

เนื้องอกรังไข่ และมะเร็งรังไข่

Benign and Malignant Disease of the Ovary

ตอนที่ 3

การดำเนินทางคลินิก และการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกและมะเร็งรังไข่ ภาค V

การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุบพันธุศาสตร์

นพ.กนกกร สุนทรขจิต วท.บ., พ.บ.

ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก มหาวิทยาลัยมหิดล

วุฒิปริญญาวิทยาศาสตรและนรีเวชวิทยา เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์ 9216

รหัส 3-3220-000-9301/130703

วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับหลักการเลือกให้ยาเคมีบำบัด
2. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย
3. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการปรับขนาดยาเคมีบำบัด
4. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการติดตามผลการรักษา
5. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับหลักการพื้นฐานของเคมีบำบัด

โรคมะเร็งรังไข่ระยะลุบพันธุศาสตร์เป็นโรคที่พบได้บ่อยในสตรี แนวทางการรักษานอกจากการผ่าตัด การใช้รังสีรักษาแล้ว การให้ยาเคมีบำบัดก็มีบทบาทที่สำคัญ แพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีความรู้เกี่ยวกับยาเคมีบำบัดเป็นอย่างดี ทั้งในด้านการบริหารยา การเฝ้าระวัง และแก้ไขภาวะแทรกซ้อนหลังการให้ยา ตลอดจนการติดตามผลของการรักษา มิฉะนั้นแล้วอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้

หลักการเลือกให้ยาเคมีบำบัดที่สำคัญ คือ

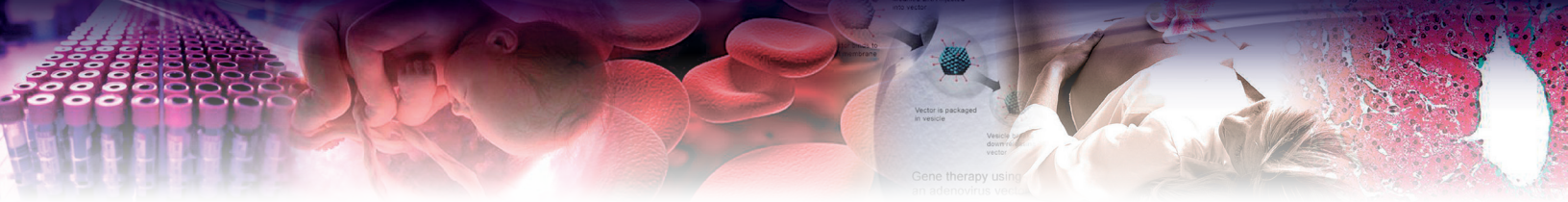
A. การเลือกชนิดของยาเคมีบำบัด (Selection of chemotherapy)

การเลือกให้ยาเคมีบำบัดต้องคำนึงถึงลักษณะการดำเนิน

โรคของโรคมะเร็งชนิดนั้น ๆ ซึ่งต้องพิจารณาตามพยาธิจากการตรวจชิ้นเนื้อ อัตราการแพร่กระจายของมะเร็ง และขอบเขตการกระจายหรือระยะของโรคมะเร็งนั้น ๆ รวมถึงโอกาสที่มะเร็งนั้น ๆ จะตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้แพทย์ผู้รักษาคควรพิจารณาลักษณะผู้ป่วยแต่ละคน ทั้งอายุ สุขภาพโดยทั่วไป โรคประจำตัว ประวัติการรักษามาก่อน รวมทั้งภาวะทางจิตใจ อารมณ์ สภาวะทางสังคม และเศรษฐกิจของผู้ป่วย ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญในการตัดสินใจเลือกชนิดของยาเคมีบำบัด

B. การเลือกให้ยาซึ่งมีผลต่างระหว่างการทำลายเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติสูง (Differential sensitivity)

ยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีในการรักษาโรคมะเร็งควรเป็นยา



ที่มีผลทำลายเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติ ซึ่งในปัจจุบันยารักษา มะเร็งเกือบทุกประเภทจะมีคุณสมบัติดังกล่าวอยู่แล้ว อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเซลล์ปกติจะถูกทำลายโดยขบวนการเดียวกับเซลล์ มะเร็ง โดยเฉพาะเซลล์ตัวอ่อน หรือเซลล์ที่กำลังเจริญ หรือมีการ แบ่งตัวตลอดเวลา เช่น เซลล์ไขกระดูก เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร และเซลล์ผม (Hair follicles) ดังนั้น จึงพบว่ายาเคมีบำบัดมักมีผล ที่เป็นพิษต่อไขกระดูก เยื่อต่าง ๆ และเซลล์ผม ซึ่งหลังจากให้ ยาเคมีบำบัดอาจทำให้เซลล์เม็ดเลือดลดลง มีอาการอักเสบของ เยื่อต่าง ๆ และผมร่วงได้

C. ประสิทธิภาพของการรักษาต่อยา (Therapeutic index)

เมื่อใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง ผลรวมจาก การรักษาที่ผู้ป่วยมะเร็งแต่ละรายได้รับ เรียกว่า Drug therapeutic index โดยคำนวณจากขนาดยาเคมีบำบัด ซึ่งจะทำให้เกิดผลใน การรักษา (Therapeutic effect) เปรียบเทียบกับขนาดของยาซึ่งจะ ทำให้เกิดผลข้างเคียง (Toxic effect) การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ควรพยายามทำให้เกิดความสมดุลของทั้งสองปัจจัย เพื่อให้ได้ผล การรักษาที่ดีที่สุด โดยแพทย์ผู้ที่ให้ยาเคมีบำบัดจะต้องอาศัยความรู้ ทางเภสัชวิทยาของยาเคมีบำบัดและชีววิทยาของเซลล์มะเร็ง

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยจากการให้ยาเคมีบำบัด และแนวทางการดูแลรักษา

ยาเคมีบำบัดนอกจากจะมีผลฆ่าเซลล์มะเร็งแล้ว ยังมีผล ทำลายเซลล์ปกติของร่างกายด้วย โดยเฉพาะเซลล์ที่แบ่งตัวเร็วจะถูก ทำลายจากยาเคมีบำบัดได้มากที่สุด

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย ได้แก่

• Bone marrow toxicity พบได้บ่อยที่สุด โดยยาเคมี บำบัดส่วนใหญ่จะทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำในช่วง 6-12 วันหลัง จากได้รับยาเคมีบำบัด และมักจะกลับสู่ภาวะปกติภายใน 21-24 วัน ส่วนเกล็ดเลือดมักลดลงหลังจากเม็ดเลือดขาวลดลงประมาณ 4-5 วัน และกลับสู่ภาวะปกติหลังจากที่เม็ดเลือดขาวปกติแล้ว เนื่องจากการกดไขกระดูกพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด จึงใช้ความรุนแรงของการกดไขกระดูกเป็นเกณฑ์เพื่อเลื่อนการให้ ยาหรือปรับขนาดของยา (sliding scale)

• Gastrointestinal toxicity ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จะ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน การให้ยาระงับอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่เหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยยอมรับยาเคมีบำบัดได้ดียิ่งขึ้น โดยแนวทางการให้ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียนจะขึ้นอยู่กับชนิดของยา

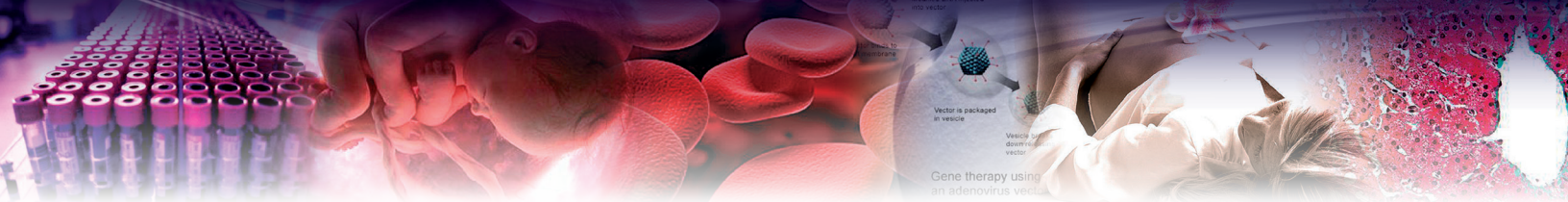
เคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับว่ามีผลต่อการทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้มากน้อยเพียงใด เช่น ยาที่ก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก ได้แก่ Cisplatin, Cyclophosphamide และ Dactinomycin ควรให้ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียนชนิดที่ออกฤทธิ์แรง เช่น Metoclopramide 1-2 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ Dexamethasone หรือ ยาจำพวก 5-hydroxytryptamine antagonist เช่น ondansetron, granisetron เป็นต้น ซึ่งได้ผลดีมากในการควบคุมอาการคลื่นไส้ อาเจียน

• ภาวะเป็นพิษต่อทางเดินอาหารอื่น ๆ เช่น ท้องเสีย เยื่อช่องปากอักเสบเป็นแผล หรือกระเพาะอาหารและลำไส้ อักเสบเป็นแผล พบได้ไม่บ่อย สามารถแก้ไขโดยใช้น้ำยาบ้วนปาก ยาลดกรด และรอเวลาให้แผลหายเอง

• ผมร่วง (Alopecia) พบได้ในยาเคมีบำบัดหลายชนิด เช่น Doxorubicin, Paclitaxel ซึ่งทำให้ผมร่วงมาก ส่วนบางชนิด ทำให้ผมร่วงได้บ้าง เช่น Cisplatin, Cyclophosphamide, Vinca alkaloids, 5-FU ดังนั้น ควรแนะนำผู้ป่วยให้ทราบถึงอาการนี้ และ ให้ความมั่นใจว่าผมจะสามารถงอกใหม่ได้หลังจากให้ยาสิ้นสุดแล้ว ประมาณ 10 วันถึงหลายสัปดาห์ ดังนั้น ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด เหล่านี้จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยเตรียมหาวิกผมปลอมหรือหมวกที่ เหมาะกับผู้ป่วย เพื่อนำมาใส่ระหว่างและหลังจากการให้ยาเคมี บำบัด

• Skin toxicity ยาเคมีบำบัดอาจทำให้ผิวหนังมีผื่นขึ้น ผื่นหนังอักเสบ สีคล้ำ หรือไวต่อแสงมากขึ้น ยาบางกลุ่มที่เป็น





Vesicant agents เช่น Dactinomycin, Doxorubicin, Vinblastine, Vincristine, Mitomycin ถ้ามีการรั่วซึมของยาเหล่านี้ออกนอกหลอดเลือดดำจะทำให้เกิด extravasation necrosis ที่รุนแรง เมื่อสงสัยว่ายาจะออกนอกเส้นเลือดต้องหยุดทันที และเอาสายน้ำเกลือออกแล้วใช้น้ำแข็งประคบทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน (ใช้น้ำร้อนในกรณีที่เป็ยยาในกลุ่ม Vinca alkaloids) หากแผลมีการตายของเนื้อเยื่อมากอาจต้องรักษาโดยวิธีการตัดปะผิวหนัง (Skin grafting)

