



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา

Systemic cancer therapy

PART III

การรักษาโรคมะเร็ง
ที่พบบ่อยด้วยยา





การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา Systemic cancer therapy

บรรณาธิการ ศุภินี อธิเมฆินทร์
พิมพ์ครั้งที่ 1 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2566
ราคา 1,200 บาท

สงวนลิขสิทธิ์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
สงวนลิขสิทธิ์ ตามพระราชบัญญัติการพิมพ์
ห้ามมิให้ทำซ้ำหรือลอกเลียนแบบโดยไม่ได้รับอนุญาต

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

ศุภินี อธิเมฆินทร์.

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา.-- กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล, 2566. 580 หน้า.

1. มะเร็ง. I. ชื่อเรื่อง.

616.994061

ISBN E-Book 978-616-8201-33-6

จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย

สำนักพิมพ์ศิริราช สังกัดงานวิชาการ สำนักงานคณบดี

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เลขที่ 2 ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

โทรศัพท์ 0 2419 2585 โทรสาร 0 2411 0593

E-mail: sirirajbooks@gmail.com

Website: www.sirirajbooks.com

E-book Application: Siriraj Books/ Ookbee/ Meb Market

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เดือนตุลา

39/205-206 ซอยวิภาวดีรังสิต 84

แขวงสนามบิน เขตดอนเมือง กรุงเทพฯ 10210

โทรศัพท์ 0 2996 7392 4 โทรสาร 0 2996 7395

E-mail: octoberprint50@hotmail.com

ออกแบบปก

สุดารัตน์ สุดเกตุ

ออกแบบรูปเล่ม

โรงพิมพ์เดือนตุลา

I คำนิยม

หลายคนมักเข้าใจว่าการได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งโดยเฉพาะระยะลุกลามเป็นสัญญาณว่าจะมีชีวิตต่อไปอีกไม่นาน แต่ในความเป็นจริงแล้ว มีความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งเป็นอย่างมาก ในปัจจุบัน นอกจากยาเคมีบำบัดแล้ว ยังมีการรักษาด้วยยาฮอร์โมนบำบัด ยาพุ่งเป้า และล่าสุดคือยาภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งด้วยวิธีการรักษาดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะเริ่มต้นสามารถหายขาดได้มากขึ้น และผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามมีชีวิตยืนยาวขึ้นเมื่อเทียบกับในอดีต หนังสือการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา (Systemic cancer therapy) โดยมี รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์ เป็นบรรณาธิการ และคณาจารย์สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา คณาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ รวมถึงคณาจารย์จากภาควิชาอื่นที่เกี่ยวข้องที่ร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งร่วมนิพนธ์ หนังสือเล่มนี้ได้ลงรายละเอียดตั้งแต่หลักการของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาชนิดต่าง ๆ ตลอดจนผลข้างเคียงของการใช้ยา การป้องกัน และการรักษาผลข้างเคียงนั้น ๆ และยังรวมถึงการรักษาโรคมะเร็งที่พบบ่อยด้วยยา หนังสือเล่มนี้นิพนธ์เป็นภาษาไทย ทำให้อ่านเข้าใจง่าย เหมาะกับแพทย์ที่ดูแลเกี่ยวกับโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา แพทย์ทั่วไป ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ที่สนใจเกี่ยวกับความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา หนังสือเล่มนี้เกิดขึ้นได้จากการทุ่มเทและเสียสละในการค้นคว้าข้อมูลล่าสุดของการรักษามะเร็งด้วยยาและจากประสบการณ์ตรงในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง นับเป็นหนังสือที่มีคุณค่ามากที่สุดเล่มหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคมะเร็ง ขอแสดงความยินดีและชื่นชมในความอุตสาหะของรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์ ที่ทำให้หนังสือเล่มนี้เกิดขึ้นมาได้ และสามารถใช้อ้างอิงเป็นตำราแพทย์ภาษาไทยที่เกี่ยวกับการรักษามะเร็งด้วยยา

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทร์นิมิต

อดีตนายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

อดีตหัวหน้าสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

คำนิยม

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับหนึ่งในประชากรไทย การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid malignancy) ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญจากแพทย์ในสหสาขาวิชาชีพทั้งด้านการรักษาเฉพาะที่ (local therapy) ได้แก่ การผ่าตัด การใช้รังสีรักษา และด้านการรักษาด้วยยาที่ไปทั่วร่างกาย (systemic therapy) การรักษาโรคมะเร็งด้วยยามีบทบาทสำคัญในการช่วยเพิ่มโอกาสหายขาด ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น ในช่วงเวลาที่ผ่านมา มีความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา นอกจากยาเคมีบำบัด มีการพัฒนายามุ่งเป้าและยาภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้น หนังสือ “การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา (Systemic cancer therapy)” เป็นหนังสือที่มีเนื้อหาทันสมัย ละเอียด และครอบคลุมการรักษาโรคมะเร็งด้วยยากลุ่มต่าง ๆ ตั้งแต่หลักการใช้ยา ผลข้างเคียงและการดูแลรักษา รวมถึงการรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งที่พบบ่อย มีความเห็นว่าเป็นหนังสือที่ทรงคุณค่าและมีประโยชน์ เหมาะสำหรับแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา รวมทั้งแพทย์สาขาอื่นที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้เขียนขอขอบคุณคณาจารย์ที่ร่วมนิพนธ์หนังสือเล่มนี้ และขอแสดงความยินดีและชื่นชมต่อรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์ ที่มีความตั้งใจ มุ่งมั่น พยายามในการศึกษาค้นคว้า เป็นบรรณาธิการในการจัดทำหนังสือที่มีคุณภาพ รวมทั้งขอขอบคุณที่ให้เกียรติในการเขียนคำนิยม ผู้เขียนเชื่อว่าหนังสือเล่มนี้จะมีคุณค่าและสามารถใช้อ้างอิงได้ในวงการแพทย์ที่รักษาโรคมะเร็ง

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจรรุวรรณ เอกวัลลภ

หัวหน้าสาขาวิชาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

I คำนำ

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยามีความก้าวหน้าอย่างมากในทศวรรษที่ผ่านมา มีการพัฒนายาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าเพื่อใช้รักษาโรคมะเร็งหลายชนิด มีการพัฒนาการตรวจหายีนกลายพันธุ์และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เฉพาะเจาะจง นำไปสู่การเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นโดยมีผลข้างเคียงลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น นอกจากนี้ มีการค้นพบยาภูมิคุ้มกันบำบัดและมีการพัฒนายาดังกล่าวจนกลายเป็นการรักษามาตรฐานหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งหลากหลายชนิดในปัจจุบัน เนื่องด้วยความหลากหลายของยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งในยุคปัจจุบัน ผู้ประพันธ์จึงจัดทำหนังสือเรื่อง “การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา” โดยมุ่งหวังให้เป็นองค์ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาต้านมะเร็ง การเลือกใช้ยาต้านมะเร็งสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่พบบ่อยอย่างเหมาะสม โดยสามารถให้การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง ตลอดจนให้การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยา พร้อมให้การรักษาอย่างเหมาะสมในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาโรคมะเร็ง หนังสือเล่มนี้เหมาะกับอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา อายุรแพทย์ผู้สนใจ แพทย์ในเวชปฏิบัติที่ให้การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง แพทย์ทั่วไป ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ที่ร่วมรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหรือสนใจความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็ง

หนังสือ “การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา (systemic cancer therapy)” จึงกำเนิดขึ้นจากความตั้งใจของบรรณาธิการที่จะรวบรวมองค์ความรู้เกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาที่ทันสมัยและรอบด้าน บทความในหนังสือเล่มนี้ได้รับความอนุเคราะห์จากคณาจารย์สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา และคณาจารย์ภาควิชาอายุรศาสตร์ รวมถึงคณาจารย์จากภาควิชาอื่นที่เกี่ยวข้องที่ร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid malignancy) จนได้บทความที่ครอบคลุมตั้งแต่ความรู้พื้นฐาน และการนำไปใช้ทางคลินิกอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ อ้างอิงข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ และแนวทางการรักษาโรคมะเร็งจากองค์กรนานาชาติ โดยอ้างอิงจากข้อมูล ณ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2566 โดยพิจารณาถึงความคุ้มค่า และความเหมาะสมในบริบทของประเทศไทย

ในโอกาสนี้ ผู้ประพันธ์ขอขอบพระคุณผู้สนับสนุนทุกท่านที่ร่วมสร้างสรรค์บทความเพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้อ่าน และคณาจารย์ในสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่ให้การสนับสนุนเป็นอย่างดี ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทรนิมิต และผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจรรวรรณ เอกวัลลภ อาจารย์ผู้เป็นที่เคารพ

ของวงการอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ที่ได้เขียนคำนิยมสำหรับหนังสือเล่มนี้ และขอขอบพระคุณ คณะผู้ทรงคุณวุฒิที่กรุณาทบทวน แก้ไข และให้คำแนะนำเพื่อพัฒนาให้หนังสือเล่มนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

สุดท้ายนี้ผู้ประพันธ์ขอขอบพระคุณคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และสำนักพิมพ์ศิริราช (กองทุนโครงการตำราศิริราชในศิริราชมูลนิธิ) ที่ให้การสนับสนุน ให้โอกาสอันดียิ่ง และอนุญาตให้ตีพิมพ์เผยแพร่หนังสือเล่มนี้

