

หลักการในการใช้รังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด

รศ.นพ.วิชาญ หล่อวิทยา

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดก็เพื่อให้มีผลต่อเซลล์มะเร็งมากขึ้น และในขณะเดียวกันผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติก็ไม่ควรจะมากเกินไป นิยมใช้ในมะเร็งหลายชนิด เหตุผลที่ต้องใช้การรักษาแบบนี้

1. เพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่
2. เพื่อลดอัตราการกระจายของโรคมะเร็ง
3. เพื่อเพิ่มอัตราการอยู่รอด

กลไกและปฏิกิริยาของการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

Steel⁽¹⁾ ได้อธิบายกลไกของการให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดไว้ 4 ข้อ คือ

1. การทำงานของยาเคมีบำบัด และรังสีรักษาที่แตกต่างกัน (Spatial cooperation)
2. ผลข้างเคียงที่ไม่เหมือนกัน ระหว่างยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา (Independence of toxicities)
3. การเพิ่มผลของการตอบสนองในก้อนมะเร็ง (Enhancement of tumor response)
4. การป้องกันผลข้างเคียงในเนื้อเยื่อปกติ (Protection from adverse effects on normal tissue)

การทำงานของยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาที่แตกต่างกัน

รังสีรักษาและยาเคมีบำบัดจะมีผลต่อมะเร็งต่างกัน คือ รังสีรักษาจะช่วยทำลายมะเร็งบริเวณที่มีก้อนขนาดใหญ่ หรือบริเวณที่ยาเข้าได้ไม่ดี เช่น บริเวณระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น ส่วนยาเคมีบำบัดจะช่วยทำลายมะเร็งที่กระจายไปส่วนอื่นของร่างกาย ในทางคลินิกมีหลายโรคที่เป็นตัวอย่างของการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดแบบนี้ เช่น Wilm's tumor, Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, Acute lymphocytic leukemia, Small cell lung cancer เป็นต้น

ผลข้างเคียงที่แตกต่างหรือคล้ายคลึงกันระหว่างยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

ผลข้างเคียงของรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดอาจจะเหมือนกันหรือแตกต่างกัน ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของการรักษาทั้งสองวิธีจึงมีความสำคัญอย่างมากที่จะรวมทั้งสองวิธีในการรักษาผู้ป่วย เพราะฉะนั้นเวลาเลือกยาเคมีบำบัดที่จะใช้ร่วมกับรังสีรักษาจึงต้องระวังไม่ให้มีการเพิ่มผลข้างเคียงในเนื้อเยื่อปกติ เช่น ยา Doxorubicin มีผลข้างเคียงต่อหัวใจ ดังนั้น เมื่อให้ Doxorubicin แก่ผู้ป่วย ก็ควรจะระวังไม่ให้รังสีรักษาที่บริเวณหัวใจ, ยา Bleomycin มีผลข้างเคียงต่อปอด การให้รังสีที่ปอด

ร่วมกับยา Bleomycin อาจทำให้เกิดผลเสียต่อปอด, การให้รังสีรักษาในช่องท้องก็ต้องระมัดระวังไม่ให้บริเวณไต ถ้ามีการใช้ยา Cisplatin เป็นต้น

การเพิ่มผลของการตอบสนองในก้อนมะเร็ง

ปกติแล้วคำว่า Enhancement หมายถึง การที่ผลของการให้รังสีรักษาควกับยาเคมีบำบัดมีผลต่อก้อนมะเร็งหรือเนื้อเยื่อปกติกว่าให้การให้รังสีหรือยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียวสามารถให้คำอธิบายง่ายๆ ดังนี้คือ