- Neurotoxicity ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิด Neurotoxicity ได้ เช่น Vinca alkaloids, Cisplatin, Paclitaxel ส่วนใหญ่ทำให้เกิด Peripheral neuropathy ผู้ป่วยมักมีอาการชาหลังจากได้ยาเคมีบำบัดแล้ว 2-3 ครั้ง อาการชาจะหายค่อนข้างช้า และขึ้นอยู่กับความไวของผู้ป่วยแต่ละคน ขนาดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ และโรคประจำตัวของผู้ป่วยเอง เช่น โรคเบาหวาน หรือพิษสุราเรื้อรังจะมีโอกาสเกิดได้สูงขึ้น

- Hypersensitivity reaction ภาวะนี้พบได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญ ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ได้แก่ Paclitaxel, Doxetaxel, Liposomal doxorubicin และ Carboplatin (เฉพาะผู้ป่วยที่เคยได้รับยาชนิดนี้มาก่อน), อาการมีหลายความรุนแรง ได้แก่ แ่น้ำออก, หน้าแดง (flushing), ผื่นขึ้นตามตัว, หายใจลำบาก (Bronchospasm), หรือชนิดที่รุนแรงที่สุดคือ Anaphylactic shock ส่วนใหญ่อาการมักเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาทีแรกหลังเริ่ม

ให้ยา ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้ควรเริ่มให้ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ โดยเฉพาะภายใน 10 นาทีแรก และเฝ้าระวังอาการดังกล่าวอย่างใกล้ชิด ถ้ามีอาการผิดปกติให้หยุดยาทันที และรักษาตามความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น นอกจากนี้แล้วการป้องกันโดยการให้ Dexamethasone และ antihistamine หรือ H₁/H₂ blocker เช่น chlorpheniramine, cimetidine, ranitidine ทางหลอดเลือดดำก่อนให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 30 นาที จะช่วยป้องกันภาวะดังกล่าวได้

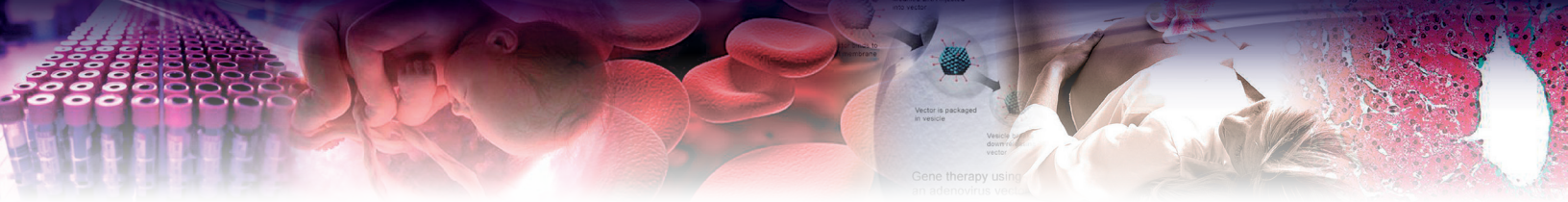
- Other toxicities เช่น cardiac toxicity จาก Doxorubicin, Pulmonary fibrosis จาก Bleomycin และ Gonadal dysfunction ในหญิงวัยเจริญพันธุ์จาก Alkylating agent เป็นต้น

การปรับขนาดยาเคมีบำบัด

การปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจะช่วยให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดปลอดภัยยิ่งขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีความทนทาน (tolerance) ต่อฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดไม่เท่ากัน ดังนั้น จึงควรปรับขนาดยาในการรักษาให้เหมาะสม วิธีที่สะดวกคือ การใช้ sliding scale โดยดูจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่น ยาที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูกจะอาศัยจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดก่อนเริ่มการรักษาเป็นตัวกำหนด ดังนี้

จำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการรักษา	ขนาดของยาเคมีบำบัด
≥ 4,000/มม. ³	• เต็มขนาด (100%)
3,000-3,999/มม. ³	• เต็มขนาดเฉพาะยาที่ไม่มีผลกดไขกระดูก • ลดปริมาณยาครั้งหนึ่ง (50%) สำหรับยาที่มีผลกดไขกระดูก
2,000-2,999/มม. ³	• เต็มขนาดเฉพาะยาที่ไม่มีผลกดไขกระดูก • ลดปริมาณลงเหลือเพียง 25% สำหรับยาที่มีผลกดไขกระดูก
1,000-1,999/มม. ³	• ลดยาเหลือ 50% สำหรับยาที่ไม่มีผลกดไขกระดูก • ลดยาเหลือเพียง 25% สำหรับยาที่มีผลกดไขกระดูก
0-999/มม. ³	• งดให้ยาเคมีบำบัดทุกชนิดจนกว่าระดับเม็ดเลือดขาวจะกลับมาเป็นปกติ

จำนวนเกล็ดเลือดก่อนการรักษา	ขนาดของยาเคมีบำบัด
> 100,000/มม. ³	• เต็มขนาด (100%)
50,000-100,000/มม. ³	• เต็มขนาดเฉพาะยาที่ไม่มีฤทธิ์กดไขกระดูก • ลดขนาดยาเหลือเพียง 50% สำหรับยาที่มีฤทธิ์กดไขกระดูก
< 50,000/มม. ³	• งดให้ยาเคมีบำบัดทุกชนิดจนกว่าเกล็ดเลือดจะกลับมาเป็นปกติ



นอกจากนี้ยังมีการใช้ sliding scale ในการปรับขนาดของยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ยาที่มีผลต่อไตหรือตับ เป็นต้น

ดังนั้น แนวทางการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ควรประเมินผู้ป่วยตั้งแต่การวินิจฉัยที่แน่นอน ระยะหรือการกระจายของโรคที่ต้อง สภาวะทางสุขภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจ รวมทั้งเศรษฐกิจของผู้ป่วยว่ามีความพร้อมและความเหมาะสมในการรับยาเคมีบำบัดหรือไม่ แพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยต้องมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับการบริหารยาเคมีบำบัดเป็นอย่างดี สามารถเฝ้าระวังและแก้ไขปัญหาจากภาวะแทรกซ้อนของยาเคมีบำบัดได้หลังการใช้ยา และควรมีการประเมินผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอเพื่อเป็นแนวทางในการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาตามมาตรฐานของแต่ละโรคต่อไป

ในปัจจุบันมีการใช้ยาเคมีบำบัดมะเร็งเพื่อรักษามะเร็งรังไข่อย่างกว้างขวาง ซึ่งสามารถทำให้ผู้ป่วยที่เป็นระยะที่ลุกลามมากมีชีวิตยืนยาวขึ้น หรือหายจากโรคได้ ข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดมะเร็งมีดังต่อไปนี้

1. ใช้ทำลาย microresidual cancer ภายหลังการทำ conservative surgery
2. ทำให้ inoperable cancer กลายเป็น operable cancer
3. มะเร็งที่กระจายมากเกินขอบเขตที่รังสีรักษาคลุมถึง รวมทั้งกรณีที่มี ascites
4. มะเร็งที่ติดต่อการรักษาด้วยรังสีรักษา เช่น Endodermal sinus tumor, Immature teratoma, Choriocarcinoma, Myxoma peritonei
5. บำบัดร่วมกับรังสีรักษาในกรณีที่มีมะเร็งตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสีรักษาไม่ค่อยดี เช่น Clear cell adenocarcinoma



6. Instillation ภายหลังจาก paracentesis การเจาะน้ำจากช่องปอด ตลอดจนก่อนเปิดช่องท้อง เมื่อทำ explore laparotomy อาจใช้ 5-fluorouracil 500 mg หรือ mitomycin-c 10 mg หรือ cisplatinum 10 mg จะช่วยลดอัตราการเกิด ascites หรือ pleural effusion
7. มะเร็งที่กลับเป็นใหม่ภายหลังบำบัดด้วยรังสีรักษา

การติดตามผลการรักษา

หลังจากให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้ว จะต้องทำการประเมินผลการรักษาตามคำจำกัดความ การตอบสนองของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดตาม WHO (Definition of objective response) ดังนี้

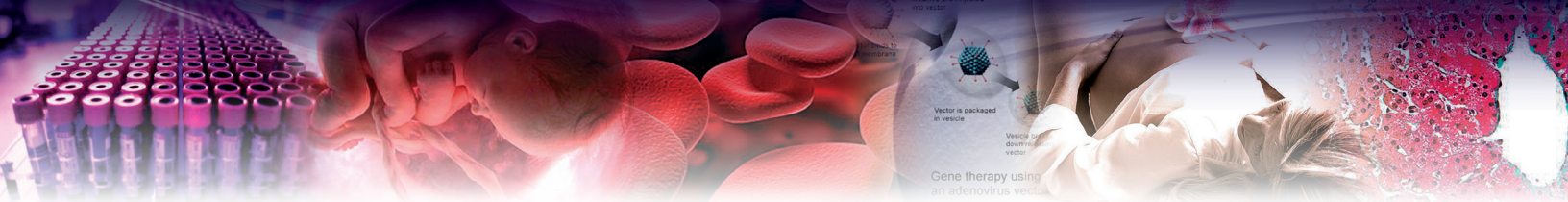
- A. Complete Response (CR) หมายถึง ก้อนมะเร็งที่สามารถวัดขนาดได้หายหมดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดครบ (measurable disease) โดยการประเมิน 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์
- B. Partial Response (PR) หมายถึง ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลงมากกว่า 50% คำนวณโดยการนำเส้นผ่าศูนย์กลางที่ตั้งฉากกันของก้อนมะเร็งมาคูณกัน แล้วนำค่าของทุกก้อนมาบวกกัน เปรียบเทียบค่า 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์
- C. No Change (NC), Stable disease (SD), Minor response หมายถึง ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลงน้อยกว่า 50% (คิดเหมือน PR) หรืออาจใหญ่ขึ้น แต่ไม่เกิน 25%
- D. Progressive Disease (PD) หมายถึง ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นเกิน 25%

ทั้งนี้หลังจากประเมินผลการรักษาแล้วจึงทำการวางแผนการรักษาต่อไปว่าควรดำเนินการรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดิมต่อไปหรือเปลี่ยนชนิดของยาเคมีบำบัด เปลี่ยนชนิดของการรักษา หรือหยุดการรักษา โดยพิจารณาตามแผนการรักษาที่เป็นมาตรฐานของโรคมะเร็งในแต่ละชนิด ดังนั้น จึงขอสรุปหลักการพื้นฐานของเคมีบำบัดในมะเร็งรังไข่ ดังนี้