ศุทธิณี อธิเมธินทร์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

รายนามคณะกรรมการ สำนักพิมพ์ศิริราช

รองคณบดี คนที่ 1 และผู้อำนวยการโรงเรียนแพทย์ศิริราช	ที่ปรึกษา
ศาสตราจารย์ นายแพทย์ธวัชชัย อัครวิพุธ	
รองคณบดีฝ่ายวิชาการ	ประธานกรรมการ
ศาสตราจารย์ นายแพทย์อาทิตย์ อุนนະนันท์	
หัวหน้าสถาบันเทคโนโลยีการศึกษาศาสตร์	รองประธานกรรมการ
อาจารย์ ดร.โสภิตา สุภูมิ	
บรรณาธิการ Siriraj Medical Journal	กรรมการ
ศาสตราจารย์ นายแพทย์พรพหม เมืองแมน	
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพรพิมล กอแพร่พงศ์	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดาราวรรณ วนะชีวนาวัน	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประสงค์ ตันมหาสมุทร	กรรมการ
อาจารย์ นายแพทย์เอกเกษม วาณิชเจริญกุล	กรรมการ
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายการคลัง	กรรมการ
คุณณัฐวสา สันจิตโต	
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ	กรรมการและเลขานุการ
รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงอรุณทัย ศิริอัสกุล	
คุณปิยะนุช เป้าช้าง	ผู้ช่วยเลขานุการ
คุณยุพา ประไพพงษ์	ผู้ช่วยเลขานุการ
คุณอมรรัตน์ แสงแก้ว	ผู้ช่วยเลขานุการ

รายนามผู้นิพนธ์

| คงข วงศ์ไกรศรี

อาจารย์

สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| จอมจิตต์ จันทรศมี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| พรวจน์ เปรมโยธิน

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

สาขาโศชนาการคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| ลักษมนต์ ธรรมลิขิตกุล

อาจารย์

สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ

รองศาสตราจารย์

สาขาอายุรศาสตร์ปจฉิมวัย ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| ศุภรัตน์ อัครเมฆินทร์

รองศาสตราจารย์

สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| สรีนาก สรีนทร์วรวงค์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| อัญชนา สุร่มรัตน์

อาจารย์

สาขาอายุรศาสตร์ปจฉิมวัย ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| อัสรินทร์ ธนบุญวัฒน์

รองศาสตราจารย์

หน่วยผู้มิบุตรยาก ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

I สารบัญ

คำนิยาม	III
คำนำ	V
รายนามคณะกรรมการสำนักพิมพ์ศิริราช	VII
รายนามผู้นิพนธ์	VIII
สารบัญรูป	XIII
สารบัญตาราง	XIV
ส่วนที่ 1 หลักการของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา Principle of systemic cancer therapy	1
บทที่ 1 บทนำ Introduction ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	3
บทที่ 2 ยาเคมีบำบัด Chemotherapy ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	9
บทที่ 3 ยาฮอร์โมนบำบัด Hormonal therapy ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	39
บทที่ 4 ยามุ่งเป้า Targeted therapy ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	55
บทที่ 5 ยาภูมิคุ้มกันบำบัด Cancer immunotherapy ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	93
ส่วนที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาโรคมะเร็ง การป้องกันและ การรักษา Adverse effects of systemic cancer therapy, preventive measures and management	123
บทที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้า Adverse effects of chemotherapy and targeted therapy ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	125
บทที่ 7 อาการไม่พึงประสงค์ด้านภูมิคุ้มกันจากยาภูมิคุ้มกันบำบัด Immune related adverse events from immunotherapy ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	151

บทที่ 8	การใช้ยาเพื่อป้องกันการคลื่นไส้อาเจียน Antiemetic management คงกช วงศ์ไกรศรี, ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	169
บทที่ 9	การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวร่วมกับการรักษาโรคมะเร็ง G-CSF management for cancer treatment ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	189
บทที่ 10	การเก็บรักษาภาวะเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง Fertility preservation for cancer patients อิสรินทร์ ธนบุญวัฒน์	199
บทที่ 11	การประเมินและรักษาเพื่อสุขภาพกระดูกที่ดีในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็ง Bone health management in patients receiving systemic cancer therapy สิรินาถ สิริพันธ์วรารังค์	227
บทที่ 12	โภชนบำบัดสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาจำเพาะ Nutritional management for cancer patients receiving specific cancer therapy พรพจน์ เปรมโยธิน	245
บทที่ 13	การประเมินและการดูแลผู้สูงอายุที่ได้รับยาต้านมะเร็ง Geriatric assessment and management for patients receiving systemic cancer treatment อัญญา สุรอมรรตน์, วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ	261
ส่วนที่ 3	การรักษาโรคมะเร็งที่พบบ่อยด้วยยา Systemic therapy for common cancers	285
บทที่ 14	การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาฮอร์โมนบำบัด Hormonal therapy for early breast cancer ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	287
บทที่ 15	การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาเคมีบำบัดและยาต้านมะเร็งอื่น Chemotherapy and other systemic cancer therapy for early breast cancer ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	305
บทที่ 16	การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาฮอร์โมนบำบัด Hormonal therapy for metastatic breast cancer ศุทธิณี อธิธิเมฆินทร์	331

บทที่ 17	การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัดและยาต้านมะเร็งอื่น Chemotherapy and other systemic therapy for metastatic breast cancer ศุทธิณี อธิเมฆินทร์	347
บทที่ 18	การรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะต้นด้วยยา Systemic therapy for non-metastatic non-small cell lung cancer ศุทธิณี อธิเมฆินทร์	373
บทที่ 19	การรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่มียีนก่อมะเร็งเปลี่ยนแปลง Systemic therapy for metastatic non-small cell lung cancer with oncogenic driver alterations ลักขมณฑ์ ธรรมลิขิตกุล	391
บทที่ 20	การรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีนไม่เปลี่ยนแปลง Systemic therapy in metastatic non-small cell lung cancer without driver mutation ลักขมณฑ์ ธรรมลิขิตกุล	423
บทที่ 21	การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นด้วยยา Systemic therapy for early colorectal cancer ศุทธิณี อธิเมฆินทร์	457
บทที่ 22	การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายด้วยยา Systemic therapy for metastatic colorectal cancer ศุทธิณี อธิเมฆินทร์	479
บทที่ 23	การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยา Systemic therapy in liver cancers จอมจิตต์ จันทรัมย์	507
บทที่ 24	การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอด้วยยา Systemic therapy in head and neck cancers ศุทธิณี อธิเมฆินทร์	527

ดัชนี	553
-------	-----

Index	555
-------	-----

สารบัญรูป

รูปที่ 4.1	ตัวอย่าง pathway ที่มีบทบาทสำคัญต่อการเจริญของมะเร็ง	60
รูปที่ 5.1	กลไกการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ในช่วง priming phase	96
รูปที่ 5.2	ตัวรับของ immune checkpoint บนเม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ ซึ่งจับกับ ligand ที่เกี่ยวข้อง	98
รูปที่ 6.1	อาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านมะเร็งต่อผิวหนัง	137
รูปที่ 10.1	รูปวาดของตัวอ่อนระยะต่าง ๆ	209
รูปที่ 10.2	ระยะต่าง ๆ ของไข่	210
รูปที่ 11.1	แนวทางปฏิบัติในการดูแลสุขภาพกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งที่มีผลต่อมวลกระดูก	233
รูปที่ 13.1	แนวทางการประเมินผู้สูงอายุอย่างรอบด้านตาม the Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG)	278
รูปที่ 13.2	การประเมินผู้สูงอายุอย่างรอบด้านเพื่อหาภาวะเปราะบางเพื่อพิจารณาทางเลือกการรักษามะเร็ง	278
รูปที่ 20.1	การศึกษาทางคลินิกของสูตรการรักษาที่มียาภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นส่วนประกอบในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีนก่อมะเร็งไม่เปลี่ยนแปลง	443
รูปที่ 23.1	ระยะของโรคมะเร็งตับและแนวทางการรักษาตามการจำแนกระยะโรคโดยระบบ Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)	508

สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1	ชนิดของยาเคมีบำบัดจำแนกตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์	13
ตารางที่ 2.2	การบริหารยากลุ่ม alkylating agents ที่ใช้บ่อยทางคลินิก	14
ตารางที่ 2.3	การบริหารยากลุ่ม platinum analogues ที่ใช้บ่อยทางคลินิก	17
ตารางที่ 2.4	การบริหารยากลุ่ม antimetabolites ที่ใช้บ่อยทางคลินิก	20
ตารางที่ 2.5	การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยทางคลินิก	22
ตารางที่ 2.6	การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ใช้บ่อยทางคลินิก	25
ตารางที่ 2.7	การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้บ่อยทางคลินิก	27
ตารางที่ 2.8	ตัวอย่างยาเคมีบำบัดที่ต้องปรับขนาดยาในกรณีที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง	31
ตารางที่ 2.9	ลำดับการบริหารยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ	33
ตารางที่ 3.1	ชนิด กลไกการออกฤทธิ์ ขนาดยา และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยา anti-androgen	49
ตารางที่ 4.1	ตัวอย่างตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ใช้ทางคลินิกในการพยากรณ์การตอบสนองต่อ ยามุ่งเป้า	57
ตารางที่ 4.2	แสดงยายับยั้งเอนไม์ tyrosine kinase หลายตำแหน่ง ตำแหน่งการออกฤทธิ์ และข้อบ่งชี้ทางคลินิก	74
ตารางที่ 5.1	การตรวจ PD-L1 โดยใช้แอนติบอดีชนิดต่าง ๆ ในข้อบ่งชี้ที่ต่างกัน	103
ตารางที่ 5.2	ข้อบ่งชี้ของยาภูมิคุ้มกันบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งชนิดก่อนที่ได้รับการรับรองให้ใช้ทางคลินิกในปัจจุบัน (พ.ศ. 2565)	105
ตารางที่ 6.1	ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ขน และผม ต่อยาเคมีบำบัด และ ยามุ่งเป้าที่ใช้บ่อยทางคลินิก	136
ตารางที่ 6.2	การป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อผิวหนังจากยาเคมีบำบัด และ ยามุ่งเป้า	138
ตารางที่ 7.1	การประเมินอาการไม่พึงประสงค์ทางภูมิคุ้มกันต่อผิวหนังและการรักษา	154

