Review Article

การรักษามะเร็งเต้านมโดยใช้ยาต้านฮอร์โมน

อรุณี เดชาพันธุ์กุล*
มนัญยา ชาครานนท์
สลิล ชัยวิริยะวงศ์
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

Antihormonal Therapy in Breast Cancer.

Arunee Dechaphunkul, Manunya Chacranon, Salin Chaiwiriyawong, Patrapim Sunpaweravong
Holistic Center for Cancer Study and Care (HOCC-PSU), Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand
*E-mail: dr.arunee@gmail.com
Songkla Med J 2011;29(3):127-142

บทคัดย่อ:

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในผู้หญิงทั่วโลก เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนได้ถูกพัฒนาควบคู่ไปกับการรักษาอื่นๆ เช่น การผ่าตัด รังสีรักษา เคมีบำบัด และการรักษาที่จำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย เพื่อยับยั้งการเติบโตและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก การรักษาด้วยการต้านฮอร์โมนแบ่งเป็น 2 วิธีหลัก คือ การกำจัดแหล่งสร้างฮอร์โมน เช่น การตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง และการให้ยาเพื่อยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนที่มีผลต่อการเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม ยาต้านฮอร์โมนที่นำมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมแบ่งออกเป็น 4 ชนิด ได้แก่ ยาที่ขัดขวางการจับกันระหว่างเอสโตรเจนและตัวรับเอสโตรเจน เช่น tamoxifen ที่ใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน ยายับยั้งการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน ยาที่ลดความไวของตัวรับเอสโตรเจน ซึ่งมักใช้ในกรณีที่ล้มเหลวจากการใช้ยากลุ่มที่กล่าวมาในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน และการให้ยาเพื่อยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน gonadotropins คือ follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) จากต่อมใต้สมอง ส่งผลให้ยับยั้งการตกไข่ นอกจากนี้การนำ tamoxifen มาใช้ป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูง พบว่า

ศูนย์องค์รวมเพื่อการศึกษาและบำบัดโรคมะเร็ง สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 25 กันยายน 2553 รับลงตีพิมพ์วันที่ 26 มิถุนายน 2554

ช่วยลดการเกิดมะเร็งเต้านมได้ แต่ปัจจุบันยังไม่แพร่หลายนัก ดังนั้น วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อรวบรวมข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญของการใช้ยาต้านฮอร์โมนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งระยะต้นและระยะลุกลาม

คำสำคัญ: การรักษา, เต้านม, มะเร็ง, ยาต้านฮอร์โมน

Abstract:

Breast cancer is the most common cancer found in women around the world. Estrogen is a well established factor in breast cancer cell growth. Antihormonal therapy has been developed along with other treatment strategies such as surgery, radiotherapy, chemotherapy and molecularly targeted therapy to inhibit cell growth and distribution of cancer cells in patients with hormone-responsive breast cancer. The major modalities of antihormonal treatment consist of ablative and additive therapies. Ablative therapy eradicates the source of hormonal production, for instance bilateral oophorectomy. As opposed to the ablative therapy, the additive therapy inhibits the function of hormone that affects the growth of cancer cells. There are four different types of additive therapy used in breast cancer: selective estrogen receptor modulators such as tamoxifen which could be used in both premenopausal and postmenopausal patients; aromatase inhibitors, suitable for postmenopausal patients; estrogen receptor downregulators, the option for postmenopausal women after progression on prior antihormonal therapy, and ovarian shutdown and removal. Regarding tamoxifen, it has been used to reduce risk of breast cancer in high-risk women; however this is still not widespread used now. As a result, the objective of this article is to review the substantial clinical data of antihormonal therapy in patients with both early-stage and metastatic breast cancer.

Key words: breast, cancer, hormone, therapy

บทนำ

โรคมะเร็งจัดเป็นโรคที่คร่าชีวิตคนเป็นจำนวนมากทั่วโลก โดยมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในเพศหญิงคือ มะเร็งเต้านม ซึ่งปัจจุบันอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นทั่วโลก (ตารางที่ 1)[1] โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย ยุโรปตอนเหนือและตะวันตก โดยมีอุบัติการณ์ 67.3-86.3 รายต่อผู้หญิง 100,000 รายต่อปี ในขณะที่แอฟริกาและเอเชียมีอัตราอุบัติการณ์ 30 รายต่อผู้หญิง 100,000 รายต่อปี จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามะเร็งเต้านมเป็นโรคที่สัมพันธ์กับฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยยิ่งมีการได้รับฮอร์โมนมากยิ่งเพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้น เช่น ผู้หญิงที่มีประจำเดือนเร็ว (early menarche <12 ปี) มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 1.7 เท่า หรือกลุ่มที่หมดประจำเดือนช้า (late menopause) ไม่มีบุตรหรือมีบุตรเมื่อมีอายุมาก ความอ้วน เนื่องจากเมื่อหมดประจำเดือนแล้วจะมีการเปลี่ยน androstenedione เป็นเอสโตรน (estrone) ที่เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) การดื่มแอลกอฮอล์ก็มีผลเพิ่มเอสตราไดออล (estradiol) สิ่งเหล่านี้ล้วนทำให้ระดับเอสโตรเจนในร่างกายเพิ่มขึ้นและเป็นปัจจัยเสริม

ในการเกิดมะเร็งเต้านมทั้งสิ้น นอกจากนี้ ข้อมูลจากการสังเกตยังพบว่าความรุนแรงของโรคลดลงเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือน จากความรู้ข้างต้นทำให้มีการพัฒนาการรักษามะเร็งเต้านมโดยการใช้ฮอร์โมนในเริ่มแรกใช้วิธีการกำจัดแหล่งผลิตฮอร์โมน เช่น การตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง (bilateral oophorectomy) การฉายรังสีที่รังไข่ การตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้าง (bilateral adrenalectomy) แต่วิธีการเหล่านี้จะเป็นการทำลายแหล่งผลิตฮอร์โมนไปโดยสิ้นเชิง ต่อมาจึงมีการพัฒนาการใช้ยาที่ต้านฤทธิ์ฮอร์โมนเอสโตรเจน (anti-estrogen) เพื่อเป็นทางเลือกที่ไม่ต้องผ่าตัด ลดผลข้างเคียงจากการตัดอวัยวะนั้นๆ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตรหรือไม่ต้องการ menopause แบบถาวร ปัจจุบันได้มีการนำฮอร์โมนมาใช้ในการรักษาอย่างแพร่หลาย แม้ว่าการรักษาด้วยวิธีนี้จะเป็นเพียงการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง ไม่ได้กำจัดหรือฆ่าเซลล์มะเร็ง และต้องใช้เป็นการรักษาเสริมร่วมกับวิธีการรักษาอื่น เช่น การผ่าตัด รังสีรักษา เคมีบำบัด เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง แต่จากการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถช่วยยับยั้งการกลับเป็นซ้ำหรือการแพร่กระจาย ซึ่งทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ในผู้ป่วยที่ตอบสนองได้เป็นอย่างดี ดังนั้น วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อรวบรวมข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญของการใช้ยาต้านฮอร์โมนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งระยะต้นและระยะลุกลาม

