



วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 17 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2554

ISSN 0859-2616



รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธ์ วุฒิพฤกษ์

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology



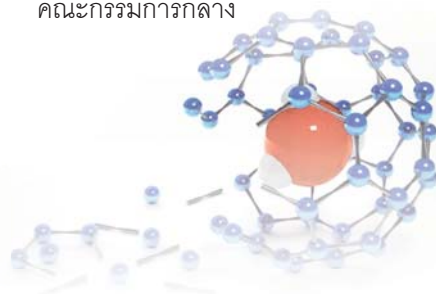
สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ปี 2553-2555

รายชื่อคณะกรรมการ

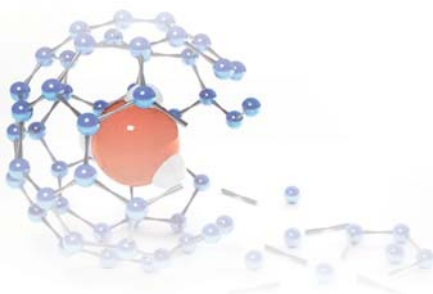
รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)นายแพทย์ ประมุข	พรมรัตน์วงศ์	นายกสมาคม
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	อุปนายก
พันเอกนายแพทย์ ชนวิธน์	เทชะวิบูล	เลขาธิการ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์	พึงรัศมี	รองเลขาธิการฝ่ายวิชาชีพ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	รองเลขาธิการฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา	โชติเลอศักดิ์	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ	ชิตาพนารักษ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์	เยี่ยมวนานนทชัย	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทน์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
นาวาอากาศโทแพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี	กฤดากร	ปฎิคม
นายแพทย์ ธนุต์	กัวยเจริญพานิชก	ผู้ช่วยปฎิคม
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะ	โพชนกุล	เหรียญก
ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช	เทพมงคล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล	สุขธมยา	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง สายพิน	ตั้งศรีชัย	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล	อัสวเมธา	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย	ครุสันธิ์	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ	แดงประเสริฐ	คณะกรรมการกลาง
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ	ประทีปะเสน	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ สมคิด	เพ็ญพัตนกุล	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ธนเดช	สินธุเสก	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวลิต	เลิศบุษยานุกุล	คณะกรรมการกลาง



ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
ปี 2553-2555

รายชื่อที่ปรึกษา

- | | |
|---|---------------|
| 1. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พิศมัย | อร่ามศรี |
| 2. ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน | อุณหนันท์ |
| 3. นายแพทย์ สิริศักดิ์ | ภูมิพัฒน์ |
| 4. ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี | ทั้งสุบุตร |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญโญ | กำภู ณ อยุธยา |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสุทธิ์ | วุฒิพฤษ |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์ | ฐิตะฐาน |
| 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร | รัชตะปิติ |
| 9. นายแพทย์ พิศิษฐ์ | ศิริสุข |
| 10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์ | โทณสิน |
| 11. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง | ไกรพิบูลย์ |
| 12. พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย | วิเศษศิริ |
| 13. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ | หล่อวิทยา |
| 14. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา | แสงรุจิ |
| 15. รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงแพทย์หญิง พรศรี | คิตชอบ |
| 16. นายแพทย์ ยงยุทธ | คงธนรัตน์ |
| 17. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ไรจน์รุ่ง | สุวรรณสุทธิ |



สารสนเทศสำหรับผู้เขียน

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความคิดเห็นทางวิชาการหรือแนวทางการรักษา ศึกษา ค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่
2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case Report) ซึ่งเป็นผลงานทางการศึกษา หรือวิจัยของผู้เขียนเองหรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ
3. บทฟื้นฟูทางวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง
4. ปกิณกะ (Miscellany) เป็นบทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ชักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทความอวสานที่ที่น่าสนใจ ลักษณะจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

◆ เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ หรืออยู่ในระหว่างการตีพิมพ์ในวารสารเล่มอื่น
2. บทความและนิพนธ์ต้นฉบับ รวมทั้งการแสดงความคิดเห็นทั้งหมดเป็นผู้เขียนเองทั้งสิ้น
3. คณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

◆ การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับควรพิมพ์หน้าเดียว อาจเป็นภาษาไทยหรืออังกฤษก็ได้ และขอให้ส่งแผ่น Diskette หรือแผ่น CD-R แนบมาด้วย โดยใช้โปรแกรม Microsoft Word ในการพิมพ์ ขนาดตัวหนังสือ 15 พอยต์
2. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย จะต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและอังกฤษ
3. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย บทฟื้นฟูวิชาการ จะต้องมีการอ้างอิง สำหรับข้อมูลอ้างอิงในบทความนั้น
4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขระดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องและเอกสารที่อ้างอิงในบทความนั้น

◆ วารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ รายชื่อผู้แต่ง ให้เริ่มจากนามสกุลเต็ม ชื่อย่อ ในกรณีที่มีมากกว่า 6 คนให้ใช้ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al. ซึ่งบทความ ชื่อวารสาร ให้ใช้คำย่อตาม Index Medicus ปี; ปีที่: หน้า

วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่ง ให้ใช้ชื่อ นามสกุลเต็ม และชื่อวารสารเต็ม

◆ หนังสือ

ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง พิมพ์ครั้งที่ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

การอ้างเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งในหนังสือ ให้เริ่มชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง In: ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

5. ตารางหรือรูปประกอบบทความควรชัดเจนและมีขนาดใหญ่พอสมควร รูปประกอบอาจบันทึกแยกไว้ใน File รูปประกอบ (ในสกุล TIFF/JPEG/EPS/PDF) หรือติดบนกระดาษแยกต่างหาก พร้อมกับคำบรรยายไว้ข้างใต้ ส่วนในเนื้อเรื่องให้เว้นที่ว่างและเขียนแจ้งกำหนดบริเวณที่ควรใส่ตารางหรือรูปที่ต้องการ

เนื้องมาจากปาก

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ์ วุฒิพิทักษ์

ชื่อ รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ์ วุฒิพิทักษ์

วัน/เดือน/ปีเกิด 14 ธันวาคม 2477

การศึกษา 2496 วิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2501 แพทยศาสตรบัณฑิต ศิริราช

2508 D.M.R.T London University England

2522 certificate on clinical chemotherapy Tata memorial hospital Bombay India

หน้าที่การทำงาน

2501 แพทย์ประจำบ้าน แผนกกุมาร รพ.ศิริราช

2502 แพทย์ประจำบ้าน แผนกรังสี รพ.ศิริราช

2503 อาจารย์โท แผนกรังสี รพ.ศิริราช

2512 อาจารย์เอก แผนกรังสี รพ.ศิริราช

2517 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แผนกรังสี รพ.ศิริราช

2521 รองศาสตราจารย์ แผนกรังสี รพ.ศิริราช

2536 หัวหน้าหน่วยรังสี รพ.ศิริราช

2538 เกษียณอายุออกจากราชการ แผนกรังสี

หน้าที่อื่นที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

กรรมการเลขานุการสถาบันมะเร็ง รพ.ศิริราช

กรรมการร่างโครงการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง กระทรวงสาธารณสุข

Executive committee of Asian Federation of Cancer Research and Control

ผลงานทางวิชาการบางส่วนที่ลงพิมพ์

วิสุทธิ์ วุฒิพิทักษ์ ผลการรักษามะเร็งหลอดอาหารด้วยรังสีลึก วารสารโรคมะเร็ง 1 : 1-7, 2520

วิสุทธิ์ วุฒิพิทักษ์ ผลการรักษามะเร็งเนื้องอกโพรงจมูกด้วยรังสีลึก วารสารโรคมะเร็ง 1 : 59-67 ; 2520

Visoot Vootiprux, Carcinoma nasopharynx A 24 years end result. Proceeding

Of AFOCC 3. Rd. Asian Cancer Conference. Manila Phillipines 1977

Visoot Vootiprux Analysis of cancer statistic, Cancer institute Siriraj hospital. The Medical Journal of Thailand. 59 : 162, 1976

Visoot Vootiprux Hepatocellular carcinoma, Result of radiation treatment.

Proceeding 4th Asian Cancer Conference 6-11 December 1980 Bombay India

วิสุทธิ์ วุฒิพิทักษ์ ผลการรักษามะเร็งปากมดลูก ด้วยรังสีลึก วารสารโรคมะเร็ง 4 : 141, 2521

วิสุทธิ์ วุฒิพิทักษ์ การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังชั้นลึกในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีลึก วารสารโรคมะเร็ง 5 : 257, 2522

วิสุทธิ วุฒิพิฤกษ์ ผลการรักษามะเร็งปากมดลูกชนิด Adenocarcinoma ด้วยรังสีลึก

วารสารโรคมะเร็ง 6 : 141, 2523

วิสุทธิ วุฒิพิฤกษ์ ผลการรักษามะเร็งตับด้วยรังสีลึก วารสารโรคมะเร็ง 6 : 86, 2523

Visoot Vootiprux Result of radiation therapy in cancer of uterine cervix.

Proceeding 3rd. Asian congress of Radiology. Singapore 28 October 1979

Visoot Vootiprux Combination of chemotherapy, radiotherapy and immune therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. Journal of the Medical Association of Thailand. 64 : 180-191. 1981

Visoot Vootiprux Phase II clinical trial Mitoxantone in patient with advance Nasopharyngeal Cancer. JCO : Jan 1 1993, 70-76

Visoot Vootiprux Report of clinical trial comparering cisplatinum and epiru Bicin follow by Radiation therapy versus radiotherapy alone in the treatment of patient with locoregional advance nasopharyngeal cancer Cancer : 89, 2270-2283, 1998

Visoot Vootiprux Prognosis impact of hemoglobin level on treatment out come in patient with Nasopharyngeal cancer treated with sequential chemotherapy or radiotherapy alone. Cancer : 101, 307-316. 2004

Visoot Vootiprux Long term survival after cisplatin base induction chemothe rapy and Radiotherapy for nasopharyngeal cancer; A pool data analysis of two phase III trial, JCO : 22, 1118-1124, 2006

Visoot Vootiprux Randomize trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy Followed by pelvic Radiation in locally advance cervical cancer. JCO. 13 : 444-451, 1955

Visoot Vootiprux Cancer incidence in Thailand 1988 – 1991

Visoot Vootiprux Cancer incidence in Thailand 1995 – 1997

Visoot Vootiprux Cancer registry siriraj hospital anauly from 1971 to 2007

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 17 ฉบับที่ 1 : มกราคม - มิถุนายน 2554
Vol. 17 No. 1 January - June 2011

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Content I



- 4 คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2553-2555
5 ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2553-2555
6 สารสนเทศสำหรับผู้เขียน
7 เนื่องมาจากปก
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ์ วุฒิพิทยกุล
- 13 ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการให้รังสีระยะใกล้ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วย
สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ชนิดที่มีขนาดเล็กที่ได้รับการรักษา ณ ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรค
มะเร็งจังหวัดลำปาง
ทัศนวรรณ อาษากิจ
- 25 การฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด 20 เกรย์ เปรียบเทียบกับ 30 เกรย์ ในผู้ป่วยมะเร็งลูกตามท
สมอง
ชวลิต หลักคี่ สมบัติ บุญขวาง
สุพรรณษา จันทร์สุริยา อารี พลศรีสุทธิกุล
ยุพิน จันอินทร์
- 34 Treatment Plan Evaluation by Radiobiological Model in Radiotherapy Treatment
Planning Computer
N. Chumsuwan, N. Chawapun,
I. Chitapanarux
- 37 Neurofi bromatosis type 2 Syndrome
พิมพ์ขวัญ กำเนิดสุกผล นันทา เลี้ยววิริยะกิจ
วิชาญ หล่อวิทยา วิมล สุขถมยา
- 49 แนวทางการดูแลรักษา โรคมะเร็งเต้านม แพร่กระจายสู่สมอง
พิมพ์ขวัญ กำเนิดสุกผล วิชาญ หล่อวิทยา อัมใจ ชิตาพนารักษ์
เอกสิทธิ์ ฐราวิชิตกุล วิมล สุขถมยา

Content II

- 65 **Review Article : Role of Cyberknife for spinal metastases**
Parmon Puddhikarant, MD
- 71 **การระบุยีนมะเร็งลำไส้ตรง โดยการวิเคราะห์ไมโครอาร์เรย์**
*นิภาพร ทิพย์มะณี สุคนธ์ ประสิทธิ์วัฒนเสรี จีรยุทธ ไชยจารุณิช
นิตา ขวพันธ์ ธเนศ ชิตาพนารักษ์ อัมใจ ชิตาพนารักษ์*
- 79 **Hypofractionation ในมะเร็งเต้านมที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี**
*พงศธร ศุภอรรถกร เทวินทร์ โชติชนประสิทธิ์
ธนุดม ก้วยเจริญพานิชก์ อัจฉริยาพร เสริมศรี
อัคราภรณ์ ศรีแก้ว*
- 86 **A Comparison between the Las Vegas and the PTW EPID QC PHANTOM® for portal imaging quality assurance**
Paranee Sahachjesdakul, M.Sc.
- 92 **Review Article : Human Papilloma Virus in Oropharyngeal Carcinoma**
*Pittaya Dankulchai, M.D., Kullathorn Thephamongkhon, M.D.,
Thong Narawiwat, M.D., Yaowalak Chansilpa, M.D.*
- 99 **Squamous cell carcinoma of the breast : a case report and review of the literature.**
ปิยะ ประทีปเสนา
- 106 **Prevalence of Hypothyroidism Following Radiotherapy of Nasopharyngeal Cancer Patients in Srinagarind Hospital between 1994 and 2007**
Srichai Krusun MD, Suphatcha Khiewvarn, MD.





วารสาร มะเร็งวิวัฒน์

เจ้าของ

สมาคมรังสีวิทยาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็ง
2. เพื่อแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นทางวิชาการ ด้านการแพทย์, การสาธารณสุข และวิทยาศาสตร์สุขภาพ ของประเทศไทย โดยเฉพาะด้านโรคมะเร็ง
3. เพื่อเผยแพร่และประชาสัมพันธ์ความรู้ทางวิชาการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
4. เพื่อเป็นวารสารเผยแพร่กิจกรรมของสมาคม รังสีวิทยาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

กำหนดออก

ปีละ 2 เล่ม ในเดือนมีนาคมและกันยายน

สำนักงานกองบรรณาธิการ

หน่วยรังสีวิทยาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทรศัพท์ 66-53-945456

โทรสาร 66-53-945491

E-mail : vsukthom@yahoo.com,

vsukthom@med.cmu.ac.th

Webpage : <http://www.Trastro.org>

ที่ปรึกษา

พิสมัย	อร่ามศรี	สายสงวน	อุณห์นันท
ศิริศักดิ์	ภูริพัฒน์	กวี	ทังสุบุตร
กัญญา	ณ อยุธยา	วิสุทธิ	วุฒิพฤกษ์
สุริย์	จิตะฐาน	ประภัสสร	รัชตะปิติ
พิศิษฐ์	ศิริสุข	อนันต์	โพนสิน
พวงทอง	ไกรพิบูลย์	เอกชัย	วิเศษศิริ
วิชาญ	หล่อวิทยา	สุพัตรา	แสงรุจิ
พรศรี	คิดชอบ	ยงยุทธ	คงนารัตน์
โรจน์รุ่ง	สุวรรณสุทธิ		

บรรณาธิการ

วิมล สุขธมยา

กองบรรณาธิการ

ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์	ประเสริฐ	เลิศลงวนสินชัย
ชนวิรัตน์	เทศะวิบูล	ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ
เต็มศักดิ์	พิงค์มณี	กาญจนา	โชติเลอศักดิ์
อัมใจ	ชิดาพนาภิรักษ์	นันทน์	สุนทรพงศ์
วิชรธร	มะลิกุล	ธนูรัตน์	กัญญาวิภาณี
ปิยะ	ประทีปเสนา	ไพรัช	เทพมงคล
ลักษณา	โพชนกุล	สายพิน	ตั้งศรีสวัสดิ์
นภดล	อัศวเมธา	ศรีชัย	คุรุสันต์
ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลวิ	สมใจ	แดงประเสริฐ
สมคิด	เพ็ญพอนกุล	ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์
ชวลิต	เลิศบุษยานุกุล		

ฝ่ายการตลาด

จุฑามาศ	สุนทรนันท	กัลยาณี	อ่อนธรรม
หทัยทิพย์	กอตทอง	ปรางทิพย์	แกมนิรัตน์
ศิริภา	แกมนิรัตน์	ขวัญชนก	กอตทอง

ฝ่ายศิลปกรรม

ประเทือง	เครือสุนทร	วสันต์	โสธรธรรมศิริ
จิรวัดน์	เล็กชม		

เพลท/แยกสี : SK กราฟฟิก

พิมพ์ที่ : โรงพิมพ์ พาวเวอร์ปริ้น

ดำเนินงานจัดทำโดย บริษัท แนวทางเศรษฐกิจ 2004 จำกัด

เลขที่ 7 อาคารพ-ณรงค์ ชั้น 7 ลาดพร้าว ซ.23

แขวงจันทราเกษม เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900

โทร. 0-2938-3207-9, 938-3345-7, 0-2938-3296 แฟกซ์ 0-2938-3297

E-mail : economicline@yahoo.com economicline@gmail.com

บรรณาธิการแถลง

วารสารฉบับนี้จะเผยแพร่พร้อมการประชุมใหญ่ทางวิชาการของสมาคมรังสีวิทยาและมะเร็งวิทยา ประจำปี 2554 ระหว่างวันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 ณ ดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี ปกของ "วารสารมะเร็งวิวัฒน์" ฉบับนี้ได้รับเกียรติจาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ วุฒิพฤกษ์ เป็นองค์ปาฐก ปาฐกถาเกียรติยศในการประชุมใหญ่ทางวิชาการปีนี้ ซึ่งเป็นอาจารย์อาวุโสที่มีความสำคัญ ดูรายละเอียดได้จากประวัติของท่าน

ผู้เข้าร่วมประชุมสามารถดูรายละเอียดของการประชุมรวมทั้งบทคัดย่อได้ใน supplement volume ของวารสารฉบับนี้

วารสารจะมีคุณภาพดีได้ จะต้องได้รับความร่วมมือจากท่านสมาชิกทุกท่าน ส่งบทความมาเผยแพร่ ทางคณะบรรณาธิการขอขอบพระคุณผู้สนับสนุนทุกท่าน และผู้มีอุปการคุณที่สนับสนุนการจัดพิมพ์วารสาร และหวังว่าจะได้รับการสนับสนุนตลอดไป

คณะบรรณาธิการ

ข้อความและข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการ และไม่ใช่มติเห็นของ สมาคมรังสีวิทยา และมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ด้วยการให้รังสีระยะใกล้ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60
ชนิดที่มีขนาดเล็กที่ได้รับการรักษา ณ ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดลำปาง

The preliminary results of High-Dose-Rate intracavitary brachytherapy with
small-sized cobalt-60 radioisotope in carcinoma of cervix uteri :
The first results of Thailand from Lampang regional cancer center.

พญ. ทศน์วรรณ อาษากิจ พบ.

T. Asakit, MD.

กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง

Lampang Cancer Center, Lampang, Thailand

ABSTRACT

Objective : to evaluate the treatment outcomes and gastrointestinal and genitourinary toxicity associated with Co-60 source in the high-dose-rate brachytherapy of cervical cancer.

Study design: Retrospective, descriptive study

Material and method : The data were retrospectively collected from medical records of women with stage I-III cervical cancer who received whole pelvic external beam radiotherapy followed by Co-60 source high-dose rate (HDR) brachytherapy from 1 December 2007 to 31 July 2010 at Lampang Cancer Center and were analyzed by using descriptive statistics. Toxicities were scored using Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 3.0.

Results : During the study period, 46 patients with cervical cancer were mean age 59.5 years. Twenty four patients (52.2%) were FIGO stage IIB, 14 patients (30.4%) were FIGO stage IIIB. They received 50 Gy in 25 fractions of pelvic external beam radiotherapy and 26.0 Gy in 4 fractions of HDR brachytherapy with Co-60 source. The median total treatment time was 56 days. The mean total BED (Gy10) for point A was 90.9 Gy (75.8-107.5), for rectum (BED Gy3) was 111.15 Gy (78.60-210.70) while that for bladder (BED Gy3) was 101.80 (76.80-171.80). Forty patients (95.6%) were classified complete response. The most common acute gastrointestinal toxicity was diarrhea (11 patients, 23.9%). One patient (2.2%) had grade 3 gastrointestinal toxicity while all others (10 patients, 21.7%) had $\leq$ grade 2 toxicity. The most common acute genitourinary toxicity was urinary frequency (9 patients, 19.5%). All of them had $\leq$ grade 2 toxicity. Six patients (13.0%) had late gastrointestinal toxicity (proctitis). One patient (2.2%) had grade 3 proctitis while others had only grade 1.

Conclusion : The results of this study have shown that pelvic external beam radiotherapy followed by HDR brachytherapy with Co-60 source is effective, with acceptable toxicities and might be comparable with other radioisotope. Further long-term follow-up or study should be performed.

Keywords : External beam radiotherapy, HDR brachytherapy, Co-60 source, cervical cancer, toxicity

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60

รูปแบบการศึกษา : การศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง

วิธีการศึกษา : ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปางด้วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 1-3 ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60 ระหว่าง 1 ธันวาคม 2550-31 กรกฎาคม พ.ศ.2553 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การให้รังสีรักษา ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะโดยใช้ Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 3.0

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยจำนวน 46 รายอายุเฉลี่ยเท่ากับ 59.5 ปี เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB 52.2% ระยะ IIIB 30.4% ได้รับการฉายรังสีรักษาจากภายนอก 50 Gy ตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60 6.5 Gy 4 ครั้ง ระยะเวลาของการรักษาเฉลี่ย 56 วัน ค่า total BED Gy10 ที่ก่อนมะเร็งได้รับเท่ากับ 90.9(75.8-107.5) ค่า BED Gy3 ที่ลำไส้ตรงได้รับเท่ากับ 111.15 Gy(78.60-210.70) ค่า BED Gy3 ที่กระเพาะปัสสาวะได้รับเท่ากับ 101.80 Gy(76.80-171.80) ผลการรักษาพบว่ามี complete response 44 ราย(95.6%) ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันระบบ gastrointestinal system ที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะ diarrhea 11 ราย(23.9%) เป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2 จำนวน 10 ราย (21.7%) ความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 1 ราย (2.2%) ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันทางระบบ genitourinary system ที่พบบ่อยได้แก่ภาวะ urinary frequency 9 ราย (19.5%) ทั้งหมดเป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2 ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่พบได้แก่ภาวะ proctitis 6 ราย(13.0%) เป็นความรุนแรงระดับ 1 5 ราย (10.8%) ความรุนแรงระดับ 3 1 ราย(2.2%)

สรุป : การรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่มีการรักษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปางสามารถให้ผลการรักษาที่ดี และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ การศึกษาในอนาคตทำให้สามารถนำมาใช้เทียบเคียงกับการรักษาโดยใช้สารกัมมันตรังสีชนิดอื่นได้

คำสำคัญ : การฉายรังสีจากภายนอก, การสอดใส่แร่, อัตราการใช้ปริมาณรังสีสูง, สารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60, มะเร็งปากมดลูก, ภาวะแทรกซ้อน

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

ทั่วโลกมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองที่พบในเพศหญิง (รองจากมะเร็งเต้านม) โดยพบประมาณ 500,000 รายต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิต

250,000 รายต่อปี (1) ในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 19,011 คน ในปี 2544-2546 คิดเป็นอุบัติการณ์ 18.1 ต่อแสนคน (2) ส่วนใน

จังหวัดลำปางพบมีอุบัติการณ์ประมาณ 20.6 ต่อแสนคน มีผู้ป่วยรายใหม่ 561 คนต่อปี (3)

รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะยะลุกลาม การให้รังสีรักษาจะใช้สองวิธีร่วมกัน คือ การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy: EBRT) ตามด้วยการสอดใส่แร่ (Intracavitary Brachytherapy: ICBT) เพื่อให้รอยโรคได้รับปริมาณรังสีสูงที่สุดและเนื้อเยื่อปกติ (กระเพาะปัสสาวะและลำไส้ตรง) ได้รับรังสีในปริมาณที่ต่ำ จากการศึกษาทั้ง randomized study และ meta-analysis พบว่าการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (locally advanced cervical cancer) ให้ผลในการรักษาที่ดีกว่าการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (4-10)

ปัจจุบันการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง (High dose rate) กลายมาเป็นการรักษาที่นิยมมากขึ้นและได้นำมาใช้ทดแทนการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีต่ำ (Low dose rate) เนื่องจากใช้เวลาในการรักษาแต่ละครั้งสั้นกว่า (shorter treatment time) ส่งผลให้ตำแหน่งของอุปกรณ์อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมตลอดการรักษา สามารถรักษาผู้ป่วยได้หลายคนต่อวัน ผู้ป่วยสามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (out patient basis) นอกจากนี้ การใช้ระบบ remote afterloading ซึ่งควบคุมการให้รังสี โดยเครื่องคอมพิวเตอร์จากภายนอก ทำให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องไม่สัมผัสรังสีจึงมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

อิริเดียม-192 (Iridium-192) เป็นสารกัมมันตรังสีที่ใช้เป็นต้นกำเนิดรังสีที่นิยมกันอย่างกว้างขวางสำหรับการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง เนื่องจากขนาดของเครื่องมือที่สอดใส่แรมีขนาดเล็ก ส่วนสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 (Cobalt-60) ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากขนาดของต้นกำเนิดรังสีและเครื่องมือสอดใส่แร่ในระยะแรกยังมีขนาดใหญ่กว่าสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 (11) แต่ในปัจจุบันสามารถที่จะผลิตเครื่องมือสำหรับสอดใส่สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่มีขนาด

เล็กเทียบเคียงกับสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 และพบว่าให้คุณสมบัติทางฟิสิกส์รังสีได้เหมือนกับสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 (12)

ข้อได้เปรียบของสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 คือ มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่าสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 โดยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 มีค่าครึ่งชีวิต คือ 5.2 ปี ในขณะที่สารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 มีค่าครึ่งชีวิต 73.8 วัน ทำให้สารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 จำเป็นต้องเปลี่ยนต้นกำเนิดรังสีทุก 3-4 เดือน ในขณะที่สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 จำเป็นต้องเปลี่ยนต้นกำเนิดรังสีทุก 6-8 ปี สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 จึงเป็นต้นกำเนิดรังสีที่เหมาะสมสำหรับสถาบันที่มีทรัพยากรจำกัด

ศูนย์ควบคุมโรคมะเร็งและป้องกันจังหวัดลำปาง ได้มีการติดตั้งระบบการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยโคบอลต์-60 เป็นที่แรกของประเทศไทยตั้งแต่ 29 พฤศจิกายน 2550 และได้เริ่มให้บริการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการให้รังสีรักษาอย่างเดียวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ซึ่งแต่เดิมทางศูนย์มะเร็งลำปางได้มีระบบการให้รังสีระยะใกล้ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีระดับกลาง (Medium dose rate) โดยใช้ต้นกำเนิดรังสีเป็นสารกัมมันตรังสีซีเซียม-137 (Cesium-137) อยู่แล้ว โดยในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลการรักษามะเร็งปากมดลูกโดยใช้สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่มีขนาดเล็กนี้

ดังนั้นการศึกษานี้มีจุดประสงค์ เพื่อศึกษาผลการรักษาโดยใช้รังสีรักษาระยะใกล้โดยกัมมันตรังสีโคบอลต์ รวมถึง ภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อระบบทางเดินอาหาร ระบบปัสสาวะ (Gastrointestinal and Genitourinary complications) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่ได้รับการรักษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปาง

ระเบียบและวิธีการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีผลทางพยาธิยืนยัน เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะที่ I-III ของ (FIGO) ที่มีสภาพร่างกาย (performance status) ที่ถูกประเมินโดย Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale อยู่ในระดับ 0-2 ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้รับการรักษา ระหว่าง 1 ธันวาคม 2550-31 กรกฎาคม 2553 การศึกษาจะไม่รวมผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิยืนยันว่าเป็นชนิดเซลล์เล็ก (small cell) ผู้ป่วยที่รักษาหวังผลประคับประคอง (Palliative aim) ผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (stage IVB) ผู้ป่วยระยะกลับเป็นซ้ำและผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานมาก่อน

การรักษาด้วยรังสีรักษา

การรักษาด้วยรังสีแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ

1. การรักษาด้วยรังสีจากภายนอก (EBRT) โดยใช้เครื่องเร่งอนุภาค (Linac) ขนาด 6MV หรือ 10MV กำหนดขอบเขตพื้นที่รังสีให้คลุมอวัยวะภายในอุ้งเชิงกรานทั้งหมด (Whole pelvis) และกำหนดทิศทางลำรังสีเข้าทางด้านหน้าและด้านหลัง (antero posterior, AP/ postero anterior, PA) ของผู้ป่วยในวันเดียวกันโดยขอบบนคลุมบริเวณระหว่าง L4 และ L5 ขอบล่างจะครอบคลุม Obturator foramen หรือถ้ามีรอยโรคลุกลามลงมายังผนังช่องคลอด พิจารณาขยายขอบล่างลงมาต่ำกว่ารอยโรค 2 ซม. ส่วนขอบด้านข้างของพื้นที่รังสีกำหนดให้คลุมถึงขอบของกระดูกอุ้งเชิงกรานห่างออกไปข้างละ 1.5-2 ซม. โดยให้ปริมาณรังสี 2 Gy/fraction/ต่อวัน ฉาย 5 วันต่อสัปดาห์ ปริมาณรังสีรวมประมาณ 46-50 Gy โดยจะมีการปิดบังพื้นที่รังสีส่วนกลาง (Midline block) ที่มีขนาดประมาณ 4x10 เซนติเมตรที่ 3 ใน 4 ของพื้นที่รังสีในแนวแกน y เมื่อได้ปริมาณรังสีไปแล้ว 20-40Gy ขึ้นอยู่กับขนาดของรอยโรค จากนั้นลดขนาดพื้นที่รังสีลง

เพื่อ boost เฉพาะ Parametrium โดยกำหนดปริมาณรังสีเพิ่ม 4-10 Gy ขึ้นกับระยะของโรค

2. การสอดใส่แร่ (Intracavitary brachytherapy)

ใช้แร่ชนิดอัตรากาแฟปริมาณรังสีสูงโดยใช้ต้นกำเนิดรังสีโคบอลต์-60 ใช้เครื่องใส่แร่แบบ remote afterloading ซึ่งผลิตโดยบริษัท BEBIG ประเทศเยอรมนี และใช้ร่วมกับเครื่องวางแผนการรักษา (Treatment Planning System; TPS) เวอร์ชัน 2.2 อัตราความแรงรังสีเฉลี่ยเท่ากับ 2 curie สอดใส่แร่โดยใช้เครื่องมือ intrauterine tandem และ intravaginal colpostat ชนิด Henschke Type applicator หรือ Manchester type applicator โดยทำการสอดใส่แร่สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง โดยห่างกัน 72 ชั่วโมง จะเริ่มสอดใส่แร่เมื่อจบการฉายรังสีจากภายนอกหรือระหว่างสัปดาห์ที่ 4 หรือ 5 ของการฉายรังสีจากภายนอก กำหนดปริมาณรังสีแต่ละครั้ง 5-7.5 Gy ให้ 3-5 ครั้ง ในการสอดใส่แร่แต่ละครั้งจะทำการใส่ Vaginal packing ด้วย roll gauze ชุบสารทึบรังสี (Barium Sulfate) เพื่อเพิ่มระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีกับผนังกระเพาะปัสสาวะ (Posterior bladder wall) ซึ่งอยู่ทางด้านหน้าและด้านผนังลำไส้ตรง (anterior rectal wall) ซึ่งอยู่ทางด้านหลัง ในการเตรียมผู้ป่วยจะใส่สายสวนปัสสาวะไว้ และใส่ normal saline solution ผสมสารทึบรังสีเป็นปริมาณ 7 มิลลิลิตรฉีดเข้าไปใน balloon เพื่อระบุตำแหน่งของ ICRU bladder point จากนั้นผู้ป่วยมาทำการถ่ายภาพเอกซเรย์โดยใช้เครื่องฟลูออโรสโคป ชนิด C-arm โดยจะทำการถ่ายภาพท่า PA และ lateral จากนั้นนำภาพ orthogonal ที่ได้ส่งไปยังเครื่องวางแผนการรักษาสำหรับการใส่แร่ (TPS BEBIG HDR basic 2.2) โดยกำหนดจุดอ้างอิงสำหรับการคำนวณปริมาณรังสีตามระบบ ICRU 38 ให้ได้ตามที่แพทย์กำหนดดังนี้

Point A ระยะ 2 เซนติเมตรจาก external os ขึ้นไปตามแนวยาวของ intrauterine tandem ออกไปด้านข้างตั้งฉากกับ tandem 2 เซนติเมตร

Point B ระยะ 2 เซนติเมตรจาก external os ขึ้นไปตามแนวกลางลำตัว ออกไปทางด้านข้างตั้งฉาก

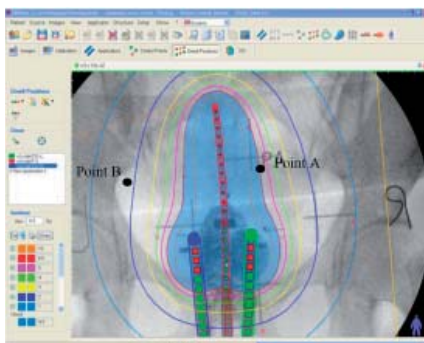
กับลำตัว 5 เซนติเมตร

กระเพาะปัสสาวะ (bladder) กำหนดจุดที่อยู่ด้านหลังของ balloon ที่ต่อกับ foley's catheter ซึ่งเป็นตำแหน่งของ bladder neck (ICRU bladder point)

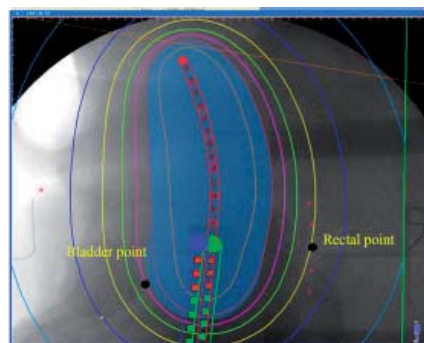
ลำไส้ตรง (rectum) กำหนดจุดที่ระยะห่างจาก vaginal mucosa 0.5 เซนติเมตร ตามแนว posterior part

of ovoid ที่ระดับเดียวกับ guard ring (ICRU rectal point)

โดยจำกัดปริมาณรังสีที่กระเพาะปัสสาวะและลำไส้ ตรงได้รับไม่เกิน 70% ของปริมาณรังสีที่ point A ตามที่แพทย์กำหนด



ภาพที่ 1 แสดง orthogonal x-ray (posteroanterior and lateral views) for point A, point B, bladder and rectal point



ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ IB2-III จะได้รับคำแนะนำให้ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation) ผู้ป่วยที่ปฏิเสธเคมีบำบัด สภาพร่างกายไม่แข็งแรง มีโรคร่วมมาก จะพิจารณาให้รังสีรักษาอย่างเดียว (Radiation alone)

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

เคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามี 2 ชนิด ได้แก่

1. Cisplatin 40 mg/m² ทุกสัปดาห์ โดยจะต้องมีค่า Hb $\geq$ 10g/dL, WBC $\geq$ 3,000cell/m³, ANC $\geq$ 1,500cell/m³, platelet count $\geq$ 100,000 มีค่า GFR $\geq$ 50 ml/min

2. Carboplatin 100 mg/m² หรือ carboplatin AUC2 กรณีที่ GFR < 50 ml/min ทุกสัปดาห์

ก่อนให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin จะให้ hydration, ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT antagonist, dexamethasone ในรูปแบบฉีด ส่วนก่อนให้ยาเคมีบำบัด

Carboplatin จะให้ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT agonist, และ dexamethasone ในรูปแบบฉีดเช่นกัน

การประเมินผลการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจภายในเพื่อประเมินผลการรักษาในช่วง 3 เดือนแรกหลังการรักษาเสร็จสิ้นโดยอาศัย World Health Organization (WHO) criteria ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ผลจากการตรวจที่ได้รับจะถูกบันทึกเพื่อประเมินผลต่อไป

การประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินภาวะแทรกซ้อนในระยะเฉียบพลันระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ (Acute gastrointestinal and urogenital toxicities) โดยแพทย์ผู้ดูแลระหว่างการรักษาทุกสัปดาห์ โดยใช้ National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0