ตารางที่ 7.2	การติดตามและการรักษากรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านภูมิคุ้มกันต่อต่อมไทรอยด์	155
ตารางที่ 7.3	การประเมินความรุนแรงและการรักษากรณีเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางภูมิคุ้มกันต่อตับ	157
ตารางที่ 7.4	การประเมินความรุนแรงและการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ด้านภูมิคุ้มกันต่อทางเดินอาหาร	160
ตารางที่ 7.5	การประเมินความรุนแรงและการรักษาปอดอักเสบซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ด้านภูมิคุ้มกัน	161
ตารางที่ 7.6	อาการไม่พึงประสงค์ด้านภูมิคุ้มกันที่พบไม่บ่อยและลักษณะทางคลินิก	163
ตารางที่ 8.1	การจำแนกความเสี่ยงของอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาต้านมะเร็ง	170
ตารางที่ 8.2	ยาป้องกันการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดจำแนกตามกลไกการออกฤทธิ์ และการบริหารยา	179
ตารางที่ 8.3	สูตรยาป้องกันการอาเจียนจากคลื่นไส้อาเจียนที่แนะนำโดยพิจารณาจากความเสี่ยงตามชนิดยาเคมีบำบัด	181
ตารางที่ 10.1	กลไกการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดและระดับความรุนแรงต่อการทำลายรังไข่	203
ตารางที่ 11.1	ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกของการเกิดกระดูกหัก	232
ตารางที่ 11.2	ยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าช่วยลดการสูญเสียมวลกระดูก และ/หรือลดอัตราการเกิดกระดูกหัก ในผู้ป่วยที่สูญเสียมวลกระดูกจากการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา	237
ตารางที่ 13.1	ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินผู้สูงอายุที่เป็นมะเร็ง และ วัตถุประสงค์การประเมิน	264
ตารางที่ 13.2	เครื่องมือ G8 ดัดแปลงจาก The G8 (Geriatric 8) health status screening tool	268
ตารางที่ 13.3	เครื่องมือ VES-13 ดัดแปลงจาก The Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) scale	270
ตารางที่ 13.4	เครื่องมือ Severe Chemotoxicity Prediction Score: Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity tool	274
ตารางที่ 13.5	เครื่องมือ CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) score	275

ตารางที่ 13.6	การแบ่งระดับอาการไม่พึงประสงค์ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE	276
ตารางที่ 14.1	ตัวอย่างการพิจารณาระยะเวลาและรูปแบบการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอโมนตามปัจจัยเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ	292
ตารางที่ 15.1	ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดที่อ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ แบ่งตาม Adjuvant!	307
ตารางที่ 15.2	ตัวอย่างการศึกษาที่ใช้ยาต้าน HER2 เป็นการรักษานำหน้าและผลลัพธ์ด้านการตอบสนอง	319
ตารางที่ 16.1	ตัวอย่างการศึกษาและผลการศึกษาของการใช้ยา aromatase inhibitor ร่วมกับยายับยั้ง CDK4/6 เป็นการรักษาลำดับแรก	336
ตารางที่ 16.2	ตัวอย่างการศึกษาและผลการศึกษาของการใช้ยา fulvestrant ร่วมกับยายับยั้ง CDK4/ 6 เป็นการรักษาลงถ้อยต่อยา aromatase inhibitor	339
ตารางที่ 17.1	สูตรยาเคมีบำบัดชนิดเดี่ยวสำหรับโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย	350
ตารางที่ 17.2	สูตรยาเคมีบำบัดแบบผสมสำหรับการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย	351
ตารางที่ 17.3	สูตรยาด้าน HER2 สำหรับโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีในประเทศไทยตามหลักฐานเชิงประจักษ์	358
ตารางที่ 18.1	คำแนะนำในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะต้นชนิดไม่ใช่เซลล์ชนิดเล็ก	383
ตารางที่ 19.1	การศึกษาทางคลินิกของการรักษาลำดับแรกด้วยยาด้าน EGFR หรือยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีน <i>EGFR</i> กลายพันธุ์ชนิด del19 หรือ L858R	394
ตารางที่ 19.2	การศึกษาทางคลินิก ของการรักษาลำดับแรกด้วยยาด้าน EGFR รุ่นที่สองกับยาด้าน EGFR รุ่นแรก ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีน <i>EGFR</i> กลายพันธุ์ชนิด del19 หรือ L858R	396
ตารางที่ 19.3	ผลจากการศึกษาทางคลินิกของยาด้าน EGFR สำหรับการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีน <i>EGFR</i> กลายพันธุ์ชนิดที่พบไม่บ่อย	397
ตารางที่ 19.4	การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาลำดับแรกด้วยยาด้าน ALK หรือยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีน <i>ALK</i> เปลี่ยนตำแหน่ง	401

ตารางที่ 19.5	การศึกษาทางคลินิก ของการรักษาลำดับแรกด้วยยาด้าน ALK ชนิดใหม่ หรือยา crizotinib ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะแพร่กระจาย ที่มียีน <i>ALK</i> เปลี่ยนตำแหน่ง	402
ตารางที่ 19.6	ประสิทธิภาพของยาด้าน ALK รุ่นที่สองและสามในการควบคุมรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลาง	403
ตารางที่ 19.7	อาการไม่พึงประสงค์จากยาด้าน ALK ที่พบได้บ่อย	404
ตารางที่ 19.8	ผลการศึกษาทางคลินิกของยาด้าน ROS-1 ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในระยะแพร่กระจายที่มียีน <i>ROS-1</i> เปลี่ยนตำแหน่ง	405
ตารางที่ 19.9	การเลือกใช้ใน การรักษาลำดับแรกและลำดับที่สองสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะแพร่กระจายที่มีความผิดปกติของยีนที่จำเพาะ	411
ตารางที่ 20.1	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	429
ตารางที่ 20.2	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กชนิดไม่ใช่ squamous ระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	435
ตารางที่ 20.3	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด squamous ระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	436
ตารางที่ 20.4	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะแพร่กระจาย ทั้งชนิด squamous และไม่ใช่ squamous ที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	437
ตารางที่ 20.5	สูตรยาภูมิคุ้มกันบำบัดและยาเคมีบำบัดที่ใช้ในกลุ่มทดลองจากการศึกษา ในตารางที่ 20.1-20.4	438
ตารางที่ 21.1	คำแนะนำการให้ยาเคมีบำบัดในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ไม่ใช่บริเวณไส้ตรง ระยะที่ 2 และ 3	463
ตารางที่ 21.2	คำแนะนำการให้ยาเคมีบำบัดในโรคมะเร็งไส้ตรงระยะที่ 2 และ 3	471
ตารางที่ 22.1	สูตรยารักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ใช้บ่อย	493
ตารางที่ 23.1	การรักษาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด HCC ระยะลุกลามหรือระยะเฉพาะที่ที่ไม่สามารถรับการรักษาเฉพาะที่	512



ตารางที่ 23.2	การรักษาลำดับที่สองในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด HCC ระยะลุกลามหรือระยะเฉพาะที่ที่ไม่สามารถรับการรักษาเฉพาะที่	516
ตารางที่ 23.3	ชนิดของยามุ่งเป้าสำหรับโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย พิจารณาตามยีนก่อโรคและผลการรักษาทางคลินิกที่สำคัญ	520
ตารางที่ 24.1	สรุปคำแนะนำในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ (ช่องปาก ลำคอ และกล่องเสียง)	537
ตารางที่ 24.2	สรุปคำแนะนำในการใช้ยาต้านมะเร็งสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก	545

ครีเอทีฟ

ส่วนที่ 3

การรักษาโรคมะเร็งที่พบบ่อยด้วยยา

Systemic therapy for common cancers

บทที่ 14 การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาฮอร์โมนบำบัด
Hormonal therapy for early breast cancer

บทที่ 15 การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาเคมีบำบัดและยาต้านมะเร็งอื่น
Chemotherapy and other systemic therapy for early breast cancer

บทที่ 16 การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาฮอร์โมนบำบัด
Hormonal therapy for metastatic breast cancer

บทที่ 17 การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัดและยาต้านมะเร็งอื่น
Chemotherapy and other systemic therapy for metastatic breast cancer

บทที่ 18 การรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะต้นด้วยยา
Systemic therapy for non-metastatic non-small cell lung cancer

บทที่ 19 การรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่มียีนก่อมะเร็งเปลี่ยนแปลง
Systemic therapy in metastatic non-small cell lung cancer with actionable driver oncogene

บทที่ 20 การรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีนไม่เปลี่ยนแปลง
Systemic therapy for metastatic non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutation

บทที่ 21 การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นด้วยยา
Systemic therapy for early colorectal cancer

บทที่ 22 การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายด้วยยา
Systemic therapy for metastatic colorectal cancer

บทที่ 23 การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยา
Systemic therapy for liver cancers

บทที่ 24 การรักษาโรคมะเร็งศีรษะและลำคอด้วยยา
Systemic therapy for head and neck cancers

บทที่ 14 การรักษาโรคมะเร็งเต้านม ระยะต้นด้วยยาฮอร์โมนบำบัด

Hormonal therapy for early breast cancer

ศุภรณิ อภิรมย์ขันธ์

โรคมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับฮอร์โมน (luminal tumor) ได้แก่ โรคมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen receptor; ER) และ/หรือตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor; PR) ที่ก้อนมะเร็งตั้งแต่ร้อยละ 1 ขึ้นไป เป็นโรคมะเร็งเต้านมที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ประมาณร้อยละ 75-80 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมทั้งหมด อย่างไรก็ตาม การมีตัวรับ ER หรือ PR อยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 1-10 ถือว่ามีตัวรับฮอร์โมนอยู่ในระดับต่ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้ประโยชน์จากยาฮอร์โมนบำบัดไม่มากนัก อ้างอิงจากการตอบสนองไม่ดี ต่อยาด้านฮอร์โมนในโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย แต่อาจพิจารณาใช้ยาด้านฮอร์โมนภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเสริมครบแล้วหากไม่มีข้อห้าม