I ข้อพิจารณาก่อนการใช้ยาเคมีบำบัด

เนื่องจากยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงมาก ก่อนที่จะตัดสินใจให้ยาแก่ผู้ป่วยจะต้องมั่นใจว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็ง โดยต้องได้รับการตรวจยืนยันด้วยผลพยาธิวิทยาแล้ว และต้องคำนึงถึงปัจจัยดังต่อไปนี้

- 1.1 ธรรมชาติของมะเร็งชนิดนั้น ๆ ได้แก่



- ต้องได้รับการวินิจฉัยแน่นอนว่าเป็นมะเร็ง
- ทราบอัตราการเจริญเติบโตของมะเร็ง (Progression rate)
- ทราบการแพร่กระจายของมะเร็งว่าไปที่ใด หรือเป็นระยะใด

1.2 การประเมินสภาวะของผู้ป่วย ทีมแพทย์ และพยาบาล

- อายุ สุขภาพ โรคประจำตัว
- การรักษาก่อนหน้านี้ เช่น เคยรับยาเคมีบำบัด ผ่าตัด หรือรังสีรักษามาก่อน
- สภาวะอารมณ์ สิ่งแวดล้อม และฐานะทางการเงินของผู้ป่วย
- ทีมแพทย์และพยาบาลต้องมีความสามารถในการประเมิน ใฝ่ระวัง และรักษาผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด

1.3 การประเมินประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากยาเคมีบำบัด

- การตอบสนองของยาเคมีบำบัดต่อโรคมะเร็งอาจแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มย่อย ๆ ดังนี้
- a. มะเร็งที่สามารถหายขาดได้จากยาเคมีบำบัด เช่น มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell
 - b. มะเร็งที่ยาเคมีบำบัดทำให้มีอัตราการอยู่รอดดีขึ้น เช่น มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มผิว (Epithelial ovarian cancer)
 - c. มะเร็งที่มีการตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด แต่ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าทำให้อัตราการอยู่รอดดีขึ้น เช่น มะเร็งปากมดลูก
 - d. มะเร็งที่ไม่ค่อยมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเลย เช่น melanoma

II การเจริญเติบโต และจลนศาสตร์ของเซลล์มะเร็ง (Tumor growth & cell kinetics)

ความรู้เกี่ยวกับลักษณะการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติ และเซลล์มะเร็งมีความสำคัญเป็นอย่างมากในการพัฒนา ยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ

II.1 รูปแบบการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติ การเจริญของเซลล์ปกติในร่างกายแบ่งออกได้ดังต่อไปนี้

- Static population เป็นกลุ่มเซลล์ที่ไม่มีการแบ่งตัวแล้ว ยกเว้นขณะเป็นตัวอ่อน ตัวอย่างเซลล์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ กล้ามเนื้อลาย กระดูก กระดูกอ่อน และเส้นประสาท
- Expanding population (slow proliferation) เป็นกลุ่มเซลล์ที่สามารถแบ่งตัวได้ แต่ตามปกติจะไม่แบ่งตัว ยกเว้นว่ามี

ภาวะเครียด (stress) เช่น มีการบาดเจ็บก็จะเกิดการแบ่งตัวเพื่อซ่อมแซม และเมื่อซ่อมแซมเสร็จแล้วก็จะหยุดแบ่งตัว ตัวอย่างเซลล์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ปอด ตับ ไต ต่อมไร้ท่อ และเยื่อหุ้มหัวใจ

- Renewing cell population (rapid proliferation) เป็นกลุ่มเซลล์ที่ยังมีการแบ่งตัวอยู่เสมอ เมื่อเซลล์ในกลุ่มนี้ตายไปก็จะมีการแบ่งตัวขึ้นมาทดแทน ตัวอย่างเซลล์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ ไช้กระดูก เยื่อบุทางเดินอาหาร รังไข่ อัณฑะ และรกผสม

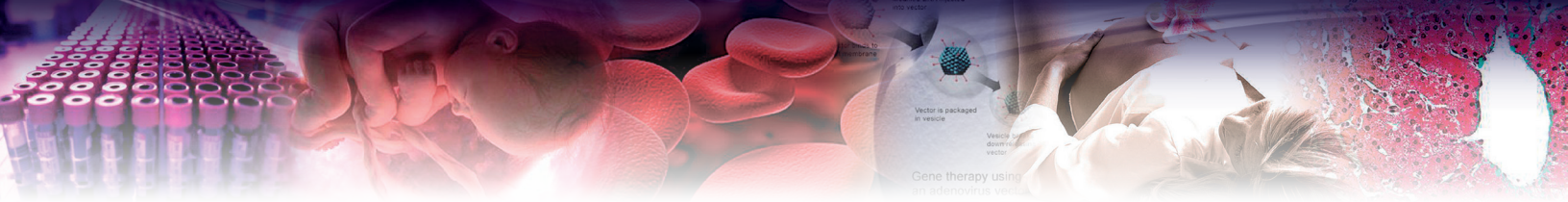
การมีความรู้เรื่องการแบ่งตัวของกลุ่มเซลล์ชนิดต่าง ๆ จะทำให้เข้าใจผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้น เพราะยาจะไปออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้น กลุ่มเซลล์ที่ไม่มีการแบ่งตัวจึงไม่ค่อยได้รับอันตรายจากยาเคมีบำบัด ในขณะที่กลุ่มเซลล์ที่มีการแบ่งตัวมักจะได้รับอันตราย เช่น เซลล์ในไขกระดูก หรือเซลล์เยื่อของอวัยวะต่าง ๆ ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่มีอาการโลหิตจาง มีเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดต่ำ หรือเจ็บปาก เป็นต้น

II.2 การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (Cancer cell growth)

มะเร็งเกิดจากการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์เสียไป ทำให้เซลล์ของอวัยวะนั้น ๆ มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ อย่างไรก็ดี แม้เซลล์มะเร็งจะมีการแบ่งตัวอย่างต่อเนื่อง ความไวในการแบ่งตัวก็ไม่ต่างไปจากการแบ่งตัวของเซลล์ปกติ เพียงแต่กลไกการควบคุมความสมดุลจะเสียไป ทำให้มีการสร้างเซลล์มากกว่าการทำลาย ขบวนการที่ควบคุมการตายของเซลล์ที่เรียกว่า apoptosis เป็นกลไกสำคัญที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ จากการศึกษาพบว่า oncogene ที่ชื่อ c-myc และ bcl-2 ร่วมกับ anti-oncogene ที่ชื่อ Rb และ p53 มีบทบาทสำคัญในขบวนการ apoptosis นี้มากขึ้นเหล่านี้ยังมีผลต่อเซลล์มะเร็งในการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด เช่น ถ้ามี bcl-2 และ p53 มากจะทำให้เซลล์มะเร็งดื้อต่อยาเคมีบำบัด

II.3 การเจริญเติบโตแบบกอมเพอร์เซียน (Gompertzian growth)

เมื่อก่อนมะเร็งมีขนาดเล็กจะแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เป็นลักษณะแบบเลขยกกำลัง (exponential pattern) แต่เมื่อก่อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นจะแบ่งตัวช้าลง เรียกรูปแบบการแบ่งตัวแบบนี้ว่า “Gompertzian growth” เพื่อให้ง่ายต่อการเข้าใจอาจกล่าวได้ว่า Gompertzian growth หมายถึง การเจริญเติบโตในลักษณะที่เมื่อก่อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น ระยะเวลาที่ใช้ในการเพิ่มขนาดของ



มะเร็งเป็น 2 เท่าจะเพิ่มขึ้น

II.4 Doubling time

Doubling time ของมะเร็งคือ ระยะเวลาที่ใช้ในการเพิ่มขนาดของก้อนมะเร็งเป็น 2 เท่า มะเร็งแต่ละชนิดมี doubling time แตกต่างกันไป เช่น embryonal tumors, lymphomas และ malignant mesenchymal จะมี doubling time เร็ว ประมาณ 20-40 วัน ในขณะที่ adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma จะมี doubling time ค่อนข้างนานประมาณ 50-150 วัน นอกจากนี้ บริเวณที่มะเร็งแพร่กระจาย (metastasis) จะมี doubling time เร็วกว่าบริเวณที่เป็นมะเร็งปฐมภูมิ

มีประมาณว่า หากเซลล์มะเร็งเริ่มต้นด้วยเซลล์เพียง 1 เซลล์ จะพบว่า

- ถ้าหากมะเร็งมีขนาด 1 มม. จะต้องแบ่งตัวเป็น 2 เท่า จำนวน 20 ครั้ง
- ถ้าหากมะเร็งมีขนาด 5 มม. ซึ่งเป็นขนาดที่จะเริ่มมีการมองเห็นจากภาพถ่ายรังสี จะต้องอาศัยการแบ่งตัวเป็น 2 เท่า จำนวน 27 ครั้ง
- ถ้าหากมะเร็งมีขนาด 1 ซม. ซึ่งเป็นขนาดที่เพิ่งเริ่มตรวจพบทางคลินิก จะต้องผ่านการแบ่งตัวเป็น 2 เท่า มาถึง 30 ครั้ง

ดังนั้น จากความรู้เรื่องนี้ทำให้ทราบว่า แม้จะใช้เทคนิคที่ทันสมัยในการตรวจหามะเร็งในขณะเริ่มแรกที่ยังเป็นก้อนเล็ก ๆ นั้น เซลล์มะเร็งได้มีการแบ่งตัวมานานแล้ว และยังทราบอีกว่า เมื่อขนาดก้อนมะเร็งใหญ่ขึ้นจะอาศัยการแบ่งตัวเป็น 2 เท่า ไม่กี่ครั้งในการเพิ่มขนาด เช่น เมื่อมะเร็งมีขนาด 1 ซม. จะแบ่งตัวเป็น 2 เท่า เพียง 3 ครั้ง ก็จะมีขนาดโตถึง 8 ซม. ได้

II.5 วงจรของเซลล์ (Cell cycle) แบ่งเป็นระยะสำคัญ ดังนี้

- M phase (mitotic phase) เป็นระยะที่เซลล์มีการแบ่งตัว
- G1 phase (post mitotic phase) เป็นระยะที่มีช่วงเวลาต่างกันไป เซลล์จะมีการสังเคราะห์โปรตีน และ RNA อย่างต่อเนื่อง เซลล์อาจมี differentiate ไป หรือต่อเนืองไปในวงจรเซลล์ก็ได้
- S phase (DNA synthetic phase) เป็นระยะที่มีการสังเคราะห์ หรือเพิ่มจำนวน (replication) DNA ขึ้นมาใหม่
- G2 phase (post synthetic phase) เป็นระยะที่เซลล์มี

จำนวนโครโมโซมเป็น diploid number และมีจำนวน DNA content เป็น 2 เท่า เซลล์จะอยู่ในระยะนี้ไม่นานแล้วจะเข้าสู่ mitotic phase อีกครั้งหนึ่ง

- G0 phase (the resting phase) เป็นระยะพัก เซลล์จะไม่มีการแบ่งตัว เซลล์อาจเข้าสู่หรือออกจากระยะพักนี้ได้เสมอ

