

บทที่

12

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาดับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

### ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งต่อมลูกหมากโดยการผ่าตัด

เป็นวิธีการที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก Stage T1- T3 N0 Mo โดยพิจารณาการผ่าตัดต่อมลูกหมากออกจากร่างกายด้วยวิธีการต่างๆ ได้แก่ Retropubic Open Radical Prostatectomy (RRP) หรือ Laparoscopic Radical Prostatectomy หรือ Robotic-Assistance Radical Prostatectomy ซึ่งแพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการผ่าตัดอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจเองได้

การผ่าตัดอวัยวะออกทั้งหมดเป็นการรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะสุดท้าย (Stage IV prostate cancer)

### ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก โดยยาต่อต้าน (ควบคุม) ฮอริโมนเพศชาย

Type	Generic Name	Indication
Anti-Androgen	Flutamide 250 mg PO Tid	1. biochemical failure after castration ระยะ เวลาในการใช้ until progression 2. ใช้ร่วมกับ LHRH agonist ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ 3. ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ รับเคมีบำบัดได้
	Bicalutamide 50 mg PO OD	1. biochemical failure after castration ระยะ เวลาในการใช้ until progression 2. ใช้ร่วมกับ LHRH agonist ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ 3. ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ รับเคมีบำบัดได้
Ketoconazole	800-1,200 mg/day	Castration resistant Prostate cancer until progression
LHRH agonist	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triprorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษา เพื่อ รักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่แบ่งกลุ่ม ระดับความเสี่ยงปานกลาง (Intermediate risk) ความเสี่ยงสูง และสูงมาก (High risk and very high risk) รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับ salvage radiotherapy

### ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced Disease)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced) ได้แก่ Stage C - T4, N1 หรือ M1 ขึ้นไป ซึ่งมีการลุกลามออกไปนอกต่อมลูกหมาก พิจารณาใช้รังสีเพิ่ม เต็มจากการรักษาแบบการลด hormone เพศชาย Androgen deprivation therapy และ Chemotherapy

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่จากการที่มะเร็งลามไปบริเวณต่าง ๆ มีแนวทางการรักษาตามอาการ ได้แก่การฉายรังสีบริเวณกระดูกเฉพาะที่ เพื่อรักษากระดูกที่มีภาวะแทรกซ้อน และ systemic therapy ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่โรคลุกลามหลังจากที่ได้รับการรักษาโดย Androgen Deprivation Therapy มาแล้ว (Castrate Resistance Prostate Cancer)

ในกรณี M0 สามารถเลือกติดตามการรักษา หรือ ADT ได้

ในกรณี M1 สามารถรักษาด้วย ADT หรือ ADT ร่วมกับการใช้ abiraterone, apalutamide, enzalutamide หรือ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 6 รอบ และยังอาจให้รังสีรักษาไปยังต่อมลูกหมากในกรณี low-volume M1

## ข้อบ่งชี้ในการใช้รังสีรักษาสำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

### 1. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักในการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก (Definite Radiotherapy)

#### 1.1 Localized early prostate cancer

กลุ่ม very low risk ที่มี life expectancy > 20 ปี

กลุ่ม low risk ที่มี life expectancy > 10 ปี

กลุ่ม favorable intermediate risk \* ที่มี life expectancy > 10 ปี

\* Gleason score 3+4 with PSA <10 or Gleason score 3+3 with PSA 10-20

#### 1.2 Locally advanced prostate cancer

กลุ่ม unfavorable Intermediate risk/ high risk/ very high risk ทั้งหมดยกเว้นกรณีมีข้อห้ามในการฉายรังสีโดยใช้ร่วมกับ LHRH agonist

#### 1.3 LN metastatic prostate cancer ที่ยังไม่มีอาการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น

### 2. การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด Radical Prostatectomy (Adjuvant/ Salvage Radiotherapy)

2.1 ผลชิ้นเนื้อ มี Extracapsular extension หรือ positive surgical margin หรือมีการลุกลามไปยัง seminal vesicles หรือ

2.2 หลังการผ่าตัด PSA > 0.2 ng/ml หรือ

2.3 มีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA หลังการผ่าตัดอย่างต่อเนื่อง และมีนัยสำคัญ

2.4 พิจารณาใช้รังสีรักษาร่วมกับ LHRH agonist (6 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับ Salvage Radiotherapy และมี pre-RT PSA > 0.5 และ Gleason Score ตั้งแต่ 7 ขึ้นไป

