

การรักษามะเร็งเต้านมและการเกิดพิษต่อหัวใจของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ได้รับยา Trastuzumab*

Breast cancer therapy and cardiotoxicity of Trastuzumab in Breast cancer patients

กรณัฏฐ์รัตน์ ทิวถนอม (Karunrat Tewthanom)**

ชนุดม จีระฉัตร (Chanudom Cherachat)***

ชุตานกรณ์ สุขเกษม (Chudaporn Sukkasem)***

โชษิตา สมหวังประเสริฐ (Chosita Somwangprasert)***

ศุภิมา พรบรรทัด (Suchima Pornbunjerd)***

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของโลก และของประเทศไทย การรักษามะเร็งเต้านมนั้นมีหลายวิธีขึ้นกับระยะของโรค การให้ยาเคมีบำบัดจัดเป็นวิธีการรักษาวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม การให้ยาเคมีบำบัดก็มีผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ได้เช่นกัน Trastuzumab เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ยับยั้งการแสดงออกของยีนมะเร็ง HER2 (HER2 receptor antagonist) ที่มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งเต้านมโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนมะเร็ง HER2 ซึ่งมีการแนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเสริมในกรณีที่ผู้ป่วยได้ทำการผ่าตัดเต้านมไปแล้วแต่ข้อเสียที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้คือการเกิดพิษต่อหัวใจ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด ซึ่งในบทความนี้ได้มีการทบทวนถึงแนวทางการรักษามะเร็งเต้านม กลไกของยา Trastuzumab ที่คาดว่าจะสามารถทำลายเซลล์มะเร็ง ได้แก่ 1) ยับยั้งไม่ให้เกิดการ dimerization ระหว่าง HER2 receptor กับ EGFR receptor ตัวอื่นๆ 2) สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย 3) ป้องกันการแพร่กระจายของ HER2 receptor กระตุ้นให้เกิดกระบวนการ endocytosis กลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจที่มีการศึกษาเช่น 1) ยับยั้งการเกิด dimerization ระหว่าง HER2 receptor กับ EGFR receptor ตัวอื่นๆ 2) ลดความสามารถในกระบวนการปกป้องและซ่อมแซมเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจากการถูกทำลายจากภาวะต่างๆ มีการศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่จะส่งเสริมให้เกิดพิษต่อหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ และจากการทบทวนเอกสารพบว่าปัจจัยที่มีการศึกษาที่มีส่วนส่งเสริมให้เกิดพิษต่อหัวใจได้แก่ ระยะของโรค การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน (Hormone receptor) ขนาด

* เพื่อเป็นบทความวิชาการ

Academic review article

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย ศิลปากร email: tewthanom_k@su.ac.th

Department of Pharmacy Faculty of Pharmacy, Silpakorn University email: tewthanom_k@su.ac.th

*** นักศึกษา Pharm D ชั้นปีที่ 6 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย ศิลปากร

Sixth year Pharm D student Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

สะสมของ Anthracycline การฉายรังสีมาก่อน อายุ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีนครราชสีมา (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$) ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันผิดปกติ มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease) มาก่อนหรือมีประวัติครอบครัวที่มีโรคหัวใจ สืบบุหรี ซึ่งพบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญได้แก่ ขนาดสะสมของ Anthracycline และ มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease) มาก่อน ส่วนปัจจัยที่ยังมีผลขัดแย้งกันคือ ภาวะอ้วน (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$) เบาหวาน ความดันโลหิตสูง การฉายรังสี และการสืบบุหรี ซึ่งการตรวจสอบถึงอาการพิษต่อหัวใจที่ใช้กันคือ Echocardiogram (Echo) และ Multiple-gated acquisition scan (MUGA scan)

Abstract

Breast cancer is the leading cause of death in the world and in Thailand. Various methods of treatment are available depending on the stage of the disease. Chemotherapy is an effective method of treatment; however it has side effects and adverse reactions as well. Trastuzumab is a form of chemotherapy that inhibits the expression of the cancer gene, HER2 (HER2 receptor antagonist). It is effective in the treatment of breast cancer, especially in patients with expression of the cancer gene HER2, and is the recommended treatment in cases where the patient has had breast surgery already. The major disadvantage of this drug, however, is that it is toxic to the heart, especially in patients at risk. This article reviews the treatment of breast cancer, and the mechanism of the drug Trastuzumab which is expected to be capable of destroying cancer cells as follows: 1) by preventing the dimerization of HER2 and other EGFR receptors, 2) by stimulating the immune response, and 3) by preventing the spread of the HER2 receptor from stimulating endocytosis. The mechanisms of cardio toxicity which have been studied include 1) inhibiting the HER2 receptor dimerization with other EGFR receptors, and 2) reducing the ability to protect and repair heart muscle cells from destruction in varied situations. There are various factors that can foster cardiovascular toxicity in patients receiving this drug. A review of documents found that the factors which contribute to the toxic effects on the heart which have been studied include the stages of the disease, the expression of hormone receptors, cumulative doses of Anthracycline, previous radiation therapy, menopause, obesity (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$), high blood pressure, diabetes, lipid disorders, patients with previous coronary artery diseases or with a family history of heart diseases, and smoking. It was found that the factors most significantly involved are a cumulative dose of Anthracycline and previous coronary heart diseases. The factors that adversely affect results are obesity (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$), high blood pressure, diabetes, previous irradiation therapy and smoking. The methods of examination of the toxicity of the heart are the Echocardiogram (Echo) and Multiple-gated acquisition scan (MUGA scan).

