

บทบาทใหม่ของยาโอลาปาอริบกับการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว

ปิยรัตน์ พิมพ์สี, วิชัย สันติมาลีวรกุล

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดหนึ่งที่ได้พบได้มากที่สุด การรักษาโรคนี้ประกอบไปด้วยการผ่าตัดและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งขึ้นอยู่กับระยะของโรค สูตรยาเคมีบำบัดสูตรแรกประกอบด้วยยาในกลุ่ม platinum เป็นยาหลักร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ ยาในกลุ่ม poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors คือ olaparib ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการซ่อมแซม DNA ของเซลล์มะเร็ง และเหนี่ยวนำกระบวนการอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งที่เกิดการกลายพันธุ์ของยีน breast cancer type 1 susceptibility protein (BRCA1) หรือ ยีน BRCA2 (BRCA1/2 mutation) ยานี้มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวที่มียีน BRCA ขาดหายไปหรือคาดว่าจะขาดหายไป (BRCA mutation) และล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 สูตรขึ้นไป ขนาดยาที่ใช้สำหรับ olaparib ชนิดแคปซูล คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และชนิดเม็ด คือ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง การวิจัยพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate) คิดเป็นร้อยละ 34 นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 23 มีผลตอบสนองเป็น stable disease อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย olaparib แบบยาเดี่ยว olaparib ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ olaparib ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4/5 เช่น itraconazole และ rifampicin การศึกษาในอดีตพบรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ใช้ olaparib ในระดับน้อยถึงปานกลาง โดยมีอาการชั่วคราวและสามารถแก้ไขได้ ได้แก่ คลื่นไส้ (ร้อยละ 71) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 52) อาเจียน (ร้อยละ 34) ท้องเสีย (ร้อยละ 27) ปวดท้อง (ร้อยละ 25) และโลหิตจาง (ร้อยละ 21) อาการดังกล่าวมักจะพบในช่วงหนึ่งเดือนแรกหลังเริ่มใช้ olaparib สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรงนั้น ได้แก่ myelodysplastic syndrome และ acute myeloid leukemia

คำสำคัญ: โอลาปาอริบ โรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ยารักษามะเร็ง ตัวยับยั้ง PARP

New Role of Olaparib on the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer

Piyarat Pimsi, Wichai Santimaleeworagun

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Abstract

Epithelial ovarian cancer is one of the most common types of ovarian cancer. This treatment consists of surgery and chemotherapy depending on the stage of the disease. Primary chemotherapy regimen consists of platinum as the main drug in combination with other chemotherapeutics. However, some patients may fail from this therapy. Poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, olaparib, inhibits the DNA repair process of cancer cells and induces apoptosis of cancer cells with breast cancer type 1 susceptibility protein (BRCA1) or BRCA2 mutation (BRCA1/2 mutation). Indication of this drug is the treatment of epithelial ovarian cancer with BRCA mutation or with failure of more than 3 or more chemotherapy regimens. The dose of olaparib is 400 mg twice a day for the capsule, and 300 mg twice daily for the tablets. The study found objective response rate was 34%. In addition, 23% of patients were in stable disease for at least 16 weeks after initiation of single olaparib treatment. Olaparib was metabolized by cytochrome P450 enzyme (CYP450). Therefore, olaparib should be avoided in patients receiving inhibitors or inducers of CYP3A4/ 5 such as itraconazole and rifampicin. Previous studies reported low to moderate levels of transient and reversible adverse drug reactions in patients with olaparib including nausea (71%), fatigue (52%), vomiting (34%), diarrhea (27%), abdominal pain (25%), and anemia (21%). These reactions are usually found during the first month after starting olaparib. Severe adverse reactions were myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia.

Keywords: olaparib, epithelial ovarian cancer, chemotherapy, PARP inhibitors

บทนำ

โรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือ (epithelial ovarian cancer) เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดหนึ่งที่เกิดขึ้นได้มากที่สุด (1) และเป็นมะเร็งที่ร้ายแรงที่สุด ผลสำรวจของ International Agency for Research on Cancer โดยองค์การอนามัยโลก เมื่อปี พ.ศ. 2555 พบว่า มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่พบมากลำดับที่ 4 (ร้อยละ 3.6) ของมะเร็งทั้งหมด และจากรายงานของสถาบันข้างต้น พบว่า มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่พบมากลำดับที่ 3 ในประเทศไทย (ร้อยละ 4.4) (2)

การรักษาโรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือประกอบด้วย การผ่าตัดและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะของโรค (3) ยาเคมีบำบัดสูตรแรกประกอบด้วยยา

platinum เป็นยาหลักร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ อยากรู้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum ยาเคมีบำบัดที่มีบทบาทในการรักษาโรคคือ poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors หรือ olaparib สำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 3 สูตร (4) บทความนี้กล่าวถึงแนวทางเวชปฏิบัติการรักษา เกสัชวิทยา เกสัชจลนศาสตร์ ข้อบ่งใช้ ข้อมูลทางคลินิก ขนาดยา และข้อพิจารณาที่สำคัญของการใช้ยา olaparib เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้เข้าใจและนำความรู้ไปดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ได้อย่างถูกต้องเหมาะสมต่อไป

แนวทางเวชปฏิบัติการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือก

การรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกประกอบไปด้วย การผ่าตัดและยาเคมีบำบัด แนวทางเวชปฏิบัติของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ปี พ.ศ. 2559 แนะนำว่า ยาเคมีบำบัดสามารถให้เพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) หรือเป็นการให้ยาเคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัดได้ (adjuvant chemotherapy) การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งก่อนการผ่าตัดจะใช้ในกรณีที่ขนาดก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ เนื่องจากหากผ่าตัดจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ก้อนมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่ใกล้กับอวัยวะที่สำคัญ