อุบัติการณ์โรคมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก ในประเทศไทยพบเป็นอันดับที่สอง รองมาจากมะเร็งปากมดลูก และยังเป็นมะเร็งที่คร่าชีวิตผู้หญิงทั่วโลกเป็นอันดับที่สอง รองมาจากมะเร็งปอด และเป็นอันดับที่ 5 ของมะเร็งที่คร่าชีวิตคนทั่วโลกทั้งชายและหญิง มักพบในผู้หญิงอายุ 30 ปีขึ้นไป พบมากที่สุดในช่วงอายุ 50-60 ปี ลักษณะพยาธิวิทยาที่พบบ่อยที่สุด คือ Invasive ductal carcinoma อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านมพบในชาวตะวันตกมากกว่าตะวันออก ประเทศที่พบมากได้แก่ อเมริกา ฝรั่งเศส เดนมาร์ก แต่แนวโน้มการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมเริ่มลดลงตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ทั้งนี้เนื่องมาจากสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกและจากการรักษาแบบสหสาขาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งรวมถึงการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนด้วย

สาเหตุและปัจจัยส่งเสริม

1. พันธุกรรม (Genetics) การกลายพันธุ์ของยีน Breast cancer 1 (BRCA1), Breast cancer 2 (BRCA2) พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเด่น (autosomal dominant) ได้[2] การกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 พบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค (lifetime risk) มะเร็งเต้านมร้อยละ 26-85

ตารางที่ 1 อัตราอุบัติการณ์โรคมะเร็ง 5 อันดับแรกในเพศชายและหญิงของประชากรทั่วโลกปี พ.ศ. 2550[1]

อุบัติการณ์ผู้ป่วยใหม่ (ร้อยละ)			
ชนิดโรคมะเร็ง	**ผู้ชาย**	**ชนิดโรคมะเร็ง**	**ผู้หญิง**
ต่อมลูกหมาก	33	เต้านม	32
ปอดและหลอดลม	14	ปอดและหลอดลม	12
ลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง	11	ลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง	11
กระเพาะปัสสาวะ	6	มดลูก	6
ผิวหนังชนิดเมลาโนมา	4	รังไข่	4

มะเร็งรังไข่ร้อยละ 16-63 ในกลุ่ม BRCA1 และร้อยละ 10-27 ในกลุ่ม BRCA2[3] ประวัติที่ควรพิจารณาว่าอาจมีการกลายพันธุ์ของยีนคือ มีสมาชิกตั้งแต่ 2 คนในครอบครัวมีประวัติมะเร็งเต้านมก่อนอายุ 50 ปี มีสมาชิกในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม 2 ข้างหรือมะเร็งรังไข่ทั้ง 2 ข้าง หรือมีผู้ชายในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมด้วย

2. อายุ พบในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนถึงร้อยละ 75

3. ปัจจัยด้านฮอร์โมน เช่น มีประจำเดือนตั้งแต่อายุน้อย หมดประจำเดือนช้า การมีบุตรช้า การใช้ฮอร์โมนทดแทน (Hormonal replacement therapy)[4] เนื่องจากเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนมาก ยิ่งเพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งเต้านมที่มีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก (ER-positive breast cancer) ในทางกลับกัน ผู้หญิงในวัยหมดประจำเดือนมีอัตราการเพิ่มขึ้นของมะเร็งเต้านมเพียงแค่ 1 ใน 6 ของผู้หญิงในวัยก่อนหมดประจำเดือน[3] นอกจากนี้ยังพบว่าการตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างโดยเฉพาะในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 หรือ BRCA2 ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมอีกด้วย[5,6]

4. การบริโภคอาหาร ในประเทศที่มีการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงพบมะเร็งเต้านมได้มากกว่า แต่อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาสรุปว่าไม่ได้มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจน และการบริโภคอาหารไขมันต่ำก็ไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญ[2] ข้อมูลวิเคราะห์โดยรวม (pooled analysis) จาก 7 การศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงกับการเกิดมะเร็งเต้านมของผู้หญิงในประเทศพัฒนาแล้ว[7] นอกจากนี้มีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trial) ในผู้หญิง 4,690 ราย จากประเทศแคนาดา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับการปรึกษาด้านโภชนาการเพื่อลดอาหารไขมัน เมื่อติดตามไปอย่างน้อย 7 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับการปรึกษาด้านโภชนาการได้รับพลังงานจากไขมันน้อยกว่าอีกกลุ่มประมาณร้อยละ 10 แต่ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมซึ่งเป็นปัจจัยศึกษาหลักระหว่างสองกลุ่มศึกษา (adjusted hazard ratio 1.19)[8] อย่างไรก็ตาม การศึกษา Women's Intervention Nutrition Study ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นจำนวน 2,437 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการบริโภคอาหารไขมันต่ำ (ค่ากลาง 33 กรัมต่อวัน) ลดการกลับเป็นซ้ำของโรคลงร้อยละ 24 ที่ระยะเวลาเกิน 5 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่บริโภคอาหารไขมันสูง (ค่ากลาง 51 กรัมต่อวัน)[9] การบริโภคอาหารไขมันต่ำอาจมีประโยชน์ในด้าน secondary prevention มากกว่า primary prevention หรือไม่ คงต้องติดตามข้อมูลจากการศึกษาหรือ meta-analysis ในอนาคตต่อไป

5. แอลกอฮอล์ สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญ พบว่าผู้ที่ดื่มวันละ 1-2 แก้ว จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่มร้อยละ 10 การดื่มวันละ 3 แก้วหรือมากกว่าจะเพิ่มความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่มร้อยละ 30[2]

