



Current Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer

บรรณกิจ โลจนาภิวัฒน์ พ.บ.

ผลการศึกษาพบว่าการผ่าตัดลูกอัณฑะออก (orchiectomy) และการให้ฮอร์โมน estrogen มีผลต่อมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดลุกลาม โดยผ่านกลไก apoptosis[1] หรือโปรแกรม cell death ทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับ hormonal therapy หรือ androgen deprivation therapy (ADT) ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้นอย่างแพร่หลายในเวลาต่อมา

ข้อบ่งชี้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยฮอร์โมน (hormonal therapy)[2]

- การทำให้เกิดภาวะ castration ซึ่งเป็นภาวะที่ทำให้ระดับ testosterone ในเลือดลดลงเหลือต่ำกว่า 50 ng/dl ใช้ในกรณีที่มะเร็งต่อมลูกหมากในระยะเหล่านี้
 - ระยะ M1 ชนิดมีอาการ เพื่อลดอาการปวดและลดภาวะเสี่ยงของมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดลุกลาม เช่น ภาวะไขสันหลังถูกกดทับ หรือภาวะท่อไตถูกอุดตัน
 - ระยะ M1 ชนิดไม่มีอาการ เพื่อยืดเวลาของการทำงานของโรค
 - ระยะ N+
 - ระยะ locally advanced M O
 - ระยะ locally advanced ที่มีอาการ
 - ระยะ locally advanced ที่ไม่มีอาการแต่ผู้ป่วย

ไม่แข็งแรงเพียงพอสำหรับการรักษาที่ทำให้หายขาด (definite treatment)

- ยากลุ่ม antiandrogen
 - ให้ในระยะสั้น เพื่อป้องกันภาวะ flare up จากการได้รับยากลุ่ม LHRH agonist
 - ให้ยากลุ่ม non-steroidal antiandrogen ใช้เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยระยะ locally advance

การรักษา androgen deprivation therapy (ADT) ร่วมกับการรักษาอื่น

- การรักษา ADT ร่วมกับการผ่าตัด radical prostatectomy (Neoadjuvant hormonal therapy)

การได้รับ neoadjuvant hormonal therapy พบว่าหลังการผ่าตัดมีผู้ป่วยที่มี positive surgical margin ลดลงจากร้อยละ 50 เหลือร้อยละ 15 และการเสียชีวิตระหว่างการผ่าตัดลดลง แต่พบว่าการให้ neoadjuvant hormonal therapy ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย
- การรักษา ADT ร่วมกับการฉายแสง

การศึกษาพบว่า การให้ ADT ร่วมกับการฉายแสง มีประโยชน์ในผู้ป่วยระยะ locally advanced disease และผู้ป่วยที่มีมะเร็งชนิด high grade และ high stage โดยพบอัตราการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียว

การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธี hormonal therapy[2]

ระยะของมะเร็งต่อมลูกหมาก	
ระยะ T1a	ไม่แนะนำให้ hormonal therapy
ระยะ T1b - T2b	ผู้ป่วยที่มีอาการ ใช้รักษาเพื่อลดอาการโดยที่ผู้ป่วยไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด
ระยะ T3 - T4	ผู้ป่วยที่มีอาการระยะ T3 - T4 ที่ลุกลามมาก ระดับ PSA มากกว่า 25 ng/ml ผู้ป่วยไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด
ระยะ N+, Mo	แนะนำให้รักษาโดย hormonal treatment
ระยะ M+	แนะนำให้รักษาโดย hormonal treatment

กลไกการยับยั้งแนวทางการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน androgen ประกอบด้วย

- การขจัดต้นกำเนิดของการสร้างฮอร์โมน androgen (Ablation of androgen sources) เช่น การผ่าตัดเอาลูกอัณฑะออก (orchiectomy)
- การยับยั้งการสร้างฮอร์โมน androgen (Inhibition of androgen synthesis) เช่น ยากลุ่ม aminoglutethimide, ketoconazole
- การยับยั้งฮอร์โมนโดยตรง (Antiandrogen) เช่น ยากลุ่ม cyproterone acetate, flutamide, bicalutamide และ nilutamide
- การยับยั้งการปล่อย LHRH หรือ LH (Inhibition of LHRH or LH release) เช่น ยากลุ่มฮอร์โมน estrogen (DES), leuprolide, goserelin, triptorelin, histrelin, cetorelix และ abarelix
- การขจัดต้นกำเนิดของการสร้างฮอร์โมน androgen (Ablation of androgen sources)