Synergism เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น $2+1 = 4$

Additive เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น $2+1 = 3$

Subadditive เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น $2+1 = 2.5$

Interference เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น $2+1 = 1.5$

Antagonism เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น $2+1 = 0.5$

ยาเคมีบำบัดหรือสารเคมีบางอย่างอาจจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีรักษาและรังสีรักษาก็อาจทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อยาเคมีบำบัดมากขึ้น ยาเคมีบำบัดหรือสารเคมีที่ว่านี้ อาจจะไม่มียาผลฆ่าเซลล์โดยตรง เช่น misonidazole ฯลฯ หรือ อาจเป็นยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งด้วย เช่น Hydroxyurea, 5-FU, Bleomycin, Cisplatin, Mitomycin C ฯลฯ ซึ่งยาหรือสารเคมีเหล่านี้จะไปเปลี่ยนลักษณะของเซลล์ Survival curve หรือเปลี่ยนแปลงความสามารถของเซลล์ในการซ่อมแซมตัวเอง (Repair damage) หลังจากถูกเซลล์มะเร็งได้รับรังสียาเคมีบำบัดบางตัวมีฤทธิ์คล้ายๆ รังสีรักษาคือทำให้เกิด ความเสียหายต่อ DNA เช่น

Cisplatin ซึ่งจะไปเพิ่ม จำนวนของ DNA strand break ที่เกิดจากรังสีรักษา โดย Cisplatin ไปเปลี่ยน Single strand break (SSB) ของ DNA จากรังสีรักษาให้เป็น Double strand break (DSB) ทำให้ผลในการฆ่าเซลล์ดีขึ้น ดังนั้นวิธีการให้ยาเคมีบำบัดหรือสารเคมีร่วมกับรังสีรักษา จึงมีความสำคัญว่าจะให้ก่อน, หลังหรือระหว่างฉายรังสี

การป้องกันผลข้างเคียงในเนื้อเยื่อปกติ

การป้องกันผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติ มียาบางตัวเช่น Amifostine⁽²⁾ สามารถใช้ในการป้องกัน ผลข้างเคียงของรังสีรักษาหรือยาเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติ เช่นใช้ในการป้องกันการทำลายต่อมน้ำลายของรังสีรักษา หรือใช้ในการป้องกันผลข้างเคียงต่อไตของยากลุ่ม cisplatin เป็นต้น

Radiosensitizer ที่ดีและสมบูรณ์แบบ

โดยทฤษฎีแล้วสารที่จะช่วยเพิ่มผลรังสีรักษาควรจะมีผลโดยตรงต่อเซลล์มะเร็ง แต่ไม่มีผลต่อเซลล์ปกติและสารเหล่านี้ควรจะสามารถเข้าไปในก้อนมะเร็งได้ดีในเวลาที่เหมาะสมที่จะทำลายเซลล์มะเร็งพร้อมกับรังสี ยาเคมีบำบัดหลายชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกันในการเป็น Sensitizer เช่น

1. การทำลาย DNA ตั้งแต่เริ่มต้นก็อาจจะช่วยให้ผลของรังสีรักษาดีขึ้น เช่น ยาเคมีบำบัดพวก Halogenated pyrimidines⁽³⁾
2. ยาเคมีบำบัดที่สามารถไปขัดขวางการซ่อมแซมของ DNA ที่โดนทำลาย โดยรังสีรักษา เช่น ยาในกลุ่ม Platinum⁽⁴⁾
3. เนื่องจากเซลล์มีความไวต่อรังสีไม่เท่ากัน แล้วแต่ว่าอยู่ในระยะไหนของ cell cycle ในช่วงที่ได้รับรังสีในเซลล์

มะเร็งในมนุษย์ช่วง G2M เป็นระยะที่มีความไวต่อรังสีสูงสุด ดังนั้นยาที่สามารถยับยั้งให้เซลล์อยู่ในระยะ G2M ได้มาก ก็น่าจะทำให้เกิดการฆ่าเซลล์ได้มาก ยาในกลุ่มนี้มีตัวอย่างเช่น กลุ่มTaxanes⁽⁵⁾

กลไกปฏิกิริยาของการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

โดยทั่วไปเรายังไม่ทราบแน่นอนถึงกลไกในการทำงานร่วมกันของยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา เช่นทั้งรังสีรักษาและ Alkylating agents สามารถฆ่าเซลล์ใน phase ใดก็ได้ของ cell cycle แต่ประสิทธิภาพอาจจะสูงกว่าในบาง phase ยาบางตัวอาจจะเป็น phase specific เช่น Vincristine ซึ่งเป็น S-phase specific เพราะมันจะทำลายการสร้าง spindle ของเซลล์ขณะแบ่งตัว

มีการอธิบายหลายอย่างเกี่ยวกับกลไกของปฏิกิริยาระหว่างยาเคมีบำบัดกับรังสีรักษา คือ

■ การเปลี่ยนแปลง Slope ของ Dose response curve

■ การลดหรือหยุดการซ่อมแซมของเซลล์ที่มี Sublethal damage (SLD) หรือ potentially lethal damage (PLD) จากการศึกษาพบว่ามียาหลายตัว เช่น Cisplatin, Doxorubicin, Topoisomerase I inhibitor (Irinotecan) สามารถ ยับยั้งการซ่อมแซมเซลล์ที่มี Potentially lethal damage ที่เกิดจากรังสี

■ เกิดการเปลี่ยนแปลง Kinetics ของเซลล์ ทำให้เซลล์อยู่ในระยะที่ไวต่อรังสีมากขึ้น โดยทั่วไปรังสีรักษาจะได้ผลดีต่อเซลล์ที่อยู่ในระยะ Mitotic phase และระยะเริ่มต้นของ S-phase ยาเคมีบำบัดหลายตัวเช่น 5-FU, Methotrexate, Vinca alkaloids และ Bleomycin ซึ่งเมื่อใช้ร่วมกับรังสีรักษา

ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ Kinetics ของเซลล์ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจน เช่น ในการใช้ยา Hydroxyurea ในมะเร็งปากมดลูก โดยที่ Hydroxyurea จะฆ่าเซลล์ในระยะ S-phase ทำให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์แบบ Synchronization และเกิดการยับยั้งการเคลื่อนของระยะ S/G1 ของเซลล์ทำให้เซลล์ส่วนมากเข้ามาอยู่ในระยะ M phase ซึ่งเป็นระยะที่ไวต่อรังสี

■ เกิดการลดขนาดของก้อนมะเร็ง ทำให้เลือดเข้าไปเลี้ยงที่อยู่น้อยลง เซลล์ได้ดีขึ้นทำให้มี Re-oxygenation ช่วยเพิ่มความไวของเซลล์ต่อรังสีและยาเคมีบำบัด

■ การใช้ยาเคมีบำบัดที่มีผลโดยตรงต่อ Hypoxic cell พบว่า Mitomycin C และ Cisplatin สามารถทำให้เกิดผลของรังสีเพิ่มขึ้นในเซลล์ที่ขาดออกซิเจน ซึ่งจะเห็นได้ว่า Cisplatin, Mitomycin C เป็นยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ร่วมกับรังสีรักษา มีรายงานจาก Meta-analysis โดยใช้ Hypoxic cell radiosensitizers เช่น Nimorazole ซึ่งอาจจะสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดในมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งแหวู คอ จมูก⁽⁶⁾ และยังพบว่ายาเคมีบำบัดที่เป็น Bioreductive agents เช่น Mitomycin C, Porfiromycin, Tirapazamine เป็นสารซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์ซึ่งขาดออกซิเจนมีความไวต่อรังสีมากขึ้น ยาเคมีบำบัดเหล่านี้ได้มีการใช้กับผู้ป่วยร่วมกับรังสีรักษาได้ผลดี เช่นรายงานจาก Lorvidhaya และคณะ⁽⁷⁾ ในมะเร็งปากมดลูก

