวกัน จากการศึกษา Cortes และคณะ ปี ค.ศ. 2009 เป็นการศึกษา phase II ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย มีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วย anthracyclines, taxanes หรือ capecitabine พบว่า ORR เป็นร้อยละ 14.1 โดย mPFS และ mOS เป็น 2.6 เดือน และ 10.4 เดือน ตามลำดับ⁽¹⁴⁾

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase III) จากการศึกษา EMBRACE โดย Cortes และคณะ ปี ค.ศ. 2011 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิง ระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือแพร่กระจาย อายุมากกว่า 18 ปี

จำนวน 762 ราย เคยได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracyclines และ taxanes และได้รับการรักษาสำหรับระยะลุกลามเฉพาะที่ และระยะแพร่กระจาย มากกว่า 2 ชนิด โดยมีการแพร่กระจายของโรคหลังจากได้รับการรักษา รอบสุดท้ายไม่เกิน 6 เดือน ส่วนมากเป็นชาวผิวขาว ร้อยละ 92 โดยพบว่าเป็นชาวเอเชียเพียงร้อยละ 1 เป็นผู้ป่วยที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อ มีตัวรับฮอร์โมน ร้อยละ 64 มีผลตัวรับ HER2 เป็นลบ ร้อยละ 74 สุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับ eribulin 1.4 mg/m² ให้ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 และ 8 ทุก 21 วัน จำนวน 508 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาเดี่ยว (single agent) ได้แก่ taxanes, anthracyclines, capecitabine จำนวน 254 ราย จนกระทั่งเกิดการลุกลามของโรค หรือไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ โดยวัดประสิทธิภาพจากการเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) และระยะเวลาปลอดโรค (progression free survival)

ผลการรักษาพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย (mOS) ในกลุ่มที่ได้ eribulin มากกว่าการรักษาอื่น โดยพบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย ในกลุ่มที่ได้รับ eribulin และกลุ่มที่ได้รับการรักษาอื่น เป็น 13.1 เดือน และ 10.6 เดือน ตามลำดับ (HR 0.81, p=0.041) ในขณะที่ระยะเวลาปลอดโรคเฉลี่ย (mPFS) ในกลุ่มที่ได้รับ eribulin และการรักษาอื่น เป็น 3.7 เดือนและ 2.2 เดือน ตามลำดับ (p=0.137) โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีผลตรวจตัวรับ HER2 เป็นลบ พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเป็น 16.1 เดือน ในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับ capecitabine มีระยะเวลาการรอดชีวิต 13.5 เดือน

จากการศึกษา Kaufman และคณะ ปี ค.ศ. 2015 ⁽¹⁵⁾ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา eribulin และกลุ่มที่ได้รับ capecitabine ในการรักษาลำดับที่ 1, 2 หรือ 3 สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เคยได้รับยาในกลุ่ม anthracyclines และ taxanes ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิต และระยะเวลาการปลอดโรคในกลุ่มที่ได้รับ eribulin และ capecitabine ไม่ต่างกัน เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่า eribulin สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ capecitabine ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ชนิดตัวรับ HER2 เป็นลบ ตัวรับฮอร์โมนเป็นลบ หรือ ตัวรับฮอร์โมนเป็นลบร่วมกับตัวรับ HER2 เป็นลบ (triple negative disease (TNBC): Hormone receptor negative และ HER2 negative) ⁽¹⁶⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Twelves และคณะ ปี ค.ศ. 2014 เป็นการศึกษารวบรวมข้อมูลจากการศึกษา Kaufman และคณะ และการศึกษา EMBRACE ⁽¹⁷⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด 2-5 ชนิด จำนวน 1062 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ eribulin มีระยะเวลาการรอดชีวิตมากกว่า กลุ่มที่ได้รับ capecitabine 2.4 เดือน (HR 0.85, p=0.003) โดยหากดูเฉพาะกลุ่มผู้ป่วย ชนิดตัวรับ HER2 เป็นลบ พบว่า eribulin มีระยะเวลาการรอดชีวิตมากกว่า กลุ่มที่ได้รับ capecitabine 4.7 เดือน (HR 0.82, p=0.002)

จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่า eribulin มีประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิด triple negative (TNBC) ซึ่งเป็นชนิดที่มีการพยากรณ์ของโรคไม่ดี (poor prognosis) โดยมักพบการแสดงของ programmed death ligand-1 (PD-L1) ร้อยละ 40 โดยหาก PD-L1 จับกับ programmed death receptor 1 (PD-1) ส่งผลให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง จากการศึกษา ENHANCE 1 โดย Tolaney และคณะ ปี ค.ศ. 2021 เป็นการศึกษา phase Ib/II ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิด triple negative จำนวน 160 ราย ถึงประสิทธิภาพของการให้ eribulin ร่วมกับ pembrolizumab เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ eribulin ที่สามารถลด TGF- β และ pembrolizumab ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง PD-1 หากให้ eribulin ร่วมกับ pembrolizumab อาจส่งผลเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเซลล์มะเร็ง โดยการศึกษาที่ให้การรักษาด้วย eribulin 1.4 mg/m² วันที่ 1 และ 8 ทุก 21 วัน และ pembrolizumab 200 mg วันที่ 1 ทุก 21 วัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate, ORR) คิดเป็นร้อยละ 25.8 และ 21.8 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา และเคยได้รับการรักษา ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ PD-L1 มีการตอบสนองมากกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ PD-L1 ⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ eribulin เป็นการรักษาเดี่ยว หรือการให้ร่วมกับ pembrolizumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิด triple negative (TNBC) ในขณะที่การศึกษา Tolaney และคณะ ปี ค.ศ.2020 เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ชนิดตัวรับฮอร์โมนบวก และตัวรับ HER2 เป็นลบ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ pembrolizumab ร่วมกับ eribulin และกลุ่มที่ได้รับ eribulin เดี่ยวพบว่า พบว่า การให้ pembrolizumab ร่วมกับ eribulin ไม่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต (OS) ระยะเวลาปลอดโรค (PFS) และการตอบสนอง (ORR) ทั้งในกลุ่มที่ตรวจพบ PD-L1 และกลุ่มที่ตรวจไม่พบ PD-L1 ⁽¹⁹⁾

5.1.2. ข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกต (observational study)

จากการศึกษา Mougalian และคณะ ปี ค.ศ. 2021 เป็นการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ที่เคยได้รับการรักษาด้วย anthracyclines และ taxanes จำนวน 513 ราย พบว่าได้ eribulin เป็นการรักษาลำดับที่ 3 จำนวนร้อยละ 78 พบว่าผู้ป่วยที่ได้ eribulin ทุกราย มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 10.6 เดือน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ผลตรวจเป็น triple negative มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 9.8 เดือน เมื่อเทียบกับผลระหว่างการศึกษาแบบสังเกต พบว่ามีระยะเวลาการรอดชีวิตต่ำกว่า เมื่อเทียบกับผลการศึกษาจากการทดลองสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (randomize controlled trial) ⁽²¹⁾ เนื่องจากในการศึกษาแบบสังเกตนี้ มีจำนวนของผู้ป่วยที่มีระดับ Eastern Cooperative oncology Group (ECOG) ที่มากกว่าเท่ากับ 2 ที่มากกว่าการศึกษา EMBRACE คิดเป็น

ร้อยละ 38.8 และร้อยละ 8 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีสัดส่วนผู้ป่วย triple negative ที่มากกว่าในการศึกษานี้ คิดเป็นร้อยละ 49.9 ในการศึกษาขณะที่ EMBRACE สัดส่วนผู้ป่วย triple negative เพียงร้อยละ 13

จากผลการศึกษา Chabot และคณะ ปี ค.ศ. 2020⁽²⁰⁾ เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (review literature) โดยการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาที่เข้าเกณฑ์ ได้แก่ เป็นการศึกษาที่เป็นการศึกษาเชิงสังเกต ได้แก่ การศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) การศึกษาผลมาหาเหตุ (case control study) การศึกษาจากเหตุไปหาผล (cohort study) ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือแพร่กระจาย เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง กลุ่มที่ได้รับยา eribulin เดี่ยว และกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 22 การศึกษา โดยพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ eribulin เป็น 6.9 ถึง 28 เดือน ซึ่งผลของระยะเวลาการรอดชีวิตในแต่ละการศึกษาค่อนข้างมีความหลากหลาย ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างอาจเกิดจากลักษณะข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน

5.2. มะเร็งเนื้อเยื่อไขมัน ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable liposarcoma)⁽²²⁻²⁴⁾

จากการศึกษา phase III เป็นการศึกษาประเมินประสิทธิภาพของ eribulin ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และเคยได้รับการรักษาด้วย anthracyclines จำนวน 452 ราย ถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ eribulin จำนวน 228 ราย และกลุ่มที่ได้รับ dacarbazine จำนวน 224 ราย พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ eribulin สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ dacarbazine โดยระยะเวลาการรอดชีวิต ในกลุ่มที่ได้รับ eribulin และ dacarbazine เป็น 13.5 และ 11.5 เดือน (HR 0.77, p= 0.0169) ตามลำดับ โดยระยะเวลาปลอดโรค ไม่แตกต่างกัน โดยหากวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วยที่มีผลตรวจเป็น liposarcoma พบว่ากลุ่มที่ได้รับ eribulin เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต (HR 0.51, 95%CI 0.35-0.75) ในขณะที่ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจเป็นมะเร็งกล้ามเนื้อเรียบมดลูก (leiomyosarcoma) พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิต ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ eribulin และกลุ่มที่ได้รับ dacarbazine

6. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา⁽⁷⁾

ขนาดยาที่แนะนำ Eribulin mesylate ในรูปสารละลายพร้อมใช้ 1.4 mg/m² ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ภายใน 2 ถึง 5 นาที ในวันที่ 1 และ วันที่ 8 ทุก 21 วัน

โดยแนะนำให้เลื่อนการให้ยาออกไป ในกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้