- การผ่าตัดลูกอัณฑะออก (Orchiectomy)

การผ่าตัดลูกอัณฑะออก (orchiectomy) เป็นวิธีการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามด้วยวิธีการให้ฮอร์โมนที่เป็น gold standard เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถลดระดับ testosterone ในเลือดลงในระดับต่ำกว่า 50 ng/dl ในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งถือว่าเป็นระดับ castrate level ภายใน 24 ชั่วโมง การผ่าตัดลูกอัณฑะออกประกอบด้วย การผ่าตัดแบบ simple หรือ scrotal orchiectomy และแบบ subcapsular orchiectomy ซึ่งวิธี subcapsular orchiectomy เป็นวิธีที่หลีกเลี่ยงปัญหาด้านจิตใจ

ต่อผู้ป่วยจากการที่ถุงอัณฑะไม่มีลูกอัณฑะ ในปัจจุบันมีการใช้วิธีการรักษานี้น้อยลง[3]

- การยับยั้งการสร้างฮอร์โมน androgen (Inhibition of androgen synthesis)

- ยา Aminoglutethimide

ยา Aminoglutethimide ออกฤทธิ์ยับยั้งในขั้นตอนเริ่มแรกของการโตขึ้นของต่อมลูกหมากโดยการยับยั้งการสร้าง aldosterone และ cortisol ซึ่งออกฤทธิ์เหมือนการผ่าตัดเอาต่อมหมวกไตออก (adrenalectomy) แต่การใช้ยาชนิดนี้มีความจำเป็นต้องได้รับ cortisone และ fludrocortisone เสริม ผลข้างเคียงของยาชนิดนี้คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน มีผื่นขึ้น อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ ภาวะ hypothyroidism รวมถึงภาวะตากระตุก (nystagmus)

- ยา ketoconazole

ยา ketoconazole เป็นยากลุ่มต้านเชื้อราออกฤทธิ์ยับยั้งกลไก cytochrome P-450 ผ่านทาง 2 กลไกคือ

- ยับยั้งกลไก 14 methylation ในการเปลี่ยน lanosterol เป็น cholesterol

- ยับยั้งกลไก 17, 20- desmolase ในการเปลี่ยน C21 steroid เป็น C19 steroid

ผลจากกลไกการยับยั้งทั้งสองกลไกทำให้ยา ketoconazole มีผลต่อการสร้าง steroid (steroid synthesis) บริเวณลูกอัณฑะและต่อมหมวกไต ข้อดีของยา ketoconazole คือออกฤทธิ์เร็ว โดยออกฤทธิ์ภายใน 4 ชั่วโมง[4] แต่เนื่องจากยานี้มี half life สั้น จึงมีความจำเป็นต้องรับประทานยา ketoconazole ขนาด 400 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง และเนื่องจากยา ketoconazole ออกฤทธิ์ยับยั้ง

ที่ตำแหน่ง adrenal gland ด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ควรได้รับ hydrocortisone ขนาด 20 มิลลิกรัม เป็นเวลา 2 ครั้งต่อวัน ผลข้างเคียงของยา ketoconazole พบได้บ่อยและเนื่องจากยานี้มี half life สั้น ทำให้ไม่ได้ใช้ยานี้เป็นทางเลือกแรก ผลข้างเคียงที่พบ คือภาวะ gynecomastia ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของ testosterone ต่อ estradiol อาการอ่อนเพลีย ภาวะการทำงานของตับแย่ลง การมองเห็นภาพผิดปกติ และอาการคลื่นไส้อาเจียน

- การยับยั้งโดยตรงต่อฮอร์โมน androgen (Anti-androgen)

