

DRUGS

Medroxyprogesterone Acetate and Anticancer Effect

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine

Abstract

Hormone or agents related to hormones are being used in combination with other methods to treat some types of hormone-dependent cancer (e.g. breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer). By which progestational agents are useful as second-line hormonal therapy for metastatic, hormone-dependent breast cancer and in the management of endometrial carcinoma previously treated by surgery and radiotherapy. Progesterone itself is inactive when given orally due to first-pass hepatic metabolism. However, substitutions of such 17-esters at the 6-position of the B ring yield orally active compounds such as medroxyprogesterone acetate (MPA). MPA is one group of progestins contains the 21-carbon skeleton of progesterone. It is highly selective and have a spectrum of activity very similar to that of the endogenous hormone. In many biological systems, progestins enhance differentiation and oppose the actions of estrogens to stimulate cell proliferation. This action of progestins may involve decreases in estrogen receptor levels, increases in local metabolism of estrogens to less active metabolites, or the induction of gene products that blunt cellular responses to estrogenic agents. MPA also has androgenic and anabolic effect without estrogenic effect. The drug is metabolized in liver and excreted in urine so that it is contraindicated in severe hepatic diseases, as metabolism of MPA will be decreased and accumulation of active drug will occur. Uncommon adverse effects are similar to those found in other progestins, included psychic depression (due to increase level of monoamine oxidase). MPA has been reported to cause either no effects or modest reductions in serum HDL levels. In a number of placebo-controlled clinical trials, high-dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) was shown to be effective in treatment of hormone-dependent cancer when used in combination with chemotherapeutic drugs or irradiation. HD-MPA help reducing hematological toxicity from radiation. It also has myeloprotective effect thus prevent leukopenia in patients on chemotherapy as well as pain relief in bone metastases. Moreover, HD-MPA will improve quality of life, as it will stimulate appetite and gain weight in patients taking the drug. This is due to its anabolic effect.

Key words : high-dose medroxyprogesterone acetate, hormone-dependent cancer, anabolic effect.

Address correspondence and reprint requests to : Nisamanee Satyapan, B.Sc in Pharm, M.S. (Pharmacology), Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400, THAILAND. Tel. & Fax. 02-354-7752 Email : nsatyapan@yahoo.com

Medroxyprogesterone Acetate and Anticancer Effect

นิสามณี สัตยาบัน

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ฮอร์โมนหรือสารที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนถูกนำมาใช้รักษามะเร็งบางอย่างที่มีความเกี่ยวข้องกับความไวต่อฮอร์โมนเพศ ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ โดยสารที่มีฤทธิ์โปรเจสเตอโรน (progestational agents) จัดเป็นยาเลือกอันดับสองในการรักษามะเร็งเต้านมชนิด hormone-dependent ระยะแพร่กระจาย และมะเร็งเยื่อบุมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและฉายรังสีมาก่อน แต่โปรเจสเตอโรนเมื่อให้ทางปากจะมี first-pass hepatic metabolism จึงใช้ไม่ค่อยได้ผล ปัจจุบันจึงใช้ยาเตรียมที่เป็นสารสังเคราะห์ของโปรเจสเตอโรน เช่น high-dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) ซึ่งจัดเป็น progestogens หรือ progestins ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนมาก เป็น 17-esters ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างในตำแหน่งที่ 6 ของ ring B จึงให้ทางปากได้ progestins จะไปขัดขวางฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่กระตุ้นให้เกิด cell proliferation หรือเหนี่ยวนำให้มี gene products ที่ไปดำเนินการตอบสนองของเซลล์ต่อเอสโตรเจน และยังมีฤทธิ์ androgenic และ anabolic ด้วย แต่ไม่มี estrogenic activity ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกทางปัสสาวะ ในผู้ที่ตับบกพร่อง MPA จึงถูกเปลี่ยนแปลงลดลง ทำให้เกิดการสะสมของยามากขึ้น ดังนั้นจึงห้ามใช้ MPA ในผู้ป่วยโรคตับรุนแรง อาการข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อยมักเป็นอาการข้างเคียงที่คล้ายกับ progestins รวมทั้ง psychic depression (เพราะทำให้ระดับ monoamine oxidase เพิ่มขึ้น) และอาจทำให้ระดับ HDL ลดลง การใช้ MPA ขนาดสูง (HD-MPA) จึงนับเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งชนิด hormone-dependent ช่วยลดอาการพิษต่อระบบโลหิตจากการใช้รังสีรักษา มี myeloprotective effect ช่วยป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด บรรเทาอาการปวดกระดูกอันเนื่องมาจากมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่กระดูก (bone metastases) นอกจากนี้ฤทธิ์ anabolic effect ยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้มากขึ้น มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น และผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความรู้สึกที่ดีขึ้นหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด

คำสำคัญ : high-dose medroxyprogesterone acetate, hormone-dependent cancer, anabolic effect

ความเป็นมาของยารักษามะเร็ง^{1,2}

ยารักษามะเร็งที่ถูกค้นพบประมาณปี ค.ศ. 1950-1970 ส่วนมากจะออกฤทธิ์ที่ DNA หรือสารเริ่มต้น โดยอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของยีนหรือทำลาย DNA ตัวอย่างยาเหล่านี้เช่น paclitaxel และ etoposide ซึ่งมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่กระบวนการ proliferative แต่เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการค้นพบสารใหม่ที่มีเป็นความรู้ใหม่ด้านมะเร็ง ได้แก่ interleukin-2 ซึ่งควบคุม proliferation ของ tumor-killing T lymphocytes malignant melanoma และ renal cell carcinoma และอีกตัวหนึ่ง ได้แก่ all-trans-retinoic acid ซึ่งใช้ได้ผลใน acute promyelocytic leukemia รวมทั้งการทราบลักษณะสำคัญของ tumor antigens บน melanoma cells เช่น mutated p53 หรือ ras proteins ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาวัคซีนป้องกัน tumor ต่อไป

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันจะใช้ยาที่กล่าวมา (ซึ่งมักเป็นเคมีบำบัด) ร่วมกับการฉายรังสีหรือผ่าตัด โดยการใช้ยาเคมีบำบัดจะต้องใช้ขนาดสูง จึงทำให้เกิดพิษ หรืออาการข้างเคียงสูง เช่น การเกิด leukopenia ซึ่งในปัจจุบันอาจให้ granulocyte growth factor support (G-CSF) ร่วมเพื่อช่วยให้ระยะเวลาของการเกิด leukopenia สั้นลง

นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังต้องการใช้ยาเคมีบำบัดได้ โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำหรือใช้ยาเดี่ยว การดื้อยานี้อาจเกิดจากการไม่สร้างเอ็นไซม์ที่จำเป็นในการเปลี่ยนแปลงยาให้มีฤทธิ์ เช่น deoxycytidine kinase สำหรับ cytosine arabinoside หรือที่พบทั่วไปคือ overexpression ของ drug efflux pump ได้แก่ P-glycoprotein ซึ่งพบได้กับการใช้ยาที่เป็นสารจากธรรมชาติส่วนมาก หรือการขาดหายของ p53 ซึ่งเป็น suppressor oncogene (ยีนที่มีความจำเป็นในการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ปกติ ถ้าไม่มียีนนี้ เซลล์จะแบ่งตัวมากเกินไปจนเกิดการเกิด malignant transformation) การกลายพันธุ์หรือการขาดหายของ p53 gene หรือ overexpression ของ bcl-2 gene (พบใน nodular non-Hodgkin's lymphomas) เป็นตัวการสำคัญในการทำให้ programmed cell death (apoptosis) หยุดทำงาน ส่งผล

ให้มี proliferation ของ mutated tumor cells มากขึ้น การค้นคว้ายารักษามะเร็งใหม่ๆ จึงมุ่งเน้นยาที่ออกฤทธิ์รักษาหน้าที่ apoptosis นี้ไว้

แต่ในขณะเดียวกันก็มีมะเร็งที่บางอวัยวะ (เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น) มีความเกี่ยวข้องกับความไวต่อฮอร์โมนเพศ ปัจจุบันจึงมีฮอร์โมนหรือสารที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนที่นำมาใช้รักษามะเร็งบางอย่างร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ โดยฮอร์โมนจะออกฤทธิ์ช้า ต้องใช้เวลารักษาติดต่อกันนาน 8-12 สัปดาห์ จึงจะประเมินประสิทธิภาพได้ชัดเจน ถ้าพบว่าการตอบสนองดีก็ให้ต่อไป ระยะเวลาที่โรคจะเล็ดลอดประมาณ 6 เดือนถึง 1 ปี แต่ในบางรายอาจติดอยู่ได้หลายปี