จากนั้นตรวจติดตามหลังการรักษาที่ 6 สัปดาห์ 2 ครั้ง และหลังจากนั้นทุก 3-4 เดือนใน 1-2 ปีแรก การประเมินผู้ป่วยในการศึกษานี้ต้องติดตามอย่างน้อย 90 วัน หลังการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) โดยพารามิเตอร์ที่นำมาศึกษาได้แก่ อายุ, ระยะของโรค, สภาพร่างกาย, ปริมาณรังสีที่ได้รับการรักษา, ผลการรักษา และผลข้างเคียงของการรักษา เพื่อนำมาประเมินผลการรักษาในผู้ป่วย

ผลการศึกษา

ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2550-31 กรกฎาคม 2553 ผู้ป่วยจำนวน 46 รายที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจติดตามอย่างน้อย 90 วัน (3 เดือน) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการติดตามเฉลี่ยเท่ากับ 376.9 วัน range 117-979 วัน (12.6 เดือน: range 3.9-32.6 เดือน) อายุอยู่ในช่วง 32-81 ปี ผู้ป่วยระยะ IIB by FIGO ถูกพบเป็นจำนวนมากที่สุด คิดเป็น 52.2% ของผู้ป่วยทั้งหมด การให้เคมีบำบัดพบ 52.2% ไม่ได้รับเคมีบำบัด, 28.3% ได้รับยาเคมีบำบัดเป็น Cisplatin, 19.6% ของผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดเป็น Carboplatin ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับการให้รังสีระยะใกล้สารกัมมันตภาพรังสีโคบอลต์-60 (Patient characteristics)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (n=46)	ร้อยละ (%)
อายุ (ปี)		
Median	59.5	
Range	49 (32-81)	
ECOG performance status	19	
0	15	41.3
1	12	32.6
2		26.1
FIGO stage	2	
IB	3	4.3
IIA	24	6.5
IIB	3	52.2
IIIA	14	6.5
IIIB		30.4
Pathology	38	
Squamous cell CA	5	82.6
Adenocarcinoma	2	10.9
Adenosquamous cell CA	1	4.3
Other (Verrucous carcinoma)		2.2
Chemotherapy	24	
No	13	52.2
Cisplatin	9	28.3
Carboplatin		19.6

ค่า Biological Equivalent Dose คำนวณโดยใช้สูตรคำนวณ linear quadratic โดยใช้ค่า alpha/beta ของก้อนมะเร็งเท่ากับ 10 ของเนื้อเยื่อปกติเท่ากับ 3 (13) ค่า BED เฉลี่ย ณ point A (Gy10) เมื่อให้รังสีรักษาภายนอกกร่วมกับการสอดใส่แร่เท่ากับ 90.9 ในขณะที่

ลำไส้ตรง (Gy3) ได้ 111.5 กระเพาะปัสสาวะได้ 101.8 ระยะเวลาของการรักษา (total treatment time) มีค่ากลาง 56 วัน ข้อมูลของการให้รังสีรักษาทั้งหมดแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการรักษา (Treatment characteristics)

Cervical cancer IB-IIIB (n=46)	Median	Range
External beam radiation: Whole pelvis(Gy)	50	46-50
High dose rate intracavitary brachytherapy (Gy/f)	6.5 Gy /f x4 fractions	6-7.2 Gy/ f 3-4 fractions
BED (Gy ₁₀) point A (External+HDR)	90.9	75.8-107.5
ICRU rectal point (Gy ₃)	4.37	1.69-7.77
ICRU bladder point (Gy ₃)	3.60	1.52-7.13
BED (Gy ₃) Rectum (External+HDR)	111.15	78.60-210.70
BED (Gy ₃) Bladder (External+HDR)	101.80	76.80-171.80
Total treatment time	56 วัน	51-59 วัน

ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันของการรักษาที่พบบ่อยที่สุดของระบบ Gastrointestinal system ได้แก่ ภาวะ Diarrhea 11 ราย (23.9%) ผู้ป่วย 10 ราย (21.7) เกิดภาวะแทรกซ้อนระดับ 1 และ 2 ซึ่งได้รับการรักษาตามอาการ ไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษาหรือรับรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยหนึ่งรายเกิดภาวะแทรกซ้อนระดับ 3 (2.2%) มีอาการถ่ายเหลว 7-8 ครั้งต่อวัน จำเป็นต้องหยุดพักการฉายรังสีและให้ยารักษาตามอาการโดยไม่ต้องรักษาในโรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันในระบบ Genitourinary system ได้แก่ภาวะ urinary frequency พบ 9 ราย (19.5%) และทั้งหมดเป็นภาวะแทรกซ้อนระดับ 1 และ 2 ตารางที่ 3 แสดงภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันของการรักษา

เมื่อติดตามผู้ป่วยไปมากกว่า 90 วันหลังจบการรักษา พบว่ามีผู้ป่วย 6 ราย (13.0%) เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว โดยทั้งหมดเป็นภาวะ proctitis เป็นระดับ 1

จำนวน 5 ราย(10.8%) ระดับ 3 จำนวน 1 ราย (2.2%) ไม่พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในระบบ genitourinary system รายละเอียดผลของผลข้างเคียงแสดงดังในตารางที่ 4

ผลการรักษา จากการติดตามผู้ป่วย 46 รายโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจภายในทางนรีเวช พบว่าผู้ป่วย 44 ราย (95.6%) ไม่พบว่ามีก้อนมะเร็งเหลืออยู่ (complete response; CR) มีการรักษาล้มเหลวบริเวณปากมดลูก 2 ราย (4.3%) ได้แก่ก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าเดิม 1 ราย (stable disease; SD) และมีการกลับเป็นซ้ำบริเวณปากมดลูก (recurrence disease) ร่วมกับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้าหนึ่งรายโดยมีระยะปลอดโรคหนึ่งปี มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ เป็นจำนวน 8 ราย (17.39%) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 3 แสดงภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันของการรักษาตาม CTCAE V.3

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน	ร้อยละ(%)
Diarrhea	11	23.9
Grade1 Increase of <4 stools per day over baseline: mild increase in ostomy output compared to baseline	7	15.2
Grade 2 Increase of 4-6 stools per day over baseline: IV fluids indicated<24hr: moderate increase in ostomy output compared to baseline; not interfering with ADL*	3	6.5
Grade 3 Increase of 7 stool per day over baseline: incontinence IV fluid>24 hr: hospitalization; severe increase in ostomy output compared to baseline: interfering with ADL	1	2.2
Grade 4 Life-threatening consequences(eg. Hemodynamic collapse)	0	0
Urinary frequency	9	19.5
Grade 1 Increase in frequency or nocturia up to 2xnormal: enuresis	7	15.2
Grade 2 Increase>2xnormal but hourly	2	4.3
Grade 3 >1x/hr, urgency, catheter indicated	0	0

* ADL หมายถึง Activity diary life

ตารางที่ 4 แสดงภาวะแทรกซ้อนระยะยาวของการรักษาตาม CTCAE V.3

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน	ร้อยละ
Proctitis	6	13.0
Grade 1 Rectal discomfort, intervention not indicated	5	10.8
Grade 2 Symptoms not interfering: medical intervention indicated	0	0
Grade 3 Stool incontinence or other symptoms interfering with ADL operative intervention indicated	1	2.2
Grade 4 Life-threatening consequences(eg. perforation)	0	0
Genitourinary toxicities	0	0

ตารางที่ 5 แสดงการล้มเหลวของการรักษา

Treatment failure	จำนวน	ร้อยละ
Total	9	19.6
Local failure	2	4.34
Stable disease	1	2.17
Local recurrence+SPC lymph node metastasis	1	2.17
Distant metastasis	8	17.39
SPC lymph node	2	4.35
Lung	3	6.52
Liver	1	2.17
Abdominal	2	4.35

บทวิจารณ์

การให้รังสีรักษาโดยให้ร่วมกับเคมีบำบัดหรือให้รังสีรักษาอย่างเดียวถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะที่ II-IVA การให้รังสีรักษาประกอบด้วย การให้รังสีจากภายนอก ร่วมกับการให้รังสีระยะใกล้ หรือการสอดใส่แร่ โดยบทบาทของการสอดใส่แร่ก็เพื่อให้ปริมาณรังสีสูงโดยตรงต่อก้อนมะเร็ง ขณะที่เนื้อเยื่อปกติได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด การสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง (HDR) นับว่ามีความเหมาะสมในการให้การรักษาสำหรับประเทศกำลังพัฒนาที่มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวนมากเนื่องจากระยะเวลาในการรักษาแต่ละครั้งสั้นและสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้(14)

อิริเดียม-192 เป็นสารกัมมันตรังสีที่นิยมนำมาใช้เป็นตัวต้นกำเนิดรังสีกันอย่างแพร่หลายในการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง และมีรายงานผลการรักษามาแล้วหลายการศึกษาต่างกับสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ชนิดไอโซโทปขนาดเล็ก มีการศึกษาของ Ballester และคณะ (12) พบว่ามีการกระจายตัวของรังสีในการใช้ไอโซโทปโคบอลต์-60 ไม่แตกต่างจากการใช้อิริเดียม-192 อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้มีลักษณะของการรักษามีความแตกต่างกันในเรื่องของการให้ยาเคมีบำบัด แต่การให้รังสีรักษาภายนอกมีความคล้ายคลึงกัน การสอดใส่แร่โดยมีต้นกำเนิดรังสีเป็นสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 โดยปริมาณรังสีต่อครั้ง จำนวน

ครั้งของการสอดใส่แร่แตกต่างกันออกไป เนื่องจากยังไม่มีแนวทางการให้ปริมาณรังสี จำนวนครั้งของการให้รังสีระยะใกล้ (optimal schedule) ของการรักษามะเร็งปากมดลูก ดังนั้นจึงต้องคำนึงถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด และไม่รบกวนต่อผลการรักษาของโรค American Brachytherapy Society (ABS) ได้แนะนำปริมาณรังสีในแต่ละครั้งของการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงไม่ควรเกิน 7.5 Gy และสอดใส่แร่ 4-8 ครั้ง (15) นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รายงานจากประเทศไนจีเรียในผู้ป่วย 70 ราย พบว่าการใช้ไอโซโทปโคบอลต์-60 ให้ผลการรักษาที่ดีโดยได้ผลการศึกษาค่า BED Gy10 ของ point A 86.2(84.4-88.8) BED Gy3 ของลำไส้ตรง 124.4 (120-133) ผู้ป่วย 2 ราย (3%) เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบ gastrointestinal system ความรุนแรงระดับ 3 นอกเหนือจากนั้นเป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2(16) ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้

รายงานการศึกษาโดย Jain และคณะ(17) พบว่าปริมาณรังสีทั้งหมด 65-71 Gy โดยใช้สารกัมมันตรังสีอิริเดียม 192 เป็นต้นกำเนิดรังสี โดยที่ไม่มีการให้เคมีบำบัดสามารถให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ดีค่า BEDGy₁₀ ที่ 86-109 สามารถควบคุมโรคในอุ้งเชิงกรานของมะเร็งระยะที่ 3 ได้ดี(18) และค่า BEDGy₁₀ >84.5 ให้อัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่สูงกว่าค่า BED ที่ต่ำกว่า 84.5 (19) จากรายงานการศึกษาโดย

Chen และคณะ(20) พบว่าค่า BEDGy₁₀ 82.6-101.1 (ค่ากลาง 91.5) สัมพันธ์กันอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 73% ในระยะที่ 2 และ 56% ในระยะที่ 3 จากการศึกษา พบว่าค่า BEDGy10 มีค่า 90.9 และพบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับเป็นซ้ำ 1 ราย(2.15%) โรคยังคงอยู่ 1 ราย (2.15%) รวมการรักษาล้มเหลวบริเวณปากมดลูก 2 ราย (4.3%)

การศึกษานี้พบว่าการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี มีเพียงผู้ป่วยหนึ่งราย (2.2%) ที่เกิดภาวะ acute diarrhea ระดับ 3 ซึ่งต้องหยุดพักการฉายรังสี ได้รับการรักษาตามอาการ ไม่จำเป็นต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล ค่า BED Gy 3 ของลำไส้ตรงของการศึกษามีค่า 111.15 (78.60-210.70) ซึ่งค่า BED Gy3 ของลำไส้ตรง ที่อยู่ระหว่าง 110-125 ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวต่อลำไส้ตรงที่ยอมรับได้ โดยการศึกษาของ Ferrigno และคณะพบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวกับลำไส้ตรงได้ต่ำกว่า12% ที่ค่า BED Gy3 ≤110 และเกิดภาวะแทรกซ้อน 18% หากค่า BED Gy3 >110 และการศึกษาไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนระบบ genitourinary system ที่รุนแรงระดับ 3 (21)

การศึกษาโดย Mosalaei A. และคณะทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 237 ราย ในระยะเวลา 20 ปี ระยะ IIB-IVA ที่ได้รับการฉายรังสีจากภายนอกด้วยเครื่องฉายรังสีที่มีต้นกำเนิดรังสีเป็นการกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ปริมาณรังสี 50 Gy ให้รังสี 25 ครั้ง ตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ปริมาณรังสี 10 Gy ที่จุด A สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง เป็นเวลาสามสัปดาห์ ไม่มีการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี อยู่ที่ 62.4% ภาวะแทรกซ้อนระบบ gastrointestinal และ genitourinary system ที่อยู่ระดับรุนแรงพบประมาณ 6 % (22)

การศึกษานี้เป็นเพียงการประเมินผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 เบื้องต้น จึงมีข้อจำกัดดังนี้ เนื่องจากศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดลำปางได้รับเครื่องใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่รังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 มาเป็นเวลาไม่นาน ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องมือนี้ยังไม่มาก อีกทั้งระยะเวลาในการติดตามผลยังคงค่อนข้างสั้น แต่ทางศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปางได้วางแผนการติดตามผลการรักษา รวมไปถึงผลข้างเคียงของผู้ป่วยในระยะยาวต่อไปซึ่งถ้าผลการรักษาและผลข้างเคียงเป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยได้รับความสะดวกมากขึ้นอาจเป็นไปได้ว่าในอนาคตการรักษาโดยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 สามารถที่จะใช้ในการรักษามะเร็งปากมดลูกเป็นที่แพร่หลายมากยิ่งขึ้น และด้วยข้อได้เปรียบที่ระยะเวลาในการเปลี่ยนสารกัมมันตรังสีใหม่ค่อนข้างนาน (5ปี) ทำให้มีความเหมาะสมต่อศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งในการบริหารจัดการในส่วนของงบประมาณในระยะยาวให้มีความยืดหยุ่นได้มากยิ่งขึ้น และสามารถให้บริการผู้ป่วยได้เป็นจำนวนมากขึ้นถึงสะดวกรวดเร็วยิ่งขึ้น

บทสรุป

การศึกษานี้พบว่าการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 สามารถให้ผลการรักษาที่ดี ภาวะแทรกซ้อนต่ำ เทียบเคียงกับการรักษาโดยใช้สารกัมมันตรังสีอริเดียม

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือของบุคลากรหลายท่าน ผู้ศึกษาขอขอบคุณนายแพทย์สมเกียรติ ลลิตวงศา ผู้อำนวยการของศูนย์ควบคุมและ

ป้องกันโรคมะเร็งลำปางที่สนับสนุนให้ทำการวิจัยและ
อนุญาตให้เสนอผลงาน ขอขอบคุณนายแพทย์สุรทัศน์
พงษ์นิกร แพทย์หญิงศิริรัตน์ เชื้อสำราญ นายแพทย์
อนันต์ โทณูสิน คุณจำเนียรพันธ์ เรือนศรี คุณณรงค์ ชุมภู

บุคลากรทุกท่านในแผนกรังสีรักษา ทีมพยาบาลรังสี
รักษางานทะเบียนมะเร็ง ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บ
ข้อมูลเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. National institutes of health Consensus Development Conference on Cervical cancer. Gynecol Oncol 1997; 66:351-61.
2. National Cancer Institute. Cancer in Thailand vol.5, 2001-2003, Department of Medical Service, Ministry of Public Health, Thailand 2010.
3. Lampang Cancer Center. Cancer incidence in Northern Thailand 2003-2007, Hospital Cancer Registry 2009, Ministry of Public Health, Thailand 2009.
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1154-61.
5. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative lymph nodes: A Gynecologic Oncology and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17:1339-48.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1137-43.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-53.
8. Peter WA III, Lui PY, Barrett RJ II, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18:1606-13.
9. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix; a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358:781-6.
10. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—A meta-analysis. Clin Oncol 2002;14:203-12.
11. Chao KS, Perez CA, Brady LW, et al. Physics and Dosimetry of High-Dose-Rate brachytherapy in Radiation Oncology Management Decisions (2nd Edition). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002;89-94.

12. Ballester F, Granero D, Peres-Calayud J. Monte Carlo dosemetric study of the BEBIG Co-60 HDR source. *Phys Med Biol*. 2005;50:N309-16.
13. Cho JH, Kim HC, Sur CO, et al. Optimum Radiotherapy Schedule for Uterine Cervical Cancer based-on the Detailed Information of Dose Fractionation and Radiotherapy Technique. *J of Korean Soc of Ther Radiology and Oncology*. 2005;23(3):143-56.
14. Nag S, Dally M, Torre M. Recommendations for Implementation of high dose rate 192 Iridium brachytherapy in developing countries by the advisory group of IAEA. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;64:297-308.
15. Nag S, Erickson B, Orton C, et al. The American Brachytherapy Society Recommendations for high dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:201-11.
16. Atara N, Adeniyi A, Bidemi A, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Preliminary experience with cobalt 60 radionuclide source. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2010;4:89-94.
17. Jain VS, Sarje MB, Singh KK, et al. High-dose-rate-intracavitary brachytherapy applications and the difference in the bladder and rectum doses: A study from rural center of Maharashtra, India. *J of Cancer Res and Ther*. 2007;3(2):116-20.
18. Petereit D, Fowler JF. High-dose-rate brachytherapy—high-dose, high tech, and high results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2003;55(5):1159-61.
19. Mandal A, Asthana AK, Aggarwal LM. Clinical significance of cumulative biological effective dose and overall treatment time in the treatment of carcinoma cervix. *J of Med Phys*. 2007;32(2):68-72.
20. Chen S-W, Liang J-N, Hung Y-c, et al, Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer : A control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2006;66(5):1370-77.
21. Ferrigno R, Novaes ER, Pellizzon AC, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2001;50(5):1123-35.
22. Mosalaei M, Mohammadinapanah M, Omidvari S, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of uterine cervix: twenty year experience with cobalt after-loading system. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1101-5.



การฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด 20 เกรย์ เปรียบเทียบกับ 30 เกรย์ ในผู้ป่วยมะเร็งลูกกลมที่สมอง

Comparison of whole brain irradiation 20 Gy versus 30 Gy for the treatment of brain metastases.

ชวลิต หลักดี พ.บ.,

Chawalit Lakdee M.D.,

สุพรรณษา จันทร์สุริยา วท.ม.,

Suphansa Chansuriya M.S.,

ยุพิน จันอินทร์ พว.

Yupin Junin RN.

สมบัติ บุญขวาง วท.ม.,

Sombat Boonkhwang M.S.,

อารี พลศรีสุทธิกุล พว.,

Aree Polsrisutthikul RN.,

โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพิษณุโลก
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปีที่ดำเนินการ พ.ศ.2554

ABSTRACT

Problem/Background : Currently, the standard palliative treatment for multiple brain metastases consists of whole brain radiation therapy (WBRT). The WBRT with 30 Gy in 2 weeks is the most commonly used regimen worldwide and can be considered the “standard” schedule. However, the optimal dose-fractionation schedule of WBRT is still controversial.

Objective : This retrospective study compares whole brain irradiation with the dose of 20 Gy versus 30 Gy for the treatment of brain metastases.

Research design : A retrospective analytical study.

Setting : Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

Material and Methods : A retrospective study was performed on the records of 118 patients with brain metastases, retrieved from the database of the Radiotherapy Unit, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital.

Twenty-eight patients treated with WBRT of 4Gy to a total dose of 20Gy (4Gyx5Fx) were compared to 90 patients treated with 3Gy to a total dose of 30 Gy (3Gyx10Fx) in terms of overall survival (OS). The potential factors affecting survival included age, sex, Karnofsky performance status (KPS), hospital status, Radiation recursive partitioning analysis (RPA) classification, Machine and primary tumor. Survival analyses were performed by Kaplan-Meier method. The Cox proportional Hazard Model was used to assess the association between independent variables and survival.

Results : One-year OS among the patients treated with 4Gyx5Fx and 3Gyx10Fx were 14.39 % and 28.89%, respectively. Compare to the patients treated with 20 Gy WBRT, those who received 30 Gy in 2 weeks showed statistically significant improvement in survival ($p=0.034$). There were more hospital admission among patients treated with 4Gyx5Fx WBRT than 3Gyx10Fx WBRT ($p=0.003$). All interested factors were not prognostic for OS ($p>0.05$).

Conclusion : Our data suggested that the standard dose-fractionation WBRT (3Gyx10Fx) for patients with brain metastases appeared more preferable than the short course (4Gyx5Fx), showing the better survival. This treatment would be recommended for these patients.

Keywords : brain metastases, whole brain irradiation, 20 Gy versus 30 Gy

บทคัดย่อ

ปัญหา/ที่มาของการศึกษาวิจัย : ปัจจุบันมาตรฐานการรักษาของมะเร็งที่ลุกลามไปยังสมองคือการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด (whole brain radiation therapy: WBRT) ปริมาณรังสีรังสีที่นิยมใช้กันทั่วโลกคือ 30 เกรย์ ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยฉายรังสีครั้งละ 3 เกรย์ จำนวน 10 ครั้ง ซึ่งได้รับการพิจารณาและกำหนดให้เป็น "มาตรฐาน" การฉายรังสีในมะเร็งลุกลามที่สมอง อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีที่เหมาะสมของการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด ยังไม่มีข้อสรุปที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาเก็บรวบรวมข้อมูลในการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต (overall survival: OS) ระหว่างการฉายรังสีปริมาณ 30 เกรย์จากการฉายรังสีครั้งละ 3 เกรย์ จำนวน 10 ครั้ง ในระยะ 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการฉายรังสีปริมาณ 20 เกรย์จากการฉายรังสีครั้งละ 2 เกรย์ จำนวน 5 ครั้ง ในระยะ 1 สัปดาห์

รูปแบบการศึกษา : การศึกษาข้อมูลย้อนหลังเชิงวิเคราะห์

สถานที่ศึกษา : หน่วยรังสีรักษาโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

ตัวอย่างและวิธีการศึกษา : ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มบันทึกเวชระเบียนการฉายรังสีของหน่วยรังสีรักษา รพ.พุทธชินราชตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง ตุลาคม 2553 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองจำนวนทั้งสิ้น 118 ราย เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมดโดยใช้ปริมาณรังสี 20 เกรย์ จำนวน 28 ราย กับผู้ป่วยที่ฉายด้วยปริมาณรังสี 30 เกรย์จำนวน 90 ราย สถิติที่ใช้คือ Kaplan-Meier method

ผลการศึกษา : พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี จากการฉายรังสี 20 เกรย์ คือ ร้อยละ 14.39 ส่วนอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยจากการฉายรังสี 30 เกรย์ คือร้อยละ 28.89 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.034$) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยต่ออัตราการรอดชีวิต กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสี 20 เกรย์ มีจำนวนผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสี 30 เกรย์ ($p=0.003$) ปัจจัยต่างๆ ที่ศึกษา อันได้แก่ อายุ เพศ KPS การนอนโรงพยาบาล เครื่องฉายรังสีและ RPA class โดยใช้สถิติ Cox proportional Hazard Model ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต ($p>0.05$)

สรุป : การศึกษานี้พบว่าสำหรับผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมดโดยใช้ปริมาณรังสี 30 เกรย์จากการฉายรังสีจำนวน 10 ครั้ง ในระยะ 2 สัปดาห์ มีการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่าการฉายรังสีแบบ 20 เกรย์จำนวน 5 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเป็นการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยนี้

คำสำคัญ : มะเร็งกระจายที่สมอง, การฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด, 20 เกรย์เทียบกับ 30 เกรย์

บทนำ

ในปัจจุบันมะเร็งลุกลามที่สมอง เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญและพบมากขึ้น โดยพบได้บ่อยในผู้ใหญ่ กลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกที่สมอง อุบัติการณ์นี้ในสหรัฐอเมริกาพบได้ 10-30% ของมะเร็งทั้งหมดในผู้ใหญ่ และพบ

170,000 รายต่อปี (1) เนื่องจากการรักษามะเร็งในปัจจุบันได้ก้าวหน้ามากขึ้นโดยพบว่าการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งยาวนานขึ้น และการวินิจฉัยหารอยโรคได้พัฒนาขึ้นโดยอาศัย เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT

scan) และการสร้างภาพด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) (2) ทำให้พบอุบัติการณ์ของมะเร็งลูกกลมที่สมองเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ในอัตราผู้ป่วยมะเร็งที่เสียชีวิตจากมะเร็งลูกกลมที่สมอง นั้นพบว่า 10-15% มีมะเร็งปฐมภูมิคือ มะเร็งเต้านม และ 10-15% พบใน melanoma (3)

การทำนายโรคในผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปสมองนั้นพบว่าอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำ โดยมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิต(median survival)อยู่ที่ 1 เดือน (4) หากได้

รับการรักษาอาจมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิต เพิ่มขึ้นเป็น 4 เดือน ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการจัดกลุ่มผู้ป่วยโดยอาศัยอายุสภาวะคนไข้ (Karnofsky Performance Status:KPS) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 70(5) (ภาคผนวก) และการรักษาอื่นๆ สามารถควบคุมโรคปฐมภูมิได้ โดยทั้งหมดได้ถูกจัดเป็นกลุ่มที่เรียกว่า Radiation Therapy Oncology Group Recursive partitioning analysis (RPA) ได้ทั้งหมด 3 กลุ่มหรือ RPA class ดังตารางที่ 1 (6-7)

ตารางที่ 1 : แสดงการจัดกลุ่มผู้ป่วยที่เรียกว่า Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Recursive partitioning analysis (RPA)

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA)	
RPA class 1	อายุน้อยกว่า 65 ปีร่วมกับ Karnofsky performance status มากกว่าหรือเท่ากับ 70 และไม่มีกระจายที่อื่นนอกจากที่สมอง
RPA class 2	อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีหรือมีการกระจายที่อื่นนอกจากสมอง แต่ต้องมี Karnofsky performance status มากกว่าหรือเท่ากับ 70
RPA class 3	Karnofsky performance status น้อยกว่า 70

การรักษามาตรฐานของมะเร็งลูกกลมไปสมองคือการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตจากอาการทางระบบประสาท เช่นลดสมองบวม ลดอาการปวดศีรษะจากการศึกษาของ Yawn และคณะ(2003)(3) พบว่าการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมดสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ได้นานขึ้น 4 เดือนซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา ค่ามัธยฐานการรอดชีวิตอยู่ระหว่าง 3 ถึง 6 เดือน(7) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาวะคนไข้ และ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) ดังตารางแสดงที่ 2(6)

ตารางที่ 2 : แสดงค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปที่สมองหลังจากการได้รับการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมดแบ่งกลุ่มตาม Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA)

		RPA class (ค่ามัธยฐานระยะเวลาการอยู่รอดชีวิต, เดือน)		
การรักษา	จำนวนผู้ป่วย	RPA class 1	RPA class 2	RPA class 3
การฉายรังสี	1,176 คน	7.1	4.2	2.3
แบบคลุมสมองทั้งหมด				
RPA Class, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA)				

อย่างไรก็ตาม ปริมาณรังสีที่ใช้ในการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ยังไม่มีข้อสรุปที่ได้ชัดเจน แต่โดยทั่วไปจะใช้การฉายรังสีครั้งละ 3 เกรย์ ทั้งหมด 10 ครั้ง เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีรวม 30 เกรย์ ซึ่งใช้เป็นการฉายรังสีมาตรฐานทั่วไป นอกจากนี้ยังนิยมใช้ครั้งละ 2 เกรย์ สัปดาห์ละ 5 วัน เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีรวม 40 เกรย์ ใน 4 สัปดาห์ หรือ ครั้งละ 4 เกรย์ สัปดาห์ละ 5 วัน เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีรวม 20 เกรย์ ใน 1 สัปดาห์ ทั้งนี้ขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วย โดยเฉพาะในรายที่สมองบวมมาก จำเป็นต้องลดปริมาณรังสีต่อครั้งให้น้อยลง เพื่อลดอาการข้างเคียงที่จะทำให้สมองบวมมากขึ้น

จากการศึกษาที่ผ่านมา การฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสีตามที่กล่าวมานั้น ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการควบคุมโรค การรอดชีวิตและการลดอาการทางระบบประสาท จากการศึกษาของ Kurtz และคณะ (1981)(8) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี 30 เกรย์จากการฉายทั้งสิ้น 10 ครั้ง เทียบกับการฉายรังสี 50 เกรย์จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 25 ครั้ง พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการรอดชีวิตสอดคล้องกับการศึกษาของ Borgelt และคณะ (1980)(9) ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี 30 เกรย์จากการฉายทั้งสิ้น 10 ครั้ง เทียบกับการฉายรังสี 10 เกรย์จากการฉายรังสีเพียงครั้งเดียวพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการรอดชีวิต ซึ่งต่อมา Borgelt และคณะ (1981)(10) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี 12 เกรย์จากการฉายทั้งสิ้น 2 ครั้ง เทียบกับการฉายรังสี 20 เกรย์ จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 5 ครั้ง พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการรอดชีวิต Guenther และคณะ (2009)(11) ศึกษาเปรียบเทียบการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โดยใช้ปริมาณรังสี 30 เกรย์จากการฉายรังสี 10 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เทียบกับการฉายรังสีทั้งสิ้น 20 เกรย์ จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 5 ครั้ง ในเวลา 1 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างของการรอดชีวิต สอดคล้องกับการศึกษาของ Dirk และคณะ (2008)(12) ซึ่งได้แบ่งการ

รักษาออกเป็น 3 กลุ่ม 1) ฉายรังสี 20 เกรย์จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 5 ครั้ง ในเวลา 1 สัปดาห์ เทียบกับ 2) ฉายรังสี 30 เกรย์จากการฉายรังสี 10 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ 3) ฉายรังสี 40 เกรย์ ใน 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงการศึกษาของ Priestman และคณะ (2009)(13) ที่พบว่า การฉายรังสีทั้งสิ้น 30 เกรย์จากการฉายทั้งสิ้น 10 ครั้ง มีการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการฉายแบบสิ้นคือ ฉายรังสี 12 เกรย์จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 2 ครั้ง

การวิจัยในครั้งนี้ เพื่อศึกษาการฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โดยใช้ปริมาณรังสี 30 เกรย์จากการฉายรังสี 10 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และการฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสีทั้งสิ้น 20 เกรย์ จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 5 ครั้ง ในเวลา 1 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยผลที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยในครั้งนี้ เพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนมาตรฐานวิธีการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และหาปัจจัยที่มีผลกับการรอดชีวิต เพื่อประกอบการพิจารณาเลือกใช้ปริมาณรังสีในผู้ป่วยแต่ละราย

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาข้อมูลย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ จากแฟ้มบันทึกเวชระเบียนการฉายรังสีของหน่วยรังสีรักษาโรงพยาบาลพุทธชินราช ตั้งแต่เดือน มกราคม 2550 ถึง ตุลาคม 2553 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะทุกราย ที่ได้รับการฉายรังสี จนกระทั่งสถานะสุดท้ายของการมีชีวิต รวมทั้งสิ้นจำนวน 118 ราย

การวินิจฉัยโรคมะเร็งที่กระเพาะปัสสาวะโดยสมองทุกราย อาศัยการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerised tomography: CT scan) หรือภาพถ่ายด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) หลังจากแพทย์วินิจฉัยและยืนยันรอยโรค หลังจากนั้นวิธีการรักษาจะได้รับการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด โดยปริมาณรังสีที่ใช้มี 2 วิธี คือ (1) การฉายรังสีครั้งละ 3

เกรย์เป็นเวลา 10 ครั้งในเวลา 2 สัปดาห์เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีทั้งหมด 30 เกรย์ หรือ(2) คือการฉายรังสีโดยการฉายรังสีครั้งละ 4 เกรย์ทั้งสิ้น 5 ครั้งในเวลา 1 สัปดาห์เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีทั้งหมด 20 เกรย์ ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับปริมาณรังสีวิธีใดวิธีหนึ่งโดยขึ้นกับแพทย์เจ้าของไข้จะพิจารณาเลือกใช้ปริมาณรังสี

วิธีการประเมิน เปรียบเทียบระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต (Survival time) จากการฉายรังสีทั้งสองวิธี

ข้อมูลตัวแปรที่นำมาศึกษาประกอบด้วย อายุ เพศ การนอนโรงพยาบาล ชนิดเครื่องฉายรังสี ชนิดของมะเร็งปอด และศึกษาผลของการรักษาการฉายรังสีทั้ง 2 วิธี โดยการเปรียบเทียบระยะเวลาของการรอดชีวิตวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบผลการรักษาโดยใช้สถิติ Kaplan-Meier-method

รวมถึงการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ การนอนโรงพยาบาล เครื่องฉายรังสี โดยใช้สถิติ Cox proportion hazard model กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

1. ลักษณะทั่วไปและลักษณะของโรค

มีผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปสมองทั้งสิ้น 118 ราย แยกเป็น(1) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสี 30 เกรย์จากการฉายรังสี 10 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ จำนวน 90 ราย และ(2) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี 20 เกรย์จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 5 ครั้งในเวลา 1 สัปดาห์ จำนวน 28 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 68 ราย (ร้อยละ 57.63) เมื่อพิจารณาลักษณะของโรคพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี Karnofsky performance status มากกว่าหรือเท่ากับ 70 จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 52.54) และส่วนใหญ่อยู่ใน RPA Class II จำนวน 57 ราย (ร้อยละ 48.31) โดยส่วนใหญระหว่างการรักษาได้รับรังสีเป็นผู้ป่วยใน 78 ราย (ร้อยละ 61) ทั้งนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสีรวม 20 เกรย์ เป็นผู้ป่วยในมากที่สุด 25 ราย (ร้อยละ

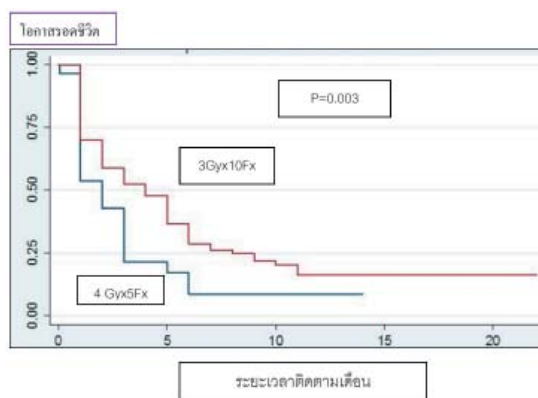
89.29) ($p=0.003$) จากจำนวนผู้ป่วย 28 รายที่ฉายรังสีด้วยวิธีนี้ ส่วนการใช้เครื่องฉายรังสีนั้นส่วนใหญ่อาศัยเครื่องเร่งอนุภาคจำนวน 75 ราย (ร้อยละ 63.86) เมื่อพิจารณาชนิดของมะเร็งปอด ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปอดจำนวน 65 ราย (ร้อยละ 55.08) (ตารางที่ 3)

2. การรอดชีวิตและผลกระทบจากแต่ละปัจจัย

2.1 เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของแต่ละปัจจัยต่อการรอดชีวิต โดยพิจารณาผลจากหลายตัวแปรไม่พบความสัมพันธ์จากปัจจัยที่ศึกษาคือ อายุ เพศ Karnofsky performance status การนอนโรงพยาบาล และ RPA class กับการรอดชีวิต ($p > 0.05$) (ตารางที่ 4)

2.2 การเปรียบเทียบความแตกต่างของการรอดชีวิต

จากรูปที่ 1 แสดงโค้งการรอดชีวิตเหตุการณ์ (survival curves) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทั้งสองวิธี พบว่าโค้งการรอดชีวิตเหตุการณ์ของทั้งสองวิธี มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($RR: 0.606$; $95\%: 0.381-0.962$; $p=0.011$) โดยที่การฉายรังสีด้วยปริมาณรังสี 30 เกรย์ใน 10 วันมีการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับการฉายปริมาณรังสี 20 เกรย์ใน 1 สัปดาห์



รูปที่ 1. โค้งการรอดชีวิตเหตุการณ์ (survival curves) โดยวิธี Kaplan-Meier ในผู้ป่วยมะเร็งกระจายที่สมอง หลังจากได้รับการฉายรังสีแบบกลุ่มสมองระหว่าง 4 Gyx5Fx และ 3 Gyx10Fx

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะทางประชากร ลักษณะของโรค ผู้ป่วยมะเร็งกระจายที่สมอง