ยา antiandrogen มี 2 กลุ่มคือ

1. กลุ่ม steroidal ประกอบด้วย ยา cyproterone acetate
2. กลุ่ม non-steroidal ประกอบด้วย ยา flutamide, bicalutamide, nilutamide

ยากลุ่ม steroidal

• ยา cyproterone acetate ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ตัวรับ androgen โดยตรง เป็นผลให้ระดับฮอร์โมน testosterone ลดลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยร้อยละ 70 ถึงร้อยละ 80 โดยผ่านกลไก progestational central inhibition[5,6] ขนาดของยาที่ใช้คือ 100 มิลลิกรัมวันละ 2 ถึง 3 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบคือ ความต้องการทางเพศลดลง ภาวะบกพร่องของการแข็งตัวขององคชาติและภาวะอ่อนเพลีย (lassitude) พบผลข้างเคียงด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 10 และพบภาวะ gynecomastia ได้น้อยกว่าร้อยละ 20 ยานี้ใช้รักษาภาวะร้อนวูบวาบ (hot flush) ได้ผลดี โดยใช้ขนาดยา 50 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน

ยากลุ่ม non-steroidal

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์บริเวณตัวรับ androgen บริเวณ diencephalon ซึ่งเป็นบริเวณที่สร้าง LH-RH โดยยานี้มีผลทำให้ระดับ LH และ testosterone เพิ่มขึ้นประมาณ 1.5 เท่า ยาเหล่านี้จึงไม่ทำให้เกิดภาวะ hypogonadism และไม่มีปัญหาทางเพศหลังรับประทานยา แต่อาจพบภาวะ gynecomastia และอาการปวดเต้านม ยา flutamide มีผลให้เกิดท้องเสียและเกิดภาวะ fulminant hepatitis ได้[7]

- ยา Flutamide[7]

ยา flutamide เป็นยาในกลุ่ม antiandrogen ชนิดแรกที่ใช้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก

มี metabolite (2-hydroxyflutamide) ที่มี half life สั้นเพียง 6 ชั่วโมง จึงต้องรับประทานวันละ 3 ครั้ง มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง flutamide กับยา diethylstilbestrol (DES) 3 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา DES มีชีวิตรอดมากกว่า (43.2 เดือนต่อ 28.5 เดือน)

- ยา bicalutamide

ยา bicalutamide มี half life 6 วัน ทำให้รับประทานวันละ 1 ครั้ง โดยกลไกด้าน pharmacokinetic ไม่ถูกรบกวนด้วยอายุ การทำงานของไต หรือการทำงานของตับโดยปกติใช้ยา bicalutamide ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน[8] กรณีที่ใช้ขนาดสูง เช่น 150 มิลลิกรัมต่อวัน จะให้ผลการรักษาเท่ากับการทำ castration ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะลุกลามด้วยการให้ยาและการผ่าตัด (medical and surgical castration) ยานี้พบภาวะ gynecomastia ได้ร้อยละ 66.2 และอาการเจ็บเต้านม ร้อยละ 72.8

- ยา nilutamide

ยา nilutamide มีค่า half life เท่ากับ 56 ชั่วโมง โดยรับประทาน 300 มิลลิกรัมต่อวัน ในเดือนแรกของการรักษา ตามด้วยขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวันในเดือนที่ 2 ขึ้นไป ยานี้มีผลให้การปรับตัวเข้ากับคามืดได้ช้า ยานี้ทำให้เกิดภาวะ interstitial pneumonitis หรือ pulmonary fibrosis ได้ร้อยละ 1

- การยับยั้งการปล่อย LHRH หรือ LH (Inhibition of LHRH or LH release)

