

# การรักษามะเร็งด้วยการใช้ยามุ่งเป้า (Targeted therapy)

ภญ.ศิริรัตน์ จตุรพุลลาภ

ในปัจจุบันการรักษามะเร็งมีด้วยกันหลายวิธี โดยยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์ที่มีการแบ่งตัวรวดเร็วทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ แต่ยามุ่งเป้าออกฤทธิ์โดยหยุดหรือชะลอการโตหรือกระจายของมะเร็ง โดยเซลล์ในร่างกายมีหลายชนิด เช่น เซลล์ของเส้นเลือด เซลล์สมอง และ เซลล์ผิวหนัง โดยเซลล์แต่ละชนิดมีหน้าที่แตกต่างกันไป ซึ่งมะเร็งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีน (gene) ในเซลล์ปกติ เรียกว่า การกลายพันธุ์ (mutation) ยีนจะช่วยบอกเซลล์ว่าจะสร้างโปรตีนอย่างไรให้เซลล์สามารถทำงานได้ตามปกติ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของยีน ทำให้โปรตีนมีการเปลี่ยนแปลง ส่งผลให้การแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนผิดปกติ หากเซลล์เพิ่มจำนวนจนไม่สามารถควบคุมได้จะกลายเป็นมะเร็ง ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่สามารถไปยับยั้งสัญญาณที่ทำให้เซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวน และเจริญเติบโต

ยามุ่งเป้าแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่

## 1. ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี

ยากุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี เป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะสามารถเข้าเซลล์ได้ โดยแอนติบอดีจะจับกับแอนติเจนที่ผิวเซลล์หรือโปรตีนอย่างเฉพาะเจาะจง เช่น Bevacizumab (ปี-วา-ซิ-ซู-แมบ) เป็นยายับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด เนื่องจาก เซลล์มะเร็งจะมีการสร้างหลอดเลือดใหม่เพื่อนำสารอาหารหรือออกซิเจนสู่เซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตและแพร่กระจาย

## 2. ยาโมเลกุลขนาดเล็ก ได้แก่

**ยายับยั้งโปรตีนไคเนส** ไคเนสเป็นโมเลกุลที่ย้ายฟอสเฟตจากโมเลกุลหนึ่งไปยังอีกโมเลกุลหนึ่ง ทำให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ตามมา เช่น การเพิ่มจำนวนของเซลล์ โดยโปรตีนไคเนสเป็นกลุ่มของโมเลกุลที่รับฟอสเฟต ได้แก่ tyrosine, serine, threonine หรือ histidine ยายับยั้งโปรตีนไคเนสส่วนใหญ่เป็นยาในรูปแบบรับประทาน โดยยาทำให้ไม่เกิดการเจริญเติบโตของเนื้องอก การลุกลามสู่อวัยวะข้างเคียง และการสร้างหลอดเลือดใหม่ ยาในกลุ่มนี้สามารถแบ่งได้เป็นยายับยั้งไคเนสที่ตัวรับ และไม่ใช้ตัวรับ โดยไคเนสที่ตัวรับ ได้แก่ Epidermal growth factor receptor (EGFR) และ vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) ไคเนสที่ไม่ใช่ตัวรับ เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในเซลล์ บางชนิดอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ เช่น serine/threonine kinase ได้แก่ RAS และ mTOR

จากการศึกษาพบว่า มะเร็งแต่ละประเภทมีเป้าที่แตกต่างกัน ดังนั้น ยามุ่งเป้าชนิดเดียวกันไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย เช่น ยีน KRAS (เค-แรส) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตและการกระจายของมะเร็ง ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้และไส้ตรง พบการกลายพันธุ์ของ ยีน KRAS 40% ซึ่งหากตรวจพบการกลายพันธุ์ดังกล่าว การใช้ยา cetuximab (เซท-ทัก-ซิ-แมบ) และ panitumumab (พา-นิ-ทู-มุ-แมบ) จะไม่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากยามุ่งเป้าออกฤทธิ์ที่โมเลกุลจำเพาะ ดังนั้นแพทย์จึงมักวิเคราะห์ชั้นเนื้อผู้ป่วยว่ามีลักษณะเข้าได้หรือไม่ ก่อนให้การรักษา

**ตัวอย่าง** การใช้ยามุ่งเป้าต่อ EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งปอด ได้แก่ gefitinib (เจฟ-พี-อี-นิบ), afatinib (อะ-ฟา-อี-นิบ) และ erlotinib (เออ-โล-อี-นิบ) โดยยาสามารถยับยั้งโปรตีน EGFR ส่งผลให้หยุด หรือชะลอการเจริญของมะเร็งปอด ซึ่งมีประสิทธิภาพมากขึ้น หากพบการกลายพันธุ์ของ EGFR

เนื่องจากยามุ่งเป้าต่อ EGFR ที่กล่าวมานั้น เป็นยาในรูปแบบรับประทาน ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง อาหารกับยา และยากับยา ซึ่งส่งผลต่อการดูดซึมของยา เช่น อาหารลดการดูดซึมของ afatinib (อะ-ฟา-อี-นิบ) ดังนั้นจึงควรรับประทานยาก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือยาลดกรดมีผลลดการดูดซึมของ gefitinib (เจฟ-พี-อี-นิบ) เป็นต้น

## อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่

**1. อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง** ซึ่งแต่ละคนจะแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เนื่องจากในผิวหนังปกติมี EGFR เป็นจำนวนมาก เมื่อยามุ่งเป้ายับยั้ง EGFR จึงมีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนัง และไม่สามารถคงความชุ่มชื้นไว้ได้