บทนำ

โรคมะเร็งเต้านม

สถิติในการเกิดมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งที่มีแนวโน้มสูงขึ้นทั่วโลกโดยเฉพาะในเพศหญิงซึ่งพบว่าในปี พ.ศ. 2555 มีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมสูงรายใหม่ถึงประมาณ 1.7 ล้านรายทั่วโลก รวมทั้งมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเสียชีวิตทั่วโลกที่สูงถึง 5 แสนราย และมีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมในช่วง 5 ปีประมาณ 6.2 ล้านราย (13) ซึ่งเป็นมะเร็งที่มีจำนวนผู้ป่วยที่สูงมากและเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดเป็นอันดับ 1 ของโลกและมีอัตราการตายที่สูง สำหรับประเทศไทยพบว่า มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้มากที่สุดในประเทศไทย (1)จากรายงานสถิติโรคมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี 2555 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่นั้น เมื่อแยกตามเพศและภาคของประเทศไทย พบว่า เป็นผู้ป่วยหญิงที่อาศัยอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑลมากที่สุดคิดเป็น 49.2 % ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ทั้งหมด

ปัจจัยเสี่ยง ที่สามารถทำให้เกิดมะเร็งเต้านม (6) มีมากมาย โดยปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นได้แก่ เพศ ซึ่งจะพบว่าเพศหญิงมีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมได้มากกว่าเพศชายอายุ ผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 55 ปี จะพบความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมที่มากกว่าปัจจัยด้านพันธุกรรม โดยเฉพาะผู้ที่มีความผิดปกติของโครโมโซม X เป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนผู้ที่ได้รับการรักษาโดยใช้รังสีบำบัดที่หน้าอก หรือบริเวณหน้ามามาก่อนอายุ 30 ปีเชื้อชาติ โดยจะพบว่าผู้หญิงในแถบประเทศยุโรปและอเมริกาจะมีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้หญิงในแถบเอเชีย ผู้หญิงที่มีรอบประจำเดือนผิดปกติผู้หญิงที่ใช้ฮอร์โมนทดแทน(Hormone Replacement Therapy) พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 75% รวมทั้งผู้หญิงที่ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อนอายุ 30 ปี เป็นต้น

จากปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น เป็นปัจจัยที่สามารถส่งเสริมทำให้เกิดเป็นมะเร็งเต้านมได้ ซึ่งเมื่อเป็นมะเร็งเต้านมแล้วจะก่อให้เกิดผลกระทบต่างๆตามมามากมาย ได้แก่ ผลกระทบต่อโรค จากงานวิจัยของ พงศกร ศรีจันทร์(27) พบว่า หากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมารับบริการที่ล่าช้ามากกว่า 12 สัปดาห์ จะทำให้มีขนาดก้อนเนื้องอกที่ใหญ่ขึ้นรวมทั้งมีระยะโรคที่รุนแรงขึ้น ซึ่งส่งผลให้ระยะโรคของมะเร็งเต้านมที่รุนแรงขึ้นและมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดีตามมา โดยจะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายที่สูงขึ้นได้ ในแง่ของผลกระทบด้านจิตใจ ไม่ว่าจะเป็น ความเครียดจากการเป็นโรค ความไม่เข้าใจในโรคทำให้เกิดอาการวิตกกังวล รวมถึงสภาพจิตใจที่มีความกังวลในการรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การผ่าตัด หรือการใช้รังสีบำบัด เป็นต้น นอกจากนี้ผลกระทบทางเศรษฐกิจ ยังส่งผลอย่างมากต่อผู้ป่วยและค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาลของประเทศไทยในการนำเงินมาใช้จ่ายรักษาดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เนื่องจากการรักษามะเร็งเต้านมนั้นมีค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง ซึ่งจะแตกต่างกันไปในโรงพยาบาลรัฐและโรงพยาบาลเอกชน

รู้จักมะเร็งเต้านม

พยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นความผิดปกติของเซลล์ ที่มีการแบ่งตัวผิดปกติ ไม่สามารถควบคุมการแบ่งตัวได้ ซึ่งเซลล์ผิดปกติเหล่านี้จะอยู่ภายในท่อน้ำนมหรือต่อมน้ำนม และยังสามารถแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองต่างๆได้ รวมทั้งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆได้ไม่ว่าจะเป็นอวัยวะที่อยู่ใกล้หรืออวัยวะที่ไกลออกไป เช่น กระดูก ปอด

ดับ และสมอง (19) โดยพบว่ามะเร็งเต้านมเป็น Clonal disease จากการเปลี่ยนแปลงเพียงเซลล์เดียว จะส่งผลให้เกิดการ mutations ของ somatic cell หรือ germ line ได้ ซึ่งพบว่า น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีความสัมพันธ์กับ germ-line mutation โดยที่อาจเกิดการ mutation ของ p53 tumor suppressor gene หรือการเกิด mutation ของ PTEN ก็สามารถทำให้เกิดมะเร็งเต้านมได้เช่นกัน นอกจากนี้ การเกิด mutation ของ tumor suppressor gene คือ BRCA1 ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 17q21 จะมีโอกาสในการเกิดมะเร็งเต้านมร้อยละ 60-80 , การเกิด mutation ที่ BRCA2 ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 13q12 นั้นมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเช่นเดียวกัน นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมบางรายจะมีการแสดงของยีน HER2 หรือเรียกว่า erbB2 ซึ่งมีหน้าที่ช่วยในการแบ่งตัวและเจริญเติบโตของเซลล์ของมะเร็ง การที่มีการแสดงออกของยีน HER2 ที่มากกว่าปกติ จะส่งผลให้มีการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง, ยับยั้งการเกิด การตายของเซลล์ (apoptosis), เกิดการดื้อยาเคมีบำบัดและเพิ่มการเคลื่อนที่ของเซลล์ทำให้เซลล์มะเร็งกระจายไปยังบริเวณอื่นได้ เป็นต้น

ระยะของโรคมะเร็งเต้านมตาม National Comprehensive Cancer Network 2015 (22) แบ่งระยะของโรคมะเร็งเต้านมเป็น 4 ระยะคือ

ระยะที่ 0 : Tis N0 M0 ; ระยะที่เป็น Carcinoma in situ (Tis) ซึ่งมี 2 ชนิดได้แก่

1. Ductal carcinoma in situ (DCIS) เป็นเซลล์ผิดปกติที่พบได้ในบริเวณเยื่อบุท่อน้ำนมซึ่งเป็นระยะที่ไม่มีการลุกลามของโรค

2. Lobular carcinoma in situ (LCIS) เป็นเซลล์ผิดปกติที่พบใน lobules ของเต้านมในระยะ 0 ของมะเร็งเต้านมนี้จะยังไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0) และไปยังอวัยวะอื่นในร่างกาย (M0)