■ การเปลี่ยนแปลงของการเกิด Apoptosis

Apoptosis เป็นขบวนการต่อเนื่องภายในเซลล์ซึ่งทำให้เกิดการตายของเซลล์ยืนส์ที่มีความสำคัญของการเกิด Apoptosis คือ p53 และ Bcl-2 โดยปกติถ้ามี p53 ในเซลล์เมื่อให้ยาพวก Doxoru-

bicin, Etoposide, 5-FU, Taxanes และรังสีรักษา ก็อาจจะทำให้เซลล์เกิดการติดต่อยาเคมีบำบัดหรือ เซลล์ก็จะตายได้ โดยการเกิด Apoptosis ในขณะ รังสีรักษาได้ เดียวกันถ้าไม่มี p53 หรือมีความผิดปกติของ p53

ตารางที่ 1 ยาเคมีบำบัดที่ช่วยยว่รวมกับรังสีรักษา

ยาเคมีบำบัด	กลไกการทำงาน	กลไกในการเพิ่มผลรังสี	ชนิดของมะเร็ง ที่ใช้บ่อย	ผลข้างเคียงที่สำคัญ
5-Fluorouracil	รวมกับ Thymidylate Synthetase ขัดขวาง การสังเคราะห์ DNA	ขัดขวางการซ่อมแซม SLD	- มะเร็งทางเดินอาหาร - มะเร็ง หู คอ จมูก - มะเร็งปากมดลูก - ฯลฯ	- ท้องร่วง - กดไขกระดูก - mucositis
Cisplatin Carboplatin, Oxaliplatin	มี Crosslink กับ DNA bases ทำให้มีผลขัดขวาง การสังเคราะห์ DNA	ขัดขวางการซ่อมแซม PLD และ SLD	- มะเร็งหู คอ จมูก - มะเร็งปากมดลูก - มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ - มะเร็งปอด - ฯลฯ	- ไต - คลื่นไส้, อาเจียน - ประสาท ส่วนปลาย
Mitomycin C	มี Corsslink กับ DNA bases ทำให้มีผลขัดขวาง การสังเคราะห์ DNA	เพิ่มความไวของรังสีใน เซลล์ซึ่งขาดออกซิเจน	- มะเร็งแถว Anus - มะเร็ง Vulvar - ฯลฯ	- กดไขกระดูก
Hydroxyurea	ขัดขวาง Ribo nucleotide reductase ระหว่างที่มีการ สังเคราะห์ DNA	เพิ่มการฆ่าเซลล์ใน ระยะ S-phase ซึ่งเป็น ระยะที่ติดต่อรังสี	- มะเร็งหู คอ จมูก - มะเร็งปากมดลูก - ฯลฯ	- กดไขกระดูก
Taxane	ขัดขวางไม่ให้ Microtubule ทำหน้าที่ได้ในระหว่าง InterphaseและMitosis	ทำให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์เข้าระยะ G2/M ซึ่งเป็นระยะที่ไวต่อรังสี	- มะเร็งเต้านม - มะเร็งหู คอ จมูก - มะเร็งปอด - มะเร็งปากมดลูก - ฯลฯ	- กดไขกระดูก - ประสาทส่วนปลาย
Camptothecin (Topotecan, Irinotecan)	ขัดขวาง Topoisomerase I ระหว่างที่มีการ สังเคราะห์ DNA	ขัดขวางการซ่อมแซม SLD และ PLD และช่วยเพิ่มผลของรังสี โดยทำให้เกิดการตาย ของเซลล์แบบApoptosis	- มะเร็งลำไส้ - ฯลฯ	- กดไขกระดูก - ท้องร่วง

การให้รังสีรักษากับยาเคมีบำบัดร่วมกันจะขึ้นอยู่กับหลายองค์ประกอบ เช่น

1. ชนิดของมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติในบริเวณใกล้เคียง
2. ชนิดของยาเคมีบำบัด
3. ขนาดของยาเคมีบำบัด, วิธีการให้, และ ระยะเวลาที่ให้ร่วมกับรังสี
4. ปริมาณรังสีและวิธีการให้

1. ชนิดของมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติ

โดยปกติผล Enhancement จะเกิดต่อมะเร็งได้ก็ต่อเมื่อยาเคมีบำบัด มีผลโดยตรงต่อเซลล์มะเร็งด้วย แต่ในขณะเดียวกันยาบางตัวอาจจะเพิ่มประสิทธิภาพของรังสี (Enhancement) ต่อเนื้อเยื่อปกติได้ เช่น Cyclophosphamide ต่อกระดูกไขสันหลัง, Doxorubicin ต่อหัวใจ, Bleomycin ต่อปอด และ Cisplatin ต่อไต เป็นต้น ทำให้ต้องระมัดระวังในการให้รังสีรักษาในบริเวณดังกล่าวด้วย

2. ชนิดของยาเคมีบำบัด

มีความสำคัญมาก เช่น ยาจำพวก DNA-binding antibiotics เช่น Dactinomycin ไม่ค่อยเพิ่มผลรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติชนิดอื่น ยกเว้นผิวหนังและลำไส้เล็ก ส่วนยาที่ขึ้นอยู่กับเซลล์ cycle หรือ phase เช่น Methotrexate, 5-FU, Vincristine, และ Hydroxyurea จะทำให้เกิดการเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีในเนื้อเยื่อปกติที่มีการแบ่งตัวสูง

3. ขนาดของยาเคมีบำบัด, วิธีการให้และระยะเวลาที่ให้ร่วมกับรังสี

โดยทั่วไปผลต่อเนื้อเยื่อปกติและมะเร็งจะเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณของยาเคมีบำบัดและบาง

ครั้งนอกจากเพิ่มความเข้มข้นแล้ว อาจจะต้องใช้เวลาเพิ่มขึ้นด้วย ในการให้รังสีร่วมกับยา 5-FU ผลการเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา 5-FU และระยะเวลาที่ให้โดยการเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีจะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อได้รับยาติดต่อกันนานๆ (continuous infusion) มากกว่าการให้ครั้งเดียวแบบ Bolus

4. ปริมาณและวิธีการให้รังสี

ปริมาณรังสียิ่งมากผลข้างเคียงก็มากขึ้น วิธีการให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก็มีอิทธิพลทำให้เกิดผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน

สรุปแล้วเป้าหมายของการใช้รังสีร่วมกับยา คือ ทำให้มีผลการรักษาที่ดีขึ้น ผลข้างเคียงไม่ควรจะมากขึ้นตามทฤษฎีแล้วการเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีที่เกิดควรเป็นชนิดที่รวมผลของรังสีกับยาเคมีบำบัดด้วยกัน (Supraadditive) ในก้อนมะเร็งแต่ไม่เกิดในเนื้อเยื่อปกติ แต่ในทางปฏิบัติแล้วจะเกิดแบบดังกล่าวได้ยาก

Molecular targeted agents ร่วมกับรังสีรักษา

ในปัจจุบันมีสิ่งใหม่ๆ เกิดขึ้นมากมายที่อาจจะมาช่วยในการให้รังสีรักษาได้ผลดีขึ้นในการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยไม่มีผลต่อเนื้อเยื่อปกติตัวอย่างเช่น

1. P53 ซึ่งเป็น Tumor suppressor gene ที่มีบทบาทสำคัญมากเพราะ P53 เป็นเสมือนตัวทำให้เกิดความสมดุลระหว่างการเกิด Apoptosis และการควบคุม Cell cycle ซึ่งปกติแล้วเซลล์จะหยุดในระยะ G1 เพื่อจะทำการซ่อมแซม DNA ที่เสียหาย แต่ถ้าเป็นมากก็จะเกิดปรากฏการณ์ Programmed cell Death หรือ Apoptosis โดยมี P53 เป็นตัวสำคัญในกระบวนการเหล่านี้ P53 ที่มีหน้าที่

