



Systemic cancer therapy





มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา

Systemic cancer therapy



ศุทธิณี อธิเมฆินทร์ | บรรณาธิการ



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

I 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 อธิเมฆินทร์ ที่มีความตั้งใจ มุ่งมั่น พยายามในการศึกษาค้นคว้า เป็นบรรณาธิการในการจัดทำหนังสือที่มีคุณภาพ รวมทั้งขอขอบคุณที่ให้เกียรติในการเขียนคำนิยม ผู้เขียนเชื่อว่าหนังสือเล่มนี้จะมีคุณค่าและสามารถใช้อ้างอิงได้ในวงการแพทย์ที่รักษาโรคมะเร็ง

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจรรวณ 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 แพทย์หญิงจรรวรณ์ เอกวัลลภ อาจารย์ผู้เป็นที่เคารพ



ของวงการอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ที่ได้เขียนคำนิยมสำหรับหนังสือเล่มนี้ และขอขอบพระคุณ คณะผู้ทรงคุณวุฒิที่กรุณาทบทวน แก้ไข และให้คำแนะนำเพื่อพัฒนาให้หนังสือเล่มนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

สุดท้ายนี้ผู้ประพันธ์ขอขอบพระคุณคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และสำนักพิมพ์ศิริราช (กองทุนโครงการตำราศิริราชในศิริราชมูลนิธิ) ที่ให้การสนับสนุน ให้โอกาสอันดียิ่ง และอนุญาตให้ตีพิมพ์เผยแพร่หนังสือเล่มนี้

ศุภธินี อธิเมธินทร์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

รายนามคณะกรรมการ สำนักพิมพ์ศิริราช

รองคณบดี คนที่ 1 และผู้อำนวยการโรงเรียนแพทย์ศิริราช ศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีรวัชชัย อัครวิพุธ	ที่ปรึกษา
รองคณบดีฝ่ายวิชาการ ศาสตราจารย์ นายแพทย์อาศิส อุณนະนันท์	ประธานกรรมการ
หัวหน้าสถาบันเทคโนโลยีการศึกษแพทยศาสตร์ อาจารย์ ดร.โสภิตา สุดมโท	รองประธานกรรมการ
บรรณาธิการ Siriraj Medical Journal ศาสตราจารย์ นายแพทย์พรพรหม เมืองแมน	กรรมการ
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพรพิมพ์ กอแพร่พงศ์	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดาราวรรณ วนะชีวนาวัน	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประสงค์ ตันมหาสมุทร	กรรมการ
อาจารย์ นายแพทย์เอกเกษม วาณิชเจริญกุล	กรรมการ
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายการคลัง คุณณัฐวสา สันจิตโต	กรรมการ
ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายวิชาการ รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงอรุโณทัย ศิริอัสวกุล	กรรมการและเลขานุการ
คุณปิยะนุช เป้าช้าง	ผู้ช่วยเลขานุการ
คุณยุพา ประไพพงษ์	ผู้ช่วยเลขานุการ
คุณอมรรัตน์ แสงแก้ว	ผู้ช่วยเลขานุการ



รายนามผู้นิพนธ์

| คงข ววงศ์ไกรศรี

อาจารย์
สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| จอมจิตต์ จันทร์ศมี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์
สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| พสวจน์ เปรมโยธิน

ผู้ช่วยศาสตราจารย์
สาขาโศชนาการคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| ลักษมนต์ ธรรมลิขิตกุล

อาจารย์
สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ

รองศาสตราจารย์
สาขาอายุรศาสตร์ปจฉิมวัย ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| ศุภรณี อัครเมฆินทร์

รองศาสตราจารย์

สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| สรีนาก สรีนทร์วรวงค์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| อัญชนา สุรอมรรตน์

อาจารย์

สาขาอายุรศาสตร์ปจฉิมวัย ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

| อัสรินทร์ ธนบุญวัฒน์

รองศาสตราจารย์

หน่วยผู้มีบุตรยาก 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 สุรอมรรรัตน์, 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 ศุภินี อธิเมฆินทร์	347
บทที่ 18	การรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะต้นด้วยยา Systemic therapy for non-metastatic non-small cell lung cancer ศุภินี อธิเมฆินทร์	373
บทที่ 19	การรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่มียีนก่อมะเร็งเปลี่ยนแปลง Systemic therapy for metastatic non-small cell lung cancer with oncogenic driver alterations ลักษณะันต์ ธรรมลิขิตกุล	391
บทที่ 20	การรักษาด้วยยาสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ยีนไม่เปลี่ยนแปลง Systemic therapy in metastatic non-small cell lung cancer without driver mutation ลักษณะันต์ ธรรมลิขิตกุล	423
บทที่ 21	การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นด้วยยา Systemic therapy for early colorectal cancer ศุภินี อธิเมฆินทร์	457
บทที่ 22	การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายด้วยยา Systemic therapy for metastatic colorectal cancer ศุภินี อธิเมฆินทร์	479
บทที่ 23	การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยยา Systemic therapy in liver cancers จอมจิตต์ จันทรัมย์	507
บทที่ 24	การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอด้วยยา Systemic therapy in head and neck cancers ศุภินี 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	ตัวอย่างตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ใช้ทางคลินิกในการพยากรณ์การตอบสนองต่อยามุ่งเป้า	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 และยามุ่งเป้าที่ใช้บ่อยทางคลินิก	136
ตารางที่ 6.2	การป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อผิวหนังจากยาเคมีบำบัด และยามุ่งเป้า	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	ตัวอย่างการพิจารณาระยะเวลาและรูปแบบการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนตามปัจจัยเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ	292
ตารางที่ 15.1	ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดที่อ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ แบ่งตาม Adjuvant!	307
ตารางที่ 15.2	ตัวอย่างการศึกษาที่ใช้ยาต้าน HER2 เป็นการรักษาหน้าและผลลัพธ์ด้านการตอบสนอง	319
ตารางที่ 16.1	ตัวอย่างการศึกษาและผลการศึกษาของการใช้ยา aromatase inhibitor ร่วมกับยายับยั้ง CDK4/6 เป็นการรักษาลำดับแรก	336
ตารางที่ 16.2	ตัวอย่างการศึกษาและผลการศึกษาของการใช้ยา fulvestrant ร่วมกับยายับยั้ง CDK4/ 6 เป็นการรักษาหลังติดต่อยา 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 รุ่นที่สอง กับยาด้าน 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 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย 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 การรักษาลำดับแรกและลำดับที่สองสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่มีความผิดปกติของยีนที่จำเพาะ	411
ตารางที่ 20.1	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	429
ตารางที่ 20.2	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กชนิดไม่ใช่ squamous ระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	435
ตารางที่ 20.3	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด squamous ระยะแพร่กระจาย ที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรก	436
ตารางที่ 20.4	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย 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	สูตรยารักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ไข้อยู่	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

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยา |

Systemic cancer therapy

ส่วนที่ 1

หลักการของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา

Principle of systemic cancer therapy

บทที่ 1 บทนำ
Introduction

บทที่ 2 ยาเคมีบำบัด
Chemotherapy

บทที่ 3 ยาฮอร์โมนบำบัด
Hormonal therapy

บทที่ 4 ยามุ่งเป้า
Targeted therapy

บทที่ 5 ยาภูมิคุ้มกันบำบัด
Cancer immunotherapy





บทที่ 1 บทนำ

Introduction

ศุภรินทร์ อภิธิเมฆินทร์

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยามีความก้าวหน้าขึ้นเป็นอย่างมากในทศวรรษที่ผ่านมา มีการพัฒนาสูตรยาเคมีบำบัดซึ่งใช้รักษาโรคมะเร็งมาเป็นเวลายาวนาน ยาเคมีบำบัดมุ่งทำลายเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเป็นสำคัญ สามารถก่อให้เกิดการตอบสนองหรือลดขนาดก้อนมะเร็งได้อย่างรวดเร็ว โรคมะเร็งชนิดที่ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด เช่น โรคมะเร็งเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell tumor) หรือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว หรือโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยสามารถมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว และสามารถหายขาดได้ด้วยยาเคมีบำบัด แต่ยาเคมีบำบัดไม่ได้ออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อกลไกสำคัญของการเจริญในโรคมะเร็งนั้น ๆ ในช่วงเวลาต่อมา มีการค้นพบกลไกการเกิดและการเจริญของโรคมะเร็งอย่างเฉพาะเจาะจงมากขึ้น นำไปสู่การพัฒนายามุ่งเป้าซึ่งมุ่งออกฤทธิ์ต่อกลไกหลักที่ส่งผลต่อการเจริญของมะเร็ง แต่ส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติไม่มาก ทำให้ลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และทำให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างมากเนื่องจากการออกฤทธิ์ของยามุ่งเป้าต่อกลไกที่ตรงกับพยาธิกำเนิดของมะเร็งอย่างจำเพาะ นอกจากนี้ การค้นพบพยาธิกำเนิดของมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งทำงานอย่างไม่สมบูรณ์ นำไปสู่การพัฒนาที่กระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกันของร่างกายที่บกพร่อง ซึ่งต่อมาพบว่ายากระตุ้นภูมิคุ้มกันหรือยาภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นยากลุ่มหนึ่งที่มีประสิทธิภาพดีต่อโรคมะเร็งหลากหลายชนิด และมีข้อบ่งชี้มากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน ความรู้เกี่ยวกับการกำเนิดและการเจริญของโรคมะเร็งมีความสำคัญในการศึกษาและการเลือกใช้ยาต้านมะเร็งอย่างเหมาะสมต่อโรคมะเร็งแต่ละชนิด โดยพิจารณาถึงชนิดย่อยของโรคมะเร็ง ระยะของโรค และลำดับการรักษา โดยอาศัยความรู้ทางโมเลกุลประกอบกับอ้างอิงการใช้ยาตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางคลินิก

กระบวนการเกิดโรคมะเร็งเป็นกระบวนการที่ประกอบด้วยหลายขั้นตอน (multi-step carcinogenesis) เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมของเซลล์ปกติหลายครั้ง นำไปสู่การเจริญของเซลล์ที่ผิดปกติ เซลล์ร่างกายปกติมีสัญญาณกระตุ้นการเจริญหรือแบ่งตัว (mitogenic growth signal) ทำให้เซลล์เปลี่ยนจากภาวะสงบเข้าสู่ภาวะทำงาน (active) เมื่อมีความผิดปกติ