ฮอร์โมนหรือสารที่เกี่ยวข้อง^{1,2}

ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันอาจแบ่งได้เป็น

1. สารที่มีฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (anti-estrogen agents) ได้แก่ tamoxifen และ clomiphene

1.1 Tamoxifen จัดเป็นยาเลือกอันดับแรกในการรักษามะเร็งเต้านม สำหรับรายที่เป็น estrogen receptor (ER) positive ทั้งการให้เสริมกับการรักษาวิธีอื่นและใช้รักษาในระยะแพร่กระจาย (metastatic disease) เพราะ tamoxifen ให้ผลการรักษามะเร็งเต้านมเหมือนการให้เอสโตรเจนและแอนโดรเจน แต่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า นอกจากนี้ยังใช้ป้องกันการกลับเป็นอีกในสตรีวัยทอง แต่มีอาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ หนาวร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ อาเจียน ประจำเดือนผิดปกติ เลือดออกหรือคันที่ช่องคลอด ผื่นคันที่ผิวหนัง เป็นต้น ขณะเดียวกันยาอาจมีอาการข้างเคียงคล้ายเอสโตรเจนเพราะมีฤทธิ์เป็นเอสโตรเจนด้วย เช่น thromboembolic events, retinal deposits, decreased visual acuity และต้อกระจก อีกทั้งยังมีผลเสียที่สำคัญ คือ อาจเกิดมะเร็งเยื่อบุมดลูก (endometrial cancer) การรักษาด้วยยานี้จึงต้องคอยสังเกตความผิดปกติดังกล่าวและรายงานให้แพทย์ทราบ รวมทั้งต้องมีการตรวจเป็นระยะ

อย่างไรก็ตาม estrogenic effect ของ tamoxifen ยังมีข้อดีคือ ช่วยชะลอการเกิดกระดูกพรุนในสตรีวัยทอง ลด total serum cholesterol, LDL

cholesterol, และ lipoproteins เพิ่มระดับ apo-lipoprotein AI ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด myocardial infarction

ขนาดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านม คือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดสูงจนอาจเกิด retinal degeneration ได้

1.2 Clomiphene มีฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน เช่นเดียวกับ tamoxifen แต่เชื่อว่าฤทธิ์ส่วนใหญ่อยู่ที่ pituitary มากกว่าที่เซลล์เต้านม จึงใช้สำหรับกระตุ้นการตกไข่มากกว่ารักษาโรคมะเร็ง โดยใช้ในสตรีที่ไม่มีการตกไข่ แต่ยังมีผลสร้างเอสโตรเจนอยู่ เพื่อกระตุ้นการหลั่งของ gonadotropin-releasing hormone ดังนั้นสำหรับเพศชายอาจนำมาใช้กระตุ้นการหลั่งของ gonadotropin เพื่อเพิ่มการสร้างอสุจิ (spermatogenesis) ได้เช่นกัน

2. สารที่มีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจน (anti-androgen agents) ได้แก่ flutamide ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ใช้รักษามะเร็งต่อมลูกหมากโดยให้ร่วมกับ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ซึ่งช่วยป้องกัน flare reaction จาก GnRH agonist การให้ antiandrogen agents ร่วมกับ GnRH agonist จะปิดกั้นแอนโดรเจนอย่างสมบูรณ์ยิ่งขึ้น โดยจะไปยับยั้งฤทธิ์ของแอนโดรเจนที่สร้างจากต่อมอดรีนัลด้วย ส่วนที่ hypothalamus และ ต่อมลูกหมาก flutamide ยับยั้ง translocation ของ androgen receptor จาก cytoplasm ไปยังนิวเคลียส เมื่อใช้ flutamide เพียงอย่างเดียวในขนาดปกติคือ 250 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ทางปาก จะมีฤทธิ์เป็น antitumor ในมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยที่ประมาณ 50% ของผู้ป่วยยังมีความต้องการทางเพศอยู่ แต่ยังไม่แนะนำให้การใช้เดี่ยวๆ เป็นทางเลือกอันดับแรกในการรักษา เพราะไม่แน่ว่า flutamide จะมีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนเพียงพอที่จะเอาชนะการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนที่ระดับ tumor cell หรือไม่ อาการข้างเคียงที่พบเป็นบางครั้งคือ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ตับทำงานผิดปกติซึ่งจะกลับคืนปกติได้เมื่อหยุดยา รวมทั้งการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ความต้องการทางเพศลด ร้อนวูบวาบ gynecomastia และ mastodynia ในระดับต่างๆ