อย่างไรก็ดี ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัดก่อนหรือหลังจากการผ่าตัดในระยะใด สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ประกอบด้วยยาในกลุ่ม platinum เป็นองค์ประกอบ ได้แก่ 1) สูตร carboplatin/paclitaxel 2) สูตร carboplatin/docetaxel หรือ 3) สูตร carboplatin/paclitaxel/bevacizumab จำนวน 6 รอบการรักษา (cycle) (3) เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก (primary chemotherapy) ไปแล้วเป็นระยะเวลา 18-24 เดือน พบว่า ร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยระยะที่ 1-2 จะกลับเป็นโรครื้อ ในขณะที่ยังอยู่ระยะที่ 3-4 มีการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 70 (5)

แนวทางเวชปฏิบัติของ NCCN ได้แนะนำการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่กลับเป็นโรครื้อคือ 1) การผ่าตัด 2) การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) 3) การรักษาด้วยยาตามงานวิจัยทางคลินิก หรือ 4) การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การเลือกยาเคมีบำบัดจะพิจารณาจากระยะเวลาของการกลับเป็นโรครื้อ หากระยะเวลาหลังสิ้นสุดการรักษาจนกลับเป็นโรครื้อมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน สามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum คือ cisplatin และ carboplatin เป็นองค์ประกอบหลักได้ (platinum-sensitive disease) หากระยะเวลาหลังสิ้นสุดการรักษาจนกลับเป็นโรครื้อน้อยกว่า 6 เดือน จะไม่สามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum เป็นองค์ประกอบหลักได้ (platinum-resistant disease) ต้องใช้ยาในกลุ่มอื่น ๆ เช่น docetaxel, etoposide, gemcitabine หรือ paclitaxel (3)

ปัจจุบันการรักษาด้วย targeted therapy (การรักษาแบบมุ่งเป้า) สำหรับการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกด้วย bevacizumab ถือเป็นยาที่ใช้รักษาแบบเดี่ยว (monotherapy) หรือร่วมกับเคมีบำบัดอื่น ๆ (combination therapy) หากรักษาด้วย bevacizumab ชนิดเดี่ยว มีอัตรา

การตอบสนอง ร้อยละ 16-21 ในขณะที่การรักษาด้วย bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ เช่น cyclophosphamide หรือ topotecan หรือ paclitaxel พบอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 24-50 อย่างไม่ดี ยาดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งการงอกของหลอดเลือดใหม่ (anti-angiogenesis) จึงพบรายงานอาการอื่นไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 9.1 ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) ร้อยละ 15.9 เลือดออก ร้อยละ 2.3 ภาวะแทรกซ้อนของกระบวนการหายของแผล (wound healing complications) ร้อยละ 2.3 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (thromboembolic events) ร้อยละ 6.8 และทางเดินอาหารทะลุ (gastrointestinal perforation) ร้อยละ 11.4 (6) ปัจจุบันจึงมีความพยายามในการค้นหาที่มีประสิทธิภาพดีขึ้นและมีอาการอื่นไม่พึงประสงค์ลดลง จึงเป็นที่มาของ olaparib สำหรับการรักษาโรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือก

เภสัชวิทยาของ olaparib

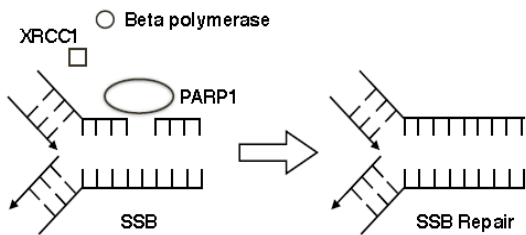
DNA ของร่างกายมนุษย์ไม่เสถียร และเกิดเป็นรอยโรคของ DNA โดยมีสาเหตุจากสภาวะแวดล้อม เช่น รังสี ultraviolet ในแสงอาทิตย์ ผลิตภัณฑ์จากเมแทบอลิซึมของเซลล์ เช่น reactive oxygen species จากกระบวนการหายใจระดับเซลล์ และพันธะเคมีของ DNA แดกเอง เช่น การสลายตัวด้วยน้ำ (hydrolysis) ของ nucleotide

ผลจากรอยโรคของ DNA จะรบกวนเมแทบอลิซึมของ DNA เช่น ยับยั้งกระบวนการถอดรหัส (transcription) และรบกวนกระบวนการถ่ายแบบของ DNA (DNA replication) เหนียวนาให้ยับยั้งวัฏจักรเซลล์หรือเซลล์ตายในระยะยาวจะทำให้เกิดการกลายพันธุ์แบบผันกลับไม่ได้ ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของโรคมะเร็ง เซลล์จึงมีกระบวนการซ่อมแซม DNA (DNA repair mechanism) เพื่อคงความเสถียรของ DNA (5)

รอยโรคของ DNA ทำให้เกิดเปลี่ยนแปลงของสาย DNA ได้หลายรูปแบบ ได้แก่ 1) DNA สายเดี่ยวแตก (single strand breaks (SSBs)) 2) DNA ส PARPายคู่แตก (double strand breaks (DSBs)) 3) การเชื่อมโยงของสาย DNA ในสายเดียวกัน (intrastrand cross-links) และ 4) การเชื่อมโยงของสาย DNA ต่างสาย (interstrand cross-links) รอยโรคของ DNA เหล่านี้จะเหนียวนาไกลซ่อมแซม DNA ประกอบด้วย 1) Base-excision repair (BER) 2) Nucleotide-excision repair (NER) 3) mismatch repair

