



การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก

ธีรทัศน์ กันโสสม, ปราณิต โอปณะโสภิต*

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

ติดต่อผู้พิมพ์: opanasopit_p@su.ac.th

บทคัดย่อ

การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดโดยการให้ยาตามขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ ซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ หรือเกิดปัญหาการดื้อยาทำให้ต้องหยุดให้ยาเคมีบำบัด ปัจจุบันนักวิจัยศึกษาค้นคว้าเพื่อหาแนวทางวิธีการบริหารยาแบบใหม่เพื่อแก้ปัญหาเดิมของยาเคมีบำบัด หนึ่งในวิธีการบริหารยาแบบใหม่ที่ได้รับการสนใจเรียกว่า การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก เป็นวิธีการรักษาที่ปรับเปลี่ยนขนาดยาโดยให้ยาขนาดต่ำด้วยความถี่อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาสั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการให้ยาแบบปัจจุบัน เป้าหมายหลักเพื่อยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็ง โดยการให้ยาแบบใหม่นี้สามารถยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ได้ ซึ่งทำให้ไม่สามารถนำส่งสารอาหารและแก๊สออกซิเจนมาเลี้ยงก้อนมะเร็ง เสมือนว่ายับยั้งการเจริญเติบโตและลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งทางอ้อม วิธีการให้ยาแบบใหม่นี้มีประโยชน์หลายประการคือ ลดการเกิดอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดจากการให้ยาขนาดต่ำ ลดปัญหาการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง รวมถึงสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งทั้งในผู้ใหญ่และเด็กได้ ในแง่ของกลไกการออกฤทธิ์ซึ่งทดลองทั้งในระดับพรีคลินิกและคลินิก พบว่าวิธีการให้ยาแบบใหม่ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อหลายเป้าหมายทั้งเซลล์หลอดเลือดที่สร้างใหม่ของก้อนมะเร็ง เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย และเซลล์มะเร็ง โดยทำหน้าที่ยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็ง ฟื้นฟูกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ทำลายเซลล์มะเร็ง และช่วยเหนี่ยวนำให้มะเร็งอยู่ในระยะพักตัวนานขึ้น ในบทความปริทัศน์ได้รวบรวมเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับความรู้พื้นฐาน ความสำคัญ กลไกการออกฤทธิ์ การศึกษาทดลองในทางคลินิก ตลอดจนข้อจำกัดของการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก

คำสำคัญ: การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก, ฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือด, ฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกาย

รับต้นฉบับ: 6 สิงหาคม 2562; แก้ไข: 2 ธันวาคม 2562; ตอรับตีพิมพ์: 27 ธันวาคม 2562

METRONOMIC CHEMOTHERAPY

Teeratas Kansom, Praneet Opanasopit*

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace,
Nakhon Pathom

Corresponding author: opanasopit_p@su.ac.th

ABSTRACT

Conventional chemotherapy, which is given in cycles of maximum tolerated dosages, can cause toxic side-effects and drug resistance that limits clinical use of these drugs with cancer patients. To address these problems, researchers are investigating a new modality of chemotherapeutic drug regimens known as metronomic chemotherapy (MCT). The new dosing schedule involves continuous administration of conventional chemotherapeutic drugs at low doses for longer periods, without a lengthy drug-free period, when compared with conventional chemotherapy. This is done to inhibit the function of activated tumor endothelial cells in numerous cancers. When these new regimens destroy tumor angiogenesis and the formation of new blood vessel tumor cells, nutrients and oxygen cannot be supplied to the tumors which results in indirect inhibition of tumor growth and metastasis. The new regimens are beneficial to minimize adverse effects, reduce risk of developing acquired drug resistance, and improve quality of life in both adult and pediatric patients. Recently, the mechanism of MCT actions, which were studied at preclinical and clinical levels, described MCT as a multi-targeted therapy that inhibited tumor angiogenesis, restored anticancer immune response, and induction of tumor dormancy. Herein, this article reviews fundamental facts, mechanism of actions, chemotherapeutic drugs used in clinical trials as well as limitations of a low dose regimen for metronomic chemotherapy.

Keywords: metronomic chemotherapy, anti-angiogenesis, activation of immunity

Received: 6 September 2019; Revised: 2 December 2019; Accepted: 27 December 2019

บทนำ

แม้ว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็งจะเจริญก้าวหน้าไปมากเพียงใด แต่ก็ไม้อาจจะรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ ให้หายขาดได้ โดยจุดประสงค์หลักของการรักษาคือ สามารถรักษามะเร็งให้หายขาด และลดความเจ็บป่วยหรืออาการแทรกซ้อนจากการใช้ยาเคมีบำบัด รวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น ปัจจุบันการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบัน (conventional chemotherapy) หรือแบบจำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง (targeted therapy) ร่วมกับการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดใหม่ (new drug delivery system) เป็นหนทางที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งรวมถึงลดอาการข้างเคียงต่าง ๆ แต่ด้วยข้อจำกัดเกี่ยวกับการหยุดใช้ยาเคมีบำบัด เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดได้ ทำให้งานวิจัยส่วนใหญ่ยังคงมุ่งเน้นแสวงหาเป้าหมายใหม่ของเซลล์มะเร็ง และวิธีการบริหารยาแบบใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งให้มีความจำเพาะมากขึ้น สำหรับเซลล์หลอดเลือดที่สร้างขึ้นใหม่ (tumor endothelial cells) เพื่อหล่อเลี้ยงสารอาหารและแก๊สออกซิเจนให้กับก้อนมะเร็ง ถือเป็นเป้าหมายใหม่ที่สำคัญต่อการรักษามะเร็งซึ่งเป็นเป้าหมายที่แพทย์ชาวอเมริกันชื่อ Judah Folkman ได้เคยกล่าวไว้ว่า การสร้างหลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง (tumor angiogenesis หรือ tumor neovascularization) เป็นตัวการทำให้มะเร็งเจริญเติบโต และนำไปสู่การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ (metastasis)^{1,2} ทำให้นักวิจัยคิดค้นหา ยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ เรียกว่ากลุ่มนี้ว่า anti-angiogenesis drugs หรือ angiogenesis inhibitors ได้แก่ แอนติบอดีที่จับกับ vascular endothelial growth factor (anti-VEGF antibody) เช่น bevacizumab เป็นต้น³ ในขณะที่ความรู้ความเข้าใจของชีววิทยาของมะเร็ง (molecular biology of cancer) และสิ่งแวดล้อมรอบเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้