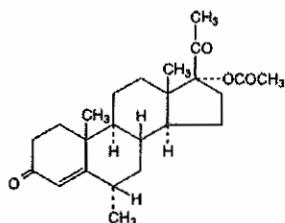
นอกจากนี้ยังมี leuprolide หรือ gonadorelin ซึ่งเป็น GnRH agonist มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างแอนโดรเจน โดยเฉพาะ testosterone และนำมาใช้รักษามะเร็งต่อมลูกหมากเช่นกัน โดยอาจใช้ร่วมกับ anti-androgen agents หรือไม่ก็ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเช่นนี้จะรู้สึกว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้น ซึ่งปัจจุบันมีหลักฐานแน่นอนแล้วว่าความทุเลาที่เกิดขึ้นเป็นผลจากฤทธิ์ของแอนโดรเจนลดลง จึงช่วยยืดอายุของผู้ป่วยได้ แม้ว่า neoplastic cells ยังไม่หมดไปอย่างสมบูรณ์ อาการข้างเคียงของยาคล้ายกับ antiandrogen agent อื่นๆ

3. สารที่มีฤทธิ์ต้านโปรเจสเตอโรน (anti-progestin agents) ได้แก่ mifepristone ซึ่งพบว่านอกจากใช้กระตุ้นการคลอดแล้ว ยังใช้รักษา endometriosis, leiomyomas, meningiomas และ มะเร็งเต้านมได้ จึงมีการพัฒนานุพันธ์ในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นหลายตัว

4. สารที่มีฤทธิ์โปรเจสเตอโรน (progestational agents) จัดเป็นยาเลือกอันดับสองในการรักษามะเร็งเต้านม ชนิด hormone-dependent ระยะแพร่กระจาย และมะเร็งเยื่อบุมดลูกที่ได้รับการผ่าตัดและฉายรังสีมาก่อน โปรเจสเตอโรนเมื่อให้ทางปากจะมี first-pass hepatic metabolism จึงใช้ไม่ค่อยได้ผล ต้องให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยผสมกับน้ำมัน ปัจจุบันจึงใช้ยาเตรียมที่เป็นสารสังเคราะห์ของโปรเจสเตอโรน ได้แก่ hydroxyprogesterone caproate ให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 1,000 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งหรือมากกว่า medroxyprogesterone acetate ให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 400-1,000 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง หรือชนิดเม็ดได้แก่ megestrol acetate ให้ทางปากขนาดวันละ 40-320 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้ และ medroxyprogesterone acetate ให้ทางปากขนาดวันละ 100-1,000 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังพบว่าใช้ได้ผลในมะเร็งต่อมลูกหมากและไตด้วย ยาเหล่านี้มี อาการข้างเคียงบางอย่างแตกต่างจากอาการข้างเคียงของโปรเจสเตอโรนธรรมชาติ ซึ่งในที่นี้ขอกล่าวถึง medroxyprogesterone acetate โดยละเอียดต่อไป

Medroxyprogesterone Acetate (MPA)²⁻⁶

Medroxyprogesterone acetate หรือในชื่ออื่น ๆ ได้แก่ acetoxymethylprogesterone, methyl-acetoxypregesterone⁴ มีชื่อทางเคมีว่า 6- α -methyl-17- α -hydroxyprogesterone ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์จากโปรเจสเตอโรนธรรมชาติ จัดเป็น progestogens หรือ progestins มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ medroxyprogesterone acetate

progestins แบ่งได้ 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มที่มีโครงสร้างประกอบด้วย 21 คาร์บอนอะตอมเช่นเดียวกับโปรเจสเตอโรน ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนมาก ได้แก่ megestrol acetate, chlormadinone acetate และ MPA เป็นต้น ซึ่งเป็น 17-esters ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างในตำแหน่งที่ 6 ของ ring B จึงให้ทั้งปากได้ และกลุ่มที่มีกำเนิดจาก 19-nortestosterone ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสูงและยังมี androgenic activity ซึ่งถือเป็นอาการข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้

เภสัชจลนศาสตร์

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ของ MPA โดยประมาณ หลังจากให้ยาครั้งเดียวหรือหลายครั้งมีความแตกต่างกัน ดังสรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters for Medroxyprogesterone Acetate (MPA)