(MMR) และ 4) recombinational repair (homologous recombination (HR) และ non-homologous end-joining (NHEJ)) สำหรับการซ่อมแซม SSBs อาศัยกลไก BER, NER และ MMR ส่วนการซ่อมแซม DSBs อาศัยกลไก HR และ NHEJ (7)

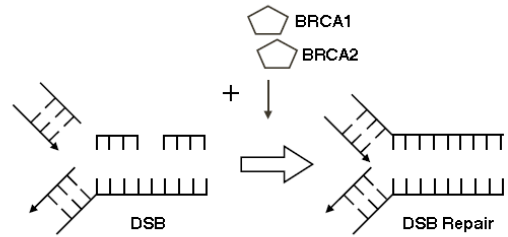
กระบวนการซ่อมแซม DNA ของเซลล์ เริ่มจากเมื่อเกิดรอยโรคของ DNA สายเดี่ยว (single strand breaks (SSBs)) ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้ PARP ซ่อมแซมรอยโรคดังกล่าว แต่หาก PARP ถูกยับยั้ง SSBs ที่ไม่สามารถซ่อมแซมได้จะเหนี่ยวนำให้ DNA สายคู่แตก เรียกรอยโรคนี้ว่า (double strand breaks (DSBs)) ซึ่งจะถูกรักษาด้วย BRCA1 และ BRCA2 ต่อไป ดังนั้นหาก olaparib ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่ยังมี BRCA1 หรือ BRCA2 จะนำไปสู่ความล้มเหลวของการรักษา แต่หากนำไปใช้ในเซลล์ที่เกิดการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ ยีน BRCA2 (BRCA1/2 mutation) ผลของการกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้ขาด BRCA1/2 เป็นผลให้เซลล์ตาย (7) ดังรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1. กลไกการซ่อมแซม DNA สายเดี่ยว (ดัดแปลงจาก (7))

กลไกการซ่อมแซม DNA สายเดี่ยว (DNA repair mechanisms) อาศัยกระบวนการ BER, NER และ MMR เป็นสำคัญ โดยเฉพาะกระบวนการ BER เป็นกระบวนการหลักสำหรับ SSBs ซึ่งในกระบวนการ BER ต้องใช้ PARP (7)

PARP เป็นกลุ่มของเอนไซม์ (enzyme) โดย PARP1 เป็น PARP ชนิดแรกที่ค้นพบ พบเป็นจำนวนมากในนิวเคลียสของเซลล์ ซึ่งเป็นโปรตีน 116 กิโลดาลตัน (kilodalton (kDa)) ประกอบด้วย 3 โดเมน (domain) ได้แก่ amino (N)-terminal DNA-binding domain ขนาด 46 kDa สำหรับจับกับ DNA automodification domain ขนาด 22 kDa สำหรับใช้ในกระบวนการซ่อมแซม DNA และ carboxy (C)-terminal catalytic domain ขนาด 54 kDa สำหรับให้



รูปที่ 2. กลไกการซ่อมแซม DNA สายคู่ (ดัดแปลงจาก (7))

nicotinamide adenine dinucleotide⁺ (NAD⁺) เกาะ (ดังรูปที่ 1) (8) PARP จับกับ SSB กระตุ้นการสร้าง large branched chain ของ poly(ADP)-ribose โดยใช้ NAD⁺ เป็นสารตั้งต้น ซึ่ง large branched chain นี้เหนี่ยวนำโปรตีนที่สำคัญสำหรับกระบวนการซ่อมแซม DNA เช่น X-ray repair cross-complementing protein 1 (XRCC1) และ beta polymerase ดังนั้น PARP1 จึงมีความสำคัญสำหรับกระบวนการซ่อมแซม DNA (ดังรูปที่ 2) (7)

สำหรับ DSB ซึ่งอาจมีสาเหตุจาก X-ray, สารเคมีบางชนิด หรือการเปลี่ยนแปลงจาก SSB ที่ไม่สามารถซ่อมแซมได้เป็น DSB ทั้งนี้ DSB อาศัยกระบวนการซ่อมแซม DNA ชนิด HR เป็นหลัก โดยอาศัย BRCA1 และ BRCA2 เป็นโปรตีนสำคัญสำหรับกระบวนการซ่อมแซม DSB (7)

กลไกซ่อมแซม DNA ในเซลล์ที่มีความผิดปกติและผลต่อการขาด PARP หรือยับยั้ง PARP

การขาด PARP หรือยับยั้ง PARP ส่งผลกระทบต่อกระบวนการซ่อมแซม SSB ส่งผลให้เซลล์เสี่ยงใช้กระบวนการซ่อมแซม DNA ชนิดอื่น ในระหว่างกระบวนการ DNA replication SSB ที่ไม่ได้รับการซ่อมแซมจะถูกเปลี่ยนเป็น DSB และอาศัยกระบวนการซ่อมแซมชนิด HR แทน จะสังเกตได้ว่า การขาด PARP หรือยับยั้ง PARP มีผลยับยั้งกระบวนการซ่อมแซม SSB แต่ไม่มีผลต่อกระบวนการซ่อมแซม DSB (7)