II.6 Generation time คือระยะเวลาจาก M phase ไปสู่ M phase พบว่ามีความแปรปรวนหรือความแตกต่าง (Variation) เกิดขึ้นในทุกๆระยะของวงจรเซลล์ แต่จะมีมากที่สุดในระยะ G1 phase โดยยังไม่ทราบว่ามีปัจจัยใดที่ควบคุมความแปรปรวนเหล่านี้ เซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวเร็วจะทำให้ผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ผลดีกว่าเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวน้อย หรืออยู่ในระยะพักนาน

II.7 จลนศาสตร์ของเซลล์ (Cell kinetics)

เซลล์ในคนเราจะมียุทธศาสตร์ของ S phase ใกล้เคียงกัน เป็นส่วนใหญ่ โดยมีช่วงตั้งแต่น้อยกว่า 10 ชม. ไปจนถึงประมาณ 31 ชม. ส่วนระยะเวลาของวงจรเซลล์นั้นโดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 1 วัน โดยมีพิสัยอยู่ในช่วงครึ่งวันจนถึงอาจจะมีมากกว่า 5 วันก็ได้ และพบว่ามีสัดส่วนเพียงเล็กน้อยของเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัว ปัจจัยสำคัญ 2 ประการที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของเนื้องอกคือ สัดส่วนการเจริญเติบโต (growth fraction) และจำนวนเซลล์ที่ตาย (cell death)

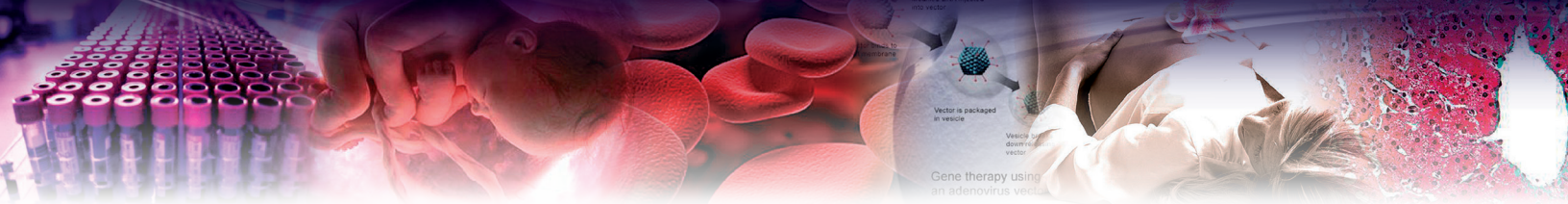
II.8 สัดส่วนการเจริญเติบโตของเนื้องอก (Growth fraction) คือ จำนวนเซลล์ในก้อนมะเร็งที่มีการแบ่งตัว (active cell)

ในร่างกายมีสัดส่วนการเจริญเติบโตของมะเร็งหรือเนื้องอกแตกต่างกันตั้งแต่ 25-95% ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเจริญเติบโตของมะเร็ง คือ

- ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ยาจะไปเปลี่ยนแปลงทั้ง generation time และ growth fraction
- ฮอรโมน (Hormones) สามารถเปลี่ยนแปลงได้แต่ growth fraction โดยที่ไม่มีผลต่อ generation time
- รังสีรักษา (Radiation therapy) เปลี่ยนแปลงทั้ง generation time และ growth fraction
- การเปลี่ยนแปลงของ Oxygen tension และ Vascular supply จะเปลี่ยน growth fraction โดยไม่มีผลต่อ generation time
- ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunologic therapy) สามารถเปลี่ยนแปลงทั้ง generation time และ growth fraction

II.9 Log kill hypothesis

จากการทดลองในสัตว์พบว่า อัตราการอยู่รอดของสัตว์



ที่เป็นมะเร็งจะเป็นสัดส่วนผกผันกับขนาดของเซลล์มะเร็งขณะให้ยา รักษา ดังนั้น ถ้าสามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ตั้งแต่มะเร็งมีขนาดเล็ก ผลการรักษาจะดีกว่าเริ่มให้ยาเมื่อขนาดของก้อนมะเร็งใหญ่แล้ว ยาเคมีบำบัดสามารถทำลายเซลล์มะเร็งในสัดส่วนที่คงที่ ไม่ได้ทำลายในจำนวนที่คงที่ เช่น การให้ยาครั้งหนึ่งจะทำลายเซลล์มะเร็งได้ 2-5 log cell ดังนั้น จึงจำเป็นที่ต้องให้ยาเคมีบำบัดเป็นระยะ ๆ เพื่อให้ยาสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้มากที่สุด

III การแบ่งกลุ่มยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดอาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามกลไกในการทำลายเซลล์ ดังนี้

a. Cell cycle-nonspecific ยาในกลุ่มนี้จะสามารถทำลายเซลล์ได้ทุกระยะ และมักไม่ค่อยขึ้นกับความสามารถในการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (Proliferative capacity)

b. Cell cycle-specific ยาสามารถทำลายเซลล์ได้ในบางระยะของวงจรเซลล์เท่านั้น

IV การดื้อต่อยาเคมีบำบัด (Drug resistance)

ปัญหาของการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดคือ การดื้อยาของเซลล์มะเร็ง อาจแบ่งการดื้อยาออกเป็น

a. Intrinsic drug resistance (Primary resistance) หมายถึง การดื้อยาตั้งแต่ได้รับยาเป็นครั้งแรก ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ

กับเอนไซม์ หรือขบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์ แต่บางครั้งก็ไม่สามารถอธิบายได้

b. Induced drug resistance (Acquired resistance)

หมายถึง การดื้อยาที่เคยใช้ได้ผล ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการสร้างยีนบางอย่างในเซลล์มะเร็งขึ้นมาใหม่ ทำให้ไม่ตอบสนองกับยาเดิม การดื้อยาอาจเกิดกับยาตัวเดียว หรือยาหลายตัวที่อยู่ในคนละกลุ่มจากกลไกที่ต่างกัน ที่เรียกว่า "Pleiotropic resistance"

A. กลไกการดื้อยา มีหลายกลไก แตกต่างกันไปในยาแต่ละตัว เช่น

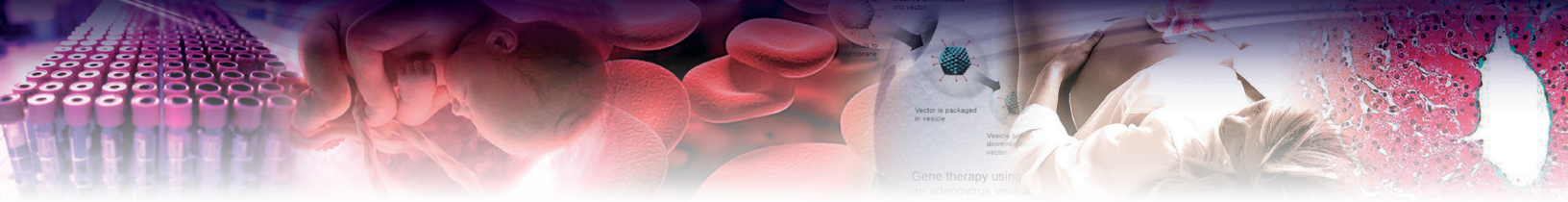
- มีความบกพร่องในเรื่องการนำยาเข้าสู่เซลล์ เช่น การดื้อต่อยา methotrexate และ paclitaxel
- มีการเพิ่มการขับออกของยา ได้แก่ การดื้อยา cisplatin
- มีการซ่อมแซมของ DNA อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม alkylating agent, cisplatin และ carboplatin
- มีการเพิ่มจำนวนของยีน (gene amplification) เช่น การดื้อยา methotrexate ซึ่งเกิดจากการเพิ่มจำนวนของ dihydrofolate reductase gene
- มีการเปลี่ยนแปลง target enzyme เช่น การดื้อยา methotrexate และ 5-FU
- มีการเปลี่ยนแปลงของ enzyme expression เช่น การดื้อยา topotecan
- ยาถูกกระตุ้นไม่เพียงพอ เช่น การดื้อยา cyclophosphamide

ตารางการแบ่งกลุ่มของยาเคมีบำบัดตามความจำเพาะในวงจรเซลล์

กลุ่ม	ตัวอย่าง
• Cell cycle-specific, proliferation dependent	• Hydroxyurea, cytosine arabinoside
• Cell cycle-specific, less proliferation dependent	• 5-fluorouracil, methotrexate
• Cell cycle-nonspecific, proliferation dependent	• Cyclophosphamide, actinomycin D, cisplatin
• Cell cycle-nonspecific, less proliferation dependent	• Nitrogen mustard

ตารางยาในกลุ่ม cell cycle-specific แบ่งตามตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์

ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์	ตัวอย่างยา
• G1	• Actinomycin D
• Early S	• Hydroxyurea, cytosine arabinoside, 5-fluorouracil, methotrexate
• Late S	• Doxorubicin
• G2	• Bleomycin, etoposide, teniposide, carboplatin, cisplatin, topotecan
• M	• Paclitaxel, vincristine, vinblastine



B. กลไกของ multidrug resistance มีหลายกลไก แต่กลไกที่มีการศึกษามาก ได้แก่ กลไกที่สัมพันธ์กับ MDR-1 gene และ protein product P-170 glycoprotein ถ้าพบยีนนี้จะทำให้ดื้อต่อยาเคมีบำบัดได้ นอกจากนี้เมื่อมีการดื้อต่อยาตัวหนึ่งแล้วยังมีขบวนการเหนี่ยวนำให้ดื้อต่อยาตัวอื่นที่อยู่คนละกลุ่มด้วยกลไกต่าง ๆ กัน

C. Goldie-Coldman hypothesis เป็นสมมติฐานที่กล่าวถึงว่าโดยแรกเริ่มเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่จะมี intrinsic sensitivity ต่อยาเคมีบำบัด แต่จะเกิด spontaneous mutation ทำให้เกิดการดื้อยาในอัตราที่แตกต่างกันไป สมมติฐานนี้ถูกนำมาใช้อธิบายหลักการต่อไปนี้

C.1 มะเร็งจะสามารถหายขาดได้ ถ้าไม่มี resistance cell line เกิดขึ้น หรือให้ยาก่อนที่จะเกิด resistance cell line

C.2 ถ้าใช้ยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว โอกาสดื้อยาจะสูงมากจาก single resistance cell line

C.3 การจะลดการดื้อยาควรต้องให้ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพดีหลายตัวร่วมกัน และให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเร็วได้

C.4 อัตราการเกิด spontaneous mutation ซึ่งทำให้เกิดการดื้อยาอยู่ในช่วง 1:10,000-1:1,000,000 ของการแบ่งเซลล์