เปลี่ยนแปลงไป อาจจะทำให้มะเร็งโตได้เร็วขึ้น ดังนั้นการใช้ P53 ในการรักษาแบบใหม่ "gene therapy" จึงได้รับความสนใจ⁽⁸⁾

2. Cyclo-oxygenase (COX-2) เป็นยาพวก Non-steroidal anti-inflammatory เช่น Celebrex ซึ่งพบว่ามีผลต่อเซลล์มะเร็ง การให้ยาเหล่านี้ร่วมกับรังสีรักษา ทำให้เกิด Enhancement factor สูงขึ้นถึง 1.4⁽⁹⁾

3. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ปกติ EGFR เป็น Receptor Protein kinases (C-erbB1) ตัวอย่างที่เห็นชัดเจนก็คือการใช้ Monoclonal Antibody ชื่อ C225 ERBITUX ในการป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์และใช้ร่วมกับรังสีได้ผลดี⁽¹⁰⁾

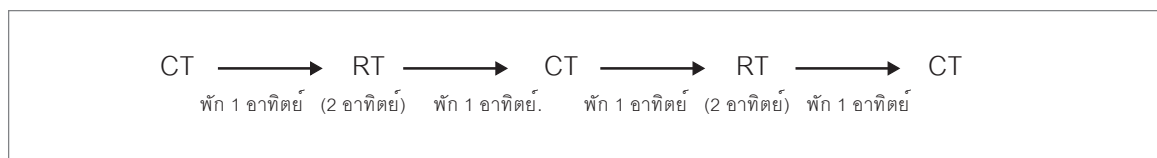
4. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าก่อนมะเร็งต้องการเลือดมาหล่อเลี้ยง ดังนั้นการสร้างหลอดเลือดใหม่เข้าไปยังก้อนมะเร็งจึงมีความสำคัญ VEGF receptor ที่ถูกยับยั้งโดยสารตัวใหม่ร่วมกับรังสีรักษาจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นในหลอดทดลอง⁽¹¹⁾ จึงเริ่มมีการทดลองใช้ในทางคลินิกมากขึ้น

วิธีการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

1. **Concurrent** เป็นการให้ยาเคมีบำบัดและรังสีด้วยกันตั้งแต่เริ่มการรักษา ผลดีก็คือทำให้การรักษาไม่ล่าช้า และอาจจะมีผลดีต่อการรักษา เพราะมีการเพิ่มผลรังสีต่อมะเร็งโดยให้ยาและรังสีด้วยกัน แต่มีข้อเสียที่อาจมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น มีการใช้แบบนี้ได้ผลในหลายโรค เช่น มะเร็งบริเวณปากทวารหนัก, มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งปอดบางชนิด มะเร็งบริเวณ หู คอ จมูก เป็นต้น

2. **Sequential** เป็นการให้การรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งก่อน แล้วตามด้วยอีกวิธีหนึ่ง เช่น ให้ยาเคมีบำบัดก่อน แล้วตามด้วยรังสีรักษาหรืออาจจะให้สลับกัน เช่น ให้ยาเคมีบำบัดตามด้วยรังสีและให้ยาเคมีบำบัดต่ออีก (Sandwich technique) ข้อดีของการให้แบบนี้ก็คือผลข้างเคียงจะไม่มากนัก มีการใช้ในหลายโรค เช่น Non-Hodgkin's lymphoma, มะเร็งเต้านม, มะเร็งปอดบางชนิด เป็นต้น

3. **Alternating** เป็นวิธีการให้ยาสลับกับรังสีรักษาเป็นช่วงๆ เพื่อจะลดข้อเสียและเพิ่มข้อดีบางอย่าง แต่การให้รังสีรักษาก็จะเป็นแบบ Split course เช่น 2000 cGy ทุก 2 อาทิตย์ สลับกับการให้ยาเป็นต้น เช่น