ยาฮอร์โมนบำบัดหรือยาด้านฮอร์โมนถือเป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็งชนิด luminal ทั้งในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะต้น และโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย บทความนี้จะกล่าวถึงการใช้อย่างเหมาะสมในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นอย่างเหมาะสม ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ และในบริบทของประเทศไทย

การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาด้านฮอร์โมน

การรักษาเสริมด้วยยาด้านฮอร์โมนในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับ ER สามารถลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำ ทำให้มีระยะเวลารอดชีวิตยาวนานขึ้น ซึ่งพบประโยชน์ดังกล่าวในผู้ป่วยทุกราย โดยไม่ขึ้นกับอายุ ภาวะหมดประจำเดือน ระยะของโรคมะเร็งเต้านม การแสดงออกของ HER2 หรือการได้รับยาเคมีบำบัดเสริม จึงควรพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาด้านฮอร์โมนในผู้ป่วยทุกรายที่มีการแสดงออกของ ER

มีการพัฒนาการรักษาเสริมด้วยยาฮอร์โมนบำบัดอย่างต่อเนื่อง การรักษาเสริมเริ่มแรกที่ได้รับการยอมรับว่ามีประโยชน์ คือ การให้การรักษาเสริมด้วยยา tamoxifen เป็นเวลา 5 ปี ถือเป็นมาตรฐานในการรักษาเสริมสำหรับโรคมะเร็งเต้านมหลังผ่าตัดมานานหลายทศวรรษ และยังเป็นการรักษามาตรฐานหนึ่งในปัจจุบัน มีการศึกษาแบบ meta-analysis โดย EBCTCG แสดงว่า การให้ยา tamoxifen เป็นเวลานาน 5 ปีสามารถลดการการกระจายของมะเร็งเต้านมไปยังอวัยวะอื่นถึงประมาณร้อยละ 41 และลดอัตราการตายได้ถึงร้อยละ 34^[1] ต่อมา มีรายงานเพิ่มเติมจากการติดตามผลเป็นระยะเวลานานถึง 15 ปี พบว่าการให้ยา tamoxifen นาน 5 ปีสามารถลดอัตราการตายได้ถึงหนึ่งในสาม โดยยังคงเห็นผลของยา tamoxifen ในการลดการเกิดโรคมะเร็งซ้ำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานถึง 15 ปี แม้ว่าจะหยุดยา tamoxifen หลังได้รับการรักษาครบ 5 ปี^[2]

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับฮอร์โมนมีการพยากรณ์โรคดี การดำเนินโรคช้า และกระจายไปที่อวัยวะภายในไม่บ่อยเท่าโรคมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative หรือชนิดที่มีการแสดงออกของ HER2 แต่มีรายงานของการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลาภายหลัง 5 ปีหลังการวินิจฉัย หรือกลับเป็นซ้ำภายหลังครบการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนเป็นเวลา 5 ปี ซึ่งพบการกลับเป็นซ้ำลักษณะดังกล่าวได้บ่อยกว่ากรณีมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative หรือกรณีที่มีการแสดงออกของ HER2 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ หรือโรคกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ อย่างไรก็ตาม พบการกลับเป็นซ้ำในเวลาหลัง 5 ปี (late recurrence) ได้น้อยในรายที่มีการแสดงออกของ HER2 ร่วมด้วย หรือมีตัวรับฮอร์โมนในระดับต่ำ^[3] ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักกลับเป็นซ้ำในช่วงแรกหลังรักษาไม่นาน ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีการพยายามเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโดยเพิ่มระยะเวลาการให้ยาต้านฮอร์โมนให้นานขึ้นเป็น 7-10 ปี โดยหวังผลให้ลดการกลับเป็นซ้ำในช่วงเวลาหลัง 5 ปี มีการศึกษาการให้การรักษาเสริมด้วยยา tamoxifen เพิ่มอีก 5 ปี รวมเป็นช่วงเวลารักษาเสริมด้วยยา tamoxifen ทั้งหมด 10 ปี เปรียบเทียบกับการให้ยา tamoxifen 5 ปี ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในเวลานั้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen นาน 10 ปี มีการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่า คือ ประมาณร้อยละ 21 เปรียบเทียบกับการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 25 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen นาน 5 ปี และการเพิ่มระยะเวลาที่ได้รับยา tamoxifen เป็น 10 ปี สามารถลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ^[4] อย่างไรก็ตาม การให้ยา tamoxifen ยาวนานขึ้นสัมพันธ์กับผลข้างเคียงที่มากขึ้น เช่น โรคมะเร็งเยื่อบุช่องท้อง เยื่อบุช่องท้องหนาตัว และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ดังนั้น การพิจารณาให้ยา tamoxifen ในปี 6-10 จึงควรพิจารณาในรายที่มีโอกาสในการเกิดซ้ำสูง เช่น มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง หรือมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ ควรพิจารณาให้ยาต่อภายหลังได้รับการรักษาครบ 5 ปีหากไม่มีข้อห้าม มีความ

พยายามในการเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะได้ประโยชน์จากการให้ tamoxifen ต่อหลังรักษาครบที่ 5 ปี พบว่า breast cancer index (BCI) เป็นปัจจัยหนึ่งที่อาจเป็นปัจจัยพยากรณ์ (predictive factor) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มี BCI-low ไม่ได้ประโยชน์จากการให้การรักษาเสริมด้วยยา tamoxifen ต่อเนื่องนานเกิน 5 ปี^[5]

นอกจากยา tamoxifen ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยทุกรายแล้ว ยังมีการใช้ยาในกลุ่มอื่น ได้แก่ ยากลุ่ม aromatase inhibitor ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน และยากลุ่ม Luteinizing Releasing Hormone Agonist (LHRH agonist) ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน ในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน (post-menopause)

ขณะที่การใช้ยา tamoxifen เป็นการรักษาเสริมมาตรฐานสำหรับโรคมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับฮอร์โมน ต่อมาได้ค้นพบยากลุ่ม aromatase inhibitor ซึ่งถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี และกลายเป็นยาฮอร์โมนบำบัดหลักสำหรับผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน โดยยายับยั้งเอนไซม์ aromatase ทำให้ลดการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนจากอวัยวะอื่นนอกจากรังไข่ มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากลุ่ม aromatase inhibitor กับยา tamoxifen ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในขณะนั้น พบว่าการใช้ยา anastrozole นาน 5 ปี สามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดโรค ระยะเวลารอดชีวิตโดยโรคสงบ และลดการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้าม^[6,7] อีกหนึ่งการศึกษา คือ การศึกษา BIG 1-98 ที่คล้ายคลึงกันเปรียบเทียบการใช้ยา letrozole ซึ่งเป็นยา non-steroidal aromatase inhibitor อีกชนิดหนึ่ง กับการใช้ยา tamoxifen ในการรักษาเสริม พบว่าผลการศึกษาเป็นไปในทางเดียวกัน^[8]

มีการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือนที่มีตัวรับฮอร์โมนจำนวน 9,856 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยา tamoxifen นาน 5 ปี กับการใช้ยากลุ่ม aromatase inhibitor แบบการรักษาเดียวนาน 5 ปี หรือเป็นการรักษาด้วยยา aromatase inhibitor นาน 2-3 ปีสลับกับยา tamoxifen (switching therapy) พบว่าการให้ยา aromatase inhibitor แบบใดแบบหนึ่ง สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมประมาณร้อยละ 29 และคิดเป็น absolute benefit ประมาณร้อยละ 3 และลดอัตราการตายสัมบูรณ์ประมาณร้อยละ 0.7 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ^[2] จากการศึกษาดังกล่าว จึงมีคำแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม aromatase inhibitor ในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมวัยหมดประจำเดือน ซึ่งอาจพิจารณาให้แบบสลับ (switching therapy) หรือแบบเป็นยาเดียว

(monotherapy หรือ upfront therapy) แต่ในปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่าการให้ aromatase inhibitor ในรูปแบบใดจะมีประสิทธิภาพดีกว่ากัน ทั้งนี้ ควรพิจารณาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากยาร่วมด้วย ยา aromatase inhibitor มีผลทำให้เกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนได้ บางรายอาจเกิดกระดูกหักได้ หากผู้ป่วยมีภาวะกระดูกพรุนอยู่แล้วและมีความเสี่ยงกลับเป็นซ้ำไม่สูงมาก อาจพิจารณาใช้ยา aromatase inhibitor เป็นเวลา 2 ปี และสลับใช้ยา tamoxifen ต่อจนครบ 5 ปี หรือเริ่มการรักษาด้วยยา tamoxifen พร้อมให้การรักษาเรื่องกระดูกพรุนอย่างเต็มที่ และสลับใช้ยา aromatase inhibitor ภายหลัง 2-3 ปีเมื่อสุขภาพกระดูกดีขึ้นก็ได้ ทั้งนี้ ควรทบทวนการให้การรักษาร่วมเพื่อคงสุขภาพกระดูก ดังรายละเอียดในบทที่ 11 “การดูแลรักษาเพื่อสุขภาพกระดูกที่ดีในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็ง”