D. Dose intensity คือ ขนาดยาที่ให้มากกว่าขนาดปกติ มีการศึกษาและใช้มากในมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกันได้ ขนาดยาในแต่ละสูตรจะถูกปรับหน่วยให้เป็น มก./ตร.ม./สัปดาห์ และพบว่าการให้ยาในขนาด dose intensity บางครั้งสามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อยาและอัตราการอยู่รอดได้ แต่การศึกษาเรื่องการเพิ่มขนาดยาและจำนวนรอบในยาเคมีบำบัดที่รักษามะเร็งรังไข่ ในลักษณะที่เป็น randomized controlled trial พบว่าไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐาน

การใช้ยาในขนาดสูงนี้มักจะมีผลข้างเคียงมาก เช่น กดไขกระดูกมาก จนบางครั้งต้องทำการปลูกถ่ายไขกระดูก (Bone marrow transplantation) หรือให้ยากกระตุ้นเม็ดเลือดขาว เช่น GM-CSF หรือ G-CSF เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวไม่สามารถทำให้เกิดเลือดเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งภาวะเกิดเลือดต่ำก็เป็นผลข้างเคียงหนึ่งที่สำคัญ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการใช้ยาในกลุ่ม Platinum

V ปัจจัยด้านเภสัชศาสตร์ที่มีผลต่อการรักษา

A. ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด จะขึ้นอยู่กับระดับ

ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อ และระยะเวลาที่เนื้อเยื่อสัมผัสยาดังสมการ

$$\text{Drug effect} = \text{Drug concentration} \times \text{Duration of exposure} = C \times T$$

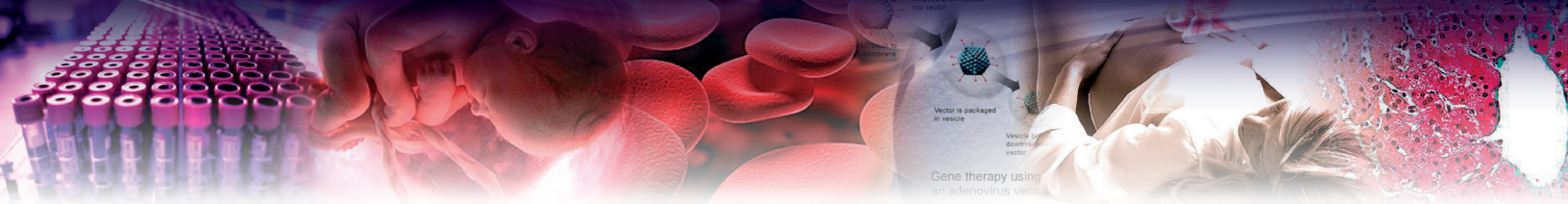
แต่การวัดแบบนี้โดยตรงจะเป็นไปได้ยาก จึงใช้วิธีหา Plasma concentration (c) ของยา x เวลา (T : time) ที่ให้ยาแทน ซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- วิธีการบริหารยา (route of administration)
- การดูดซึมยา (Drug absorption)
- การขนส่งยา (Transportation)
- การกระจายยา (Distribution)
- การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ (Biotransformation)
- ความลดฤทธิ์ยา (Inactivation)
- การขับออก (Excretion)
- การทำปฏิกิริยากับยาตัวอื่น

B. วิธีการบริหารยาและการดูดซึม (Route of administration and absorption) ส่วนใหญ่แล้วสามารถบริหารยาได้โดยการรับประทาน การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เข้ากล้ามเนื้อ เข้าหลอดเลือดแดง หรือแม้แต่การฉีดเข้าช่องปอด (intrapleural) หรือฉีดเข้าภายในช่องท้อง (intraperitoneal) ซึ่งมีข้อดีตรงที่การขจัดยาจะช้ากว่า plasma clearance แต่จะมีขั้นตอนที่ยุ่งยากกว่า

C. การกระจายตัวของยา (Drug distribution) ส่วนใหญ่แล้วยาเคมีบำบัดจะมีผลต่อเซลล์มะเร็งโดยการเข้าไปทำปฏิกิริยากับโมเลกุลที่อยู่ภายในเซลล์ หลังจากยาถูกดูดซึมเข้าร่างกายแล้ว ยาบางส่วนจะถูกโปรตีนและส่วนประกอบต่าง ๆ ของเลือดจับไว้ ซึ่งความสามารถในการที่ยาจะเข้าสู่ร่างกาย ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เข้าสู่หลอดเลือด และเข้าไปอยู่บริเวณนอกเซลล์ (extracellular sites) จะขึ้นอยู่กับ การจับกับโปรตีน การแตกตัวที่พีเอชปกติ (Physiologic pH) ขนาดของโมเลกุล และความสามารถในการละลายในไขมัน

การเข้าสู่เซลล์ของยา โดยมากใช้วิธี Simple diffusion แต่ถ้ายามีขนาดโมเลกุลใหญ่อาจใช้วิธี Pinocytosis ได้ มีบางบริเวณในร่างกายที่เรียก Sanctuary site ซึ่งยาเคมีบำบัดจะเข้าไปได้ยาก และขนาดยาที่เข้าไปได้มักไม่เพียงพอในการทำลายเซลล์มะเร็ง เช่น บริเวณน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) หรือบริเวณส่วนกลางของมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ ๆ ซึ่งความเข้มข้นของออกซิเจนต่ำ เนื่องจากมีเลือดไปเลี้ยงน้อย เป็นต้น



D. กระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (Drug metabolism)

ยาเคมีบำบัดบางชนิดจำเป็นต้องผ่านการเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) เช่น Cyclophosphamide ต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับก่อน ดังนั้น ถ้าจะใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อหวังออกฤทธิ์โดยตรง ควรเลือกใช้ยาที่อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์อยู่แล้ว เช่น nitrogen mustard หรือ thiotepa

E. การขับยาออกจากร่างกาย (Excretion)

ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จะขับออกทางไตหรือตับ ยาบางอย่างจะขับออกทางตับเป็นหลัก เช่น Vincristine, Doxorubicin และ Paclitaxel ยาบางอย่างก็ขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ เช่น Methotrexate ดังนั้น ถ้าไตหรือตับทำงานได้ไม่ดีจะต้องมีการปรับขนาดยา

F. ปฏิกริยาระหว่างยา (Drug interactions)

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมักจะได้รับยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งอาจไม่ใช่ยาในกลุ่มเคมีบำบัด ยาเหล่านี้อาจจะทำปฏิกริยาต่อกันทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามที่ต้องการ ปฏิกริยาระหว่างยาที่สำคัญได้แก่

- ยาในกลุ่ม alkylating agent เมื่อให้ร่วมกับยาหลายชนิดจะเกิดสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive) มากขึ้น
- การดูดซึมของยาเคมีบำบัดจะลดลงถ้าได้รับยาปฏิชีวนะซึ่งจะไปทำลาย normal flora ทำให้ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในเลือดลดลงด้วย เช่น การให้ Oral methotrexate
- ยาบางชนิด เช่น Cisplatin และ Methotrexate บางส่วนจะจับกับอัลบูมิน หรือโปรตีนในเลือด ถ้าให้ร่วมกับยาที่จับกับอัลบูมินหรือโปรตีนในเลือดเหมือนกัน เช่น aspirin หรือ sulfa จะทำให้ยาเคมีบำบัดอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์มากขึ้น
- ยาบางชนิดเมื่อให้ร่วมกันจะทำให้ยาเคมีบำบัดอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์มากขึ้น เช่น Methotrexate จะเพิ่ม 5-FU activation แต่บางครั้งก็ต้านฤทธิ์กัน เช่น 5-FU เองก็ไปทำลาย antifolate action ของ Methotrexate
- ยาปฏิชีวนะที่มีพิษต่อไตสามารถลดการขับของยาเคมีบำบัดที่ขับทางไตเป็นหลัก เช่น Methotrexate หรือเพิ่มผลเสียต่อไตของ Cisplatin

VI หลักการของการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (Principles of combination chemotherapy)

การรักษามะเร็งในปัจจุบันนิยมใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน เพราะการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวมีข้อจำกัดมาก

ได้แก่

- ไม่สามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นไปได้มาก เพราะผลข้างเคียงจะเพิ่มขึ้นด้วย
- จะมีการปรับตัวของเซลล์มะเร็ง เกิดเซลล์ที่ดื้อยามากขึ้น
- เกิด multidrug หรือ pleiotropic drug resistance ได้ด้วยเหตุนี้การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันจึงเป็นที่นิยม แต่ต้องมีหลักการคือ
 - ยาแต่ละชนิดที่เลือกใช้ต้องมีประสิทธิภาพต่อมะเร็งชนิดนั้น ๆ
 - เมื่อใช้ยานั้น ๆ ร่วมกัน ประสิทธิภาพในการรักษาควรจะเสริมกัน (synergistic effect) หรืออย่างน้อยก็รวมกัน (additive effect)
 - ควรใช้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันร่วมกัน เพื่อลดปัญหาการดื้อยา และลดความเสี่ยงของการดื้อยาข้ามกลุ่ม
 - ควรใช้ยาที่มีผลข้างเคียง หรือความเป็นพิษต่อร่างกายแตกต่างกัน
 - ควรให้ยาเป็นระยะเพื่อให้ร่างกายผู้ป่วยมีเวลาฟื้นตัวจากผลข้างเคียงของยา

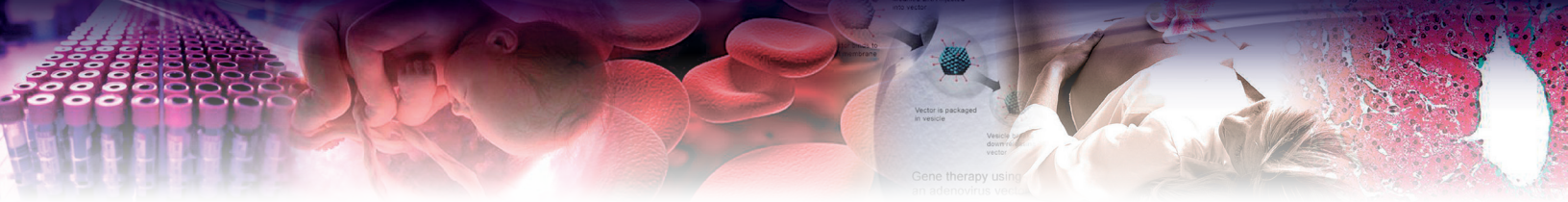
การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันสามารถใช้เป็นการรักษาปฐมภูมิสำหรับมะเร็งในระยะที่เป็นมาก หรือให้เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะกลับเป็นซ้ำ หรือให้เมื่อมะเร็งกลับเป็นซ้ำแล้ว โดยมีชื่อเรียกต่าง ๆ กัน ดังนี้

a. Induction chemotherapy คือ การใช้ยาเคมีบำบัดในการเริ่มการรักษาผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคแล้ว และยังไม่ได้ให้การรักษาด้วยวิธีอื่น

b. Adjuvant chemotherapy คือ การใช้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมภายหลังการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ

c. Neoadjuvant chemotherapy หรือบางท่านเรียก Primary chemotherapy เป็นการให้ยาเคมีบำบัดรักษาก่อนการรักษาหลัก เนื่องจากการรักษาหลักอาจจะทำได้ยาก หรืออาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง

d. Salvage chemotherapy คือ การใช้ยาเคมีบำบัดในโรคมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำ หลังจากให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไปแล้ว หรือดื้อต่อยาเคมีบำบัดชนิดหนึ่งแล้ว โดยทั่วไปหวังผลเพียงบรรเทาอาการมากกว่าที่จะให้หายขาด