Tablet Strength	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	Auc _{0-∞} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/f (L)	CL/f (mL/min)
Single Dose						
2 × 10 mg	1.01 (0.599)	2.65(1.41)	6.95(3.39)	12.1 (3.49)	78,024 (47,220)	64,110 (42,662)
8 × 2.5 mg	0.805 (0.413)	2.22 (1.39)	5.62 (2.79)	11.6 (2.81)	62,748 (40,146)	74,123 (35,126)
Multiple Dose						
10 mg*	0.71 (0.35)	2.83 (1.83)	6.01 (3.16)	16.6 (15.0)	40,564 (38,256)	41,963 (38,402)

*Following Day 7 dose

การดูดซึม : MPA ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร ให้ความเข้มข้นสูงสุดใน 2-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา เมื่อให้ MPA ร่วมกับอาหารจะมี bioavailability เพิ่มขึ้น โดยพบว่าเมื่อให้ยาก่อนหรือหลังอาหารทันที จะมีค่า C_{max} และ AUC เพิ่มขึ้น 50-70% และ 18-33% ตามลำดับ และค่าครึ่งชีวิตไม่เปลี่ยนแปลง

การกระจายตัว : MPA จับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 90% โดยจับกับอัลบูมินเป็นส่วนใหญ่ และไม่จับกับ sex-hormone binding globulin

การเปลี่ยนแปลง : เมื่อให้ MPA ทางปาก ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดยกระบวนการ hydroxylation ตรงตำแหน่งของ ring A และ/หรือ

side chain ก่อน ตามด้วยกระบวนการ conjugation และขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งพบ metabolite ได้ 16 ชนิด

การขับถ่าย : metabolite ส่วนใหญ่ของ MPA ขับออกทางปัสสาวะในรูป glucuronide conjugation และมีส่วนน้อยขับออกในรูป sulfates ในผู้ป่วยที่มี fatty liver จะมีค่าเฉลี่ยของยาที่ถูกขับออกใน 24 ชั่วโมงเป็น 7.3 และ 6.4% ของขนาดยาที่ให้ คือ 10 มก. และ 100 มก. ตามลำดับ

กลไกการออกฤทธิ์

Progestins มีคุณสมบัติละลายในไขมัน จึงกระจายเข้าจับกับ progesterone receptor ในเซลล์ต่างๆ ได้อย่างอิสระ ซึ่ง progesterone receptor จะพบได้ทั้งระบบสืบพันธุ์เพศหญิง เต้านม และในระบบประสาทส่วนกลาง (รวมทั้งบริเวณ hypothalamus) และ pituitary แต่มักจะมีข้อจำกัดในการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อมากกว่าเอสโตรเจนหรือ steroid hormone อื่นๆ

Progestins จะไปขัดขวางฤทธิ์ของเอสโตรเจน ที่กระตุ้นให้เกิด cell proliferation โดยอาจเกี่ยวข้องกับการทำให้ estrogen receptor ลดลง เพิ่มการเปลี่ยนแปลงเอสโตรเจนเฉพาะที่ทำได้ metabolite ที่มีฤทธิ์อ่อนลง หรือเหนี่ยวนำให้มี gene products ที่ไปต้านการตอบสนองของเซลล์ต่อเอสโตรเจน

ในสตรีที่มีเอสโตรเจนเพียงพอ เมื่อให้ MPA ทางปากหรือการฉีดในขนาดที่แนะนำ จะไปเปลี่ยน proliferative endometrium ให้เป็น secretory endometrium และยังมีฤทธิ์ androgenic และ anabolic ด้วย แต่ไม่มี estrogenic activity เมื่อให้ฉีด MPA จะยับยั้งการสร้าง gonadotropin ซึ่งมีผลป้องกัน follicular maturation และการตกไข่ แต่ไม่พบผลดังกล่าวเมื่อให้โดยการรับประทาน

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility.