6. ความอ้วน ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนพบว่าช่วยลดการเกิดมะเร็งเต้านม เนื่องจากความอ้วนสัมพันธ์กับประจำเดือนที่มาไม่ปกติ แต่ในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนจะทำให้เกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้น โดยผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI) ตั้งแต่ 31.1 ขึ้นไป จะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้หญิงวัยเดียวกันแต่ BMI น้อยกว่า 22.6 ถึง 2.5 เท่า เนื่องจากในเซลล์ไขมันจะมีการเปลี่ยนแอนโดรเจน (androgen) ไปเป็นเอสโตรเจนโดยเอนไซม์อโรมาเตส[2]

การรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนในมะเร็งเต้านม

การรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบัน แบ่งตามระยะของโรค กล่าวคือ การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักในการรักษามะเร็งเต้านมระยะต้น รังสีรักษา และการรักษาด้วยยา ได้แก่ เคมีบำบัด การรักษาด้วยยาที่จำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย รวมถึงการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนเป็นการ

รักษาเสริม ในขณะที่การรักษาด้วยยาเป็นการรักษาหลักในการรักษามะเร็งเต้านมระยะกระจาย อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนต้องมีผลการตรวจตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก คือ ย้อมติดตัวรับเอสโตรเจนและ/หรือโปรเจสเตอโรนมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 จากการตรวจทางพยาธิวิทยา[10]

การใช้ความรู้ด้านฮอร์โมนในการรักษามะเร็งเต้านมมีมาเวลานานแล้ว โดยเริ่มจากการตัดอวัยวะที่ผลิตฮอร์โมน เช่น การตัดรังไข่ออกทั้งสองข้าง (bilateral oophorectomy) โดย Beatson ในปี พ.ศ. 2439 การตัดต่อมหมวกไตออกทั้งสองข้าง (bilateral adrenalectomy) โดย Huggins และ Dao ในปี พ.ศ. 2496 หรือการตัดต่อมพิทูอิทารี (hypophysectomy) โดย Luft และ Olivecrona ในปี พ.ศ. 2496[11]

วิธีการรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนพิจารณาเลือกตามสภาวะประจำเดือน แบ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนแล้ว (postmenopause) และกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือน (premenopause) โดยคำจำกัดความของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะหมดประจำเดือนแล้ว[12] ได้แก่

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี หรือ

2. อายุน้อยกว่า 60 ปี ร่วมกับไม่มีประจำเดือนเป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งปีโดยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ยากลุ่มที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอสโตรเจน (เช่น tamoxifen) หรือยาที่มีผลกดการทำงานของรังไข่ ร่วมกับระดับฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) และ estradiol บ่งชี้ภาวะหมดประจำเดือน หรือ

3. อายุน้อยกว่า 60 ปี และรับประทานยาในกลุ่ม tamoxifen อยู่ร่วมด้วย ต้องมีค่าฮอร์โมน FSH และ estradiol บ่งชี้ภาวะหมดประจำเดือน หรือ

4. ตัดรังไข่ทั้งสองข้างแล้วตั้งแต่ต้น

การแบ่งผู้ป่วยออกตามสภาวะประจำเดือน เนื่องจากแหล่งที่มาของการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนต่างกัน กล่าวคือ รังไข่เป็นแหล่งสำคัญในการสร้างเอสโตรเจนในผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือน ในขณะที่ต่อมหมวกไตเป็นแหล่งสำคัญในการสร้างเอสโตรเจนในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนแล้ว โดยต่อมหมวกไตจะสร้าง androstenedione ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงขั้นสุดท้ายก่อนจะเป็นเอสโตรเจนโดยเอนไซม์อโรมาเตสที่มีอยู่ในเซลล์ไขมัน เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์มะเร็งเอง การใช้ยาต้านฮอร์โมนในการรักษามะเร็งเต้านม คือ การขัดขวางการจับกันระหว่างเอสโตรเจนและตัวรับเอสโตรเจน โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

1. Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

2. Aromatase inhibitors (AIs)

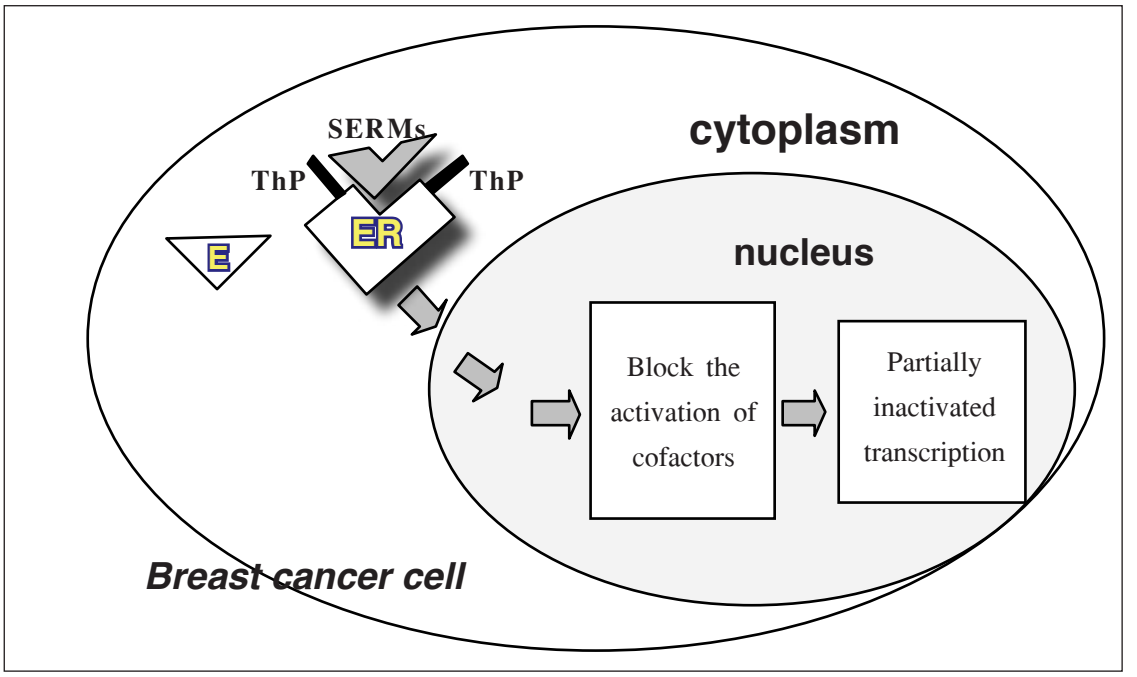
3. Selective estrogen-receptor down-regulators (SERDs)