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีแผนที่จะให้การรักษาเสริมด้วยยากลุ่ม aromatase inhibitor สามารถใช้ยา letrozole หรือ anastrozole หรือ exemestane ก็ได้ ยาททั้งสามชนิดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน และมีผลข้างเคียงคล้ายคลึงกัน ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะปวดเมื่อยตามข้อ กล้ามเนื้อ และภาวะกระดูกบางหรือเกิดกระดูกพรุน มีข้อพึงระวังที่สำคัญมาก คือ การประเมินว่าผู้ป่วยเป็นวัยหมดประจำเดือน ต้องพิจารณาจากภาวะก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยาด้านฮอร์โมน ยาเคมีบำบัดหรือยา tamoxifen อาจมีผลต่อระดับฮอร์โมนของร่างกาย อาจพบการขาดประจำเดือนได้ภายหลังการรับยาดังกล่าว (chemotherapy-induced amenorrhea) ซึ่งอาจมีผลชั่วคราว ในบางกรณี สามารถแยกจากภาวะหมดประจำเดือนอย่างแท้จริงได้ยาก จึงยังไม่ควรพิจารณาให้ยากลุ่ม aromatase inhibitor ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากยา aromatase inhibitor ไม่มีประสิทธิภาพหากเกิดภาวะการทำงานของรังไข่กลับมา (ovarian function recovery) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 32 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดและยา tamoxifen และไม่มีประจำเดือนแล้วภายหลังการรักษาข้างต้น ร่วมกับผลการตรวจระดับฮอร์โมนในเลือดเข้าได้กับช่วงวัยหมดประจำเดือน พบการกลับมาทำงานของรังไข่ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 48 ปี^[9]

มีการศึกษาการใช้ยา aromatase inhibitor นาน 5 ปีภายหลังการใช้ยา tamoxifen นาน 5 ปี พบว่าการให้ยา aromatase inhibitor ต่ออีกเป็นเวลา 5 ปี สามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยโรคสงบถึงร้อยละ 48 และเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมถึงร้อยละ 39 เมื่อเปรียบเทียบกับ การรับการรักษาด้วยยา tamoxifen นาน 5 ปี^[10] โดยมีประโยชน์ในแง่การเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ซึ่งถือว่ามีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา aromatase

inhibitor เป็นการรักษาเสริมเพิ่มเติมภายหลังได้ยาต้านฮอร์โมนเป็นเวลานาน 5 ปี (extended therapy) การศึกษา MA17R ในผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 1,900 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ซึ่งรวมถึงยา aromatase inhibitor นาน 4.5-6 ปี และปลอดภัยขณะที่เข้าร่วมวิจัย แบ่งแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา letrozole และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นเวลาต่อเนื่องอีก 5 ปี พบว่าการให้ยา aromatase inhibitor ต่อเนื่องถึง 10 ปี สามารถลดการเกิดมะเร็งเต้านมที่ด้านมอีกข้างหนึ่งถึงร้อยละ 34 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคด้วย^[11] ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษา NSABP B-42^[12] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาต้านฮอร์โมน อันได้แก่ ได้รับยา aromatase inhibitor นาน 5 ปี หรือได้ยา aromatase inhibitor สลับกับยา tamoxifen รวมเป็นเวลา 5 ปี พบว่าการให้ยา aromatase inhibitor ต่ออีก 5 ปี สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ผู้นิพนธ์มีข้อสังเกตว่า แม้มีประโยชน์ในแง่การเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญ แต่ประโยชน์ทางคลินิกในกลุ่มทั่วไปยังไม่ชัดเจนนัก จะเห็นว่าคุณค่าของค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของ Hazard ratio สำหรับระยะเวลาปลอดโรคเท่ากับ 1 และ 0.999 ในงานวิจัย MA17R และ NSABP B-42 ตามลำดับ^[11,12] นอกจากนี้ การให้ยา aromatase inhibitor ที่นานขึ้นเป็น 10 ปี สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ลงอย่างมีนัยสำคัญ^[11] ซึ่งน่าจะเป็นผลจากผลข้างเคียงต่อกระดูกและข้อ มีโอกาสเกิดกระดูกหักซึ่งเป็นผลจากภาวะกระดูกพรุน ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 0.6-2.4^[13-15] นอกจากผลข้างเคียงต่อกระดูกและข้อแล้ว ยังมีรายงานว่า การให้ยา aromatase inhibitor ยาวนานขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดโรคของระบบไหลเวียนโลหิต และการหยุดยา aromatase inhibitor ก่อนกำหนดด้วย

ระยะเวลาการให้ยา aromatase inhibitor ที่ก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด และมีผลข้างเคียงหรือมีผลต่อคุณภาพชีวิตน้อยที่สุดถือเป็นการรักษาในอุดมคติ จึงมีการศึกษารูปแบบและระยะเวลาการให้ยา aromatase inhibitor ที่แตกต่างกัน ได้แก่ การศึกษา DATA เปรียบเทียบการให้ยา anastrozole นาน 6 ปี หรือ 3 ปี ภายหลังได้รับยา tamoxifen เป็นการรักษาเสริม นาน 2-3 ปี ซึ่งเป็นการให้ยาต้านฮอร์โมนรวม 8-9 ปี หรือ 5-6 ปี พบว่าการให้ยา anastrozole ต่ออีก 6 ปี นำไปสู่อัตราการปลอดโรคที่เวลา 5 ปีที่สูงกว่าเล็กน้อย คือ ร้อยละ 83 เปรียบเทียบกับร้อยละ 79 ในกลุ่มที่ได้รับยา anastrozole ต่ออีก 3 ปี ซึ่งความแตกต่างนี้ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ และพบว่า มีระยะเวลารอดชีวิตไม่แตกต่างกัน^[14] มีการศึกษา IDEAL^[13] และการศึกษา ABCSG6a^[16] เปรียบเทียบระยะเวลาการให้ยา letrozole หรือยา anastrozole เพิ่มเติมหลังจากได้ยาเสริมครบ 5 ปีแรก โดยศึกษาการให้ยาต่อเนื่องอีก 2.5 หรือ 5 ปี พบว่าการให้ยา letrozole หรือ anastrozole เป็นการรักษารวม 7-7.5 ปีหรือ 10 ปี ไม่มีความแตกต่างกัน

อย่างมีนัยสำคัญในการลดการกลับเป็นซ้ำหรือการแพร่กระจาย จากการศึกษาข้างต้น แสดงว่า ประโยชน์ของการใช้ยา aromatase inhibitor นานกว่า 5 ปีค่อนข้างชัดเจน แต่ประโยชน์ของการรักษาดังกล่าวลดลงหลังจากปีที่ 8 เป็นต้นไป ผู้นิพนธ์จึงมีความเห็นว่า ควรให้การรักษาดัวยยาต้านฮอโมนนานเกิน 5 ปี ในรายที่มีความเสี่ยงกลับเป็นซ้ำสูงทุกราย แต่อาจพิจารณาหยุดยาหลังปีที่ 7-8 หากผู้ป่วยมีผลข้างเคียงที่ชัดเจนจากการรักษา โดยไม่เสียประโยชน์ในแง่การควบคุมโรคมะเร็งมากนัก ทั้งนี้ ในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ เช่น กรณีมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้เกิน 4 ต่อมนขึ้นไป หรือก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มาก ควรพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องจนครบ 10 ปี หากไม่มีข้อห้ามและผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี นอกจากนี้ มีการนำเสนอการให้ยา aromatase inhibitor แบบมีช่วงพักในช่วงหลังได้รับยามาแล้ว 5 ปี กล่าวคือมีการให้ยานาน 9 เดือน พัก 3 เดือนในปีที่ 5 ถึงปีที่ 9 และให้ต่อเนื่องในปีที่ 10 พบว่าประสิทธิภาพในแง่การเพิ่มระยะปลอดโรคและระยะเวลารอดชีวิตไม่แตกต่างจากการใช้ยาต่อเนื่องตามมาตรฐาน แต่ลดผลข้างเคียงที่มีผลต่อภาวะทางกายภาพโดยรวม อารมณ์ และการนอน เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาแบบต่อเนื่อง^[17] แต่คงต้องรอผลสรุปจากรายงานเป็นทางการต่อคุณภาพชีวิตในอนาคต ตัวอย่างการพิจารณาการใช้ยาต้านฮอโมนต่อเนื่องตามความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำดังแสดงในตารางที่ 14.1 ทั้งนี้ ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาการรักษาต่อเนื่องในกรณีที่ได้รับยาที่ยับยั้ง CDK4/6 ร่วมด้วย จึงไม่ได้แสดงข้อมูลในตารางนี้

ตารางที่ 14.1 ตัวอย่างการพิจารณาระยะเวลาและรูปแบบการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอโมนตามปัจจัยเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ

กลุ่มผู้ป่วย	การรักษาช่วง 5 ปีแรก		การรักษาต่อเนื่องหลัง 5 ปี
ระยะ T1a/T1bN0 ระยะ T1cN0, เกรด 1 ภาวะก่อนหมดประจำเดือนหรือ หมดประจำเดือน	TAM 5 ปี		ไม่มีประโยชน์ชัดเจน
	TAM 2-3 ปี	AI 2-3 ปี	
	AI 5 ปี		
มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง รักแร้ ภาวะก่อนหมดประจำเดือนและ หมดประจำเดือนภายหลัง	TAM 5 ปี		AI 5 ปี

ตารางที่ 14.1 ตัวอย่างการพิจารณาระยะเวลาและรูปแบบการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนตามปัจจัยเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ (ต่อ)

กลุ่มผู้ป่วย	การรักษาช่วง 5 ปีแรก		การรักษาต่อเนื่องหลัง 5 ปี
มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ยังอยู่ในภาวะก่อนหมดประจำเดือน หรือไม่สามารถทนต่อยา AI	TAM 5 ปี		TAM 5 ปี
ระยะ N0-N1 ภาวะหมดประจำเดือน หรือหมดประจำเดือนหลังได้รับยา TAM	TAM 2-3 ปี	AI 2-3 ปี	AI 2-3 ปี
	AI 5 ปี		
ระยะ N2 ภาวะหมดประจำเดือน หรือหมดประจำเดือนหลังได้รับยา TAM	AI 5 ปี		AI 5 ปี
	TAM 2-3 ปี	AI 2-3 ปี	