ของยีนก่อมะเร็ง (oncogene) ทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการส่งสัญญาณดังกล่าวอย่างต่อเนื่องแม้ว่าไม่มีตัวกระตุ้นที่เหมาะสมดังเช่นภาวะปกติ (self-sufficiency in growth signals) ความผิดปกติของ oncogene กระตุ้นกระบวนการนี้ เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณตั้งแต่นอกเซลล์ (extracellular signals) การส่งสัญญาณเข้าเซลล์ (transcellular signals) เช่น การเพิ่มการแสดงออกของตัวรับที่ผิวเซลล์ (overexpression of cell surface receptor) หรือการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signals) ที่พบได้บ่อย คือ การกระตุ้นสัญญาณที่เกิดขึ้นที่ cytoplasm อย่างต่อเนื่องโดยไม่ต้องอาศัย ligand หรือสัญญาณกระตุ้นเช่นเดียวกับภาวะปกติ

ในภาวะปกติมีกลไกในการควบคุมการเจริญของเซลล์ ทำหน้าที่ควบคุมให้เซลล์เข้าสู่ภาวะสงบอย่างเหมาะสม และยับยั้งกระบวนการกระตุ้นการเจริญของเซลล์ดังกล่าวข้างต้นอย่างสมดุล อาศัยตัวยับยั้งสัญญาณที่อยู่นอกเซลล์ รวมถึงตัวรับที่ผิวเซลล์ด้วย โดยมีการส่งสัญญาณเข้าสู่ภายในเซลล์เพื่อยับยั้ง intracellular proliferation signal การทำงานนี้อาศัยยีนยับยั้งมะเร็ง (tumor suppressor gene) เป็นสำคัญ ตัวอย่างที่สำคัญ คือ ยีน Retinoblastoma (*Rb*) ซึ่งสัมพันธ์กับการดำเนินไปของวัฏจักรเซลล์ โดยยีน *Rb* ทำให้การทำงานของ transcription factors (E2F) เปลี่ยนแปลง ยีน *Rb* ควบคุมไม่ให้เซลล์เปลี่ยนจากระยะ Gap 1 (G1) ของวัฏจักรเซลล์เข้าสู่ระยะ Synthesis (S) จึงควบคุมไม่ให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ การปลดปล่อยหรือการไม่ทำงานของเส้นทางที่อาศัยยีน *Rb* ทำให้ E2F เป็นอิสระและสามารถกระตุ้นให้เซลล์เข้าสู่ระยะของการแบ่งตัว และเกิดการเจริญของมะเร็งได้

นอกจากกลไกหลักของการเกิดและการเจริญของมะเร็งข้างต้นแล้ว คุณสมบัติของเซลล์มะเร็งที่จำเป็นอื่น ๆ ได้แก่ ความสามารถในการหลีกเลี่ยงกระบวนการสลายตัว (evading apoptosis) ซึ่งเป็นผลจากการการสร้าง IGF survival factor, การแบ่งตัวอย่างไม่สิ้นสุด (limitless replicative potential) และการสร้างหลอดเลือดอย่างต่อเนื่อง (sustained angiogenesis)^[1] ซึ่งในภาวะปกติจะมีกระบวนการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดอย่างสมดุลผ่านการกระตุ้นและการยับยั้งโดยอาศัยสัญญาณจาก growth factor จับกับตัวรับ tyrosine kinase ที่ผิวเซลล์ endothelium กระตุ้นการสร้างหลอดเลือด ขณะที่สัญญาณผ่านตัวรับ Integrin ทำหน้าที่ยับยั้งอย่างเหมาะสม ปัจจุบันมีการใช้ยาที่มุ่งยับยั้งกลไกนี้อย่างแพร่หลาย ซึ่งกล่าวในรายละเอียดในบทที่ 4 ยาพุ่งเป้า (targeted therapy) นอกจากนี้ การเกิดมะเร็งลุกลามหรือแพร่กระจายต้องอาศัยคุณสมบัติของ tissue invasion และ metastasis ซึ่งกระบวนการเกิดมีความซับซ้อน ซึ่งยังไม่มียาที่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเฉพาะเจาะจง

กลไกที่เกี่ยวข้องกับการไม่คงตัวของสารพันธุกรรม (genome instability) เป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญในการควบคุมให้เกิดการทำงานของสารพันธุกรรมอย่างถูกต้องและ DNA แบ่งตัวตามต้นแบบ ทำหน้าที่คล้ายยามที่ตรวจหาความผิดปกติและดำเนินการแก้ไขหากพบความผิดปกติ (DNA repair system) ปัจจุบัน มียาที่มุ่งเป้าออกฤทธิ์ที่กลไกนี้ได้แก่ ยายับยั้ง PARP (PARP inhibitor) ซึ่งมีประโยชน์ในการรักษาโรคมะเร็งหลากหลายชนิด และมีข้อบ่งชี้มากขึ้นในปัจจุบัน ดังรายละเอียดในบทที่ 4 ยามุ่งเป้า

คุณสมบัติที่สำคัญของมะเร็งอีกอย่างหนึ่งที่ได้รายงานและกล่าวถึงอย่างแพร่หลายในทศวรรษที่ผ่านมา คือ คุณสมบัติการหลีกเลี่ยงภูมิคุ้มกันของร่างกาย (avoiding immune destruction) เป็นคุณสมบัติที่มีการศึกษารายละเอียดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง นำไปสู่การพัฒนา ยาภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งกลายเป็นยาต้านมะเร็งหลักสำหรับการรักษาโรคมะเร็งหลากหลายชนิดในปัจจุบัน^[2] ดังรายละเอียดในบทที่ 5 ยาภูมิคุ้มกันบำบัด

ในปี พ.ศ. 2565 มีการรายงานและนำเสนอลักษณะที่สำคัญของมะเร็ง (hallmarks of cancer) เพิ่มเติม^[3] ได้แก่ ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงลักษณะที่ถูกกำหนดไว้แล้ว (unlock phenotypic activity) กล่าวคือเซลล์มะเร็งสามารถพัฒนาผ่านเส้นทางที่ไม่ได้ถูกกำหนดไว้ตั้งแต่แรก ทำให้มีการเจริญที่เปลี่ยนไป เกิดลักษณะทางพยาธิคลินิกที่หลากหลายได้ นอกจากนี้ มีการกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงเหนือพันธุกรรมที่ไม่ใช่การกลายพันธุ์ (non-mutational epigenetic reprogramming) มากขึ้น ตลอดจนมีความสนใจในเรื่องจุลชีพที่หลากหลายซึ่งมีผลต่อมะเร็ง โดยสนับสนุนการเกิดการอักเสบ หรือเพิ่มความสามารถในการหลีกเลี่ยงภูมิคุ้มกัน หรือก่อให้เกิดความไม่เสถียรของสารพันธุกรรม ซึ่งมีการศึกษาเรื่องนี้มากขึ้นในปัจจุบัน

จะเห็นว่ามะเร็งมีคุณสมบัติหลากหลายในการคงอยู่ มีความสามารถในการลุกลามและแพร่กระจาย อาศัยกลไกการทำงานที่หลากหลาย ในมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่งอาจมีกลไกการเกิดโรคมกกว่าหนึ่งกลไก การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่สามารถทำนายว่าโรคมะเร็งในผู้ป่วยรายใดรายหนึ่งมีกลไกใดเป็นหลักหรือเป็นกลไกสำคัญของการก่อโรคเป็นการสืบค้นที่สำคัญมากต่อการรักษาโรคมะเร็งในยุคปัจจุบัน เพื่อมุ่งหวังให้ใช้ได้เฉพาะเจาะจงเพื่อประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด ทั้งนี้ สามารถอ่านรายละเอียดของยาต้านมะเร็งชนิดต่าง ๆ พร้อมกลไก พยาธิสรีรวิทยา และเภสัชศาสตร์ของยาในบทที่ 2-5 และการเลือกใช้ยาสำหรับโรคมะเร็งที่พบบ่อยในบทที่ 14-24

เอกสารอ้างอิง

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144(5):646-74.
3. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New dimensions. Cancer Discov 2022; 12(1):31-46.





บทที่ 2 ยาเคมีบำบัด

Chemotherapy

ศุภรินทร์ อภิธิเมฆินทร์

ยาเคมีบำบัด เป็นยาต้านมะเร็งชนิดหนึ่ง เป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็งตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ได้ค้นพบและพัฒนาการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นยาอันดับแรก ๆ สำหรับการรักษาโรคมะเร็ง มีการค้นพบยาที่มีคุณสมบัติที่สามารถยับยั้งโรคมะเร็งเป็นชนิดแรกในปี พ.ศ. 2484 ได้แก่ สาร nitrogen mustard ซึ่งนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และต่อมามีการพัฒนา ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นอย่างต่อเนื่องเพื่อใช้ในโรคมะเร็งหลากหลายชนิดจนถึงปัจจุบัน โดยพัฒนาการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันเป็นสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐาน โดยอ้างอิงจากการศึกษาทางคลินิกซึ่งแสดงถึงประโยชน์ของสูตรดังกล่าวในแต่ละโรค แต่ละระยะโรค หรือในกรณีที่มีโมเลกุลชนิดต่าง ๆ เปลี่ยนแปลง^[1]

ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์โดยยับยั้งกระบวนการแบ่งเซลล์มะเร็งโดยตรงในระยะต่าง ๆ ของวัฏจักรเซลล์ นอกจากเซลล์มะเร็งแล้ว ยาเคมีบำบัดมีผลดังกล่าวต่อเซลล์ปกติของร่างกายด้วย ขณะที่ยาต้านฮอร์โมนออกฤทธิ์ด้านการสร้างหรือยับยั้งฮอร์โมนซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งบางชนิด ยาต้านมะเร็งแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ออกฤทธิ์ด้านการทำงานของยีน หรือโปรตีนเฉพาะในเซลล์มะเร็ง เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นแล้ว ยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ของร่างกายในอวัยวะต่าง ๆ มากกว่ายา กลุ่มอื่น โดยมีผลมากต่อเซลล์ที่แบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์สร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก เส้นผม เยื่อบุในช่องปาก และทางเดินอาหาร เป็นต้น เนื่องจากกลไกการทำงานของยาเคมีบำบัดมีผลอย่างไม่เฉพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็งเท่านั้น