4. Ovarian shutdown and removal

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

SERMs ทำงานโดยไปแย่งจับที่ตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) ของเซลล์เต้านม โดยอาศัย tamoxifen helper protein มาช่วยในการทำงาน ทำให้เอสโตรเจนไม่สามารถมาจับกับตัวรับเอสโตรเจนและออกฤทธิ์ได้ (partial estrogen antagonist) ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งลดลง (รูปที่ 1) แต่ขณะเดียวกัน tamoxifen ช่วยเพิ่มการทำงานของเอสโตรเจนที่เซลล์เยื่อบุมดลูก กระดูก และระบบหัวใจและหลอดเลือด (partial estrogen agonist) ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ tamoxifen, raloxifene, toremifene

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) รายงานผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและยาต้านฮอร์โมน (tamoxifen หรือ ovarian suppression) ต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrence) และอัตราการรอดชีพหลังติดตามการรักษานาน 15 ปี (15-year survival) จากการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trials) ทั้งสิ้น 194 การศึกษา ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นจำนวน 145,000 ราย พบว่า การให้ tamoxifen ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 5 ปี เป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางฮอร์โมน



คำย่อ: E = Estrogen, ER = Estrogen receptor, SERMs = Selective estrogen receptor modulators, ThP = tamoxifen helper protein

รูปที่ 1 SERMs แย่งจับที่ estrogen receptor

เป็นบวก (hormone responsive tumor) ทั้งที่ยังมีประจำเดือนและหมดประจำเดือนแล้ว สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำต่อปีและอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 41 และ 31 ตามลำดับ[13] นอกจากนี้สามารถลดการเกิดมะเร็งเต้านมอีกข้างได้ถึงร้อยละ 50 และเพิ่มการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (node-positive) หรือไม่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (node-negative) ได้[14]

นอกจากนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนยังถือเป็นการรักษาหลัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายในที่สำคัญ (visceral metastasis) เช่น ตับ สมอง ปอด เป็นต้น tamoxifen เป็นยามาตรฐานที่ใช้กันมานานในผู้ป่วยระยะลุกลามทั้งก่อนและหลังหมดประจำเดือน โดยพบว่ามีอัตราการตอบสนอง (response rate) ร้อยละ 50 และค่ากลางระยะเวลาการตอบสนอง (median duration of response) นานประมาณ 12-18 เดือน[3]

กล่าวโดยสรุป tamoxifen ถือเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก (hormone responsive tumor) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือน (premenopause) ปัจจุบันมีคำถามว่า การให้ยา tamoxifen นานกว่า 5 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นจะได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นหรือไม่ ซึ่งปัจจุบันมีข้อมูลเบื้องต้นจากสองการศึกษาหลัก คือ adjuvant tamoxifen longer against shorter (ATLAS)[15] และ adjuvant tamoxifen-to of more (aTTom)[16] พบว่าการเพิ่ม

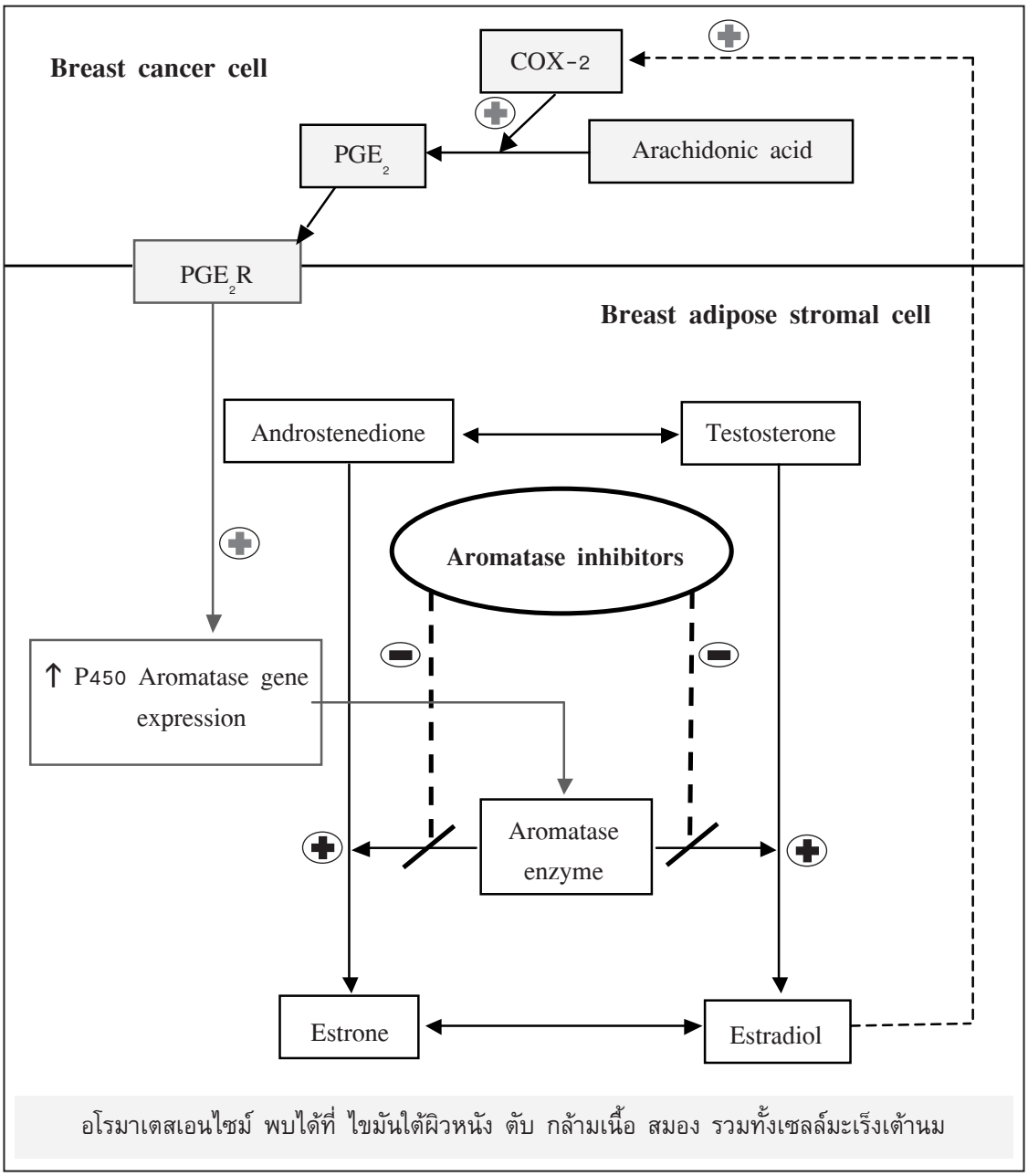
ระยะเวลาในการให้ tamoxifen จากเดิม 5 ปีเป็น 10 ปี สามารถลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคได้ แต่ไม่มีความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตโดยรวม ซึ่งคงต้องรอผลสรุปจากการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวต่อไป

อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้คือทำให้เกิดอาการคล้ายกับอาการที่เกิดขึ้นเมื่อหมดประจำเดือน ได้แก่ ร้อนวูบวาบ (hot flush) พบได้ถึงร้อยละ 50 โดยอาการมักจะรู้สึกร้อนขึ้นเรื่อยๆ ถึง 3 เดือน และจะรู้สึกร้อนคงที่ ช่องคลอดแห้ง อาจจะมีคลื่นไส้อาเจียน น้ำหนักลด ระดับบิลิรูบินสูงขึ้น ครีอะตินินสูงขึ้น เกร็ดเลือดต่ำ มีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis) ปวดกระดูกรุนแรงร่วมกับการลุกลามของโรคเพิ่มขึ้นชั่วคราว (transient tumor progression) หรือที่เรียกว่าภาวะ “tamoxifen flare reaction” ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยระยะลุกลาม ภาวะนี้มักเกิดในช่วงสองสัปดาห์แรกหลังการรักษาด้วย tamoxifen[3] นอกจากนี้ เนื่องจากการที่ tamoxifen ออกฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอสโตรเจนที่เยื่อบุมดลูกเช่นเดียวกัน ส่งผลให้เพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial cancer) แต่อุบัติการณ์ไม่สูงนัก ในอเมริกาพบ 1 ต่อ 1,000 ราย ผลข้างเคียงที่ก่อให้เกิดผลดี ได้แก่ ช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดและเพิ่มมวลกระดูกในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน[14]

Aromatase inhibitors (AIs)

การทำงานของ Aromatase inhibitor คือ การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสที่มีหน้าที่เปลี่ยนแอนโดรเจนเป็นเอสโตรเจน (รูปที่ 2) โดยเอนไซม์อโรมาเตสพบอยู่ในเซลล์ไขมัน เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์มะเร็งเอง ซึ่งแตกต่างจากการทำงานของ tamoxifen ตรงที่ Aromatase inhibitor ไม่มีผลในการกระตุ้นการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน (no partial estrogen agonist activity)[17] ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสมีการพัฒนาเรื่อยมาจากรุ่นที่ 1 (first generation) ได้แก่ aminoglutethimide แต่ปัจจุบันใช้ยานี้น้อยลงมากเนื่องจากมีผลข้างเคียงคือไปกดการทำงานของฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน (aldosterone) และคอร์ติซอล (cortisol) สำหรับยาที่มีการพัฒนาและนำมาใช้ต่อมาเป็นยารุ่นที่สอง (second generation) ได้แก่ rogletimide, fodrozole และปัจจุบันมีการพัฒนาออกมาเป็นรุ่นที่สาม (third generation) ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย สามารถแบ่งได้เป็นชนิดสเตียรอยด์ (steroidal AIs) หรือไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal AIs) โดยชนิดสเตียรอยด์นั้นจะออกฤทธิ์โดยไปจับกับตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ (active site) ของเอนไซม์ มีผลทำให้เอนซัยม์นั้นไม่สามารถทำงานได้อีกอย่างถาวร (irreversible) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ exemestane (aromasin®) ส่วนกลุ่มไม่ใช่สเตียรอยด์ทำงานโดยไปจับตำแหน่งที่ active site เช่นกัน แต่เป็นการจับแบบไม่ถาวร (reversible) เมื่อปล่อยแล้วเอนไซม์นั้นจะสามารถทำงานได้อีก ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ anastrozole (arimidex®) letrozole (femara®) โดยจากการศึกษาพบว่ายาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสรุ่นที่ 3 ทั้งหมด สามารถยับยั้ง aromatization ได้สูงถึงร้อยละ 95-98[18-20] ดังนั้นพบว่ายากลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่หมดประจำเดือนแล้ว (menopause) เนื่องจากการสร้างเอสโตรเจนทั้งหมดของร่างกายในผู้ป่วยกลุ่มนี้มาจาก peripheral aromatization ในทางตรงกันข้าม การใช้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสเพียงอย่างเดียว (monotherapy) ถือเป็นข้อห้ามในการรักษาผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือน ทั้งนี้นอกจากจะไม่เกิดประโยชน์จากการใช้ยาดังกล่าวแล้วยังส่งผลเสียตามมาอีกด้วย เนื่องจากมีการกระตุ้นให้ต่อมใต้สมองหลั่งฮอร์โมน gonadotropin (FSH, luteinizing hormone; LH) และกระตุ้นให้มีการตกไข่ ส่งผลให้มีการสร้างเอสโตรเจนจากรังไข่มากขึ้นเนื่องจากเอสโตรเจนยังคงถูกสร้างจากรังไข่ได้

การใช้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นวัยหลังหมดประจำเดือนแล้ว และมีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก (hormone responsive tumor) มี 3 รูปแบบ



คำย่อ: COX-2 = Cyclo-oxygenase 2, P450 = Cytochrome P450, PGE_2 = Prostaglandin E_2, PGE_2R = Prostaglandin E_2 receptor, ⊕ = กระตุ้น, ⊖ = ยับยั้ง

รูปที่ 2 การออกฤทธิ์ของ Aromatase inhibitors

1. **Upfront therapy** คือ ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดแทนยาที่ใช้อยู่เดิม คือ tamoxifen มีการศึกษาหลัก 2 การศึกษาที่เป็น randomized trial เปรียบเทียบระหว่างการให้ tamoxifen นาน 5 ปี และ aromatase inhibitor นาน 5 ปี ได้แก่