นำความรู้เหล่านี้มาพัฒนาหาวิธีการใหม่ หรือยาใหม่ที่ใช้รักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ หนึ่งในวิธีการรักษาที่ได้รับความสนใจคือการนำยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ ที่เคยใช้รักษามะเร็งมาทดสอบว่ามีฤทธิ์ anti-angiogenesis ด้วยหรือไม่ โดยปรับเปลี่ยนขนาดยา และความถี่ในการให้ยา⁴

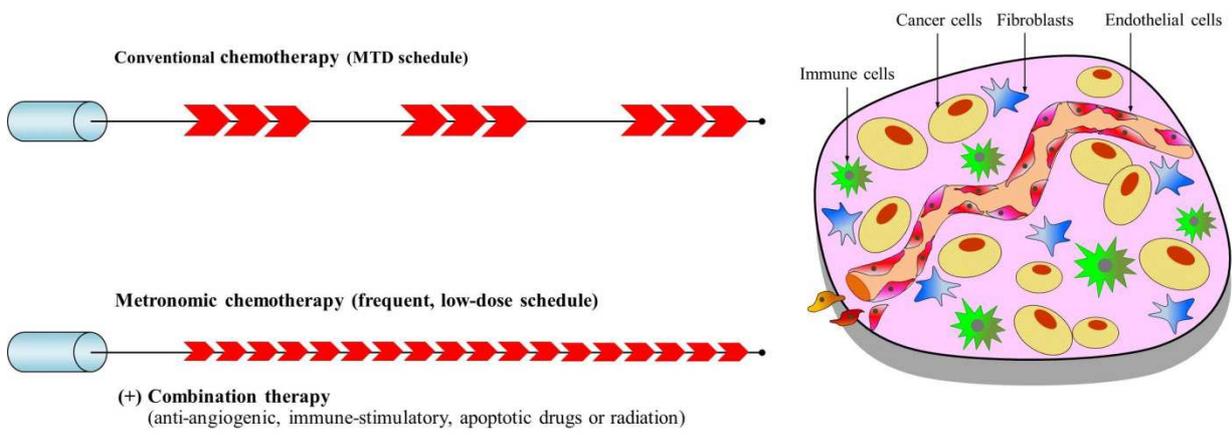
การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบัน เป็นการบริหารยาเคมีบำบัดเป็นรอบ (cycle) ในแต่ละรอบจะให้ยาตามขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ (maximum tolerated dose, MTD) เมื่อผู้ป่วยได้รับยาแล้วจะต้องเว้นระยะเวลานานช่วงหนึ่ง เพื่อให้ร่างกายฟื้นฟูจากอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดจนพร้อมสำหรับการได้รับยาในรอบถัดไป เป้าหมายการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบัน เพื่อฆ่าเซลล์มะเร็งโดยตรงให้มีจำนวนเซลล์และขนาดของก้อนมะเร็งลดลงอย่างทันที เป็นวิธีที่สามารถควบคุมการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งได้ดีทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก แต่มักก่อให้เกิดอาการแทรกซ้อนจากอาการข้างเคียงหรือความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดถึงแม้ว่าการรักษาในช่วงแรกจะดีขึ้นอย่างชัดเจน แต่เมื่อเวลาผ่านไปหลายปีกลับพบว่ามีปัญหาการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง (drug resistance) ทำให้ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (relapse) และนำไปสู่ระยะแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) ซึ่งเป็นระยะที่มีอาการรุนแรงกว่าเดิม และยากต่อการรักษาให้หายสนิทได้^{5,6} ในปี ค.ศ. 2000 Browder และคณะ ได้ศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดแบบใหม่ โดยให้ขนาดต่ำด้วยความถี่อย่างต่อเนื่องกับเซลล์มะเร็ง 2 ชนิด คือ Lewis lung carcinoma และ L1210 leukemia ในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) พบว่าการให้ยา cyclophosphamide ในขนาดต่ำอย่างต่อเนื่อง สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์หลอดเลือดของมะเร็งทั้งสองชนิดตายได้และมีประสิทธิภาพการยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบัน รวมถึงช่วยลดการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเหล่านี้ด้วย⁷ ในปีเดียวกัน Klement และคณะได้ศึกษาการเสริมประสิทธิภาพการรักษาระหว่างการให้ยา vinblastine ในขนาดต่ำอย่าง

ต่อเนื่องร่วมกับ anti-VEGF receptor monoclonal antibody ในหนูทดลองที่เป็นมะเร็ง neuroblastoma พบว่าผลการศึกษากลับไปในทิศทางเดียวกันคือ สามารถเพิ่มการตายของเซลล์หลอดเลือดของมะเร็งได้ดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบัน และยังช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งชนิดนี้ด้วย⁸ ดังนั้นข้อสรุปเบื้องต้นจากกลุ่มวิจัยเหล่านี้ ทำให้เชื่อได้ว่า การให้ยาเคมีบำบัดรูปแบบใหม่สามารถยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็งโดยการให้ยาขนาดต่ำที่ถี่มากขึ้น ทำให้เซลล์หลอดเลือดที่เสียหายหรือถูกทำลายไม่สามารถฟื้นตัวกลับมาได้ทัน ในเวลาต่อมา Hanahan และคณะจึงได้เรียกการให้ยาเคมีบำบัดรูปแบบใหม่นี้ว่า เมโทรโนมิก (metronomic chemotherapy)⁹

ปัจจุบันสถาบันมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกา (United States National Cancer Institute) ได้ให้คำจำกัดความของการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก (metronomic chemotherapy) หรือ การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดขนาดต่ำ (frequent repeated low-

dose chemotherapy) คือการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำ โดยบริหารยาอย่างต่อเนื่องด้วยความถี่สม่ำเสมอ เช่น ทุกวัน หรือทุกสัปดาห์ เป็นระยะเวลาหนึ่ง โดยการบริหารยาแบบใหม่นี้ช่วยยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็ง และช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่ใช้ในขนาดมาตรฐานด้วย^{4,10} ดังแสดงในรูปที่ 1