ก้อนมะเร็งที่สามารถตรวจพบทางคลินิกประกอบด้วยเซลล์มะเร็งจำนวนอย่างน้อย 10^9 เซลล์ การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดที่เอาก้อนมะเร็งออกหมดแล้ว หรือให้เป็นการรักษาเสริม เป็นการรักษาเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ (micro-metastasis) ซึ่งควรมีจำนวนน้อยกว่า 10^9 เซลล์ ซึ่งจากหลักการของ Gompertzian growth curve กรณีหลังผ่าตัดก้อนมะเร็งออกหมดเป็นช่วงที่มีจำนวนเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่น้อย เซลล์มะเร็งแบ่งตัวเร็ว ซึ่งหวังว่า

การให้ยาเคมีบำบัดแต่ละครั้งจะสามารถทำลายเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่ได้ และระหว่างรอบของยาเคมีบำบัดจะเกิดการเจริญของเซลล์มะเร็งมากขึ้น แต่ไม่เพิ่มเท่าก่อนการรักษา และหวังผลให้ยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปสามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่ได้เกือบทั้งหมด ร่วมกับประสิทธิภาพของภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้สามารถจัดการกับเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่ได้หมด หากมีเซลล์มะเร็งจำนวนน้อยกว่า 10^5 เซลล์ จึงหวังผลหายขาดได้จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ขณะที่กรณีโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายมีปริมาณเซลล์มะเร็งมาก มีเซลล์แบ่งตัวเร็วและแบ่งตัวซ้ำ โดยรวมอาจตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดีมากนัก และไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้หมดจนหวังผลหายขาดได้ นอกจากนี้ การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในช่วงแรกของการรักษาและต่อการรักษาในเวลาต่อมาเป็นผลของความหลากหลายของเซลล์มะเร็ง ก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ มีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ดังนั้น การต่อการรักษาเป็นผลมาจากเซลล์มะเร็งที่เกิดการกลายพันธุ์ได้

เป้าหมายและชนิดของการให้ยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละระยะของโรคมะเร็งมีวัตถุประสงค์ในการรักษาที่แตกต่างกัน การพิจารณาจำนวนรอบการรักษา ตลอดจนการพิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาขึ้นกับระยะของโรคและเป้าหมายของการรักษา กล่าวคือ กรณีการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริมที่หวังผลหายขาด จะให้ยาเคมีบำบัดในขนาดและจำนวนรอบการรักษาที่เฉพาะเจาะจง อ้างอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงประโยชน์ของยาสูตรนั้น ๆ โดยพิจารณาเลื่อนการรักษาหรือลดขนาดยาน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ อาจพิจารณาการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเพื่อให้สามารถขนาดยาที่เหมาะสมได้ ขณะที่ข้อพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายมีความแตกต่างกัน จำนวนรอบการรักษาในกรณีโรคมะเร็งแพร่กระจายขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษาแต่ละช่วงเวลา ประกอบกับความสามารถในการทนยาของผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยมุ่งเน้นให้ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด มีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเป็นหลักหากพบเม็ดเลือดขาวต่ำ แม้จะไม่มีผลข้างเคียงอื่น ชนิดของการให้ยาเคมีบำบัดตามเป้าหมายการรักษา ดังต่อไปนี้

การให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)

คือ การให้ยาเคมีบำบัดหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็งออกหมด โดยหวังผลว่ายาเคมีบำบัดจะกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจหลงเหลืออยู่ (micro-metastasis) การให้ยาเคมีบำบัด

เสริมในโรคมะเร็งระยะต้นบางชนิด เช่น โรคมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ สามารถเพิ่มโอกาสการหายขาดและลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ

การให้ยาเคมีบำบัดนำหน้าก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy)

คือ การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดในโรคมะเร็งที่ลุกลามเฉพาะที่ซึ่งศัลยแพทย์ประเมินว่ายังไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด หรือให้เพื่อหวังผลควบคุมการกระจายของโรคมะเร็งก่อนรับการรักษาเฉพาะที่ อ้างอิงจากการศึกษาเชิงประจักษ์ซึ่งแสดงประสิทธิภาพของการใช้นำหน้าในโรคมะเร็งบางชนิด การให้ยาเคมีบำบัดนำหน้าการผ่าตัด มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มโอกาสการผ่าตัดก่อนมะเร็งออกได้หมด หรือทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง เพื่อเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะ หรือควบคุมการกระจายของโรคมะเร็งตั้งแต่แรก ซึ่งนำไปสู่ผลการรักษาโรคมะเร็งในระยะยาวที่ดี

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation)

คือ การให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี โดยอ้างอิงจากทฤษฎีที่เชื่อว่ายาเคมีบำบัดบางชนิดสามารถเสริมฤทธิ์ของการฉายรังสี (radiation sensitizer) การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีมีประสิทธิภาพในการรักษาเหนือกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในโรคมะเร็งหลายชนิดที่ลุกลามเฉพาะที่ เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูก มะเร็งปอด เป็นต้น ยาเคมีบำบัดที่เสริมฤทธิ์ของการฉายรังสี ได้แก่ ยา cisplatin, carboplatin, 5-fluorouracil, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, irinotecan และยา topotecan โดยมักให้ยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำเพื่อหวังผลเสริมประสิทธิภาพของการฉายรังสี ทำให้มีผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดโดยตรงไม่มาก แต่มีผลข้างเคียงของการฉายรังสีมากกว่ากรณีที่ได้รับฉายรังสีเพียงอย่างเดียว

การให้ยาเคมีบำบัดแบบประคับประคอง (Palliative chemotherapy)

คือ การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย หรือลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ได้แล้ว มีวัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดการตอบสนองจนก่อนยุบลง หรืออย่างน้อยควบคุมตัวโรคมะเร็งไม่ให้ลุกลามมากขึ้น ทำให้บรรเทาอาการและความรุนแรงจากตัวโรค เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดี การรักษาโรคมะเร็งในกรณีนี้ในที่สุดจะมีโรคลุกลามเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะมีการตอบสนองในช่วงแรกของการรักษา

ชนิดของยาเคมีบำบัด

มีการแบ่งกลุ่มยาเคมีบำบัดเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ โดยใช้เกณฑ์สองแบบ คือ การแบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) และแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัด^[2]

การแบ่งชนิดยาเคมีบำบัดตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรของเซลล์

การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเป็นไปตามวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) ซึ่งประกอบด้วยหลายระยะ และมีการเข้าสู่แต่ละระยะของวัฏจักรเซลล์ตามลำดับ คือ 1) ช่วงเตรียมการแบ่งตัว ซึ่งประกอบด้วยระยะสงบ (G0) ระยะเตรียมการแบ่งตัวหรือเตรียมกลับสู่ระยะสงบ (G1) ระยะสร้างดีเอ็นเอ (S) ตามด้วยระยะเตรียมแบ่งตัว (G2) และ 2) ระยะแบ่งตัว (M) เกิดกระบวนการ mitosis ระยะนี้มีช่วงเวลาสั้นกว่าช่วงเตรียมการแบ่งตัว

ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งในช่วงเวลาของวัฏจักรของเซลล์ที่แตกต่างกัน แบ่งชนิดของยาเคมีบำบัดดังต่อไปนี้

- **ยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ได้ตลอดทั้งวัฏจักรเซลล์**
cell-cycle non-specific agents

ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้ตลอดวัฏจักรของเซลล์ จึงมีผลต่อทั้งเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเร็วและแบ่งตัวช้า อย่างไรก็ตาม ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่แบ่งตัวเร็วได้ดีกว่าเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวช้า ตัวอย่างของยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้ ได้แก่ ยา cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide และยา mitomycin C

- **ยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อช่วงเวลาของวัฏจักรเซลล์**
cell-cycle specific agents

ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งในบางช่วง (phase) ของวัฏจักรเซลล์ ยาเคมีบำบัดจะทำลายเฉพาะเซลล์ที่แบ่งตัวใน phase ที่เฉพาะเจาะจง โดยไม่ทำลายเซลล์ที่อยู่ใน phase อื่น แต่ในเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเร็ว เซลล์มะเร็งจะมีการเจริญ และเข้าสู่ phase ที่ยาเคมีบำบัดสามารถทำลายได้อย่างต่อเนื่อง ด้วยกลไกการทำงานของยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์เพียงบาง phase ดังกล่าว ยากลุ่มนี้จึงออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งที่เติบโตช้าได้ไม่ด้นัก ยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดที่ออกฤทธิ์ใน phase ต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 ชนิดของยาเคมีบำบัดจำแนกตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์

ชนิดของยาเคมีบำบัด	ระยะของวัฏจักรเซลล์ที่ ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์	ตัวอย่างยาเคมีบำบัด
Cell-cycle non-specific	ทุกระยะของวัฏจักรเซลล์	cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, mitoxantrone และ mitomycin C
Cell-cycle specific	G1 phase	Asparaginase
	S phase	Fluorouracil, hydroxyurea, methotrexate, pemetrexed, gemcitabine, irinotecan, etoposide
	G2 phase	Bleomycin
	M phase	Taxanes และ vinca alkaloid

ที่มา: ศุภินี อธิธิเมฆินทร์

การแบ่งชนิดยาเคมีบำบัดตามกลไกการออกฤทธิ์

ยาเคมีบำบัดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ส่วนหนึ่งออกฤทธิ์ในช่วงเวลาที่ต่างกันของวัฏจักรของเซลล์ดังกล่าวแล้วข้างต้น มีการจำแนกชนิดยาเคมีบำบัดเป็นกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังต่อไปนี้^[3]