1.1 ATAC (Anastrozole or Tamoxifen Alone or in Combination) เป็นการเปรียบเทียบการให้ยา 3 แบบ คือ tamoxifen อย่างเดียว นาน 5 ปี anastrozole อย่างเดียวนาน 5 ปี หรือให้ยาร่วมกันระหว่าง tamoxifen และ anastrozole นาน 5 ปี ในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวกหรือไม่ทราบผลการตอบสนองทางฮอร์โมน (hormone responsive or unknown invasive breast cancer) จำนวน 9,366 ราย เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 68 เดือน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ anastrozole เพียงอย่างเดียว มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรค (disease-free survival) และระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำนานกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.87, p=0.01 และ 0.79, p=0.0005 ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival, hazard ratio 0.97, p=0.7)[21-22] นอกจากนี้ข้อมูลล่าสุดจากการติดตามการรักษานาน 10 ปี ยังคงยืนยันผลการรักษาที่เหนือกว่าของ anastrozole เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen ในแง่อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรค (disease-free survival, hazard ratio 0.86, p=0.003) และระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำ (time to recurrence, hazard ratio 0.79, p=0.0002) และยังพบว่าค่าความแตกต่าง (absolute difference) ในระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำระหว่างสองกลุ่มการรักษายังเพิ่มขึ้นหลังติดตามการรักษานานขึ้น จากร้อยละ 2.7 ที่ 5 ปี เป็นร้อยละ 4.3 ที่ 10 ปีอีกด้วย[23]

1.2 The Breast International Group (BIG) 1-98 ศึกษาในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวกจำนวน 8,010 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ letrozole อย่างเดียวนาน 5 ปี tamoxifen อย่างเดียวนาน 5 ปี letrozole 2 ปี ตามด้วย tamoxifen 3 ปี หรือ tamoxifen 2 ปี ตามด้วย letrozole 3 ปี เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 51 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ letrozole ตั้งแต่ต้นมีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรค (disease-free survival) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.72, p=0.007)[24-25] ข้อมูลล่าสุดจากการติดตามการรักษานาน 71 เดือน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ letrozole อย่างเดียว นาน 5 ปี และ tamoxifen อย่างเดียวนาน 5 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา letrozole มีแนวโน้มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) นานกว่า อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.87, p=0.08)[26]

2. **Sequential therapy** คือ การให้ยา tamoxifen ภายหลังการผ่าตัดนาน 2-3 ปี ต่อด้วยการให้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสต่อจนครบ 5 ปี ของการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน มีการศึกษาหลัก 4 การศึกษาที่เป็น randomized trial เปรียบเทียบระหว่างการให้ tamoxifen นาน 5 ปี และการให้ยาแบบ sequential therapy

Intergroup Exemestane Study (IES) ทำการศึกษาในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวกจำนวน 4,742 รายที่ได้รับยา tamoxifen นาน 2-3 ปีหลังการผ่าตัดและไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา tamoxifen ต่อจนครบ 5 ปีของการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนหรือเปลี่ยนเป็นยา exemestane เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 55.7 เดือนพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ exemestane มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคนานกว่า มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า (hazard ratio 0.68, p=0.00005) การกระจายไปยังอวัยวะอื่นน้อยกว่า (hazard ratio 0.66, p=0.0004) และมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ดีกว่า (hazard ratio 0.83, p=0.05) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[27,28] นอกจากนี้ยังมีการศึกษา

อื่น ได้แก่ Italian Tamoxifen Trial (ITA)[29] Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)-8 และ Arimidex-Nolvadex (ARNO)-9530 ที่มีการให้การรักษาแบบ sequential therapy แบบเดียวกับ IES trial แต่เปลี่ยนจากการให้ exemestane เป็น anastrozole (ตารางที่ 2) รวมถึงการทำ meta-analysis ของการให้ยา anastrozole จากสามการศึกษาดังกล่าวข้างต้นพบว่าการให้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสในลักษณะนี้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease-free survival, hazard ratio 0.59, p<0.0001) รวมถึงเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival, hazard ratio 0.71, p=0.04) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[31]

3. **Extended therapy** คือ การให้ยา tamoxifen จนครบ 5 ปีภายหลังการผ่าตัด แล้วตามด้วยการให้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสต่อไปอีก 5 ปี ทำให้การรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนเพิ่มระยะเวลาจาก 5 ปีเป็น 10 ปี จากการศึกษา MA 17 ในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวกจำนวน 5,187 ราย ที่ได้รับยา tamoxifen จนครบ 5 ปีหลังการผ่าตัดและไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา letrozole และยาหลอก (placebo) ต่อไปอีก 5 ปี เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 64 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ letrozole มีอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคที่ 4 ปี (4-year disease-free survival) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 94.3 และร้อยละ 91.4 ตามลำดับ hazard ratio 0.68) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) แต่ไม่มีความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 4 ปี[32,33]

กล่าวโดยสรุป ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสถือเป็นการรักษาเสริมทางฮอร์โมนที่มาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก โดยสามารถให้ได้ทั้งสามวิธีดังกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตาม มีคำถามว่าการให้ยาแบบใดจะให้ผลการรักษาดีที่สุด ข้อมูลล่าสุดจากการศึกษา BIG 1-98 เปรียบเทียบการให้ยา letrozole แบบ upfront therapy (letrozole นาน 5 ปี) และแบบ sequential therapy

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาการให้ยา anastrozole แบบ sequential therapy

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (ร้อยละ)	ปัจจัยศึกษา	ผลการศึกษา
ITA[29]	448	100	- อัตราการมีชีวิตโดยปลอดโรค (relapse-free survival) ที่ 64 เดือน	HR 0.56, p=0.01
			- อัตราการรอดชีวิต (overall survival)	HR 0.56, p=0.1
ABCSG-8/ ARNO-95[30]*	2,262/962	26	- อัตราการมีชีวิตโดยปลอดโรค (relapse-free survival) ที่ 28 เดือน	HR 0.6, p=0.0009

*ข้อมูลจากผลการวิเคราะห์รวมจากสองการศึกษา (combined results)

(letrozole → tamoxifen หรือ tamoxifen → letrozole) พบว่าการให้ยาแบบ sequential therapy ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease-free survival) เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยา letrozole แบบ upfront (hazard ratio 0.96 และ 1.05 ตามลำดับ)[26] นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งการศึกษาคือ The Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial เปรียบเทียบการให้ยาระหว่าง exemestane นาน 5 ปี (exemestane upfront) และ tamoxifen นาน 2-3 ปี ตามด้วย exemestane จนครบ 5 ปี ของการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน (sequential arm) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวกจำนวน 9,779 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year disease-free survival) ในสองกลุ่มการศึกษาเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 86 และร้อยละ 85 ตามลำดับ hazard ratio 0.97, p=0.60)[34]