ระยะที่ 1A : T1 N0 M0

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็ง เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 cm. (T1) และยังไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0) และอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 1B : T0 N1mi M0, T1 N1mi M0

- เป็นระยะที่ยังไม่มีหลักฐานว่าพบก้อน Primary tumor (T0) มีการกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย (N1mi) และยังไม่มีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0) หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็ง เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 cm. (T1) มีการกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย ซึ่งมีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 mm. (N1mi) และยังไม่มีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 2A : T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0

- เป็นระยะที่ยังไม่มีหลักฐานว่าพบก้อน Primary tumor (T0) มีการกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย (N1) และยังไม่มีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0) หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็ง เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 cm. (T1) มีการกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย (N1) และยังไม่มีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0) หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาด 2-5 cm. (T2)และยังไม่มีมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0) และอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 2B : T2 N1 M0, T3 N0 M0

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาด 2-5 cm. (T2)มีการกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย (N1)และยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 5 cm. (T3)และยังไม่มีมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0) และอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 3A : T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0

- เป็นระยะที่ยังไม่มีหลักฐานว่าพบก้อน Primary tumor (T0)รวมทั้งพบก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณ Axillary lymph node (N2) ยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็ง เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 cm. (T1) รวมทั้งพบก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณ Axillary lymph node (N2) ยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาด 2-5 cm. (T2) รวมทั้งพบก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณ Axillary lymph node (N2) ยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 5 cm. (T3) มีการกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย (N1)และยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 5 cm.(T3)รวมทั้งพบก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณ Axillary lymph node (N2) และยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 3B : T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าใดก็ได้ มีการขยายไปยังบริเวณ Chest wall และหรือบริเวณผิวหนัง (T4) แต่ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0) และอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าใดก็ได้ แต่มีการขยายไปยังบริเวณ Chest wall และหรือบริเวณผิวหนัง (T4) การกระจายไปยัง Axillary lymph node เล็กน้อย (N1)และยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)หรือ

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าใดก็ได้ มีการขยายไปยังบริเวณ Chest wall และหรือบริเวณผิวหนัง (T4) รวมทั้งพบก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณ Axillary lymph node (N2) ยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 3C : AnyT N3 M0

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าใดก็ได้มีการกระจายของก้อนมะเร็งไปยัง ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้ารวมทั้งอาจพบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณ Axillary lymph node (N3) ยังไม่มีมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น (M0)

ระยะที่ 4 : AnyTAnyN M1

- เป็นระยะที่ขนาดของก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าหรือใหญ่กว่า (AnyT) ก้อนมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่ใดก็ได้ (AnyN) รวมทั้งมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลจากเต้านมด้วย (M1)

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5 year survival rate)(25)

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหรืออัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี (5 year survival rate) ใช้บอกการพยากรณ์ของโรคมะเร็ง แสดงผลเป็นค่าร้อยละที่แสดงถึงจำนวนปีที่ผู้ป่วยมีโอกาสมีชีวิตรอดอย่างน้อย 5 ปีหลังจากเป็นมะเร็ง โดยระยะของมะเร็งจะเป็นตัวกำหนดแนวทางการรักษา หากมะเร็งพบเฉพาะที่จะเรียกว่า localized หรือ stage 1 ในขณะที่มะเร็งที่มีการกระจายไปยังส่วนต่างๆของร่างกายจะเรียกว่า distant ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแรกมีโอกาสมิ้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังจากได้รับการวินิจฉัยสูงดังตารางที่ 1

ตารางที่1 อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเมื่อแบ่งตามระยะที่มะเร็งแพร่กระจาย

ระยะที่มะเร็งแพร่กระจาย	5 year relative survival
Localized	98.6%
Regional	84.9%
Distant	25.9%
Unstaged	51.7%

การรักษามะเร็งเต้านม(3)

1. การผ่าตัด

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มักต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อนำก้อนมะเร็งออก ก่อนการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ การผ่าตัดหลักๆมี 2 ประเภท คือ

1.1 การผ่าตัดที่เต้านม

แบ่งได้เป็นการตัดเต้านมออกทั้งหมด(mastectomy) หรือ การตัดก้อนมะเร็งโดยเก็บเต้านมไว้ (breast conserving surgery) โดยวิธีหลังต้องกระทำการร่วมกับการฉายรังสีที่เต้านมด้วย

1.2 การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

เนื่องจากมะเร็งเต้านมสามารถแพร่กระจายไปบริเวณอื่นๆได้ โดยที่แรกที่จะมีการกระจายไปนั้นคือ บริเวณของต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ ในปัจจุบันมีอยู่ 2 วิธีคือ

1.2.1 การเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ออกทั้งหมด (axillary lymph node dissection)

1.2.2 การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนติเนล (sentinel lymph node biopsy)

การผ่าตัดเสริมเต้านม(Breast reconstruction) สามารถทำได้ในระหว่างที่มีการผ่าตัดหรือหลังจากการผ่าตัดเสร็จสิ้นไปแล้วการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะมีความแตกต่างกันออกไปตามระยะของโรค (staging)

2. รังสีรักษา

บทบาทของการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม สามารถแบ่งได้ดังนี้

2.1 Postmastectomy radiotherapy

ถึงแม้ว่าการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดจะเป็นวิธีเป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายที่เกิดโรคมะเร็งซ้ำขึ้นมาได้ มีการศึกษาพบว่า การได้รับรังสีรักษาหลังจากการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด สามารถลดการเกิดโรคมะเร็งซ้ำได้ อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยจะได้รับ postmastectomy radiotherapy หรือไม่ ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์