	จำนวนผู้ป่วย (N=118)	4 Gyx5Fx (n=28) n(%)	3 Gyx10Fx (n=90)n(%)	P-value
อายุ				0.279
≤ 60 ปี	69	67.86	55.56	
> 61 ปี	49	32.14	44.44	
เพศ				0.193
ชาย	68	13(46.43)	55(61.11)	
หญิง	50	15(53.57)	35(38.89)	
Karnofsky performance status				0.389
< 70	56	11(39.29)	45(50)	
≥ 70	62	17(60.71)	45(50)	
การนอนรพ.				0.003
ผู้ป่วยใน	78	25(89.29)	53(58.89)	
ผู้ป่วยนอก	40	3(10.71)	37(41.11)	
RPA class				0.078
RPA 1	8	0(0)	8(8.89)	
RPA 2	57	18(64.29)	57(48.31)	
RPA 3	53	10(35.71)	53(44.92)	
เครื่องฉายรังสี				0.001
Cobalt 60	43	18(64.29)	25(27.78)	
Linac	75	10(35.71)	65(72.22)	
มะเร็งปฐมภูมิ				0.602
ปอด	65	13(46.43)	52(57.78)	
ลำไส้	6	1(3.57)	5(5.56)	
เต้านม	13	3(10.71)	10(11.11)	
อื่นๆ	34	11(39.29)	23(25.56)	

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมดแก่ผู้ป่วยมะเร็งกระจายที่สมองโดยใช้ปริมาณรังสี 30 เกรย์จากการฉายรังสี 10 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ มีการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.003$) เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีจำนวน 20 เกรย์จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 5 ครั้งในเวลา 1 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Priestman และคณะ (1996)(13) แต่การศึกษาดังกล่าวเป็นการเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสี 30 เกรย์ จาก

การฉายรังสี 10 ครั้งกับการฉายรังสี 12 เกรย์ จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 2 ครั้งๆ ละ 6 เกรย์ ซึ่งใช้ปริมาณรังสีน้อยกว่าและระยะเวลาการฉายรังสีค่อนข้างสั้น เมื่อดูจากค่ามัธยฐานการรอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสี 12 เกรย์ นั้นมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตอยู่ที่ 2.5 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ คือ 2 เดือน และสอดคล้องกับการศึกษาของ Chatani และคณะ(1994)(14) ซึ่งมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิต 2.4 เดือน แต่เมื่อดูในกลุ่มผู้ป่วยที่ฉายรังสี 30 เกรย์ เปรียบเทียบ

ตารางที่ 4 ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการรอดชีวิต โดยคำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ในผู้ป่วยมะเร็งกระจายที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมด

	<6 เดือน (%)	6-12 เดือน (%)	>12 เดือน (%)	Risk ratio	95% confidence interval	P-value
WBRT				0.606	0.381-0.962	0.034
4 Gyx5Fx	85.71	14.39	0			
3 Gyx10Fx	64.44	28.89	6.67			
อายุ				0.911	0.608-1.365	0.651
≤ 60 ปี	71.01	23.19	5.8			
> 61 ปี	67.35	28.57	4.08			
เพศ				0.942	0.630-1.41	0.773
ชาย	72.06	23.53	4.41			
หญิง	66	28	6			
Karnofsky performance status				1.05	0.704-1.567	0.81
< 70	71.43	23.21	5.36			
≥ 70	67.74	27.42	4.84			
การนอนรพ.				1.512	0.971-2.353	0.067
ผู้ป่วยใน	73.08	25.64	1.28			
ผู้ป่วยนอก	62.5	25	12.5			
RPA class				0.957	0.694-1320	0.79
RPA 1	50	37.5	12.5			
RPA 2	71.93	24.56	3.51			
RPA 3	69.81	24.53	5.66			
เครื่องฉายรังสี				1.212	0.787-1.867	0.384
Cobalt 60	67.44	32.56	0			
Linac	70.67	21.33	8			
มะเร็งปฐมภูมิ				0.955	0.823-1.107	0.538
ปอด	70.77	23.08	6.15			
ลำไส้	66.67	33.33	0			
เต้านม	69.23	23.08	7.69			
อื่นๆ	67.65	29.41	2.94			

กับการศึกษาอื่นพบว่า การศึกษานี้มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตมากที่สุดคือ 4 เดือน ส่วนการศึกษาของ Chatani (14) และ Priestman(13) มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิต 3.4 เดือน และ 2.8 เดือนตามลำดับ อาจเป็นเพราะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี 30 เกรย์ส่วนใหญ่ในการศึกษานี้อยู่ในกลุ่ม RPA class I และ RPA class II (ร้อยละ 55.1)

ซึ่งอยู่ในสถานะที่มีการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่ากลุ่มอื่น ในการศึกษานี้การเลือกใช้ปริมาณรังสีขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์ ซึ่งในบางกรณีหากผู้ป่วยมีสภาวะค่อนข้างดี อายุน้อย จะเลือกวิธีการฉายรังสีแบบ 30 เกรย์ ซึ่งมีผลทำให้เกิดความแปรปรวนในการแปลผลการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม เมื่อศึกษาผลของ

ปัจจัยต่อการรอดชีวิตแล้ว ถึงแม้ว่าการศึกษาที่ผ่านมา (8,10,13) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี KPS มากกว่าร้อยละ 70 และ RPA class 1 มีการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งอาจเกิดจากในการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ถึงแม้ว่าจะสามารถเก็บข้อมูลได้อย่างต่อเนื่องโดยรังสีแพทย์เจ้าของไข้ แต่ข้อด้อยของการศึกษานี้คือการเก็บรวบรวมจากแพทย์หลายๆ ท่าน อาจเกิดความแตกต่างในเรื่องของการประเมินสถานะผู้ป่วยก่อนการฉายรังสี และไม่ได้เป็นการศึกษาแบบสุ่มผู้ป่วย อาจทำให้เกิดความแปรปรวนในการวิเคราะห์ทางสถิติ ซึ่งหากต้องการศึกษาการรอดชีวิตจากการรักษาเปรียบเทียบทั้งสองแบบ ต้องศึกษาแบบไปข้างหน้าและเป็นแบบสุ่มผู้ป่วยจึงจะสามารถตอบคำถามได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

สรุป

การฉายรังสีแบบคลุมสมองทั้งหมดโดยใช้ปริมาณรังสีทั้งสิ้น 30 เกรย์จากการฉายรังสีทั้งสิ้น 10 ครั้งในเวลา 2 สัปดาห์ นั้นเหมาะสมที่จะนำมาใช้โดยทั่วไปในการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งกระจายที่สมอง เนื่องจากมีความแตกต่างจากการฉายรังสีแบบ 20 เกรย์จากการฉายรังสี 5 ครั้งเป็นเวลา 1 สัปดาห์ในเรื่องของการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยทุกกลุ่มสถานะและมะเร็งปฐมภูมิทุกชนิด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยรังสีรักษาทุกท่าน ที่ช่วยติดตามสถานะสุดท้าย ของผู้ป่วยมะเร็งกระจายที่สมอง ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช

REFERENCES

1. Hutter A, Schweteye KE, Bierhals AJ, et al. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13 (2): 237-50.
2. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* . , 2003;29 (6): 533-40.
3. Yawn BP, Wollan PC, Schroeder C, et al. Temporal and gender-related trends in brain metastases from lung and breast cancer. *Minn Med* 2003; (86): 32-37.
4. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients. Natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; (48): 384-94.
5. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Status Scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53:2002-7.
6. Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, et al. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998; (30): 296- 9.
7. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation oncology group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; (322): 494-500.
8. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol* 1981; (7): 891-5.

9. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; (6):1-9.
10. Borgelt B, Gelber R, Larson M, et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; (7): 1633-8.
11. Guenther B, Juergen D, Radka L, Theo V, Lukas S, Steven E. Comparison of Short-Course versus Long-Course Whole-Brain Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastases. *Strahlenther Onkol*. 2009; 184(1): 30-5.
12. Dirk R, Guenther B, Juergen D, Radka L, Theo V, Lukas S, et al. Comparison of Short-Course versus Long-Course Whole-Brain Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastases. *Strahlentherapie und Onkologie* 2008; (184): 30-5.
13. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. Final results of the Royal College of Radiologists trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol* 1996; (8): 308–15.
14. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, et al. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther Onkol*. 1994; (170): 155-61.
15. Dirk R, Guenther B, Juergen D, Radka L, Theo V, Lukas S, et al. Comparison of Short-Course versus Long-Course Whole-Brain Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastases. *Strahlentherapie und Onkologie* 2008; (184): 30-5.



Treatment Plan Evaluation by Radiobiological Model in Radiotherapy Treatment Planning Computer

N. Chumsuwan¹, N. Chawapun²,
I. Chitapanarux²

¹ Medical Physics Master Degree Program, Department of Radiology,
Faculty of Medicine, Chiang Mai University

² Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract

The purpose of radiotherapy treatment planning is to design the best irradiation technique for the patient. After the treatment plans are performed by medical physicists, the oncologist evaluates the plan. In physical evaluation, the criteria are determined in terms of doses and irradiated volumes by using the evaluation tools such as dose distribution, dose volume histogram (DVH) and dose statistics. This is insufficient to predict any biological end point of radiotherapy. Recently, the radiobiological models are introduced in commercial treatment planning. The purpose of this study was the use of radiobiological model in treatment planning system to evaluate treatment plan. The plans of 34 patients treated with 3D-CRT were irradiated. The biological index such as TCP, NTCP, EUD and P+ were calculated for each treatment plan and the P+ values were then compared. In each case, the best plan with highest P+ value was examined whether it was chosen for patient treatment. The results revealed that of 16 patients (47 percents) the plan with highest P+ value was selected. Statistical analysis showed significant difference between the treatment plan evaluation by using radiobiological model and without using radiobiological model (p value ≤ 0.05). The radiobiological model can help choosing the best treatment plan, therefore, the treatment outcome and a quality of life will be improved as a consequence.

Keywords : radiobiological model, TCP, NTCP, EUD, P+

I. INTRODUCTION

Radiotherapy is the major treatment modality for cancer patients.[1] When cells are exposed to radiation, the physical phenomenon between radiation and cells occur first following by biological effect to cells. The tissue responses of radiation depend on many factors such as irradiated volume, normal tissue architecture and the amount of tumor clonogenic cells.[2] In external beam radiotherapy, 3-dimensional technique is commonly used to treat the patients. The technique is based on 3-dimensional anatomic information and the dose distribution conforming to the target volume in terms of adequate dose to tumor and minimum dose to normal tissue. After the treatment plan is performed, it is evaluated by the oncologist. The physical evaluation of the

treatment plan is based only on doses and irradiated volumes. It is insufficient to predict any biological end point from radiation. Recently, the radiobiological models have become available in commercial treatment planning system to evaluate and optimize the treatment plan. The aim of this study was the use of radiobiological model in treatment planning to evaluate treatment plan.

II. MATERIALS AND METHODS

This study was the retrospective study. The inclusion criteria were as followed; the treatment plans were performed in radiotherapy treatment planning software Pinnacle version 7.6c, the patients were treated with 3D-CRT plan with curative intend and they had at least 2 plans or 2 trials, and the stages of

cancers were well defined. Totally 94 treatment plans of 34 patients at Maharaj Nakorn ChiangMai Hospital, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, were investigated.

The selected treatment plans were imported to the radiotherapy treatment planning software Pinnacle version 8.0d. The importing data was verified by comparing the dose volume histogram (DVH) from treatment planning software Pinnacle version 7.6c and version 8.0d. Then treatment planning software Pinnacle version 8.0d was used to calculate the biological index of these plans.

The index in the biological model such as tumor control probability (TCP), normal tissue complication probability (NTCP), equivalent uniform dose (EUD) and complication free tumor control (P+) were calculated for each region of interest. TCP and NTCP

were calculated by using Källman-S model, the biological model using in Pinnacle system.[3] EUD was calculated using generalized EUD (gEUD).[4] Finally the treatment plans were evaluated by comparing P+ value of each plan. In each case, the best plan with highest P+ value was examined whether it was chosen to treat the patient. Statistical analysis in this study was performed using dependent t-test for the highest P+ value plan and the plan chosen for treatment.

III. RESULTS

The 34 patients were enrolled in this study with 94 treatment plans. The results showed 16 patients (47 percents) whose best plan with highest P+ value was chosen for treatment.

Table 1 P+ values of the best plan (highest P+) and the chosen plan for patient treatment

Patients	Chosen plan	Highest P+ plan
1	-0.21	-0.21
2	-0.981	-0.98
3	-0.296	-0.296
4	0.15	0.15
5	0.051	0.051
6	0.184	0.184
7	0.678	0.678
8	-0.315	-0.315
9	0.966	0.966
10	0.001	0.003
11	0.37	0.37
12	0.059	0.101
13	-0.167	-0.144
14	0.251	0.254
15	-0.238	-0.238
16	0.248	0.248
17	0.277	0.277
18	0.284	0.284
19	0.614	0.616
20	0.499	0.499
21	0.278	0.348
22	0.083	0.104
23	0.259	0.291
24	0.376	0.457
25	0.293	0.404
26	-0.043	-0.043
27	0.327	0.471
28	0.168	0.407
29	0.054	0.06
30	0.139	0.213
31	-0.185	-0.172
32	0.36	0.468
33	0.283	0.283
34	0.123	0.172

Statistical analysis in this study was performed using t-test for dependent samples. There was significantly difference between the treatment plan evaluation by using radiobiological model and without using radiobiological model (p value ≤ 0.05).

IV. DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Radiobiological model has the potential to distinguish between the treatment plans which from the physical dose would be considered equal. It is used to evaluate the treatment plans by biological index. The radiobiological model may reveal radiation effects which might be difficult to assess by using the DVH alone. The model can help choosing the best treatment plan, and as a consequence the treatment outcome and a quality of life for the patient will be improved. However the

biological indexes depend on the parameters used in the model which should be implemented with caution. These parameters using in this study are based on the clinical data from reviewed literatures and some are in the database of Pinnacle system. In Thailand, as the other countries, radiobiological models are a new tool. It is still in the early phase, therefore, it's application should be performed by the expertise either for evaluation or optimization the treatment plans.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to sincere thank Supreme Products Company for their kindly support of radiotherapy treatment planning computer and Mr. Anirut Watcharawipha for his contribution in this study.

REFERENCE

1. Boyle P., Levin B. International Agency for Research on Cancer. 2008. "World Cancer Report 2008." [Online]. Available <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/> (12 March 2010).
2. Mavroidis P. "Determination and use of radiobiological response parameters in radiation therapy optimization". Ph.D. Thesis, Karolinska University, 2001.
3. Philips Medical Systems. Pinnacle planning reference guide. 2006.
4. RaySearch Laboratories. 2003. "Biological optimization using the equivalent uniform dose (EUD) in Pinnacle." [Online]. Available <http://www.raysearchlabs.com> (6 January 2010).



Neurofibromatosis type 2 Syndrome

พญ. พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล¹,
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.¹

นพ.วิชาญ หล่อวิทยา¹,
Vicharn Lorvidhaya, MD.¹

นันทา เลี้ยววิริยะกิจ²,
Nunta Leoviriyakit²,

พญ.วิมล สุขธมยา¹
Vimol Sukthomya, MD.¹

¹ หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,

¹ Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

² ภาควิชาการพยาบาลศาสตร์ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² Faculty of Nursing, Chiang Mai University

Abstract

Neurofibromatosis type 2 (NF2) is a dominantly inherited syndrome that causes several tumors of the nervous system in affected individuals. Mutations in the NF2 gene cause neurofibromatosis type 2.

The NF2 gene provides instructions for producing a protein called merlin, a cell membrane-related protein that acts as a tumor suppressor. Recent studies estimate that the incidence of neurofibromatosis type 2 may be as high as 1 in 25,000 people. The symptoms of neurofibromatosis type 2 are typically noticed between 18 to 22 years of age. The most common first symptom is hearing loss or tinnitus.

The clinical presentations of NF2 include bilateral vestibular schwannomas. Other commonly observed nervous system tumors include intracranial meningiomas, schwannomas of other cranial nerves, and spinal tumors. Neuropathies and ocular and cutaneous manifestations are also frequent. The clinical diagnosis of NF2 is based upon the National Institutes of Health consensus criteria as subsequently modified in the Manchester criteria. The differential diagnosis includes sporadic unilateral vestibular schwannomas, neurofibromatosis type 1, schwannomatosis, and familial meningiomas. Although the treatment of the various clinical manifestations of NF2 is similar to that for sporadic tumors of the same particular type, multidisciplinary team approach is required to minimize the potential morbidities caused by treatment.

บทนำ

กลุ่มอาการ Neurofibromatosis Type 2 (NF2) เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ dominant ซึ่งผู้ที่มีความผิดปกตินี้จะมีแนวโน้มที่จะเกิดเนื้องอกของระบบประสาทได้หลายตำแหน่งและหลากหลายรูปแบบ (1-3) โดยเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย NF2 ได้แก่ bilateral vestibular schwannomas, intracranial meningioma และ spinal meningioma รวมทั้ง spine tumors ต่างๆ ซึ่งล้วนเป็นภาวะที่ต้องคำนึงถึงและเฝ้าระวังในผู้ป่วย NF2 เสมอ

ยีน NF2

กลุ่มอาการ NF2 จะสัมพันธ์โดยตรงกับความผิดปกติของยีน NF2 ซึ่งยีน NF2 นี้ จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 (4) ยีน NF2 ทำหน้าที่สร้างสาร merlin หรือที่รู้จักกันในนามของสาร schwannomin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สัมพันธ์กับเยื่อหุ้มเซลล์ โดยสาร merlin นี้จะทำหน้าที่เป็น tumor suppressor ชนิดหนึ่ง (5,6)

วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลโดยละเอียด สำหรับครอบครัวที่มีสมาชิกหลายคนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการ NF2 นั้น จะช่วยให้สามารถระบุได้ว่ามีความ

ผิดปกติของยีน NF2 หรือไม่ได้แม่นยำกว่า 90% (7) แต่ในกรณีผู้ป่วย NF2 เฉพาะรายบุคคลซึ่งไม่มีประวัติในครอบครัวจะมีความผิดปกติที่เกิดขึ้นจาก de novo mutation และ somatic mosaicism ซึ่งทำให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 ด้วยวิธีการตรวจในระดับโมเลกุลไม่สามารถทำได้ ดังนั้นกรณีผู้ป่วย NF2 เฉพาะรายบุคคลต้องอาศัยการตรวจวิเคราะห์จากเนื้อเยื่อที่ได้จากก้อนเนื้องอกโดยตรง (7-10) การเกิด schwannomas รวมทั้งเนื้องอกชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วย NF2 จำเป็นต้องอาศัยการ inactivation ของยีน NF2 ทั้งสอง alleles บน chromosome เนื่องจากเนื้องอกจะเกิดขึ้นเฉพาะในเซลล์ที่สูญเสียการทำงานของ NF2 allele ปกติไปในกรณีของผู้ป่วย NF2 เฉพาะรายบุคคลนั้น NF2 allele ที่ผิดปกติอาจมาจากพ่อแม่ หรือจากการมี de novo mutation ซึ่งเกิดขึ้นภายหลังการ fertilization แล้วส่งผลให้เกิด mosaic expression ของ cell lines ก็ได้

ความสัมพันธ์ระหว่าง Phenotype และ Genotype ของกลุ่มอาการ NF2

ภายในครอบครัวหนึ่งๆ ซึ่งมีสมาชิกหลายคนที่มีกลุ่มอาการ NF2 จะมีลักษณะของ phenotype และการดำเนินของโรคที่คล้ายคลึงกัน แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าแต่ละครอบครัวที่มีลักษณะความผิดปกติของยีน NF2 ที่แตกต่างกัน นั่นคือมี genotype ที่แตกต่างกัน จะมีลักษณะของ phenotype และการดำเนินของโรคที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การเกิดความผิดปกติแบบ frameshift หรือ nonsense mutations จะทำให้เกิด truncated protein expression ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับลักษณะอาการแสดงของภาวะ NF2 ที่รุนแรงขึ้น ส่วนการเกิดความผิดปกติแบบ missense หรือ inframe deletions จะสัมพันธ์กับลักษณะอาการแสดงของภาวะ NF2 ที่รุนแรงน้อยกว่า จากการวิเคราะห์โดยละเอียดในผู้ป่วยจำนวน 286 รายที่พบมีความผิดปกติของยีน NF2 พบว่า ลักษณะความผิดปกติที่แสดงถึงการมี truncated protein จะสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติกับการมีลักษณะต่างๆ ดังต่อไปนี้ การมีอายุน้อยเมื่อแรกวินิจฉัย การตรวจพบว่าเกิดเป็น meningiomas, spinal tumors และเนื้องอกของเส้นประสาทสมองคู่ต่างๆ ที่ไม่ใช่เส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 เมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่พบมี truncated protein (11) นอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน NF2 ชนิดที่พบมี truncated protein จะมีโอกาสเป็น vestibular schwannomas ได้ตั้งแต่อายุยังน้อยและยังมีความเสี่ยงเกิดเนื้องอกชนิด cutaneous tumors ต่างๆ ได้สูงกว่ากรณีที่ไม่พบมี truncated protein อีกด้วย

ระบาดวิทยาของกลุ่มอาการ NF2

แม้ว่าในระยะแรก กลุ่มอาการ NF2 จะเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นความผิดปกติที่พบบได้น้อยมาก แต่เมื่อเวลาผ่านไปมีความก้าวหน้าทางการแพทย์ต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นการมี criteria ทางคลินิก เพื่อช่วยในการค้นหาและวินิจฉัย การมีความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นว่า เกินกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย NF2 จะมีความผิดปกติของยีน NF2 แบบ de novo mutation โดยเกิดในผู้ที่ไม่มีประวัติของกลุ่มอาการ NF2 ในครอบครัว รวมทั้งการใช้วิธีการตรวจในระดับโมเลกุลเพื่อค้นหาความผิดปกติหรือ mutations ภายในยีน NF2 ซึ่งองค์ประกอบต่างๆ ดังกล่าวเหล่านี้เองที่ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วย NF2 เพิ่มขึ้น (1) มีสองการศึกษาขนาดใหญ่ชนิด population-based ซึ่งหนึ่งการศึกษาจากประเทศอังกฤษ และอีกหนึ่งการศึกษาจากประเทศฟินแลนด์ รายงานว่าอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการ NF2 สามารถพบได้สูงถึง 1 ในประชากร 25,000 คน (12-14)

อาการแสดงทางคลินิกของกลุ่มอาการ NF2

กลุ่มอาการ NF2 เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ซึ่งสามารถพบมีอาการแสดงทางคลินิกได้หลายรูปแบบ อันเนื่องมาจากความผิดปกติของยีน NF2 ผู้ป่วยส่วนมากที่พบจะมีอายุประมาณ 20 ปี

อาการแสดงทางคลินิกที่พบได้บ่อยในกลุ่มอาการ NF2 ได้แก่

(1) เนื้องอกและความผิดปกติต่างๆของระบบประสาท ดังต่อไปนี้

- Bilateral vestibular schwannomas ซึ่งโดยทั่วไปจะตรวจพบได้ในช่วงอายุ 30 ปี โดยพบได้ 90-95%
- Intracranial meningiomas พบได้ 45-58%
- Spinal tumors โดยรวมทั้งชนิด intramedullary และ extramedullary ซึ่งพบได้ 63-90%
- Peripheral neuropathy พบได้ 66%

(2) ความผิดปกติต่างๆของตา ดังต่อไปนี้

- Cataracts พบได้ 60-81%
- Epiretinal membranes พบได้ 12-40%
- Retinal hamartomas พบได้ 6-22%

(3) ความผิดปกติต่างๆของผิวหนัง ดังต่อไปนี้

- เนื้องอกชนิด cutaneous tumors ต่างๆ พบได้ 59-68%
- Skin plaques พบได้ 41-48%
- เนื้องอกชนิด subcutaneous tumors ต่างๆ พบได้ 43-48%

ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น NF2 มักจะมีความผิดปกติอื่นๆที่แตกต่างและมักจะรุนแรงกว่าในผู้ใหญ่ (23) เนื้องอกแต่ละชนิดจะถูกกล่าวถึงในลำดับต่อไป

I. Vestibular Schwannomas : ในผู้ป่วย NF2 นั้น vestibular schwannomas ที่พบมักจะเป็นทั้งสองข้างและเป็นสาเหตุของอาการผิดปกติต่างๆ ได้แก่ tinnitus, hearing loss และ balance dysfunction (2) ปัญหา hearing loss มักจะเริ่มขึ้นอย่างช้าๆ และจะรุนแรงขึ้นเรื่อยๆจนทำให้ผู้ป่วยหูหนวกในที่สุดแต่อย่างไรก็ตามอาการ hearing loss ที่เกิดขึ้นแบบทันทีทันใดก็มีโอกาสพบได้เช่นกัน หากเนื้องอก vestibular schwannomas ถูกปล่อยทิ้งไว้โดยไม่ได้รับการรักษาเนื้องอกอาจมีขนาดโตขึ้นจนเบียดก้านสมองและทำให้เกิดภาวะ

hydrocephalus ได้ แม้ว่าเนื้องอก vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 เกือบทั้งหมดจะเป็นเนื้องอกชนิด benign แต่เนื้องอกนี้เป็นสาเหตุสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายเนื่องจากตำแหน่งของก้านเนื้องอกที่อยู่ใกล้บริเวณก้านสมอง และที่สำคัญคือมักเกิดขึ้นทั้งสองข้างของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8

II. Meningiomas ในผู้ป่วย NF2 จะพบมีเนื้องอก meningiomas ได้ประมาณร้อยละ 50 และอุบัติการณ์ของ meningiomas ในผู้ป่วย NF2 จะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น ความเสี่ยงตลอดชีพของผู้ป่วย NF2 ที่จะเกิดเนื้องอก meningiomas อาจสูงได้ถึง 75% (17) แม้ว่า meningiomas ที่พบส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในบริเวณ intracranial แต่ก็สามารถพบ spinal meningiomas ที่เกิดได้ทั้งในบริเวณ intradural และ extramedullary ในผู้ป่วย NF2 ได้เช่นกัน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย meningiomas โดยทั่วไปที่ไม่ใช่กลุ่มอาการ NF2 แล้วผู้ป่วย NF2 มีแนวโน้มที่จะเกิดเนื้องอก meningiomas ในช่วงอายุที่น้อยกว่า ขณะเดียวกันเนื้องอก meningiomas ที่พบในผู้ป่วยเด็กจะพบว่ามีการ NF2 ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 20 (23,24) นอกจากนี้ เนื้องอก meningiomas ที่พบได้ผู้ป่วย NF2 จะพบเป็นชนิด atypical หรือ anaplastic meningiomas ได้บ่อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย meningiomas โดยทั่วไปที่ไม่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการ NF2 (25,26)

III. Spinal Tumors ผู้ป่วย NF2 ส่วนใหญ่จะเกิด spinal tumors ในรูปแบบต่างๆ และเป็นสาเหตุให้เกิดอาการทางระบบประสาท ได้แก่ อาการปวด กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรืออาจรุนแรงได้ถึงขั้นเป็นอัมพาต (2,27,28) ชนิดต่างๆ ของ spinal tumors ที่พบได้ในผู้ป่วย NF2 มีดังนี้

(1) Schwannomas เป็นชนิดของ spinal tumors ที่พบบ่อยที่สุดสำหรับผู้ป่วย NF2 โดย schwannomas จะเริ่มต้นเกิดขึ้นที่บริเวณ dorsal root ของเส้นประสาทและขยายขนาดขึ้นจนมีลักษณะรูปร่างเป็น dumbbell shape

(2) Meningiomas ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ใน spinal cord ในบริเวณ extramedullary space

(3) Intramedullary tumors

IV. Neuropathies สำหรับในผู้ป่วย NF2 แล้ว neuropathies สามารถแสดงอาการได้ในหลายรูปแบบด้วยกัน (1) ผู้ป่วยบางรายเกิดเพียง mononeuropathy ซึ่งส่วนมากมักเกิดกับเส้นประสาท facial nerve โดยสามารถนำไปสู่อาการแสดงอื่นๆ ของ NF2 ได้อีก อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลพบว่า 3-5% ของผู้ป่วย NF2 วัยผู้ใหญ่จะพบมี polyneuropathy ที่รุนแรงและไม่เกี่ยวข้องโดยตรงกับเนื้องอกใดๆ และยังสามารถพัฒนาไปเป็นเป็นภาวะกล้ามเนื้อลีบที่รุนแรงได้อีกด้วย (1,2,29)

V. อาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติของตาผู้ป่วย NF2 อาจมีความบกพร่องของการมองเห็น อันเนื่องมาจากสาเหตุต่างๆ อันได้แก่ cataracts, optic nerve meningiomas, retinal hamartomas และ epiretinal membrane (1,2,20,30) โดย cataracts จะพบได้ประมาณ 60-80% ของผู้ป่วย NF2 และลักษณะเฉพาะของ cataracts ในผู้ป่วย NF2 คือ เกิดการขุ่นที่บริเวณ posterior subcapsular ของเลนส์ตาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน NF2 อาจพบมีความบกพร่องของการมองเห็นตั้งแต่วัยเด็กเล็กได้ และที่สำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง คือต้องวินิจฉัยแยกโรค optic nerve meningiomas หรือ retinal hamartomas ในผู้ป่วยเด็ก NF2 ออกจากโรค retinoblastoma ให้ได้เสมอ

VI. อาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติของผิวหนังประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย NF2 จะมีอาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติบริเวณผิวหนัง แต่จะมีเพียงร้อยละ 10 ที่จะพบเป็นเนื้องอกของบริเวณผิวหนัง (1) อาการแสดงต่างๆ ของความผิดปกติบริเวณ ผิวหนังที่พบได้ในผู้ป่วย NF2 ได้แก่

(1) Plaque-like lesions ซึ่งจะเกิดขึ้นในผิวหนังชั้น intracutaneous และจะเห็นเป็นรอยนูนบนผิวหนังภายนอก บางครั้งอาจมีสีเข้มกว่าบริเวณผิวหนังโดยรอบ และบางครั้งอาจพบมีขนขึ้นบนรอยนูนนี้หนาแน่นกว่า

ผิวหนังบริเวณข้างเคียง

(2) Subcutaneous nodules ซึ่งสามารถคลำพบได้ และบางครั้งตรวจพบว่าเกิดขึ้นตามแนวของเส้นประสาทส่วนปลาย จึงกล่าวได้ว่า subcutaneous nodules เหล่านี้เกิดจากการบวมขึ้นของเส้นประสาทนั่นเอง

(3) Intracutaneous tumors ซึ่งพบว่าเป็นเนื้องอกของผิวหนังในชั้น intracutaneous เช่นเดียวกับที่พบได้ในผู้ป่วย neurofibromatosis type 1 (NF1) โดยบางครั้งสามารถพบได้ในผู้ป่วย NF2 เช่นกัน และพบอีกว่า intracutaneous tumors ที่พบในผู้ป่วย NF2 นี้จะเป็น schwannomas ได้มากกว่าเป็น neurofibromas

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2

Criteria ทางคลินิกสำหรับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 : Criteria ทางคลินิกสำหรับ NF2 ได้ถูกบัญญัติขึ้นครั้งแรกโดยการตกลงร่วมกันที่ได้จาก NIH Consensus Conference (31) และต่อมาได้รับการปรับปรุงจนได้เป็น Manchester criteria ซึ่งพบว่ามี sensitivity ที่สูงในการวินิจฉัยโรค โดยไม่ได้ เปลี่ยนแปลง specificity (17,32)

การวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับ NF2 จะอาศัยพื้นฐานของการมีหนึ่งข้อของคุณสมบัติต่างๆ ดังต่อไปนี้

- (1) Bilateral vestibular schwannomas
- (2) การมีญาติสายตรงระดับ first-degree เป็น NF2 และ
 - a) มี Unilateral vestibular schwannoma หรือ
 - b) มีอย่างน้อย 2 ความผิดปกติดังต่อไปนี้ : meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior subcapsular lenticular opacities
- (3) Unilateral vestibular schwannomas และมีอย่างน้อย 2 ความผิดปกติดังต่อไปนี้ : meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, posterior

subcapsular lenticular opacities

(4) Multiple meningiomas และ

- a) มี Unilateral vestibular schwannoma หรือ
- b) มีอย่างน้อย 2 ความผิดปกติดังต่อไปนี้ :
schwannoma, glioma, neurofibroma, cataract

การวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับกลุ่มอาการ NF2 สามารถยืนยันได้ด้วยการตรวจเลือดเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน NF2 หรือ การตรวจเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน NF2 ที่มีรูปแบบเดียวกัน จากเนื้อเยื่อของก้อนเนื้องอก 2 ตำแหน่งที่แตกต่างจากผู้ป่วยรายเดียวกัน (2)

การตรวจเพื่อคัดกรองหากกลุ่มอาการ NF2

เนื่องจากว่ามีผู้ป่วย NF2 จำนวนมากที่พบเป็นแบบ de novo NF2 คือเป็นแบบเฉพาะรายบุคคล โดยไม่มีประวัติในครอบครัว และอาจมาพบแพทย์ด้วยปัญหาต่างๆ ตั้งแต่ก่อนที่การวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับ NF2 จะครบถ้วนตาม criteria เสียด้วย ดังนั้นการค้นพบผู้ป่วย NF2 แต่เนิ่นๆ จะมีความสำคัญอย่างยิ่งในการลดอาการแทรกซ้อนต่างๆ ของผู้ป่วยอันเกิดจากความผิดปกติของยีน NF2 ได้

ลักษณะของผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจเพื่อคัดกรองหากกลุ่มอาการ NF2 ได้แก่ (33)

- 1) ผู้ที่มีญาติสายตรงระดับ first-degree ที่ได้รับการวินิจฉัย NF2 (ยกตัวอย่างเช่น พ่อ แม่ พี่ น้อง หรือ บุตร)
- 2) ผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น multiple spinal tumors (เช่น schwannomas หรือ meningiomas)
- 3) ผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น cutaneous schwannomas
- 4) ผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น vestibular schwannomas ที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี หรือ ได้รับการวินิจฉัยเป็น spinal tumor หรือ meningioma ที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี

ความจำเป็นในการตรวจเพื่อคัดกรองหากกลุ่มอาการ NF2 ในผู้ป่วย unilateral vestibular schwannoma ยังไม่ชัดเจน แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงที่จะพัฒนาไปเป็น NF2 สูงกว่าบุคคลทั่วไป แต่ก็ยังไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้สำหรับการตรวจเพื่อคัดกรองด้วยวิธีการตรวจหา germline mutations ยกเว้นในผู้ป่วย unilateral vestibular schwannoma ที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี (34)

การตรวจเพื่อประเมินในเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น NF2 จะประกอบไปด้วย

- (1) การซักประวัติของผู้ป่วยและครอบครัวโดยละเอียด
- (2) การตรวจร่างกายโดยละเอียด โดยเฉพาะการตรวจตาและผิวหนัง
- (3) การตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของบริเวณสมองและไขสันหลัง (1)

สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติ NF2 ในครอบครัวที่ได้รับการตรวจพบว่ามี mutation ของยีน NF2 แล้ว ถือเป็นข้อบ่งชี้ให้เข้ารับการตรวจ เพื่อคัดกรองในระดับโมเลกุลร่วมด้วย

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคหรือความผิดปกติที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก NF2 ได้แก่

- sporadic vestibular schwannoma
- neurofibromatosis type 1 (NF1)
- schwannomatosis
- familial syndrome of multiple meningiomas (2)

รายละเอียดของแต่ละโรคหรือความผิดปกติเหล่านี้จะได้กล่าวถึงในลำดับต่อไป

I. Sporadic vestibular schwannoma

Sporadic vestibular schwannoma นี้พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป แม้ว่าเนื้องอกชนิดนี้จะพบว่าเป็นข้างเดียว แต่ในบางครั้งการวินิจฉัยว่าเป็น sporadic

vestibular schwannoma สำหรับผู้ป่วยบางรายอาจสับสนไม่ตรงไปตรงมาได้ สำหรับโอกาสความเป็นไปได้ของการตรวจพบมี unilateral vestibular schwannoma ที่เป็นอาการแสดงแรกของ NF2 จะขึ้นอยู่กัอายุของผู้ป่วย โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปีจัดว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะพัฒนาไปมี contralateral vestibular schwannoma ในเวลาต่อมาได้และผู้ป่วยในกรณีนี้จึงควรได้รับการตรวจเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าจะไม่มีประวัติ NF2 ในครอบครัวก็ตามยังมีความจำเป็นต้องคำนึงไว้เสมอว่ากลุ่มผู้ป่วยนี้อาจเป็น NF2 ชนิด de novo somatic mutation ที่มีภาวะ mosaicism ได้ (34,35) จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น vestibular schwannoma ที่มีอายุมากกว่า 30 ปี จะมีโอกาสเป็น NF2 ได้น้อย