นอกจากข้อมูลยืนยันประโยชน์ของยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นวัยหลังหมดประจำเดือนแล้ว ผู้ป่วยระยะลุกลามก็ได้รับประโยชน์จากการได้รับยากลุ่มนี้เช่นเดียวกัน กล่าวคือ มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา anastrozole และ tamoxifen เป็นยาสูตรแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวกจำนวน 668 ราย เมื่อติดตามผลการรักษานาน 18 เดือน พบว่า anastrozole มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า tamoxifen โดยมีค่ากลางระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของโรค (median time to progression) เท่ากันในสองกลุ่มการศึกษา (8.2 เดือน และ 8.3 เดือน ตามลำดับ hazard ratio 0.99)[35] อีกหนึ่งการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา letrozole และ tamoxifen เป็นยาสูตรแรกเช่นเดียวกันในผู้ป่วย 907 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา letrozole มีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ tamoxifen โดยมีค่ากลางระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของโรค (median time to progression) นานกว่า (41 สัปดาห์ และ 26 สัปดาห์ ตามลำดับ hazard ratio 0.7, p=0.0001) และอัตราการตอบสนองมากกว่า (ร้อยละ 30 และร้อยละ 20 ตามลำดับ p=0.0006) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[36] นอกจากนี้ข้อมูลล่าสุดจาก Cochrane Database ในผู้ป่วย 11,403 ราย พบว่า การให้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตส อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้รับไม่มากนัก (hazard ratio 0.90)[37] เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น

กล่าวโดยสรุป ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะกระจายวัยหลังหมดประจำเดือนที่ไม่มีการกระจายไปยังอวัยวะภายในที่สำคัญ (non-visceral metastasis) การให้ยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสเป็นยาสูตรแรกถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งนอกเหนือไปจาก tamoxifen ซึ่งนอกจากชะลอการดำเนินโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีพแล้ว ยังส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีได้โดยไม่ต้องเสี่ยงต่อผลแทรกซ้อนจากการได้รับยาเคมีบำบัดอีกด้วย

อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงของยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสที่สำคัญ ได้แก่ ผลข้างเคียงต่อระบบกระดูก เช่น ปวดเมื่อยตามข้อ (arthralgia) การลดลงของมวลกระดูก (bone mineral density) ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกเสื่อม (osteoporosis) และกระดูกหัก (fracture) โดยเฉพาะ anastrozole และ letrozole ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจขาดเลือด เพิ่มระดับโคเลสเตอรอลในเลือด แต่ข้อดีของยากลุ่มนี้เมื่อเปรียบเทียบกับ tamoxifen คือ ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก อาการทางระบบสืบพันธุ์ เช่น เลือดออกทางช่องคลอด หลอดเลือดสมองตีบ และลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำส่วนลึก (deep venous thrombosis) น้อยกว่า

Selective estrogen receptor downregulators (SERDs)

ทำงานโดยขัดขวางการจับกันระหว่างเอสโตรเจนและตัวรับเอสโตรเจนเช่นเดียวกับ tamoxifen แต่หลังจากจับกันแล้ว จะทำให้ตัวรับเอสโตรเจนไม่สามารถทำงานได้อีก ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ fulvestrant (faslodex®) มีข้อมูลวิเคราะห์รวมจากสองการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามวัยหลังหมดประจำเดือนที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากลุ่ม SERMs หรือยาต้านการทำงานของเอนไซม์อโรมาเตสมาก่อนจำนวน 851 ราย เปรียบเทียบระหว่าง fulvestrant 250 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหนึ่งครั้งต่อเดือน และ anastrozole 1 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งครั้ง หลังจากติดตามการรักษาไป 15 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ fulvestrant มีค่ากลางระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำของโรค (median time to progression) นานกว่า (5.5 เดือน และ 4.1 เดือน ตามลำดับ) และอัตราการตอบสนอง (response rate) มากกว่า (ร้อยละ 19.2 และ ร้อยละ 16.5 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[38,39] ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้คล้ายกับกลุ่ม SERMs แต่รุนแรงน้อยกว่า

กล่าวโดยสรุป ยากลุ่ม SERDs ถือเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามวัยหลังหมดประจำเดือนที่ล้มเหลวจากการได้รับยาต้านฮอร์โมนกลุ่มอื่นมาก่อน แต่เนื่องจากเป็นยาฉีดและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ anastrozole ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทาน ทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้กันแพร่หลายนัก

Ovarian shutdown and removal

เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมวัยก่อนหมดประจำเดือน แบ่งเป็น 2 วิธี ได้แก่ การผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างหรือฉายรังสีที่รังไข่ เพื่อให้รังไข่หยุดทำงาน ส่งผลให้ไม่มีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกาย ซึ่งวิธีการนี้ถือเป็นการยับยั้งการทำงานของรังไข่อย่างถาวร มักใช้ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA เนื่องจากมีภาวะเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งรังไข่ร่วมด้วย หรือการให้ยาเพื่อยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน gonadotropins (FSH, LH) จากต่อมใต้สมองเพื่อยับยั้งไม่ให้มีการตกไข่ เรียกวิธีการนี้ว่า medical castration ซึ่งมีข้อดีคือรังไข่สามารถกลับมาทำงานเป็นปกติได้อีกครั้งหลังหยุดยา ยาในกลุ่ม gonadotropin releasing hormone (GnRH) analog นี้ ได้แก่ goserelin

การศึกษายากลุ่ม GnRH ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นมีหลายรูปแบบ ได้แก่ การเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยา GnRH และยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด การให้เสริมภายหลังการผ่าตัดและเคมีบำบัด และการให้ยา GnRH เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

การเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยา GnRH และยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด การศึกษา Zalodex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นวัยก่อนหรือกำลังหมดประจำเดือน (pre/perimenopause) ที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (node-positive) เปรียบเทียบการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดระหว่างยาเคมีบำบัดสูตร CMF (cyclophosphamide/methotrexate/5-FU) และ goserelin เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 7.3 ปี พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก goserelin ไม่ได้ด้อยกว่ายาเคมีบำบัด CMF ทั้งในผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวม[40] อย่างไรก็ตาม CMF เป็นยาเคมีบำบัดสูตรเก่าที่ไม่นิยมใช้แพร่หลายในปัจจุบันและไม่เป็นสูตรมาตรฐาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง

การให้เสริมภายหลังการผ่าตัดและเคมีบำบัด การศึกษา Intergroup Trial (INT) 0101[41] และ International Breast Cancer Study Group (IBCSG) VIII[42] เปรียบเทียบระหว่างการให้เคมีบำบัดสูตร CAF (cyclophosphamide/doxorubicin/5-FU) และ CMF (cyclophosphamide/methotrexate/5-FU)

ตามลำดับ และการให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวตามด้วย goserelin ผลการศึกษาพบว่า การให้ goserelin ร่วมด้วยไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease-free survival) หรืออัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) เมื่อเทียบกับการให้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก นอกจากนี้ข้อมูลจาก meta-analysis[43] ยังยืนยันว่าการให้ GnRH และ/หรือ tamoxifen ภายหลังเคมีบำบัดในผู้ป่วยจำนวน 2,376 ราย ไม่ได้ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำ (p=0.07) หรือการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (p=0.11) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective analysis) จากการศึกษา INT 0101 พบว่าการให้ goserelin อาจได้ประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี และไม่ได้รับ tamoxifen เนื่องจาก goserelin ส่งผลให้ผู้ป่วยหมดประจำเดือน (amenorrhea) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

การให้ยา GnRH เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ข้อมูล meta-analysis จาก Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[13] และ updated analysis โดย Cuzick และคณะ[43] ในผู้ป่วย 388 ราย พบว่ายากลุ่ม GnRH ลดการกลับเป็นซ้ำของโรค (risk of recurrence) ร้อยละ 28.4 (p=0.08) และลดการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 17.8 (p=0.49) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป แต่การให้ GnRH ร่วมกับ tamoxifen ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจำนวน 407 ราย กลับพบว่าช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรค (risk of recurrence) มากถึงร้อยละ 58.4 (p<0.0001) และลดการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 46.6 (p=0.04) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ tamoxifen เพียงอย่างเดียว และการให้ tamoxifen ร่วมกับ GnRH ในผู้ป่วยจำนวน 1,013 ราย ไม่พบว่าการให้ GnRH ร่วมด้วยช่วยลดการกลับเป็นซ้ำ (p=0.2) หรือการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.33)

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ว่า tamoxifen ยังคงเป็นยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มีผลการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก ยากลุ่ม GnRH อาจจะมีประโยชน์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปีที่ไม่ได้รับยา tamoxifen โดยให้ภายหลังเคมีบำบัด แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนมากพอที่จะใช้ GnRH เป็นการรักษามาตรฐานเสริมหรือแทนที่ tamoxifen หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้าม (contraindication) ของการใช้ยา tamoxifen นอกจากนี้ระยะเวลาที่เหมาะสมของการใช้ยา GnRH ยังคงไม่ชัดเจน

สรุป

การรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนเป็นการรักษามาตรฐานที่ต้องให้ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นและระยะกระจายที่มีการตอบสนองทางฮอร์โมนเป็นบวก โดยเลือกพิจารณาจากสภาวะประจำเดือนของผู้ป่วยเป็นหลัก นอกจากนี้ยาต้านฮอร์โมนยังสามารถใช้เป็นการรักษาหลักแทนที่การใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงต่ำได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม การติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นเป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักในการรักษา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Bernstam F, Brunicardi FC, Andersen DK, et al. Schwartz's principle of surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2007; 252.
2. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principle and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; 1415 - 77.

3. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer of the breast. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008; 1595 - 1655.
4. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, et al. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. Cancer 2009; 115: 936 - 45.
5. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1972; 48: 605 - 13.
6. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346: 1609 - 15.
7. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer-a pooled analysis. N Engl J Med 1996; 334: 356 - 63.
8. Martin LJ, Li Q, Melnichouk O, et al. A randomized trial of dietary intervention for breast cancer prevention. Cancer Res 2011; 71: 123 - 33.
9. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1767 - 76.
10. Hammond M, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2784 - 95.
11. Voravud N. Introduction to medical oncology. Sridama V, editor. Internal medicine 4. 3rd ed. Bangkok: Chulalongkorn University; 2007; 348.
12. Adjuvant endocrine therapy. In: NCCN Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer V.2.2011. Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2011; BINV-I.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365: 1687 - 717.
14. Hamilton A. Hormonal therapy of breast cancer. In: Genazzani AR, editor. Hormone replacement therapy and cancer the current status of research and practice. London: Butler and Tanner; 2002; 61 - 71.
15. Peto R, Davies C. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women-preliminary results. Presentation at the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. San Antonio: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2007.
16. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen - To offer more?): randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer-preliminary results [abstract]. J Clin Oncol 2008; 26 (Suppl 513): S155.
17. Johnston SRD, Dowset M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laborator. Nature Reviews Cancer 2003; 3: 821 - 31.
18. Geisler J, King N, Anker G, et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. Clin Cancer Res 1998; 4: 2089 - 93.
19. Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatization and plasma oestrogen levels in post-menopausal women with breast cancer. Br J Cancer 1996; 74: 1286 - 91.
20. Demers LM. Effects of fadrozole (CGS 16949A) and letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. Br J Cancer 1994; 30: 95 - 102.
21. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or

in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. Lancet 2002; 359: 2131 - 9.

22. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60 - 2.
23. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2010; 11: 1135 - 41.
24. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 2747 - 57.
25. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for post menopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomized trial. Lancet Oncol 2008; 9: 23 - 8.
26. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361: 766 - 76.
27. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081 - 92.
28. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 369: 559 - 70.
29. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006; 17 (Suppl 7): vii10 - 4.
30. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366: 455 - 62.
31. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol 2006; 7: 991 - 6.
32. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 1793 - 802.
33. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. Ann Oncol 2008; 19: 877 - 82.
34. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomized phase 3 trial. Lancet 2011; 377: 321 - 31.
35. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748 - 57.
36. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19: 2596 - 606.
37. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer

in postmenopausal women. Sutton: The Cochrane Library; 2009.

38. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J Clin Oncol 2006; 24: 1052 - 6.
39. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex®) - how to make a good drug better. Oncologist 2007; 12: 774 - 84.
40. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (Zoladex™) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer 2003; 39: 1711 - 7.
41. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 2005; 23: 5973 - 82.
42. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1833 - 46.
43. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 2007; 369: 1711 - 23.