### 3. การฉายรังสีเพื่อการประคับประคองอาการ (Palliative Radiotherapy)

พิจารณาให้รังสีรักษาที่ตำแหน่งรอยโรคปฐมภูมิหรือบริเวณที่แพร่กระจายในกลุ่ม Advanced หรือ Metastases เพื่อบรรเทาอาการ ความปวด เลือดออก การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นท่อปัสสาวะ หรืออวัยวะอื่น ๆ การกดทับไขสันหลัง การแพร่กระจายไปยังสมอง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย

### 4. การฉายรังสีใน oligometastatic prostate cancer or low burden metastasis

โดยมีรอยโรคแพร่กระจายไปยังกระดูกน้อยกว่า 5 จุดโดยไม่พบรอยโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายใน (visceral organs)

### 5. การใส่แร่ High Dose Rate Brachytherapy

มีข้อบ่งชี้ในกรณี Intermediate to high risk group โดยใช้เป็นการเพิ่มปริมาณรังสี (boost dose) โดยให้ร่วมกับการฉายรังสี (External Radiotherapy) 40-50 เกรย์ 1-2 ครั้ง และสามารถพิจารณาใช้เป็น Monotherapy 1-4 ครั้งแทน Low Dose Rate Brachytherapy ใน Low risk และ Selected intermediate-risk group นอกจากนี้ High Dose Rate Brachytherapy สามารถใช้รักษากรณีมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ภายหลังการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือการฝังแร่

## 6. รังสีรักษาร่วมพิกัต (stereotactic body radiation therapy; SBRT)

มีข้อบ่งชี้ในกรณี localized, low to intermediate risk หรือ low-burden metastasis โดยให้รังสีที่ตำแหน่ง primary tumor (ต่อมลูกหมาก)

### หมายเหตุ

1. กรณีที่ 1 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ตั้งแต่ conventional fractionation (อย่างน้อย 1.8-2 เกรย์ เป็นอย่างน้อย 37-43 ครั้ง) หรือ moderate hypofractionation (อย่างน้อย 2.5-3 เกรย์ เป็นอย่างน้อย 20-28 ครั้ง)
2. กรณีข้อที่ 2 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ตั้งแต่ conventional fractionation (1.8-2 เกรย์ เป็นอย่างน้อย 25-35 ครั้ง) หรือ moderate hypofractionation (อย่างน้อย 2.5 เกรย์/ครั้ง จำนวนอย่างน้อย 20 ครั้ง)
3. กรณีข้อที่ 4 และ 6 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ 5-7 ครั้งในปริมาณรังสีอย่างน้อย 5 เกรย์ขึ้นไป
4. การให้รังสีรักษาในกรณีข้อ 1-6 ยกเว้นข้อ 5 เสนอการรักษา Conventional Radiotherapy, Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT), Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) ร่วมกับ Image-guided radiotherapy (IGRT) ขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่แต่ละโรงพยาบาลมีอยู่

### การรักษาด้วยยารักษาฮอร์โมนสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก

โดยแบ่งตามระยะของโรคมะเร็งตามการตอบสนองการรักษา androgen deprivation therapy ดังนี้

1. การรักษาฮอร์โมนระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา Castration (metastatic castration sensitive prostate cancer, mCSPC )
2. ข้อบ่งชี้การรักษาฮอร์โมนต่อมลูกหมากคือกับการรักษา Castration (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)

### การรักษาฮอร์โมนระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา Castration (metastatic castration sensitive prostate cancer, mCSPC)

หมายถึงผู้ป่วยที่พบมีการแพร่กระจายของมะเร็งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ Androgen deprivation therapy มาก่อน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วย low volume หรือ low risk group และกลุ่ม high volume หรือ กลุ่ม High risk ที่มีพยากรณ์ที่ไม่ดี ระยะเวลารอดชีวิตสั้น

#### คำนิยาม

1. กลุ่ม high volume คือผู้ป่วยที่มีโรคกระจายไปที่อวัยวะ visceral หรือกระจายไปที่กระดูก  $\geq 4$  ตำแหน่ง โดย มี 1 ตำแหน่งที่อยู่ extra axial
2. กลุ่ม High risk คือผู้ป่วยที่มีปัจจัย 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้ 1) Gleason score  $\geq 8$ , 2) มีการกระจาย  $\geq 3$  bone lesions, 3) มีการกระจายไปที่อวัยวะภายใน visceral disease
3. กลุ่ม low volume หรือ low risk คือผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ตาม high volume หรือ high risk group

### 1. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่ม mCSPC

- 1) การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่ม mCSPC กลุ่ม low volume หรือ low risk ใช้การรักษา androgen deprivation therapy, ADT