จากข้อมูลการศึกษาทดลองทั้งในขั้นตอนพรีคลินิกและคลินิกจำนวนมาก โดยทดสอบทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่เป็นมะเร็งชนิดต่าง ๆ โดยให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดทั้งยาเดี่ยวและสูตรยาผสม โดยปรับเปลี่ยนขนาดยาและความถี่ในการให้ยาที่แตกต่างกัน ส่วนใหญ่พบว่าการให้ยาแบบเมโทรโนมิกเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งทั้งผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในระยะแรกและผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหลังจากที่เคยได้รับการรักษาแบบปัจจุบัน ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และสามารถลดการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในขนาดสูง^{11,12} แม้ว่าการให้ยาแบบเมโทรโนมิกอาจจะไม่เพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด (survival



รูปที่ 1 เปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบัน (conventional chemotherapy) กับการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก จากภาพทอสีเทา แสดงจุดเริ่มต้นของการให้ยาเคมีบำบัด จะเห็นว่า การให้ยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบันเป็นการให้ยาเป็นรอบตามขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ซึ่งมีขนาดยาที่สูงกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก และมีการเว้นระยะเวลาช่วงหนึ่งจึงจะสามารถให้ยาถัดไปได้ ในภาพแทนด้วยลูกศรสีแดงขนาดใหญ่กว่า และเว้นช่วงเวลาของการให้ยา ในขณะที่การให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกเป็นการให้ยาขนาดต่ำด้วยความถี่อย่างต่อเนื่อง ในภาพแทนด้วยลูกศรสีแดงขนาดเล็กกว่า และให้ยาอย่างต่อเนื่อง (ดัดแปลงจาก Hanahan และคณะ)⁹

rate) ในทางคลินิกก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมของ Simsek และคณะ (2019) สรุปไว้ว่าการศึกษาลักษณะทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ โดยการให้ยาแบบเมโทรโนมิก เทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน พบว่ามีการศึกษาที่สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็ง และมีหลายการศึกษาที่ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็ง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดและระยะของโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็น จำนวนกลุ่มตัวอย่าง รวมถึงชนิดและสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ศึกษาทดลองด้วย⁴

ความแตกต่างระหว่างการรักษาแบบเมโทรโนมิกเทียบกับการรักษาแบบปัจจุบัน

1) การรักษาแบบเมโทรโนมิกใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่า โดยทั่วไปลดขนาดการใช้ยาลง 3-10 เท่า ส่วนการรักษาแบบปัจจุบันใช้ขนาดยาตาม maximum tolerated dose (MTD) ทำให้การรักษาแบบเมโทรโนมิกสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและยังช่วยลดการรักษาแบบประคับประคองจากการเกิดพิษจากยาขนาดที่สูง

2) การรักษาแบบเมโทรโนมิกจะให้ยาอย่างต่อเนื่องด้วยความถี่สม่ำเสมอ เช่น ทุกวัน วันเว้นวัน หรือทุกสัปดาห์ ในขณะที่การรักษาแบบปัจจุบันเป็นการให้ยาเป็นรอบ โดยแต่ละรอบจะเว้นระยะเวลาห่างกันหลายสัปดาห์ ขึ้นอยู่กับช่วงเวลาที่ใช้ฟื้นตัวของไขกระดูกของผู้ป่วยที่ถูกกดการทำงานจากยาขนาดที่สูง

3) การรักษาแบบเมโทรโนมิกช่วยรักษาระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic window) ต่างจากการรักษาแบบปัจจุบันที่ให้ยาขนาดสูงจนอาจเกินกว่าช่วงของการรักษา ทำให้เกิดพิษต่อร่างกายผู้ป่วยได้ ขณะเดียวกันการเว้นระยะเวลานานเกิน (long drug-free period) ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าช่วงของการรักษาทำให้ไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างต่อเนื่อง

4) การรักษาแบบเมโทรโนมิกมีเป้าหมายออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็งเพื่อยุติการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง ในขณะที่การรักษา

แบบปัจจุบันที่ให้ยาขนาดสูงมีเป้าหมายทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง โดยยับยั้งหรือฆ่าเซลล์มะเร็งที่กำลังแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว

5) แม้ว่าการรักษาแบบปัจจุบันมีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีในกรณีที่เป็นมะเร็งระยะเริ่มต้น (primary tumor) แต่ประสิทธิภาพการรักษาจะลดลงในกรณีที่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย ดังนั้นเป้าหมายของการรักษา มะเร็งในระยะแพร่กระจายคือ ประคับประคองอาการ (palliation) เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยเน้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และลดการเกิดอาการแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัดที่ใช้ด้วย^{5,13}

กลไกการออกฤทธิ์ของการรักษาแบบเมโทรโนมิก

การรักษาแบบเมโทรโนมิก เป็นวิธีการรักษามะเร็งที่มีผลต่อหลายเป้าหมายในการรักษา (multi-targeted treatment) โดยมีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อเซลล์มะเร็ง และสิ่งแวดล้อมรอบเซลล์มะเร็ง ดังแสดงในรูปที่ 2 ดังนี้

1) ฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (anti-angiogenesis)

กระบวนการการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง เป็นวิธีการอยู่รอดของมะเร็งในร่างกายของผู้ป่วยเพื่อให้มีสารอาหารและแก๊สออกซิเจนมาหล่อเลี้ยงก้อนมะเร็งที่เจริญเติบโตขึ้น รวมถึงกำจัดของเสียต่าง ๆ ออกจากก้อนมะเร็งด้วย โดยโครงสร้างหลอดเลือดใหม่ที่เกิดขึ้นมีความแตกต่างจากหลอดเลือดปกติของร่างกาย แม้ว่าเซลล์หลอดเลือดของมะเร็งสามารถแบ่งตัวได้รวดเร็ว แต่หลอดเลือดที่สร้างขึ้นมักไม่สมบูรณ์แต่ละเซลล์ไม่ได้เรียงชิดติดกัน² จากแนวคิดในการวิจัยและพัฒนาการรักษา มะเร็งของ Judah Folkman ที่เสนอว่าการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็งมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตเฉพาะที่ของก้อนมะเร็ง และการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ดังนั้นการคิดค้นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่เป็นอีกหนึ่งวิธีที่นำมาใช้รักษามะเร็งได้ โดยการรักษาแบบเมโทรโนมิกเป็นวิธีที่มีเป้าหมายยับยั้ง