II. Neurofibromatosis type 1 (NF1)

NF2 และ NF1 เกิดจากความผิดปกติของยีนที่อยู่ในโครโมโซมที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วย NF2 และ NF1 อาจมีบางอาการแสดงที่เหมือนกันได้ ซึ่งสามารถทำให้เกิดความสับสนได้บ่อยครั้ง ความแตกต่างที่สำคัญระหว่าง NF1 และ NF2 มีดังนี้

(1) Lisch nodules ซึ่งเป็น pigmented hamartomas ของ iris ที่เมื่อตรวจตาของผู้ป่วยที่มี Lisch nodules นี้จะพบเป็นรอยย่นสีเข้มขึ้นของ iris โดย Lisch nodules นี้จะเป็นลักษณะจำเพาะของ NF1 และพบได้น้อยใน NF2

(2) Schwannomas ที่พบใน NF2 จะมีจำนวนน้อยมากที่จะพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็น malignant lesion ที่เรียกว่า neurofibrosarcoma หรือที่เรียกกันทั่วไปว่า peripheral nerve sheath tumor

(3) Spinal root tumors ที่มีลักษณะรูปร่างเป็น dumbbell shape สามารถพบได้ทั้งใน NF2 และ NF1 แต่พบว่า spinal root tumors ใน NF2 จะเป็น schwannomas ส่วนใน NF1 จะเป็น neurofibromas

(4) NF2 จะไม่สัมพันธ์กับความบกพร่องของพัฒนาการทางสมอง ซึ่งจะพบได้บ่อยใน NF1

III. Schwannomatosis

เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด autosomal dominant ที่พบได้น้อย ผู้ป่วย schwannomatosis สามารถตรวจพบได้ทั้ง intracranial และ peripheral schwannoma ซึ่งเกิดขึ้นได้ตั้งแต่บริเวณของ spinal roots, plexuses ไปจนถึงส่วนปลายของเส้นประสาท แต่จะไม่เกิดขึ้นที่ vestibular nerve schwannomatosis สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน SMARCB1 ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 ก่อนเนื้องอก schwannoma ในผู้ป่วย schwannomatosis สามารถมี secondary mutation ของยีน NF2 ได้ แต่ความผิดปกตินี้จะไม่สามารถตรวจพบจากการศึกษาใน germline

IV. Familial syndrome of multiple meningiomas หรือที่มักเรียกว่า familial meningioma

เป็นความผิดปกติที่พบได้น้อย และมีรายงานในจำนวนที่จำกัด familial meningioma จะไม่สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน NF2 โดย multiple meningiomas มักพบในผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบเป็น single meningioma ขณะที่อายุน้อยกว่า 25 ปี ควรได้รับการตรวจประเมินโดยละเอียดเพื่อค้นหาความผิดปกติทางพันธุกรรมที่อาจซ่อนอยู่ได้ (24)

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย NF2

แนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วย NF2 นั้นค่อนข้างซับซ้อนและจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา เพื่อที่จะป้องกันและรักษาความผิดปกติรวมทั้งอาการแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นได้กับผู้ป่วย หากสามารถทำได้ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาโดยทีมสหสาขาอันประกอบไปด้วยผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาทั้งผู้ป่วย NF2 และสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย NF2 ด้วย

1. แนวทางการรักษา Vestibular schwannomas:

เป้าหมายในการรักษา vestibular schwannomas สำหรับผู้ป่วย NF2 คือการสงวนการทำงานของเส้นประสาท vestibular nerve และสงวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้อยู่ในระดับที่ดี (1) ดังนั้นการตรวจพบว่ามีก้อนเนื้องอก vestibular schwannoma ไม่ได้ถือเป็นข้อบ่งชี้ในการทำการรักษาในทันที และประโยชน์ที่คาดว่าจะผู้ป่วยจะได้รับ ต้องมีการประเมินเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่จะเกิดกับผู้ป่วยหากจะทำการรักษาด้วยเสมอ ข้อบ่งชี้ที่จะทำการรักษา vestibular schwannoma ในผู้ป่วย NF2 โดยทั่วไป ได้แก่ การพบว่ามีความเสี่ยงที่ก้อนเนื้องอกจะกดเบียดก้านสมอง การได้ยินของผู้ป่วยเสื่อมลง และ/หรือการมี facial nerve dysfunction (2) หากเมื่อพิจารณาแล้วคิดว่ามีความจำเป็นหรือมีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วย NF2 แล้ว vestibular schwannoma โดยทั่วไปจะรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด และการผ่าตัดรักษา vestibular schwannoma ในผู้ป่วย NF2 อาจซับซ้อนและยุ่งยากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ NF2 เนื่องจากว่าเนื้องอกที่พบในผู้ป่วย NF2 มักเป็นแบบ multifocal อีกทั้งเนื้องอกเหล่านี้มีโอกาสที่จะลุกลามไปถึง facial nerve ได้ซึ่งส่งผลให้การผ่าตัดรักษา vestibular schwannoma ในผู้ป่วย NF2 มีโอกาสที่จะทำอันตรายแก่ facial nerve ได้ด้วย (1) และถือเป็นปัญหาหลักเนื่องจากเส้นประสาท facial nerve ทำหน้าที่ควบคุม blink reflex และยังส่งกระแสประสาทบางส่วนไปควบคุม lacrimal gland ด้วย ซึ่งการสูญเสียความสามารถในการกะพริบตาและการหลั่งน้ำตาจะทำให้เกิดปัญหาอื่นๆเกี่ยวกับตาของผู้ป่วยตามมาได้อีกอย่างแน่นอน

ในปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีฟอกจุดได้มีบทบาทสำคัญในการรักษา vestibular schwannomas ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ NF2 ที่ได้รับการพิจารณาคัดเลือกอย่างเหมาะสมแล้ว ซึ่งโดยทั่วไปจะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุสูงกว่าผู้ป่วย NF2 มาก ร่วมกับการตรวจพบว่ามีเนื้องอก vestibular schwannoma เพียงข้างเดียว ส่วนบทบาท

ของรังสีรักษาสำหรับ vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 ยังไม่ชัดเจน (36-39) การศึกษาต่างๆของการใช้รังสีรักษาในผู้ป่วย NF2 รายงานผลที่แตกต่างกันออกไป และยังขาดข้อมูลของการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวอีกด้วย ยิ่งไปกว่านั้นยังพบอีกว่าการทำการผ่าตัดหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเทคนิครังสีฟอกจุดแล้วจะยากลำบากมากยิ่งขึ้น อีกทั้งยังมีความกังวลในเรื่องของการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งทุติยภูมิในผู้ป่วย NF2 ที่ได้รับรังสีรักษาอีกด้วย (40-42) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความบกพร่องของการได้ยินที่รุนแรง อาจพิจารณาเทคนิคการทำ cochlear หรือ brain stem implants ซึ่งอาจช่วยผู้ป่วยให้ได้ประโยชน์บ้าง (43)

2. แนวทางการรักษา Meningioma:

ดังที่ได้กล่าวไว้ในตอนต้นแล้วว่า meningiomas ในผู้ป่วย NF2 สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในบริเวณ intracranial และใน spinal cord ที่บริเวณ intradural หรือ extramedullary สำหรับผู้ป่วย NF2 แล้วการรักษาหลักของ meningiomas คือการผ่าตัด สำหรับรังสีรักษาจะพิจารณาเมื่อการผ่าตัดสำหรับ meningiomas ไม่สามารถทำได้หรือทำได้เพียงบางส่วน (44) แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังขาดข้อมูลในการติดตามผู้ป่วย NF2 ระยะยาวที่ได้รับรังสีรักษาสำหรับ meningioma และเช่นเดียวกันกับบทบาทของรังสีรักษาสำหรับ vestibular schwannoma คือยังมีความกังวลในเรื่องของความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งทุติยภูมิจากรังสีรักษาอีกด้วย

3. แนวทางการรักษา Intramedullary spinal tumors:

สำหรับผู้ป่วย NF2 แล้ว ประมาณร้อยละ 75 ของ intramedullary spinal tumors จะพบเป็น ependymomas grade I หรือ II ซึ่งส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองด้วยภาพถ่ายทางรังสีบริเวณไขสันหลังโดยธรรมชาติของโรคแล้ว ependymoma grade I หรือ II จะค่อยๆ โตขึ้นอย่างช้าๆ โดยไม่มี

อาการใดๆ เป็นระยะเวลานาน ซึ่งในกรณีนี้การรักษาที่เหมาะสมคือการเฝ้าติดตามตรวจดูอาการทางระบบประสาทของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังโรคกลูกลาม และเมื่อผู้ป่วยมีอาการและจำเป็นต้องได้รับการรักษา ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนักแล้ว ก็จะพิจารณาเลือกการรักษาด้วยการผ่าตัดมากกว่าที่จะเลือกการฉายรังสี

4. แนวทางในการรักษาด้วย Targeted therapy:

เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่า ยีน NF2 มีส่วนเกี่ยวข้องกับหลาย pathways ในระดับโมเลกุลที่สัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของเซลล์และความเข้าใจถึงความสัมพันธ์เหล่านี้เองที่ส่งผลให้มีแนวโน้มความเป็นไปได้ของการใช้ targeted therapy ในการรักษาเนื้องอกที่พบในผู้ป่วย NF2 ยกตัวอย่างเช่น ยา bevacizumab ซึ่งมีรายงานพบว่าการใช้ยา bevacizumab นี้ในการรักษาผู้ป่วย NF2 ที่มี vestibular schwannomas ที่กลูกลามจำนวน 12 ราย พบว่า ก้อนเนื้องอกมีขนาดลดลงอย่างน้อย 40% (45,46)

5. แนวทางในการดูแลสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วย NF2:

สำหรับครอบครัวของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันกลุ่มอาการ NF2 แล้ว การตรวจเพื่อคัดกรองสำหรับสมาชิกในครอบครัวที่มีความเสี่ยงถือว่ามีความสำคัญและจำเป็นต้องค้นหาเพื่อการวินิจฉัยแต่เนิ่นๆ (1)

การตรวจหาความผิดปกติตั้งแต่ในครรภ์สามารถทำได้หากทราบความผิดปกติทางพันธุกรรมที่จำเพาะแน่นอนแล้ว (2) แต่อย่างไรก็ตาม ควรระลึกไว้ว่าการตรวจคัดกรองเพื่อหาความผิดปกติทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วย NF2 ไม่ได้มีค่า sensitivity เป็น 100% ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน NF2 จึงควรได้รับการติดตามและตรวจด้วยวิธีต่างๆ ดังต่อไปนี้ร่วมด้วย (1,2) :

(1) การตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของบริเวณสมองและไขสันหลัง โดยแนะนำให้เริ่ม

ตรวจที่อายุ 10-12 ปี แล้วหลังจากนั้นให้ตรวจซ้ำทุก 2 ปี จนกระทั่งอายุได้ 20 ปี จึงให้ตรวจซ้ำทุก 3 ปี (1) และเมื่อใดก็ตามที่ตรวจพบมีเนื้องอกไม่ว่าจะเป็นที่บริเวณใด ให้ทำการตรวจซ้ำทุกปี

(2) การตรวจการได้ยินรวมทั้งการตรวจ brainstem auditory evoked response แนะนำให้ตรวจทุกปี

(3) การตรวจตาโดยจักษุแพทย์

(4) การตรวจผิวหนังเพื่อค้นหา cutaneous lesions

สำหรับสมาชิกเด็กๆ ที่ไม่พบมีความผิดปกติของยีน NF2 ก็ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจใดๆ เพิ่มเติม

การพยากรณ์โรคและธรรมชาติของกลุ่มอาการ NF2

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วย NF2 ที่เกิดมีเนื้องอกในรูปแบบต่างๆ จนแสดงอาการในช่วงอายุประมาณ 20 ปี (17) อาการแสดงนำที่พบบ่อยในผู้ป่วยเด็กคือ เนื้องอกของผิวหนังและความผิดปกติต่างๆ ของตา ดังนั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 ในเด็กนั้น ส่วนใหญ่จึงค่อนข้างล่าช้า (23,47) แม้ว่าจะมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วย NF2 ที่ดี รวมทั้งการมีทางเลือกของวิธีการรักษาต่างๆ ในการรักษาเนื้องอกและความผิดปกติต่างๆ ที่ตรวจพบ แต่ผู้ป่วย NF2 ก็ยังคงมีอัตราการเกิดทุพพลภาพที่สูงและระยะเวลาการรอดชีวิตที่ค่อนข้างสั้น (1)

ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วว่า vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 นั้นรักษายากกว่าในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ NF2 เพราะลักษณะของเนื้องอก vestibular schwannomas ในผู้ป่วย NF2 มักเป็นแบบ multifocal และ lobular (48) และเนื่องด้วยเหตุผลนี้ประกอบกับการมีพยาธิสภาพทั้งสองข้างจึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหูหนวกในที่สุด

การสูญเสียสมดุการทรงตัวเนื่องจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 ถูกทำลายจากเนื้องอกรวมกับการมีความบกพร่องทางสายตา และกล้ามเนื้ออ่อนแรง ล้วนมีส่วนทำให้ผู้ป่วย NF2 จำนวนมากมีความจำเป็นต้องพึ่งล้อเข็นตั้งแต่วัยผู้ใหญ่ตอนต้น

ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย NF2 นั้นค่อนข้างสั้น เนื่องจากเนื้องอกและความผิดปกติในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถเกิดขึ้นได้ดังที่กล่าวไปการศึกษาในช่วงทศวรรษที่ 1970s และ 1980s รายงานว่าระยะเวลาการรอดชีวิตภายหลังจากการวินิจฉัยกลุ่มอาการ NF2 แล้วคิดเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 15 ปี โดยพบว่าอายุขัยเฉลี่ยคือ 36 ปี (17,49,50) แต่อย่างไรก็ตาม เป็นที่ยอมรับกันว่าการวินิจฉัยโรคแต่เนิ่น และการมีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นจะช่วยให้ผลการรักษาผู้ป่วย NF2 ดีขึ้นตามไปด้วย (33,51)

บทสรุป

1. Neurofibromatosis type 2 (NF2) คือกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบ dominant ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดเนื้องอกชนิดต่างๆ ของระบบประสาทในผู้ที่มีความผิดปกตินี้ โดย NF2 เกิดจากความผิดปกติของยีน NF2 โดยยีน NF2 นี้มีหน้าที่ผลิตสาร merlin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สัมพันธ์กับเยื่อหุ้มเซลล์และทำหน้าที่เป็น tumor suppressor

2. อาการแสดงทางคลินิกของกลุ่มอาการ NF2 พบได้หลายรูปแบบได้แก่ bilateral vestibular schwannomas ซึ่งถือว่าพบได้บ่อยที่สุด และพบในผู้ป่วย NF2 เกือบทุกราย นอกจากนี้ยังพบมีเนื้องอกของระบบประสาทชนิดอื่นๆ อันได้แก่ intracranial meningiomas, schwannomas ของเส้นประสาทสมองคู่อื่นๆ และ spinal tumors ชนิดต่างๆ รวมทั้งยังพบมีภาวะ neuropathies และความผิดปกติต่างๆ ของตาและผิวหนังได้บ่อยอีกเช่นกัน

3. การวินิจฉัยโรคทางคลินิกสำหรับกลุ่มอาการ NF2 จะใช้หลักการของ National Institute of Health Consensus Criteria ซึ่งต่อมาได้รับการปรับปรุงจนได้เป็น The Manchester Criteria สำหรับการวินิจฉัยแยกโรคต่างๆ ออกจาก NF2 ประกอบไปด้วย sporadic unilateral vestibular schwannomas, neurofibromatosis type 1, schwannomatosis และ familial meningiomas

4. แม้ว่าวิธีการรักษาความผิดปกติต่างๆ ที่พบในผู้ป่วย NF2 จะคล้ายคลึงกับวิธีการรักษาความผิดปกติอื่นๆ ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ NF2 แต่ผู้ป่วย NF2 ยังมีความต้องการทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแลและให้การรักษาเพื่อหวังผลในการลดและหลีกเลี่ยงภาวะทุพพลภาพที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษา

REFERENCES

1. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4:16.
2. Evans DG. Neurofibromatosis 2 [Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II]. *Genet Med* 2009; 11:599.
3. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009; 373:1974.
4. Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322:644.
5. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363:515.

6. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993; 72:791.
7. Evans DG, Ramsden RT, Shenton A, et al. Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 2007; 44:424.
8. Kluwe L, Mautner V, Heinrich B, et al. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2003; 40:109.
9. Moyhuddin A, Baser ME, Watson C, et al. Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. *J Med Genet* 2003; 40:459.
10. Evans DG, Wallace AJ, Wu CL, et al. Somatic mosaicism: a common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibromatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 63:727.
11. Selvanathan SK, Shenton A, Ferner R, et al. Further genotype--phenotype correlations in neurofibromatosis 2. *Clin Genet* 2010; 77:163.
12. Evans DG, Moran A, King A, et al. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol* 2005; 26:93.
13. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:327.
14. Antinheimo J, Sankila R, Carpen O, et al. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology* 2000; 54:71.
15. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994; 52:450.
16. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, et al. The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery* 1996; 38:880.
17. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992; 84:603.
18. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1068.
19. Ragge NK, Baser ME, Riccardi VM, Falk RE. The ocular presentation of neurofibromatosis 2. *Eye (Lond)* 1997; 11 (Pt 1):12.
20. Ragge NK, Baser ME, Klein J, et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:634.

21. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:243.
22. Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, et al. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol* 1997; 133:1539.
23. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:496.
24. Evans DG, Watson C, King A, et al. Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in children and adults. *J Med Genet* 2005; 42:45.
25. Perry A, Giannini C, Raghavan R, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:994.
26. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM Jr. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1995; 83:596.
27. Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, et al. Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology* 2001; 218:434.
28. Dow G, Biggs N, Evans G, et al. Spinal tumors in neurofibromatosis type 2. Is emerging knowledge of genotype predictive of natural history?. *J Neurosurg Spine* 2005; 2:574.
29. Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM, et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002; 125:996.
30. McLaughlin ME, Pepin SM, Maccollin M, et al. Ocular pathologic findings of neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol* 2007; 125:389.
31. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45:575.
32. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278:51.
33. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg* 2005; 19:5.
34. Evans DG, Ramsden RT, Gokhale C, et al. Should NF2 mutation screening be undertaken in patients with an apparently isolated vestibular schwannoma?. *Clin Genet* 2007; 71:354.
35. Mohyuddin A, Neary WJ, Wallace A, et al. Molecular genetic analysis of the NF2 gene in young patients with unilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet* 2002; 39:315.
36. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y. Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. *Surg Neurol* 2000; 53:383.

37. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery* 2007; 60:460.
38. Roche PH, Regis J, Pellet W, et al. [Neurofibromatosis type 2. Preliminary results of gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas]. *Neurochirurgie* 2000; 46:339.
39. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, et al. Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1288.
40. Baser ME, Evans DG, Jackler RK, et al. Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer* 2000; 82:998.
41. Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006; 43:289.
42. Balasubramaniam A, Shannon P, Hodaie M, et al. Glioblastoma multiforme after stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Case report and review of the literature. *Neuro Oncol* 2007; 9:447.
43. Neff BA, Wiet RM, Lasak JM, et al. Cochlear implantation in the neurofibromatosis type 2 patient: long-term follow-up. *Laryngoscope* 2007; 117:1069.
44. Wentworth S, Pinn M, Bourland JD, et al. Clinical experience with radiation therapy in the management of neurofibromatosis-associated central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:208.
45. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, et al. Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 2010; 12:14.
46. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med* 2009; 361:358.
47. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics* 2005; 36:21.
48. Sobel RA. Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:106.
49. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992; 29:841.
50. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1992; 29:847.
51. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 2002; 71:715.



แนวทางการดูแลรักษา โรคมะเร็งเต้านม แพร่กระจายสู่สมอง

Brain Metastases in Breast Cancer

พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล,
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.,
พญ.อัมใจ ชิตาพนารักษ์,
MD., Imjai Chitapanarux, MD.,
พญ.วิมล สุขถมยา
Vimol Sukthomya, MD.

นพ.วิชาญ หล่อวิทยา,
Vicharn Lorvidhaya,
นพ.เอกสิทธิ์ ธราวิชิตกุล,
Ekkasit Tharavichitkul, MD.,

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

Abstract

Breast cancer is the second most common cancer associated with brain metastases based on the data of the United States. The incidence of brain metastases appears to be rising due to a tendency of longer survival in the advanced breast cancer patients. In particular subsets of patients, disease progression in the central nervous system has become the major life-limiting problem. In general, patients with controlled extracranial or stable disease and patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive or estrogen receptor-positive disease tend to have a prolonged survival, and more aggressive treatments should be undertaken in these groups of patients. Symptom management of brain metastases includes control of increased intracranial pressure and peritumoral edema with corticosteroids, treatment and prevention of seizures as well as treatment and prevention of venous thromboembolic disease. For patients with a single central nervous system lesion that is surgically accessible, surgical resection should be recommended. Stereotactic radiosurgery is an option for patients with lesions in surgically inaccessible locations and those who are not surgical candidates. For patients with more than one metastasis, but a limited number (generally less than 4 lesions), treatment is individualized, based upon such factors as tumor size and location, tumor biology, and treatment toxicity. For patients with brain metastases and a poor prognosis (poor performance status or rapidly progressive systemic disease), palliative whole brain irradiation is generally recommended.

บทนำ

ในประเทศสหรัฐอเมริกา โรคมะเร็งเต้านมจัดว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดที่แพร่กระจายสู่สมองได้มากเป็นอันดับสอง (1) รองจากโรคมะเร็งปอด จากเหตุผลที่ว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานขึ้น จึงส่งผลให้มีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองเพิ่มมากขึ้นตามไป

ด้วย สำหรับในผู้ป่วยสตรีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองนั้นหากว่าโรคมะเร็งยังมีการลุกลามดำเนินต่อไปภายในระบบประสาทส่วนกลาง ก็จะเป็นปัญหาใหญ่สำหรับผู้ป่วยและส่งผลให้ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงอีกด้วย

ปัจจัยเสี่ยง ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ หรือลุกลามสู่ระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมนั้นจะแตกต่างกันไปในแต่ละระยะของโรคมะเร็ง ดังเช่นในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแรกนั้น ข้อมูลทางสถิติพบว่ามีเพียงไม่เกินร้อยละ 3 ของผู้ป่วยในระยะแรกนี้ที่โรคมะเร็งจะแพร่กระจายสู่สมอง (1) และในทางตรงกันข้าม พบว่าในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ตั้งแต่แรกวินิจฉัยแล้ว จะมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองได้สูงถึงร้อยละ 10-16 (1,2) อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองอาจสูงกว่าตัวเลขดังกล่าวนี้ได้ในงานสถานการณ์ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ตรวจพบว่ามี human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive จะมีโอกาสเกิดโรคแพร่กระจายสู่สมองได้สูงถึงร้อยละ 30 หรือในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เรียกว่า triple-negative (คือ estrogen receptor[ER]-negative, progesterone receptor[PR]-negative และ HER2-negative) มีโอกาสเกิดโรคแพร่กระจายสู่สมองได้สูงถึงร้อยละ 25-46 (3-5) เป็นต้น

ปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็งเต้านมลุกลามแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ :

- การมีอายุน้อย (โดยหมายถึง มีอายุต่ำกว่า 40 ปี) (1,2,6)
- การมีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่ปอดแล้ว (7)
- การมีเชื้อสาย African-American (1)
- การมีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด ER-negative (5,7,8)
- การมีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด HER2-positive (3,5,8)
- การมีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด triple-negative (ER,PR,HER2-negative/ หรือเป็นชนิดbasal-like) (4,5,9)

การพยากรณ์โรค

ผลจากการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง พบว่าในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองมีแนวโน้มที่ดีขึ้น ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการมียาในการรักษาเชิงระบบที่กำหนดและมีประสิทธิภาพดีขึ้น จึงส่งผลให้การควบคุมโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางดีขึ้นตามไปด้วย

จากข้อมูลเดิมในยุคแรกพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองจะต่ำกว่า 6 เดือน (10,11)

แต่ในช่วงระยะเวลาต่อมาคือระหว่าง ค.ศ. 1997 ถึง 2007 มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองจำนวน 112 ราย พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเป็น 14.4 เดือน (12) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด HER2-positive มีรายงานพบว่ามีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยยาวนานถึง 23.1 เดือน ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แล้วพบว่าตัวเลข 23.1 เดือนนี้ได้จากการประเมินผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในช่วงตั้งแต่ก่อนที่จะมีการใช้ยา trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ระยะแพร่กระจายกันอย่างแพร่หลาย นานประมาณ 3 เดือน ดังนั้นจึงสามารถบ่งบอกได้ว่าผลของการควบคุมโรคเชิงระบบที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น ทำให้อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมลดลง (13,14) แต่สำหรับกรณีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่มีเนื้องอกชนิด triple-negative ยังคงมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ค่อนข้างสั้น (คือไม่เกิน 5 เดือน) (4,19-21) ซึ่งยังคงเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ยังต้องการการศึกษาและพัฒนาการรักษาต่อไป

ปัจจัยอื่นๆ นอกเหนือจากชนิดของมะเร็งเต้านมที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี ได้แก่ การมีสภาวะสุขภาพที่ดี การมีโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วน

กลางที่สามารถควบคุมได้หรือถูกบำบัดไปจนหมดสิ้น รวมถึงการมีจำนวนรอยโรคที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางที่จำกัด (คือไม่เกิน 3 ตำแหน่ง)

สำหรับกรณีของผู้ป่วยที่โรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่มาจากโรคมะเร็งปอด มะเร็งเต้านมและมะเร็งชนิดอื่นๆ กลุ่ม The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ได้ใช้หลักการวิเคราะห์ที่เรียกว่า Recursive Partitioning Analysis (RPA) ในการระบุถึงปัจจัยพยากรณ์โรคที่มีความสำคัญและจัดแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มได้ โดยอาศัยปัจจัยดังต่อไปนี้

- (1) สถานะสุขภาพ Karnofsky Performance Status
- (2) อายุ
- (3) สถานะของโรคมะเร็งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ
- (4) ความมากน้อยของการกระจายหรือลุกลามของโรคมะเร็งภายนอกกระบบประสาทส่วนกลาง

โดยหลักการวิเคราะห์ RPA นี้สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้

RPA Class I : คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี ซึ่งมีลักษณะดังนี้คือ การมีอายุน้อยกว่า 65 ปี การมีคะแนนสถานะสุขภาพ Karnofsky Performance Score ตั้งแต่ 70 ขึ้นไป การมีตำแหน่งปฐมภูมิของโรคมะเร็งที่ควบคุมได้และไม่พบมีโรคกระจายสู่ตำแหน่งอื่นๆ ภายนอกกระบบประสาทส่วนกลาง

RPA Class II : คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคในระดับปานกลาง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีมีคะแนนสถานะสุขภาพ Karnofsky Performance Score ไม่ต่ำกว่า 70 แต่มีปัจจัยอื่นๆ ที่บ่งบอกว่าเป็นลักษณะที่ไม่ดี ซึ่งการจะเรียกว่ามีแนวโน้มการพยากรณ์โรคที่ดีหรือไม่ดี สำหรับกลุ่มผู้ป่วยใน RPA Class II นี้ก็จะขึ้นอยู่กับแนวโน้มของความเป็นไปได้ในการควบคุมโรคมะเร็งเชิงระบบเป็นหลัก

RPA Class III : คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีมีคะแนนสถานะสุขภาพ

Karnofsky Performance Score ต่ำกว่า 70

เมื่อการวิเคราะห์ด้วย RTOG RPA System ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมอง จำนวน 117 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมอง กลับพบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ใน RPA Class เดียวกันยังคงมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการจัดให้อยู่ใน RPA Class II (22) อีกทั้งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน RPA Class I เพียง 2 ราย โดยจำนวนผู้ป่วยที่เหลือ จัดอยู่ใน RPA Class II และ III กลุ่มละ 50% ผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม RPA Class II มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 8 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม RPA Class III มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยเพียง 3 เดือน แต่ขณะเดียวกันก็พบว่า ผู้ป่วยบางรายที่แม้ว่าจะอยู่ในกลุ่ม RPA Class II แต่มีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่าค่าเฉลี่ยมาก

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลพื้นฐานของ RTOG ที่ได้รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่นที่ไม่ใช่โรคมะเร็งเต้านมพบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่ม RPA Class I, II และ III คิดเป็น 7 เดือน, 4 เดือน และ 2 เดือน ตามลำดับ (23, 24) จะเห็นได้ว่าผลที่ได้จากการศึกษาในแต่ละโครงการยังมีความแตกต่างกันอยู่ ดังนั้นจึงยังมีความต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปอีก เพื่อให้ได้ข้อสรุปในเรื่องของปัจจัยพยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมอง

แนวทางการรักษาตามอาการต่างๆของผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

การรักษาตามอาการต่างๆ ของผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง ได้แก่ การรักษาภาวะสมองบวม และการมีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงด้วยยากกลุ่ม Corticosteroids การรักษาและป้องกันกรากลับเป็นซ้ำของอาการชักเกร็งกระตุก รวมถึงการรักษาและป้องกันโรคของหลอดเลือดดำที่เรียกว่า venous thromboembolic disease ซึ่งจะได้กล่าวถึงรายละเอียดในแต่ละ

หัวข้อดังต่อไปนี้

I. ยาในกลุ่ม Corticosteroids : ยาในกลุ่ม Corticosteroids อาจมีประโยชน์ในด้านการบรรเทาภาวะสมองบวมจากก้อนเนื้อออกแพร่กระจายได้อย่างรวดเร็ว (25) ยา dexamethasone ถือเป็นยามาตรฐานที่ยอมรับให้ใช้กันในการนี้เพื่อบรรเทาภาวะสมองบวมนี้โดยขนาดของยาที่ นิยมใช้กันคือ เริ่มต้นที่ขนาด 8 ถึง 24 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ตามมื้ออาหาร และควรพิจารณาผลข้างเคียงของยาอย่างรวดเร็วจนถึงระดับต่ำที่สุดที่ยังคงประสิทธิภาพในการบรรเทาและควบคุมอาการได้และให้พิจารณาหยุดยาเมื่อสามารถทำได้ และในการนี้ที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่มนี้เป็นระยะเวลา นาน ติดต่อกันเกิน 4-5 สัปดาห์ ควรได้รับยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis carinii* ไว้ด้วย

II. ยากันชัก Anticonvulsants : คณะอนุกรรมการ The Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology ได้ตีพิมพ์ผลงานการศึกษาประเภท meta-analysis ที่ได้รวบรวมการศึกษาวิจัยชนิด สุ่มจำนวน 4 การศึกษาดูด้วยกันซึ่งได้วิเคราะห์ถึงประโยชน์ และคุณค่าของการให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ไม่เคยมีประวัติของการชักมาก่อน (27) พบว่า การศึกษาเหล่านี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นได้ว่าการให้ยากันชักในการนี้ ช่วยลดอุบัติการณ์ของการชักเพิ่มระยะเวลาการปลอดอาการชัก หรือเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตแก่ผู้ป่วยได้เลย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ไม่แนะนำการให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันตั้งแต่เมื่อยังไม่มีอาการ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยต่างๆ ที่ได้มีการเผยแพร่กันไม่ได้ระบุรายละเอียดในประเด็นของการให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไว้ในรูปแบบต่างๆ เช่น วิธีการผ่าตัด หรือ วิธีการฉายแสงเทคนิครังสีฟอกจุด ซึ่งถือเป็นแนวทางการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับความนิยมในหลายสถาบัน

III. โรคของหลอดเลือดดำ Venous thromboembolic disease : จากสถิติพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่

กระจายสู่สมองจำนวนร้อยละ 20 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคของหลอดเลือดดำ Venous thromboembolic (VTE) disease รวมด้วย (28) และภาวะเลือดออกในสมองเมื่อมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองนั้นจะพบได้น้อยสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งแตกต่างกับผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma ที่พบภาวะเลือดออกในสมองได้บ่อย ดังนั้นการพิจารณาให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองจึงต้องประเมินระหว่างความเสี่ยงกับประโยชน์ที่คาดว่าผู้ป่วยจะได้รับอย่างรอบคอบ แต่อย่างไรก็ตามยังพบมีผู้ป่วยในกลุ่มนี้จำนวนมากที่สามารถรับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้อย่างปลอดภัย (29) จากที่ได้มีรายงานไว้ว่าการเกิดโรค VTE กลับเป็นซ้ำนั้นมีโอกาสพบได้สูงถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิควิธี inferior vena cava filter เพียงอย่างเดียว (29) ดังนั้น ประโยชน์ของการให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดรวมกับการรักษาด้วยเทคนิควิธี inferior vena cava filter ในผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่พบมีโรค VTE รวมด้วยจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

1. หลักในการพิจารณาประเมินผู้ป่วยโดยทั่วไป

แนวทางการดูแลรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆดังต่อไปนี้

- (1) สภาพาสภาพของผู้ป่วยโดยรวม และระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยกะเน
- (2) ขนาด จำนวน และตำแหน่งของก้อนเนื้อออกที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วย
- (3) การมีอาการแสดงทางระบบประสาทร่วมด้วยหรือไม่

- (4) สภาวะของโรคมะเร็งกายนอกระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วยว่าสามารถควบคุมได้หรือกำลังลุกลามเช่นกัน
- (5) ผลข้างเคียงต่างๆ ที่มีโอกาสหรือคาดว่าจะเกิดขึ้นได้จากการรักษา

โดยอาจอาศัยระบบการแบ่งแยกผู้ป่วยโดยใช้ RTOG-RPA prognostic categories เพื่อคัดแยกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี ปานกลาง หรือไม่ดี เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยต่อไป

2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี

สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพทั่วไปที่ดี และพบว่ามีจำนวนของการแพร่กระจายของโรคมะเร็งสูสมองเพียงตำแหน่งเดียวรวมทั้งสามารถควบคุมโรคมะเร็งกายนอกระบบประสาทส่วนกลางได้ หรือไม่มีโรคมะเร็งกายนอกระบบประสาทส่วนกลางเลย จะเรียกได้ว่าจัดอยู่ใน RPA Class I ซึ่งวิธีการรักษาที่ควรแนะนำให้แก่ผู้ป่วยคือ การผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออก

ในขณะที่การศึกษาวิจัยแบบสุ่มไม่ได้มีขอบเขตการศึกษาจำกัดอยู่กับเฉพาะผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสูสมองเท่านั้น การศึกษาได้รวบรวมเอาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีโรคแพร่กระจายสูสมองเอาไว้ด้วย ซึ่งผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออกจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงบริเวณศีรษะทั้งหมดเพียงอย่างเดียว (31,32) ในกรณีของผู้ป่วยที่การผ่าตัดไม่สามารถเข้าถึงก้อนเนื้อในสมองได้อย่างปลอดภัย หรือกรณีที่ผู้ป่วยมีสภาวะสุขภาพไม่เหมาะสมที่จะเข้ารับการผ่าตัดสมองแล้วนั้น การรักษาด้วยวิธีการฉายแสงเทคนิครังสีฟอกจัดถือว่าเป็นทางเลือกที่เหมาะสม (33,34)

ในกรณีของผู้ป่วยที่มีสุขภาพดีและมีตำแหน่งของการแพร่กระจายสูสมองจำนวนจำกัด (ไม่เกิน 3 จุด) นั้น ประโยชน์ของการเพิ่มการฉายแสงบริเวณสมองทั้งหมด

ภายหลังจากการรักษาเฉพาะตำแหน่ง เช่นการผ่าตัดหรือการฉายรังสีเทคนิคฟอกจัดนั้นยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน (34-40) เนื่องจากการศึกษาวิจัยแบบสุ่มได้พบว่าการเพิ่มการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดตามหลังการผ่าตัดหรือการฉายรังสีฟอกจัดในสมองนั้นมีประโยชน์ในด้านการควบคุมโรคที่ดีขึ้นแต่ไม่สามารถแสดงประโยชน์ในด้านการรอดชีวิตโดยรวมได้ (34-40) ในขณะเดียวกันผลกระทบของการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดต่อความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองนั้นยังซับซ้อนและไม่ชัดเจนอีกเช่นกัน คือขณะที่มีหลายการศึกษาวิจัยได้แสดงให้เห็นว่า ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดนั้นจะเสื่อมลงเนื่องจากโรคมะเร็งที่แพร่ในสมองได้ลุกลามดำเนินต่อไป (35-39) แต่ยังมีบางการศึกษาที่สรุปว่าการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดทำให้ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองในผู้ป่วยลดลง (40) จึงอาจกล่าวได้ว่า การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะมีความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองเสื่อมลง แต่ในขณะเดียวกันก็เห็นได้ชัดว่าโรคมะเร็งที่แพร่ในสมองของผู้ป่วยเอง หากมีการลุกลามไปควบคุมไม่ได้ก็จะทำให้ ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองของผู้ป่วยเสื่อมลงได้เช่นเดียวกัน