การให้ MPA ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเป็นเวลานาน พบว่าทำให้เกิดเนื้องอกที่เต้านมใน beagle dogs แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการกิน MPA จะทำให้เกิด carcinogenic

effect และ เมื่อทำการทดสอบ genetic toxicity ใน *in vitro* หรือ *in vivo* ไม่พบว่าเป็น mutagenic

MPA ในขนาดสูง (HD-MPA) จะมีผลให้เป็นหมัน (antifertility)

ข้อบ่งใช้

สำหรับ HD-MPA มีข้อบ่งใช้เกี่ยวกับการรักษามะเร็ง คือ

1. มะเร็งชนิดที่เป็น hormone dependent เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งรังไข่
2. เพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด ทำให้รับประทานอาหารเพิ่มขึ้น น้ำหนักตัวและไขมันเพิ่ม สภาพร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยดีขึ้น
3. มี myeloprotective effect ช่วยป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด
4. บรรเทาอาการปวดกระดูกอันเนื่องมาจากมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่กระดูก (bone metastases)

ขนาดและวิธีการให้ยา⁶

ให้รับประทาน 100-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วแต่ชนิดของโรคที่เป็น ซึ่งปกติจะให้ขนาดต่ำในมะเร็งเยื่อบุมดลูก และขนาดสูงในมะเร็งเต้านม บางครั้งอาจให้ร่วมกับเคมีบำบัด หรือรังสีรักษาได้

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้ หรือผู้ป่วยที่มีอาการทางหลอดเลือดและหัวใจ (thrombophlebitis, thromboembolic disorder) ตับบกพร่องอย่างรุนแรง การแท้งที่เด็กเสียชีวิตในครรภ์ (missed abortion) ผู้ป่วยมะเร็งกระดูก (bone metastases) ที่มีภาวะแคลเซียมสูง และในผู้ที่ตั้งครรภ์

คำเตือน

ในผู้ที่ไตบกพร่อง : ไม่ค่อยมีผลต่อ renal clearance ของ MPA เพราะยาถูกขับออกทางปัสสาวะ ในรูป glucuronide conjugation เป็นส่วนใหญ่

ในผู้ที่ตับบกพร่อง : MPA จะถูกเปลี่ยนแปลงลดลง ทำให้เกิดการสะสมของยามากขึ้น ดังนั้นจึงห้ามใช้ MPA ในผู้ป่วยโรคตับรุนแรง แต่ในรายที่ตับบกพร่องน้อยถึงปานกลาง อาจพิจารณาใช้ยาในขนาดต่ำหรือให้นานครั้งลงได้

ปฏิกิริยาต่อกันของยา

ระดับยาในเลือดอาจลดลง ถ้าใช้ยาร่วมกับยาปฏิชีวนะบางตัว (เช่น tetracycline, rifampicin) activated charcoal ยาระบายบางชนิด และ amino-glutethimide (ยารักษาเมเร็ง) ซึ่งจะไปเพิ่ม clearance ของ MPA

อาการข้างเคียง

ที่พบได้ไม่บ่อยมักเป็นอาการข้างเคียงที่คล้ายกับ progestins ได้แก่ breast tenderness galactorrhea เลือดออกทางช่องคลอด ประจำเดือนผิดปกติ ไม่มีประจำเดือน บวม น้ำหนักเปลี่ยนแปลง เมื่อกลับบริเวณช่องคลอดเปลี่ยนแปลง (อาจขึ้นขึ้น) cholestasis ตีขาน ผื่น และ psychic depression (เพราะทำให้ระดับ monoamine oxidase เพิ่มขึ้น) นอกจากนี้ อาจทำให้ระดับ HDL ลดลง

ผลการศึกษาทางคลินิกในการใช้ HD-MPA ร่วมรักษาโรคมะเร็งต่าง ๆ

1. ปี ค.ศ.1986 Bonsignori M และคณะ⁷ ประเทศอิตาลี ได้ทำการการศึกษาแบบ multicenter, randomised, controlled trial เพื่อประเมินความเป็นพิษต่อระบบโลหิตจากการฉายรังสี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด และมะเร็งอื่นๆ จำนวน 227 ราย ที่ได้รับ HD-MPA เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 117 รายได้รับยา HD-MPA รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 6 เดือน กลุ่มที่ 2 จำนวน 110 รายได้รับยาหลอก พบว่าอุบัติการณ์ของ leukopenia ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับ MPA จะต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.02$)

ในแง่ของการตอบสนองต่อการรักษา พบว่ามะเร็งเต้านมที่ได้รับ HD-MPA จะเป็น 50% ในขณะที่กลุ่มยาหลอกจะเป็น 28% ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.02$) นอกจากนี้ MPA ยังไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด thrombosis ทั้งยังอาจช่วยยับยั้งการเกิด tumor-induced thrombophilia และมีผลดีในผู้ป่วยที่อ่อนแรง หรือเบื่ออาหารอันเป็นผลมาจากการให้เคมีบำบัด และยังช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และระงับอาการปวดได้ด้วย