กลไกซ่อมแซม DNA ในเซลล์ที่ขาด BRCA

BRCA1 และ BRCA2 มีความสำคัญในกระบวนการ DSB โดย HR ดังนั้นเซลล์ที่พร่อง BRCA จึงไม่สามารถซ่อมแซม DNA ด้วยกระบวนการ HR และหันไปใช้กระบวนการ NHEJ ซึ่งผลของการใช้กระบวนการ NHEJ

นี้จะมีคามผิดพลาดได้สูง ในขณะที่การซ่อมแซม DNA ด้วย HR จะไม่มีความผิดพลาดเกิดขึ้น (7) เป็นผลให้เซลล์ที่ขาด BRCA1 และ BRCA2 ตายจากเกิดความผิดปกติของ chromatid เป็นจำนวนมาก หรือมีชีวิตอยู่พร้อมกับการกลายพันธุ์ของ DNA ทำให้เซลล์ที่ขาด BRCA1 และ BRCA2 เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ (7)

ผลของการขาด PARP หรือยับยั้ง PARP ร่วมกับขาด BRCA

ในเซลล์ที่ขาด PARP หรือยับยั้ง PARP ร่วมกับขาด BRCA (BRCA mutation) ในเซลล์เดียวกัน พบได้ในมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งรังไข่ (9) เป็นผลให้เกิด SSB เป็นจำนวนมาก เมื่อ SSB ที่ไม่สามารถซ่อมแซมได้เนื่องจากขาด PARP หรือ PARP ถูกยับยั้ง จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น DSB แต่ DSB เหล่านี้ก็ไม่สามารถซ่อมแซมได้เนื่องจากขาด BRCA เป็นผลให้เซลล์ตาย (7) ซึ่ง olaparib ออกฤทธิ์ยับยั้ง PARP นั้นเอง (PARP inhibitor)

เภสัชพลศาสตร์

PARP แบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่ PARP1, PARP2 และ PARP3 แต่เฉพาะ PARP1 และ PARP2 เท่านั้นที่ใช้ในกระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ SSBs โดย olaparib มี half-maximal inhibitory concentration (IC50) < 1 μ M (10)

เภสัชจลนศาสตร์ของ olaparib

Olaparib เป็นยารับประทาน ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร หลังจากรับประทานยา ความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมาสูงที่สุด (time to maximum concentration; T_{max}) พบที่เวลาประมาณ 1-3 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต (half-life) เท่ากับ 11.9 ชั่วโมง (11) การศึกษาของ Chase และคณะในปี พ.ศ. 2558 ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนจำนวน 35 ราย ถึงผลกระทบของอาหารต่อการใช้ olaparib ชนิดแคปซูลขนาด 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียวใน 3 สถานะคือ ภาวะอดอาหาร หลังมื้ออาหารมาตรฐาน และหลังมื้ออาหารที่มีไขมันสูง พบว่า T_{max} ในกลุ่มที่รับประทาน olaparib หลังมื้ออาหารมาตรฐานและหลังมื้ออาหารที่มีไขมันสูงจะเลื่อนออกไปอีก 2 ชั่วโมง ในขณะที่

ความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมาสูงที่สุด (maximum concentration; C_{max}) ของกลุ่มที่รับประทาน olaparib หลังมื้ออาหารมาตรฐานจะเพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มอื่น ๆ ร้อยละ 10

หากพิจารณาพื้นที่ภายใต้โค้งความเข้มข้นของระดับยากับเวลา (area under the plasma drug concentration-time curve; AUC) พบว่า อาหารมาตรฐานและอาหารที่มีไขมันสูงเพิ่มค่า AUC ประมาณร้อยละ 20 (12) แต่พบอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก และท้องเสีย ด้วยเหตุนี้ European Commission-Granted Marketing Authorization แนะนำให้รับประทาน olaparib หลังอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารหลังรับประทาน olaparib แล้วต่อไปอีก 2 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ยังไม่เปลี่ยนแปลงคำแนะนำสำหรับการรับประทาน olaparib (12)

olaparib มีค่าปริมาตรกระจายตัว (volume of distribution; V_d) เท่ากับ 40.3 ลิตร ยาถูกเมแทบอลิซึมโดย cytochrome P450 3A4 (13) olaparib ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ โดย olaparib และอนุพันธ์ถูกกำจัดทางปัสสาวะร้อยละ 35-50 โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 10-20 และ olaparib และอนุพันธ์ถูกกำจัดทางอุจจาระร้อยละ 12-60 โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 0.6-14 (14)

เนื่องจากขนาดปกติของ olaparib ชนิดแคปซูลคือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องรับประทานแคปซูลซึ่งบรรจุตัวยาสำคัญ 50 มิลลิกรัมต่อเม็ดถึง 8 เม็ดต่อวัน จึงมีการพัฒนา olaparib ชนิดเม็ดขึ้น (15) โดยมีความแรง 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด และ 150 มิลลิกรัมต่อเม็ด ยาเม็ดมีขนาดปกติคือ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในปี พ.ศ. 2558 Plummer และคณะ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ olaparib ชนิดเม็ดในสภาวะอดอาหาร เปรียบเทียบกับการรับประทานหลังอาหารที่มีไขมันสูง ในผู้ป่วย 112 ราย พบค่า C_{max} , t_{max} , AUC, การชำระ (clearance; Cl) และ V_d ของสภาวะอดอาหารเท่ากับ 7 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร, 1.5 ชั่วโมง, 43 ไมโครกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร, 7.95 ลิตรต่อชั่วโมง และ 146 ลิตร ตามลำดับ ในกลุ่มรับประทานหลังอาหารไขมันสูงมีพารามิเตอร์ข้างต้น เท่ากับ 5.48 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร, 4 ชั่วโมง, 45.4 ไมโครกรัม ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร, 7.55 ลิตรต่อชั่วโมง และ 127 ลิตร ตามลำดับ