ด้วยเหตุผลที่วาระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสูสมองบางรายจะยาวนานกว่าระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งปอด ที่มีโรคแพร่กระจายสูสมอง ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยส่วนมากที่อยูในการศึกษาทางคลินิกต่างๆ ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องของโรคมะเร็งแพร่กระจายสูสมอง จึงทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสูสมองมีความเสี่ยงที่จะได้รับผลเสียของการเกิดโรคในสมองลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ และด้วยเหตุผลนี้เองที่ช่วยบ่งบอกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสูสมองจะได้รับประโยชน์จากการควบคุมโรคไม่ให้ลุกลามต่อไปอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ด้านมแพร่กระจายสู่สมองนี้ยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบการเรียนรู้และจดจำของสมองจากการรักษาดังได้กล่าวไปข้างต้น

เมื่อพิจารณาถึงประเด็นที่ว่า หากปราศจากการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแล้ว จะส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำภายในสมองสูงขึ้นแล้วนั้น ในทางปฏิบัติของบางสถาบันจึงพิจารณาเลือกที่จะให้การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดนี้แก่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีโรคมะเร็งด้านมแพร่กระจายสู่สมองในจำนวนที่น้อยกว่า 4 ตำแหน่ง และปราศจากรอยโรคแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมอง ด้วยวิธีการฉายรังสีเทคนิคครั้งสี่ที่กักจุด ร่วมกับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด แม้จะตระหนักดีว่าวิธีการนี้อาจจะยังไม่ใช่วิธีมาตรฐานที่ยอมรับกันโดยทั่วไป เนื่องจากว่ายังขาดข้อมูลในส่วนของการประโยชน์ทางด้านการรอดชีวิต ของการเพิ่มการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด ซึ่งจากการศึกษาพบว่าไม่ได้เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมให้แก่ผู้ป่วย ประกอบกับความกังวลในเรื่องของผลข้างเคียงต่อระบบการเรียนรู้และจดจำของสมอง วิธีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการฉายรังสีที่กักจุดเพียงอย่างเดียวจึงเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่สามารถพิจารณาเลือกให้แก่ผู้ป่วยได้ในบางราย ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับทราบข้อมูลโดยละเอียดทั้งหมดอย่างเข้าใจดีและสามารถกลับมารับการตรวจเพื่อติดตามและเฝ้าระวังได้ครบทั้งทางคลินิกและทางภาพถ่ายทางรังสี

ในกรณีที่วิธีการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออกเป็นทางเลือกหนึ่งที่สามารถทำได้ การพิจารณาให้รังสีรักษาเทคนิคที่กักจุด แล้วตามด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออก โดยไม่ให้การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด ก็เป็นวิธีการรักษาที่แสดงให้เห็นผลที่ดี แต่ยังคงต้องการข้อมูลที่น่าเชื่อถือเพิ่มเติมเพื่อยืนยันจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกต่อไป

3. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพทั่วไปไม่ดี หรือมีการดำเนินของโรคเชิงระบบที่ลุกลามอย่างรวดเร็ว (จัดอยู่ใน RPA Class III หรือ Class II ในบางกรณี) ที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองแล้ว จะไม่แนะนำให้ผู้ป่วยรักษาด้วยการผ่าตัด และ/หรือการฉายรังสีเทคนิคครั้งสี่ที่กักจุด แม้ว่าผู้ป่วยจะมีจำนวนของการแพร่กระจายของโรคมะเร็งในสมองที่จำกัดไม่เกิน 3 ตำแหน่งก็ตาม โดยในกรณีดังกล่าวนี้วิธีการรักษาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ควรได้รับ คือ การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด

อย่างไรก็ตาม วิธีการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกที่แพร่กระจายสู่สมองออกอาจจะพิจารณาได้ในบางสถานการณ์จำเพาะ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ก้อนเนื้อในสมองมีขนาดใหญ่ หรือทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการผิดปกติต่างๆ อันเป็นผลจากก้อนเนื้อออกกดเบียดสมอง ยิ่งไปกว่านั้นยังมีบางสถานการณ์ที่อาจจำเป็นต้องเริ่มต้นด้วยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด เพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาเชิงระบบที่ล่าช้าได้ ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วจะหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกัน เนื่องจากมีโอกาสทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สูงขึ้นแก่ผู้ป่วยได้ ยกตัวอย่างกรณีการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด เช่นกรณีที่ผู้ป่วยมีการดำเนินของโรคนอกสมองลุกลามอย่างรวดเร็ว ขณะเดียวกันก้อนเนื้อที่แพร่กระจายสู่สมองก็มีขนาดเล็กและผู้ป่วยไม่ได้แสดงอาการผิดปกติทางสมองและระบบประสาทใดๆ ดังนั้นการเริ่มต้นด้วยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดจึงเหมาะสมกับสถานการณ์นี้ อย่างไรก็ตามการรักษาเชิงประคับประคองควบคู่ไปกับวิธีการรักษาต่างๆ ถือเป็นแนวทางที่เหมาะสมและควรเป็นหนึ่งในประเด็นที่ได้มีการให้ข้อมูลและหารือกับผู้ป่วยด้วย

วิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางที่มีโรคกลับเป็นซ้ำหรือลุกลามดำเนินต่อไป

1. **รังสีรักษา** สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองมีการกลับเป็นซ้ำภายหลังจากได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแล้ว หนึ่งในทางเลือกสำหรับการรักษาคือ การใช้รังสีรักษาเทคนิครังสีที่กักจุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนเนื้ออกที่แพร่กระจายในสมองในปริมาณที่จำกัด มีขนาดไม่ใหญ่จนเกินไป (41) ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองกลับเป็นซ้ำ ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเทคนิครังสีที่กักจุดเพียงอย่างเดียววันนั้น ทางเลือกสำหรับวิธีการรักษามีได้ทั้งการพิจารณาให้การฉายรังสีที่กักจุดเพียงอย่างเดียวอีกครั้ง หรือการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดก็ได้ ซึ่งจะขึ้นอยู่กับลักษณะของก้อนเนื้ออกในสมอง รวมทั้งจำนวนและขนาดของก้อนเนื้ออกด้วย

สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองกลับเป็นซ้ำภายหลังจากได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแล้วนั้น การพิจารณาให้ผู้ป่วยรับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดอีกครั้งก็อาจเป็นทางเลือกหนึ่งได้แม้ว่าจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทของผู้ป่วยจากการฉายรังสีซ้ำเป็นครั้งที่สองได้ แนวทางการรักษานี้เหมาะกับบางสถานการณ์ ยกตัวอย่างเช่น กรณีของผู้ป่วยที่มีจำนวนของก้อนเนื้ออกในสมองมากมายกระจายทั่วไปจนแทบนับไม่ถ้วน ประกอบกับมีช่วงระยะเวลาของการปลอดโรคกลับเป็นซ้ำหลังการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดครั้งแรกที่ค่อนข้างยาวนาน (42)

2. **วิธีการรักษาโดยการให้ยาเพื่อรักษาเชิงระบบ** การรักษาโดยการให้ยาเพื่อรักษาเชิงระบบอาจเป็นแนวทางที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบางรายที่แม้จะมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองแต่ไม่แสดงอาการทางสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่โรคมะเร็งภายนอก

สมองลุกลามดำเนินต่อไปร่วมด้วย รวมทั้งกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายสู่สมองลุกลามดำเนินต่อไป แม้จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเทคนิคต่างๆ อย่างครบถ้วนเหมาะสมแล้วก็ตาม ในการเลือกวิธีการรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ เพื่อรักษาเชิงระบบนั้นต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ดังต่อไปนี้ การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนหน้า ชนิดของเนื้ออกมะเร็งของผู้ป่วยและสถานะของโรคมะเร็งภายนอกสมอง โดยทั่วไปแล้วการตอบสนองของก้อนเนื้ออกมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดจะถือว่าเป็นเครื่องวัดการตอบสนองต่อการรักษาที่สำคัญกว่าความสามารถของตัวยาในการแทรกซึมผ่านเยื่อหุ้มสมอง

ในปัจจุบันข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองด้วยยาเพื่อรักษาเชิงระบบนั้นยังมีจำนวนจำกัด อีกทั้งปัจจุบันยังไม่มียาชนิดใดที่ได้รับการอนุมัติรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองหรือที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ

2.1 **ฮอริโมนบำบัด** มีรายงานชนิด case report ที่ได้รับการตีพิมพ์เกี่ยวกับฮอริโมนบำบัดหลายชนิดว่าใช้ได้ผลในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ทั้งชนิดที่กระจายสู่เนื้อเยื่อสมองและชนิดที่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมอง ได้แก่ ยา tamoxifen, ยา megestrol acetate และยากลุ่ม aromatase inhibitors ชนิดต่างๆ (43-45)

2.2 **ยาเคมีบำบัด** แม้ว่าจะมียาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมจำนวนไม่มากนักที่สามารถแทรกซึมผ่านเยื่อหุ้มสมองเข้าสู่เนื้อเยื่อสมองได้ อันได้แก่ ยา cyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate, vincristine และ adriamycin ซึ่งมีการศึกษาพบว่ายาเหล่านี้สามารถรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ผล ซึ่งอธิบายได้ว่าเป็นผลมาจากความสามารถในการแทรกซึมผ่านผนังหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยงก้อนเนื้ออกที่เพิ่มขึ้นนั่นเอง (46,47) จากรายงานการศึกษาหนึ่งในยุคแรกที่ได้รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม

จำนวน 100 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลากหลายสูตรแตกต่างกัน พบว่ามีอัตราการตอบสนองจากการรักษาสูงถึงร้อยละ 50 และมีระยะเวลาเฉลี่ยของการควบคุมโรคนาน 7 เดือน (48) แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหน้า ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในยุคปัจจุบันนั้นจะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนมากมักได้รับการรักษาต่างๆ มาก่อนหน้านามากมาย โดยพบว่าการศึกษานี้ มีผู้ป่วยไม่ถึงร้อยละ 10 ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดเสริมมาก่อน และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายมาก่อนเลย

ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ ที่ได้มีการศึกษาวิจัยในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง ได้แก่ ยา capecitabine, temozolomide, etoposide และยาในกลุ่ม platinum (49-54) และมียาเคมีบำบัดอีกหลายชนิดที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก ได้แก่ ยา patupilone, sagopilone, irinotecan และ liposomal doxorubicin

2.3 ยาในกลุ่ม Targeted agents ยาในกลุ่มนี้ที่มีรายงานการศึกษาว่าสามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ผลดี ได้แก่ ยา lapatinib, bevacizumab รวมทั้งยาชนิดอื่นๆ ที่จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน มีสองรายงานการศึกษาทางคลินิกชนิด prospective, single-arm ที่ได้ทำการศึกษาวิจัยการใช้ยา lapatinib ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทานที่มีขนาดโมเลกุลเล็กและออกฤทธิ์ในการยับยั้งทั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) และ HER2 ในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองกลับเป็นซ้ำ (55,56) พบว่า แม้จะมีผู้ป่วยบางรายที่สามารถควบคุมโรคได้เป็นระยะเวลายาวนานก็ตาม แต่อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา lapatinib เพียงอย่างเดียวก็ไม่ได้สูงนัก และหนึ่งในสองของรายงานการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 50 ราย ที่ได้รับยา lapatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด capecitabine หลังจากพบว่ามีโรคลุกลามดำเนิน

ต่อไปหลังจากการให้ยา lapatinib เพียงอย่างเดียว (56) และในผู้ป่วยจำนวน 50 รายนี้เอง พบว่ามีผู้ป่วย 10 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) ที่ยังมีการตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ลุกลามดำเนินต่อไปได้อีก รวมทั้งสามารถควบคุมโรคภายนอกสมองในบริเวณต่างๆ ได้อีกด้วย แม้ว่าผลการศึกษาน่าสนใจ แต่แน่นอนว่ายังคงต้องการการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการรักษาต่อไป

เป็นที่น่าสนใจจากรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิก Phase III ซึ่งได้เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด capecitabine เพียงอย่างเดียวกับการให้ยาเคมีบำบัด capecitabine ร่วมกับยา lapatinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ที่มีโรคแพร่กระจายสู่สมอง พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันมีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคในสมองลุกลามดำเนินต่อไปน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด capecitabine เพียงอย่างเดียว (จำนวนผู้ป่วย 4 ราย ต่อ 13 รายตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาจากรายงานนี้บ่งชี้ว่า ยา lapatinib น่าจะมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ (57,58) นอกจากนั้นแล้ว ข้อมูลที่ได้จากโครงการ Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) ซึ่งมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่มีโรคในสมองลุกลามดำเนินต่อไปเข้าร่วมโครงการ 138 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด capecitabine มาก่อนหน้ารวมอยู่ด้วย พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาคิดเป็นร้อยละ 18 (59) ปัจจุบันยังมีอีกหลายโครงการที่กำลังทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา lapatinib ในการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งยังคงต้องติดตามผลการศึกษากันต่อไป

ก่อนหน้านี้ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองจะถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยในเรื่องของประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม antiangiogenic agents ในการรักษาโรคมะเร็งด้วยเหตุผลในเรื่องของความเป็นไปได้ในการเกิด

ภาวะเลือดออกในสมอง แต่ภายหลังจากที่ยา bevacizumab ซึ่งเป็นหนึ่งในยาในกลุ่ม antiangiogenic agents ชนิด monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับ vascular endothelial growth (VEGF) ได้รับการอนุมัติและยอมรับให้ใช้ในการรักษาโรคเมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ได้แล้ว จึงทำให้มีผู้ให้ความสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม antiangiogenic agents ในการรักษาโรคเมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองด้วย

ข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer รายงานว่าการเกิดเลือดออกจากการให้ยาในกลุ่ม antiangiogenic agents พบได้น้อย และยังถือเป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนให้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเมะเร็งเต้านม (60) บนพื้นฐานของการเฝ้าระวังถึงความปลอดภัยร่วมไปด้วย

ปัจจุบันนี้การศึกษาวิจัยชนิด Phase II ของการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด carboplatin สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคเมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่มีโรคหลอดเลือด (61) ซึ่งยังคงต้องติดตามผลการศึกษากันต่อไป นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา bevacizumab ในการรักษาภาวะ radiation necrosis ของสมอง (62,63) ที่กำลังดำเนินอยู่และน่าติดตามผลกันต่อไปเช่นกัน สำหรับยาอื่นๆที่อยู่ในกลุ่ม targeted agents ที่มีแนวโน้มว่าจะมีบทบาทในการรักษาโรคเมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองต่อไปในอนาคต ได้แก่ ยากลุ่ม poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitors, ยากลุ่ม histone deacetylase (HDAC) inhibitors และยากลุ่ม small molecule inhibitors of HER2 and/or VEGFR

ภาวะโรคเมะเร็งแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง

แม้ว่าปัจจุบันการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคเมะเร็งเต้านมที่มีโรคแพร่กระจายสู่เนื้อเยื่อสมองจะมีแนวโน้มที่ดีขึ้นกว่าในยุคก่อน แต่ข้อมูลย้อนหลังในช่วง 10 ปี ที่

ผ่านมาการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีโรคเมะเร็งแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมองยังไม่มีแนวโน้มที่ดีขึ้น แต่ข้อมูลที่มีอยู่สามารถช่วยแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเมะเร็งแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมองออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม poor-risk และกลุ่ม good-risk เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาเลือกแนวทางในการรักษาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย (64) โดยลักษณะของกลุ่ม poor-risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพไม่ดี ตรวจพบมีความบกพร่องในการทำงานของระบบประสาท รอยโรคเมะเร็งที่แพร่กระจายในสมองมีขนาดใหญ่ ตรวจพบมีภาวะ encephalopathy และมีสภาวะโรคเมะเร็งภายนอกในระบบประสาทที่ลุกลามดำเนินอยู่ ส่วนลักษณะของกลุ่ม good-risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพดี มีการทำงานของระบบประสาทที่ปกติ และมีสภาวะโรคเมะเร็งภายนอกในระบบประสาทที่ควบคุมได้และไม่ลุกลาม

การรักษาที่แนะนำสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม poor-risk คือ การฉายรังสีในบริเวณที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ เพื่อประคับประคองและบรรเทาอาการ ส่วนการรักษาที่พิจารณาสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม good-risk คือ การให้ยาเคมีบำบัดเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังหรือเข้าสู่ช่องภายในสมอง และสูตรยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในกรณีนี้คือยา cytarabine ในรูปแบบของการให้ยาแบบ sustained release โดยขนาดยาที่ใช้คือ 50 mg (fixed dose) เดือนละ 2 ครั้ง ตามด้วยการลดจำนวนการให้ยาลงเหลือเดือนละ 1 ครั้ง (65,66) นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาของยาอื่นๆ ในรูปแบบของ case reports รวมทั้งการศึกษานานาชาติเล็กๆ ที่พบว่าสามารถใช้ได้ผลสำหรับผู้ป่วยโรคเมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมอง ได้แก่ ยา methotrexate ขนาดสูง, ยา capecitabine, ยา irinotecan, ยา กลุ่ม aromatase inhibitors และยา tamoxifen (67,68) สำหรับกรณีผู้ป่วยแสดงอาการ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และอยู่ในภาวะสับสน ควรคำนึงและเฝ้าระวังว่าผู้ป่วยอาจมีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูง ดังนั้นในกรณีนี้การพิจารณาทำหัตถการ ventriculoperitoneal shunt เพื่อ

ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะและบรรเทาอาการให้แก่ผู้ป่วยอาจได้ประโยชน์(69)

บทสรุปและข้อแนะนำ

ปัจจุบันแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองยังคงมีหลายประเด็นที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

- โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคมะเร็งภายนอก ระบบประสาทที่สามารถควบคุมได้ไม่ลุกลาม รวมทั้งตรวจพบมี human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive หรือมี estrogen receptor positive มีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ยาวนาน ดังนั้นจึงมีความพยายามอย่างมากที่จะให้การรักษาต่างๆ แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้
- แนวทางในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการต่างๆ ของผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง ได้แก่ การควบคุมภาวะสมองบวมบริเวณรอบก้อนเนื้องอกและภาวะความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงด้วยยากกลุ่ม corticosteroids การรักษาและป้องกันอาการชักเกร็งกระตุก รวมถึงการรักษาและป้องกัน venous thromboembolic disease ด้วย

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยอาศัยการพิจารณาด้วยระบบของ The Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis (RTOG-RPA) ออกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีและไม่ดีนั้น แม้ว่าจะถือได้ว่าเป็นแนวทางที่เหมาะสมที่สุดในการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาให้แก่ผู้ป่วย แต่ RPA scores ก็ยังมีข้อจำกัด โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม RPA Class II

I. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี :

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางเพียง 1 ตำแหน่งและอยู่ในบริเวณ

ที่สามารถผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออกได้อย่างปลอดภัยนั้น การรักษาที่แนะนำคือ การผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออก (Grade 1B) ส่วนการให้รังสีรักษาเทคนิครังสีฟอกจุดจะเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ตำแหน่งของก้อนเนื้องอกไม่สามารถผ่าตัดออกได้อย่างปลอดภัยหรือสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสุขภาพอื่นๆ ที่ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางมากกว่า 1 ตำแหน่ง แต่มีจำนวนจำกัด (โดยทั่วไปคือ 2-3 ตำแหน่ง) การรักษายังพิจารณาเป็นรายบุคคลโดยอาศัยปัจจัยต่างๆ ประกอบการพิจารณา ได้แก่ ขนาดและตำแหน่งของก้อนเนื้องอก ลักษณะทางชีววิทยาของก้อนเนื้องอก รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษา โดยทั่วไปแล้วแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมด ตามด้วยการให้รังสีฟอกจุดในบริเวณตำแหน่งของก้อนเนื้องอก เนื่องจากหากพิจารณาไม่ให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดแล้ว ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคกลับเป็นซ้ำในบริเวณสมองตามมาได้อีก ทางเลือกอื่นในการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ การผ่าตัดหากสามารถทำได้อย่างปลอดภัย ซึ่งส่วนใหญ่มักพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดหรือ การให้รังสีฟอกจุดตามหลังการผ่าตัด หรือแม้แต่การพิจารณาให้รังสีฟอกจุดเพียงอย่างเดียว ก็อาจทำได้เช่นกัน และเนื่องจากว่าข้อมูลของกรณีสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้นั้น การให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดไม่ได้แสดงให้เห็นประโยชน์ในด้านการเพิ่มการรอดชีวิตโดยรวม ดังนั้นหากจะเลือกให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดเพียงอย่างเดียวแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการหารือและพิจารณาทบทวนถึงสมดุลระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับอย่างเหมาะสมเสียก่อน

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางหลายตำแหน่งและมีจำนวนมากกว่า 4 ตำแหน่งแล้ว จะแนะนำให้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด (Grade 1B) ส่วนการ

พิจารณาให้รังสีฟอกจุดตามหลังการให้การรักษารังสีบริเวณสมองทั้งหมดแก่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจพิจารณาทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีแนวโน้มของการพยากรณ์โรคที่ดี และมีรอยโรคที่เหลืออยู่ในจำนวนที่จำกัด

II. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี:

ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ การมีสภาวะสุขภาพที่ไม่ดี หรือการมีโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางที่ลุกลามและดำเนินไปอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปจะแนะนำให้รับการรักษาเพื่อบรรเทาอาการทางระบบประสาทด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด (Grade 1B) ร่วมกับพิจารณาให้การรักษาเชิงประจักษ์ประคอง

REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004; 22:2865.
2. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. Cancer 1983; 52:2349.
3. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: The HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13:1648.
4. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer 2008; 113:2638.
5. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. Breast Cancer Res Treat 2010; 120:753.
6. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004; 16:345.
7. Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004; 15:1640.
8. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 2006; 17:935.
9. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. Breast Cancer Res 2007; 9:R4.
10. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. Cancer 1979; 44:1913.

11. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:810.
12. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, et al. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 2008; 88:359.
13. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008; 19:1242.
14. Park YH, Park MJ, Ji SH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer* 2009; 100:894.
15. Tham YL, Sexton K, Kramer R, et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006; 107:696.
16. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2972.
17. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central Nervous System Metastases in HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: Incidence, Survival, and Risk Factors. *Oncologist* 2007; 12:766.
18. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, et al. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006; 15:219.
19. Eichler AF, Kuter I, Ryan P, et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer* 2008; 112:2359.
20. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2009; 20:621.
21. Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R20.
22. Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, et al. Brain metastases from breast carcinoma : validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:839.
23. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:1001.
24. Videtic GM, Adelstein DJ, Mekhail TM, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for small-cell lung cancer-only brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:240.

25. Ruderman NB and Hall TC. Use of Glucocorticoids in the Palliative Treatment of Metastatic Brain Tumors. *Cancer* 1965; 18:298.
26. Schiff D. Pneumocystis pneumonia in brain tumor patients: risk factors and clinical features. *J Neurooncol* 1996; 27:235.
27. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54:1886.
28. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992; 14:119.
29. Schiff D and DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994; 73:493.
30. Lin NU and Ramakrishna NR. Brain Metastases. In: *Disease of the Breast*, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M and Osborne, CK (Eds), 2009, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.979.
31. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494.
32. Noordijk EM, Vech, CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711.
33. O'Neil, BP, Iturria NJ, Link MJ, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1169.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665.
35. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485.
36. Mueller RP, Soffietti R, Abacioglu MU, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study (abstract #2008). *J Clin Oncol* 2009; 27:2008.
(Available online at http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34351, accessed December 3, 2009).

37. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; 295:2483.
38. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1388.
39. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25:1260.
40. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:1037.
41. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D and Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:898.
42. Cooper JS, Steinfeld AD and Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 1990; 174:883.
43. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. *J Neurooncol* 1995; 24:299.
44. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G and Bardella L. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases. *Tumori* 1993; 79:359.
45. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer--a case report. *Breast* 2006; 15:440.
46. Lin NU, Bellon JR, Winer EP, et al. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3608.
47. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM and van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69:972.
48. Rosner D, Nemoto T and Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58:832.
49. Friedman HS, Evans B and Reardon DA. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastases (abstract #408). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:102.
50. Siena S, Landonio G and Beaietta E. Multicenter phase II study of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer (abstract #407). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:407.

51. Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol* 2006; 17:952.
52. Rivera E, Meyers C, Groves M, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2006; 107:1348.
53. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999; 85:1599.
54. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005; 71:61.
55. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1993.
56. Lin NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1452.
57. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733.
58. Geyer CE, Martin A, Newstat B, et al. Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): updated efficacy and biomarker analysis (abstract #1035). *J Clin Oncol* 2007; 25:40s. (Available online at http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/1035, accessed December 3, 2009).
59. Boccardo F, Kaufman B, Baselga J, et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2+ breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (abstract #1094). *J Clin Oncol* 2008; 26:1094.
60. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of Bevacizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:5255.
61. Carboplatin and Bevacizumab for Progressive Breast Cancer Brain Metastases. Available online at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01004172>, accessed December 3, 2009.
62. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:323.
63. Wong ET, Huberman M, Lu XQ and Mahadevan A. Bevacizumab reverses cerebral radiation necrosis. *J Clin Oncol* 2008; 26:5649.

64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines are available online at www.nccn.org.
65. Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. Br J Cancer 2001; 84:157.
66. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clin Cancer Res 1999; 5:3394.
67. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. J Neurooncol 2006; 78:255.
68. Fisher R and DeAngelis LM. Leptomeningeal Metastasis. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M and Osborne, CK (Eds), 2009, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.1001.
69. Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH and DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. Neurology 2005; 64:1625.



Review Article : Role of Cyberknife for spinal metastases

Parmon Puddhikarant, MD

Division of Radiology Radiotherapy and Oncology Unit Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital

Abstract

Stereotactic body radiosurgery (SBRS) provide an option to deliver high dose per fraction radiation and a high biologic equivalent dose (BED), typically in one to five fractions with aim to improve clinical response, improve tumor control and reduce retreatment rate.

These aims were applied to patients by using Cyberknife as a single modality or combined modality in unirradiated or reirradiated painful spinal metastases patients with safe and effective response.

Introduction :

Radiosurgery was well established for the intracranial treatment. Cyberknife is a frameless robotic system for radiosurgery which was introduced by Adler JR jr since 1994 (1), first used for intracranial lesions. To date stereotactic body radiotherapy (SBRT) is an increasingly used method for definitive treatment of lung, liver, pancreas, kidney, prostate and spinal lesions (2-4) and also has a role in limited cancer metastases (5) located in variety of organ including spine. Most common lesions in spine include metastatic disease, neurofibroma, schwannomas, meningiomas, lymphoma, myeloma, astrocytomas and vascular malformation (6). Approximately 5-10% of all cancer patients will develop spine metastases. The use of radiation therapy for treatment of spine metastases has been well established and has a role as a primary treatment or salvage therapy. The goals of local radiation therapy in the treatment of spinal tumors have been palliation of pain, prevention of local disease progression and subsequent pathologic

fractures, and halting progression of or reversing neurologic compromise.(7)

This article will review the role of Cyberknife in spinal metastases in term of clinical indications and outcome.

Overview of Cyberknife :

Cyberknife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA) (Fig 1) is one of a system capable for SBRT, automatic LINAC positional adjustments to compensate for any detected changes in target positioning. It was approved in 2001 by the United States Food and Drug Administration for use throughout the body.

Cyberknife is a frameless image-guided stereotactic radiosurgical system that uses X-ray radiographic imaging to locate and track the treatment site while controlling the alignment of radiation beams via a robot-mounted linear accelerator. Compact 6-MV linear accelerator that smaller and lighter in weight than conventional

linear accelerator, is used. The smaller size permits the robotic arm to manipulate wider range of beam orientation than conventional radiotherapy device.

Fiducial markers are gold seeds or stainless steel screws that are implanted in and/or around a soft tissue tumor, or within the bony spine, to act as a radiologic landmark, to define the target lesion's position with millimeter precision. The Cyberknife radiosurgery system has a clinically relevant accuracy of 1.1 ± 0.3 mm when CT slice thickness of 1.25 mm is used. (8) For spinal lesions, Xsight™ (Accuray, Inc) is used for accurate tracking of the spinal skeletal anatomy and for accurate treatment delivery, thus allowing fiducial-free tracking of spinal lesions. Couch adjustments are still required for translations beyond 10mm, or rotational offsets of 1 degree for pitch and roll and 3 degree for yaw.



Figure 1 : Cyberknife

Role of radiotherapy for spinal metastases :

For patients with spinal metastases who present with spinal instability, i.e., pathologic fracture, significant kyphosis or deformity, surgery remained the recommended management. The adjuvant radiotherapy post operative or radiotherapy alone is optional for palliation of spinal metastases.

The current role of radiotherapy without surgery is recommended for painful spinal metastases without epidural spinal compression, epidural spinal cord compression caused by radiosensitive tumors (such as germ cell tumor, lymphoma) or medically inoperable patients.

External beam radiotherapy can provide significant palliation painful bone metastases in 50-80% of patients. Up to one-third of patients achieving complete pain relief at treated site. (9)

There are vast majority of dose-fractionation schedule used for palliative bone metastases from single fraction to conventional fractions. The most commonly used schedule fractionation schedule was 3Gy X 10. Maranzano et al found that the fractionation schedule was not a significant predictor of pain-related outcomes.(10) As no guideline exist, treatment regimen will probably remain a geographical choice although higher appear to offer some advantages related to longer local recurrence free interval. (9)

The spinal cord consists of bundles of motor and sensory, surrounded by the thecal sac, which encased by the spinal canal. The commonly accepted spinal cord dose to give is 50Gy to less than 5 cm of cord, which yield a 5% or less risk of radiation myelopathy at 5 years. Though rare, RT-induced spinal cord injury can be severe, resulting in pain, paresthesias, sensory deficits, paralysis, Brown-Sequard syndrome and bowel/bladder incontinence.(11) The severe complications are often delayed complication such as radiation myelopathy, which rarely occur less than 6 months after completion of radiotherapy and most cases appear within 3 years. Other toxicities caused by RT are mainly related to the level of the spine. SBRS provide an option to deliver high dose per fraction radiation and a high BED, typically in one to five fractions. The goals of SBRS in spinal metastases are to improve clinical response, improve tumor control and reduce retreatment rate. (12, 13)

These goals were applied to patients by using Cyberknife as a single modality or combined modality in unirradiated or reirradiated patients. (Table 1, 2)

The current indications for the use of radiosurgery as a treatment modality for metastatic spine disease can be summarized into

1. Pain (palliative benefit)
2. Radiographic tumor progression
3. As a primary treatment modality
4. Progressive neurologic deficit
5. Postoperative.

While the general categories as defined by Sahgal et al (14) into 4 general categories.

1. Unirradiated patients: spinal metastases in a previously unirradiated volume treated with SBRS

2. Reirradiated patients: spinal metastases in a previously irradiated volume now containing new, recurrent, or progressive metastatic disease treated with SBRS
3. Postoperative SBRS patients: spinal metastases treated with SBRS after open surgical intervention, with or without spinal stabilization
4. Mixed patients: mixed populations involving patients in the previous 3 categories in which outcomes are not separately reported.

Exclusion criteria for spine SBRS was summarized by Sahgal et al (12) into

1. Pacemaker such that MRI cannot be performed or the treatment cannot be delivered safely
2. Scleroderma or connective tissue disease as a contraindication to radiotherapy
3. Unable to lie flat
4. Treated with ⁸⁹Sr or systemic chemotherapy within 30 days before SBRT
5. External beam radiotherapy to the same area within 3 months before SBRT
6. Significant or progressive neurologic deficit
7. >25% spinal canal compromise
8. Malignant epidural spinal cord compression or cauda equina syndrome
9. Spine instability or neurologic deficit resulting from compression of neural structures

Three common primary malignancies are breasts, renal and pulmonary cancer. The prescribed dose of radiation to the tumor is determined based on the histology of the tumor, spinal cord or cauda equina tolerance and previous radiation dose to normal tissue, especially spinal cord.

Table 1. Summary of unirradiated patients

Reference	Total no. tumor/patients	Primary	Indication for CK	Target volume	Total dose/number of fx of CK	BED at Cord	Follow-up months	Outcome
Sahgal, 09 (14)	23/14	Radiosensitive: 34.78% Radioresistant (Sarcoma, renal cell, Drop metas from glioma, melanoma): 65.21%	Pain 56.52% Post op 21.74%	8.3 (2.1-106)	24 (7-40) Gy/ 3(1-5)	56 (30-114) Gy2	8 (1-26)	1& 2 year progression-free probability of 85% and 69% No radiation induced myelopathy or radiculopathy

Table 2. Summary of reirradiated patients

Reference	Total no. tumor/ patients	Primary	Indication for CK	Target volume	Previous BED/ α/β of cord	Previous EQD ₂	Total dose/number of fx of CK	EQD2/ α/β of cord (Total)	Follow-up months	Outcome
Gerszten, 04 (15)	125/115	Breast 19.2% Renal 16% Lung 8.8% Colon 4.8% Prostate 4% MM 4% Hemangioblastoma 3.2% Laryngeal CA 3.2% Melanoma 2.4% Lymphoma 2.4% Sarcoma 2.4% others 16% Benign Tumor 13.6%	Pain 63.2% Progressive deficit 14.4% Primary 11.2% Post op 7.2% Boost 4%	Mean 27.8 cm ³ (0.3-232)	NA	NA	mean 14Gy (12-20Gy/1fraction)	NA	18 (9-30)	Safety feasibility and effectiveness 18 cases with myelopathic due to cord compression
Gerszten, 07 (16)	500/336	Renal 18.6% Breast 17.2% Lung 16% Melanoma 7.6% Colon 6.4% Sarcoma 5.2% Prostate 4.8% MM 3.6% Unknown 2.8% Sq cell (larynx) 2.4% Thyroid 2.2% Other 13.8%	Pain 67.2% Progressive deficit 14.4% Primary 11.2% Post op 7.2% Boost 4%	Median 29cm ³ (0.2-264)	62Gy ₃ (60-64Gy ₃)	37Gy (36-38.5 Gy)	12.5-25 Gy/ 1 fraction	NA	21 (3-53)	Image control 88% Pain improvement 86%
Gibbs, 07(17)	102/74	Renal 19.6% Breast 17.64% Lung 11.76% Melanoma 11.76% GI 8.82% Sarcoma 6.86% H&N 6.86% Prostate 2.94% Unknown 2.94% other 10.78%	Pain & neurologic dysfunction 81% Asymptomatic 19% Exclude - Patients with paralysis - Spinal instability - Spinal lesions extending beyond 2 consecutive vertebral segments - Receiving previous radiation within 3 months	12.2 cm ³ (0.025-685.3)	50/74 patients had previous radiotherapy 66.67 (21.67-124) Gy ₃	66.67 (21.67-103.33)Gy	16-25Gy/ 1-5 fractions	Maximal BED3 of spinal cord/cauda equina 4.5-182 Gy	9 (0-33)	Median time to death 11 months 1 year actuarial survival 46.3%
Gagnon, 07 (18)	NA/18	Breast 100%	-Failed prior external beam radiation -Primary treatment	NA	NA	NA	21-28Gy/3-5	NA	1-24	Similar ambulation, performance status and pain worsened between cyberknife and conventional external beam radiotehrapy groups
Saghal 09, (14)	37/25	Radiosensitive 91.89% Radioresistant (Sarcoma, renal cell, Drop metas from glioma, melanoma) 8.1%	Imaging confirmed of progression 100%	21 cm ³ (0.4-177)	66.85Gy ₃ 47Gy ₁₀	40.1Gy	24 (8-30)Gy/ 3(1-5) fractions	36 (20-98) Gy ₂	7 (1-48)	1 & 2 year progression-free probability of 85% and 69% No radiation induced myelopathy or radiculopathy
Gagnon, 09 (19)	NA/151	Breast 23.84% NSCLC 15.89% Renal 11.92%	- Pain	NA	NA	NA	Mean 26.4Gy/3	NA	12 (1-51)	Significant decrease pain score from 40.1 to 28.6 No significant improvement in quality of life
Choi, 2010 (20)	51/42	Breast 31%, Other 26%, NSCLC 21% Salivary gland 7% Colorectal 5% Thyroid 5% Lymphoma 5%	Recurrent lesion that locate close to spinal cord	10.3cm ³ (0.2-128.6)	67Gy ₃ (40-82 Gy ₃)	40Gy (24.2-50.4Gy)	20Gy (10-30Gy)/1-5 fractions	76Gy ₃ (32-122Gy3)	7 (2-47)	6/12months local control = 87%/73% 6/12months overall survival = 81%/68%

abbreviations: NA = not available, CK = Cyberknife, MM = Multiple myeloma, BED = Biological equivalent dose, EQD2 = Total biologically equivalent dose in 2 Gy fractions, fx = fraction

Outcome of the treatment :

The most frequent indication for the treatment is pain. Pain is reported to decrease usually within weeks after treatment, and occasionally within days. Gerszten et al (13) reported a mixed population with an overall pain improvement in 290 of 336 cases (86%), depending on primary histopathology, 96% of cases with melanoma, 94% of cases with renal cell carcinoma, and 93% of lung cancer cases. Gibbs et al reported that 84% of symptomatic patients experienced improvement or resolution of symptoms after treatment.(17, 21) Excellent pain-control and quality of life analysis after spinal radiosurgery has been reported from Georgetown University Hospital. (19) The pain scores were assessed by Visual Analog Scale (VAS). Data reviewed no significant change of 12-item Short Form Health Survey Physical Component scores throughout the follow-up period.