1. พบว่ามีจำนวนนิวโทรฟิลส์สมบูรณ์ (Absolute neutrophil count, ANC) < 1000 / μ L
2. เกล็ดเลือด (platelet) < 75,000 / μ L

3. เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ระบบเลือด ความรุนแรง ระดับ 3 หรือ 4 ตามเกณฑ์ Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)

คำแนะนำสำหรับการเตรียมและการให้ยา

สามารถให้ยาที่ยังไม่ได้เจือจาง หรือเจือจางยาด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ (0.9NaCl) สำหรับฉีด แต่ไม่แนะนำให้เจือจางหรือให้ยาทางหลอดเลือดดำที่บรรจุสารละลายที่มีเดกซ์โทรส (dextrose)

7. บทสรุป

ยา eribulin เป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือแพร่กระจายที่เคยได้รับการรักษาหลายชนิด และผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่อไขมัน ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ระยะแพร่กระจาย บริหารยา eribulin ทางหลอดเลือดดำ ขนาดยา 1.4 mg/m² วันที่ 1 และ วันที่ 8 ทุก 21 วัน ให้ยาจนกระทั่งมีหลักฐานว่ามีการดำเนินไปของโรคหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ อ่อนเพลีย อ่อนแรง อาการปลายประสาทอักเสบ ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดที่พบได้บ่อย คือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ผลข้างเคียงที่รุนแรงนำไปสู่การหยุดยาของผู้ป่วยคือ อาการปลายประสาทอักเสบ ต้องปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง โดย eribulin ไม่เกิดอันตรกิริยากับยาที่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP3A4

เอกสารอ้างอิง

1. Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, Wels BF, Kuznetsov G, Aalfs KK, et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B. *Cancer Res.* 2001;61(3):1013-21.
2. Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y, Semba T, Uesugi M, Ozawa Y, et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci.* 2014;105(10):1334-42.
3. Hensley ML, Kravetz S, Jia X, Iasonos A, Tew W, Pereira L, et al. Eribulin mesylate (halichondrin B analog E7389) in platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian cancer: a 2-cohort, phase 2 study. *Cancer.* 2012;118(9):2403-10.
4. Shinichiro K, Yuka A, Wataru G, Koji T, Katsuyuki T, Takaharu H, et al. Mesenchymal–epithelial Transition and Tumor Vascular Remodeling in Eribulin Chemotherapy for Breast Cancer. *Anticancer Research.* 2018;38(1):401.
5. Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takada K, Morisaki T, Kouhashi R, et al. Validation of systemic and local tumour immune response to eribulin chemotherapy in the treatment of breast cancer. *anticancer res.* 2020;40(6):3345-54.
6. Swami U, Chaudhary I, Ghalib MH, Goel S. Eribulin -- a review of preclinical and clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81(2):163-84.
7. Eisai Inc. Halaven (eribulin mesylate) injection: highlights of prescribing information. U.S. Food and Drug Administration. 2010 Nov [cited 2024 Feb 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201532lbl.pdf.
8. Devriese LA, Witteveen PO, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Reyderman L, Wanders J, et al. Pharmacokinetics of eribulin mesylate in patients with solid tumors and hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(6):823-32.
9. Tan AR, Sarantopoulos J, Lee L, Reyderman L, He Y, Olivo M, Goel S. Pharmacokinetics of eribulin mesylate in cancer patients with normal and impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(5):1051-61.
10. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-23.

11. Inoue K, Saito T, Okubo K, Kimizuka K, Yamada H, Sakurai T, et al. Phase II clinical study of eribulin monotherapy in Japanese patients with metastatic breast cancer who had well-defined taxane resistance. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):295-305.
12. Tan AR, Rubin EH, Walton DC, Shuster DE, Wong YN, Fang F, et al. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12):4213-9.
13. Aogi K, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Yoshida M, Rai Y, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1441-8.
14. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roché H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3922-8.
15. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.
16. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, et al. Subgroup analyses from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in pretreated patients with advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10:77-84.
17. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, Awada A. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):553-61.
18. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, D'Adamo DR, Aktan G, Tsai ML, et al. Eribulin plus pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(11):3061-8.
19. Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, Li T, Trippa L, Vaz-Luis I, et al. Effect of Eribulin With or Without Pembrolizumab on Progression-Free Survival for Patients With Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1598-605.
20. Chabot I, Zhao Q, Su Y. Systematic review of Real-World effectiveness of eribulin for locally advanced or metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):2025-36.

21. Mougalian SS, Kish JK, Zhang J, Liassou D, Feinberg BA. Effectiveness of eribulin in metastatic breast cancer: 10 years of real-world clinical experience in the United States. *Adv Ther.* 2021;38(5):2213-25.
22. Zhao Y, Xie N, Li W, Chen W, Lv Z, Zheng Y, et al. Real-world effectiveness of eribulin in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer in China: a multicenter retrospective study. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1-13.
23. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10028):1629-37.
24. Kawai A, Araki N, Naito Y, Ozaki T, Sugiura H, Yazawa Y, et al. Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(2):137-44.