การสร้างเส้นเลือดใหม่เช่นกัน โดยนำมาใช้เสริมฤทธิ์ในการรักษามะเร็งร่วมกับยา anti-angiogenesis โดยเฉพาะในมะเร็งชนิดลุกลามหรือมะเร็งระยะแพร่กระจาย สำหรับตัวอย่างยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ anti-angiogenesis เมื่อให้ยาแบบเมโทรโนมิก ได้แก่ cyclophosphamide และกลุ่ม taxanes เช่น paclitaxel, docetaxel เป็นต้น จากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดเหล่านี้ในสัตว์ทดลองพบว่า สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์หลอดเลือดใหม่เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์หลอดเลือดเพื่อไม่ให้แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น กระตุ้น stromal cells ที่อยู่รอบเซลล์มะเร็งให้สร้างโปรตีนเข้าสู่ extracellular matrix โดยสารนี้ชื่อว่า “Thrombospondin-1 (TSP-1)” ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนในร่างกายที่มีหน้าที่ยังยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือด (endogenous anti-angiogenesis)¹⁴ รวมถึงรักษาปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดในไขกระดูก (bone marrow-derived endogenous progenitor cells, CEPs) ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมไม่น้อยเกินกว่าปกติ และช่วยลดการเคลื่อนที่ของ CEPs ด้วยการให้ยาขนาดต่ำ ๆ อย่างต่อเนื่องช่วยทำให้เซลล์หลอดเลือดที่ได้รับความเสียหายไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ทันเสมือนว่าทำลายก้อนมะเร็งโดยทางอ้อมด้วยการตัดท่อลำเลียงอากาศและอาหารต่าง ๆ ทำให้มะเร็งขาดสารอาหาร (starvation) และขาดออกซิเจน (hypoxia)^{5,13,15} นอกจากนี้พบว่า การให้ยาแบบเมโทรโนมิกสามารถช่วยเพิ่มการกระจายยาหรือตัวขนส่งยาเข้าไปในก้อนมะเร็ง โดยทำให้ความหนาแน่นของหลอดเลือด (tumor vessel density) ในก้อนมะเร็งลดลง ความหนาแน่นของเซลล์มะเร็งรอบหลอดเลือดลดลง จึงช่วยลดการกดบีบของหลอดเลือดทำให้ยาหรือตัวขนส่งยาไหลเวียนในหลอดเลือดได้ตามปกติ กลไกนี้เรียกว่า intratumor vascular normalization ดังนั้น นอกเหนือจากฤทธิ์ anti-angiogenesis ของการให้ยาแบบ

เมโทรโนมิกแล้วยังสามารถเพิ่มการนำส่งยาเคมีบำบัดชนิดอื่น หรือนาโนแคเรียอร์เข้าไปในก้อนมะเร็งได้ดีกว่าเดิม¹⁶

โดยทั่วไปไปเกณฑ์การเลือกยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ anti-angiogenesis เมื่อให้ยาแบบเมโทรโนมิกควรมีสสมบัติ ดังนี้ (1) ฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ควรมีขนาดยาที่น้อยกว่าฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง (2) ผลการวิจัยในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ ทำให้การเจริญเติบโตของมะเร็งลดลงอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้เกิดจากยาออกฤทธิ์ต่อตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่สำคัญในกระบวนการ tumor angiogenesis เช่น IL-1, IL-6, VEGF, VEGF receptor-1 and 2, MMP-2 และ MMP-9^{2,5}

2) ฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกาย (activation of immunity)

ทั้งระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immune system) มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการเจริญเติบโตของมะเร็ง แม้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่สำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกันคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เช่น neutropenia และ lymphopenia แต่ในปัจจุบันพบว่ายาเคมีบำบัดบางกลุ่ม เช่น anthracyclines, taxanes และ cyclophosphamide มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกาย (immune-stimulatory) เมื่อใช้ในขนาดต่ำ โดยลดการทำงานของ regulatory T cells (T_{REG}) กล่าวคือ โดยปกติ T_{REG} ซึ่งประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด ได้แก่ CD4⁺, CD25⁺, Foxp3⁺ lymphocytes ทำหน้าที่ยับยั้งการนำเสนอสื่อแลกเปลี่ยนในร่างกายนผ่านกระบวนการ cytokine-dependent และ cell contact dependent และเมื่อ T_{REG} ทำงานได้ดีจะไปยับยั้งฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง (tumor immune response) โดยลดการทำงานของเซลล์กลุ่ม tumor specific (CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes และ CD4⁺ T helper cells) และกลุ่ม tumor unspecific effector cells (natural killer และ NK T cells) ซึ่งการทำงานลักษณะนี้ทำให้