มีการใช้วิธีนี้ใน Small cell lung cancer และโรคอื่นๆ บ้าง แต่ไม่นิยมใช้ในสมัยนี้

ผลต่อเนื้อเยื่อปกติจากการให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

โดยทั่วไปเราทราบกันดีว่าการให้ปริมาณรังสีเพิ่มขึ้นจะทำให้ผลต่อเนื้อเยื่อปกติเพิ่มขึ้น และขณะเดียวกันการเปลี่ยนวิธีการให้รังสีรักษาก็มีส่วนเหมือนกัน เช่น

- Hypofractionation ทำให้ผลข้างเคียงระยะหลังๆ เพิ่มมากขึ้น

- Hyperfractionation ทำให้ผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันเพิ่มขึ้น แต่ผลข้างเคียงระยะหลังๆ ไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลง

การเพิ่มปริมาณรังสีโดยรวม ทำให้เพิ่มผลข้างเคียงทั้งระยะเฉียบพลันและระยะหลังเพิ่มขึ้น

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ถ้าให้พร้อมๆ กันโดยเฉพาะวิธี Bolus จะพบว่าการเพิ่มของผลข้างเคียงเฉียบพลัน จากพวก Proliferative tissue มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบ infusion ตลอดเวลา เช่น 5-FU infusion หรือแบบรับประทานตลอดการฉายแสง เช่น Capecitabine โดยจะพบว่าผลข้างเคียงเฉียบพลันจะไม่รุนแรงมากและอาจทำให้รังสีรักษามีผลต่อก่อนมะเร็งมากขึ้น

แต่ที่ต้องระวังก็คือ รังสีรักษาสามารถมีผลต่อเนื้อเยื่อได้ระยะยาวนาน ตัวอย่างเช่น การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาในโรค Hodgkin's disease ทำให้เกิดผลข้างเคียงระยะหลังโดยเกิดมะเร็งชนิดอื่นเพิ่มขึ้นมา ตัวอย่างของการเกิดผลข้างเคียงในอวัยวะที่สำคัญ จากการให้ยาเคมีบำบัดควบกับ รังสีรักษา

หัวใจ สามารถเกิด Cardiomyopathy, Ischemic หรือ Infarction จากยาเคมีบำบัดพวก Doxorubicin, Mitomycin C, Carmustine, 5-FU

ไขกระดูก ทำให้เม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดต่ำลง เกิดจากยาเคมีบำบัดแทบทุกชนิด ยกเว้น Bleomycin, vincristine, 5-FU แบบ infusion หรือ UFT, Capecitabine

ไต ทำให้เกิด Tubular damage ซึ่งอาจจะเกิดจากยาพวก Cisplatin, Carmustine, Methotrexate ที่ปริมาณสูงๆ

ปอด ทำให้เกิด Pneumonitis หรือ fibrosis เช่น Bleomycin, Carmustine, Mitomycin C, Cyclophosphamide, Taxanes

ลำไส้ ทำให้เกิด Esophagitis, enteritis เช่น Cyclophosphamide, Doxorubicin, 5-FU, Taxanes, Cisplatin, Gemcitabine

ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิด

Encephalopathy, necrotizing leukoencephalopathy เช่นการใช้ Intrathecal Methotrexate, หรือรังสีรักษาร่วมกับ Procarbazine, Carmustine, Cisplatin

ไขสันหลังและเส้นประสาท

ทำให้เกิด Peripheral neuropathies เช่นยาพวก Vinca Alkaloids, Cisplatin, Etoposide และ Taxanes

วิธีทำให้ผลข้างเคียงของการให้ยาเคมีบำบัด ควบกับรังสีรักษาลดลง

การที่จะให้ผลข้างเคียงลดลงสามารถทำได้หลายวิธี เช่น

รังสีรักษา - ไม่ควรให้รังสีรักษาบริเวณกว้างเกินไป ถ้าเป็นไปได้ควรให้รังสีรักษาเฉพาะในบริเวณที่เป็นก่อนมะเร็งที่เห็นชัดเจนอาจจะไม่จำเป็นต้องรวมบริเวณ Subclinical disease