จะเห็นได้ว่าอาหารไขมันสูงสุด C_{max} , เพิ่ม t_{max} แต่ไม่มีผลต่อ AUC หรือไม่มีผลต่อปริมาณ olaparib ชนิดเม็ดที่ถูกดูดซึม (16)

ข้อบ่งใช้ของ olaparib

olaparib ทั้งชนิดแคปซูลและชนิดเม็ดเป็นยาตัวแรกของ PARP inhibitor ที่ได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) และ European Medicines Agency (EMA) เมื่อ พ.ศ. 2557 สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกที่มี ยีน BRCA ขาดหายไปหรือคาดว่าจะขาดหายไป (BRCA mutation) และล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มากกว่าหรือเท่ากับ 3 สูตรขึ้นไป (4, 17-18) ปัจจุบัน แนวทางเวชปฏิบัติ NCCN ได้แนะนำให้ใช้ olaparib ในผู้ป่วยที่กลับเป็นโรครื้อซ้ำทั้งในกลุ่มผู้ป่วย platinum-sensitive disease และ platinum-resistant disease (3)

การศึกษาทางคลินิกของ olaparib ในการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือก

การใช้ olaparib เป็นแบบยาเดี่ยว

การศึกษาของ Domchek และคณะ ในงานวิจัยรูปแบบ prospective multicenter non-randomized Phase II เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ olaparib ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม 137 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 สูตร และมี BRCA1/2 mutated (gBRCA1/2m) โดยรับประทาน olaparib ชนิดแคปซูลขนาด 800 มิลลิกรัม ให้แบบยาเดี่ยว จนกระทั่งโรครื้อมีการพัฒนา (disease progression) หรือผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องหยุดยา ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับ olaparib เท่ากับ 168 วัน (1-819 วัน) โดย 46 ราย มีผลตอบสนองตาม Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 เป็น complete response (CR) 2 ราย (ร้อยละ 1.5) และ partial response (PR) 44 ราย (ร้อยละ 32.1) หากพิจารณาเป็น objective response rate (ORR; CR + PR) คิดเป็นร้อยละ 34 นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วย 31 ราย (ร้อยละ 23) มีผลตอบสนองเป็น stable disease (SD) อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย olaparib แบบยาเดี่ยว

หากแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามการตอบสนองการรักษาต่อยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาในกลุ่ม platinum เป็นองค์ประกอบ คือ platinum-sensitive disease, platinum-resistant disease และ platinum-refractory disease (เป็นผู้ป่วยที่กลับเป็นโรครื้อซ้ำภายใน 2 เดือนหลังการรักษาเสร็จสิ้น) พบว่า ORR ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม เท่ากับ ร้อยละ 46 ร้อยละ 30 และร้อยละ 14 ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย olaparib (duration of response) ของกลุ่ม platinum-refractory เท่ากับ 7.9 เดือน ส่วนระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษาด้วย olaparib ของกลุ่ม platinum-sensitive และ platinum-resistant ใกล้เคียงกัน เท่ากับ 8.2 และ 8.0 เดือน ตามลำดับ ระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรค (progression-free survival (PFS)) คำนวณจากผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ทั้งสิ้น 154 ราย พบค่ามัธยฐานของ PFS 6.7 เดือน (95%CI 5.5-7.6) ในกลุ่มผู้ป่วย platinum-sensitive และ platinum-resistant ค่ามัธยฐานเท่ากับ 9.4 เดือน (95%CI 6.7-11.4) และ 5.5 เดือน (95%CI 4.2-6.7) ตามลำดับ สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา คือ จำนวนสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนหน้านี้ กล่าวคือหากมีจำนวนมากจะลด ORR โดยพบว่า ผู้ป่วยที่เคยได้รับสูตรยาเคมีบำบัดจำนวน 3 สูตร และ 4-5 สูตร จะมี ORR เท่ากับ ร้อยละ 50-57 และ ร้อยละ 31-39 ตามลำดับ

ในการศึกษานี้ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse event; SAE) ที่มีความสัมพันธ์กับ olaparib ได้แก่ โลหิตจาง (anemia) ร้อยละ 6, อาเจียน (vomiting) ร้อยละ 2, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ร้อยละ 1, เก็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ร้อยละ 1 และภาวะไขกระดูกเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) น้อยกว่าร้อยละ 0.5 มีผู้ป่วยร้อยละ 3 เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ myelodysplasia เป็นเหตุให้โรคดำเนินสู่มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia; AML) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism) และรอยแผลแยก (wound dehiscence) ระยะเวลาจากการรับประทาน olaparib ครั้งสุดท้ายจนกระทั่งพบ acute leukemia เท่ากับ 25 วัน-151 วัน (19)

ในปี 2017 Pujade-Lauraine และคณะ ศึกษา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ olaparib ชนิดเม็ด ขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แบบชนิดเดี่ยวจนกระทั่ง พบการพัฒนาของโรคเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย มะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำ platinum sensitive disease ชนิด high-grade serous ที่ตรวจพบ BRCA1/2 mutated จำนวน 295 ราย พบค่ามัธยฐานของ PFS เท่ากับ 19.1 เดือน (95%CI 16.3-25.7) และ 5.5 เดือน (95%CI 5.2- 5.) ใน กลุ่มยา olaparib และยาหลอก ตามลำดับ โดยมี hazard ratio (HR) 0.30 (95% CI 0.22-0.41), $P < 0.0001$ มีรายงาน อาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงในกลุ่ม olaparib ได้แก่ โลหิตจาง ร้อยละ 4, ปวดท้อง ร้อยละ 2, ลำไส้อุดตัน ร้อย ละ 2 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ร้อยละ 1(16)