- 2) Androgen deprivation therapy หมายถึงการใช้ยาหรือการผ่าตัด เพื่อลดหรือห้ามการสร้างฮอร์โมนเพศชาย ที่ประกอบด้วย
  1. การผ่าตัด orchiectomy เป็นการรักษาที่แนะนำในการรักษา
  2. การรักษา medical castration ด้วยการใช้ยา LHRH agonist โดยสามารถให้การรักษาด้วยยา LHRH agonist ในครั้งแรกเพียง 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่พร้อมในการผ่าตัด orchiectomy ทั้งนี้การรักษาโดยการฉีดยา 1 ครั้งครอบคลุมการรักษา 3 เดือน และควรได้รับยา antiandrogen (Flutamide 250 mg 1 เม็ด 3 เวลา) หรือ Bicalutamide 50 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ในระยะ 2-4 สัปดาห์แรก เพื่อป้องกันปัญหา flare-up phenomenon

#### ชนิดยา LHRH agonist ที่ใช้คือ:

- a. Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone)
- b. Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard)
- c. Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)
3. รังสีรักษาไปยังต่อมลูกหมากในกรณี low volume m1 CSPC

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่ม mCSPC กลุ่ม high volume หรือ high risk จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามของโรค แนะนำการรักษา Androgen deprivation therapy ร่วมกับการรักษาเพิ่มเติมดังต่อไปนี้ (เลือกเพียง 1 ชนิด)

1. ยาเคมีบำบัด Docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> โดยบริหารยา ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบการรักษา
2. ยา hormone therapy ชนิดใหม่ คือ:
  - 2.1 ยา Abiraterone 1000 มก ต่อวัน ขณะท้องว่าง + Prednisolone 5 มก ต่อวัน
  - 2.2 ยา Abiraterone 250 มก ต่อวัน พร้อมอาหาร + Prednisolone 5 มก ต่อวัน
  - 2.3 Enzalutamide 160 มก ต่อวัน
  - 2.4 Apalutamide 240 มก ต่อวัน

**ข้อห้ามการเบิกใช้** ทั้งยาเคมีบำบัด หรือ ยา hormone therapy แบบใหม่ คือ สภาพผู้ป่วย ECOG 3-4 หรือผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่นกลุ่มผู้ป่วยติดเตียง, severe dementia, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

**2. การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากคือกับการรักษา mCastration (castration resistant prostate cancer, CRPC)** โดยคำนิยาม CRPC ต้องมีผลการตรวจทางพยาธิสภาพของมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีหลักฐานการประเมินระยะของโรคว่าเป็นระยะแพร่กระจาย และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น castration resistant prostate cancer โดยมีหลักฐานสนับสนุนว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี androgen deprivation therapy ได้แก่ การรักษาด้วย surgical castration หรือ medical castration และได้รับ antiandrogen มาแล้ว คือ มีค่า serum testosterone < 50 ng/dl หรือ 1.7 nmol/L ร่วมกับข้อกำหนดข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) มีการเพิ่มขึ้นของ serum PSA ติดต่อกัน 3 ครั้ง โดยแต่ละครั้งเจาะตรวจห่างกัน 1 สัปดาห์ โดยมีค่า serum PSA เพิ่มขึ้นสูงกว่าค่า serum PSA nadir ครั้งละร้อยละ 50 และค่าต้องมากกว่า 2 ng/dl

2) มีการกำเริบในการสืบค้นทางเอกซเรย์ โดยพบรอยโรคที่กระดูก มากกว่าเท่ากับ 2 รอยโรคใหม่ หรือ การพบการกำเริบของอวัยวะอื่น

2.1 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากคือการรักษา Castration (castration resistant prostate cancer) ที่ไม่พบการแพร่กระจาย M0 CRPC หรือ non-metastatic CRPC ให้การรักษา Androgen Deprivation Therapy (ADT) หรือ ADT ร่วมกับการใช้ฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากดังต่อไปนี้

- ยา Flutamide (250mg) เม็ด 3 เวลา
- ยา Bicalutamide 50 mg 1 เม็ดวันละครั้ง
- ยา Ketoconazole (200 mg) 800-1,200 mg/day ร่วมกับ prednisolone 5-10 mg/day

2.2 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจาย m1CRPC (castration resistant prostate cancer)

2.2.1 ยาที่ใช้ในการรักษาลำดับที่ 1

#### ชนิดของยา

- แนะนำการใช้ยาเคมีบำบัด Docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> with prednisolone 5-10 mg/day บริหารยา q 3 weeks จำนวน 6-10 รอบการรักษา
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พิจารณาการใช้ฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ดังต่อไปนี้
  - ยา Flutamide (250mg) เม็ด 3 เวลา
  - ยา Bicalutamide 50 mg 1 เม็ดวันละครั้ง
  - ยา Ketoconazole (200 mg) 800-1,200 mg/day ร่วมกับ prednisolone 5-10 mg/day