VII การประเมินการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด

ก่อนที่จะให้ยาเคมีบำบัดในรอบต่อไปจะต้องประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยเสมอ ถ้าพบการก้าวหน้าของโรค (Progression) เช่น ก้อนมะเร็งโตขึ้น หรือพบรอยโรคใหม่ หรือรอยโรคคงที่ (stable) อาจต้องพิจารณาเปลี่ยนยา

A. การประเมินการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด ใน ค.ศ. 1979 องค์การอนามัยโลก หรือ World Health Organization (WHO) ได้ตั้งเกณฑ์ในการประเมินโดยอาศัยลักษณะทางคลินิกและภาพรังสี แต่มีปัญหาในทางปฏิบัติจึงมีการตั้งเกณฑ์ขึ้นมาใหม่โดยใช้ข้อมูลทีละเล็กละน้อยมากขึ้น ตั้งชื่อเป็น Response Criteria in Solid Tumours (RECIST) มาตั้งแต่ ค.ศ. 2000 และได้ถูกนำมาใช้แทน WHO criteria หลังจากนั้นได้มีการปรับปรุงเกณฑ์มาเรื่อยๆ จนได้ Version 1.1 เป็น version ล่าสุดที่ค่อนข้างสะดวกและเหมาะสมในการนำมาใช้

การประเมินการตอบสนองโดยใช้ RECIST criteria จะแบ่งลักษณะของรอยโรคออกเป็นรอยโรคชนิดที่สามารถวัดขนาดได้ (measurable) และชนิดที่ไม่สามารถวัดขนาดได้ (non-measurable) โดยที่รอยโรคชนิด measurable คือ รอยโรคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางที่ยาวที่สุดเกิน 10 มม. จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือ Magnetic resonance imaging (MRI) หรือเกิน 20 มม. จากภาพรังสีปกติ

ใน RECIST 1.1 จะใช้ผลรวมความยาวของเส้นผ่าศูนย์กลางที่ยาวที่สุดจำนวน 5 ตำแหน่ง จาก 2 อวัยวะ ซึ่งเรียกเป็น target lesion มารวมกันก่อนเริ่มการรักษาภายในเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์ นำมาเปรียบเทียบกับผลรวมของความยาวเส้นผ่าศูนย์กลางที่มีขนาดน้อยสุดเพื่อประเมินการตอบสนอง สำหรับรอยโรคอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับเลือก รวมทั้งรอยโรคที่มีขนาดไม่ถึงเกณฑ์ รอยโรคที่เป็นถุงน้ำ (Cystic lesion) รอยโรคบริเวณกระดูก น้ำใน

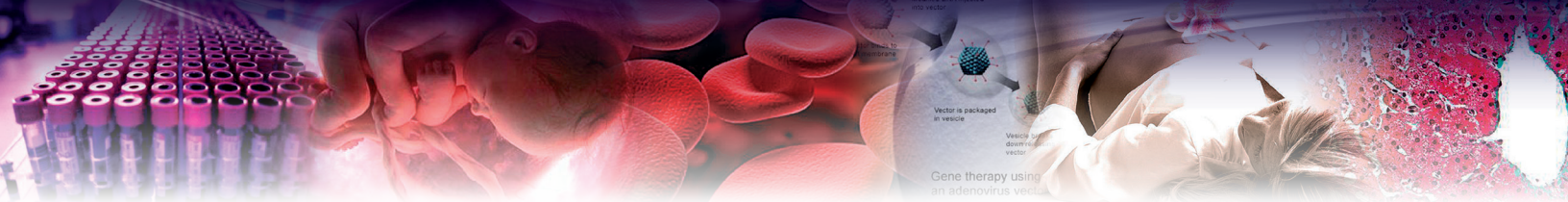
ตารางเกณฑ์การประเมินของ RECIST criteria version 1.1

เกณฑ์	ลักษณะ
• ตำแหน่งที่ใช้ประเมิน	• 5 ตำแหน่ง จาก 2 อวัยวะ
• ขนาดของ measurable lesions	• CT scan [ตัดที่ความหนา (slice thickness) ≤ 5 มม.] ใช้ 10 มม. หรือ 2 x ความหนา (เมื่อตัดที่ความหนาเกิน 5 มม.)
• ต่อม้ำเหลือง	• CT scan ใช้ short axis ที่ ≥ 15 มม. สำหรับ target lesion และ short axis ที่ ≥ 10- < 15 มม. สำหรับ non-target lesion และ < 10 มม. จัดว่าเป็น non-pathological lesion
• Bone lesion	• นับเป็น target lesion ถ้ามีลักษณะเป็น lytic หรือ mixed lytic-blastic lesion ถ้ามีขนาดตามเกณฑ์ โดยที่ถ้าเป็น blastic lesion จัดเป็น non-target lesion
• Cystic lesion	• ไม่นับ simple cyst

ตารางการประเมินในรายที่มี target lesions ± non-target lesions

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	ไม่มี	CR
CR	Non-CR/non-PD	ไม่มี	PR
CR	ประเมินไม่ได้	ไม่มี	PR
PR	Non-PD หรือประเมินไม่ได้	ไม่มี	PR
SD	Non-PD หรือประเมินไม่ได้	ไม่มี	PR
ประเมินไม่ได้	Non-PD	ไม่มี	ประเมินไม่ได้
PD	อะไรก็ได้	มีหรือไม่มี	PD
อะไรก็ได้	PD	มีหรือไม่มี	PD
อะไรก็ได้	PD	มี	PD

CR = Complete response; PR = Partial response; PD = Progressive disease; SD = Stable disease



ตารางการประเมินในรายที่มีแต่ non-target lesions

Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	ไม่มี	CR
Non-CR/non-PD	ไม่มี	Non-CR/non-PD
Not all evaluated	ไม่มี	ประเมินไม่ได้
Unequivocal PD	มีหรือไม่มี	PD
อะไรก็ได้	มี	PD

CR = Complete response; PR = Partial response; PD = Progressive disease; SD = Stable disease

บริเวณต่าง ๆ รอยโรคบริเวณเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง (leptomeningeal lesion) และการอักเสบของหลอดน้ำเหลือง (lymphagitis) จะเรียกว่าเป็นรอยโรคชนิด non-measurable ซึ่งไม่ต้องวัด แต่ให้ระบุไว้

B. คำจำกัดความของการตอบสนอง ประกอบด้วย การประเมิน target lesions และการประเมิน non-target lesion

• **การประเมิน target lesions**

1. Complete response (CR) คือ การที่ target lesions หายไปหมด และถ้าเป็นต่อมน้ำเหลืองต้องมีขนาดลดลงเหลือ short axis ไม่เกิน 10 มม.

2. Partial response (PR) คือ การที่มีการลดลงของผลรวมของ target lesions อย่างน้อย 30%

3. Progressive disease (PD) คือ การที่มีการเพิ่มขึ้นของผลรวมของเส้นผ่าศูนย์กลางของ target lesions เมื่อเปรียบเทียบกับผลรวมของ target lesions ที่มีค่าน้อยที่สุดเมื่อเริ่มต้นรักษา แล้วมีการเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 20% ขึ้นไป และต้องมีการเพิ่มขนาดของ target lesion อย่างน้อย 5 มม. หรือมีรอยโรคที่เกิดขึ้นใหม่อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

4. Stable disease (SD) คือ การที่มีการเพิ่มขึ้น หรือการลดลงของ target lesion ไม่เข้าเกณฑ์ของ PR หรือ PD

• **การประเมิน non-target lesions**

1. Complete response (CR) คือ มีการหายไปของ non-target lesions และมีค่า tumor marker ที่ปกติ รวมทั้งขนาดของต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดต้องไม่เกิน 10 มม.

2. Non-CR/non-PD คือ การที่พบ non-target lesions มากกว่า 1 ตำแหน่ง และ/หรือค่าของ tumor marker เกินกว่าค่าปกติ

3. Progressive disease (PD) คือ การที่มีการเพิ่มขึ้น

ของ non-target lesions ที่มีผลทำให้ต้องหยุดหรือเปลี่ยนการรักษา ส่วนการประเมินการตอบสนองโดยรวม (overall response) จะแบ่งตามลักษณะรอยโรคของผู้ป่วยว่ามี target lesion หรือไม่ ดังตาราง

VIII การปรับขนาดยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยแต่ละคนจะเกิดผลข้างเคียงจากยาไม่เหมือนกัน ดังนั้น อาจจะต้องมีการปรับขนาดยาต่างไปจากขนาดมาตรฐาน เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพของการรักษามากที่สุด ในขณะที่เกิดผลข้างเคียงของยาน้อยที่สุด วิธีปรับยาวิธีหนึ่งที่เป็นที่นิยม ได้แก่ การปรับวิธี sliding scale ดังตาราง การปรับขนาดยาจากระดับของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ดังที่เคยกล่าวมาแล้ว ซึ่งจะปรับตามผลเลือดก่อนให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งถ้าผลเลือดของผู้ป่วยดีขึ้นก็อาจจะกลับมาให้ยาเต็มขนาดได้

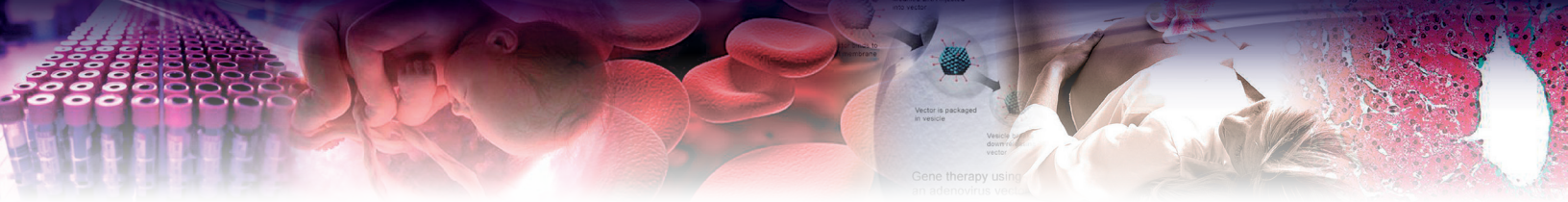
ยาบางชนิดอาจไม่กดไขกระดูกมาก แต่ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้น การปรับขนาดยาจึงต้องปรับตาม Glomerular function rate (GFR) หรือ Creatinine clearance เช่น Carboplatin ซึ่งมีสูตรในการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมดังนี้

$$\text{Dose (mg)} = \text{Target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