2.2 Breast conserving therapy

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ตัดก้อนมะเร็งโดยเก็บเต้านมไว้ร่วมกับการได้รับรังสีรักษาได้ผลเทียบเท่ากับการตัดเต้านมออกทั้งหมด การเริ่มรังสีรักษาควรเริ่มภายใน 4-8 สัปดาห์หลังการผ่าตัดหรือได้รับยาเคมีบำบัดครบแล้วแต่ไม่ควรเกิน 6 เดือนหลังผ่าตัด

2.3 Locally advanced breast cancer

กรณียังไม่มี distant metastasis ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาที่เป็น combined modality therapy คือให้ neoadjuvant systemic therapy ตามด้วยการผ่าตัดและฉายรังสี เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของโรค

2.4 Palliative radiation therapy

ผู้ป่วยบางรายมีการแพร่กระจายของโรค ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ตามมา การใช้รังสีรักษาจะช่วยทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น เช่น การฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการปวดในรายที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่กระดูก หรือในรายที่มีอาการ superior vena cava obstruction ที่มีการกระจายของมะเร็งเต้านมไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องทรวงอก เป็นต้น

2.5 Locoregional recurrence

กรณีที่ผู้ป่วยกลับมาเป็นมะเร็งเฉพาะที่ซ้ำ จะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 ประเภทตามประวัติการผ่าตัด

2.5.1 หากเคยได้รับการรักษาแบบตัดเต้านมออกทั้งหมด ถ้าไม่เคยฉายรังสีมาก่อน หากผ่าตัดได้ให้ผ่าตัดก่อนแล้วจึงตามด้วยการฉายรังสี ถ้าเคยฉายรังสีมาก่อนสามารถฉายรังสีซ้ำได้

2.5.2 หากเคยได้รับการรักษาแบบตัดก้อนมะเร็งโดยเก็บเต้านมไว้ การผ่าตัดให้เป็นไปตามดุลยพินิจของแพทย์ ส่วนการฉายรังสีให้พิจารณาเป็นรายๆไป

2.6 การทำหมันโดยการตัดรังไข่ (Ovarian castration)

สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือนที่มีการแพร่กระจายของโรคและมี hormone receptor positive ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพและภาวะประจำเดือนของผู้ป่วยด้วย

การรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม(3)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก (Adjuvant systemic therapy in early breast cancer) และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยการรักษาเสริมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเป็นการรักษาเพื่อเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยปลอดโรค(disease free survival)และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต(overall survival) ในขณะที่การรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายมีจุดมุ่งหมายเพื่อรักษาอาการที่เกิดจากมะเร็ง เป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยการรักษาประกอบด้วย 3 วิธี คือการใช้ฮอร์โมน การใช้ยาเคมีบำบัด และการใช้ยา anti-HER2

1. การรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมน

มีประโยชน์และข้อบ่งชี้สำหรับมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับทางฮอร์โมนเท่านั้น (hormone responsive breast cancer) การรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมนสามารถแบ่งผู้ป่วยออกตามภาวะของการมีประจำเดือน คือ

1.1 ผู้หญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน(premenopausal women)

ยา Tamoxifen ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 ปี เป็นยาด้านฮอร์โมนมาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วยทุกราย ยกเว้นผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ ให้ใช้วิธีการทำงานของรังไข่ (Ovarian function suppression) แทน อย่างไรก็ตามอาจมีการใช้ Tamoxifen ร่วมกับ Ovarian function suppression ร่วมกันกรณีผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ทั้งนี้ไม่แนะนำการใช้ยาในกลุ่ม Aromatase inhibitors (AIs) เป็นยาเดี่ยวในผู้หญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน

1.2 ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน(postmenopausal women)

ยา Tamoxifen และยาในกลุ่ม AIs เป็นยาด้านฮอร์โมนที่สามารถใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยอาจเลือกใช้ตัวใดตัวหนึ่งตลอดระยะเวลาการรักษา 5 ปี หรือใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ดังต่อไปนี้

- sequential treatment begin with Tamoxifen (ให้ Tamoxifen 2-3 ปี ตามด้วย AIs จนครบ 5 ปี)
- sequential treatment begin with AIs (AIs 2 ปี ตามด้วย Tamoxifen จนครบ 5 ปี)
- extended treatment (Tamoxifen 5 ปี ตามด้วย AIs จนครบ 10 ปี)

2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

พิจารณาให้การรักษาสําหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง อย่างไรก็ตามขึ้นกับการพิจารณาความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย โดยข้อบ่งชี้มาตรฐานคือ ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ติดตัวรับทางฮอร์โมนและไม่ติดตัวรับ HER2 ที่มีขนาดก้อนเนื้องอกมากกว่า 0.5 เซนติเมตรขึ้นไป โดยสูตรยาที่ใช้ขึ้นกับความเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำ

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลางใช้ Classical CMF x 6 หรือ AC x 4 หรือ FEC x 6 หรือ CEF x 6 รอบ
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงใช้ taxane-based chemotherapy ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำปานกลางถึงสูงและมีข้อห้ามใช้กลุ่ม anthracyclines ใช้ non-anthracycline, taxane-based

หากผู้ป่วยได้รับ Trastuzumab สามารถใช้ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy, taxane-based chemotherapy

3. การรักษาเสริมด้วยยาต้านยีนก่อมะเร็ง

เป็นการใช้ยาต้านยีนก่อมะเร็ง คือ HER2 gene เช่น Trastuzumab มีข้อบ่งชี้สำหรับมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกผิดปกติของยีน HER2 positive ให้ใช้ร่วมกับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเท่านั้น การให้ยา Trastuzumab แนะนำให้ใช้เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยมีคำแนะนำในการคัดเลือกผู้ป่วยก่อนรับยา Trastuzumab และการเฝ้าระวังผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของหัวใจ ดังนี้

- ผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มยา Trastuzumab ต้องได้รับการประเมินการทำงานของหัวใจโดยวิธี echocardiogram หรือ MUGA scan และต้องมีการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction) มากกว่าร้อยละ 50 ก่อนเริ่มยา
- ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินปัญหาด้านหัวใจและส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัญหา เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาจังหวะการเต้นของหัวใจ ปัญหาเรื่องลิ้นหัวใจรั่ว หรือมีประวัติหลอดเลือดหัวใจก่อนการให้ยา Trastuzumab
- ในระหว่างการรักษาควรมีการตรวจการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram, MUGA scan ทุก 3 เดือน

การใช้ยา Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มี HER2 positive ระยะแรกสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease free survival) และ ระยะเวลารอดชีวิต (overall survival) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามมีผลข้างเคียงที่สำคัญที่เกิดจากการใช้ยา Trastuzumab คือ พิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity)

การใช้ยา Trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดมี 2 ประเภท

1. sequential approach

เริ่มต้นด้วยยาเคมีบำบัดสูตรใดก็ได้จนครบ ตามด้วย Trastuzumab 1 ปี (สัปดาห์แรก 8 mg/kg หลังจากนั้น 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์)

2. concurrent approach

- AC x 4 cycles ตามด้วย taxane ร่วมกับ Trastuzumab ดังนี้

Doxorubicin 60 mg/m² D1

Cyclophosphamide 600 mg/m² D1 ทุก 21 วัน 4 รอบ

Paclitaxel 80 mg/m² ทุกสัปดาห์ 12 รอบ หรือทุก 3 สัปดาห์ 4 รอบ หรือ Docetaxel 100 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์

Trastuzumab 4 mg/kg สัปดาห์แรก ตามด้วย 2 mg/kg ทุกสัปดาห์จำนวน 11 ครั้ง หลังจากนั้นให้ 6 mg/kg ทุกสัปดาห์ จนครบ 1 ปี

- Docetaxel ร่วมกับ carboplatin ร่วมกับ Trastuzumab ดังนี้

Docetaxel 75 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ 6 รอบ

Carboplatin AUC6

Trastuzumab 4 mg/kg สัปดาห์แรก ตามด้วย 2 mg/kg ทุกสัปดาห์จำนวน 11 ครั้ง หลังจากนั้นให้ 6 mg/kg ทุกสัปดาห์ จนครบ 1 ปี

ทั้งนี้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมใดๆหากมีขนาดของก้อนเนื้องอก น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดมากขึ้นในขณะที่ได้รับ Trastuzumab ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น

กลไกของยา trastuzumab (mechanism of action of Trastuzumab)

HER2 receptor หรือ erbB2 receptor เป็น tyrosine kinase receptor ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม epidermal growth factor receptors (EGFR) โดยเมื่อมี ligand มาจับกับ HER1 HER3 หรือ HER4 receptor จะกระตุ้นให้เกิดการ dimerization ทั้งแบบ homodimerization หรือ heterodimerization กับ HER2 receptor เมื่อเกิด dimerization ขึ้นจากนั้นจะมีการเติมหมู่ phosphate ที่บริเวณ tyrosine residue ของ EGFR receptor ที่อยู่ภายในเซลล์ กระตุ้นให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่เรียกว่า downstream pathway ต่อไป ซึ่ง pathway เหล่านี้มีความสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโต (growth) ของเซลล์และการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation), การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (differentiation) ของเซลล์ การเกิด apoptosis (program cell death) ของเซลล์ การเคลื่อนที่ (migration) ของเซลล์ รวมถึงการมีชีวิตรอด (survival) ของเซลล์

ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีการแสดงออกมากผิดปกติของ HER2 receptor (HER2 overexpression) โดยพบว่ามี receptor น้อยอยู่ที่ผิวเซลล์กว่า 2,000,000 receptors ซึ่งเซลล์ปกติมีเพียง 20,000 receptors เท่านั้น (30) ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะจัดอยู่ในประเภท HER2 positive breast cancer ซึ่งจัดเป็นมะเร็งเต้านมที่มีพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดีและมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาโดยเคมีบำบัด ดังนั้นจึงเริ่มมีการนำยาประเภท Targeted therapy มาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Trastuzumab เป็นยา recombinant monoclonal antibody (mAb) HER 2 receptor บริเวณที่ผิวเซลล์ โดยจะใช้ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมและมีการแสดงออกมากผิดปกติของ HER2 receptor โดยกลไกในการออกฤทธิ์ของยายังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงกลไกที่อาจเป็นไปได้ของยา Trastuzumab ดังนี้ (30,29)

1. เมื่อยา Trastuzumab จับกับ HER2 receptor แล้ว จะยับยั้งไม่ให้เกิดการ dimerization ระหว่าง HER2 receptor กับ EGFR receptor ตัวอื่นๆ ดังนั้นจึงเป็นการยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์

โดยเฉพาะอย่างยิ่งPI3K/Akt pathway และ RAS/MAPK pathway ผลคือ เกิดการยับยั้งกระบวนการต่างๆ ได้แก่การเจริญเติบโต, การเพิ่มจำนวน และการเกิดapoptosisของเซลล์ เป็นต้น จึงทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถมีชีวิตต่อไปได้

2. เมื่อยา Trastuzumabจับกับ HER2 receptor แล้วยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ได้แก่ กระบวนการ Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity(ADCC) โดยส่วนFcgamma receptorบนผิว natural killer cells(NK cells)จะจับกับส่วน Fc domainของยาTrastuzumab จากนั้นNK cell ก็จะปล่อยcytokinesต่างๆมาทำลายเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการแตกของเซลล์มะเร็งบริเวณที่Trastuzumab ไปจับกับHER2 receptor

3. กลไกในการป้องกันการแพร่กระจายของ HER2 receptor(HER2 shedding) โดย Trastuzumabจะไปยับยั้ง metalloprotenase enzyme ซึ่งทำให้เอนไซม์นี้ไม่สามารถตัดส่วน extracellular domainHER2 receptorที่ ออกไปได้ จึงเป็นการลดการแพร่กระจายของHER2 receptorในserum

4. เมื่อ Trastuzumabจับกับ HER2 receptor แล้วจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ endocytosis ของplasma membrane ทำให้ HER2 receptor ที่ผิวเซลล์ลดจำนวนลงได้(down regulation)