2. ปี ค.ศ. 1996 สุพัตรา แสงรุจิ⁸ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล ได้ทำการการศึกษาแบบ randomised, non-comparative trial เพื่อเปรียบเทียบ myeloprotective effect และการทำให้น้ำหนักเพิ่มของ HD-MPA กับยาหลอก ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 2 และ 3 จำนวน 21 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีตั้งแต่ มกราคม - ธันวาคม 1994 (พ.ศ. 2537) แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 10 ราย ได้รับยา HD-MPA วันละ 1,000 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 2 จำนวน 11 รายได้รับยาหลอก ผู้ป่วยจะได้รับยา 2 สัปดาห์ ก่อนได้รับรังสีรักษา และให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จนกว่าการรักษาโดยใช้รังสีจะเสร็จสิ้น พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม HD-MPA จะมีน้ำหนักเพิ่ม 2.5 กิโลกรัม ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก จะมีน้ำหนักลด 1.4 มิลลิกรัม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบว่า HD-MPA ทำให้ผู้ป่วยมีค่า hematocrit เพิ่มขึ้น 0.8% สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่มีค่า hematocrit เฉลี่ยลดลง 3.0% ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.025$) และ HD-MPA ทำให้ผู้ป่วยมี platelet เพิ่มขึ้น $3.5 \times 10^9/L$ ในขณะที่กลุ่มควบคุมมี platelet ลดลง $82.9 \times 10^{10}/L$ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ส่วนเม็ดเลือดขาวแตกต่างกันอย่างชัดเจน

3. ปี ค.ศ. 1997 Neri B และคณะ⁹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยฟลอเรนซ์ ประเทศอิตาลี ได้ทำการการศึกษาแบบสุ่ม ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ หลายชนิด ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด และ/หรือการฉายรังสี จำนวน 279 ราย ระยะเวลาตั้งแต่

กุมภาพันธ์ 1993-มกราคม 1995 (พ.ศ. 2538) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา MPA ในรูปยาน้ำแขวนตะกอน วันละ 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ไม่ได้รับยา MPA พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่สามารถนำข้อมูลมาประเมิน ได้มีเพียง 246 ราย (กลุ่มแรกจำนวน 168 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 78 ราย) แบ่งเป็นชาย จำนวน 110 ราย และหญิงจำนวน 136 ราย มีอายุตั้งแต่ 30 ถึง 85 ปี (มัธยฐานเป็น 62 ปี) โดยผู้ป่วยในกลุ่มแรกมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 3.16% และมีสภาพที่แสดงออกดีขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 มีน้ำหนักลดลง 3.12% ผลดังกล่าวนี้แสดงให้เห็น ชัดว่า การให้ MPA ร่วมกับมีบทบาทสำคัญที่จะ ช่วยทุเลาอาการต่างๆ เช่น การเบื่ออาหาร หรือ การขาดสารอาหารต่างๆ ที่ยังกินอาหารได้ในปริมาณ ปกติแต่มีน้ำหนักตัวลดลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะ ปานกลาง และระยะลุกลาม ที่ได้รับการรักษาด้วย เคมีบำบัด และ/หรือการฉายรังสี ทำให้มีคุณภาพ ชีวิตดีขึ้น

4. ปี ค.ศ. 2001 Focan C และคณะ¹⁰ ประเทศเบลเยียม ได้ทำการปรับปรุงข้อมูลการศึกษา เดิมให้ทันสมัย โดยการศึกษาเดิมเมื่อ ปี ค.ศ. 1982 เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomised trial เพื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีร่วมกับการใช้ HD-MPA เป็น hormone monotherapy กับการฉายรังสี ร่วมกับยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะแรก จำนวน 516 ราย เป็นเวลา 6 เดือน และติดตามผลการรักษาต่อเป็นเวลาส่วนมาก 13 ปี โดยแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่เป็น node-positive (NP) จำนวน 270 ราย และ node-negative (NN) จำนวน 246 ราย พบว่าข้อที่ปรับปรุงใหม่ยืนยันผลการศึกษาดังเดิม คือ ผู้ป่วยกลุ่ม NN ที่ได้รับยา HD-MPA มีอัตราการรอดชีวิตโดย อาการไม่ทรุดลง (relapse-free survival : RFS) ดีขึ้นโดยไม่ขึ้นกับอายุของผู้ป่วย ในขณะที่อัตราการรอดชีวิตรวม (overall survival : OAS) เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม NP ไม่พบความแตกต่างของ RFS และ OAS แต่ใน