โดยส่วนใหญ่จะใช้ AUC (area under curve) = 4-6 มก./มล. ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้ยามาก่อน และ AUC = 6-8 มก./มล. ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา แต่ทั้งนี้อาจปรับเปลี่ยนได้ขึ้นอยู่กับสูตรยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด

IX ความเป็นพิษจากการได้รับยาเคมีบำบัด (Drug toxicity)

ยาเคมีบำบัดจัดเป็นยาที่มีพิษต่อเซลล์ หรือผลข้างเคียงมากที่สุดชนิดหนึ่ง และมักจะทำให้เกิดกับอวัยวะที่มีการแบ่งตัวและสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ให้ กลไกที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงของยา



ในหญิงตั้งครรภ์ ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์จะสูงหากได้รับยาในกลุ่ม antimetabolite ในไตรมาสแรก แต่ถ้าได้รับยาในไตรมาสที่สองและสามจะมีความเสี่ยงลดลง แต่ข้อมูลยังจำกัดอยู่

• **ความเป็นพิษต่อระบบเผาผลาญของร่างกาย (Metabolic toxicity)** อาจพบการหลั่ง antidiuretic hormone (ADH) ผิดปกติ ซึ่งผู้ป่วยจะมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ปัสสาวะมีความเข้มข้นสูง และพบโซเดียมในปัสสาวะสูง โดยจะพบได้ในมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งปอดชนิด small cell carcinoma และอาจเป็นผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดในกลุ่ม vinca alkaloid

ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบประสาทได้ มีอาการสับสน ซึม ชัก จนถึงหมดสติได้ นอกจากนี้ อาจพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ซึ่งเกิดจากการสลายตัวของเซลล์มะเร็งเมื่อได้รับยาเคมีบำบัด หรือที่เรียกว่า Tumor lysis syndrome การป้องกันทำได้โดยการทำให้มีปัสสาวะออกมาก ๆ ร่วมกับทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง บางครั้งอาจพิจารณาให้ยา allopurinol ร่วมด้วย

จะเป็นกลไกเดียวกันกับที่ใช้ทำลายเซลล์มะเร็ง ผลข้างเคียงจะมีแนวโน้มสูงและรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ หรือผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะที่เกิดผลข้างเคียง ดังนั้น การดูแลและป้องกันผลข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัดจึงเป็นเรื่องที่สำคัญอย่างยิ่ง ความเป็นพิษหรือผลข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัดแยกตามระบบดังที่เคยกล่าวมาแล้ว นอกจากนี้ยังมี :-

• **ความเสี่ยงต่อการเกิด secondary malignancy หลังได้รับยาเคมีบำบัด**

ยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด secondary malignancy ตามมา ได้แก่ ยาในกลุ่ม alkylating agent โดยเฉพาะ melphalan, procarbazine และ nitrosoureas รวมทั้ง etoposide จะมีโอกาสเกิด acute nonlymphocytic leukemia (ANL) โดยเฉพาะถ้าใช้ melphalan ชนิดรับประทานนานกว่า 1 ปี ส่วนใหญ่ secondary malignancy มักเกิดภายใน 4-7 ปีหลังหยุดยา

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด secondary malignancy ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาแบบกว้าง (extensive radiation) ร่วมกับยาเคมีบำบัดแบบหลายชนิดร่วมกัน
2. ผู้ป่วยได้รับ alkylating agent นานมากกว่า 1 ปี
3. ผู้ป่วยได้รับการรักษานาน
4. ผู้ป่วยที่มีอายุขณะเริ่มรักษามากกว่า 40 ปี

• **ความเป็นพิษต่อรังไข่ (Ovarian toxicity)**

ยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะ alkylating agent มีผลต่อการทำงานของรังไข่จนทำให้ขาดประจำเดือนได้ ส่วนยาในกลุ่ม antimetabolite, vinca alkaloids หรือ antibiotic จะมีผลต่อระบบสืบพันธุ์น้อย เมื่อหยุดยาโดยส่วนใหญ่จะสามารถตั้งครรภ์ได้เป็นปกติ

แนวทางการปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่ได้รับยาเคมีบำบัด

A. ก่อนให้ยาเคมีบำบัด

1. ประเมินสภาพร่างกายโดยรวมของผู้ป่วย (Performance status)
2. ตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจภายใน และ/หรือตรวจทางทวารหนัก
3. ตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

• **CBC** - White blood cell count มากกว่า 3,000 mm³

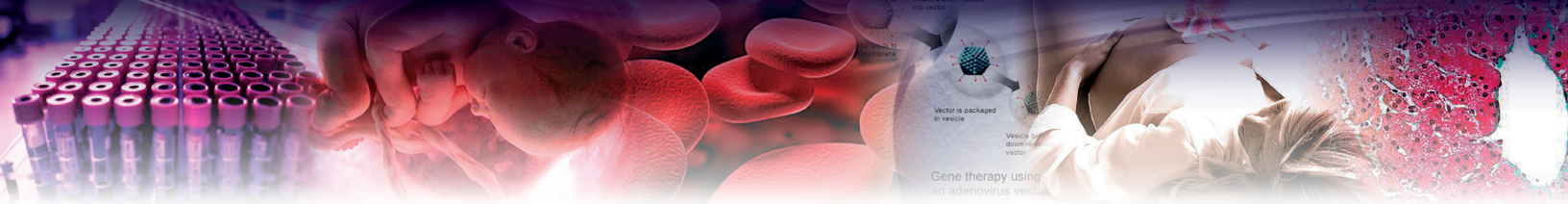
- Absolute neutrophil count มากกว่า 1,500 mm³

- Platelet count มากกว่า 100,000 mm³

ถ้าผลเลือดดังกล่าวไม่ผ่านเกณฑ์พิจารณาเลื่อนการให้ยาออกไป โดยนัดผู้ป่วยมาตรวจ CBC ทุกอาทิตย์ ถ้าครบ 2 อาทิตย์แล้ว เม็ดเลือดขาวยังไม่ได้ตามเกณฑ์ พิจารณาให้ G-CSF * ยกเว้นในผู้ป่วยที่เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวเร็ว เช่น GTD (Gestational Trophoblastic Disease) อาจพิจารณาให้ G-CSF ทันที เพื่อจะได้รับการยาเคมีบำบัดตามกำหนด

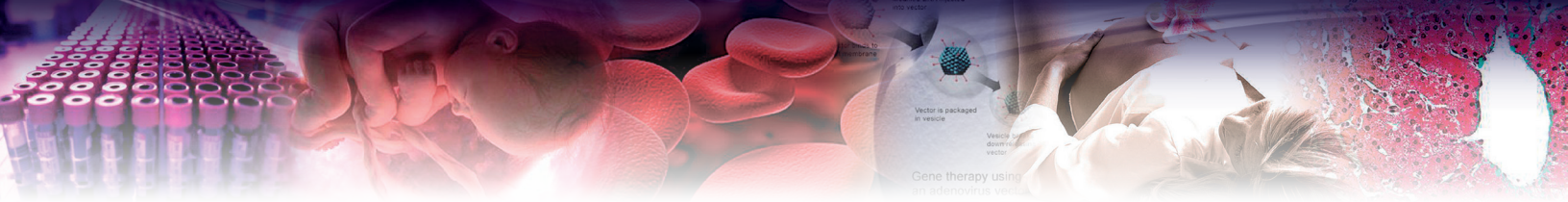
• **BUN, Creatinine**

พิจารณาตรวจ 24-hour urine creatinine (creatinine clearance) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (serum creatinine



ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อย

DRUG	Route of Administration	Typical Treatment Schedule	Frequent Toxicities
Alkylating agents			
Ifosfamide	IV	1.2-1.5 g/m ² od x 5 days MESNA 240 mg/m ² q 4 h x 3 doses after ifosfamide	Hematologic, renal, urothelial, neurologic
Cyclophosphamide	IV	100-250 mg/m ² od x 7-14 days 400-1,000 mg/m ² q 3 wk	Myelosuppression, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, alopecia, hepatitis, amenorrhea, azoospermia
Hexamethylmelamine	PO	150-250 mg/m ² od x 14 days q 4 wk	Myelosuppression, thrombocytopenia, neuropathy
Chlorambucil	PO	0.03-0.10 mg/kg/day	Myelosuppression, hepatotoxicity, skin changes
Melphalan	PO	0.2 mg/kg/day x 5 days q 4-6 wk	Myelosuppression, thrombocytopenia
Dacarbazine	IV	80-200 mg/m ² /day x 5-10 days	Myelosuppression, nausea and vomiting, hepatotoxicity, asthenia
Thiotepa	IM, IV	8-10 mg/m ² IV x 4 days then q 1 wk	Myelosuppression, thrombocytopenia
Platinum analogues			
Cisplatin (cisdiamino-dichloroplatinol)	IV	15-40 mg/m ² od x 5 days q 3-4 wk 50-100 mg/m ² q 3 wk	Nephrotoxicity, hearing loss, nausea and vomiting, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, mineral loss
Carboplatin	IP IV	50-250 mg/m ² q 3 wk 300 mg/m ² /day x 1-3 days q 3-4 wk หรือคำนวณโดยใช้ Calvert formula โดยคิดตาม AUC = 5-7.5	Thrombocytopenia, anemia, myelosuppression, nausea and vomiting, milder nephrotoxicity
Antitumor antibiotics			
Actinomycin D	IV	0.3-0.5 mg/m ² od x 5 days หรือ 10-15 ug/kg od x 5 days	Nausea and vomiting, skin necrosis, mucosal ulceration, myelosuppression, hepatotoxicity, alopecia
Bleomycin	IV, IM	10 mg/m ² q 1 wk 10-20 units/m ² od x 5 days q 3 wk	Fever, dermatologic reactions, alopecia, anaphylactic reactions, myelosuppression, bone pain, rigors, chills, pneumonitis, and pulmonary fibrosis at cumulative doses over 400 units
Mitomycin C	IV	10-20 mg/m ² od q 6-8 wk 2 mg/m ² od x 3 days q 3 wk	Myelosuppression, nausea and vomiting, mucosal ulcerations, nephrotoxicity, hypercalcemia, tissue destruction at contact
Adriamycin	IV	50 mg/m ² q 3 wk Daily escalating doses x 3 days q 3 wk	Alopecia, nausea and vomiting, mucositis, cardiotoxicity
Mitoxantrone	IV	12-14 mg/m ² q 3 wk	Leukopenia, cardiac toxicity, discoloration of sclera, fingernails and urine, thrombocytopenia
Plant products			
Vincristine	IV	1.4 mg/m ² /weekly (maximum 2 mg)	Alopecia, neuropathy myelosuppression, muscular weakness, ileus
Vinblastine	IV	3-4 mg/m ² q 1-3 wk	Myelosuppression, alopecia, nausea and vomiting, neurotoxicity, areflexia
Etoposide	IV PO	50-150 mg/m ² /day x 5 days q 3 wk 100-150 mg/m ² od x 5 days 50 mg/m ² od x 14 days q 3 wk	Nausea and vomiting, alopecia, myelosuppression, hypotension, allergic reactions
Paclitaxel	IV	175 mg/m ² 3 hr infusion q 3 wk	Myelosuppression, nausea and vomiting mucositis, peripheral neuropathy, acute hypersensitivity reaction
Antimetabolites			
5-Fluorouracil	IV	500 mg/m ² /day q 1 wk 1,000 mg/m ² od x 5 days 24-hr infusion q 3 wk	Stomatitis, diarrhea, myelosuppression, nausea and vomiting, anorexia
Methotrexate	PO IV, IM	10-100 mg/m ² od x 1-5 days q 4 wk 25-50 mg b.i.w 200 mg-10 gm with Folinic acid rescue q 3 wk (จุฬาราย 1 mg/kg)	Mucosal ulceration, myelosuppression, hepatotoxicity
Hydroxyurea	Intrathecal PO IV	12-15 mg q 1-3 wk 1-2 g/m ² /day variously 1-2 g/m ² od x 5 days	Myelosuppression, nausea and vomiting, anorexia
Cytarabine	IV, IP	100-200 mg/m ² x 5 days by continuous infusion 15-50 mg/m ² q 2-4 days	Nausea and vomiting, bone marrow depression, megaloblastosis, leukopenia, thrombocytopenia
Hormones			
Medroxyprogesterone acetate	IM PO	200-600 mg q 1-2 wk 30-50 mg od	Weight gain, personality change, edema
Megestrol acetate	PO	20-40 mg q.i.d (จุฬาราย 160 mg od)	
Tamoxifen	PO	2-12 mg/m ² b.i.d (จุฬาราย 10-20 mg bid)	Gastrointestinal discomfort, hot flash, flare reaction, endometrial proliferation
Leuprolide	SC	1 mg od q 12 wk	Acute menopausal symptoms