#### ข้อห้ามการเบิกใช้ยาเคมีบำบัดลำดับที่ 1 คือ

- สภาพผู้ป่วย ECOG 3-4 และในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่นกลุ่มผู้ป่วยติดเตียง, severe dementia, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
- ผู้ป่วยที่โรคมีการกำเริบหลังการรักษาระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา mCastration (CSPC) ด้วยยา docetaxel และมีระยะเวลาที่หยุดการรักษา ≤ 6 เดือน แนะนำให้พิจารณาการรักษา ลำดับที่ 2

2.2.2 ยาที่ใช้ในการรักษาลำดับที่ 2 โดยเลือกยาดังต่อไปนี้ เพียง 1 ชนิด

- Abiraterone 1000 มก ต่อวัน ขณะท้องว่าง + Prednisolone 10 มก ต่อวัน
- Abiraterone 250 มก ต่อวัน พร้อมอาหาร + Prednisolone 10 มก ต่อวัน
- Enzalutamide 160 มก ต่อวัน

**ข้อบ่งชี้การรักษาลำดับที่ 2 :** เมื่อมีการกำเริบของโรคหลังจากการให้ยาเคมีบำบัด โดยประเมินการกำเริบของโรคจากพบรอยโรคเพิ่มขึ้น ขนาดก้อนโตขึ้น มีอาการที่เกิดจากรอยโรค และมีการเพิ่มของค่า PSA อย่างน้อย 25% โดยยืนยันผลเลือดอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์

#### ข้อห้ามการเบิกใช้ยาลำดับที่ 2

- สภาพผู้ป่วย ECOG 3-4 และในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วยติดเตียง, severe dementia, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

2. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาใดยาหนึ่ง Abiraterone หรือ Apalutamide หรือ Enzalutamide มาก่อน และไม่ตอบสนองต่อยานั้น ๆ มาแล้ว ไม่มีข้อมูลการเปลี่ยนยาในกลุ่มเดียวกันว่าจะเกิดประโยชน์

### การติดตามระหว่างการรักษา

1. ติดตามผลการรักษาด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจค่า PSA ทุก 1-2 เดือน
2. ประเมินผลการรักษาด้วยรังสีวินิจฉัยเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในบริเวณที่มีรอยโรค
3. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากยา อาการอ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ชัก ความดันโลหิตสูง ค่า potassium ต่ำ ภาวะบวม และตรวจค่าการทำงานของตับเป็นระยะ

### เกณฑ์การหยุดยา

1. ไม่ตอบสนองจากการตรวจพบรอยโรคที่มากขึ้น หรือก้อนขนาดใหญ่ขึ้น จากการตรวจร่างกายและรังสีวินิจฉัย หรือมีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA อย่างน้อย 25% โดยยืนยันผลเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนต่อการรักษา
2. มีอาการที่ทรุดลง จากสภาพผู้ป่วยเป็น ECOG 3-4 โดยโรคประจำตัวเดิมที่มีอยู่และภาวะแทรกซ้อนจากโรคประจำตัวเดิมที่มีอยู่และภาวะแทรกซ้อนจากโรค จากยา มีผลให้คุณภาพชีวิตลดลง เช่น bed ridden ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการต่างๆได้
3. ไม่ตอบสนองจากการตรวจพบรอยโรคที่มากขึ้น หรือก้อนขนาดใหญ่ขึ้น จากการตรวจร่างกายและรังสีวินิจฉัย หรือมีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA อย่างน้อย 25% โดยยืนยันผลเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์

### 3. การดูแลรักษาและป้องกันการเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการกระจายของมะเร็งมาที่กระดูก SRE (skeleton relate event)

#### ข้อบ่งชี้

1. โรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามที่เป็น mCRPC (Metastatic castration resistant prostate cancer) ที่มีการกระจายไปที่กระดูก
2. มีค่าการทำงานของไตที่ดี โดย creatinine clearance > 60 mL/min กรณีที่ creatinine clearance > 60 mL/min ต้องมีการลดขนาดยา และห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance < 30 mL/min

**ยาที่ใช้ในการรักษา:** ยา zoledronic acid 4 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 สัปดาห์ ใช้ไม่เกิน 2 ปี