1. ยากลุ่ม alkylating agents

ยากลุ่มนี้เป็นยาเคมีบำบัดที่พบเป็นอันดับแรก จากการพบโดยบังเอิญว่าผู้ที่สัมผัสสาร Sulfur mustard ซึ่งเป็นอาวุธเคมีในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 เกิดภาวะเม็ดเลือดต่ำจากการกดไขกระดูก และมีผลให้ต่อมน้ำเหลืองที่โตลดขนาดลงได้ จึงคิดค้นและพัฒนาต่อมา ยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ได้แก่ ยา cyclophosphamide, ifosfamide, thiotepa, bendamustine, nitrosourea และยา busulfan ในบทนี้จะกล่าวเฉพาะยาที่ใช้บ่อยทางคลินิกเท่านั้น ซึ่งได้แก่ ยา cyclophosphamide และยา ifosfamide ส่วนยาอื่น ๆ มีที่ใช้น้อยมากสำหรับโรคมะเร็งชนิดก้อน (solid malignancy)

กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต่อสาย DNA โดยยับยั้งการจับคู่ของ DNA เกิด DNA strand break ทำให้เสียคุณสมบัติของการเป็นแม่แบบในการสร้าง RNA ทำให้เซลล์ทำงานไม่ได้และตายในที่สุด ส่วนใหญ่เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อวัฏจักรเซลล์

เภสัชศาสตร์

ยา cyclophosphamide ดูดซึมเมื่อบริหารยาผ่านทางเดินอาหารได้ดีมาก จึงสามารถบริหารยาได้ทั้งรูปแบบรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขณะที่ต้องบริหารยา ifosfamide โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น หลังจากยา cyclophosphamide หรือยา ifosfamide เข้าสู่ร่างกายจะเปลี่ยนแปลงยาเป็น metabolites หลายชนิด พบว่า acrolein ซึ่งเป็น metabolite หนึ่ง มีพิษต่อเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะ ทำให้เกิดภาวะกระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบมีเลือดออก (hemorrhagic cystitis) ได้ เนื่องจากการขับยา cyclophosphamide ผ่านทางตับเป็นหลัก ขับผ่านทางไตไม่มาก เมื่อเทียบกับยา ifosfamide ซึ่งขับทางไตถึงร้อยละ 50 และขับยาช้ากว่า ทำให้มีโอกาสดังกล่าว acrolein อยู่ในร่างกายนานกว่า จึงเกิดภาวะ hemorrhagic cystitis จากยา ifosfamide ได้บ่อยกว่าแม้ว่าให้ยา ifosfamide ในขนาดไม่สูง จึงแนะนำให้ยา mesna ซึ่งมีคุณสมบัติปกป้องเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะ (urothelial protection) ทำให้ลดการเกิดภาวะ hemorrhagic cystitis ได้ อย่างไรก็ดี แนะนำให้ยา mesna ร่วมกับยา cyclophosphamide เมื่อให้ยา cyclophosphamide ในขนาดสูงด้วย

รายละเอียดของการบริหารยาในกลุ่ม alkylating agents ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 การบริหารยาในกลุ่ม alkylating agents ที่ใช้บ่อย^[4]

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Cyclophosphamide	ยาเม็ดขนาด 50 มก.	–	–	–
	ยาฉีด vial ละ 100, 200 หรือ 500 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ 20 มก./มล.	15-60 นาที	การให้ยาขนาดสูง ต้องให้ mesna ร่วมด้วยเพื่อป้องกัน hemorrhagic cystitis

ตารางที่ 2.2 การบริหารยากลุ่ม alkylating agents ที่ใช้บ่อย^[4] (ต่อ)

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Ifosfamide	ยาน้ำ vial ละ 1 กรัม	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ 0.6-20 มก./มล.	ตั้งแต่ 30 นาทีขึ้นไป หรือให้ต่อเนื่อง โดยทั่วไปให้ยาวนาน 3-5 วัน	ให้ร่วมกับการให้สารน้ำและ mesna ระบุวัฏจักรการให้ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง หรือมีอัลบูมินในเลือดต่ำ
Mesna ให้ร่วมกับยา ifosfamide เพื่อป้องกันภาวะ hemorrhagic cystitis	ให้ได้สองวิธี 1) ให้ทางหลอดเลือดดำขนาดร้อยละ 20 ของยา ifosfamide โดยให้ครั้งแรกก่อนให้ยา ifosfamide ตามด้วยที่เวลา 4 ชั่วโมง และ 8 ชั่วโมงหลังเริ่มยา ifosfamide 2) ให้ขนาดเท่ากับยา ifosfamide โดยผสมอยู่ในขวดเดียวกัน และให้ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในช่วงที่ให้ยา ifosfamide			

มก; มิลลิกรัม, มล; มิลลิลิตร

ที่มา: ดัดแปลงจาก Chemotherapy Preparation and Stability 2022 โดยได้รับอนุญาตจากฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช

2. ยากลุ่มอนุพันธ์ของแพลตินัม (platinum analogues)

มีการค้นพบยากลุ่มแพลตินัมครั้งแรกโดยบังเอิญ พบว่ากระแสไฟฟ้าที่ผ่าน electrode ที่ทำด้วย platinum ทำให้เกิดสารซึ่งสามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียได้ นำไปสู่การพัฒนา ยา cisplatin ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคมะเร็งอันจะเป็นครั้งแรก และต่อมาพบว่ายา cisplatin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพต่อโรคมะเร็งหลากหลายชนิด ได้แก่ โรคมะเร็งปอด โรคมะเร็งศีรษะและลำคอ โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และโรคมะเร็งรังไข่ แต่มีผลข้างเคียงมาก ได้แก่ การคลื่นไส้ อาเจียน การทำงานของไตบกพร่อง ผลต่อเส้นประสาทส่วนปลายและประสาทหู จึงพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา cisplatin แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า เป็นที่มาของ ยา carboplatin ซึ่งต่อมาได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคมะเร็งหลายชนิด แม้ว่ายา carboplatin จะมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากยา cisplatin ในโรคมะเร็งปอด มะเร็งรังไข่ และมะเร็งชนิดอื่นหลายชนิด แต่ในโรคมะเร็งบางชนิด เช่น โรคมะเร็งของเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell tumor) หรือกรณีให้ยาร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ ยังแนะนำให้ใช้ยา cisplatin เนื่องจากมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา carboplatin

ยาที่เป็นอนุพันธ์ของแพลตินัมอีกชนิดหนึ่งซึ่งพัฒนาขึ้นภายหลัง คือ ยา oxaliplatin มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และโรคมะเร็งทางเดินอาหารอื่น มีความแตกต่างจากยา cisplatin และยา carboplatin ซึ่งไม่มีประสิทธิภาพในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในภาพรวม ยากลุ่มที่เป็นอนุพันธ์ของแพลตินัมเป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพดีสำหรับการรักษาโรคมะเร็งหลากหลายชนิด ถือเป็นยาเคมีบำบัดหลักในการรักษาโรคมะเร็งชนิดก่อน

กลไกการออกฤทธิ์

ยาอนุพันธ์ของ platinum ออกฤทธิ์โดยจับกับเบส purine ที่สาย DNA ทำให้กระบวนการทำงานของ DNA ผิดปกติ นำไปสู่ความบกพร่องของการแบ่งตัวในระยะ G2 และ M ก่อให้เกิดการสะสม DNA single strand break ในที่สุดทำให้เกิดการ apoptosis หากมีความผิดปกติอื่นร่วมด้วยทำให้ไม่สามารถซ่อมแซม double strand break ได้ เช่น กรณีที่มียีน BRCA กลายพันธุ์ ทำให้ไม่สามารถนำโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม DNA break มาจัดการได้ ดังนั้น จึงทำให้ก้อนมะเร็งที่มียีน BRCA กลายพันธุ์ตอบสนองดีต่อยากลุ่มแพลตินัม นอกจากนี้ ยา cisplatin และยา carboplatin ยังทำหน้าที่เพิ่มความไวในการตอบสนองต่อการฉายรังสี (radiation sensitizer) สำหรับการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด โดยให้ยาในขนาดต่ำกว่ากรณีที่ใช้สูตรยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

เภสัชศาสตร์

ยากลุ่มอนุพันธ์ของแพลตินัมที่ใช้กันแพร่หลาย ได้แก่ ยา cisplatin, carboplatin และยา oxaliplatin ต้องบริหารยาทุกชนิดโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยา cisplatin และยา oxaliplatin เข้าสู่เนื้อเยื่ออย่างรวดเร็วหลังฉีดยา ขณะที่ยา carboplatin มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมานานถึง 2 ชั่วโมง และถูกขับออกทางไตเป็นหลัก โดยนิยมนับขนาดของยา carboplatin จากค่าการทำงานของไต (AUC)^[5] ขณะที่คำนวณขนาดยา cisplatin และ oxaliplatin จากพื้นที่ผิวกาย โดยห้ามใช้ยา cisplatin ในกรณีที่มี creatinine clearance ต่ำกว่า 50-60 มล.ต่อนาที และต้องลดขนาดยา oxaliplatin หากผู้ป่วยมี creatinine clearance (CrCl) ต่ำและพิจารณาไม่ให้ยา oxaliplatin หากมีค่า CrCl ต่ำกว่า 20 มล.ต่อนาที การบริหารยากลุ่มแพลตินัม ดังแสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 การบริหารยากลุ่ม platinum analogues ที่ใช้บ่อย^[4]

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลา ให้ยา	ข้อควรระวัง
Cisplatin	ยาฉีด vial ละ 10, 50 หรือ 100 มก.	NSS หรือ 5%D/NSS หรือ 5%D/NSS/2 ให้ได้ 0.05-2 มก./มล. มักผสม ในปริมาตร 250 มล.	1-2 ชั่วโมง	ต้องให้ร่วมกับการให้ สารน้ำ และ mannitol โดยมุ่ง หวังให้ปัสสาวะออก ดีก่อนเริ่มยา cisplatin และให้ สารน้ำต่อหลังให้ยา cisplatin
Carboplatin	ยาฉีด vial ละ 50, 150 หรือ 450 มก.	5%D/W เท่านั้น ให้ได้ 0.5-2 มก./มล.	30-60 นาที	เฝ้าระวังการเกิด hypersensitivity ในรอบการรักษาหลัง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หลังรอบการรักษาที่ หกเป็นต้นไป
Oxaliplatin	ยาฉีด vial ละ 50, 100 หรือ 200 มก.	5%D/W 250-500 มล.ให้ ได้ 0.2-0.7 มก./มล.	2 ชั่วโมง	หลีกเลี่ยงการสัมผัส ของที่มีอุณหภูมิต่ำ เพราะจะกระตุ้นให้ เกิดภาวะ acute dysesthesia ซึ่งอาจ รุนแรงจนเกิด laryngeal spasm ได้