การใช้ olaparib ร่วมกับยาอื่น ๆ (combination therapy)

Oza และคณะในปี พ.ศ. 2553 ทำการศึกษาแบบ เปิดเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ olaparib ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัด carboplatin/paclitaxel หลังจากนั้นใช้ olaparib แบบยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับการ ให้สูตรยาเคมีบำบัด carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ใน ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่กลับเป็นซ้ำ ชนิด high-grade serous ovarian cancer ที่เป็นกลุ่ม platinum-sensitive disease โดยในการศึกษานี้ไม่จำเป็นต้องทราบข้อมูลของ BRCA mutation การศึกษาแบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยรับประทาน olaparib ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 ถึง วันที่ 10 ร่วมกับ paclitaxel ขนาด 175 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในวันที่ 1 และ carboplatin ขนาด AUC เท่ากับ 4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรต่อ นาที ในวันที่ 1 ของรอบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบ 21 วัน โดยผู้ป่วยจะได้รับ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin จำนวน 4-6 รอบของการรักษา หลังจากรักษาเสร็จสิ้น ผู้ป่วยจะได้รับ olaparib แบบชนิดเดี่ยวจนกระทั่งพบการพัฒนาของโรค สำหรับกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin จำนวน 4-6 รอบของการรักษา ผล การศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่ามัธยฐานของ PFS เท่ากับ 12.2 เดือน (95%CI 9.7-15.0) และ 9.6 เดือน (95%CI 9.1-9.7) ตามลำดับ

อย่างไรก็ดี เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ BRCA mutation พบว่า ผู้ป่วยที่มี BRCA mutation และ

ได้รับ olaparib ร้อยละ 70 ไม่พบโรค (event free; EF) ที่ 12 เดือน ในขณะที่ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจ BRCA mutation แต่ ไม่ได้รับ olaparib ร้อยละ 12.5 ไม่พบโรค ที่ 12 เดือน แต่ ทั้งนี้อัตราการรอดชีวิต (overall survival) ไม่มีความ แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ olaparib และไม่ใ้ รับ olaparib (20)

งานวิจัยของ Liu และคณะในปี พ.ศ. 2557 ศึกษา การใช้ olaparib แคปซูลขนาด 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ cediranib 30 มิลลิกรัม วันละครั้ง ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor ต่อ vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1, VEGFR2 และ VEGFR3 เปรียบเทียบกับ olaparib เดี่ยวขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ต่อเนื่องจนกระทั่งโรคมีการพัฒนาในผู้ป่วย platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, fallopian tube หรือ primary peritoneal cancers จำนวน 90 ราย พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ olaparib ร่วมกับ cediranib เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ olaparib เดี่ยวมีค่ามัธย ฐานของ PFS 17.7 เดือน และ 9.0 เดือน ตามลำดับ โดยมี hazard ratio (HR) 0.42 (95% CI 0.23-0.7), $P = 0.005$ พบ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ ได้รับ olaparib ร่วมกับ cediranib มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ ได้รับ olaparib เดี่ยว โดยเกิดความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 41) ท้องเสีย (ร้อยละ 23) และอ่อนล้า (ร้อยละ 27) (21)

olaparib ในการรักษามะเร็งชนิดก้อนและมะเร็งรังไข่ นอกเหนือจากชนิดเยื่อบุผิว

จากงานวิจัยแบบเปิดโดยไม่มีกลุ่มควบคุมของ Kaufman และคณะ ที่ศึกษาประสิทธิภาพของ olaparib ใน มะเร็งชนิดก้อนระยะลุกลาม ได้แก่ มะเร็งรังไข่ นอกเหนือจากชนิดเยื่อบุผิว (193 ราย) มะเร็งเต้านม (62 ราย) มะเร็งตับอ่อน (23 ราย) มะเร็งต่อมลูกหมาก (8 ราย) และมะเร็งชนิดก้อนอื่น ๆ (12 ราย) ที่ตรวจพบ BRCA1/2 mutated (gBRCA1/2m) ผู้ป่วยทุกรายรับประทาน olaparib ขนาด 800 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยประเมินผล ทุก 2 รอบการรักษา (1 รอบการรักษาเท่ากับ 28 วัน) ผล การศึกษาพบว่า tumor response rate ของผู้ป่วยมะเร็ง ชนิดก้อนทุกชนิด มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมาก เท่ากับร้อยละ 26.2, 31.1, 12.9, 21.7 และ 50 ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนทุก ชนิดมีผลการตอบสนองเป็น SD ร้อยละ 41.6 โดยมีค่ามัธย

ฐานของระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษาด้วย olaparib ของผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนเท่ากับ 208.0 วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วย olaparib จนกระทั่งตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 56.0 วัน หากแยกพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบ gBRCA1m หรือ gBRCA2m พบอัตราการตอบสนองร้อยละ 26.3 และ 26.5 ตามลำดับ