ยาเคมีบำบัด - มักจะนิยมใช้ Infusion มากกว่า Bolus โดยเฉพาะในกรณีของการใช้ 5-FU หรือยาขับประทุกัน
- ยาที่เป็น cell cycle - dependent มักทำให้เกิดผลข้างเคียงมากใน Acute responding tissue เช่น ผิวหนังหรือ mucous membrane ยาพวกนี้ได้แก่ Alkylating agents, cisplatin, 5-FU, เช่น capecitabine, Bleomycin ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่นิยมมากกว่าพวก Cell cycle-independent เพราะผลข้างเคียงมักจะเป็นระยะสั้นและกลับคืนสู่สภาพปกติได้

เมื่อจำเป็นต้องให้รังสีบริเวณฉายอวัยวะสำคัญการให้ยาเคมีบำบัดก็ต้องระวังเพราะอาจจะออกฤทธิ์ในบริเวณนั้นด้วย เช่น

Vincristine ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณประสาทส่วนปลาย

Anthracycline ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณหัวใจ

Cisplatin ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณไต

Bleomycin ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณปอด

โดยทั่วไปเมื่อมีการคิดวิธีให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด รังสีรักษา มักจะคงที่หรืออาจจะลดปริมาณรังสีลงเล็กน้อย แต่ปริมาณของยาเคมีบำบัดจะเปลี่ยนไป เช่น Cisplatin, Carboplatin จากทุกๆ 3 อาทิตย์ มาเป็นทุกอาทิตย์ โดยลดขนาดของการศึกษาแรกๆ ในการรักษามะเร็ง โดยใช้ยาเคมีบำบัดควบกับรังสีรักษา อาจจะต้องใช้วิธีเพิ่มปริมาณยาขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งผู้ป่วยมีผลข้างเคียงมากก็จะหยุด (Escalating dose method) แล้วค่อยมาหาปริมาณยาที่เหมาะสมจะใช้โดยมีผลข้างเคียงไม่มากนัก เช่นในการศึกษาการใช้ยา Capecitabine ควบกับรังสีรักษาในมะเร็งลำไส้ส่วนปลายในประเทศไทย⁽¹²⁾

1. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy : the concept of additivity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979 Jan ; 5(1): 85-91.
2. Lindegaard J C, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? Radiother Oncol 2000;57 (2):113-118.
3. Kinsella TJ, Dobson PP, Mitchell JB, et al. Enhancement of X ray induced DNA damage by pre-treatment with halogenated pyrimidine analogs. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(5): 733-739.
4. Dolling JA, Boreham DR, Brown DL, et al. Modulation of radiation-induced strand break repair by cisplatin in mammalian cells. Int J Radiat Biol Oncol Phys 1998; 74(1):61-69.
5. Milas L, Milas MM, Mason KA. Combination of taxanes with radiation: preclinical studies. Semin Radiat Oncol 1999;9(2 Suppl) :12-26.
6. Overgaard J, Horsman MR : Modification of hypoxia-induced radioresistance in cancers by the use of oxygen and sensitizer. Semin Radiat Oncol. 1996;6:10
7. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-Fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: A randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1226-1232.
8. Schuler M, Herrmann R, De Greve JL, et al. Adenovirus-mediated wild-type P53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001;19(6):2513-2520.
9. Petersen C, Petersen S, Milas L, et al. Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. Clin Cancer Res 2000;6(6):2513-2520.
10. Rao GS, Murray S, Ethier SP. Radiosensitization of human breast cancer cells by a novel ErbB family receptor tyrosinekinase inhibitor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(5): 1519-1528.
11. Geng L, Donnelly E, McMahon G, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. Cancer Res 2001;61(6): 2413-2419.
12. Veerasarn V, Phromratanapongse P, Lorvidhaya V, et al. Preoperative capecitabine with pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer (Phase I trial). J Med Assoc Thai 2006;89(11):1874-1884.