มก; มิลลิกรัม, มล; มิลลิลิตร

ที่มา: ดัดแปลงจาก Chemotherapy Preparation and Stability 2022 โดยได้รับอนุญาตจากฝ่ายเภสัชกรรม
โรงพยาบาลศิริราช

3. ยากลุ่มต้านเมตาบอไลต์ (antimetabolites)

ยากลุ่มนี้มีโครงสร้างที่คล้ายกับส่วนประกอบของกรดนิวคลีอิก จึงส่งผลต่อการ
สังเคราะห์ DNA และ RNA โดยเข้าไปแทนที่ metabolites ที่ปกติ ยาบางชนิดยับยั้งการสร้าง
เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างนิวคลีโอไทด์ หรือยาที่มีความคล้ายกับนิวคลีโอไทด์ปกติของ
ร่างกาย จึงถูกเอนไซม์จับแบบ irreversible ทำให้ขาดเอนไซม์ที่จำเป็นในการสร้างนิวคลีโอไทด์
ยากลุ่มนี้จึงมีผลต่อ S-phase เป็นสำคัญ

กลไกการออกฤทธิ์

ยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยเข้าแทนที่หรือยับยั้งการสร้างนิวคลีโอไทด์ในตำแหน่งต่าง ๆ จึงแบ่งยาตามกลไก ดังต่อไปนี้

- **ยา antifolates** ได้แก่ ยา methotrexate และยา pemetrexed

ยา methotrexate ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน folate เป็น dihydrofolate และ tetrahydrofolate ซึ่งมีความสำคัญในการสร้างเบส guanine, thymidine และ alanine การยับยั้ง DHFR ทำให้การสร้างเบสบกพร่อง มีผลต่อการสร้าง DNA และ RNA หากมีผลข้างเคียงจากยา methotrexate รุนแรง สามารถให้การรักษาได้ด้วยยา leucovorin (leucovorin rescue) โดยยา leucovorin หรือ folinic acid จะเปลี่ยนเป็น N^5, N^{10} -methylene-tetrahydrofolate ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงเป็น guanine, thymidine และ alanine ได้โดยไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ DHFR ซึ่งถูกยับยั้งจากยา methotrexate ทำให้สามารถลดผลข้างเคียงที่รุนแรงของยา methotrexate ได้

ยา pemetrexed สามารถยับยั้งเอนไซม์ DHFR ได้เช่นเดียวกับยา methotrexate และออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ thymidylate synthase และ glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) ด้วย จึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งวงจรของ folate หลายตำแหน่ง

- **ยา purine analog** ได้แก่ ยา fludarabine เป็นยาที่ไม่ได้ใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดก่อน จึงไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดในที่นี้

- **ยา pyrimidine analog** ได้แก่ ยากลุ่ม fluoropyrimidine (5FU, capecitabine, TS1, UFER) และยา gemcitabine

ยา 5FU

เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเอนไซม์ thymidine phosphorylase เปลี่ยนให้เป็นสาร FUdR ซึ่งต่อมาเกิดการ phosphorylation โดยเอนไซม์ thymidine kinase ทำให้เกิด active metabolites ของ 5FU ได้แก่ 5-fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) ในสถานะที่เหมาะสม FdUMP จับกับเอนไซม์ thymidylate synthase (TS) เป็น complex ส่งผลให้ยับยั้งการทำงานของ TS จึงทำให้สร้างหรือซ่อม DNA ไม่ได้

ยากลุ่ม fluoropyrimidine ชนิดรับประทาน

ยาที่มีที่ใช้น้อยอย่างแพร่หลาย และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้แก่ ยา capecitabine, TS1 และยา TAS102

- ยา capecitabine

บริหารยาโดยการรับประทาน และดูดซึมโดยไม่เปลี่ยนรูป ภายหลังดูดซึมแล้ว มีการเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์หลายชนิดเป็น 5FU ที่ตำแหน่งเซลล์มะเร็งเป็นสำคัญ เอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการนี้ คือ เอนไซม์ thymidine phosphorylase ซึ่งพบได้ที่ตับและที่ก้อนมะเร็ง ด้วยกลไกดังกล่าว ทำให้มีการสะสมของยา 5FU ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจากยา capecitabine ที่ก้อนมะเร็งได้มากกว่าในเนื้อเยื่อปกติ

- ยา TS1

ประกอบด้วยตัวยา 3 ชนิด ได้แก่ 1) Tegafur ซึ่งเป็น prodrug ของ 5FU เป็นส่วนประกอบหลักที่ออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง 2) Gimeracil เป็นสารที่ยับยั้งเอนไซม์ DPD แบบ reversible ซึ่งสารนี้จับทางไตเป็นหลัก และ 3) Otoracil ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งการสร้าง 5-UMP ที่เยื่อบุทางเดินอาหาร โดยหวังผลเพื่อลดผลข้างเคียงต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร

- ยา TAS102

ประกอบด้วยสาร trifluridine และ tipiracil hydrochloride ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง thymidine phosphorylase โดยสาร trifluridine เป็นส่วนประกอบหลักที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็ง โดยเอนไซม์ thymidine kinase เปลี่ยนเป็น active metabolite ที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ TS

เภสัชศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ของยากลุ่ม anti-metabolite มีความหลากหลายส่วนใหญ่เป็นยาเคมีบำบัดที่บริหารยาทางหลอดเลือดดำ การบริหารยาในรูปแบบต่างกันมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา เช่น การบริหารยา 5FU มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา 5FU ที่ตำแหน่งต่างกัน อยู่บ้าง กรณีให้ยาต่อเนื่อง (continuous infusion) จะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ TS เป็นหลัก ขณะที่การฉีดในเวลาอันรวดเร็ว (bolus) จะรบกวนการทำงานของ หรือการจับคู่ของเบสที่ DNA การให้ยา leucovorin หรือ folinic acid คู่ไปกับยา 5FU จะมีผลให้การจับของ FdUMP-TS คงทนมากขึ้น ทำให้เสริมฤทธิ์ของยา 5FU การกำจัดยา 5FU ออกจากร่างกายอาศัยเอนไซม์ dihydropyridine dehydrogenase (DPD) เป็นหลัก ในผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ DPD จะมีผลข้างเคียงของยา 5FU ที่รุนแรงและเกิดนาน เนื่องจากไม่สามารถขับยาออกได้

ยา methotrexate และยา pemetrexed อาศัยการกำจัดยาทางไตเป็นหลัก ควรระวังการใช้ยาดังกล่าวหากผู้ป่วยมีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง เช่นเดียวกับยา capecitabine ซึ่งอาศัยไตในการขับยาเป็นหลัก ขณะที่สามารถใช้ยา 5FU ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกันในขนาดปกติหากมีการทำงานของไตบกพร่อง

การบริหารยากลุ่ม antimetabolites มีความหลากหลาย และมีข้อพึงระวังที่แตกต่างกันตามชนิดของยา รวมถึงมีคำแนะนำในการป้องกันผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 การบริหารยากลุ่ม antimetabolites ที่ใช้บ่อย^[4]

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Methotrexate	ยาฉีด vial ละ 5, 50 หรือ 1,000 มก.	5%D/W หรือ NSS	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus)	ให้ร่วมกับยา leucovorin ในกรณีที่ใช้ยา methotrexate ขนาดสูง การฉีดเข้าไขสันหลัง ต้องใช้ยา methotrexate ที่ไม่มี preservative และใช้ทันทีภายหลังการเตรียมยา
Pemetrexed	ยาฉีด vial ละ 500 มก.	NSS 100 มล.	10 นาที	ให้วิตามิน B12 ขนาด 1,000 ไมโครกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 รอบการรักษา และให้ folic acid 0.4-1 มก./วัน เพื่อลดผลข้างเคียง
5FU	ยาฉีด vial ละ 500 หรือ 1,000 มก.	5%D/W หรือ NSS	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus) หรือ ต่อเนื่อง (continuous)	กรณีให้ยาต่อเนื่อง อาจพบอาการเจ็บหน้าอกจาก coronary spasm หรือเกิดภาวะสับสน (encephalopathy) ได้

ตารางที่ 2.4 การบริหารยากลุ่ม antimetabolites ที่ใช้บ่อย^[4] (ต่อ)

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Capecitabine	เม็ดละ 500 มก.	–	รับประทานวันละ 2 ครั้ง นาน 14 วัน ทุกรอบการรักษา (21 วัน)	ระวังการใช้ในผู้ป่วยไตบกพร่อง และมี drug interaction โดยเพิ่มระดับยา warfarin และยา phenytoin
Trifluridine/ tipiracil (TAS102)	Trifluridine ขนาด 15 และ 20 มก.	–	รับประทานหลังอาหารวันละ 2 ครั้ง วันที่ 1-5 และวันที่ 8-12 ทุกรอบการรักษา (28 วัน)	
Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil (TS1)		–	รับประทานวันละ 2 ครั้ง นาน 28 วัน ทุกรอบการรักษา (42 วัน)	
Gemcitabine	ยาฉีด vial ละ 100 หรือ 1,000 มก.	NSS เท่านั้น ให้ได้ความเข้มข้น 0.1- 40 มก./มล.	30 นาที	ห้ามเก็บยาที่ผสมแล้วในตู้เย็น

มก; มิลลิกรัม, มล; มิลลิลิตร

ที่มา: ดัดแปลงจาก Chemotherapy Preparation and Stability 2022 โดยได้รับอนุญาตจากฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช

4. ยาปฏิชีวนะ (antibiotics)

ยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ได้มาจากจุลินทรีย์ชนิดต่าง ๆ สามารถยับยั้งกระบวนการ transcription ของ RNA โดยมักรวมตัวกับเบส Guanine ที่สาย DNA

กลไกการออกฤทธิ์

ส่วนใหญ่ทำงานผ่านการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase II ได้แก่ ยาในกลุ่ม anthracyclines ส่วนใหญ่เป็นยาที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อช่วงของวัฏจักรเซลล์ แต่บางชนิดก็เป็น cell cyclespecific agent ได้ เช่น ยา bleomycin ออกฤทธิ์ทำให้เกิด DNA single strand break ออกฤทธิ์ในวัฏจักรเซลล์ช่วง G2 และ M ยาอื่นในกลุ่มนี้ได้แก่ ยา mitomycin C และยา mitoxantrone