ยาเหล่านี้ประกอบด้วยยาในกลุ่ม LHRH agonist และ LHRH antagonist

- ยา LHRH agonist

ยา LHRH agonist ออกฤทธิ์ desensitization ตัวรับ LHRH บริเวณต่อม pituitary ส่วนหน้า หลังได้รับยา LHRH มาในช่วงเวลาหนึ่ง จะมีผลให้มีการหยุดสร้าง LH เป็นผลให้ระดับ testosterone ลดลง ซึ่งพบว่าการได้รับยา LHRH agonist มีผลการรักษาเทียบเท่ากับการผ่าตัดเอาลูกอัณฑะออก (orchiectomy) ซึ่งในปัจจุบันยาเหล่านี้มีขนาด 1 เดือนถึง 1 ปี จากกลไกของยานี้ มีผลให้ระดับ LH เพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่าในช่วงเวลา 10 ถึง 20 วัน หลัง[9]การฉีดครั้งแรก ซึ่งเรียกว่า “flare period” เป็นผลให้ระดับ testosterone สูงตามมา ซึ่งการที่มี testosterone สูงมากเป็นผลให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ จึงแนะนำให้ใช้ยา

antiandrogen ร่วมด้วยในช่วงแรกคือ ประมาณ 21 ถึง 28 วัน เพื่อยับยั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ testosterone หรืออาจให้ยา antiandrogen ก่อนฉีด LHRH agonist 2 สัปดาห์

- ยา LHRH antagonist[9]

ยา LHRH antagonist ออกฤทธิ์ที่ตัวรับ LHRH บริเวณต่อม pituitary โดยทันที สามารถลดระดับ LH ในเลือดได้ร้อยละ 84 ภายใน 24 ชั่วโมง ข้อได้เปรียบของยากลุ่มนี้ คือ ไม่พบภาวะ flare period จาก LH และ testosterone ที่สูงขึ้น และไม่จำเป็นต้องใช้ยา antiandrogen ร่วมด้วย ยากลุ่มนี้ประกอบด้วยยา abarelix ซึ่งสามารถลดระดับ testosterone ได้รวดเร็ว โดยพบ castrate level ได้ร้อยละ 34.5, 60.5 และ 98.1 ภายใน 2, 4 และ 28 วัน หลังได้รับยาตามลำดับ ยากลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากมีผลข้างเคียงด้าน histamine-mediated side effect

การตอบสนอง androgen blockade หลังได้รับ hormonal therapy

การตอบสนองหลังได้รับการรักษา androgen deprivation therapy (ADT) ที่รวดเร็วเป็นสิ่งบ่งบอกพยากรณ์ของโรคที่ดีที่สุด การตอบสนองที่ไม่ดีจะมีโอกาสเกิดภาวะ androgen refractory ได้สูง ซึ่งผู้ป่วยที่มีระดับ PSA ลดลง

มากกว่าร้อยละ 80 ภายใน 1 เดือน บ่งถึงอัตราการปลอดจากการแย่งของโรค (disease free progression) ได้ยาวนาน กรณีที่เป็น hormonal refractory ก่อนลุกลามไปบริเวณกระดูก จะมีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA ก่อนมีอาการประมาณ 7.3 เดือน

ภาวะแทรกซ้อนของยา hormonal therapy

- ภาวะ osteoporosis ผู้ป่วยที่ได้รับยา hormonal therapy มีโอกาสเกิดภาวะ osteopenia และ osteoporosis ได้สูง การวิจัยพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ที่มีภาวะ osteopenia และ osteoporosis ก่อนการรักษาด้วยวิธีนี้[10] ผู้ป่วยทุกคนจำเป็นต้องได้รับการตรวจค่า bone mineral density (BMD) ผู้ป่วยที่มีภาวะ osteoporosis และ osteopenia ควรได้รับยากลุ่ม bisphosphonate

- ภาวะ hot flashes พบได้บ่อย คือร้อยละ 50 ถึงร้อยละ 80 แต่ภาวะนี้ไม่มีอันตรายถึงชีวิต ส่วนใหญ่จะรักษา เมื่อผู้ป่วยมีอาการรบกวน ยาที่ใช้รักษาภาวะแทรกซ้อนนี้คือ ยากลุ่ม progestational agent เช่น megestrol acetate, cyproterone acetate ฮอโมน estrogen ระดับต่ำ ยากลุ่ม antidepressant ชนิด selective serotonin reup-

ตารางแสดงยาที่ใช้เป็น hormonal therapy ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก

กลุ่มยา	ชื่อยา	ตำแหน่งออกฤทธิ์	กลไกการออกฤทธิ์	ความเสี่ยง
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists	Leuprolide	ต่อม pituitary	ลดการหลั่ง LH	ภาวะ testosterone surge
	Goserelin	ส่วนหน้า		
GnRH antagonist	Abarelix	ต่อม pituitary ส่วนหน้า	ยับยั้ง GnRH receptor โดยตรง	ภาวะ anaphylaxis
Adrenal ablating	Ketoconazole	ต่อม adrenal	ลดการสร้าง androgen จากการห้ามเอนไซม์ cytochrome P450	adrenal insufficiency
Androgen receptor antagonist	Flutamide	ต่อมลูกหมาก	จับกับตัวรับ androgen โดยตรง	gynecomastia และเจ็บเต้านม ระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น
	Bicalutamide			
	Nilutamide			
5 α reductase inhibitor	Finasteride	ต่อมลูกหมาก	ยับยั้งการเปลี่ยน testosterone เป็น DHT	ไม่ใช่เป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก

take inhibitor และยา venlafaxine ขนาด 12.5 มิลลิกรัม ต่อวัน ซึ่งสามารถลดอาการได้มากกว่าร้อยละ 50[11]

- ภาวะผิดปกติทางเพศ (sexual dysfunction) เช่น ภาวะ erectile dysfunction และความต้องการทางเพศลดลง (loss of libido) พบได้บ่อยหลังได้รับ hormonal therapy ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 ที่มีเพศสัมพันธ์ได้บ้าง และพบผู้ป่วยที่มีความต้องการทางเพศเป็นปกติเพียงร้อยละ 5

- ภาวะผิดปกติด้านความจำ (cognitive function)

- ภาวะผิดปกติด้าน body composition เช่น ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและไขมัน โดยพบมีการลดลงของความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในร่างกาย โดยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.8 ถึงร้อยละ 3.8

- ภาวะ gynecomastia มีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลง testosterone เป็น estradiol จากการรับประทานยา bicalutamide ขนาด 150 มิลลิกรัม โดยพบ gynecomastia ร้อยละ 66.3 และ mastodynia ปวดบริเวณเต้านม ร้อยละ 72.7 ภาวะนี้สามารถรักษาให้อาการปวดลดลง และป้องกันการเกิดภาวะผิดปกตินี้ได้โดยการฉายแสง ขนาด 10 Gy[12] ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องรับการผ่าตัด liposuction และทำ subcutaneous mastectomy หรือใช้ยากลุ่ม selective estrogen receptor modulator เช่น ยา tamoxifen

- ภาวะซีด ภาวะผิดปกตินี้พบได้ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ได้รับ combination hormonal therapy โดยมีระดับ hemoglobin ลดลงร้อยละ 10 หลังการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: the effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatase in metastasis carcinoma of prostate-1941. **J Urol** 2002; 168: 9-12.
2. EAU Guidelines 2008 edition P65.
3. Melton LJ. Declined in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minesota. **Mayo Clinic Proc** 2001.
4. Trachtenberg J. Endocrine therapy: non-estrogen pharmacological manipulation. **Semin Urol** 1983; 1: 288-90.
5. Jacobi et al. Treatment of advanced prostate cancer with parenteral cyprosterone acetate. **Br J Urol** 1980; 52: 208-15.
6. Barradell et al. Cyprosterone, A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. **Drug Aging** 1994; 5: 59-80.
7. Neri RO. **Antiandrogen** 1976; 2: 233-62.
8. Schellhammer PF, David JW. An evaluation of bicalutamide in the treatment of prostate cancer. **Clin Prostate Cancer** 2004; 2: 213-9.
9. Weckerman D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH agonist versus LHRH analogue. **Eur Urol** 2004; 46: 279-83.
10. Conde FA et al. Risk factors for male osteoporosis. **Urol Oncol** 21:380-3.
11. Cervenakov I, "Hot flush "An unpleasant symptom accompany antiandrogen therapy of patient of prostate. **Int Uro Nephrol** 2000; 32: 77-9.