ทางตรงข้ามกับผู้ป่วยกลุ่ม NN พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม NP ที่อายุมากกว่า 50 ปี ที่ได้รับยา HD-MPA จะมี RFS ดีกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี

5. ปี ค.ศ. 2004 Focan C และคณะ¹¹ ประเทศเบลเยียม ได้ทำการศึกษาแบบ randomized adjuvant trial เพื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีร่วมกับการใช้ tamoxifen กับการฉายรังสีร่วมกับ HD-MPA ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่เป็น node-negative (NN) จำนวน 194 ราย โดยติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 7 ปี (ตั้งแต่ธันวาคม 1990-ตุลาคม 1996) โดยแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen รับประทานวันละ 20 มิลลิกรัมเป็นเวลา 5 ปี จำนวน 98 ราย และ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา HD-MPA รับประทานวันละ 1,000 มิลลิกรัมเป็นเวลา 9 เดือน จำนวน 96 ราย เมื่อติดตามการรักษาไปส่วนใหญ่เป็นเวลา 86 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยอาการทรุดลง จำนวน 25 ราย และ เสียชีวิต จำนวน 13 ราย โดยมี RFS ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen และกลุ่มที่ได้รับยา HD-MPA เป็น 93% และ 81% ตามลำดับ ($P = 0.02$) และ OAS น้อยลงในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ($P = 0.04$)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงผลของ MPA ต่อ Bcl-2 expression ที่เป็น biomarker สำคัญ ใน endometrial precancers ซึ่งจะชี้แยกผู้ที่ตอบสนอง ต่อยาที่ให้ทางปากออกจากผู้ที่ไม่ตอบสนองได้¹²

สรุป

HD-MPA เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการ รักษา มะเร็งชนิด hormone-dependent เนื่องจาก ยามีความปลอดภัยในการใช้ยา (high safety profile) ช่วยลดอาการพิษต่อระบบโลหิตจากการใช้รังสีรักษา มี myeloprotective effect ช่วยป้องกันการเกิดภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด บรรเทา อาการปวดกระดูกอันเนื่องมาจากมะเร็งที่แพร่ กระจายไปที่กระดูก (bone metastases) นอกจากนี้ ยังมี anabolic effect จึงช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ ผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้มากขึ้น มี

น้ำหนักเพิ่มขึ้น และผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความรู้สึกที่ดีขึ้นหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด

เอกสารอ้างอิง

1. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed., McGraw-Hill, New York, 1994. Chapters 309 to 311 and 317 to 328
2. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, et al. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 th. edition McGraw-Hill, New York. 2001
3. *Physicians' Desk Reference* 2001, 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 2001
4. [Http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/medmaster/a682470.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/druginfo/medmaster/a682470.html)
5. [Http://www.wdxcyber.com/nmood11.html](http://www.wdxcyber.com/nmood11.html)
6. Farlutal 500 mg. Tablet : Product package insert information
7. Bonsignori M, Rossi G, Sturba F, et al. Protective effect of high-dose medroxyprogesterone Acetate (HD-MPA) on hematological toxicity induced by chemotherapy for advanced solid tumors : a multicentric controlled trial *Chemoterapia* 1986 V(2): 134-9
8. Sangruchi S. The myeloprotective effect of high-dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) in patients with carcinoma of the uterine cervix (stage II & III) treated by radiation. *J Med Assoc. Thai* 1996; 79 (7): 604-7
9. Neri B, Garosi VL, Intini C. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patient : a multicentric cooperative study. *Anti-Cancer Drugs* 1997; 8 : 459-65
10. Focan C, Beauduin M, Salamon E, et al. Adjuvant high-dose medroxyprogesterone acetate for early breast cancer : 13 years update in multicentre randomized trial. *Br J Cancer* 2001; 85(1): 1-8
11. Focan C, Beauduin M, Majois F, et al. High-dose oral medroxyprogesterone acetate or tamoxifen as adjuvant hormone therapy for node-negative early-stage breast cancer: randomized trial with 7-year update *Clin breast cancer*. 2004 Jun; 5; (2)
12. Vereide AB, Kaino T, Sager G, et al. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy. A comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol*. 2005 Jun; 97(3): 740-50.