- อาการผิวแห้ง คัน อาการผื่นแดง หรือผื่นคล้ายสิ่ว มีอาการตั้งแต่น้อยถึงรุนแรงมาก มักพบ บริเวณหนังศีรษะ หน้า คอ หน้าอก หลัง สามารถป้องกันโดยการทาครีมบำรุงผิวที่ปราศจากแอลกอฮอล์ หลีกเลี่ยงการโดนแสงแดด
- มีการเปลี่ยนแปลงของเส้นผม ซึ่งผู้ที่ได้รับยามุ่งเป้าทำให้ผมบาง แห้ง และแตกง่าย ขนที่ใบหน้าโตเร็วมากขึ้น เช่น ขนตายาว หนา และหยิก จึงอาจต้องมีอาการแสบคัน ขอบเล็บอักเสบ ป้องกันโดยไม่ให้เกิดแผลที่ปลายนิ้วมือ ดูแลความสะอาดของเล็บ ไม่ตัดเล็บลึกจนเกินไป ไม่ฉีกหรือตัดจุกเล็บ พยายามทำให้มือและเท้าแห้งอยู่เสมอ

## 2. อาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารและตับ

- เยื่อช่องปากอักเสบ เช่น แผลเปื่อย ปวด แดง สามารถป้องกันโดยการบ้วนปากด้วยน้ำเกลือทุกครั้ง หลังรับประทานอาหาร และใช้แปรงสีฟันที่ขนอ่อนนุ่ม หลีกเลี่ยงน้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์
- อาการท้องเสีย หากมีอาการท้องเสียควรดื่มน้ำและเกลือแร่ เพื่อป้องกันอาการขาดน้ำ หลีกเลี่ยงอาหารที่ไม่สุก ไม่สะอาด และอาหารรสจัด ซึ่งหากมีอาการท้องเสียรุนแรง ควรไปพบแพทย์ทันที
- การทำงานของตับผิดปกติ โดยผู้ที่ได้รับยามุ่งเป้า จะมีการติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ และควรหลีกเลี่ยงสมุนไพร ซึ่งอาจส่งผลต่อการทำงานของตับได้

**ตัวอย่าง** การใช้ยามุ่งเป้าต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือด ได้แก่ Bevacizumab (บี-วา-ซี-ซู-แมบ) เป็นยาที่ใช้ทางเส้นเลือดดำ โดยพบว่ามีนำมาใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม เป็นต้น

## อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่

### 1. อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

- เนื่องจากโปรตีน VEGF ทำให้มีการสร้างหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และมีผลต่อการเจริญเติบโตของมะเร็ง ในขณะที่เดียวกันมีความสำคัญต่อเส้นเลือดขนาดเล็กที่ฝ่ามือและฝ่าเท้าด้วย การยับยั้งโปรตีนดังกล่าวทำให้เส้นเลือดขนาดเล็กถูกทำลาย มีผลทำให้เจ็บฝ่ามือและฝ่าเท้า และมีลักษณะแดงลอก (hand-foot skin reaction)

## 2. ความดันโลหิตสูง

- ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าวจะมีการติดตามความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอ โดยในผู้ป่วยบางรายมีความจำเป็นต้องได้รับยาสำหรับควบคุมความดันโลหิต ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม

## 3. ผลหายช้า

- เนื่องจากยามีผลต่อการยับยั้งการเติบโตของเส้นเลือดใหม่ จึงมีความจำเป็นที่ต้องหยุดยาก่อนการผ่าตัด รวมถึงการถอนฟัน ดังนั้นจึงควรแจ้งแพทย์ก่อนรับการผ่าตัด

## 4. โปรตีนรั่วในปัสสาวะ

- โดยมีการติดตามโปรตีนในปัสสาวะเป็นระยะๆ อย่างสม่ำเสมอ โดยหากผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมรับความดันโลหิตได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากขึ้น

## ตัวอย่างยามุ่งเป้า

ไคเนสที่ตัวรับ	ไคเนสที่ไม่ใช่ตัวรับ	ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี
(Tyrosine kinase inhibitors)	(Serine/threonine kinase inhibitors)	- Bevacizumab
- Imatinib	- Vemurafenib	- Cetuximab
- Erlotinib	- Everolimus	- Panitumumab
- Gefitinib		- Trastuzumab
- Crizotinib		
- Lapatinib	ยาออกฤทธิ์หลายกลไก	ยายับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด
- Sunitinib	(Multi-kinase inhibitor)	- Bevacizumab
- Pazopanib	- Sorafenib	- Ziv-aflibercept
	- Regorafenib	

ในปัจจุบันมีแนวทางใหม่ในการรักษามะเร็งเพิ่มมากขึ้น นอกจากยามุ่งเป้าแล้ว ยังมีการรักษามะเร็งโดยใช้ภูมิคุ้มกันในการควบคุมมะเร็ง ดังนั้น ผู้ป่วยจึงอาจสอบถามแพทย์ผู้ให้การรักษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับทางเลือกในการรักษา การตรวจยีนที่ช่วยในการเลือกการรักษา รวมถึงประโยชน์และผลข้างเคียงจากการได้รับยาเพื่อประกอบในการตัดสินใจ

## เอกสารอ้างอิง

จาริณุญ จินดาประเสริฐ. การรักษามะเร็งด้วยยามุ่งเป้า. *มะเร็งวิทยาพื้นฐาน*. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา. 2562: 91-106.

National cancer institute. Targeted cancer therapy (online).

Available: <https://www.cancer.gov>. [2019, April].

American society of clinical oncology (ASCO). Understanding targeted therapy (online).

Available: <https://www.cancer.net>. [2019, April].

National comprehensive cancer network (NCCN). Targeted Therapy (online). Available:

<https://www.nccn.org/patients/resources>. [2019, April].