กลไกในการเกิดพิษต่อหัวใจ(Cardiotoxicity)

ยา Trastuzumabเป็นยาที่มีการออกฤทธิ์เฉพาะตำแหน่ง จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงได้น้อยกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด คือ ผื่นคัน เม็ดเลือดขาวต่ำ ติดเชื้อ แต่พบว่ายาTrastuzumabมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญและรุนแรง คือ การเกิดพิษต่อหัวใจ(Cardiotoxicity) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว(Heart failure)ทั้งแบบแสดงอาการและไม่แสดงอาการ จากการศึกษาพบว่ามีโอกาสที่จะเกิดพิษต่อหัวใจจากยา Trastuzumabร้อยละ 5-7 เมื่อใช้ Trastuzumabอย่างเดียวในการรักษา(16,17) ร้อยละ13เมื่อใช้ยา Trastuzumabร่วมกับยาPaclitaxel และมีโอกาสเกิดพิษต่อหัวใจได้มากถึง 27%เมื่อมีการใช้ยาTrastuzumab ร่วมกับยาในกลุ่มAnthracyclines (17)

การเกิดพิษต่อหัวใจของยา Trastuzumabมีความแตกต่างจากการเกิดพิษของหัวใจจากยาในกลุ่ม Anthracyclines นั่นคือการเกิดพิษต่อหัวใจจากยา Trastuzumabไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหัวใจจากการใช้ยาTrastuzumabเนื่องจากไม่มีการทำลายและสูญเสียเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (7,18,30) ดังเช่นการเกิดพิษต่อหัวใจของยาในกลุ่ม Anthracyclines อีกทั้งยังพบว่าการเกิดพิษต่อหัวใจจากการใช้ยา Trastuzumabเป็นประเภทที่ผันกลับได้(reversible)เมื่อหยุดยาและ/หรือร่วมกับการใช้ยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว(7) เช่น ACE inhibitors เป็นต้น

กลไกในการเกิดพิษต่อหัวใจจากการใช้ยาTrastuzumab (7,18) ในปัจจุบันยังไม่มีคำตอบชัดเจน แต่มีกลไกการเกิดพิษต่อหัวใจที่คาดการณ์ว่าอาจเป็นไปได้ ซึ่งเป็นกลไกเดียวกับที่ยาไปออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็ง นั่นก็คือ ยาTrastuzumabไปจับกับHER2 receptor ที่อยู่บนเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ไม่เกิดการ dimerization ระหว่าง HER2 receptor กับ EGFR receptorอื่นๆ ดังนั้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจึงถูกยับยั้ง อันจะส่งผลต่อการมีชีวิตรอดของเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่าการการยับยั้งสัญญาณต่างๆภายในเซลล์

กล้ามเนื้อหัวใจ ยังส่งผลให้ลดความสามารถในกระบวนการปกป้องและซ่อมแซมเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจากการถูกทำลายจากภาวะต่างๆ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลายจากความดันโลหิตสูงและโดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลายจากการใช้ยาในกลุ่ม Anthracyclines ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมักใช้ยา Trastuzumab เป็นยาเสริมหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธีเคมีบำบัดดังที่ได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้ ซึ่งยาในกลุ่ม Anthracyclines เป็นยาตัวแรกๆ ที่นิยมใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม และเป็นที่ทราบกันดีว่ายาในกลุ่ม Anthracyclines นั้นมีพิษต่อหัวใจโดย ยาในกลุ่ม Anthracyclines จะทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทั้งแบบ apoptosis และ necrosis ดังนั้นเมื่อมีการใช้ยา Trastuzumab หลังจากได้รับยาในกลุ่มนี้แล้ว จึงทำให้หัวใจไม่สามารถซ่อมแซมหรือฟื้นฟูเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้จึงเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจขึ้น

การเกิดพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) มีความรุนแรงได้หลายระดับ (28) ทั้งภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งจะมีอาการเหนื่อยง่าย (Exercise intolerance) หอบเหนื่อย (Dyspnea) และหัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia) หรือไม่แสดงอาการแต่ค่า Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ลดลง ส่วนมากจะประเมินระดับอาการโดยใช้ New York Heart Association classification (NYHA classification) (ตาราง 2,3) และ Common Terminology Criteria for Adverse Events scale (CTCAE scale) (26) (ตาราง 4) มักเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากได้รับ Trastuzumab ภายใน 5-72 สัปดาห์ และค่า LVEF ลดลงแต่ไม่แสดงอาการได้ภายใน 6-132 สัปดาห์ ตามแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านมของ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ได้กำหนดเกณฑ์ที่ควรหยุดการให้ยา Trastuzumab ในผู้ป่วยที่มีระดับ LVEF น้อยกว่าร้อยละ 50 หรือลดลงจาก Baseline มากกว่าร้อยละ 15 (3) หลังจากหยุดยาค่า LVEF จะสามารถกลับมาอยู่ในระดับปกติได้ภายใน 191 วัน (8) หรือ ประมาณ 6-7 สัปดาห์

ตารางที่ 2 New York Heart Association classification (NYHA classification) (8)

Class	Patient Symptoms
I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.

ตารางที่ 3 New York Heart Association classification(NYHA classification) (8)

Class	Objective Assessment
A	No objective evidence of cardiovascular disease. No symptoms and no limitation in ordinary physical activity.
B	Objective evidence of minimal cardiovascular disease. Mild symptoms and slight limitation during ordinary activity. Comfortable at rest.
C	Objective evidence of moderately severe cardiovascular disease. Marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity. Comfortable only at rest.
D	Objective evidence of severe cardiovascular disease. Severe limitations. Experiences symptoms even while at rest.