In term of local control and Radiographic Tumor Progression, a series of 500 cases (16) showed 88% of overall longterm radiographic tumor control for progressive spinal disease based of primary pathology: breast (100%), lung (100%), renal cell (87%), and melanoma (75%). Gagnon et al published a matched-pair analysis comparing 18 patients with breast-cancer spine metastases treated with Cyberknife (radiosurgery) to 18 matched patients who received conventional external beam radiotherapy up front. This study concluded that salvage Cyberknife is as efficacious as initial fractionated radiotherapy without added toxicity. (18)

Gerszten et al (16) reported no case of tumor progression within the immediate adjacent vertebral levels based on 500 cases. Chang et al (22) reported their patterns of failure for 74 treated tumors where

23% demonstrated imaging progression. Based on these data, Sahgal et al (14) concluded that it is possible that failure in the epidural space may be due to underdosing of the tumor because of strict spinal cord constraints, uninvolved adjacent posterior elements should be included in the target volume, and encompassing one vertebral body above and below the diseased vertebrae is unnecessary.

Complication associated with radiosurgery are generally self limited and mild. (13) Radiation-induced spinal cord injury is exceedingly rare, and few cases have been reported in the literature. Gerszten et al (16) found no spinal cord toxicity with over 60 months of follow-up. Rye et al (23) specifically addressed the partial volume tolerance of the spinal cord and complication of single-dose radiosurgery which reported a single case of radiation induced cord injury after 13 months of radiosurgery. They concluded that partial volume tolerance of the human spinal cord is at least 10Gy to 10% of the spinal cord volume, defined as 6mm above and below the radiosurgery target.

Conclusion :

Cyberknife is a noninvasive option for patient with painful spinal metastases with safe and effective response and local control, regardless of prior fractionated radiotherapy. The dose fractionations are varies from single fraction to hypofractions. No consensus on dose can be made based on the available evidence. Randomized controlled trials would be helpful to determine the dose prescription and the dose limitation of organs in comparison with conventional radiation delivery.

References :

1. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
2. Ahn SH, Han MS, Yoon JH, Jeon SY, Kim CH, Yoo HJ, et al. Treatment of stage I non-small cell lung cancer with CyberKnife, image-guided robotic stereotactic radiosurgery. *Oncol Rep.* 2009 Mar;21(3):693-6.
3. van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS, Praag J, van der Holt B, Levendag PC, et al. Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiother Oncol.* 2009 Jun;91(3):296-300.

4. Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Apr;22(3):157-72.
5. Kavanagh BD, McGarry RC, Timmerman RD. Extracranial radiosurgery (stereotactic body radiation therapy) for oligometastases. *Semin Radiat Oncol*. 2006 Apr;16(2):77-84.
6. Weinstein JN, McLain RF. Primary tumors of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987 Nov;12(9):843-51.
7. Lu C, Stomper PC, Drislane FW, Wen PY, Block CC, Humphrey CC, et al. Suspected spinal cord compression in breast cancer patients: a multidisciplinary risk assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 1998 Sep;51(2):121-31.
8. Chang SD, Main W, Martin DP, Gibbs IC, Heilbrun MP. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery*. 2003 Jan;52(1):140-6; discussion 6-7.
9. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases : a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1423-36.
10. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3358-65.
11. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1093-112.
12. Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1;71(3):652-65.
13. Gerszten PC, Mendel E, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Oct 15;34(22 Suppl):S78-92.
14. Sahgal A, Ames C, Chou D, Ma L, Huang K, Xu W, et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):723-31.
15. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, Vogel WJ, Atkins BA, Kalnicki S, et al. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*. 2004 Jul;55(1):89-98; discussion -9.
16. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Jan 15;32(2):193-9.
17. Gibbs IC, Kammerdsupaphon P, Ryu MR, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82(2):185-90.
18. Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, Sanford D, Collins BT, Moulds JC, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1796-802.
19. Gagnon GJ, Nasr NM, Liao JJ, Molzahn I, Marsh D, McRae D, et al. Treatment of spinal tumors using cyberknife fractionated stereotactic radiosurgery: pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery*. 2009 Feb;64(2):297-306; discussion -7.
20. Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, Jackson PS, Minn AY, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):499-506.
21. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC, Adler JR, Jr., Burton SA. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery*. 2009 Feb;64(2 Suppl):A67-72.
22. Chang UK, Youn SM, Park SQ, Rhee CH. Clinical results of cyberknife(r) radiosurgery for spinal metastases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009 Dec;46(6):538-44.
23. Ryu S, Jin JY, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer*. 2007 Feb 1;109(3):628-36.



การระบุยีนมะเร็งลำไส้ตรง โดยการวิเคราะห์ไมโครอะเรย์

Identification of Rectal Cancer Genes by Microarray Analysis

นิภาพร ทิพย์มะณี¹, ผศ.ดร.สุคนธ์ ประสิทธิ์วัฒนเสรี², รศ.ดร.จีระยุทธ ไชยจารุณิช³,
ดร.นิสา ชวพันธ์⁴, ผศ.นพ. ธเนศ ชิตาพนารักษ์⁵, รศ.พญ. อัมมใจ ชิตาพนารักษ์⁶

¹ สาขาชีวสารสนเทศศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² ภาควิชาสถิติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

³ ภาควิชาคอมพิวเตอร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

^{4,5} ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁵ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Abstract

In northern part of Thailand, cancer is a leading cause of death and colorectal cancer is ranked the third among different fatalities in this region. The purpose of this study is to use a cDNA microarray to analyze the difference in gene expression profiles between normal and tumor tissue in 6 stage III rectal cancer patients who were treated at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital (Suandok) between December 2009 - April 2010.

Microarray analysis for rectal cancer genes was completed using the R program, which is a program for statistical and graphical computation. To measure gene expression we used the linear model statistics function provided by the limma package in R. This approach included three main steps. First, the cDNA microarray data was imported into R. cDNA preprocessing steps including background correction, normalization and summarization were performed. Normalization involved both within-array and between-array normalization. Second, the linear model function was used to analyze the cDNA gene expression and classify different gene expressions of rectal cancer. Using fold change value of 2 ($=2$) and a p-value less than 0.005 (<0.005) for t-test, the differences in the gene expressions between normal and tumor tissue were obtained. Finally, from TNM staging we found common rectal cancer genes in T3 stage differentiated from normal tissue. After intensive analysis, three genes were identified, named CDC4 gene, placenta growth factor precursor (PlGF) and CD27-binding protein.

Key words : Rectal cancer, Gene expression, Microarray

บทคัดย่อ

มะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งในภาคเหนือและโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นมะเร็งที่อยู่ในอันดับที่สามของการเสียชีวิตจึงเป็นที่มาของวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือใช้ cDNA ไมโครอะเรย์วิเคราะห์ความแตกต่างของการแสดงออกของยีนระหว่างเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อมะเร็งในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรงระยะ III จำนวน 6 คน ซึ่งเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ระหว่างเดือนธันวาคมปี 2552 ถึงเดือน เมษายนปี 2553

การวิเคราะห์ไมโครอะเรย์ของยีนมะเร็งลำไส้ตรงได้ใช้โปรแกรม R การวัดการแสดงออกของยีนจะใช้แบบจำลองเชิงเส้น กระบวนการวิเคราะห์มี 3 ขั้นตอนหลักดังนี้

- 1) นำข้อมูล cDNA microarray เข้าโปรแกรม R หลังจากนั้นเตรียมข้อมูลโดยปรับแก้พื้นที่หลังให้ถูกต้องทำข้อมูลให้เป็นบรรทัดฐานเดียวกันและรวบรวมผลที่ได้
- 2) วิเคราะห์ข้อมูลการแสดงออกของ cDNA ยีน โดยใช้สมการเส้นตรง และจัดกลุ่มยีนตามการแสดงออกที่ต่างกันของยีนมะเร็งลำไส้ตรง
- 3) ใช้การทดสอบทางสถิติ แบบ t-test ที่ p-value น้อยกว่า 0.005 และค่า fold change เท่ากับ 2 ในการบอกความแตกต่างของการแสดงออกของยีนระหว่าง เนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อมะเร็ง ผลการวิจัยพบกลุ่มยีนทั่วไปที่พบในมะเร็งระยะ III และยังพบกลุ่มยีนที่ใช้เป็นตัวบ่งชี้ระยะของโรคตาม TNM staging ได้หลังการวิเคราะห์โดยละเอียดแล้วพบว่ายีนที่มีความเกี่ยวข้องของกับการเป็นมะเร็งลำไส้ตรงคือ CDC4, placenta growth factor precursor (PIGF) และ CD27-binding protein

คำสำคัญ : มะเร็งลำไส้ตรง, การแสดงออกของยีน, cDNA ไมโครอะเรย์

บทนำ

มะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งในภาคเหนือ⁽¹⁾ และโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งที่อยู่ในอันดับที่สามของการเสียชีวิตและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น⁽²⁾ สาเหตุสำคัญส่วนหนึ่งของการเกิดมะเร็ง มาจากความผิดปกติของการแสดงออกของยีนส์ ทำให้ผลิตโปรตีนที่สำคัญบางชนิดมากเกินไปหรือน้อยเกินไปจนทำให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโต และมีการแบ่งตัวมากผิดปกติได้

การใช้เทคโนโลยีไมโครอะเรย์เป็นการนำเอายีนที่สนใจจำนวนมากนับพันถึงหมื่นยีนมาหดยดลงบนสไลด์หรือแผ่นค่าจนทำให้สามารถศึกษาการแสดงออกของยีนเหล่านี้ได้ในเวลาเดียวกันในหนึ่งการทดลอง ซึ่งไม่สามารถทำได้ในอดีต ด้วยเทคนิคนี้ทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นภาพรวม เห็นแบบแผนการแสดงออกของยีน นำไปสู่ความสัมพันธ์กับข้อมูลทางคลินิก

ความรู้ที่ได้จากเทคนิคไมโครอะเรย์ในการศึกษาเกี่ยวกับโรคมะเร็ง ได้แก่ การวิเคราะห์หา mutation, polymorphism และ tumor marker การศึกษากลไกและ pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง การจำแนกชนิดของโรคมะเร็งการทำนายผลการรักษาและการพยากรณ์โรค การพิสูจน์หาสารก่อมะเร็งหรือสารต้านมะเร็ง ทำให้แพทย์สามารถเลือกวิธีการรักษาที่ให้การตอบสนองสูงในผู้ป่วยรายนั้นๆ เป็นการลดค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น โดยคำนึงถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

การศึกษาย้อนหลัง(Retrospective study) นี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อทำการวิเคราะห์หากกลุ่มของยีนในมะเร็งลำไส้ตรงที่มีการแสดงออกแตกต่างไปจากชั้นเนื้อปกติโดยใช้ cDNA ไมโครอะเรย์รวมทั้งเพื่อระบุยีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งระยะของโรคมะเร็งลำไส้ตรง

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษาแบบแผนการแสดงออกของยีน มะเร็งลำไส้ตรงโดยเทคนิคไมโครอะเรย์

ผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่ได้เข้ามาทำการ ตรวจในหน่วยระบบทางเดินอาหารภาควิชาอายุรศาสตร์ และรับการรักษาในหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลมหาสารนคร เชียงใหม่ ในช่วงปี 2552 ถึง 2553 โดยชิ้นเนื้อตัวอย่างได้มาจากชิ้นเนื้อปกติและชิ้นเนื้อมะเร็งลำไส้ตรงในผู้ป่วย รายเดียวกันจำนวน 6 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1 ชิ้นเนื้อ ทั้งหมดจะถูกเก็บในน้ำยารักษาสภาพของ RNA (RNA later[®]) ที่อุณหภูมิ -80 °C จากชิ้นเนื้อตัวอย่างที่ได้นำไปสกัด RNA โดยใช้ RNA Mini Spin kit (Illustra Tissue Mini Spin kit, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) ตามวิธีที่แนะนำโดยบริษัทผู้ผลิต แล้วทดสอบคุณภาพของ RNA ที่ได้โดยวิธี Gel Electrophoresis และวัด

ความเข้มข้นหรือปริมาณของ RNA โดยวัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 260 นาโนเมตรด้วยเครื่อง UV spectrophotometer จากนั้นนำ RNA ที่ได้ไปตรวจสอบ ด้วยใช้เทคนิคไมโครอะเรย์ โดยนำไปติดสลากระหว่าง สลากล้างแล้ว hybridize กับ probe บนแผ่นสไลด์ที่เตรียมไว้ ซึ่งการวิจัยนี้จะใช้สไลด์สำเร็จรูปของ Human Genome opArrayTM (Operon) โดยเนื้อเยื่อปกติจะถูกติดฉลากด้วย Alexa Fluor[®] 555 และเนื้อเยื่อมะเร็งจะถูกติดฉลากด้วย Alexa Fluor[®] 647 จากนั้นนำสไลด์ไปอ่านด้วยเครื่อง microarray scanner การตรวจสอบนี้จะเปรียบเทียบระหว่างเนื้อเยื่อมะเร็งกับเนื้อเยื่อปกติ ซึ่งติดสลากระหว่างสลากล้างแล้วที่ไม่เหมือนกันซึ่งจะทำให้ค่าการแสดงออกของยีนออกมาในรูปของค่าอัตราส่วนความเข้มของแสงหลังจากนั้นนำข้อมูลที่ได้จากเครื่อง microarray scanner เข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ต่อไป

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรง

Code	Age	Tumor site	Pathologic	Stage
1	55	Lower Rectum	Adeno CA, WD	T3N0M0
2	62	Rectum	Adeno CA, PD	T3N1M0
3	76	Rectum	Adeno CA, WD	T3N1M1
4	50	Rectum	Adeno CA, WD	T3N1M0
5	66	Rectum	Adeno CA, PD	T3N0M0
6	63	Rectum	Adeno CA, WD	T3N1M1

การวิเคราะห์ข้อมูลไมโครอะเรย์

จากกระบวนการเบื้องต้นจะได้ข้อมูลค่าการแสดงออกของยีนจากเครื่อง microarray scanner จากนั้นนำข้อมูลเข้าสู่โปรแกรมการคำนวณวิเคราะห์ทางสถิติและกราฟิก ซึ่งเรียกว่าโปรแกรม R version 2.12.0 (2010-10-15) และใช้ Limma (Linear Models for Microarray Data) package และ Limma: Linear Models for Microarray Data User's Guide(3) ในกระบวนการปรับข้อมูลให้เป็นบรรทัดฐานและการวิเคราะห์

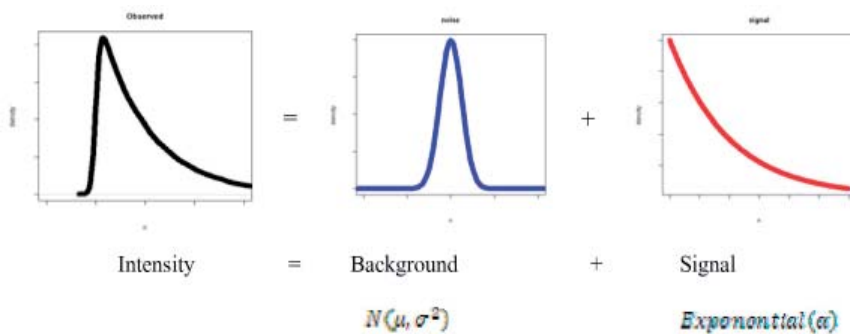
ข้อมูลไมโครอะเรย์ โดยใช้วิธีการปรับค่าพื้นหลังของการแสดงออกของยีนแต่ละยีนในไมโครอะเรย์ (Background correction) การปรับข้อมูลภายในอะเรย์และข้อมูลระหว่างอะเรย์ให้เป็นบรรทัดฐาน (Within and Between-array Normalization)

วิธีการปรับค่าพื้นหลังเป็นวิธีการที่มีเป้าหมายเพื่อทำการปรับค่าความเข้มแสงของพื้นหลังให้มีความถูกต้อง เพื่อที่จะสามารถมองเห็นจุดการแสดงออกของยีน

ในไมโครอะเรย์ได้อย่างชัดเจน โดยใช้วิธีการที่เรียกว่า normexp(4) ซึ่งเป็นวิธีการค่อยๆ ปรับค่าความเข้มแสงจนสุดท้ายได้ค่าความเข้มแสงที่ดีที่สุด (adaptive method) โดยวิธีการ normexp เป็น convolution model โดยค่าความเข้มพื้นหลังและสัญญาณมีรูปแบบการแจกแจงแบบปกติและเอ็กซ์โพเนนเชียล โดยมีค่าเฉลี่ย(μ)และค่าความแปรปรวน(σ^2)ของกลุ่มข้อมูลค่าความเข้มพื้นหลัง และค่าเฉลี่ยของข้อมูลค่าสัญญาณ(α) เป็นพารามิเตอร์ของรูปแบบการแจกแจงแบบปกติ

และเอ็กซ์โพเนนเชียลตามลำดับโดยมีสูตรการคำนวณค่าความเข้มพื้นหลังจากการสังเกต (Observed Intensity) เป็นดังนี้

Intensity = Background (B) + Signal (S) โดยที่ $B \sim N(\mu, \sigma^2)$ และ $S \sim \text{Exponential}(\alpha)$ นั่นคือ B มีรูปแบบการแจกแจงเป็นแบบปกติโดยมี μ เป็นค่าเฉลี่ยของกลุ่มข้อมูล B, σ^2 เป็นค่าความแปรปรวนของข้อมูล B และ α เป็นค่าเฉลี่ยของกลุ่มข้อมูล S ซึ่งมีการแจกแจงแบบเอ็กซ์โพเนนเชียล



รูปที่ 1 แสดงรูปแบบการแจกแจงของข้อมูลค่าความเข้มพื้นหลังและค่าสัญญาณ และการคำนวณหาค่าความเข้มด้วยวิธีการ normexp

ถ้า $S > 0$ จะทำการหาค่าความเข้มพื้นหลังที่ถูกตัดทิ้งแบบมีเงื่อนไข (Condition expectation) ของการแจกแจงแบบปกติ ซึ่งมีสูตรการคำนวณดังนี้ Background corrected intensity = E (Signal|Observed Intensity) = $E(S|I)$ ⁽⁴⁾ หรือ $E(S|I) = \delta + \frac{\sigma^2 \alpha (0; \delta, \sigma^2)}{\Phi(0; \delta, \sigma^2)}$ โดยที่ $\delta = I - \mu - \sigma^2 / \alpha$ และ $I = R_f - R_b$ หรือ $I = G_f - G_b$ ขึ้นอยู่กับว่าจะใช้ตัวแบบ normexp ในการวิเคราะห์ค่าความเข้มของสีเขียวหรือแดง จากนั้นจะทำการประมาณค่า maximum likelihood estimation(MLE) ⁽⁶⁾ ของพารามิเตอร์ ใน normexp โมเดลโดยใช้วิธีการ Saddle-point approximation ⁽⁶⁾ หลังจากนั้นจะนำข้อมูลเข้าสู่กระบวนการทำข้อมูลให้อยู่ในบรรทัดฐานเดียวกันโดยทำการปรับข้อมูลภายในอะเรย์หรือการปรับค่าการแสดงออกของยีนใน

แต่ละจุด การปรับข้อมูลภายในอะเรย์พิจารณาค่าล็อกฐานสิบของความแตกต่างของความเข้มแสง (M-value) ของแต่ละอะเรย์ ด้วยวิธีการ Loess method ซึ่งมีสมมติฐานตั้งต้นว่ายีนที่มาจากชิ้นเนื้อปกติและชิ้นเนื้อมะเร็งไม่มีความแตกต่างกันและมีความสัมพันธ์กันแบบเชิงเส้นซึ่งในความเป็นจริงแล้วยีนเหล่านั้นมีความแตกต่างกันดังนั้นจึงต้องทำการปรับค่าน้ำหนักหรือค่าความผิดพลาด (error) ในแต่ละจุดมีค่าน้อยที่สุดหรือเท่ากับ 0 ⁽³⁾ โดยอาศัยแบบจำลองการถดถอยเชิงเส้น (Linear regression model) ⁽⁷⁾ สมการโมเดลคือ $Y = f_i(X) + \varepsilon$ หรือเขียนได้อีกแบบเป็น $M = f_i(A) + \varepsilon$ เมื่อ $M = \log(R) - \log(G) = \log(R/G)$, $A = \log(R) + \log(G) = \log(RG)$ และค่าความผิดพลาด $\varepsilon = M - f_i(A)$ ⁽⁷⁾ หลังจากนั้นทำการปรับข้อมูลระหว่างอะเรย์พิจารณาค่าล็อกฐานสิบของผลบวก

ของความเข้มแสง (A-value) โดยใช้วิธีการ Aquantile ซึ่งเป็นกระบวนการปรับค่า A-value การแสดงออกของแต่ละจุดในแต่ละสไลด์ให้มีความเหมือนกันหรือการปรับให้รูปแบบการกระจายของค่า A-value ในแต่ละสไลด์เป็นการกระจายแบบปกติเหมือนกัน⁽³⁾

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

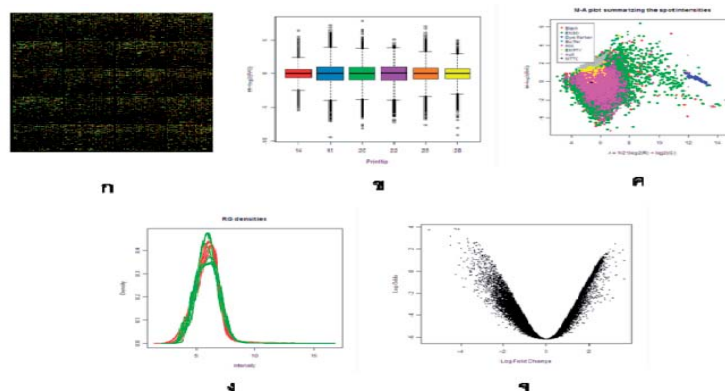
หลังจากกระบวนการปรับข้อมูลให้เป็นบรรทัดฐานแล้วทำการแบ่งกลุ่มสไลด์ไมโครอะเรย์โดยใช้แบบการทดลองเชิงแฟกทอเรียล (Factorial design)⁽³⁾ และใช้สถิติทดสอบแบบ t-test⁽⁸⁻⁹⁾ ในการวิเคราะห์ความแตกต่างของการแสดงออกของยีนระหว่างขึ้นเนื้อปกติและขึ้นเนื้อที่เป็นมะเร็งโดยมีสูตรการคำนวณเป็นดังนี้ กำหนดให้ x_{ij} และ y_{ij} แทนค่าลอการิทึมสองของระดับการแสดงออกของยีนที่ i ในการทำซ้ำที่ j ของยีนในขึ้นเนื้อปกติและขึ้นเนื้อมะเร็งตามลำดับสูตรการคำนวณ $T_i = \frac{x_i - y_i}{s_i}$ เมื่อ s_i คือค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทำซ้ำสำหรับยีนที่ i ⁽⁸⁻⁹⁾ และวิเคราะห์ว่ายีนที่มีความแตกต่างของการแสดงออกเป็นแบบ down - regulate หรือ up-regulate โดยใช้ค่า fold change⁽⁸⁻⁹⁾ ซึ่งมีสูตรการคำนวณ $FC_i = \frac{x_i}{y_i}$ เมื่อกำหนดให้ x_{ij} และ y_{ij} เป็นค่าระดับ

การแสดงออกของยีนที่ i ในการทำซ้ำที่ j ของยีนในขึ้นเนื้อปกติและขึ้นเนื้อมะเร็งตามลำดับ⁽⁸⁻⁹⁾

ค่าการตัดสินใจที่ p-value ของการทดสอบ t-test ที่น้อยกว่า 0.005 และค่า fold change ที่ 2 หลังจากนั้นจะใช้ฟังก์ชันทางคณิตศาสตร์คัดกรองยีนที่พบว่าเหมือนและแตกต่างกันระหว่างกลุ่มของสไลด์ที่ถูกแบ่งตามระยะของโรคมะเร็งลำไส้ตรงและทำการคัดกรองยีนเพื่อค้นหายีนที่สามารถระบุความแตกต่างของระยะของโรคมะเร็งลำไส้ตรงได้และความหมายทางชีววิทยาและคลินิก

ผลการศึกษา

จากการวิเคราะห์ข้อมูลไมโครอะเรย์ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรงระยะ III จำนวน 6 คนจากยีนจำนวนหลายหมื่นยีนทำการคัดกรองยีนโดยฟังก์ชันทางคณิตศาสตร์พบว่ามียีนเหมือนและแตกต่างกันระหว่างกลุ่มของสไลด์ที่ถูกแบ่งตามระยะของโรคมะเร็งลำไส้ตรงหลายร้อยยีน จากยีนที่ให้ความแตกต่างจะถูกนำมาคัดกรองอีกครั้ง และพบว่ามียีนจำนวน 3 ยีนที่มีความสำคัญทางชีววิทยาและคลินิก คือ CDC4, placenta growth factor precursor (PIGF) และ CD27-binding protein



รูปที่ 2 แสดงภาพกราฟิกบางขั้นตอนในระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล :

- (ก) ความเข้มจุดในสไลด์ไมโครอะเรย์ ภาพ ข-จ เป็นภาพหลังจากการปรับข้อมูลให้เป็นบรรทัดฐานแล้ว
- (ข) Box-plot ของข้อมูลไมโครอะเรย์ทั้ง 6 สไลด์
- (ค) MA-plot สรุปค่าความเข้มของจุดใน ไมโครอะเรย์
- (ง) Density-plot สรุปการกระจายของความเข้มหลังการปรับข้อมูล
- (จ) Volcano-plot แสดงความแตกต่างของแสดงยีน

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดของ 3 ยีนที่มีความสำคัญทางชีววิทยาและคลินิก

Gene ID	Gene symbol	Gene description	Gene function	P-value	Log Fold Change	Fold Change	Up or Down-regulation
ENSG00000109670	FBXW7	F-box/WD-repeat protein 7 (hCdc4)	tumor suppressor	0.00000628	-3.686469393	0.078	Down
ENSG00000119630	PGF	Placenta growth factor precursor (PIGF)	proliferation and migration	0.00000143	-2.886234249	0.135	Down
ENSG00000184990	SIVA_HUMAN	Apoptosis regulatory protein Siva (CD27-binding protein)	Apoptosis	0.00000154	-3.042650738	0.121	Down

อภิปรายผล

ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาแบบแผนการแสดงออกของยีนมะเร็งลำไส้ตรงในไมโครอะเรย์จำนวน 6 สไลด์ในผู้ป่วยเพียง 6 ราย แต่ได้ทำการควบคุมตัวแปรของยีนในกลุ่มขึ้นเนื้อปกติและขึ้นเนื้อมะเร็งโดยการนำเอาขึ้นเนื้อทั้งสองมาจากผู้ป่วยคนเดียวกันซึ่งสามารถควบคุมการแปรปรวนของข้อมูลการแสดงออกของยีนทั้งสองกลุ่มได้ และการทำไมโครอะเรย์แบบสองสไลด์นั้นสามารถลดความแปรปรวนของข้อมูลในสไลด์ได้เนื่องจากการติดฉลากสีเขียวและแดงทำในช่วงระยะเวลาเดียวกันภายใต้สภาวะเดียวกันและค่าการแสดงออกของยีนทั้งสองนั้นออกมาในรูปแบบของสัดส่วนซึ่งย่อมดีกว่าการทำไมโครอะเรย์แบบสไลด์เดียว ซึ่งการติดสีอาจจะต้องทำคนละช่วงเวลา และอาจจะมีการบิดเบือนของสัญญาณเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลนี้เป็นฟรีโปรแกรม จากการทบทวนวรรณกรรมจะเห็นว่ายีนที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลนั้นเป็นกลุ่มยีนที่มีความสำคัญกับการเกิดเป็นมะเร็ง ซึ่งสอดคล้องกับงานศึกษาวิจัยอื่น

ยีน CDC4 หรือ FBXW7 เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 4 การเกิด mutation ของยีน CDC4/FBXW7 ทำให้เกิด chromosomal instability และทำให้เกิดมะเร็ง CDC4/FBXW7 เป็นยีนในบริเวณ conserved SCF มีชื่อเรียกว่า SCFFBW7 โดย SCFFBW7 เป็นตัวทำให้ proto-onco-

genes ลดลง ซึ่ง proto-oncogenes ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์และการแบ่งตัวของเซลล์ใน pathways MYC, cyclin E, Notch and JUN (10) การแสดงออกของยีน CDC4/FBXW7 แบบ down regulation สามารถพบได้ในมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น breast cancer, glioma cancer, gastric cancer และ colorectal cancer⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ในงานวิจัยที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับ cell cycle regulatory gene ของยีน CDC4/FBXW7 ใน c-Myc and cyclin E ของขึ้นเนื้อมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่า การเปลี่ยนแปลงของยีน CDC4/FBXW7 นั้นสามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้⁽¹²⁾

Placenta growth factor (PIGF) เป็นยีนในกลุ่มของ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งยีน PIGF เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิกระบวนการเติบโตและการแพร่กระจายของมะเร็งและการสร้างเส้นเลือดในก้อนมะเร็ง จากงานวิจัยล่าสุดในปี 2553(13) ได้ทำการศึกษายีน PIGF ด้วยวิธี immuno-histochemical method และ real time quantitative PCR เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีน PIGF และผลทางคลินิกในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งผลการวิจัยนั้น สามารถสรุปได้ว่าระดับการแสดงออก PIGF มีความสัมพันธ์กับ lymph node metastases, tumor stages และ patient survival นอกจากนี้ การ

แสดงออก PIGF มีความสัมพันธ์กับ disease progression ซึ่งสามารถนำมาพัฒนาเป็น tumor marker สำหรับ colorectal cancer ได้ต่อไปในการศึกษารูปแบบการแสดงออกของยีน PIGF ในเนื้อเยื่อของมะเร็งมะเร็งปอดระยะ I-III และมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ III เทคนิคที่ใช้ในการวิเคราะห์การแสดงออกทั้งหมด 3 เทคนิค คือ cDNA microarray, immunohistochemistry และ Northern blot ยีน PIGF มีรูปแบบการแสดงออกเป็นแบบ Down regulate โดยผลการวิจัยพบว่า ค่าระดับการแสดงออกของยีน PIGF ในเนื้อเยื่อมะเร็งปอดและลำไส้ตรงนั้นมีค่าระดับการแสดงออกที่ต่ำกว่าปกติ⁽¹⁴⁾

CD27 เป็นยีนที่อยู่ในกลุ่มของ tumor necrosis factor receptor (TNFR) มีการแสดงบน discrete subpopulations ของ T และ B เซลล์ ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการ proliferation,

Ig production และยังสามารถทำให้เกิด apoptosis โดยโปรตีน Siva ในยีน CD27 นี้มีความเกี่ยวข้องใน CD27-transduced apoptotic pathway⁽¹⁵⁾ ยีน CD27 ถูกค้นพบที่มีความสำคัญในมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งลำไส้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น ในมะเร็งเม็ดเลือดขาว multiple myeloma (MM) ยีน CD27 ถูกนำมาใช้เป็น marker สำหรับ memory B cells⁽¹⁶⁾ และในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ยีน CD27 ถูกค้นพบที่มีการแสดงออกเป็นแบบ down-regulate จากเทคนิคไมโครอะเรย์ ซึ่งศึกษารูปแบบการแสดงออกของยีนมะเร็งลำไส้ใหญ่ในวิธีที่ต่างกัน คือ ศึกษาใน SW620 cell line⁽¹⁷⁾ และเนื้อเยื่อมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยตรง¹⁷ แต่ผลของการแสดงออก

ของยีนเป็นแบบเดียวกัน นอกจากนี้นักวิจัยเสนอแนวทางการพัฒนา ยีน CD27 ในการเป็น marker เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและใช้เป็นตัวบอกระยะการโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอนาคต⁽¹⁸⁾

จะเห็นว่าในงานวิจัยอื่นก่อนหน้านี้มีการรายงานยีนทั้ง 3 ซึ่งพบในงานวิจัยนี้เช่นเดียวกัน ซึ่งเทคนิคที่ใช้ในแต่ละงานวิจัยมีทั้งเหมือนและแตกต่างจากงานวิจัยนี้ ส่วนการวิเคราะห์ข้อมูล ไมโครอะเรย์ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ได้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางการค้า ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยนี้ ถึงแม้ในงานวิจัยนี้จะใช้ฟรีโปรแกรม R ในการวิเคราะห์ข้อมูล แต่สิ่งที่ได้เหมือนกันคือการแสดงออกของยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้ตรง ดังนั้นงานวิจัยนี้สามารถช่วยลดต้นทุนในส่วนของการวิเคราะห์ ซึ่งให้ผลการวิจัยมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับโปรแกรมสำเร็จรูปทางการค้า

สรุป

ยีนในมะเร็งลำไส้ตรงที่พบว่ามีแสดงออกแตกต่างไปจากชิ้นเนื้อปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความเกี่ยวข้องกับการแบ่งระยะของโรคมะเร็งลำไส้ตรงในระยะ III คือ CDC4, placenta growth factor precursor (PIGF) และ CD27-binding protein ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการกระบวนการที่ทำให้เกิดมะเร็งคือ tumor suppressor, กระบวนการ proliferation และ migration รวมไปถึงกระบวนการเกิด apoptosis ซึ่งการแสดงออกของทั้ง 3 ยีนนี้เป็นแบบ down regulation

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข. 2552. "จำนวนการตาย จำแนกตามสาเหตุการตายและเพศ ภาคเหนือ พ.ศ. 2545 – 2552" [Online]. Available: http://service.nso.go.th/nso/nsopublish/BaseStat/tables/30000_Northern%20Region/deaths-45-52.xls (29 มีนาคม 2554).
2. Kihuprema T, Srivatanakul P. Colon and Rectum Cancer in Thailand: An Overview. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2008; 38(4): 237 -43.

3. Smyth, G. K. 2010. "Limma: Linear Models for Microarray Data User's Guide." [Online]. Available. <http://bioconductor.org/packages/2.6/bioc/vignettes/limma/inst/doc/usersguide.pdf> (2011 Mar 28).
4. Ritchie ME, Silver J, Oshlack A, Holmes M, Diyagama D, Holloway A, et al. A comparison of background correction methods for two-colour microarrays. *Bioinformatics*. 2007; 23(20): 2700 -07.
5. Mark D. Robinson. 2009. "Linear models and Limma." [Online]. Available. http://www.math.ku.dk/~richard/courses/bioconductor2009/handout/19_08_Wednesday/KU-August2009-LIMMA/PPT-PDF/Robinson-limma-linear-models-ku-2009.ppt (2011 Mar 29).
6. Silver JD, Ritchie ME, Smyth GK. Microarray background correction: maximum likelihood estimation for the normal-exponential convolution. *Biostatistics*. 2009; 10(2): 352 -63.
7. Anja VL. 2003. "Normalization of microarray data." *Verarbeitung von DNA-Microarray-Daten WiSe 2003/2004* [Online]. Available. http://lectures.molgen.mpg.de/Microarray_WS0304/anja_VL_25_11_2003.pdf (2011 Mar 28).
8. Tusher VG, Tibshirani R, Chu G. Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;98(9):5116-21.
9. Tibshirani R. 2007. "A comparison of fold-change and the t-statistic for microarray data analysis." *Analysis* [Online]. Available. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.78.9531&rep=rep1&type=pdf> (2011 Mar 28).
10. Welcker M, Clurman BE. FBW7 ubiquitin ligase: a tumour suppressor at the crossroads of cell division, growth and differentiation. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(2): 83-93.
11. Akhoondi S, Lindstrom L, Widschwendter M, Corcoran M, Bergh J, Spruck C, et al. Inactivation of FBXW7/hCDC4-beta expression by promoter hypermethylation is associated with favorable prognosis in primary breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2010; 12(6): R105(1-13).
12. Iwatsuki M, Mimori K, Ishii H, Yokobori T, Takatsuno Y, Sato T, et al. Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: clinical significance. *Int. J. Cancer*. 2010; 126(8): 1828-37.
13. Baek M, Bae S, Cho S, Jeong D, Kim C. 2010. "Role and prognostic value of placenta growth factor (PIGF) in colorectal carcinomas." (abstract). *American Society of Clinical Oncology 2010 ASCO Annual Meeting* [Online]. Available. http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=41841 (2011 Mar 29).
14. Xu L, Jain RK. Down-Regulation of Placenta Growth Factor by Promoter Hypermethylation in Human Lung and Colon Carcinoma. *Molecular Cancer Research*. 2007; 5(9): 873 -80.
15. Prasad KVS, Ao Z, Yoon Y, Wu MX, Rizk M, Jacquot S, et al. CD27, a member of the tumor necrosis factor receptor family, induces apoptosis and binds to Siva, a proapoptotic protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(12): 6346-51.
16. Katayama Y, Sakai A, Oue N, Asaoku H, Otsuki T, Shiomomura T, et al. A possible role for the loss of CD27-CD70 interaction in myelomagenesis. *Br J Haematol*. 2003; 120(2): 223-34.
17. Futschik et al. Gene Expression Profiling of Metastatic and Nonmetastatic Colorectal Cancer Cell Lines. *Genome Letters* 2002; 1: 26-34.
18. Okuno K, Yasutomi M, Nishimura N, Arakawa T, Shiomi M, Hida J, Ueda K, Minami K. Gene expression analysis in colorectal cancer using practical DNA array filter. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 295-99.