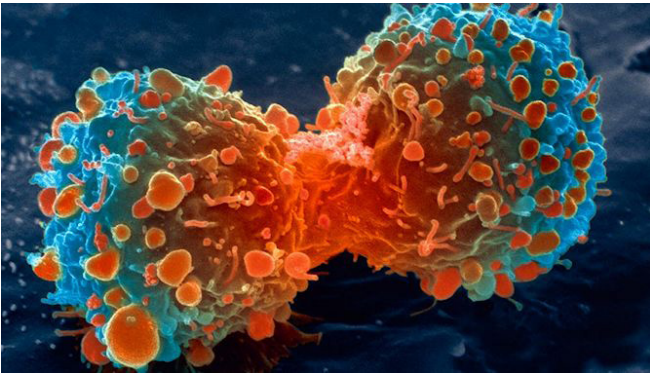


มากกว่า 2 mg/dl) หรือผู้ป่วยสูงอายุ (> 60 ปี)

• **Liver function test** ไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ

B. วันให้ยาเคมีบำบัด

1. ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูงผู้ป่วย เพื่อคำนวณขนาดยาเคมีบำบัด
2. พิจารณาให้เลือด ถ้า Hemoglobin น้อยกว่า 10 mg% หรือ Hematocrit น้อยกว่า 30%
3. ให้ Premedication และยาเคมีบำบัด
 - เริ่มให้ยาเคมีบำบัดช้า ๆ โดยเฉพาะภายใน 10 นาทีแรก สำหรับการให้ยาเคมีบำบัดที่อาจทำให้เกิด Hypersensitivity reaction ได้
 - ตรวจสอบอัตราการไหลและการรั่วซึมของยาเคมีบำบัด ออกนอกเส้นเลือด ในกรณีที่ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นกลุ่ม Vesicant agents



4. วัด Vital signs และเฝ้าระวังอาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด

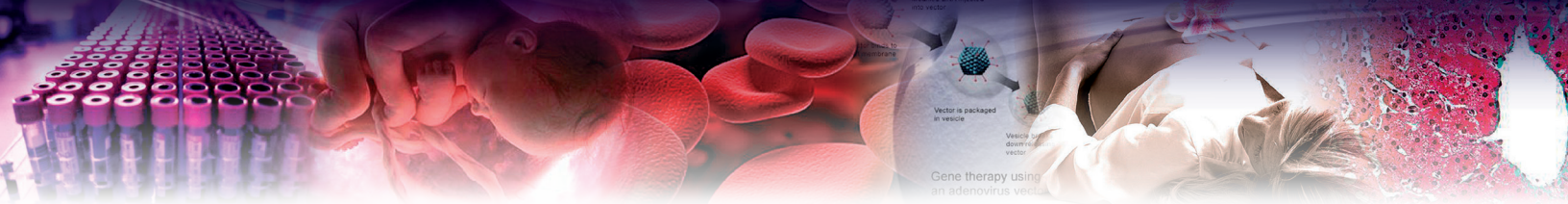
C. หลังให้ยาเคมีบำบัด

1. อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้เมื่อหายหมด และไม่มีอาการผิดปกติ
2. แนะนำข้อปฏิบัติตัว และอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดชนิดที่ผู้ป่วยได้รับ รวมทั้งอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยควรรีบกลับมาพบแพทย์ทันที เช่น มีไข้
3. นัดผู้ป่วยเพื่อมารับการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไป ปัจจุบันมีการพัฒนายาเคมีบำบัดอย่างมาก ทั้งการคิดค้นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น หรือยาที่มีผลข้างเคียงน้อยลง ยาเคมีบำบัดมีบทบาทในการรักษามะเร็งในโรคทั้งเป็นการรักษาหลัก การรักษาเพิ่มเติมภายหลังการรักษาหลัก การให้ก่อนการรักษาหลัก หรือการรักษาแบบประคับประคอง อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้มีพิษต่อเซลล์ปกติของร่างกายด้วย แพทย์ผู้ทำการรักษาจะต้องทำการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา และเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาเป็นระยะ ๆ ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Bookman M. Principles of chemotherapy in gynecologic cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, editors. Principles and practice of gynecologic oncology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2009: 381-408.
2. Chu CS, Rubin SC. Basic principles of chemotherapy. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. Clinical gynecologic oncology. 7th ed. St Louis: Mosby, 2007: 569-92.
3. DeVita VJ. Principle of cancer management: chemotherapy. In: DeVita VJ, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: Principle and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001: 333-48.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.
5. Ferguson T, Gore M. Basic principles of chemotherapy and drugs used in gynecologic oncology. In: Ayhan A, Gultekin M,

- Dursun P, editors. Textbook of gynaecological oncology. Turkey: Gunes publishing; 2009: 335-9.
6. Grénman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Mäenpää J, Kuronen A, et al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. Eur J Cancer 2006;42:2196-9.
7. Kemapetch N., et al: Clinical Practice Guidelines in Obstetrics and Gynecology.
8. Markman M. Chemotherapy. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Berek & Hacker's gynecologic oncology. 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2010: 57-82.
9. Suprasert P., Srisombul J., Kietperakul Ch., et al: Gynecologic Oncology.
10. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. Eur Radiol 2010;20:1456-67.



1. Frequent toxicities of Hexamethylmelamine:

- A. myelosuppression
- B. thrombocytopenia
- C. neuropathy
- D. all of the above
- E. none of the above

2. Route of Administration (Hexamethylmelamine):

- A. PO
- B. IV
- C. IM
- D. all of the above
- E. none of the above

3. Frequent toxicities of Carboplatin:

- A. thrombocytopenia
- B. anemia
- C. myelosuppression
- D. nausea and vomiting
- E. all of the above

4. Plant products:

- A. etoposide
- B. paclitaxel
- C. vincristine
- D. all of the above
- E. none of the above

5. Frequent toxicities of Etoposide:

- A. nausea and vomiting
- B. alopecia
- C. hypotension
- D. allergic reactions

E. all of the above

6. Frequent toxicities of Paclitaxel:

- A. myelosuppression
- B. peripheral neuropathy
- C. acute hypersensitivity reaction
- D. all of the above
- E. none of the above

7. Hormones:

- A. medroxyprogesterone acetate
- B. megestrol acetate
- C. tamoxifen
- D. all of the above
- E. none of the above

8. Frequent toxicities of Medroxyprogesterone acetate:

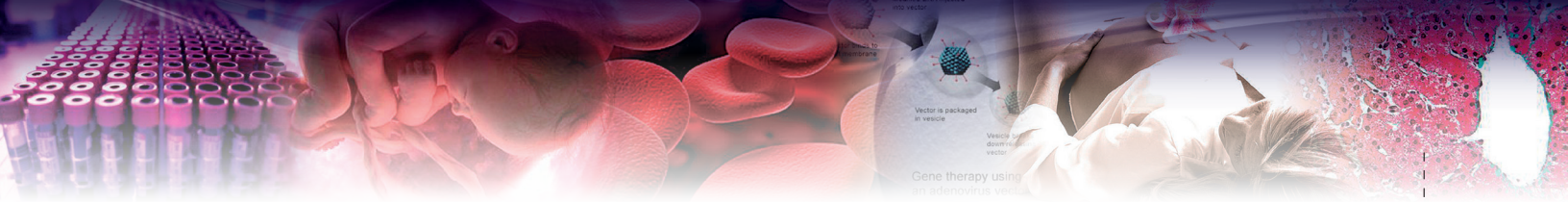
- A. weight gain
- B. personality change
- C. edema
- D. all of the edema
- E. none of the above

9. Frequent toxicities of Tamoxifen:

- A. gastrointestinal discomfort
- B. hot flash
- C. flare reaction
- D. endometrial proliferation
- E. all of the above

10. Alkylating agents:

- A. hexamethylmelamine
- B. melphalan
- C. thiotepa
- D. all of the above
- E. none of the above



การดำเนินทางคลินิก และการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกและมะเร็งรังไข่ ภาค V การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี

กระดาษคำตอบ

CME PLUS CONTINUING MEDICAL EDUCATION

นพ. พญ. เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี.....
สาขา.....ร.พ.
 ร.พ.รัฐบาล ร.พ.เอกชน คลินิก อื่น ๆ.....ที่อยู่เลขที่.....
หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่.....
แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....
รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

	A	B	C	D	E
1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E
6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

เรื่อง การดำเนินทางคลินิก และการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอก
และมะเร็งรังไข่ ภาค V
การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี
รหัส 3-3220-000-9301/130703

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบ 1 ชุดมาตรฐาน จะต้องตอบถูก 6 ใน 10 ข้อ จะได้รับ 2 หน่วยกิตชั่วโมง ในกรณี 1 ชุด มี 10 ข้อ
ข้อเสนอแนะในการจัดทำ CME

โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่

บริษัท สรรพสาร จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CME) ภายใน 3 เดือน 71/17 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700
โทร.0-2435-2345 #110 แฟกซ์ 0-2884-7299

(กระดาษคำตอบสามารถถ่ายเอกสารได้)