ตารางที่ 4 Common Terminology Criteria for Adverse Eventsscale (CTCAE scale)(21)

Cardiac disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Heart failure	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Severe with symptoms at rest or with minimal activity or exertion; intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamicsupport)	Death
Left ventricular systolic dysfunction	-	-	Symptomatic due to drop in Ejection fraction responsive to intervention	Refractory or poorly controlled heart failure due to drop in ejection fraction; intervention	Death

การเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว นอกจากจะเป็นผลมาจากยา Trastuzumab โดยตรงแล้ว ยังพบว่า มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่ส่งผลให้เกิดพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งมีการศึกษาที่ศึกษาถึงปัจจัยต่างๆ ดังนี้ Stage of Breast cancer, Hormone receptor positive status (Estrogen and/or Progesterone), Cumulative dose Anthracycline, Prior Radiotherapy, อายุ, Postmenopausal women, Obese women (body mass index (BMI) > 30 kg/m²), Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidemia, Previously stable Coronary artery disease (CAD), มีประวัติครอบครัวเป็น CAD, การสูบบุหรี่

พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) เมื่อใช้ Trastuzumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การมีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนการใช้ยา (Previously stable Coronary artery heart disease) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบว่ามีความสัมพันธ์มาก และมีการศึกษาที่ให้ผลตรงกันหลายการศึกษาทั้งการศึกษา (26, 28, 31) และ ขนาดสะสมของ Anthracycline (Cumulative dose Anthracycline) จากการศึกษาพบว่า High cumulative dose Anthracycline ได้แก่ Doxorubicin 287 mg/m² และ Epirubicin 480 mg/m² เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ โดยการได้รับยา Trastuzumab หลังจากการได้รับยา Anthracycline จะเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) เพิ่มขึ้น 2.37 เท่า ซึ่งมากกว่าการได้รับยา Trastuzumab เพียงอย่างเดียว (8, 23)

แต่อย่างไรก็ตามพบว่ายังมีปัจจัยเสี่ยงที่ให้ผลขัดแย้งกันในการศึกษาว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อหัวใจของยา Trastuzumab หรือไม่ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI > 30 kg/m²) (26, 31), Diabetes mellitus (ผู้ป่วยโรคเบาหวาน) (26, 28, 31), Hypertension (ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง) (26, 28, 31), Prior Radiotherapy (การรักษามะเร็งเต้านมด้วยรังสีบำบัด) (26, 31) และการสูบบุหรี่ รวมถึงผู้ที่เคยสูบบุหรี่ด้วย (26, 28)

การใช้ยา Trastuzumab มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกผิดปกติของยีน HER2 (HER2 positive breast cancer) แต่เนื่องจากอาการข้างเคียงที่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) จึงมีแนวทางแนะนำให้ต้องมีการประเมินการทำงานของหัวใจ และเฝ้าระวังอาการข้างเคียง โดยการตรวจ Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ก่อนการให้การรักษา ระหว่างการได้รับการรักษา ทุก 3 เดือน (3) และหลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 ปี (20)

ค่า Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) คือ ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย ในขณะบีบตัว มักใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจ (11, 12) และเป็นวิธีที่สะดวกในการใช้ติดตามการเกิดพิษต่อหัวใจ (Cardiotoxicity) จากการใช้ยา Trastuzumab ค่าปกติของ LVEF เท่ากับ 55-70% ซึ่งหากค่า LVEF ต่ำลงจะแสดงถึงภาวะที่หัวใจถูกทำลาย (11) โดยวิธีการตรวจที่นิยมใช้ ได้แก่ Echocardiogram (Echo) และ Multiple-gated acquisition scan (MUGA scan)

Echocardiogram(Echo)

คือ วิธีการตรวจค่า LVEF ที่นิยมใช้มากที่สุด อาศัยคลื่นความถี่สูง(Ultrasound) จากเครื่องมือที่เรียกว่า Transducer ในการถ่ายภาพส่วนต่างๆของหัวใจ ทั้งห้องหัวใจ(Heart's chambers) ลิ้นหัวใจ(CardiacValves) ผนังหัวใจ(Cardiac Wall) และ หลอดเลือด(Blood vessels) ทำให้สามารถทราบขนาดรูปร่างของหัวใจ ความหนา และการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจ ความแรงในการบีบตัวของหัวใจ การทำงานของลิ้นหัวใจ รวมไปถึงการติดเชื้อมาก่อนเนื้อบริเวณลิ้นหัวใจ(10)การวัด Echocardiogram(Echo) แบ่งออกเป็น 4 ประเภท(9) ได้แก่ Transthoracic echocardiogram (TTE), Stress echocardiogram, Doppler echocardiogram และTransesophageal echocardiogram (TEE) ซึ่งวิธีที่ใช้เพื่อให้ได้ค่า LVEF คือ Transthoracic echocardiogram (TTE) โดยระหว่างที่ทำEchocardiogram(Echo) นั้นแพทย์จะเป็นผู้คำนวณปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายในขณะที่บีบตัวเป็นค่า LVEF

Multiple-gated acquisition scan(MUGA scan)

คือ รูปแบบหนึ่งของการถ่ายภาพด้วยเทคนิคทางนิวเคลียร์ เรียกว่า Radionuclide ventriculography (RVG, RNV) หรือ Radionuclide angiography (RNA) โดยใช้สารกัมมันตรังสี และกล้องถ่ายภาพรังสีแกมมา(Gamma camera)เพื่อดูการบีบตัวของหัวใจ พร้อมแสดงผลเป็นค่า LVEF วิธีนี้จะต้องฉีดสารกัมมันตรังสีผ่านทาง Intravenous สารกัมมันตรังสีนี้จะขับออกผ่านทางไตภายใน 24 ชั่วโมง การวัดแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ภาวะพัก(Resting multiple gated acquisition scan) และหลังออกกำลังกาย(Stress multiple gated acquisition scan) ซึ่งใช้เวลาทั้งหมด 1-2 ชั่วโมง มีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร(24)