T; tumor stage, N; nodal stage, TAM; tamoxifen, AI; aromatase inhibitor

ที่มา: ศุทธิณี อภิธิเมฆินทร์

นอกจากการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนชนิดเดี่ยวซึ่งเป็นมาตรฐานการรักษาตามที่กล่าวข้างต้นแล้ว ในปัจจุบัน มีความพยายามเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้น โดยการนำยากลับที่ยับยั้ง CDK4/6 ซึ่งมีประสิทธิภาพดีมากเมื่อใช้ควบคู่กับยา aromatase inhibitor หรือยา fulvestrant ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมาใช้ในการรักษาเสริม มีการศึกษา MonarchE ศึกษาการรักษาเพิ่มเติมด้วยยา abemaciclib เสริมนาน 2 ปีควบคู่กับยาต้านฮอร์โมนเสริมซึ่งใช้นาน 5-10 ปี เปรียบเทียบการใช้ยาต้านฮอร์โมนชนิดเดี่ยวในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นชนิดที่มีตัวรับ ER แต่ไม่มีตัวรับ HER2 ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ กรณีที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป หรือหากมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองรักแร้ 1-3 ต่อมน จะต้องนับปัจจัยร่วมอีกอย่างน้อยหนึ่งอย่างต่อไปนี้ 1) ขนาดก้อนมะเร็งเต้านมตั้งแต่ 5 ซม. 2) เกรด 3 หรือ 3) ค่า Ki67 ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา abemaciclib มีระยะปลอดโรคที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีผลข้างเคียง เช่น ถ่ายเหลว ภาวะเม็ดเลือดนิวโทรฟิลต่ำ และอ่อนเพลียมากกว่า^[18] อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพของการให้ยา palbociclib ซึ่งเป็นยายับยั้ง CDK4/6 อีกชนิดหนึ่งในการรักษาเสริม พบว่าการให้ยา palbociclib ไม่ได้ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น^[19] มีความเป็นไปได้หลายประการว่าผลการศึกษาของยายับยั้ง CDK4/6 ของทั้งสอง

การศึกษานี้ต่างกัน ได้แก่ ประชากรในการศึกษาของยา abemaciclib มีระยะโรคที่มากกว่า จึงสามารถแสดงความแตกต่างเมื่อได้รับยา abemaciclib เพิ่มเติม ขณะที่การศึกษาของยา palbociclib เป็นการศึกษาในประชากรที่มีการพยากรณ์โรคดีกว่า จึงอาจยังไม่เห็นความแตกต่าง หรืออาจเป็นจากความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดก็เป็นได้ จึงมีการศึกษา PENELOPE-B ได้ประเมินประสิทธิภาพของยา palbociclib ซึ่งใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด ER+/ HER2- ซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดนำหน้าและตามด้วยการผ่าตัด ซึ่งถือว่ามีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง โดยให้ยาต้านฮอร์โมนชนิดเดี่ยวตามมาตรฐาน หรือให้ยา palbociclib ร่วมด้วยเป็นเวลา 1 ปี ผลของการศึกษานี้ไม่เป็นไปในทางเดียวกับการศึกษา MonarchE โดยพบว่าการให้ยา palbociclib เสริมไม่เพิ่มระยะเวลาปลอดโรค หรือระยะเวลารอดชีวิต และมีผลข้างเคียงมากกว่าการใช้ยาต้านฮอร์โมนชนิดเดี่ยว^[20] ผลการศึกษาดังกล่าวอาจเป็นเพราะประชากรใน PENELOPE-B มีความต่างจากประชากรในการศึกษา MonarchE รวมถึงระยะเวลาการให้ยา CDK4/6 inhibitor ที่แตกต่างกัน และระยะเวลาติดตามอาจไม่ยาวนานพอ ทั้งนี้ การใช้ยา CDK4/6 เป็นการรักษาเสริมถือเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาในปัจจุบัน สำหรับการพิจารณาให้ยา abemaciclib เป็นการรักษาเสริม ควรเลือกใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีระยะโรคมะเร็งและลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ตรงกับประชากรจากการศึกษา MonarchE อย่างไรก็ดี ควรติดตามผลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตที่จะแสดงถึงประโยชน์ในแง่ของระยะเวลารอดชีวิตโดยรวม และยังมีประเด็นที่ต้องการการศึกษาต่อไป เช่น หากให้การรักษาเสริมด้วยยา abemaciclib แล้ว ยังมีประโยชน์จากการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนในระยะเวลานานกว่า 5 ปีอย่างชัดเจนหรือไม่ หรือกรณีที่ผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA จะเลือกการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนร่วมกับยา abemaciclib หรือยา olaparib ซึ่งได้ประโยชน์ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน ดูรายละเอียดเพิ่มเติมในบทที่ 15 การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาเคมีบำบัดและยาต้านมะเร็งอื่น

การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopause) หรือวัยใกล้หมดประจำเดือน (perimenopause)

การรักษาด้วยยา tamoxifen เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับฮอร์โมนที่ยังไม่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น ในทศวรรษที่ผ่านมาได้พัฒนาการรักษาให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น โดยการให้การยับยั้งการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน (ovarian function suppression; OFS) ซึ่งมักใช้วิธีการฉีดยากลุ่ม Luteinizing Releasing Hormone Agonist (LHRH-A) ร่วมด้วย อ้างอิงจากการศึกษาต่าง ๆ ในการรักษาเสริม ใช้ยา LHRH agonist ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ มีการศึกษาระยะที่สามซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ ได้แก่ การศึกษา SOFT และ TEXT มีวัตถุประสงค์ของการศึกษาที่คล้ายกัน คือ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการให้ OFS ร่วมกับยา tamoxifen หรือ OFS ร่วมกับยา exemestane โดยกลุ่มควบคุมคือ กลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen เพียงอย่างเดียว^[21-23] ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ OFS ร่วมด้วย ไม่ว่าจะได้ร่วมกับยา tamoxifen หรือยา exemestane มีผู้ป่วยที่ปลอดโรคที่เวลา 8 ปีในสัดส่วนที่สูงกว่า กล่าวคือ ร้อยละ 79, 83 และ 86 ในกลุ่มที่ได้ยา tamoxifen, OFS ร่วมกับยา tamoxifen และ OFS ร่วมกับยา exemestane ตามลำดับ และกลุ่มที่ได้รับ OFS ร่วมด้วยมีระยะเวลารอดชีวิตที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการให้ OFS โดยรวม ในแง่การเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตและระยะปลอดโรคประมาณร้อยละ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับใช้ยา tamoxifen เพียงอย่างเดียว แต่มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น และต้องฉีดยาทุก 4 สัปดาห์ รวมทั้งมีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการศึกษาที่อ้างอิงใช้ยา LHRH agonist ในรูปแบบการฉีดทุก 4 สัปดาห์เป็นหลัก ในเวชปฏิบัติทั่วไป นิยมให้ยา LHRH agonist ในรูปแบบยาฉีดทุก 12 สัปดาห์ เนื่องจากสะดวกในการบริหารยา และบางสถานพยาบาลไม่มียา LHRH agonist ในรูปแบบที่ให้ฉีดทุก 4 สัปดาห์

มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ OFS ร่วมกับยา tamoxifen หรือยา aromatase inhibitor โดย Austrian Breast Cancer Study Group-12^[24] โดยให้หรือไม่ให้ยา zoledronate ร่วมด้วย ลักษณะการศึกษาเป็นแบบ 2X2 พบว่าไม่มีความแตกต่างของระยะเวลาปลอดโรคระหว่างกลุ่มที่ได้กับไม่ได้รับ OFS ร่วมด้วย แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ OFS ร่วมกับยา tamoxifen มีระยะเวลารอดชีวิตที่ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยา OFS/ aromatase inhibitor เล็กน้อย ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายเหตุผลของสิ่งตรงพบบดังกล่าวได้นัก แต่มีความเป็นไปได้ว่าเป็นเพราะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย OFS/ aromatase inhibitor มีผลข้างเคียงด้านระบบไหลเวียนโลหิตมากกว่า

ในเวชปฏิบัติทั่วไป ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีความเสี่ยงกลับเป็นซ้ำสูงและได้รับยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด ซึ่งยาเคมีบำบัดมีผลต่อการทำงานของรังไข่ บางรายอาจเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนเร็วขึ้น หรือบางรายเกิดภาวะหมดประจำเดือนชั่วคราว ซึ่งเป็นผลจากยาเคมีบำบัดร่วมกับยาต้านฮอโมน การให้ OFS เพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่ได้ประโยชน์เพิ่มมากนัก จึงมีการศึกษาการใช้ OFS ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีอายุต่ำกว่า 45 ปีที่ยังมีประจำเดือนหลังรับยาเคมีบำบัดหรือกลับมามีประจำเดือน หรือพบการกลับมาของการทำงานของรังไข่ภายในระยะเวลา 2 ปี หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยา tamoxifen ต่อชนิดเดียว หรือได้รับยา tamoxifen ร่วมกับ OFS พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ OFS ร่วมด้วยมีอัตราการปลอดโรคที่เวลา 5 ปี เท่ากับร้อยละ 91 เทียบกับร้อยละ 87.5 ในกลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen เพียงชนิดเดียว ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ^[25] การศึกษานี้แสดงถึงประสิทธิภาพของการเพิ่ม OFS ที่มีการบริหารยาอีกรูปแบบหนึ่ง คือ การให้ OFS ในรายที่กลับมามีประจำเดือนหรือระดับฮอโมนในเลือดเข้าได้กับวัยก่อนหมดประจำเดือน โดยไม่จำเป็นต้องให้ยา LHRH agonist ในรายที่เกิดภาวะ chemotherapy induced amenorrhea ตั้งแต่แรกก็ได้