เซลล์มะเร็งหลบหนีจากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายได้¹⁷ โดยทั่วไปยังพบว่าการทำงานของ T_{REG} จะเพิ่มมากขึ้นและสัมพันธ์กับการดำเนินของมะเร็งและการตอบสนองของยาที่ไม่ได้ผล ดังนั้นการให้ยาแบบเมโทรโนมิกสามารถลดการทำงานของ T_{REG} และลดจำนวนของ T_{REG} ส่งผลให้เพิ่มการทำงานของ memory T cells และเพิ่มจำนวนของเซลล์เหล่านี้ด้วย และมีผลทำให้เซลล์ NK ซึ่งเป็น antigen presenting cell ชนิดหนึ่งที่ช่วยนำเสนอแอนติเจนแปลกปลอมบนผิวเซลล์มะเร็งให้กับเซลล์ T lymphocytes สามารถทำงานได้ดีขึ้นโดยทำลายเซลล์มะเร็งเป้าหมายมากขึ้น^{18,19} จากการศึกษาในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งโดยให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide แบบเมโทรโนมิกพบว่าสามารถเพิ่มการทำงานของภูมิคุ้มกันในร่างกายให้ทำลายเซลล์มะเร็งมากขึ้นโดยกระตุ้นการทำงานของ memory T cells และช่วยยับยั้งการทำงานของ T_{REG}²⁰ การศึกษาถัดมาคือการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide แบบเมโทรโนมิกในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งชนิด glioma พบว่าสามารถยับยั้งการทำงานและลดจำนวนของ T_{REG} ได้ด้วย²¹ Ghiringhelli และคณะ (2007) ได้ศึกษาทดลองการให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide แบบเมโทรโนมิกในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามหลายชนิดเช่น colon cancer, gastric cancer, ovarian cancer, melanoma เป็นต้น พบว่าสามารถยับยั้งการทำงานและลดจำนวนของ T_{REG} ในกระแสเลือดได้เช่นกัน และกระตุ้นการทำงานของ NK cells รวมถึงเพิ่มจำนวนของ memory T cells ในร่างกายของผู้ป่วยได้²² ต่อมา Tanaka และคณะ (2009) ได้ศึกษาผลของยาเคมีบำบัดหลายชนิดต่อการเหนี่ยวนำการเจริญเติบโตของ dendritic cells ในหนูทดลอง โดยเซลล์ชนิดนี้จัดเป็น antigen presenting cell ชนิดหนึ่งพบว่าการให้ยาแบบเมโทรโนมิกของยาเคมีบำบัดบางชนิดเท่านั้นได้แก่ vinblastine, paclitaxel และ etoposide สามารถกระตุ้นให้ dendritic cells เจริญเติบโตเต็มที่ทำให้จับกินทำลาย (phagocytosis) เซลล์มะเร็งได้มากขึ้น²³ จากที่กล่าวมาจะเห็นว่า การให้ยาขนาดต่ำเป็นผลดีต่อ

ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ต่างจากการให้ยาเคมีบำบัดแบบปัจจุบันที่มีขนาดสูงจะทำลายเซลล์เม็ดเลือดขาวทุกชนิดทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายแย่งทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อต่าง ๆ ได้ง่าย²⁴

3) เหนี่ยวนำให้มะเร็งอยู่ในระยะพักตัวนานขึ้น (induction of tumor dormancy)

ระยะพักตัวของมะเร็งเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อเกิดการหยุดของวงจรชีวิตของเซลล์ (cell-cycle arrest) โดยเซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งตัวชั่วคราว หรือในสภาวะสมดุลระหว่างการแบ่งตัว (proliferation) และการตายของเซลล์แบบอะพอโทซิส โดยทั่วไประยะพักตัวของมะเร็งพบได้ในผู้ป่วยมะเร็งในระยะต้น (early stage) ที่ได้รับการรักษาจนเสร็จสิ้นแล้วซึ่งเป็นช่วงที่โรคมะเร็งสงบ (remission) แต่เมื่อเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่โดยหลบหนีจากระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายกลับมาแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอีกครั้งจะทำให้ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำได้ แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกทางตรงที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าการให้ยาแบบเมโทรโนมิกมีความสำคัญต่อการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่โดยเพิ่มปริมาณ TSP-1 และลดปริมาณ VEGF การเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอโทซิสเพิ่มขึ้น และการควบคุมสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย สิ่งเหล่านี้จึงเป็นปัจจัยที่ทำให้มะเร็งเข้าสู่ระยะพักตัวได้นานขึ้น ดังนั้นการเหนี่ยวนำให้มะเร็งอยู่ในระยะพักตัวนาน เป็นแนวคิดสำหรับการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งในอนาคต^{4,25}

4) เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งชราภาพลง (Induction of senescence)

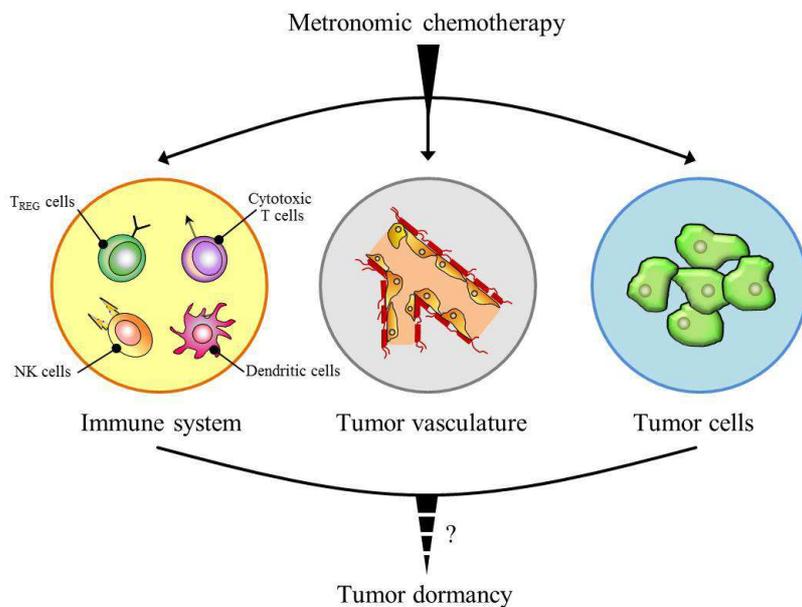
การให้ยาแบบเมโทรโนมิกทำให้เซลล์มะเร็งได้รับอันตรายในระดับต่ำโดยสายดีเอ็นเอเกิดความเสียหาย ซึ่งเป็นตัวเร่งให้เกิดการชราภาพของเซลล์มะเร็งมากขึ้น จากงานวิจัยของ Schwarze และคณะ (2005) ซึ่งทดสอบกับเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด doxorubicin 250 nM (high dose) สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากตาย

แบบอะพอโทซิสในขณะที่มีขนาดยา 25 nM (low dose) สามารถกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งแก่ชราภาพแทน²⁶ ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนในสัตว์ทดลอง หรือในทางคลินิก

5) Four dimension effect (4D effect)