สรุป

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆของสตรี การรักษาขึ้นกับระยะของโรค การใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มต้านยีนก่อมะเร็ง HER2 (HER2 antagonist) หลังการผ่าตัดเต้านมเป็นหนึ่งในการรักษาเสริมที่มีประสิทธิภาพ ซึ่ง Trastuzumabเป็นยาในกลุ่มนี้ที่มีการนิยมใช้ แต่ปัญหาคือการเป็นพิษต่อหัวใจซึ่งอาจมาจากกลไกการยับยั้งการแสดงออกของ HER2receptor ของกล้ามเนื้อหัวใจ สามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจวาย(Heart failure) ได้ ดังนั้นก่อนจะใช้อย่างไรจึงต้องทำการประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยซึ่งจากการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือการมีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนการใช้ยาขนาดสะสมของ Anthracycline นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆที่น่าจะศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากผลยังมีความขัดแย้งกันอยู่ เช่น ดัชนีมวลกาย โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง การได้รับรังสีรักษามาก่อน และการสูบบุหรี่การตรวจวินิจฉัยภาวะพิษต่อหัวใจที่นิยมกันคือ Echocardiogram ส่วนวิธีอื่นที่มีใช้เช่น Multiple-gated acquisition scan (MUGA scan)

เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

ภัทรวินท์ อัดตะสาระ, รังสิมา บัวส้ม. (Hospital-based cancer registry annual report 2011): ยูเนียน อุต
ร่าไวโอเร็ด; 2555.

อาคม ชัยวิระวัฒน์, ปิยวัฒน์ เลาวหุตานนท์, ปาริชาติ สุวรรณเกษร. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล
พ.ศ.2555(Hospital-based cancer registry annual report 2012). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ตะวันออก;
2557.

อาคม ชัยวิระวัฒน์, เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน, วีรฤติ อิ่มสำราญ, ธีรฤติ คูหะเปรมะ. แนวทางการตรวจคัดกรอง
วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งเต้านม. กรุงเทพฯ: โฆษิตการพิมพ์; 2555

ภาษาต่างประเทศ

Aldiab A. Cardiotoxicity with adjuvant trastuzumab use in breast cancer: A single institution's
experience. J Saudi Heart Assoc; 2010(22): 133-136.

American society of health-system pharmacists. AHFS Drug Information 2015. WI; 2015

Breast Cancer Risk Factors [Online]. Ardmore: Breastcancer.org; 2015 [cited 2015 Nov 14];

Available from: URL:http://www.breastcancer.org/contact_us

CardinaleD,Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-Induced
Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. J
ClinOncol 2010;28:3910-6.

Classes of Heart Failure [Online]. Dallas: American Heart Association; 2015 [cited 2015 Nov 15];

Availablefrom:URL: <http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions>

[/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.VkfSytLhDGg)

[Failure_UCM_306328_Article.jsp#.VkfSytLhDGg](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.VkfSytLhDGg)

Echocardiogram [Online]. New York: WebMD; 2005-2015 [cited 2015 Nov 15]; Available from:

URL:<http://www.webmd.com/heart-disease/echocardiogram>

Echocardiogram - Echo [Online]. Dallas: American Heart Association; 2015 [cited 2015 Nov 15];

Available from:URL: <http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack>

[/SymptomsDiagnosisofHeartAttack/Echocardiogram--](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/SymptomsDiagnosisofHeartAttack/Echocardiogram--Echo_UCM_451485_Article.jsp#.VkfV4NLhDGg)

[Echo_UCM_451485_Article.jsp#.VkfV4NLhDGg](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/SymptomsDiagnosisofHeartAttack/Echocardiogram--Echo_UCM_451485_Article.jsp#.VkfV4NLhDGg)

Ejection Fraction [Online]. Cleveland: Cleveland Clinic; 1995-2014 [cited 2015 Nov 15];

Available from: URL: [http://my.clevelandclinic.org/services/heart/disorders/heart-](http://my.clevelandclinic.org/services/heart/disorders/heart-failure-what-is/ejectionfraction)

[failure-what-is/ejectionfraction](http://my.clevelandclinic.org/services/heart/disorders/heart-failure-what-is/ejectionfraction)

- Ejection Fraction Heart Failure Measurement [Online]. Dallas: American Heart Association; 2015 [cited 2015 Nov 15]; Available from:URL: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/SymptomsDiagnosisofHeartFailure/Ejection-Fraction-Heart-Failure-Measurement_UCM_306339_Article.jsp#
- Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Online]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015 [cited 2015 Nov 14]; Available from: URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Azambuja ED, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 July 18:1021-8.
- Gunaldi M, Paydas S, Duman BB, Erkisi M, Afsar CU, Kara IO, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study. *J Oncol Pharm Practice* 2015 January:1-6.
- Herceptin [package insert]. South San Francisco(CA): Roche pharmaceutical corp; 1998.
- Hudi CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New Engl J Med* 2007;357:39-51.
- Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in Trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Brit J Cancer* 2009;100:684-92.
- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Mackey JR, Clemons M., Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy : recommendations of the Canadian Trastuzumab working group. *CurrOncol* 2008;15(1): 30.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); 2010.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Version 3; 2015.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer Jr CE, et al. Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J ClinOncol* July 18:1-9.

- Radionuclide Ventriculography or Radionuclide Angiography (MUGA Scan) [Online]. Dallas: American Heart Association; 2015 [cited 2015 Nov 15]; Available from:URL: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/SymptomsDiagnosisofHeartAttack/Radionuclide-Ventriculography-or-Radionuclide-Angiography-MUGA-Scan_UCM_446354_Article.jsp#.VkfV4dLhDGg.
- SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer [Online]. n.d. [cited 2015 Nov 17]; Available from: URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011 October 6;365(14):1273-83.
- Srichan P. The impact of delay presentation on staging and clinicopathological subtypes in breast cancer patients. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์* 2555:173-80.
- Trastuzumab [Internet]. New York: WebMD; c1994-2015 [cited 2015 Sep 22]. Available from: <http://reference.medscape.com/drug/herceptin-Trastuzumab-342231#4>
- Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:977–84.
- Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012;2:1-3.
- Xue J, Jiang Z, Qi F, Lv S, Zhang S, Wang T, et al. Risk of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity in Early Breast Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *J Breast Canc* 2014 December;17(4): 363-9.