#### ข้อแนะนำในการใช้ยา

1. แนะนำการตรวจแคลเซียมในเลือดต้องทำก่อนและแก้ไขให้อยู่ในภาวะปกติก่อนการให้ zoledronic acid มีการตรวจติดตามค่า serum calcium และให้ calcium supplement ระหว่างใช้ยา
2. แนะนำการตรวจทางทันตกรรม ต้องทำก่อนและให้การรักษาทางทันตกรรมที่ผิดปกติ ก่อนการบริหารยา zoledronic acid และต้องมีการตรวจติดตามกับทันตแพทย์ เป็นประจำทุก 3-6 เดือน ระหว่างได้ รับยา

### ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced Disease)

การรักษาผู้ป่วยมีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced) ได้แก่ Stage C - T4, N1 หรือ M1 ขึ้นไป ซึ่งมีการลุกลามออกไปนอกต่อมลูกหมาก พิจารณาใช้รังสีรักษาเพิ่มเติมจากการรักษาแบบการลด hormone เพศชาย Androgen deprivation therapy และ การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหรือยา hormone therapy ชนิดใหม่

Protocol 1 การใช้ยา LHRH agonist ร่วมกับการฉายรังสีแบบ definite radiotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1*	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 2 cycles
2**	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 8 cycles

**\*ข้อบ่งชี้**

- ใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT2b ถึง cT2c ตาม TNM staging system หรือมีค่า Gleason score เท่ากับ 7 หรือมีค่า serum PSA เท่ากับ 10-20 ng/ml อย่างไม่อย่างหนึ่ง
- \*\* ข้อบ่งชี้ ใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงสูง (High-risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT3a ตาม TNM staging system หรือมีค่า Gleason score เท่ากับ 8-10 หรือมีค่า serum PSA มากกว่า 20 ng/ml อย่างไม่อย่างหนึ่ง หรือผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มมีความเสี่ยงสูงมาก (Very high risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT3b ถึง cT4 และในกรณีที่ผู้ป่วยมี Symptomatic Metastasis unfit for Surgery

Protocol ที่ 2 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายภายหลังการรักษา salvage radiotherapy

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> / day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 2 cycles ให้เป็นการรักษาเสริม ภายหลังจากการรักษา salvage radiotherapy กรณีที่โรคกำเริบ มี biological failure หลังการรักษา radical prostatectomy

Protocol ที่ 3 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	กลุ่มยาฮอร์โมน/ชื่อยา	ข้อบ่งชี้	ความถี่	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/day)	จำนวนที่ใช้รวม (mg/visit)
1	Antiandrogen / flutamide	1.biochemical failure after castration ระยะเวลาในการใช้ until progression 2.ใช้ร่วมกับ LHRH agonist ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์	1 tab TID	250 mg/ tab per oral	750	ให้การรักษาก่อนโรคกำเริบ Maximum ≤ 63,000 mg/ visit (90 days / visit)
2	Antiandrogen/ bicalutamide	3. ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้	1 tab daily	50 mg/ tab per oral	50 mg	ให้การรักษาก่อนโรคกำเริบ Maximum ≤ 4500 mg/ visit (90 days / visit)
3	Ketoconazole	ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้	800-1,200 mg/day	200 mg/ tab per oral	800-1,200 mg/day	ให้การรักษาก่อนโรคกำเริบ
3	LHRH agonist/ Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone)	ให้เพียง 1 dose แรก ก่อนการผ่าตัด orchiectomy	every 3 months * ให้เพียง 1 dose	11.25 mg SC or IM		ให้เพียง 1 dose
4	LHRH agonist/ Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard)			22.5 mg SC or IM		
5	LHRH agonist/ Triprorelin vial 11.25 mg (Diphereline)			11.25 mg SC or IM		

**Protocol ที่ 4 การให้ยาเคมีบำบัดรักษาใน metastatic Castration sensitive prostate cancer (m1CSPC) กลุ่ม high volume**

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1	Docetaxel	Q 21 day	Docetaxel	60-75 mg/m <sup>2</sup> IV	60-75	1	6	360-450 ให้การรักษา 6 รอบ

**Protocol ที่ 5 การให้ยาเคมีบำบัดรักษาใน metastatic castration resistant prostate cancer (m1CRPC)**

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
<b>การรักษาลำดับที่ 1</b>								
1	Docetaxel	Q 21 day	Docetaxel ใช้คู่กับ prednisolone 5-10 mg/day	60-75 mg/m <sup>2</sup> IV	60-75	1	6-10	Maximum ≤ 6000-7500 mg ให้การรักษา 6-10 รอบ
<b>การให้ยาป้องกันการเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการกระจายของมะเร็งมาที่กระดูก SRE</b>								
1	Zoledronic acid	Q 3 months	zoledronic acid	4 mg IV ทุก 3 เดือน	4 mg	1	8	Maximum ≤ 32 mg การรักษาไม่เกิน 2 ปี