การให้ยาแบบเมโทรโนมิกมุ่งเป้าออกฤทธิ์ต่อเซลล์หลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาเพิ่มเติมผลต่อเซลล์มะเร็งโดยตรงด้วย โดยนักวิจัยชื่อ André และ Pasquier (2009) ได้อธิบายเกี่ยวกับปรากฏการณ์ที่เรียกว่า drug-driven dependency/deprivation effect ดังนี้ เมื่อให้ยาแบบเมโทรโนมิกซึ่งเป็นการให้ยาขนาดต่ำด้วยความถี่สม่ำเสมอกับเซลล์มะเร็ง จากนั้นหยุดให้ยาเดิมทันทีหรือเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยวิธีอื่น การกระทำเช่นนี้ทำให้ประสิทธิภาพการฆ่าเซลล์มะเร็งดีขึ้น²⁷ จากการศึกษาทดลองทางพรีคลินิกและคลินิกของยาเคมีบำบัดต่าง ๆ เช่น taxanes, vinca alkaloid และ etoposide พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกเป็นระยะเวลานาน จะช่วยเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดภาวะพึ่งพิงได้ (drug-driven dependency) และเมื่อหยุดให้ยาทันที (drug deprivation) จะเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งตายได้คล้ายกับ

สภาวะขาดยา (drug withdrawal)²⁸ ปัจจุบันยังได้ศึกษาผลของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกต่อเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (cancer stem like cells, CSCs) ซึ่งเป็นเซลล์ต้นแบบของมะเร็งที่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงจนกว่าจะถูกกระตุ้นพัฒนาไปเป็นเซลล์อื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการบุกรุก การแพร่กระจาย รวมถึงการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์ CSCs สามารถทนต่อยาเคมีบำบัด และการฉายรังสีมากกว่าเซลล์มะเร็งทั่วไปที่อยู่รอบข้าง จากการศึกษาของ Folkins และคณะ (2007) พบว่าการให้ยา cyclophosphamide แบบเมโทรโนมิกร่วมกับ anti-VEGF monoclonal antibody สามารถลดจำนวนของเซลล์ CSCs ในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งชนิด glioma ได้²⁹ ขณะเดียวกัน Vives และคณะ (2013) ได้ศึกษาการให้ยา gemcitabine แบบตั้งเดิมแล้วตามด้วยการให้ยาเดียวกันแบบเมโทรโนมิกในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งตับอ่อน พบว่าการให้ยาลักษณะนี้ซึ่งเรียกว่า chemo-switch schedule สามารถเพิ่มปริมาณ TSP-1 และลดจำนวนของเซลล์ CSCs ได้เช่นกัน³⁰



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกซึ่งเป็นวิธีการรักษามะเร็งที่มีผลต่อหลายเป้าหมายในการรักษา เช่น เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เซลล์หลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง เซลล์มะเร็ง (ดัดแปลงจาก Pasquier และคณะ)²⁸

ข้อจำกัดของการให้ยาแบบเมโทรโนมิก (limitations of metronomic chemotherapy)

แม้ว่าการศึกษาทดลองทางคลินิกส่วนใหญ่พบว่าการให้ยาแบบเมโทรโนมิก ผู้ป่วยมะเร็งสามารถทนต่อยาได้ดี แต่อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง (high-grade toxicity) จากการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกซึ่งพบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่อาการข้างเคียงที่พบทั่วไปอยู่ในระดับต่ำ (mild side effects) เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และภาวะเลือดจาง หรือเกิดภาวะผิดปกติของเม็ดเลือดขาว เช่น neutropenia, leucopenia และ lymphopenia ในระดับต่ำ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลระบุแน่ชัดถึงความเป็นพิษของการรักษาด้วยวิธีนี้ แต่การให้ยาขนาดต่ำย่อมเกิดผลข้างเคียงจากยาที่น้อยกว่าขนาดยาตาม MTD และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีขึ้นทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามหรือผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ ดังนั้นการให้ยาแบบเมโทรโนมิกในระยะยาวจึงควรคำนึงถึงความปลอดภัยต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากปริมาณยาสะสมในร่างกายมากกว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ จนเกิดอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น ยาเคมีบำบัด etoposide หรือ temozolomide ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนคือ secondary leukemia และมีรายงานว่า การให้ยาแบบเมโทรโนมิกในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง medulloblastoma เมื่อได้รับยาแบบเมโทรโนมิกเกิดความผิดปกติที่ subdural hematoma ได้ ด้วยเหตุนี้การให้ยาแบบเมโทรโนมิกจึงควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดอย่างใกล้ชิด^{4,28}

ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกคือ การหาขนาดยาต่ำ ๆ ที่เหมาะสม (optimal biologic dose, OBD) ของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดที่ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่กำลังแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว และเซลล์ circulating endothelial progenitor ด้วย รวมถึงควรติดตามประสิทธิภาพของยาตลอดช่วงของการรักษาเพื่อหาระยะเวลาที่เหมาะสมของการรักษา (optimal

treatment duration) ปัจจุบันการศึกษาหาขนาดยาเคมีบำบัดและระยะเวลาที่เหมาะสมของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกในทางคลินิกจะวัดจากระดับการลดลงของเซลล์ CEPs ในกระแสเลือด^{5,31} สำหรับเรื่องความคุ้มค่าในการรักษา (cost-effective) ด้วยการให้ยาแบบเมโทรโนมิกยังคงเป็นประเด็นคำถามที่ไม่ชัดเจนเนื่องจากมีการศึกษาน้อยมาก โดย Bocci และคณะ (2005) ได้ศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนการรักษากับผลลัพธ์ทางคลินิกของการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิก และการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็ง metastatic breast cancer พบว่าการให้ยาแบบเมโทรโนมิกมีความคุ้มค่าในการรักษามากกว่า สามารถลดต้นทุนค่าใช้จ่ายในการรักษามะเร็งได้³² อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องศึกษาหาข้อมูลในประเด็นนี้เพิ่มมากขึ้นในอนาคต

ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกที่นำมาใช้รักษามะเร็ง (drugs used in metronomic chemotherapy)

การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกมักจะให้ควบคู่กับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่มีกลไกออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดยอาจจะให้ก่อน พร้อมกันหรือหลังจากสูตรยามาตรฐานแล้ว และยังใช้วิธีการรักษาอื่น ๆ เช่น การผ่าตัด การฉายรังสีร่วมกัน ปัจจุบันยาเคมีบำบัดได้แก่ cyclophosphamide, methotrexate, etoposide, vinblastine และ paclitaxel ได้นำมาใช้รักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ ด้วยการให้ยาแบบเมโทรโนมิกทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก สำหรับการรักษามะเร็งในผู้ใหญ่ มีการศึกษาทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ ชนิดต่าง ๆ เช่น breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma, prostate cancer, colorectal cancer เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยยาเคมีบำบัดที่ได้รับความสนใจนำมาใช้ศึกษาทางคลินิกโดยให้ผู้ป่วยมะเร็งรับประทานคือ cyclophosphamide และ methotrexate โดยส่วนใหญ่ชนิดของมะเร็งที่ตอบสนองต่อการให้ยาแบบเมโทรโนมิกได้ดีและให้ผลลัพธ์การรักษาที่เป็นประโยชน์กว่าการให้ยาตามขนาด MTD คือ breast cancer, colon

cancer, prostate cancer และ ovarian cancer ในขณะเดียวกันมะเร็งบางชนิดก็ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาแบบเมโทรโนมิกให้ผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ต่างจากการให้ยาตามขนาด MTD หรืออาจจะล้มเหลวในการรักษาได้ คือ small cell lung cancer และ nervous system malignancies เนื่องจากเป็นมะเร็งชนิดรุนแรง (aggressive) และมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี (poor prognosis) แม้ว่าหลายการศึกษาให้ผลลัพธ์ที่ไม่ชัดเจนหรือล้มเหลวก็ตาม แต่ในปัจจุบันยังคงมีการศึกษาทดลองทางคลินิกในมะเร็งชนิดต่าง ๆ เพื่อหาสูตรยา และขนาดยา

ของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกที่เหมาะสม เป็นประโยชน์ต่อการรักษา และเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยมะเร็งได้^{12,33,34} ส่วนการรักษามะเร็งในเด็ก มีการศึกษาทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยไม่มากเท่ากับในผู้ใหญ่ เช่น Sterba และคณะ (2002) ศึกษาผลของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกของ temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง medulloblastoma และ Minturn และคณะ (2011) ศึกษาผลของการให้ยาแบบเมโทรโนมิกของ topotecan ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง brain cancer และมีการศึกษาอื่น ๆ^{5,12,35} ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 การศึกษาทางคลินิกของการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกในผู้ใหญ่

ชนิดของมะเร็งในผู้ป่วยผู้ใหญ่	สูตรการให้ยาแบบเมโทรโนมิก
Metastatic breast cancer ³⁶	cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) methotrexate (รับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง)
Recurrent ovarian cancer ³⁷	cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) bevacizumab (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์)
Advanced multiple myeloma ³⁸	lenalidomide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) prednisone (รับประทานวันละ 1 ครั้ง)
Hormone-refractory prostate cancer, previously treated by androgen deprivation	cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) dexamethasone (รับประทานวันละ 1 ครั้ง)
Metastatic colorectal cancer ³⁹	irinotecan (รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง) doxifluridine (รับประทานวันละ 1 ครั้ง)
Refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma ⁴⁰	cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) celecoxib (รับประทานวันละ 2 ครั้ง)

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกของการให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกในผู้ใหญ่

ชนิดของมะเร็งในผู้ป่วยเด็ก	สูตรการให้ยาแบบเมโทรโนมิก
Refractory or relapsing tumor of various types ⁴¹	etoposide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์) หรือให้ร่วมกับ cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์) thalidomide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) celecoxib (รับประทานวันละ 1 ครั้ง)
Refractory, relapsing or “high risk of relapse” solid tumors of various types ⁴²	cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) methotrexate (รับประทานสัปดาห์ละ 2 ครั้ง) vinblastine (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 1 ครั้ง) celecoxib (รับประทานวันละ 2 ครั้ง)
Refractory, relapsing or “high risk of relapse” brain tumors (age < 5 years) ⁴³	การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกัน ทุก 3 สัปดาห์ ดังนี้ celecoxib (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) และ retinoic acid (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) และให้ร่วมกับ temozolomide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) หรือ etoposide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง) หรือ cyclophosphamide (รับประทานวันละ 1 ครั้ง)
Refractory, recurrent or refractory brain tumors (age < 21 years) ⁴⁴	topotecan (รับประทานวันละ 1 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์)

บทสรุป

การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกเป็นวิธีการบริหารยาแบบใหม่โดยปรับเปลี่ยนการให้ขนาดยาในระดับต่ำกว่า MTD และให้ยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอเพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ของก้อนมะเร็งเป็นหลัก อีกทั้งยังช่วยเสริมภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ทำลายเซลล์มะเร็ง และเหนี่ยวนำให้มะเร็งอยู่ในระยะพักนานขึ้น เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำด้วย จากการศึกษาทั้งในทางพรีคลินิกและคลินิกพิสูจน์แล้วว่าวิธีการให้ยานี้เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษามะเร็งที่สามารถนำมาใช้ร่วมกับวิธีการรักษาอื่น ๆ เนื่องจากมีผลดีหลายประการ ได้แก่ ช่วยลดการเกิดอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดขนาดสูง ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา รวมถึงสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัดบางชนิดเท่านั้นที่สามารถนำมาให้ยาแบบเมโทรโนมิกได้ โดยต้องศึกษาหาขนาดยาในระดับต่ำที่เหมาะสมกับการรักษาชนิดต่าง ๆ ทั้งรูปแบบยาเดี่ยว และสูตรยาผสมเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา และเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือความเป็นพิษจากการให้ยาเป็นระยะเวลานานด้วย นอกจากนี้ยังต้องศึกษาถึงความคุ้มค่าในการรักษา มะเร็งด้วยการให้ยาแบบเมโทรโนมิกเพิ่มเติม หากข้อมูลทางวิทยาศาสตร์มีความชัดเจนในด้านประสิทธิภาพการรักษา ด้านความปลอดภัยในการใช้ และความคุ้มค่าในการรักษา มะเร็ง จะทำให้การให้ยาเคมีบำบัดแบบเมโทรโนมิกเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาชนิดต่าง ๆ ในอนาคต โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำ หรือมะเร็งระยะแพร่กระจาย