เภสัชศาสตร์

การบริหารยาและผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม anthracycline คล้ายคลึงกัน มีผลข้างเคียงต่อหัวใจ โดยเกิดภาวะ cardiomyopathy ได้ ยาแต่ละชนิดมีขนาดยาที่ให้ได้อย่างปลอดภัยแตกต่างกัน ยาในกลุ่ม anthracycline ทั้งกลุ่มอาศัยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ โดยส่วนใหญ่ต้องระมัดระวังในการเกิดยาเคมีบำบัดรั่วออกนอกหลอดเลือด (venous extravasation) และเกิดการติดเชื้อตามมาได้ เนื่องจากยาส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็น vesicant agents ยกเว้น ยา pegylated liposomal doxorubicin และยา mitoxantrone การเตรียมยาและการบริหารยาดังตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อย^[4]

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Doxorubicin	ยาฉีด vial ละ 10 หรือ 50 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ความเข้มข้น 0.2-2 มก./มล.	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus)	ให้ขนาดสะสมไม่เกิน 550 มก./ตร.ม.หรือไม่เกิน 450 มก./ตร.ม.ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจ
Epirubicin	ยาฉีด vial ละ 10 หรือ 50 มก.	5%D/W หรือ NSS	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus)	ให้ขนาดสะสมไม่เกิน 800-1,000 มก./ตร.ม.

ตารางที่ 2.5 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อย^[4] (ต่อ)

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Pegylated liposomal doxorubicin	ยาฉีด vial ละ 20 มก.	5%D/W 250 มล.กรณีที่มีขนาดยาคือต่ำกว่า 90 มก.หรือ 5%D/W 500 มล.หากขนาดยาสูงกว่า 90 มก.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 60 นาที โดยห้ามฉีดแบบ bolus	ควรให้ขนาดที่เหมาะสมไม่เกิน 400 มก./ตร.ม.แต่มีผลข้างเคียงต่อหัวใจต่ำกว่ายา doxorubicin และยา epirubicin
Mitoxantrone	ยาฉีด vial ละ 10 หรือ 20 มก.	5%D/W หรือ NSS 100 มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 15-30 นาที	ให้ขนาดที่เหมาะสมไม่เกิน 140 มก./ตร.ม.
Bleomycin	ยาฉีด vial ละ 15 ยูนิต	NSS 10 มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ในเวลา 10 นาที	เกิดผลข้างเคียงต่อปอดจนถึงอันตรายต่อชีวิตได้ หากมีอาการทางระบบหายใจ ควรหาสาเหตุและหยุดยาเนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะปอดอักเสบจากยา แนะนำผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่
Mitomycin C	ยาฉีด vial ละ 2 หรือ 10 มก.	NSS ให้ได้ความเข้มข้น 20-40 ไมโครกรัม/มล.	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus) โดยให้ infuse NSS ร่วมด้วย	มีผลข้างเคียงเรื่องการกดไขกระดูกซึ่งเป็นแบบสะสมและดีขึ้นช้า

มก; มิลลิกรัม, มล; มิลลิลิตร

ที่มา: ดัดแปลงจาก Chemotherapy Preparation and Stability 2022 โดยได้รับอนุญาตจากฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช

5. กลุ่มยาที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (mitotic inhibitors)

กลไกการออกฤทธิ์

ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้มีคุณสมบัติยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ประกอบด้วยยาเคมีบำบัด 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

สารอัลคาลอยด์ที่ได้จากพืช (plant alkaloid) มีกลไกการออกฤทธิ์คือการยับยั้งการแบ่งตัวระยะ metaphase โดยจับกับ tubulin ทำให้ยับยั้งการสร้าง mitotic spindle ยากลุ่มนี้ได้แก่ ยา vincristine, vinblastine และยา vinorelbine

ยากลุ่ม taxanes ออกฤทธิ์โดยจับกับ tubulin เช่นกัน สนับสนุนการสร้าง microtubule แต่ทำให้กระบวนการ disassembly เกิดได้ช้าลง มีผลทำให้เกิด mitotic arrest ยากลุ่มนี้ได้แก่ ยา paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel และยา cabazitaxel

นอกจากนี้ ยังมียา eribulin ซึ่งไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่ม plant alkaloid หรือ taxanes แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เช่นเดียวกัน

เภสัชศาสตร์

ยากลุ่ม plant alkaloid มีคุณสมบัติเป็นสาร vesicant ทั้งหมด กล่าวคือ หากมีการรั่วออกนอกหลอดเลือดดำ มีผลทำให้เนื้อเยื่อใกล้เคียงเกิดการตาย (tissue necrosis) ตามมาได้ ควรบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว ยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงเรื่องท้องผูกและอาการชาคล้ายคลึงกัน แต่มีการกดไขกระดูกที่แตกต่างกัน เช่น ยา vinorelbine และยา vinblastine มีผลกดไขกระดูก เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้บ่อย ขณะที่ยา vincristine ไม่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อไขกระดูก

ยากลุ่ม taxanes แต่ละชนิดมีคุณสมบัติที่คล้ายคลึงกันในกลุ่ม มีโอกาสเกิดภาวะ hypersensitivity ได้ขณะบริหารยา ต้องให้ยากลุ่ม antihistamine ซึ่งยับยั้งทั้ง H1- และ H2-receptor ร่วมกับยาสเตียรอยด์เพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว ต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดขณะบริหารยา หยุดยาหากมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้น และให้ยาต่อในอัตราที่ช้าลงได้ในรายที่อาการแพ้ไม่รุนแรง ในบางตำราแนะนำให้ยา dexamethasone รับประทานคืนวันก่อนกำหนดรับยาเคมีบำบัด ในทางปฏิบัติ ผู้เขียนไม่ได้ให้ยา dexamethasone ในวันก่อนเริ่มยาทุกราย ให้เพียงยา dexamethasone เข้าหลอดเลือดดำในวันเดียวกับการบริหารยาเท่านั้น แต่พิจารณาให้ยา dexamethasone ในวันก่อนรับยาในรอบการรักษาถัดไปหากเกิดภาวะแพ้ยาในการรักษารอบแรก ต่อมาได้พัฒนายาเพื่อลดผลข้างเคียงเรื่องการแพ้ยาแบบ hypersensitivity คือ ยา Nab-paclitaxel ซึ่งเป็นยาชนิด nanoparticle albumin-bound โดยไม่มีส่วนประกอบของ chromophor จึงไม่ค่อยเกิดภาวะ hypersensitivity และไม่จำเป็นต้องให้ยาป้องกันภาวะนี้

ทั้งนี้ การใช้ยาใด ๆ ในกลุ่มเดียวกัน ไม่สามารถใช้ยาแทนกันได้^[6] การใช้ยาควรพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาชนิดนั้น ๆ ในแต่ละโรคและระยะของโรคมะเร็งที่จำเพาะ

การเตรียมยาและการบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ดังแสดงในตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ใช้บ่อยทางคลินิก^[4]

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Vincristine	ยาฉีด vial ละ 1 หรือ 2 มก.	5%D/W หรือ NSS 25-50 มล.	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus)	ระวังยาเคมีบำบัดรั่วออกนอกหลอดเลือด เนื่องจากเป็น vesicant agent
Vinblastine	ยาฉีด vial ละ 10	5%D/W หรือ NSS 25-50 มล.	ฉีดแบบรวดเร็ว (bolus)	
Vinorelbine	ยาฉีด vial ละ 10 หรือ 50 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ 0.5-2 มก./มล. มักใช้ปริมาตร 50 มล.	ให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 6-10 นาที ตามด้วยสารน้ำอย่างรวดเร็ว ปริมาณอย่างน้อย 75-125 มล.	
Paclitaxel	ยาฉีด vial ละ 30, 100 หรือ 300 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ความเข้มข้น 0.3-1.2 มก./มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 1-3 ชั่วโมง	ให้ยา steroid และ antihistamine เพื่อป้องกัน hypersensitivity 30-60 นาทีก่อนให้ยา
Nab-paclitaxel	ยาฉีด vial ละ 100 มก.	บริหารยาได้เลย ไม่ต้องผสมสารน้ำอื่น	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 30 นาที	–

ตารางที่ 2.6 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ใช้บ่อยทางคลินิก^[4] (ต่อ)

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Docetaxel	ยาฉีด vial ละ 20 หรือ 80 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ความเข้มข้น 0.3-0.74 มก./ดล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมง	ให้ยา steroid และ antihistamine เพื่อป้องกัน hypersensitivity 30-60 นาทีก่อนให้ยา การให้ยา dexamethasone ในวันที่ 2-3 ลดการเกิดภาวะ fluid retention
Cabazitaxel	ยาฉีด vial ละ 60 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ความเข้มข้น 0.1-0.26 มก./ดล.ในขวดหรือถุงที่ไม่มีส่วนประกอบของ PVC	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมง	ให้ยา steroid และ antihistamine เพื่อป้องกัน hypersensitivity 30-60 นาทีก่อนให้ยา
Eribulin	ยาฉีด vial ละ 1 มก.	NSS 100 มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 3-5 นาที	–

มก; มิลลิกรัม, มล; มิลลิลิตร

ที่มา: ดัดแปลงจาก Chemotherapy Preparation and Stability 2022 โดยได้รับอนุญาตจากฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช

6. ยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ๆ (miscellaneous chemotherapy)

ยาเคมีบำบัดที่ไม่ได้จัดอยู่ใน 5 กลุ่มข้างต้น ได้แก่ ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase (topoisomerase inhibitor)

กลไกการออกฤทธิ์

เอนไซม์ isomerase I และ isomerase II มีความสำคัญในกระบวนการ transcription, replication และการแบ่งตัว (mitosis) ของเซลล์ ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I คือ