Hypofractionation

ในมะเร็งเต้านมที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี

Hypofractionation in breast cancer at Ubonratchatani cancer center

พงศธร ศุภอรธกร, พบ., วว. รังสีรักษา

Pongsatorn supaattagorn , MD.

ธนุตม์ ก้วยเจริญพานิชก์, พบ., วว. รังสีรักษา

Thanut Khuayjarernpanishk , MD.

อัจฉราภรณ์ ศรีแก้ว

Ajsharaporn srikaew

เทวินทร์ โชติชนประสิทธิ์, พบ., วว. รังสีรักษา

Taywin Chottetanaprasith , MD.

อัคริยาพร เสริมศรี, พบ., วว. รังสีรักษา

Acharyaporn sersree , MD.

กลุ่มงานรังสีรักษา กลุ่มการกจิวิชาการ ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี
Ubonratchathani Cancer Center

Abstract

Between January 2008 and July 2010, 156 consecutively previously surgery patients with breast cancer had completed post operative radiotherapy at Ubonratchathani cancer center. 30.76 % of these were treated with hypofractionated radiotherapy. Compare with the conventional fraction group, the hypofractionation group was older (median 53.5 vs 51years ; $p = 0.37$) but similar tumor size (median 35 mm). Had all eligible patients receive hypofractionation in 2009, an extra 9 patients each month could be treated and health-care cost would be reduced by 36 % .

บทคัดย่อ

การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2551 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ 2553 มีผู้ป่วยทั้งหมด 156 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีแบบ hypofractionation มีจำนวน 48 ราย คิดเป็น 30.76 % ของผู้ป่วยทั้งหมด

เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฉายรังสีแบบ conventional fraction กลุ่ม hypofractionation มีอายุเฉลี่ยมากกว่า แต่ขนาดของก้อนในแต่ละกลุ่มไม่ต่างกัน จากการคำนวณประมาณการในปี พ.ศ. 2552 ถ้านำผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายที่มารับการฉายรังสีแบบ conventional fraction ไปฉายรังสีแบบ hypofractionation จะสามารถ เพิ่มจำนวนผู้ป่วยได้อีก 9 รายต่อเดือน ทำให้ลดระยะเวลาการรอคอยและสามารถลดค่าใช้จ่ายได้คิดเป็น 36%

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในเพศหญิงเป็นอันดับหนึ่งของประเทศไทย คือ พบประมาณ 20.9 คนต่อแสนคนในประชากรเพศหญิงในปี 2544-2547⁽¹⁾ ส่วนในจังหวัดอุบลราชธานี พบมีอุบัติการณ์ประมาณ 21.7 ต่อแสนคนในประชากรเพศหญิงในปี พ.ศ. 2544-2547⁽²⁾

ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี พบมะเร็งเต้านมเป็นอันดับหนึ่งในเพศหญิงรองลงมาก็คือมะเร็งปากมดลูก คือ พบผู้ป่วยใหม่ 332 -337 รายต่อปีในปี 2551-2552⁽³⁻⁴⁾

มะเร็งเต้านมต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลัก และจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีในบางกรณี เช่น หลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (Breast conserving surgery : BCS) หรือหลังการผ่าตัด แบบ เอาเต้านมออกทั้งหมด (Modified radical mastectomy : MRM) กรณีมีข้อบ่งชี้ จุดประสงค์ของการฉายรังสีหลังผ่าตัดก็เพื่อทำลาย microscopic disease ที่อาจหลงเหลืออยู่ที่บริเวณ chest wall และ peripheral lymphatics

การฉายรังสีในกรณีหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (BCS) ทำให้เพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่และให้อัตราการรอดชีวิตที่ไม่ต่างจากการผ่าตัดแบบ MRM⁽⁵⁾

โดยทั่วไปการรักษาประกอบด้วย การฉายรังสีในมะเร็งเต้านมแบบ conventional fraction คือให้ปริมาณ 180-200 cG ต่อการฉายรังสีหนึ่งครั้งรวม 25 ครั้ง ในเวลา 5 สัปดาห์ ส่วนการฉายรังสีแบบ hypofractionation จะให้การฉายรังสี 250-320 cGy รวม 13 -15 ครั้ง ในเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ จากการศึกษาหลายรายงานพบว่า การฉายรังสีแบบ hypofractionation ทำให้มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ต่ำ ผลข้างเคียงระยะยาว รวมทั้งผลด้านความสวยงามที่ไม่ต่างจากการฉายรังสีแบบ conventional fraction⁽⁵⁻¹²⁾

ตั้งแต่ปี 2551 ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีได้เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยการฉายรังสีแบบ hypofractionation เนื่องจากผู้ป่วยมารับบริการเพิ่มขึ้นทุกปีและส่วนใหญ่อาศัยอยู่ไกลจากโรงพยาบาล การฉายรังสีแบบ hypofractionation น่าจะช่วยลดระยะเวลาในการฉายรังสีของผู้ป่วยลง ช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายด้านที่พัก ค่าอาหาร ในส่วนของหน่วยงานน่าจะช่วยลดระยะเวลาเวลารอคอย (waiting times) ช่วยลดภาระงานของเจ้าหน้าที่ และในส่วนของรัฐน่าจะลดค่าใช้จ่ายในการฉายรังสีลง

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective review) เพื่อวัตถุประสงค์ คือ ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการฉายรังสีแบบ hypofractionation เทียบกับกลุ่มที่ฉายรังสีแบบ conventional fraction โดยเปรียบเทียบ อายุ, ข้างของเต้านมที่ฉายรังสี, ขนาดของก้อน, การ boost, ระยะห่างจากที่อยู่ของผู้ป่วยถึงโรงพยาบาล รวมทั้งระยะเวลาที่ใช้ในการฉายที่ลดลงเมื่อฉายรังสีแบบ hypo fractionation เพื่อดำหนดจำนวนผู้ป่วยที่สามารถฉายเพิ่มได้อีก (หน่วยเป็นรายต่อเดือน) และคำนวณค่าใช้จ่ายที่ลดลงได้โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ.2551 ถึงเดือน มิถุนายน พ.ศ 2553 เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีหลังการผ่าตัดผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย รวมทั้งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจสุขภาพผ่านเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย (ตารางที่ 1) ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1. Inclusion criteria

1. มีผลพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งเต้านมได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (breast conserving surgery : BCS) หรือแบบ Modified radical mastectomy (MRM)
2. ระยะ I-III
3. ไม่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกหรือเต้านมมาก่อน
4. ECOG performance status 0 to 2
5. กรณีผ่าตัด MRM ต้องเป็น high risk คือ ในกรณีต่อไปนี้ - tumor size > 5 cm (T3) and T4 lesion - axillary nodes positive - vascular-lymphatic space invasion - skin or muscle invasion - evidence of residual tumor
6. อายุ 18-80 ปี
7. เห็นใบยินยอมให้การรักษา

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยรังสี

1. การรักษาด้วยรังสีแบบ conventional fraction
ใช้เครื่องเร่งอนุภาค Linac 6MV หรือ cobalt-60
ฉายรังสีคลุมเต้านมหรือผนังทรวงอก 5,000 cGy/25
fraction แล้วอาจฉาย boost บริเวณ surgical scar
เพิ่ม 1000 - 1,500 cGy ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย

2. การรักษาด้วยรังสีแบบ hypofractionation
ใช้เครื่องเร่งอนุภาค Linac 6MV หรือ cobalt-60
ฉายรังสีคลุมเต้านมหรือผนังทรวงอก 260 -320 cGy/13
-15 fraction แล้วอาจฉาย boost บริเวณ surgical scar
เพิ่ม 1300 - 1,500 cGy ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย

การวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายจากการฉายรังสี

ตารางที่ 2 ค่าใช้จ่ายในการฉายรังสีคิดเฉลี่ยจาก 3 สิทธิ
(สิทธิบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า/สิทธิข้าราชการ/สิทธิประกันสังคม)

จำนวน Fractions	ราคา (บาท)
15 (hypofractionation ไม่มี Boost)	15,500
20 (hypofractionation รวม Boost)	18,000
25 (conventional fraction ไม่มี Boost)	24,500
30 (conventional fraction รวม Boost)	29,000

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ตารางแจกแจงความถี่เป็นเปอร์เซ็นต์แล้วคำนวณ
ค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-squared
tests

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษารวมทั้งหมด 156 ราย มี
รายละเอียด ดังตาราง ที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะของผู้ป่วย

	Conventional fraction (n= 108) ความถี่ (%)	Hypofractionation (n= 48) ความถี่ (%)	รวม (n=156) ความถี่ (%)
อายุ			
<40	14.81	4.17	11.54
40-49	30.56	35.42	32.05
50-59	37.96	31.25	35.90
60-69	12.04	18.75	14.10
70-79	4.63	8.33	5.77
≥ 80	0	2.08	0.64
ข้าง			
ซ้าย	58.33	58.33	58.33
ขวา	41.67	41.67	41.67
T stage			
T1	21.30	14.58	19.23
T2	54.63	60.42	56.41
T3	18.52	20.83	19.23
T4	5.56	4.17	5.13
ขนาดก้อน (ม.ม.)			
≤10	3.70	4.17	3.85
11-20	17.60	10.42	15.39
21-30	23.15	31.25	25.64
31-40	22.22	19.75	21.15
41-49	10.19	10.42	10.26
>50 รวม T 4	23.15	25.00	23.72
เกรด			
1	12.04	8.33	10.90
2	37.96	50.00	41.67
3	35.19	29.17	33.33
ไม่ทราบ	14.81	12.50	14.10
Boost			
มี	36.11	22.92	32.05
ไม่มี	63.89	77.08	67.95
ระยะทางจากบ้านถึงโรงพยาบาล(ก.ม.)			
< 50	26.85	16.67	23.72
≥ 50	73.15	83.33	76.28
Median separation (ซ.ม.- ช่วง)	19 (14.50-26.00)	16.25 (14.00-23.50)	

1. อายุ

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด เท่ากับ 49 ปี ผู้ป่วยที่อายุน้อยสุดเท่ากับ 31 ปี ผู้ป่วยที่อายุสูงสุดเท่ากับ 80 ปี ช่วงอายุที่มีผู้ป่วยมากที่สุด คือ 50-55 ปี และ 45-50 ปี ตามลำดับ

2. ข้าง

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีรอยโรคที่เต้านมข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา 58.33 % เทียบกับ 41.67 %

3. T stageและขนาดของก้อน

T stage พบผู้ป่วยในกลุ่ม T 2 มากที่สุด คิดเป็น 56.41 % ส่วนขนาดของก้อนพบ 21-30 มม. คิดเป็น

25.64 % และมากกว่า 50 มม. รวม T 4 คิดเป็น 23.72 %

4. เกรด

ผู้ป่วยมีรอยโรคอยู่ในเกรด 2 มากที่สุด คิดเป็น 41.67 %

5. Boost

ผู้ป่วยกลุ่ม การฉายรังสีแบบปกติ conventional fraction ประมาณหนึ่งในสามได้รับการ boost (36.11%) ส่วนกลุ่มการฉายรังสีแบบ hypofractionation หนึ่งในสี่ได้รับการ boost (22.92 %)

ตารางที่ 4 ความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	Conventional fraction (n= 108)	Hypofractionation (n= 48)	P value
อายุเฉลี่ย (ปี)	51	53.5	0.37
ข้างซ้าย (%)	58.33	58.33	0.5
ขนาดก้อนเฉลี่ย (ม.ม.)	35	35	0.33
ได้รับการ Boost (%)	36.11	22.92	0.05
Median separation (ซ.ม.)	19	16.25	<0.001
ระยะห่างจากศูนย์มะเร็งมากกว่า 50 ก.ม. (%)	73.15	83.33	0.08

ผู้ป่วยกลุ่มฉายรังสีแบบ conventional fraction มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่ม hypo fractionation แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีรอยโรคข้างซ้ายมากกว่าขวาและมีขนาดของก้อนมะเร็งไม่แตกต่างกัน กลุ่มฉายรังสีแบบ hypofractionation ได้รับการ boost น้อยกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยกลุ่มฉายรังสีแบบปกติ conventional fraction มี median separation มากกว่ากลุ่มฉายรังสีแบบ hypofractionation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระยะทางจากบ้านถึงโรงพยาบาลมากกว่า 50 กม. เป็นส่วนใหญ่ (มากกว่า ร้อยละ 70) โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

6. ระยะทางจากบ้านถึงโรงพยาบาล (ก.ม.)

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมากกว่า 70 % มีระยะทางจากบ้านถึงโรงพยาบาลมากกว่า 50 กม. เท่ากับ 73.15 % และ 83.33 % ตามลำดับ

7. Median separation

ผู้ป่วยกลุ่ม การฉายรังสีแบบปกติ conventional fraction มี median separation เฉลี่ยมากกว่า กลุ่มการฉายรังสีแบบ hypofractionation (19 กับ 16.25 ซ.ม. ตามลำดับ)

หากทำการศึกษาแบบ cohort ในปี พ.ศ. 2552 ซึ่งมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด 337 ราย จากสถิติทะเบียนมะเร็ง⁽⁴⁾ พบว่ามีผู้ป่วย 168 ราย (49.85 %) จำเป็นต้องฉายรังสี หากผู้ป่วยทุกรายที่ต้องได้รับการฉายรังสีทำการฉายรังสีแบบ conventional fraction จะต้องฉายรังสี 4,200 ครั้ง แต่หากเปลี่ยนมาฉายรังสีแบบ hypofractionation จะฉายเพียง 2,520 ครั้ง ทำให้ลดการฉายรังสีลงได้ 1,680 ครั้ง คำนวณเทียบเป็นรายเดือนพบว่าจะสามารถเพิ่มจำนวนผู้ป่วยได้อีก 9 รายต่อเดือนรวมเป็นฉายได้ 25 รายต่อเดือน ซึ่งเพิ่มจากเดิมที่ได้ 14 รายต่อเดือน

คำนวณค่าใช้จ่ายในการฉายรังสีแบบ conventional fraction ในปี พ.ศ. 2552 ประมาณ 4.1 ล้านบาท ถ้าวัดจากผู้ป่วยจำนวน 168 ราย (25 fractions ไม่ boost)

และจะลดลงเหลือ 2.6 ล้านบาท (15 fractions ไม่ boost) ถ้าผู้ป่วยฉายรังสีแบบ hypofractionation คิดเป็นค่าใช้จ่ายที่ลดลง 36 เปอร์เซ็นต์

สรุปและวิจารณ์

การฉายรังสีแบบ hypofractionation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้มีการใช้มากกว่า 15 ปี แล้วในทวีปยุโรปและแคนาดา แต่ในประเทศไทยยังมีการใช้เทคนิคการฉายแบบนี้ไม่มากนักเพราะยังมีความกังวลในผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ ผลต่อความสวยงาม และผลข้างเคียงโดยเฉพาะที่มีต่อหัวใจ

การศึกษาล่าสุดที่มีต่อหัวใจโดยเฉพาะการฉายรังสีที่ข้างซ้ายของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นน่าจะมาจากเทคนิคการฉายรังสีแบบเก่า⁽¹³⁾ การใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบใหม่ เช่น 3D IMRT น่าจะทำให้หัวใจได้รับรังสีน้อยลงมากในผู้ป่วยส่วนใหญ่⁽¹⁴⁾

เนื่องจากผลข้างเคียงต่อหัวใจอาจเกิดขึ้นหลังการรักษามากกว่า 10 ปี ขึ้นไปการติดตามผลการรักษาในระยะยาวที่มีข้อมูลมากขึ้นเรื่อยๆ จะทำให้รังสีรักษาแพทย์มั่นใจต่อการใช้การฉายรังสีแบบ hypofractionation มากยิ่งขึ้น

ในปัจจุบันแต่ละโรงพยาบาลมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นทุกปี ทำให้มีระยะเวลารอคอยในการฉายรังสีของผู้ป่วยนานขึ้น การฉายรังสีแบบ hypofractionation น่าจะเป็นวิธีการหนึ่งที่ทำให้ระยะเวลารอคอยฉายแสง (waiting times) ของแต่ละโรงพยาบาลลดลง ช่วยลดภาระงานของเจ้าหน้าที่ ช่วยลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย เช่น ค่าเดินทาง ค่าที่พัก ค่าอาหาร

เหตุผลอีกประการที่การฉายแสงแบบ hypofractionation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมยังไม่ค่อยถูกนำมาใช้ก็คือรายได้ที่ได้รับเมื่อคำนวณจากจำนวนครั้งของการฉายรังสีทำให้การฉายรังสีแบบ hypo fractionation อาจทำให้หน่วยงานได้รับรายได้ลดลง

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่ามีแนวโน้มที่จะได้รับการฉายรังสีแบบ hypo fractionation ซึ่งอาจมาจากความเชื่อที่ว่าผู้ป่วยสูงอายุจะไม่ค่อยให้ความสำคัญต่อความสวยงามมากนัก ซึ่งความเชื่อนี้ไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยัน

ส่วนการ Boost มีแนวโน้มที่ใช้ในกลุ่มการฉายรังสีแบบ hypofractionation น้อยกว่าเนื่องจากเมื่ออายุผู้ป่วยมากขึ้นประโยชน์ที่ได้จากการ boost จะน้อยลง⁽¹⁵⁾ รวมถึงความคุ้นเคยต่อการให้ปริมาณรังสีในการ boost หลังการฉายรังสีแบบ hypofractionation ยังมีน้อย

จากการประมาณการผู้ป่วยปี พ.ศ. 2552 ในกรณีที่น่าการฉายรังสีแบบ hypofractionation มาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ในการฉายรังสี จะทำให้หน่วยงานให้การฉายแสงผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้เพิ่มขึ้นได้ถึง 9 รายต่อเดือน ซึ่งส่งผลดีต่อผู้มารับบริการซึ่งมีจำนวนมากขึ้นทุกปี ทำให้ผู้ป่วยลดระยะเวลารอคอยและสามารถเข้าถึงการบริการได้รวดเร็วขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณบุญชู ตาปราบ, คุณสิปปภาส ชวรัักษ์เจ้าหน้าที่ในกลุ่มงานรังสีรักษา เจ้าหน้าที่หน่วยเวชระเบียนและเจ้าหน้าที่งานทะเบียนมะเร็ง กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศ กลุ่มการกิจวิชาการศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานีทุกท่านที่ช่วยเก็บรวบรวมและเอื้อเฟื้อข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for research on cancer, world health Organization. cancer in Thailand Vol IV, 1998 - 2000
2. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติมะเร็งประชากรของจังหวัดอุบลราชธานี พ.ศ. 2544
3. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จังหวัดอุบลราชธานี ปี 2551
4. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดอุบลราชธานี ปี 2552
5. Early breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 366: 2087-106.
6. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. Radiother Oncol. 2005 Apr;75(1):9-17.
7. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomized trial. Lancet Oncol 2006; 7: 467-71.
8. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules After lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1143-50.
9. James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, Hickey BE. Fraction size in radiation Treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008 (3): CD003860.
10. Whelan TJ, Pignol J, Julian J, et al. Long-term results of a randomized trial of accelerated hypofractionation whole breast irradiation following breast conserving surgery in women with node-negative breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: S28.
11. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy Hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomized trial. Lancet Oncol 2008; 9: 331-41.
12. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy Hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomized trial. Lancet 2008; 371: 1098-107.
13. Demirci S, Nam J, Hubbs J, Nguyen T, Marks L. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 980-7.
14. Fong A, Bromley R, Beat M, Vien D, Dineley J, Morgan G. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy techniques and standard wedged tangents for whole breast radiotherapy. J Med Imaging Radiat Oncol 2009; 53: 92-99.
15. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 2281-10882 'boost versus no boost' trial. Cancer Radiother 2008; 12 : 565-70.



A Comparison between the Las Vegas and the PTW EPID QA PHANTOM[®] for portal imaging quality assurance

Paranee Sahachjesdakul, M.Sc.

Radiation Oncology Department, Rajavithi Hospital.

Abstract

Electronic portal imaging device (EPID) is widely used for patient position verification. The regular quality assurance (QA) of EPID image quality is necessary to ensure treatment efficacy. The purpose of the study was to compare the Las Vegas phantom and PTW EPID QA PHANTOM[®] in an amorphous silicon EPID image quality investigation. The Elekta iViewGT system was investigated with the PTW EPID QA PHANTOM[®] and compared with the Las Vegas phantom. We exposed both phantoms by for x-low (6 MV x-ray) and x-high (10 MV X-ray), at dose rate of 200 and 400 MU/min (the normal dose rate which used in routine) and the monitor units from 1, 2, 4, 6, 8, 10, 50 and 100. The results showed that the Las Vegas phantom could be shown only the number of holes that could be seen. The visible holes in raw and column in the Las Vegas image determines the contrast and resolution of EPID. For x-low beams showed more holes than x-high. More MU used, more holes could be seen. The dose rate of the x-low and x-high do not affected the number of holes. For the PTW EPID QA PHANTOM[®] showed the mean values of signal-to-noise-ratio and contrast resolutions. X-high showed the higher values of the SNRs than x-low. The 25% MTF high contrast (horizontal) lp/mm for the x-low is in the range of 0.61 - 0.62, xhigh is 0.56 - 0.58 lp/min. The 25% MTF high contrast (vertical) lp/mm for x-high is 0.50 and 0.46 for x-low.

Introduction

ELEKTA SYNERGY linear accelerator (Elekta Oncology Systems Ltd, Crawley, UK) was installed at Rajavithi Hospital in 2009. An Elekta SYNERGY equipped with the electronic portal imaging device (EPID), which is mounted orthogonally to the treatment head. The EPID is a powerful tool in the reduction of treatment setup errors and the quality assurance and verification of complex treatments. So quality control is required to optimize the operating and to maintain image quality. It is generally accepted that the quality of the image acquired using megavoltage x-ray is poorer than acquired with kilovoltage x-rays. The comparison using the Las Vegas phantom and the PTW EPID QA PHANTOM[®] for the image qualities were studied. When the linear accelerator acceptance test has been done, the image quality of the EPID was tested using the Las Vegas phantom supplied by Elekta. The numbers of holes

were counted. Visualizing holes in the Las Vegas image determines the contrast and resolution of EPID. No analyses of the SNRs or the contrast curves were suggested. The initial images obtained during acceptance test represent the reference data for continuing quality assurance of the EPID. When we started to use the EPID for verifying the treatment's fields at the end of 2010, we started to use the PTW EPID QA PHANTOM[®] for the image quality verification. It consists of 5 essential tool to measure the geometric accuracy, signal to noise ratio (SNR), dose linearity, the low and the high contrast resolutions and are aligned with divergence to measure the imaging and geometric parameters in horizontal and vertical directions. The pelvis phantom was also used to test for this purpose and kept the results as the references images.

Materials & Method

The Las Vegas phantom

The phantom was designed with holes of various diameters and depths. (Fig. 1) No data are provided on the holes depths and contrast values for the phantom provided by Elekta with iViewGT system.

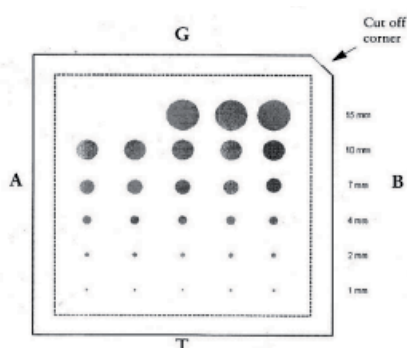


Figure 1. Positioning of the Las Vegas phantom

The PTW EPID QC PHANTOM®

The PTW EPID QC PHANTOM® was developed for checking the constancy of the image quality of EPIDs for high-energy photon radiations in radiation therapy. (Fig. 2)

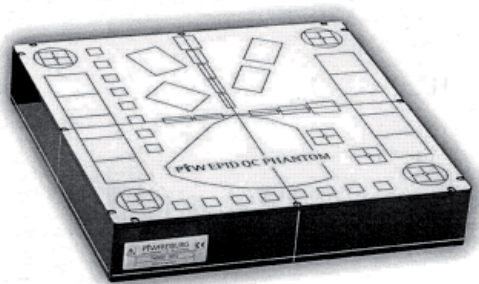


Figure 2. The PTW EPID QC phantom

The pelvis phantom

The pelvis phantom is the product of BrainLAB, ET verification phantom, s/n prototype 3051.

The Linear accelerator

The Linear accelerator is ELEKTA SYNERGY which attaches with electronic portal imaging device (EPID) for MV-imaging and XVi (kV imaging system). The MV-imaging is iViewGT system. The distance from the target to the surface of the flat panel is 160 cm.

The Las Vegas phantom was setup on the patient couch of the linear accelerator. The phantom's top surface is at isocenter (100 cm.), with the holes facing down. The phantom was exposed to x-low and x-high beams. By varying the dose rate 200 and 400 MU/min, as well as varied the monitor units (MU) from 1, 2, 4, 6, 8, 10, 50 and 100. The field size was 12 x 12 cm. After exposed the phantom, using the contrast and brightness functions optimized the displayed images.

The PTW EPID QC PHANTOM® should be placed on the patient couch at the place free of absorption with the printed front plate facing the beam. The recessed lines on the side of the phantom should be aligned with room laser. The phantom set to isocenter height 100 cm. (SSD=96.2 cm). The field size is 26 x 26 cm. which cover all test elements of the phantom completely.

The pelvis phantom was exposed to x-low and x-high using double exposure technique. (Table 1) and used SAD technique was 100 cm. The dose rate is 400 MU/min which is normally used in clinical. The pelvis phantom's the mid line depth is 11 cm. The planned field size was 15 x 15 cm. and the open field size was 20 x 20 cm.

Table 1. The double exposure techniques to the pelvis phantom.

Tested	Techniques	Exposure
1	Open field before planned field	2 MU;2MU
2	Open field before planned field	2 MU;1MU
3	Open field before planned field	1 MU;2MU
4	Planned field before open field	1 MU;2MU
5	Planned field before open field	2 MU;2MU
6	Planned field before open field	2 MU;1MU

Results

The Las Vegas phantom

The images of EPID for x-low beam, the EPID will be able to resolve in the range of 18-26 holes (Fig.3). For x-high, the holes are in the range of 16-25 (Fig.4)

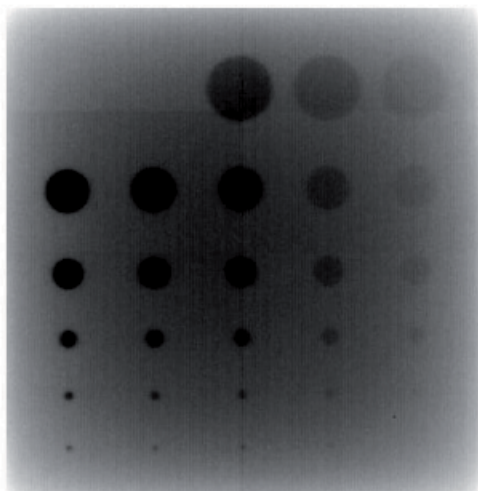


Figure 3. The Las Vegas exposed to x-low, dose rate 200 MU/min and 100 monitor unit (MU).

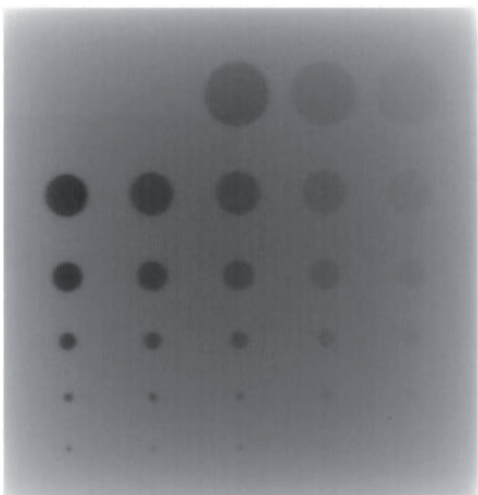


Figure 4. The Las Vegas exposed to x-high, dose rate 400 MU/min and 100 monitor unit (MU).

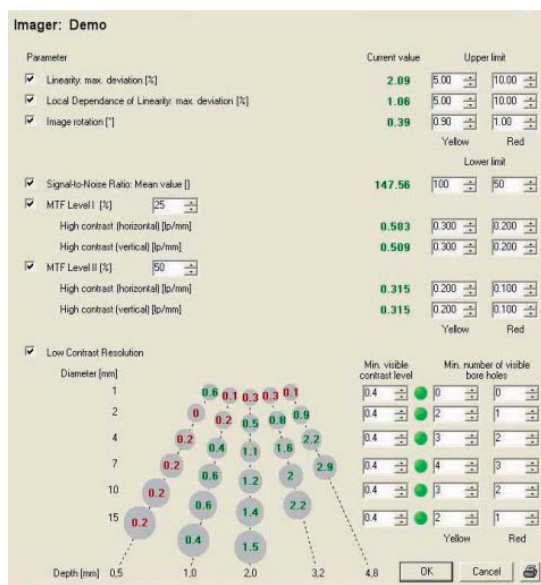


Figure 5. The evaluation results.

The PTW EPID QC PHANTOM®

The image qualities of the PTW EPID QC PHANTOMR were analyzed with epiSoftR 2.1 program (Fig. 5)

When plotting between monitor units (MU) and SNRs at different dose rate (200 and 400 MU/min) of 6 and 10 MV x-ray, the curve showed small SNR at low MU and increasing until about 6 MU the curve became to plateau (Fig.6). For the 25%MTF high contrast (horizontal) lp/mm for the x-low are in the range 0.61 - 0.62, x-high are 0.56 - 0.58 (Fig.7). The 25%MTF high contrast (vertical) lp/mm for the x-low is 0.46, x-high is 0.50 (Fig.8). The 50% MTF high contrast (horizontal & vertical) lp/mm for both x-low and x-high show no difference of the values which are in the range of 0.30-0.31 (Fig.9). For the low contrast of x-low and x-high, the number of holes are 17 -1 9 and 16-19 respectively.

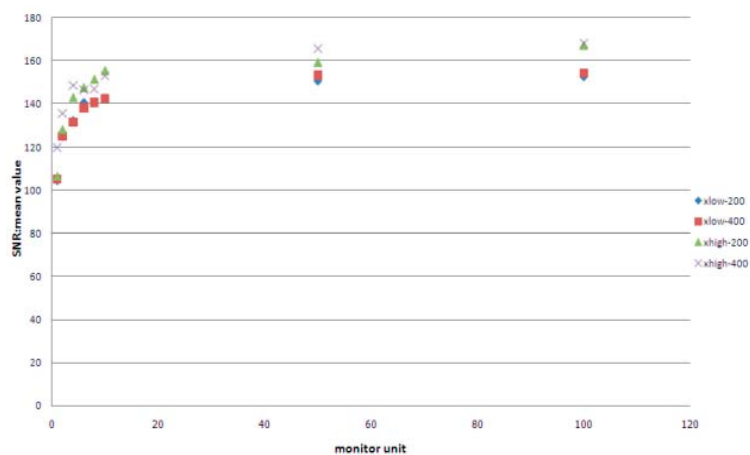


Figure 6. The mean values of SNRs by varying energies & dose rate

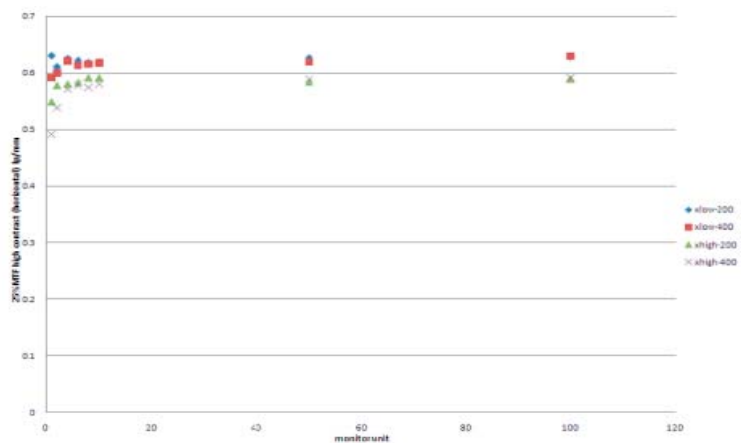


Figure 7. 25% MTF high contrast (horizontal) lp/mm

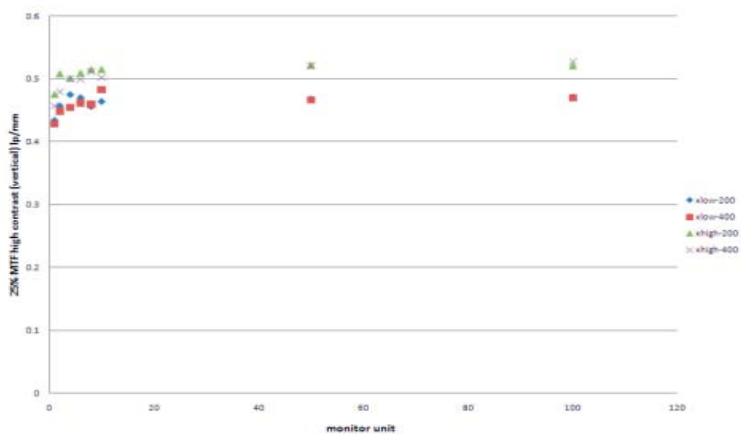


Figure 8. 25% MTF high contrast (vertical) lp/mm

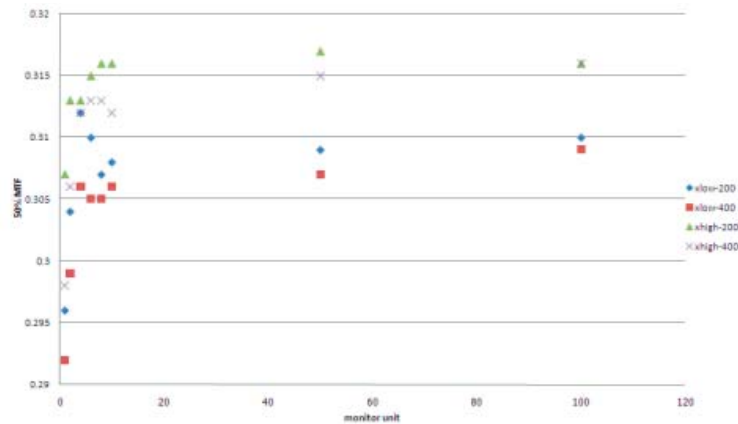


Figure 9. 50% MTF high contrast (horizontal & vertical) lp/mm

The pelvis phantom

Analyzing the images of the pelvis phantom by Elekta iViewGT, the image of the open field exposed before the planned field are better than the images which the planned field exposed first (Fig.10 and Fig.11).

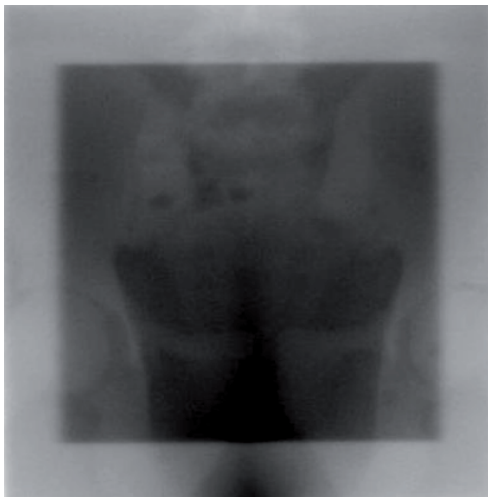


Figure 10. The image of pelvis phantom with double exposure, the open field was exposed first, then the planned field by 2 MU & 2 MU and x-low.

The best result for double exposure technique is 2 MU and 2 MU for the open and planned fields.