คำแนะนำจาก American Society of Clinical Oncology เสนอให้ใช้การรักษาด้วย OFS ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งอาจให้ควบคู่กับยา tamoxifen หรือยา กลุ่ม aromatase inhibitor ก็ได้ ทั้งนี้ อาจให้ตั้งแต่แรก หรือให้ OFS เพิ่มหากผู้ป่วยกลับมามีประจำเดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดหรือติดตามแล้วผลเลือดกลับมาเข้าได้กับภาวะก่อนหมดประจำเดือนก็ได้

การใช้ยา aromatase inhibitor ในกรณีที่ผู้ป่วย หมดประจำเดือนภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด

การตัดสินใจว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประจำเดือนภายหลังรับยาเคมีบำบัดเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนนั้น สามารถทำได้ยากและมีความไม่แน่นอน อาจมีผลเสียหากผู้ป่วยที่ยังสร้างฮอโมนเอสโตรเจนจากรังไข่ได้บางส่วนหรือรังไข่สร้างฮอโมนเพิ่มขึ้นในภายหลังจากฟื้นจากผลของยาเคมีบำบัดได้รับการรักษาด้วยยา aromatase inhibitor เป็นการรักษาสริม ทำให้ประสิทธิภาพของยา aromatase inhibitor ด้อยลง การตรวจเลือดหาระดับฮอโมน gonadotropin หรือระดับเอสโตรเจนเพื่อตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายนั้นเข้าสู่ภาวะการหมดประจำเดือนอย่างแท้จริงก็มีข้อจำกัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือได้รับยา tamoxifen หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ได้รับยา tamoxifen จะมีระดับเอสโตรเจนในเลือดสูงมากได้ ซึ่งมีระดับสูงกว่าในภาวะปกติที่ไม่ได้ใช้ยา tamoxifen ทำให้อาจเข้าใจว่าผู้ป่วย

รายนั้น ๆ ยังไม่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนได้ ในทางกลับกัน หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับยา tamoxifen มีระดับฮอร์โมน FSH หรือ LH ลดลง อีกนัยหนึ่งคือทำให้มีระดับฮอร์โมน FSH หรือ LH ไม่สูงเท่าที่ควรจะเป็น ทำให้ดูเหมือนว่ายังไม่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนได้ แต่ยา tamoxifen ไม่มีผลต่อระดับเอสโตรเจนในเลือดของหญิงวัยหมดประจำเดือน จึงจะยังพบว่าระดับฮอร์โมน เอสโตรเจนต่ำ^[26] จะเห็นว่าระดับฮอร์โมนเพศหญิงไม่สามารถบ่งบอกถึงสถานะของวัยหมด ประจำเดือนของหญิงที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือยา tamoxifen มาก่อนได้อย่าง แม่นยำ

มีการศึกษาชื่อ DATA ศึกษาการให้ยาต้านฮอร์โมนเสริมด้วยยา tamoxifen นาน 2-3 ปี ตามด้วยยา anastrozole ประชากรในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐานของอายุคือ 50 ปี พบว่า ร้อยละ 12 ของผู้ป่วยมีการทำงานของรังไข่ฟื้นตัวภายในเวลา 30 เดือน โดยพบระดับฮอร์โมน เอสโตรเจนสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อแยกตามอายุพบว่า พบภาวะนี้ร้อยละ 25 และร้อยละ 5 ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี และมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ตามลำดับ^[27] การศึกษานี้เป็นไปใน ทิศทางเดียวกับอีกการศึกษาที่ทำในประชากรที่คล้ายกัน แต่ได้รับยา exemestane ซึ่งเป็นยา aromatase inhibitor อีกชนิดหนึ่ง^[9] จะเห็นว่าควรระมัดระวังในการให้การรักษาด้วยยา aromatase inhibitor ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนภายหลังรับยาต้านมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะ อย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 50 ปี และควรติดตามระดับเอสโตรเจนเป็นระยะ

การรักษาหน้าด้วยยาต้านฮอร์โมนก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant hormonal therapy)

การรักษาด้วยยานำหน้าการผ่าตัดเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มี ขนาดก้อนเนื้ออกใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร หรือพบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ หรือ กรณีที่ก้อนมีขนาดเล็กกว่านั้นแต่ต้องการลดขนาดก้อนเพื่อหวังผลการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ทั้งนี้การรักษาด้วยยาที่เป็นมาตรฐานนำหน้าการผ่าตัด คือ การให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งประกอบด้วย ยากลุ่ม anthracycline และยากลุ่ม taxane ซึ่งมีโอกาสเกิดการตอบสนองทางพยาธิวิทยา อย่างสมบูรณ์ (pathological complete response; pCR) ถึงประมาณร้อยละ 26^[28] ซึ่งกรณี ที่ก้อนมะเร็งมีการแสดงออกของ HER2 ร่วมด้วย การให้ยา anti-HER2 ร่วมด้วย โดยใช้พร้อมกับ ยา docetaxel หรือ paclitaxel สามารถเพิ่มการตอบสนองแบบ pCR ได้ถึงร้อยละ 60^[29] เมื่อ ติดตามในระยะยาว พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองแบบ pCR มีการพยากรณ์โรคที่ดีมาก

การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนนำหน้าการผ่าตัดถือเป็นการรักษาทางเลือกหนึ่ง โดย ธรรมชาติของโรคมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับฮอร์โมนตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือมีอัตรา pCR

ต่ำกว่ากรณีที่ไม่มีการรับฮอร์โมนหรือมะเร็งเต้านมชนิด HER2 แต่ก็มีผลการพยากรณ์โรคที่ดีแม้ว่าจะไม่ได้การตอบสนองถึง pCR เนื่องจากการใช้ยาต้านฮอร์โมนซึ่งมีประสิทธิภาพดีมากในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด luminal จึงสามารถควบคุมโรคได้ดีมาก ลดการเป็นซ้ำและเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ แต่โดยทั่วไปนิยมให้ยาเคมีบำบัดนำหน้าหากไม่มีข้อห้ามเนื่องจากพบการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเร็วกว่าการใช้ยาต้านฮอร์โมน อย่างไรก็ตาม การใช้ยาต้านฮอร์โมนเป็นการรักษานำหน้าก็มีโอกาสที่ก่อนยุบได้ดีเช่นกัน ถือเป็นทางเลือกหนึ่งโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีโอกาสตอบสนองได้ดี เช่น มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนในระดับสูง อยู่ในวัยหมดประจำเดือน และมีสภาพร่างกายไม่แข็งแรงนัก มีโรคร่วมซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดของการรับยาเคมีบำบัด เช่น โรคหัวใจ หรือเบาหวานซึ่งมีอาการชาร่วมด้วย ในกรณีที่เลือกให้ยาต้านฮอร์โมนนำหน้าการผ่าตัด แนะนำยาในกลุ่ม aromatase inhibitor เพราะตอบสนองถึงร้อยละ 60 ซึ่งเหนือกว่ายา tamoxifen และมีอัตราการตอบสนองทางคลินิกไม่ต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากนัก^[30] โดยทั่วไปมักให้การรักษานำหน้าด้วยยาต้านฮอร์โมนในระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน พบว่าหลังได้รับยา aromatase inhibitor มักพบ Ki67 ในระดับที่ลดลง ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดหลังการรักษานำหน้าเป็นปัจจัยที่บอกการพยากรณ์โรคที่สำคัญ หากไม่พบเซลล์มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง หรือมี Ki67 ที่ต่ำลง หรือพบขนาดก้อนมะเร็งเล็กลงเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ดีในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด ER+/HER2- ที่ได้รับการรักษานำหน้าด้วยยาต้านฮอร์โมน ขณะที่อัตรา pCR และโรคที่เหลืออยู่หลังการรักษานำหน้าจากการตรวจทางพยาธิวิทยา (residual disease burden) ไม่ถือเป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด luminal ที่ไม่มีการแสดงออกของ HER2 ที่มีความแม่นยำ^[31]

ปัจจุบัน มีการนำยาในกลุ่มที่ยับยั้ง CDK4/6 มาใช้ร่วมกับยาต้านฮอร์โมนในการรักษานำหน้าก่อนผ่าตัดมาศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยอ้างอิงจากผลการศึกษาในโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ซึ่งการใช้ยาดังกล่าวเพิ่มอัตราการตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญ และยาในกลุ่มที่ยับยั้ง CDK4/6 ทำให้ลดการเจริญของเซลล์มะเร็ง ลด proliferation index^[32] แต่คงต้องรอผลการศึกษาทางคลินิกในระยะยาวต่อไป

บทสรุป

การให้ยาต้านฮอร์โมนเป็นเวลา 5 ปี ถือเป็นการรักษาเสริมพื้นฐานในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน แนะนำพิจารณาให้ยาต้านฮอร์โมนนานขึ้นเป็น 7-10 ปีในรายที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ เช่น มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ เป็นต้น จากคำแนะนำของ American Society of Clinical Oncology แนะนำให้พิจารณาใช้การรักษาต่อภายหลัง 5 ปี หากมีขนาดก้อนมากกว่า 2 เซนติเมตรขึ้นไป หรือมีขนาดระหว่าง 1-2 เซนติเมตร ร่วมกับมีความเสี่ยงสูง นอกจากนี้มีทางเลือกของการให้การรักษาเสริมด้วยยา abemaciclib เป็นเวลา 2 ปีร่วมกับยา aromatase inhibitor ในรายที่มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำสูง ทั้งนี้ ควรพิจารณาระยะเวลาการรักษาเสริมเป็นราย ๆ โดยคำนึงถึงความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ ผลข้างเคียง คุณภาพชีวิต และความต้องการของผู้ป่วย โดยพิจารณาแบบองค์รวม

เอกสารอ้างอิง

1. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
2. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771-84.
3. Wangchinda P, Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1):223.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16.
5. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30(11):1776-83.
6. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11(12): 1135-41.
7. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
8. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-57.
9. Guerrero A, Gavilá J, Folkerd E, Ortiz B, Martínez F, García A, et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann Oncol* 2013;24(3):674-9.

10. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30(7):718-21.
11. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375(3):209-19.
12. Schleicher SM, Dickler MN. Extended adjuvant aromatase inhibitor therapy in post-menopausal women. *Curr Breast Cancer Rep* 2017;9(4):236-41.
13. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018;110(1).
14. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1502-11.
15. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):88-99.
16. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24):1845-53.
17. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):127-38.
18. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38(34):3987-98.
19. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol* 2022;40(3):282-93.

20. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518-30.
21. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436-46.
22. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(2):107-18.
23. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2221-31.
24. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26(2):313-20.
25. Kim HA, Lee JW, Nam SJ, Park BW, Im SA, Lee ES, et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38(5):434-43.
26. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1283-97.
27. van Hellemond IEG, Vriens IJH, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, Seynaeve CM, et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12).
28. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4165-74.

29. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32.
30. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(11):1477-86.
31. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1049-60.
32. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4055-65.

บทที่ 15 การรักษาโรคมะเร็งเต้านม ระยะต้นด้วยยาเคมีบำบัดและ ยาต้านมะเร็งอื่น Chemotherapy and other systemic cancer therapy for early breast cancer

ศุภินี อภิธิเมขินทร์

การรักษาเสริมหรือการรักษานำหน้าด้วยยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดได้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมโรค ลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ และเพิ่มระยะเวลาปลอดโรค รวมทั้งเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย การรักษาด้วยยามุ่งเป้าต่อ Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) มีประโยชน์เฉพาะในโรคมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับของ HER2 บทความนี้จะกล่าวถึงการใช้ยาเคมีบำบัด ยา anti-HER2 และยากกลุ่มอื่น ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งได้แก่ ยายับยั้งเอนไซม์ Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) สำหรับการรักษาต่อเนื่องกรณียีน BRCA กลายพันธุ์ และยาภูมิคุ้มกันบำบัดสำหรับการรักษา มะเร็งเต้านมชนิด triple-negative โดยกล่าวถึงการรักษาเสริมด้วยยาต้านมะเร็ง (adjuvant systemic therapy) เพื่อหวังผลการกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจหลงเหลืออยู่ (micro-metastasis) และการรักษาด้วยยานำหน้าการผ่าตัด (neoadjuvant systemic therapy) หวังผลให้ก้อนมะเร็งตอบสนอง และรักษาภาวะ micro-metastasis ตั้งแต่เริ่มต้น ทั้งนี้ บทนี้ไม่ได้กล่าวถึงการรักษาเสริมด้วยยาด้านฮอร์โมน ซึ่งแนะนำให้ภายหลังได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดครบถ้วนแล้ว โดยให้ร่วมกับยาด้าน HER2 กรณีที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับ estrogen และ HER2 ดังรายละเอียดในบทที่ 14 "การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยยาฮอร์โมนบำบัด"

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy)

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัดมีข้อบ่งชี้คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีขนาดเนื้องอกขนาดเกิน 0.5 เซนติเมตร หรือโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมนหรือเป็นชนิดที่มีการแสดงออกของ HER2 ในกรณีที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับฮอร์โมน (luminal tumor) ยาหลักที่สำคัญ คือ ยาต้านฮอร์โมน ยาเคมีบำบัดช่วยลดโอกาสกลับเป็นซ้ำเพิ่มเติมจากการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวในสัดส่วนที่แตกต่างกัน ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยง ซึ่งได้แก่ ระยะโรค ปริมาณของการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน และการแสดงออกของ HER2 ร่วมด้วย รวมถึงผลตรวจทางพยาธิวิทยาอื่น ได้แก่ Ki67 หรือการตรวจทางโมเลกุล เช่น การตรวจ OncotypeDx[®] ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเต้านมชนิด luminal ชนิดที่ไม่แสดงออกของ HER2 ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ควรพิจารณาการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด ตามด้วยการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนหลังได้รับยาเคมีบำบัดครบ

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำที่ควรได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการให้ยาต้านฮอร์โมน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองจำนวน 4 ต่อมนขึ้นไป รายที่มีก้อนมะเร็งแบบ luminal B ซึ่งมีตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor; PR) ระดับต่ำกว่าร้อยละ 20 หรือมี proliferation index หรือ Ki67 สูง (เกินร้อยละ 20) หรือมี recurrence score จากการตรวจทางโมเลกุลสูงกว่าเกณฑ์ กล่าวคือผู้ป่วยที่มี recurrence score (RS) จากการตรวจ OncotypeDx[®] เกิน 26 หรือพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดโดยคำนึงถึงประโยชน์และความเสี่ยงของการรับยาเคมีบำบัดในกรณีที่เป็นหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มี RS อยู่ระหว่าง 16-25^[1] ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งแสดงออก HER2 ร่วมด้วย ควรพิจารณาการให้การรักษาด้วยยาต้าน HER2 ร่วมด้วย ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพและมีที่ใช้ในการรักษาเสริมสำหรับโรคมะเร็งเต้านมหลังผ่าตัดประกอบด้วยยากลุ่ม anthracycline และยากลุ่ม taxane เป็นสำคัญ ตารางที่ 15.1 แสดงสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยทางคลินิกในการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะต้น ขนาดยาการบริหารยาและจำนวนรอบของการรักษา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอ้างอิงจากการศึกษาเชิงประจักษ์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะต้นที่แสดงประโยชน์ของการรักษา อนึ่ง การแบ่ง generation ของยาเคมีบำบัด อ้างจาก website Adjuvant! ซึ่งใช้ในการบอกประโยชน์ของยาเคมีบำบัดโดยประเมินจากความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ จากระยะโรคและ biomarkers ของก้อนมะเร็งเต้านม

ตารางที่ 15.1 ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดที่อ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์
แบ่งตาม Adjuvant!^[2]

ยุคของยา เคมีบำบัด	สูตรยาเคมีบำบัด	การกระจายไป ต่อมน้ำเหลือง	ระยะเวลาปลอด โรค		ระยะเวลารอด ชีวิตโดยรวม	
			HR	p	HR	p
รุ่นแรก (ลดอัตราการตาย ประมาณร้อยละ 35 เทียบ กับไม่ใช้ยา เสริม)	CMF vs none ^[3]	มี	0.71	0.005	0.79	0.04
	CMF vs none ^[4]	ไม่มี	0.65	0.001	0.64	0.03
	AC vs CMF ^[5,6]	มี	NA	0.5	NA	0.8
	AC vs CMF ^[7]	ไม่มี	NA	0.9	NA	0.4
	FEC50+Tam vs Tam ^[8]	มี	0.46	0.0008	0.65	0.07
รุ่นที่สอง (ลดอัตราการตาย ประมาณร้อยละ 20 เทียบ กับยาชุดแรก)	FEC100 vs FEC50 ^[9]	มี	0.63	0.02	0.45	0.005
	ACx4-Tx4 vs ACx4 ^[10]	มี	0.83	0.002	0.82	0.006
	ACx4-Tx4 vs ACx4 ^[11]	มี	0.83	0.006	0.93	0.46
	DCx4 vs ACx4 ^[12]	ไม่มีหรือมีไม่เกิน 3 ต่อมน้ำ	0.74	0.033	0.69	0.032
	Ex4-CMFx4 vs CMFx6/8 ^[13]	ไม่จำกัด	0.69	<0.001	0.67	<0.001

ตารางที่ 15.1 ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดที่อ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์
แบ่งตาม website Adjuvant! (ต่อ)

ยุคของยา เคมีบำบัด	สูตรยาเคมีบำบัด	การกระจายไป ต่อมน้ำเหลือง	ระยะเวลาปลอด โรค		ระยะเวลารอด ชีวิตโดยรวม	
			HR	p	HR	p
รุ่นที่สาม (ลดอัตราการตาย ประมาณร้อยละ 20 เทียบ กับยาชุดที่ สอง)	DAC vs FAC ^[14]	มี	0.8	0.004	0.74	0.002
	DAC vs FAC ^[15]	ไม่มี	0.68	0.01	0.76	0.29
	FEC-D vs FEC ^[16,17]	มี	0.85	0.036	0.75	0.007
	FEC-weekly T vs FEC ^[18]	มี	0.77	0.022	0.78	0.11
	AC-T q3wk vs AC-T q2wk ^[19]	มี	0.8	0.01	0.85	0.04
	AC-T vs AC-weekly T ^[20]	มี	0.84	0.011	0.87	0.09
	AC-D vs DAC ^[21]	มี	0.79	0.001	0.86	0.054
	AC-D vs AD ^[21]		0.8	0.001	0.83	0.03

CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; AC: doxorubicin, cyclophosphamide; FEC50: epirubicin (50 mg/m²), 5-fluorouracil, cyclophosphamide; FEC100: epirubicin (100 mg/m²), 5-fluorouracil, cyclophosphamide; DC: docetaxel, cyclophosphamide; FAC: 5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; DAC: docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide; T: paclitaxel; D: docetaxel; AD: doxorubicin, docetaxel; E: epirubicin; q3wk: every 3 weeks; q2wk: every 2 weeks; HR: hazard ratio; p: p-value; NA: not available; p: p-value ดัดแปลงจาก BMC Med. 2015;13:195^[2]

ที่มา: ดัดแปลงจาก BMC Med. 2015;13:195 ภายใต้ลิขสิทธิ์แบบเปิด (open access) โดยได้รับอนุญาตตามเงื่อนไข CC BY



SIRIRAJ
BOOKS



OokBee



mEb
mobile e-books

"ซื้อหนังสือ
ในรูปแบบ e-book ได้แล้ววันนี้"



สำนักพิมพ์ศิริราช สังกัดงานวิชาการ สำนักงานคณบดี

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

2 ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

โทรศัพท์ 0-2419-2858

E-mail: sirirajbooks@gmail.com

Website: www.sirirajbooks.com

ISBN 978-616-8201-33-6



9 786168 201336

ราคา 1,200 บาท