ยา irinotecan และยา topotecan ส่วนยาที่ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase II คือ ยากลุ่ม anthracycline ซึ่งเป็นยากลุ่มยาปฏิชีวนะ ซึ่งกล่าวรายละเอียดแล้วข้างต้น และยา etoposide ซึ่งยับยั้งเอนไซม์นี้เช่นกันแต่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะ ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์แบบจำเพาะต่อวัฏจักรเซลล์ โดยจำเพาะกับระยะ S (synthetic phase)

เภสัชศาสตร์

ยา irinotecan มีการเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยเปลี่ยนเป็นสาร 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin หรือ SN-38 ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I ได้เหนือกว่ายาตั้งต้น สาร SN-38 จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น inactive metabolite ซึ่งได้แก่ สาร SN38G โดยกระบวนการที่ต้องอาศัยเอนไซม์ Uridine diphosphate glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1) ผู้ป่วยที่มี polymorphism ของยีน *UGT1A1* แบบ homologous ทำให้ลดการเกิดกระบวนการ glucuronidation ของสาร SN38 ซึ่งนำไปสู่ผลข้างเคียงของยา irinotecan ที่รุนแรงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง

การเตรียมยา การบริหารยา และข้อพึงระวังในการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้บ่อยทางคลินิก^[4]

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Irinotecan	ยาฉีด vial ละ 40 หรือ 100 มก.	5%D/W หรือ NSS 250 มล. หรือให้ได้ 0.12-2.8 มก./มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 45-90 นาที	อาจเกิดอาการจากการกระตุ้น cholinergic ให้การรักษาด้วยยา atropine ควรให้ยาแก้ท้องเสียหากมีอาการถ่ายเหลวใน 3-4 วันแรก ถ้าผสมด้วย NSS และนำไปแช่เย็น ทำให้ยาตกตะกอน

ตารางที่ 2.7 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้บ่อยทางคลินิก^[4] (ต่อ)

ชื่อยา	บรรจุภัณฑ์	การผสมยา	ระยะเวลาให้ยา	ข้อควรระวัง
Topotecan	ยาฉีด vial ละ 4 มก.	5%D/W หรือ NSS 50-100 มล.ให้ได้ความเข้มข้น 0.01-0.5 มก./มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 30 นาทีเป็นเวลา 5 วัน	-
	ยาแคปซูลขนาด 0.25 หรือ 1 มก.	-		
Etoposide	ยาฉีด vial ละ 100 มก.	5%D/W หรือ NSS ให้ได้ 0.2-0.4 มก./มล.	ให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลาอย่างน้อย 30-60 นาที ห้ามฉีดยาอย่างรวดเร็ว (bolus)	การฉีดยาอย่างรวดเร็วทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้

มก; มิลลิกรัม, มล; มิลลิลิตร

ที่มา: ดัดแปลงจาก Chemotherapy Preparation and Stability 2022 โดยได้รับอนุญาตจากฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช

การให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน combination chemotherapy

การพัฒนาสูตรยาเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิด มีวัตถุประสงค์เพื่อสามารถใช้ยาที่ต่างชนิดกันที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน การออกฤทธิ์ที่ต่างกันในช่วงของวัฏจักรเซลล์น่าจะได้ผลดีต่อเซลล์มะเร็งที่มีความแตกต่างกัน เนื่องจากก้อนมะเร็งมีความหลากหลายของเซลล์มะเร็ง (heterogeneity) การให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดี่ยวขนาดสูงจะมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติมาก ขณะที่การใช้ยาหลายชนิดในขนาดที่เหมาะสมจะเสริมฤทธิ์กัน และหากใช้ยาเคมีบำบัดต่างชนิดกันที่ผลข้างเคียงแตกต่างกัน ทำให้เกิดผลข้างเคียงอยู่ในระดับที่พอรับได้ และไม่เกิดผลข้างเคียงอย่างใดอย่างหนึ่งมากเกินไป

สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีควรประกอบด้วยยาเคมีบำบัดชนิดเดี่ยวที่มีความสามารถในการฆ่าเซลล์มะเร็งชนิดนั้น ๆ โดยไม่จำเป็นต้องมียาตัวอื่น (independent activity) และเมื่อ

นำมาใช้ด้วยกันก็สามารถเสริมฤทธิ์กัน (additive activity) ยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกันควรมีตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน เช่น ออกฤทธิ์ที่เอนไซม์ที่ต่างกัน จึงสามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่มีความแตกต่างกันในก้อนมะเร็งได้ หากยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกัน แต่ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งเดียวกัน อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดลดลง เนื่องจากแย่งกันออกฤทธิ์ในตำแหน่งเดียวกันได้ นอกจากนี้ การใช้ยาที่กลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ยังช่วยลดการดื้อยา (non-cross resistance)

ทั้งนี้ การพิจารณาเลือกสูตรยาเคมีบำบัดมาใช้ในเวชปฏิบัติ จะต้องผ่านการศึกษาตามขั้นตอน ตั้งแต่การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) สัตว์ทดลอง (in vivo) ถ้ามีแนวโน้มที่ใช้ดี จะนำไปศึกษาวิจัยทางคลินิกในระดับต่าง ๆ เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัย การพัฒนายาและการศึกษาทางคลินิกอาศัยหลักการข้างต้น ไม่แนะนำให้แพทย์เลือกหรือคิดสูตรยานำไปใช้เองโดยอาศัยหลักการข้างต้นตามทฤษฎีเท่านั้น โดยที่ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนการใช้สูตรยาดังกล่าว

ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการบริหารยาเคมีบำบัด

1. ขนาดยา

ขนาดยาเคมีบำบัดมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง ขนาดยาที่เหมาะสมคือขนาดยาที่กำจัดเซลล์มะเร็งได้มากที่สุด โดยมีความปลอดภัยมากที่สุด หรือมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติของร่างกายน้อยที่สุด โดยส่วนใหญ่ ยาเคมีบำบัดมี dose-response effect กล่าวคือ ความเข้มข้นของยาที่สูงขึ้นสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ในสัดส่วนที่มากขึ้น จนถึงระดับความเข้มข้นหนึ่งซึ่งเข้าสู่ plateau โดยต้องคำนึงถึงผลของยาเคมีบำบัดต่อเซลล์ปกติด้วย ซึ่งเซลล์ปกติก็มี dose-response effect เช่นเดียวกัน ยาเคมีบำบัดที่มี dose-response effect ต่อเซลล์มะเร็งเหนือกว่าผลต่อเซลล์ร่างกายปกติมาก จะสามารถเพิ่มขนาดยาได้มาก และมีผลไม่มากต่อเซลล์ปกติของร่างกาย ขนาดยาที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดหนึ่ง ๆ อ้างอิงจากการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินแล้วว่ามีความมีประสิทธิภาพและปลอดภัย โดยที่ dose limiting toxicity หมายถึงขนาดยาที่ไม่สามารถเพิ่มได้อีก เนื่องจากจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติ โดยขนาดของยาที่ทำให้เกิด dose limiting toxicity เรียกว่า maximum tolerated dose หรือเป็นขนาดยาที่สูงที่สุดที่คนสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้

ยาเคมีบำบัดชนิดหนึ่งอาจมีขนาดยาที่เหมาะสมแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง ขนาดยาเคมีบำบัดที่ใช้ในเวชปฏิบัติอาศัยการคำนวณจากขนาดยาที่แนะนำตามหลักฐานเชิงประจักษ์ ส่วนใหญ่คำนวณจากพื้นที่ผิวกาย รวมถึงผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก

หรือมีภาวะอ้วน แนะนำให้คำนวณขนาดยาโดยใช้น้ำหนักตัวจริง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาที่หวังผลหายขาด การคำนวณขนาดยาโดยใช้น้ำหนักในอุดมคติซึ่งอาศัยการคำนวณจากส่วนสูง หรือการปรับลดน้ำหนักด้วยวิธีต่าง ๆ ทำให้เกิดการลดขนาดยาเมื่อเทียบกับน้ำหนักจริงของผู้ป่วย ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร^[7] อย่างไรก็ตาม การปรับขนาดยาที่ใช้ในเวชปฏิบัติจริงขึ้นกับสภาพร่างกายของผู้ป่วย รวมถึงการทำงานของตับและไตด้วย

2. ระยะเวลาในการบริหารยา (schedule)

ระยะเวลาในการบริหารยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมมีความแตกต่างกันสำหรับยาเคมีบำบัดต่างชนิดกัน หรือยาเคมีบำบัดชนิดเดียวกันอาจสามารถบริหารยาต่างกันได้ เช่น ยา 5FU สามารถบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในเวลารวดเร็ว (bolus) หรือให้ยาต่อเนื่องในช่วงระยะเวลาหนึ่ง (protract infusion) โดยมักเลือกวิธีการหรือรูปแบบการบริหารยาซึ่งได้ประโยชน์สูงสุด โดยอ้างอิงจากการศึกษาทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์มีความสำคัญ ยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อวัฏจักรเซลล์ช่วงใดช่วงหนึ่งจะออกฤทธิ์ได้ดีหากมีเวลาการสัมผัสยาที่นานขึ้น การให้ยาในระยะเวลาต่อเนื่องหรือให้ยาในความถี่ที่สูงขึ้นทำให้เซลล์มะเร็งมีโอกาเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ที่จำเพาะนั้นได้มากขึ้น หวังผลให้เซลล์มะเร็งถูกทำลายได้มากขึ้น ยาเคมีบำบัดที่มีคุณสมบัติดังกล่าวจึงมีอีกชื่อว่า schedule dependent drugs

3. การดูดซึมของยา (drug absorption)

การดูดซึมยามีความสำคัญเนื่องจากเป็นช่องทางแรกที่ยาเข้าสู่ร่างกายเพื่อไปยังเป้าหมาย ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ต้องอาศัยการบริหารยาทางการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ปัจจุบันมียาเคมีบำบัดที่เป็นรูปยารับประทานมากขึ้น การให้ยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน ควรประเมินว่าผู้ป่วยไม่มีปัญหาของทางเดินอาหารซึ่งอาจมีผลต่อการดูดซึมยา ทำให้ประสิทธิภาพของยาไม่เต็มที่

4. การกระจายตัวของยา (drug distribution)