เอกสารอ้างอิง

1. Ribatti D. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11:3-10.
2. Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Sharma V. Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):XE1-5.
3. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1097-105.
4. Simsek C, Esin E, Yalcin S. Metronomic chemotherapy: a systematic review of the literature and clinical experience. *J Oncol*. 2019;2019:5483791.
5. Maiti R. Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(3):186-92.
6. Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Curr Oncol*. 2009;16(2):7-15.
7. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*. 2000;60:1878-86.
8. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest*. 2000;105(8):R15-24.
9. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1045-7.
10. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda (MD): the Institute; c2019. NCI Dictionary of Cancer Terms, metronomic chemotherapy [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metronomic-therapy>
11. Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L, Chan K, Emmenegger U. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3387-95.
12. Fremder E, Shaked Y. Mechanisms of action of low-dose metronomic chemotherapy. In: Bocci G, Francia G, editors. *Metronomic chemotherapy: pharmacology and clinical applications*. New York: Springer; 2014. p.23-38.
13. Kareva I, Waxman DJ, Klement GL. Metronomic chemotherapy: an attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. *Cancer Lett*. 2015;358:100-6.
14. Huang T, Sun L, Yuan X, Qiu H. Thrombospondin-1 is a multifaceted player in tumor progression. *Oncotarget*. 2017;8(48):84546-58.
15. Mpekris F, Baish JW, Stylianopoulos T, Jain RK. Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(8):1994-9.
16. Abu Lila AS, Ishida T. Metronomic chemotherapy and nanocarrier platforms. *Cancer Lett*. 2017;400:232-42.
17. Chen YL, Chang MC, Cheng WF. Metronomic chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Cancer Lett*. 2017;400:282-92.
18. Biziota E, Mavroeidis L, Hatzimichael E, Pappas P. Metronomic chemotherapy: a potent macerator of cancer by inducing angiogenesis suppression and antitumor immune activation. *Cancer Lett*. 2017;400:243-51.
19. Hao YB, Yi SY, Ruan J, Zhao L, Nan KJ. New insights into metronomic chemotherapy-induced immunoregulation. *Cancer Lett*. 2014;354:220-6.
20. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SV, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*. 2005;105(7):2862-8.
21. Banissi C, Ghiringhelli F, Chen L, Carpentier AF. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:1627-34.
22. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56:641-8.
23. Tanaka H, Matsushima H, Mizumoto N, Takashima A. Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells. *Cancer Res*. 2009;69:6978-86.

24. UPMC Hillman Cancer Center. Understanding bone marrow suppression during cancer treatment [Internet]. Pittsburgh (PA): UPMC HealthBeat; 2015 [updated 2015 Mar 16; cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://share.upmc.com/2015/03/understanding-bone-marrow-suppression-during-cancer-treatment/>
25. Natalea G, Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? a review of available preclinical and clinical data. *Cancer Lett.* 2018;432:28–37.
26. Schwarze SR, Fu VX, Desotelle JA, Kenowski ML, Jarrard DF. The identification of senescence-specific genes during the induction of senescence in prostate cancer cells. *Neoplasia.* 2005;7(9):816-23.
27. André N, Pasquier E. Response to “Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer”. *Nat Clin Pract Oncol.* 2009;6(2):E1.
28. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(8):455-65.
29. Folkins C, Man S, Xu P, Shaked Y, Hicklin DJ, Kerbel RS. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res.* 2007;67:3560-4.
30. Vives M, Ginestà MM, Gracova K, Graupera M, Casanovas O, Capellà G. Metronomic chemotherapy following the maximum tolerated dose is an effective anti-tumour therapy affecting angiogenesis, tumour dissemination and cancer stem cells. *Int J Cancer.* 2013;133:2464-72.
31. Smith AJ, Oertle J, Prato D. Novel approach to chemotherapy and administration selection with metronomic/fractionated dosing. *J Cancer Ther.* 2015;6(5):455-65.
32. Bocci G, Tuccori M, Emmenegger U, Liguori V, Falcone A, Kerbel RS, et al. Cyclophosphamide –methotrexate ‘metronomic’ chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann Oncol.* 2005;16:1243–52.
33. Liu Y, Gu F, Liang J, Dai X, Wan C, Hong X, et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0173693.
34. Muthusamy P, Chary KV, Nalini G. Metronomic chemotherapy: Seems prowess to battle against cancer in current scenario. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(11):FC9-13.
35. Bahl A, Bakhshi S. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. *Indian J Pediatr.* 2012;79:1617-22.
36. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nolè F, et al. Low dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol.* 2002;13:73-80.
37. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei DD, Roman L, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):76-82.
38. Franssen LE, Nijhof IS, Bjorklund CC, Chiu H, Doorn R, van Velzen J, et al. Lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone modulates Ikaros and Aiolos in lymphocytes, resulting in immunostimulatory effects in lenalidomide refractory multiple myeloma patients. *Oncotarget.* 2018;9(74):34009-21.
39. Fontana A, Galli L, Fioravanti A, Orlandi P, Galli C, Landi L, et al. Clinical and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide, celecoxib, and dexamethasone in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4954-62.
40. Buckstein R, Kerbel RS, Shaked Y, Nayar R, Foden C, Turner R, et al. High-dose celecoxib and metronomic “low-dose” cyclophosphamide is an effective and safe therapy in patients with relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin’s lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5190-8.
41. Sterba J, Valik D, Mudry P, Kepak T, Pavelka Z, Bajciová V, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie.* 2006;29:308–13.
42. Ali AM, El-Sayed MI. Metronomic chemotherapy and radiotherapy as salvage treatment in refractory or relapsed pediatric solid tumours. *Curr Oncol.* 2016;23(3):e253-59.

43. Choi LM, Rood B, Kamani N, La Fond D, Packer RJ, Santi MR, et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):970-5.
44. Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG, Allen JC, Patti R, Phillips PC, et al. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):39-44.