จากการศึกษาใน พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ต้องหยุด olaparib ร้อยละ 3.7 ได้แก่ ภาวะตัวเหลือง (hyperbilirubinemia) โลหิตจาง กรดไหลย้อน คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง transaminitis โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) ลำไส้อุดตัน เกล็ดเลือดต่ำ และโซเดียมในเลือดต่ำ ทั้งนี้พบผู้ป่วย 2 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวภายหลังจากการใช้ olaparib นาน 188 และ 155 วัน ตามลำดับ และพบผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการวินิจฉัยโรค myelodysplastic syndrome (MDS) ภายหลังจากการใช้ olaparib นาน 296 วัน (22) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Domchek และคณะในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (19)

ขนาดยา olaparib

ขนาดยาโดยทั่วไปของ olaparib ชนิดแคปซูล เท่ากับ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Domchek และคณะ (19) และการศึกษาของ Oza และคณะ (20) พบว่า หากผู้ป่วยเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา olaparib ชนิดแคปซูลแนะนำให้ปรับขนาดยาเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทั้งนี้ให้พิจารณาในผู้ป่วยแต่ละรายไป ขนาดยาโดยทั่วไปของ olaparib ชนิดเม็ด เท่ากับ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา olaparib ชนิดเม็ดแนะนำให้ปรับขนาดยาเป็น 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อน หากจำเป็นสามารถลดขนาดเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือหยุดใช้ยาถาวร (15, 16) การทบทวนวรรณกรรมไม่พบข้อมูลการปรับขนาดยาตามการทำงานของตับและไตเนื่องจากการศึกษาของ olaparib ทั้งชนิดแคปซูลและเม็ด คัดผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องออก (15-16, 20, 22)

อันตรกิริยาระหว่างยา

Olaparib ถูกเผาผลาญโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) โดยเฉพาะชนิด CYP3A4/5

ดังนั้นการใช้ olaparib ร่วมกับยาที่กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP จะมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ olaparib ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาหรืออาการอันไม่พึงประสงค์จาก olaparib (23)

จากงานวิจัยของ Dirix และคณะ ในปี พ.ศ. 2559 ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของอันตรกิริยาระหว่าง olaparib ชนิดเม็ดและ itraconazole ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP หรือ rifampicin ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น CYP การศึกษานี้เป็นแบบเปิดและไม่สุ่ม ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ olaparib ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน กับกลุ่มที่ได้รับ olaparib เพียงอย่างเดียว อัตราส่วน C_{max} เท่ากับ 1.42 (95%CI 1.33-1.52) และค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน AUC เท่ากับ 2.7 (95%CI 2.44-2.97) ผู้ป่วยรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ระดับ 3 ในกลุ่มที่ได้รับ olaparib ร่วมกับ itraconazole เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ olaparib เท่ากับ ร้อยละ 8.5 และ 3.4 ตามลำดับ ส่วนผลของ rifampicin ต่อ olaparib พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ olaparib 300 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ rifampicin 600 มิลลิกรัมต่อวัน กับกลุ่มที่ได้รับ olaparib อัตราส่วน C_{max} เท่ากับ 0.29 (95%CI 0.24-0.33) ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วน AUC เท่ากับ 0.13 (95%CI 0.11-0.16) (23)

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่า อันตรกิริยาระหว่าง olaparib และ itraconazole มีผลเพิ่มทั้ง AUC และ C_{max} ในขณะที่อันตรกิริยาระหว่าง olaparib และ rifampicin มีผลลดทั้ง AUC และ C_{max} อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยา olaparib กับยาอื่น ๆ มีไม่มากนัก อย่างไรก็ตาม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ olaparib ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4/5 (23)

อาการไม่พึงประสงค์จากยา

การศึกษาของ Ledermann และคณะ ในปี 2014 รายงานผลการใช้ olaparib ชนิดแคปซูลในขนาด 400 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง แบบยาเดี่ยวเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่จำนวน 265 ราย พบรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ตาม National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0 ทุกระดับความรุนแรง ได้แก่ คลื่นไส้ ร้อยละ 71

อ่อนเพลีย (ร้อยละ 52) อาเจียน (ร้อยละ 34) ท้องเสีย (ร้อยละ 27) ปวดท้อง (ร้อยละ 25) และโลหิตจาง (ร้อยละ 21) โดยอาการดังกล่าวมักจะพบในช่วงหนึ่งเดือนแรกหลังเริ่มใช้ olaparib อาการดังกล่าวเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดใช้หรือลดขนาด olaparib คิดเป็นร้อยละ 28 และร้อยละ 23 ตามลำดับ อาการอันไม่พึงประสงค์ความรุนแรงอย่างน้อยระดับ 3 ขึ้นไปที่พบได้แก่ ล้า (ร้อยละ 7) และโลหิตจาง (ร้อยละ 5) (24)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ระดับรุนแรงนั้นได้แก่ MDS และ AML ซึ่งพบในการศึกษาของ Domchek และคณะ (19) การศึกษาของ Kaufman และคณะ (22) และการศึกษาของ Pujade-Lauraine และคณะ (16) ซึ่งมีรายละเอียดตามที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว

ประเด็นที่สำคัญของการใช้ยา olaparib สำหรับบุคลากรทางการแพทย์

olaparib มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกที่ผ่านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาอย่างน้อย 3 สูตร (18-20) ยาต้านออกฤทธิ์ยับยั้ง PARP นำไปสู่กระบวนการอะพอโทซิสของเซลล์มะเร็งในเซลล์ที่มียีน BRCA1/2 mutation ร่วมด้วย (7) ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ควรทราบผลการตรวจยีน BRCA1/2 ของผู้ป่วย และหากผู้ป่วยมีผลยีน BRCA1/2 mutation จึงสามารถใช้ olaparib ได้