การกระจายตัวของยาจนกว่าจะไปถึงตำแหน่งออกฤทธิ์ที่ก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ต้องพิจารณา ยาที่มีขนาดโมเลกุลเล็กและละลายในไขมันได้ดี จะสามารถผ่านสิ่งกีดขวาง เช่น เยื่อหุ้มเซลล์ หรือ blood-brain barrier ได้ดีกว่า ซึ่งโดยส่วนใหญ่ยาเคมีบำบัดจะไม่สามารถผ่านเข้า blood-brain barrier ได้ดี ทำให้ประสิทธิภาพต่อก้อนมะเร็งในสมองไม่ดีเมื่อเทียบกับตำแหน่งอื่น ๆ ของร่างกาย นอกจากนี้ ยาบางชนิดจับกับโปรตีนในเลือด ซึ่งการจับกับโปรตีนดังกล่าวทำให้ลดการกระจายตัวของยาได้

5. การขับยาออกจากร่างกาย (drug excretion)

กระบวนการขับยาออกจากร่างกายเกิดขึ้นภายหลังจากยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ที่เป้าหมายแล้ว จะมีกระบวนการต่าง ๆ เพื่อให้ยาเคมีบำบัดหมดฤทธิ์และขับออกจากร่างกาย ส่วนใหญ่ยาเคมีบำบัดขับออกทางไตในรูปเดิม หรือเปลี่ยนแปลงเป็น inactive metabolites ที่ตับก่อนขับออกจากร่างกาย ตับเป็นตำแหน่งที่ผลิตเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยามากที่สุด การทำงานของตับหรือไตที่บกพร่องจึงมีผลต่อการขับยาเคมีบำบัด ทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาบ่อยขึ้นหรือมีความรุนแรงมากกว่าปกติ และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ การเลือกใช้ยาหรือการบริหารยาเคมีบำบัดควรพิจารณาปัจจัยนี้ในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย โดยหลีกเลี่ยงยาที่ต้องอาศัยตับหรือไตขับยาหากผู้ป่วยรายนั้น ๆ มีการทำงานของอวัยวะข้างต้นบกพร่อง เช่น หลีกเลี่ยงการใช้ยา capecitabine ซึ่งขับทางไตเป็นหลักในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องชัดเจน โดยเลือกใช้ยา 5FU แทน ซึ่งยา 5FU ขับทางตับเป็นหลัก และไม่ต้องปรับขนาดยาหากไตทำงานบกพร่อง หรือพิจารณาใช้ยาในขนาดแนะนำสำหรับกรณีที่การที่ตับหรือไตทำงานบกพร่องหากไม่มีทางเลือกอื่นที่มีประสิทธิภาพที่ดี ยาเคมีบำบัดที่ต้องปรับขนาดยาเมื่อบริหารยาในผู้ป่วยที่ตับหรือไตทำงานผิดปกติ ดังแสดงในตารางที่ 2.8

ตารางที่ 2.8 ตัวอย่างยาเคมีบำบัดที่ต้องปรับขนาดยาในกรณีที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง^[8]

กรณี	ตัวอย่างยาเคมีบำบัดที่ต้องปรับขนาดยา
ตับทำงานผิดปกติ (liver dysfunction)	Doxorubicin, epirubicin, dactinomycin, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine, vinorelbine, cyclophosphamide, ifosfamide, gemcitabine, etoposide, fluorouracil, eribulin
ไตทำงานผิดปกติ (renal dysfunction)	Cisplatin, carboplatin, etoposide, topotecan, capecitabine, methotrexate, pemetrexed, eribulin
ไตทำงานผิดปกติอย่างมาก (creatinine clearance ต่ำกว่า 25 มล./นาที่)	Cyclophosphamide, ifosfamide, bleomycin, streptozotocin, epirubicin

มล; มิลลิลิตร

6. ลำดับในการบริหารยาเคมีบำบัด (sequence of chemotherapy administration)

ยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดมีเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ที่ต่างกัน บางชนิดอาศัยเอนไซม์ในร่างกายในการเปลี่ยนเป็น active metabolites ยาออกฤทธิ์ในระยะของวัฏจักรเซลล์ที่ต่างกัน ยาบางชนิดมีการจับกับโปรตีนสูง ทำให้ระดับยาที่เป็นอิสระในเลือดต่ำ ลำดับการให้ยาอาจมีผลต่อประสิทธิภาพและผลข้างเคียง ตัวอย่างเช่น การให้ยาสูตร cisplatin/paclitaxel หากให้ยา cisplatin ก่อน ตามด้วยยา paclitaxel มีผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำยาวนานกว่า เนื่องจากการให้ยา cisplatin ก่อนจะลดการจับยา paclitaxel ในทางกลับกัน การบริหารยา paclitaxel ก่อน ตามด้วยยา cisplatin มีผลข้างเคียงต่อการกดไขกระดูกดังกล่าวลดลง โดยการให้ยาตามลำดับทั้งสองแบบมีประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม แม้ว่าเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มเดียวกัน อาจมีผลของลำดับการให้ยาไม่เหมือนกัน ปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาทางคลินิกชัดเจนเกี่ยวกับการให้ยาสูตรอื่นที่ประกอบด้วยยากลุ่ม platinum และยา taxane เช่น carboplatin/ paclitaxel หรือ carboplatin/ docetaxel แต่ในทางปฏิบัตินิยมให้ยา taxane ก่อนยากลุ่ม platinum^[9]

โดยทั่วไป แนะนำให้บริหารยาเคมีบำบัดตามที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกที่นำไปสู่การรับรองสูตรยา หากไม่ได้ระบุไว้ พิจารณาให้ยาที่เป็น vesicant agent ก่อน ตามด้วยยาที่อาจมีผลต่อเส้นเลือด (irritant agents) และตามด้วยยาที่ไม่มีผลต่อเส้นเลือด ลักษณะการบริหารยาก็มีความสำคัญ หากมียาที่ต้องให้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน มักพิจารณาให้เป็นอันดับท้าย หากไม่ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับลำดับการให้ยาอย่างเฉพาะเจาะจงจากการศึกษาก่อนหน้านี้ เมื่อใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยา monoclonal antibody นิยมให้ยา monoclonal antibody ก่อนยาเคมีบำบัด ลำดับการบริหารยาเคมีบำบัดที่แนะนำในเวชปฏิบัติดังแสดงในตารางที่ 2.9

ตารางที่ 2.9 ลำดับการบริหารยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ ^[10,11]				
สูตรยา	ยาลำดับแรก	ยาลำดับที่สอง	ยาลำดับที่สาม	หมายเหตุ
AC	Doxorubicin	Cyclophosphamide	–	ให้ vesicant agent ก่อน
TC	Docetaxel	Cyclophosphamide	–	ลำดับอาจเปลี่ยนแปลงได้ ข้อมูลไม่ชัดเจน
FAC	Doxorubicin	5FU	Cyclophosphamide	ให้ vesicant agent ก่อน
TCH	Trastuzumab	Docetaxel	Carboplatin	ให้ยา monoclonal antibody ก่อน และให้ยา taxane ก่อน platinum เพื่อลดผลข้างเคียง
5FU/ LV	Leucovorin	5FU	–	Leucovorin เพิ่มประสิทธิภาพของยา 5FU
FOLFOX	Oxaliplatin	Leucovorin	5FU	–
FOLFIRI	Irinotecan	Leucovorin	5FU	
FOLFOXIRI	Irinotecan	Oxaliplatin and Leucovorin	5FU	–
Cisplatin หรือ Carboplatin/ Etoposide	Etoposide	Cisplatin or Carboplatin	–	ลำดับอาจเปลี่ยนแปลงได้ ข้อมูลไม่ชัดเจน

ตารางที่ 2.9 ลำดับการบริหารยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ^[10,11] (ต่อ)

สูตรยา	ยาลำดับแรก	ยาลำดับที่สอง	ยาลำดับที่สาม	หมายเหตุ
Cisplatin หรือ Carboplatin/ Gemcitabine	Gemcitabine	Cisplatin or carboplatin	–	ถ้าปรับจากเปลี่ยนแผนได้ ข้อมูลไม่ชัดเจน
Carboplatin หรือ Cisplatin/ Paclitaxel	Paclitaxel	Cisplatin or carboplatin	–	ให้ paclitaxel ก่อนยา platinum เพื่อลดผลข้างเคียง
Cisplatin หรือ carboplatin/ pemetrexed	Pemetrexed	Cisplatin or Carboplatin	–	Cisplatin ลดการจับยา pemetrexed แต่ข้อมูลของยา carboplatin ไม่ชัดเจน
Nab-paclitaxel/ Gemcitabine	Nab-paclitaxel	Gemcitabine	–	ข้อมูลจากการศึกษาแบบ preclinical แสดงว่ายา nab-paclitaxel เพิ่มความเข้มข้นของยา gemcitabine ในเซลล์มะเร็ง
Gemcitabine/ Oxaliplatin	Gemcitabine	Oxaliplatin	–	–

บทสรุป

ยาเคมีบำบัดเป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็ง แต่มีผลข้างเคียงที่พึงระวัง การพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัด ควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยา ทั้งข้อมูลประสิทธิภาพของยาทางคลินิก ผลข้างเคียงของยา รวมถึงการบริหารยาที่ถูกต้อง เพื่อเลือกใช้ได้เหมาะสมเพื่อประสิทธิภาพสูงสุด ทั้งนี้ ควรให้ความสำคัญกับการเลือกผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาและพิจารณาข้อพึงระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะรายด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68(21):8643-53.
2. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer, Principle & Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
3. Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and biotherapy; principle and practice*. 6th ed: Wolters Kluwer; 2019.
4. Bragalone DL. *Drug Information Handbook for Oncology; A complete guide to combination chemotherapy regimens*. 16th ed: Lexicomp Inc; 2019.
5. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1748-56.
6. Woodward EJ, Twelves C. Scheduling of taxanes: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(3):226-31.
7. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1553-61.
8. Superfin D, Iannucci AA, Davies AM. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *Oncologist* 2007;12(9):1070-83.
9. Lehman A, Howard A, Mancini R. Chemotherapy administration sequencing: an update on the current literature. 2019;9(4):175-81.
10. Silva AAD, Carlotto J, Rotta I. Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers. *Einstein (Sao Paulo)* 2018;16(2):eRW4074.
11. Shah MA, Schwartz GK. The relevance of drug sequence in combination chemotherapy. *Drug Resist Updat* 2000;3(6):335-56.