สำหรับการบริหารยา olaparib ชนิดแคปซูลใช้ในขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานหลังอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารหลังรับประทาน olaparib แล้วต่อไปอีกประมาณ 2 ชั่วโมง เนื่องจากการรับประทาน olaparib ใกล้เคียงกับมื้ออาหาร มีผลเพิ่ม C_{max} ร้อยละ 10 และเพิ่ม AUC ร้อยละ 20 (12) ซึ่งนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารมากขึ้น สำหรับ olaparib ชนิดเม็ด ใช้ในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม olaparib แม้การรับประทานหลังอาหารที่มีไขมันสูง มีผลลด C_{max} และเพิ่ม t_{max} แต่ไม่มีผลต่อ AUC (16)

หลังจาก olaparib ถูกดูดซึมและกระจายตัวสู่ร่างกายแล้ว จะถูกเมแทบอลิซึมโดย cytochrome P450 3A4 (14) ดังนั้นหากผู้ป่วยได้รับ olaparib ร่วมกับ CYP 3A4 inhibitor เช่น itraconazole จะทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ในขณะที่การใช้ olaparib

ร่วมกับ CYP 3A4 inducer เช่น rifampicin หรือ efavirenz จะทำให้ระดับยาลดลงและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษา จึงควรหลีกเลี่ยงยาดังกล่าว หรือไปใช้ยาอื่น ๆ ที่ไม่มีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา olaparib

ในแง่ของอาการไม่พึงประสงค์ของ olaparib ชนิดแคปซูล อาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ท้องเสีย หรือปวดท้อง หากเกิดอาการดังกล่าวแนะนำให้รับประทาน olaparib หลังอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารหลังรับประทาน olaparib แล้วต่อไปอีก 2 ชั่วโมง ยาอาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ จึงควรติดตามผลการตรวจอย่างสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) สำหรับการเกิด MDS และ AML ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง บุคลากรทางการแพทย์ควรติดตามผล CBC และควรแนะนำผู้ป่วยให้สังเกตอาการเหนื่อย ไข้ น้ำหนักลด จ้ำเลือดบนผิวหนัง และอาการเลือดออก หากเกิดอาการเหล่านี้ควรแจ้งเภสัชกรหรือแพทย์

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

olaparib ออกฤทธิ์ยับยั้ง PARP โดยเฉพาะเซลล์ที่เกิดการกลายพันธุ์ของ BRCA1 และ BRCA2 ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถซ่อมแซม DNA ได้ ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตาย ปัจจุบัน olaparib มีข้อบ่งใช้แบบยาเดี่ยวในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ BRCA2 (18) ขนาดของยาชนิดแคปซูล คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือชนิดเม็ดในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง การใช้ยาต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง olaparib กับยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ยา olaparib แบบชนิดเดี่ยวมี objective response rate ร้อยละ 34 (19) อาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจาก olaparib ที่สำคัญ คือ myelodysplastic syndrome และ acute leukemia (19, 22) อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา olaparib เพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Permeth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer [online]. 2009. [cited Dec 9, 2016]. Available from: link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-60327-492-0_20.

2. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimate cancer incidence mortality and prevalence worldwide in 2012 [online]. 2012. [cited Dec 9, 2016]. Available from: globocan.iarc.fr/Default.aspx.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer version 2. 2015. [online]. 2015. [cited Dec 9, 2016]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
4. U. S. Food and Drug Administration. FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer [online]. 2014. [cited Dec 9, 2016]. Available from: wayback.archive-it.org/7993/20170111160837/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427554.htm.
5. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol.* 2010;2010:497429. doi: 10.1155/2010/497429
6. Garcia A, Singh H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2013;5:133-41.
7. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol.* 2011;22:268-79.
8. Jagtap P, Szabo C. Poly(ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:421-40.
9. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer.* 2015;121:269-75.
10. Gunderson CC, Moore KN. Olaparib: an oral PARP-1 and PARP-2 inhibitor with promising activity in ovarian cancer. *Future Oncol.* 2015;11:747-57.
11. Chase DM, Patel S, Shields K. Profile of olaparib in the treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Womens Health.* 2016;8:125-9.
12. Rolfo C, Swaisland H, Leunen K, Rutten A, Soetekouw P, Slater S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of olaparib after oral dosing of the capsule formulation in patients with advanced solid tumors. *Adv Ther.* 2015;32:510-22.
13. Dean E, Middleton MR, Pwint T, Swaisland H, Carmichael J, Goodege-Kunwar P, et al. Phase I study to assess the safety and tolerability of olaparib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 2012;106:468-74.
14. Chen Y, Zhang L, Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:367-74.
15. Plummer R, Swaisland H, Leunen K, van Herpen CM, Jerusalem G, De Greve J, et al. Olaparib tablet formulation: effect of food on the pharmacokinetics after oral dosing in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76: 723-9.
16. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-84.
17. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer.* 2016;114:713-5.
18. Kim G, Ison G, McKee AE, Zhang H, Tang S, Gwise T, et al. FDA Approval Summary: Olaparib monotherapy in patients with deleterious germline brca-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21:4257-61.
19. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol.* 2016;140:199-203.

20. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:87-97.
21. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15: 1207-14.
22. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33:244-50.
23. Dirix L, Swaisland H, Verheul HM, Rottey S, Leunen K, Jerusalem G, et al. Effect of itraconazole and rifampin on the pharmacokinetics of olaparib in patients with advanced solid tumors: results of two phase i open-label studies. *Clin Ther.* 2016; 38: 2286-99.
24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852-61.