Discussion

The images from the Las Vegas phantom, we can count only the number of visible holes. It gives only visual information. We do not know the contrast of the holes due to the vendor does not provide the data of the depth and contrast for the phantom. The

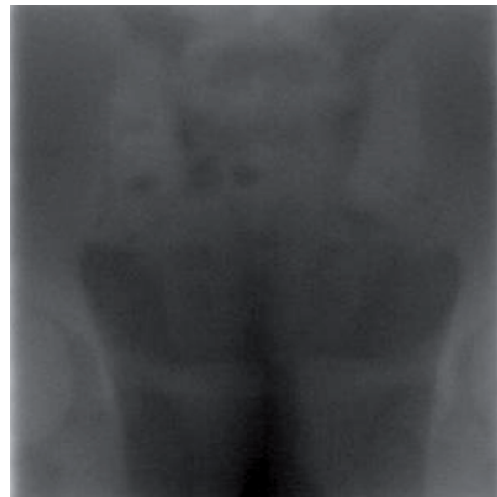


Figure 11. The image of pelvis phantom with double exposure, the planned field was exposed first, then the open field by 2 MU & 2 MU and x-low

images of x-low are smoother than x-high. For x-high, the aluminum's lines can be seen on the images since the high energy photon penetrate the Las Vegas phantom. When imaging with low-energy photon beam (6 MV) a properly functioning EPID will be able to resolve the 17 holes.¹⁻² From the acceptance tests, x-low (6 MV) for 100 MU, dose rate 200 MU/min, the visible holes was 16. X-high (10 MV) for 100 MU, dose rate 200 MU/min, the holes visible was 13 holes. In this test, for x-low, dose rate 200 MU/min, the EPID can be seen 26 holes on 100 MU. For x-high, dose rate 200 MU/min and 100 MU, the holes are 25. So the visible images depend on the observation experience and motivation, room lighting and the doses (MU).

The results of SNRs from the PTW EPID QC PHANTOMR showed that the SNRs increase when the doses (MU) increase and x-high gives higher SNRs than x-low. Since scattered x-rays can reduced the subject contrast and the signal to noise ratio of portal image by generating signals in the image receptor that carry no geometric information about the patient's anatomy but that add noise to the image.² For EPIDs, the reduction in signal to noise ratio due to x-ray scatter is more important than the reduction in contrast.¹ So the testing the PTW EPID QC PHANTOMR, it should be used high dose (above 50 MU) because the SNRs is in the plateau region. For the MTF values or the SNR values are found very few published data. Csilla Pesznyák³ reported the 50% MTF from Elekta iView (which is a camera base, analog signal) were 0.323, 0.324, 0.321, 0.315 and 0.305 for 1, 2, 4, 6 and 8 MU respectively. He did not show which energies were used in his study. In this study, Elekta iViewGT (amorphous silicon, digital signal) the 50% MTF for 6 MV were 0.292, 0.299, 0.306, 0.305 and 0.305 for 1, 2, 4, 6 and 8 MU. For 10 MV, 50% MTF were 0.298, 0.306, 0.312, 0.313 and 0.313.

The Las Vegas phantom gives only visible information, while the PTW EPID QC PHANTOMR gives numeric analysis tool. So the reference values shall be determined during acceptance test of the equipments.

The double exposure of the pelvis phantom for x-low and x-high, the best result of image was irradiation the open field before the planned field. The open field image is used to correct for reproducible treatment field specific characteristics.² When the planned field was irradiated before the open field, the images looked like double exposure to the planned field, the edge of the field could not see. For verification of patient sets up, the high dose is not necessary to use. 2 MU + 2 MU for double exposure are enough or 2 MU for open field and 1 MU for planned field are enough for a slim patient. Given the high MU, it will be added the doses to the patient.

Conclusion

The EPID systems demonstrate the usefulness for verifying patient positioning during IMRT or other conformal radiotherapy techniques. The major difficulty in verification is that megavoltage beam images have inherently poor contrast. The initial images represent baseline data for continuing quality assurance of the EPID. Images of anthropomorphic phantom by EPID should be stored to represent the operation of the image at optimum image quality.² Quality assurance program is required to optimize the operating parameters and to maintain image quality.² A monthly recalibration may be necessary depending on the mechanical stability of the EPID. Calibration procedures depend on the type of EPID and vendor recommendations; however in each case it involves exposing the EPID to radiation under specific conditions.¹

References:

1. Herman MG, Kruse JJ, Hangness CR, Guide to clinical use of electronic portal imaging: J Appl. Clin. Med. Phys. 2000; 1, 38 -57
2. Herman MG, Balter JM, Jaffray DA, et al. Clinical use of electronic portal imaging: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 58: Med. Phys. 2001; 28, 712-736
3. Pesznyák C, Polgár I, Weisz C, et al. Verification of quality parameters for portal images in radiotherapy: Radiol. Oncol. 2011; 45,68-74



Review Article :

Human Papilloma Virus in Oropharyngeal Carcinoma

Pittaya Dankulchai, M.D.*, Kullathorn Thephamongkhon, M.D.*,
Thong Narawiwat, M.D.*, Yaowalak Chansilpa, M.D.*

* Division of Radiation Oncology, Department of Radiology,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700.

Abstract

Oropharyngeal cancer, the second most common of head and neck cancer patients in Siriraj hospital, is a challenging disease in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Although tobacco use is known the predominant risk factor in oropharyngeal oncogenesis. A very interesting etiological linkage between the human papillomavirus (HPV) and a subgroup of HNSCC has recently been established. At this time, in the year of 2011, we have more and more scientific data to support that tumor HPV status is a paramount prognostic biomarker for head and neck cancers in terms of tumor control, disease free survival and overall survival. In other words, the group of HPV positive patients has definitely better prognosis. In the near future, results from clinical trials on oropharyngeal cancer will inform us the better way how to treat these groups of patients without any compromise in survival and less toxicity.

Human Papilloma Virus

In 1935, the existence of papilloma viruses was first demonstrated by Shope⁽¹⁾, who used an ultrafiltrate of warts from rabbits to discover them. Later, papilloma viruses with an epithelial tropism have been demonstrated in humans that were detected in an invasive squamous cell carcinoma of head and neck by Southern blot hybridization in the first time⁽²⁾. Human Papilloma Virus (HPV), which is a member of the papillomavirus family of viruses that is capable of infecting humans, are encapsulated DNA viruses containing a double-stranded DNA genome of approximately 8,000 base pairs in size. After infecting a suitable epithelium, viral DNA replication takes place in the basal cells of the epidermis, where the HPV genome is stably retained in multiple copies, guaranteeing its persistence in the epithelium's proliferative cells. Some types of HPV don't affect humans, while other types can cause infection and cancer. Transcription from the HPV

genome occurs in two waves: an early phase with seven to eight gene products (E1-E8) and a late phase with two gene products (L1-L2) (As Figure 1). The early phase of HPV infection plays a key role in the E5 oncoprotein. However, the ability of different high-risk HPVs to transform human epithelia has been primarily associated with the expression of two specific viral gene products, E6 and E7^(3,4). The E6 oncoprotein causes degradation of tumor suppressor protein p53, whereas the E7 oncoprotein results in loss of retinoblastoma (Rb) tumor suppressor protein. Thus, the E6 and E7 oncoproteins are the specific HPV-induced carcinogenesis that promotes tumor growth and malignant transformation^(5,6).

Incidence of HPV in Oropharyngeal Cancer

The incidence of oropharyngeal cancer patients in 2008 was 80 patients who came to Siriraj Hospital, which was the second most common in head and

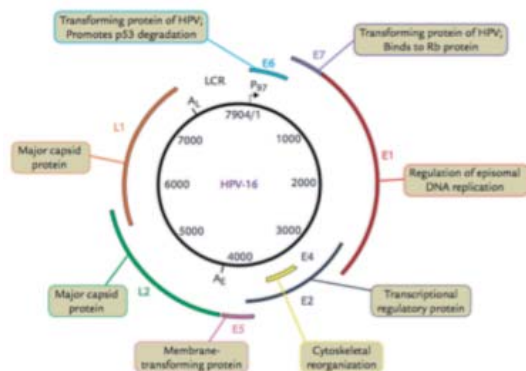


Figure 1 : Genome organization of human papillomavirus 16. (E1-E7 early genes, L1-L2 late genes : capsid)⁽⁴⁾

neck cancer in our hospital⁽⁷⁾. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database by Shiboski et al., studied the incidence of oral carcinoma among young adults that has been reported in the United States and Europe from 1973 to 2001. They found that there was a statistically significant increase in the incidence of oral tongue squamous cell carcinoma, base of tongue squamous cell carcinoma, and palatine tonsil squamous cell carcinoma (Annual percentage change = +2.1, +1.7, and +3.9, respectively)⁽⁸⁾. Thus, oropharyngeal cancer is a major cancer disease in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), which is a disease largely attributed to the usage and exposure of tobacco and the consumption of alcohol^(9,10). However, Gillison ML, et al.⁽¹¹⁾ presented that a small number of

HNSCCs, about 15-20%, demonstrates the presence of other risk factors. They hypothesized that HPV may be an etiologic agent for HNSCC; thus, they reviewed tumor tissues from 253 patients with newly diagnosed or recurrent HNSCC by testing for the presence of HPV genome with the usage of polymerase chain reaction (PCR)-based assays, Southern blot hybridization, and in situ hybridization. The result showed that HPV genomic DNA was detected in 62 (25%) of 253 cases (95% confidence interval [CI] = 19%–30%) and high-risk, tumorigenic type HPV16 was identified in 90% of the HPV-positive tumors. Moreover, poor tumor grade (odds ratio [OR] = 2.4; 95% CI = 1.2–4.9) and oropharyngeal site (OR = 6.2; 95% CI = 3.1–12.1) independently increased the probability of HPV presence (As Table 1). They presented that HPV type 16 was the majority type in HPV positive group of oropharyngeal cancer patients. Nonsmokers were more frequent in the HPV-positive group (21%) than in the HPV-negative oropharynx group (4%), but this difference was not statistically significant.

Characteristic of HPV in Orophayrngeal cancer

Weinberger PM, et al.⁽¹²⁾ proposed three-class models for oropharyngeal carcinogenesis. In the first model (class I), an excess alcohol or tobacco exposure induces mutations or epigenetic inactivations of p53, p16 and retinoblastoma (Rb) in a multistep progression that causes squamous cell carcinoma of the head and neck, which is called classic oncogenic. The second

Table 1 : Characteristics of the head neck cancer study population grouped by HPV status (adopted from Gillison ML, et al.⁽¹¹⁾)

Characteristic	HPV-positive group (n = 62 patients)	HPV-negative group (n = 191 patients)	Unadjusted OR (95% CI)
Primary site			
Oral cavity	10 (16%)	74 (39%)	1.0 (referent)
Oropharynx	34 (55%)	26 (14%)	9.7 (4.2-22)
Hypopharynx	2 (3%)	19 (10%)	0.78 (0.16-3.8)
Larynx	16 (26%)	70 (37%)	1.7 (0.72-4.0)
Nasopharynx	0 (0%)	2 (1%)	-
Tumor grade			
Well	8 (13%)	33 (17%)	1.0 (referent)
Moderate	26 (42%)	115 (60%)	0.93 (0.39-2.3)
Poor	27 (44%)	32 (17%)	3.5 (1.4-8.8)
Unknown	1 (2%)	11 (6%)	-
Multivariate analysis			
	Adjusted OR	95% CI	p value
Oropharynx	6.2	3.1-12.1	<0.001
Poor tumor grade	2.4	1.2-4.9	0.01

model (class II) describes a novel class, possibly formed when tobacco/alcohol-related tumors are subsequently infected by high risk HPVs, which was multifactorial in origin. In the third model (class III), high-risk human papillomavirus (HPV) may also lead to tumor formation, in a similar fashion to its role in cervical cancer, which oncogenic HPV E6 and E7 proteins act to inactivate p53 and Rb pathways, with subsequent upregulation of p16 expression through loss of feedback inhibition. (As Figure 2)

Moreover, Pernille Lassen⁽¹³⁾ concluded the characteristics of HPV-positive and HPV-negative HNSCC on a molecular, epidemiological, and clinical basis (As Table 2). However, there are some issues that still are controversial such as smoke. Kumar B, et al.⁽¹⁴⁾ suggested that smoking was not a significant prognostic factor after accounting for HPV status, whereas another found HPV status had a minimal effect on survival outcomes among smokers, but the smoking status had an important impact among HPV-positives and concluded that HPV-positive nonsmokers had the best outcome⁽¹⁵⁾.

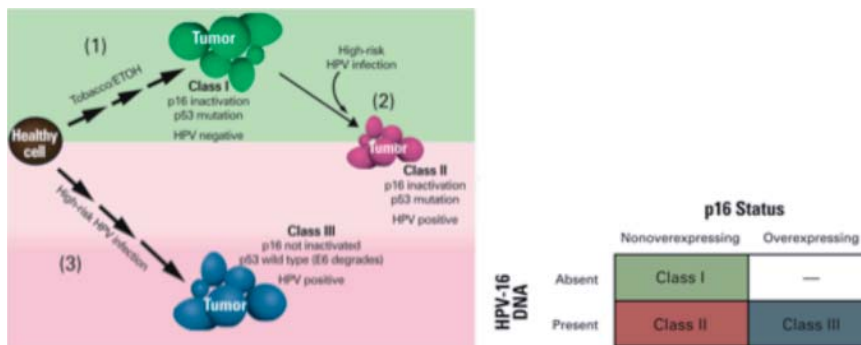


Figure 2 : three-class model for oropharyngeal carcinogenesis ⁽¹²⁾

Table 2 : Distinct differences between HPV negative and positive HNSCC⁽¹³⁾

	HPV-positive	HPV-negative
Clinical factors		
Anatomic site	Predominantly oropharynx	All sites
Pathology	Poorly differentiated	All types
Age	Younger	Older
Performance status	Good	Poor
T-classification	T1-2	All
N-classification	N+	All
Stage	III-IV	All
Prognosis	Improved	Worse
Epidemiological factors		
Tobacco use	Never smoker	Heavy smoking
Alcohol use	Mild/moderate	Heavy
Sexual behaviour	Associated	Not associated
Incidence	Increasing	Decreasing
Molecular biology		
p53 mutations	Infrequent	Common
p16 expression	High	Low
High EGFR expression	Infrequent	Common

Specific characteristics of head and neck cancer patients who have HPV+ are described scientifically, such as younger age (5-10 year, compared with HPV-), anatomic sites as tonsil and base of tongue, histology as poorly differentiated nonkeratinizing with basaloid features, and high number of vaginal and oral sex partners.

HPV as Prognostic Factor in Oropharyngeal Cancer

There were many studies that presented that HPV was a prognostic factor for treatment in oropharyngeal cancer. The Gillison ML, et al.⁽¹¹⁾, demonstrated that the HPV positive group showed better improvement than the HPV negative group in disease specific free survival (hazard ratio [HR] = 0.26; 95% CI = 0.07–0.98). In addition, the authors adjusted the data that showed the presence of lymph node disease (HR = 2.3; 95% CI = 1.4–3.8), heavy alcohol consumption (HR = 2.6; 95% CI = 1.4–4.7), and age greater than 60 years (HR = 1.4; 95% CI = 0.8–2.3), all patients with HPV-positive tumors had a 59% reduction in risk of death from cancer when compared with HPV-negative HNSCC patients (HR = 0.41; 95% CI = 0.20–0.88). Thus, they concluded that there is a high probability that HPV-positive oropharyngeal cancer is associated with HPV infection and has a markedly improve prognosis.

In 2007, Ragin CC, et al.⁽¹⁶⁾ reviewed many case-series as a recent meta-analysis, the reduction in risk of death of patients with HPV-positive head and neck squamous cell carcinomas was 18% (hazard ratio (HR) 0.85, 95% confidence interval (CI) 0.7–1.0) and the reduction in risk of disease failure was 38% (HR 0.62, 95% CI 0.5–0.8) when compared to the HPV-negative patient. Especially in oropharyngeal cancers, they showed that HPV-positive have a 28% (HR 0.72, 95% CI 0.5–1.0) reduced risk of death and a 49% (HR 0.51, 95% CI 0.4–0.7) reduced risk of disease-failure when compared to patients with HPV-negative oropharyngeal cancers. However, this meta-analysis had some limitations, as the estimates were derived from un- adjusted hazards and were not based on individual patient data.

Last year, 2010, Dayyani et al.⁽¹⁷⁾ included 5681 patients from 34 published articles in meta-analysis. The hazard ration for death in HPV+ patients was 0.42 (95%CI = 0.27 to 0.57). Other than prognosis and treatment response, the authors also proved that

the HPV16+ patients, compared with HPV16- patients, has higher risk to develop head and neck cancer (Odds Ratio = 4.44 with 95% CI = 2.87 to 6.02)

In 2008, a phase II trial of investigational therapy in patients with oropharyngeal and laryngeal cancers, ECOG 2399⁽¹⁸⁾ was established. In this trial, patients were treated with paclitaxel and carboplatin induction followed by radiation concurrently administered with weekly paclitaxel. There was 40% HPV-positive of all cancers and 63% HPV-positive of oropharyngeal cancers via a combination of HPV in situ hybridization and polymerase chain reaction (PCR). After a median survival of 39 months, patients with HPV- positive tumors had an improved overall survival and after adjustment for age, tumor stage and ECOG performance status, had a 73% (HR 0.27, 95% CI 0.10–0.75) reduction in risk of progression and 64% (HR 0.36, 95% CI 0.15–0.85) reduction in risk of death when compared to the HPV-negative patients.

From a recent analysis of over 47,000 incident cases of oral cancer reported to SEER⁽¹⁹⁾ program of the National Cancer Institute, USA. In the US, during the period from 1973 through to 2003, the incidence rate for cancers at sites etiologically related to HPV infection significantly increased, whereas significant declines in incidence were observed for oral cancers not etiologically related to HPV. In addition, they presented that there was a significant improvement in absolute 2-year overall survivals of patients treated with radiation therapy with local (~10.1 versus 5.3%) or regionally (~23.1 versus 3.1% increase) advanced HPV-related cancers, but not for patients with HPV-unrelated cancers, respectively.

In 2010, Lassen P, et al.⁽¹³⁾ reviewed and provided a summary of the current understanding of the role of HPV in head and neck cancer. A researcher found that there were five studies about the effect of tumor HPV status on response to conventionally fractionated radiotherapy. These studies showed that there were about 15-50% HPV-positive of oropharyngeal cancers in each study and most studies established that HPV-positive tumor patients had a significant improvement in local control, disease free survival, and overall survival. Moreover, one study demonstrated that p16 expression was the strongest independent determinant of them,

too. In addition, this study focused on the effect of HPV on accelerated fractionated radiotherapy in HNSCC. This study concluded two studies (DAHANCA 6 and 7⁽²⁰⁾, and RTOG 129⁽²¹⁾). DAHANCA 6 and 7 established that tumor p16 status was the strong independent prognostic impact of HPV- associated p16 expression on outcome of radiotherapy in terms of tumor control, disease specific survival, and overall survival. However, RTOG 129 showed a statistical significance in HPV-positive when compared with HPV-negative tumors in terms of overall survival and progression-free survival (3-year rate: overall survival = 82.4% vs 57.1%, progression-free survival = 73.3% vs 43.3%). In concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in HNSCC, there were seven studies that were included in this study. The result of this study showed that tumor HPV status was a significant prognostic factor for outcome after CCRT.

DAHANCA 5⁽²²⁾ focused on the effect of HPV on response to hypoxic modification in radiotherapy in HNSCC. They assessed by using p16-status as a retrospective stratification parameter and evaluated the influence of p16-expression on the response to nimorazole in HNSCC. The result showed that positive expression of p16 also significantly improved the outcome after radiotherapy. In the subgroup of patients with p16- negative tumours, locoregional failure was more frequent in the placebo group than in the nimorazole group. However, in the p16-positive group, patients treated with nimorazole had a loco-regional control rate similar to patients given placebo. Thus, they concluded that HPV/p16-expression significantly improved outcome after radiotherapy in HNSCC. Hypoxic modification improved the outcome in HPV/p16-negative tumors but was of no significant benefit in HPV/ p16-positive tumors.

In summary, at this time data support the conclusion that especially oropharyngeal cancer, tumor HPV status is an important prognostic biomarker for head and neck cancers. Moreover, in advanced disease due to nodal involvement, patients with HPV-positive tumors have apparently a superior outcome when compared to the HPV-negative patients in terms of tumor control and survival. In addition, the characteristic genotype and molecular biological profile of the HPV-associated HNSCC may be an important factor of tumor response to

radiotherapy; therefore, in the near future, the attenuated treatment, such as reduced dose of radiotherapy or chemotherapy might be proved to have not only the same clinical outcome but also less toxicity.

Effect of HPV Vaccines in treatment of Oropharyngeal Cancer

There are many studies that have shown that HPV-positive tumor have an effect on the outcome of treatment for oropharyngeal cancer. Thus, some researchers believe that HPV vaccine may reduce the incidence of HPV infection and treat oropharyngeal cancer. At this time, there are three approaches to HPV vaccine development (As Figure 3)⁽²³⁾.

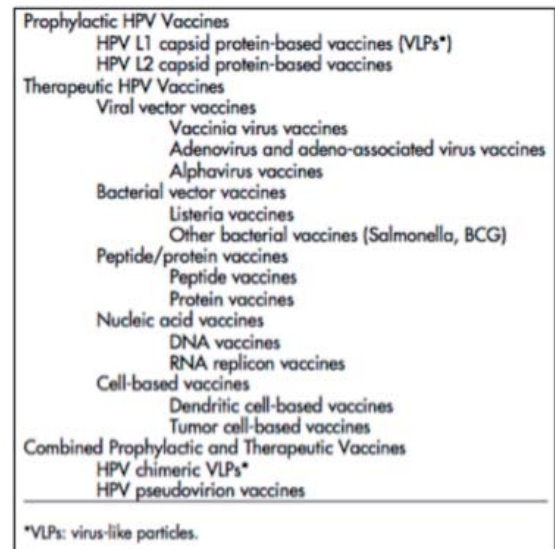


Figure 3 : HPV vaccine strategies ⁽²³⁾

Nowadays, the prophylactic vaccine is a well-known vaccine because in a recent proof-of-principle efficacy trial, systemic immunization with a prophylactic HPV16 vaccine was highly effective in preventing a persistent HPV16 infection in the female genital tract⁽²⁴⁾. However, it is not known whether such a vaccine will also alter the carriage rate of oropharyngeal HPV16; thus, we still suspect successfully targets genital HPV16 infection that might also reduce the incidence of HPV16-associated disease outside the anogenital tract, including HNSCC. The current strategy in preventive vaccines utilizes the capsid proteins L1 and L2 as target

antigens, inducing antibodies to neutralize and prevent entry of HPV into cells.

On the other hand, the therapeutic vaccines have been developed for the usage in humans. A number of therapeutic vaccines have been targeted of E6 and E7 oncoproteins⁽²⁵⁾. Up to now, delivery systems tested clinically have included fusion proteins used alone and with adjuvant. Clinical trials that have been done up to now have been moderately successful in eliciting cell-mediated immune responses to HPV E6 and E7 in patients with a spectrum of HPV-associated disease⁽²⁶⁾. However, for preclinical data and evidence of therapeutic benefit from induced T-cell response in humans has been limited.

Conclusion

In conclusion, in the future, clinical trials on oropharyngeal cancer have to take HPV-status in consideration. Thus, the future direction of HPV in treatment of HNSCC has three aspects. Firstly, HPV-positive in HNSCC is the prognostic significance; thus, the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) conducts whether less intensive therapy (radiation alone) is as effective in HPV-positive HNSCC as more intense therapy (concurrent chemo-radiotherapy). Secondly, the similar risk factors for exposure between cervical and oropharyngeal HPV cancer are of great importance to be studied of whether preventive HPV vaccines should be available to men. Finally, there are several phase II trials of therapeutic vaccine for HPV-related HNSCC that are ongoing with results available within a few years⁽²⁷⁾.

Reference

1. Shope RE. Serial transmission of virus of infectious papillomatosis in domestic rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935;32:830-832.
2. de Villiers EM, Weidauer H, Otto H, et al: Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer* 1985;36:575-578.
3. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th edition.
4. Lin K, Doolan K, Hung CF, et al. Perspective for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc* 2010;109(1):4-24.
5. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, et al. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993;75:495-505.
6. Jones DL, Munger K. Analysis of the p53-mediated G1 growth arrest pathway in cells expressing the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *J Virol* 1997;71:2905-12.
7. Siriraj Cancer Registry 2008, Siriraj Cancer Center.
8. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC: Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843-1849.
9. Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990;50:6502-7.
10. Mashberg A, Boffetta P, Winkelmann R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993;72:1369-75.
11. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709-20.
12. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24(5):736-747.
13. Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother and Oncol* 2010;95(3):371-380.

14. Kumar B, Cordell K, Lee J, et al. EGFR, p16, HPVtiter, Bcl- xl, and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3128-37.
15. Hafkamp H, Manni J, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122:2656-64.
16. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1813-20.
17. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Head & Neck Oncology* 2010;2(15).
18. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:261-9.
19. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612-9.
20. Lassen P, Eriksen JG, Tramm T, et al. HPV associated p16-expression and response to radiobiological modifications of radiotherapy in head and neck cancer : results from the randomised DAHANCA trials. *Euro J Cancer Suppl* 2009;7:11.
21. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
22. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. HPV-associated p16-expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer: DAHANCA. *Radiotherapy and Oncology* 2010;94:30-35.
23. Devaraj K, Gillison ML, Wu TC. Development of HPV Vaccines for HPV-associated Head and neck squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(5):345-362.
24. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–51.
25. Lin K, Doolan K, Hung CF, et al. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc* 2010;109(1):4-24.
26. Trimble C, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol* 2009;10:975-80.
27. Gillespie MB, Rubinchik S, Hoel B, Sutkowski N. Human Papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. *Current Treatment Options in Oncology* 2009; 10:296-307.



Squamous cell carcinoma of the breast : a case report and review of the literature.

ว่าที่ ร.ต. นพ. ปิยะ ประทีปเสน

P. Pratipasen, MD

พ.บ., ว.ว.(รังสีวิทยาทั่วไป), อ.ว.(รังสีรักษา)

กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลราชวิถี

Abstract

Squamous cell carcinoma is a common histopathology in many epithelial cancers such as skin, head and neck, esophagus and cervix. But primary squamous cell carcinoma (SCC) of the breast is rare. This is a report case of a 56 year old female with diagnosis of recurrent SCC of right breast. Four histopathology reports confirmed SCC of the breast from initial diagnosis to recurrent of disease. The patient was treated with right modified radical mastectomy without adjuvant treatment. Nine months later chest wall recurrent occur and radiation therapy at chest wall was given. The patient refused chemotherapy. One year examination found only abscess at chest wall and antibiotics were prescribed. Three months later shallow ulceration noted within radiation field and the patient was sent to surgical department for biopsy but the patient loss follow up. Contact letter from referred hospital confirmed the patient died one year later because of uncontrolled infection at chest wall. For SCC of the breast, mammography gives no specific finding but ultrasonography may shows cystic lesion with content or inflammation process. Tumors are predominantly hormonal negative. Surgery is the major treatment. Radiosensitivity of SCC of the breast is uncertain. SCC of the breast is aggressive and poor response to treatment. The literatures are review.

บทคัดย่อ

มะเร็งชนิด Squamous cell carcinoma เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในหลายระบบ เช่นมะเร็งผิวหนัง มะเร็งของศีรษะและคอ มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งปากมดลูก แต่สำหรับมะเร็งเต้านม พยาธิวิทยาชนิด SCC พบได้น้อยมาก รายงานนี้นำเสนอผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด SCC 1 ราย โดยมีผลทางพยาธิวิทยาเป็นชนิด SCC ตั้งแต่ตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจครั้งแรก จากนั้นผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดรักษาด้วย Right modified radical mastectomy โดยไม่ได้รับการรักษาเสริม และต่อมาอีก9เดือนมีรอยโรคกลับมาใหม่ จึงได้ส่งตัวมารับการรักษาด้วยรังสี

รักษา (ผู้ป่วยปฏิเสธเคมีบำบัด) ภายหลังการรักษาผู้ป่วยมาตรวจติดตามผลอย่างสม่ำเสมอ แต่ 1 ปีต่อมา ตรวจพบการติดเชื้อเป็นฝี (Abscess) ที่บริเวณใต้แผลผ่าตัด ได้รักษาด้วยยาปฏิชีวนะและทำแผล ต่อมาอีก 3 เดือนตรวจพบแผลตื้นๆ ที่ทรวงอกที่ได้รับรังสี จึงวางแผนส่งพบศัลยแพทย์ เพื่อพิจารณาตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา จากนั้นผู้ป่วยไม่ได้กลับมาติดตามผลการรักษาอีก จากการติดตามทางจดหมายพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิต เนื่องจากการติดเชื้อใน1ปีต่อมา รายงานนี้ได้รวบรวมรายงานต่างๆ มานำเสนอ

การตรวจด้วย Mammography ไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ชัดเจน การตรวจด้วย Ultrasound อาจพบลักษณะของถุงน้ำและมีกระบวนการอักเสบร่วมด้วย การรักษาหลักคล้ายกับมะเร็งเต้านมชนิด adenocarcinoma คือ การผ่าตัด การให้รังสีรักษาและเคมีบำบัดไม่ค่อยได้ผลดี ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมี Hormone receptors เป็นลบจึงไม่มีการใช้ฮอร์โมนในการรักษา มะเร็งเต้านมชนิด SCC เป็นมะเร็งที่มีการดำเนินโรคความรุนแรงมากและไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

บทนำ

มะเร็งเต้านม ชนิด Squamous cell carcinoma จัดอยู่ในประเภท Metaplastic carcinoma ตามการจัดของ WHO¹ และจะให้การวินิจฉัยก็ต่อเมื่อพบว่ามีเซลล์มะเร็งชนิด SCC มากกว่า 90% ขึ้นไป² พยาธิวิทยาชนิดนี้พบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.1 ของมะเร็งเต้านม^{2,3} และการให้การวินิจฉัยโรคก็ต้องแยกจากมะเร็งของผิวหนังที่เต้านมและมะเร็งชนิด SCC ที่กระจายมาจากมะเร็งปอดชนิดอื่นๆ³ SCC ของมะเร็งเต้านมเชื่อว่าน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงแบบ metaplasia ของเซลล์ ductal carcinoma และในผู้ป่วยบางรายที่พบรอยโรคแบบถุงน้ำ (Intracystic tumor) เชื่อว่าน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงแบบ Squamous metaplasia ที่ผนังของถุงน้ำ⁴ ซึ่ง Squamous metaplasia อาจพบในรอยโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง เช่น chronic cysts หรือ chronic abscesses⁵

SCC of the breast มีอุบัติการณ์น้อย ประมาณร้อยละ 0.04-0.1 ของมะเร็งเต้านม³ โดยผู้ป่วยอาจมาด้วยเรื่องก้อนหรือถุงน้ำที่เต้านมหรือเป็นฝีก็ได้⁴

วัตถุประสงค์ในการนำเสนอเรื่องนี้เพื่อรวบรวมข้อมูลต่างๆ ของมะเร็งของเต้านมที่มีผลพยาธิวิทยาเป็น Squamous cell carcinoma ในประเด็นต่างๆ และนำเสนอรายงานจากข้อมูลอื่นๆ เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยรายอื่นต่อไป

รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 56 ปี (เมื่อปี พ.ศ.2550) ภูมิลำเนา จังหวัดนครปฐม อาชีพแม่บ้าน สถานภาพสมรส ได้รับการส่งตัวจากโรงพยาบาลนครปฐม เมื่อวันที่ 1 มีนาคม 2550 โดยให้การวินิจฉัยโรคว่าเป็นมะเร็งเต้านมข้างขวา (Recurrent CA Breast Rt. side T2N0M0 Stage II) ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ไม่มีประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว ประวัติในอดีต วันที่ 12 เมษายน พ.ศ.2549 ผู้ป่วยไปพบศัลยแพทย์พ.นครปฐม ด้วยเรื่องมีก้อนที่เต้านมด้านขวา (ไม่ระบุตำแหน่ง) จากการตรวจร่างกายพบก้อนขนาด 3 เซนติเมตร ได้ทำ Core needle biopsy 3 ตำแหน่ง ผลทางพยาธิวิทยา (S49-0807) เป็น Squamous metaplasia with differential diagnosis of metaplastic carcinoma (8 มีนาคม พ.ศ.2549), recommend complete mass excision. วันที่ 24 เมษายน พ.ศ.2549 ภายหลัง Complete excision ผลทางพยาธิวิทยา (S49-1333) เป็น Squamous cell carcinoma, Keratinizing-primary with residual squamous metaplasia of mammary duct are noted along with invasive Squamous cell carcinoma. The spindle cells are benign reactive desmoplastic changes around the tumor. These findings are supportive of a primary Squamous cell carcinoma of the breast.

ผู้ป่วยจึงได้รับการผ่าตัด Right modified radical mastectomy อีกครั้งและผลทางพยาธิวิทยา วันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ.2549 (S49-1880) พบเป็น Residual squamous cell carcinoma, keratinizing type (Well differentiated) size 0.7 x 0.6 เซนติเมตร ไม่พบ calcification. No vascular, perineural or nipple involvement. Margin free but the tumor is closed to deep margin (0.4 เซนติเมตร). Lymph nodes negative 0 in 14. ไม่มีรายงานผล ER, PR and Her-2 receptor ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างอื่นเพิ่มเติม

วันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2550 ผู้ป่วยกลับไปพบ ศัลยแพทย์ ที่ รพ.นครปฐม ด้วยเรื่องมีก้อนขึ้นใหม่ที่แผลผ่าตัด ก้อนมีขนาด 3 เซนติเมตร และได้รับการ Re-excision ผลทางพยาธิวิทยา (S50-0651) รายงาน เป็น recurrent squamous cell carcinoma with muscular layer invasion และได้ส่งตัวผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ราชวิถี

โดยวินิจฉัยโรคสรุปว่าเป็น Recurrent Squamous cell carcinoma of the breast ระยะ T2N0M0 ได้คุย กับผู้ป่วยเรื่องเคมีบำบัดถึงผลได้และผลเสียแล้วผู้ป่วย ปฏิเสธการรับเคมีบำบัด ได้ให้รังสีรักษาเมื่อวันที่ 14 พฤษภาคม พ.ศ.2550 ที่บริเวณทรวงอกและต่อมน้ำ เหลืองที่รักแร้ ด้วยปริมาณรังสี 50Gy ใน 5 สัปดาห์ (โดยที่ boost posterior axillary Lymph Node 5Gy/2fractions) ครบวันที่ 21 มิถุนายน พ.ศ.2550 ผู้ป่วย ไม่มีผลข้างเคียงเฉียบพลันจากรังสีรักษา ผู้ป่วยมาตรวจ ติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอ 1ปีต่อมาวันที่ 26 มิถุนายน พ.ศ.2551 ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด ตรวจพบ Abscess ขนาด 1.5 เซนติเมตรที่ได้แผลผ่าตัด ได้ให้ยา ปฏิชีวนะผู้ป่วยและแนะนำให้ทำแผลที่ รพ.นครปฐม เนื่องจากใกล้บ้าน

ผู้ป่วยมาตรวจติดตามผลการรักษาอีกครั้ง วันที่ 18 กันยายน พ.ศ.2551 ตรวจพบแผลที่ขึ้นที่ Chest wall จึง ส่งพบศัลยแพทย์ ที่ รพ.นครปฐม เพื่อพิจารณาตัดชิ้น เนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา จากนั้นผู้ป่วยไม่ได้กลับมาพบ ที่ รพ.ราชวิถีอีก จากการติดตามทางจดหมายพบว่า ผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อ ในวันที่ 5 กันยายน พ.ศ.2552

วิจารณ์

มะเร็งปฐมภูมิของเต้านมชนิด SCC พบได้น้อย ามาก^{3,6} การวินิจฉัยโรคนี้จะต้องพบเซลล์ชนิด SCC มากกว่าร้อยละ 90 และต้องไม่เกี่ยวกับมะเร็งของผิวหนัง หรือมีมะเร็งปฐมภูมิชนิด SCC ของอวัยวะอื่นๆ สาเหตุ ของการเกิดมะเร็งชนิดนี้หรือ pathogenesis ยังไม่ทราบ

แน่นอน³ Toikkanen S7 ศึกษาลักษณะทาง histopathology ของมะเร็งเต้านมประมาณ 4,000 ราย พบร้อยละ 0.075 เป็น pure-type SCC และร้อยละ 0.67 เป็น adenocarcinoma with squamous metaplasia หรือ mixed type SCC Macia M และคณะ⁸ ได้กำหนดเกณฑ์ การวินิจฉัย pure-type SCC of the breast ด้วย 3 เงื่อนไข คือ

1. ไม่มีองค์ประกอบพวก ductal or mesenchymal elements รวมอยู่ในก้อน
2. ตัวก้อนแยกออกจากส่วนประกอบของผิวหนัง อย่างชัดเจน
3. ไม่มีมะเร็งปฐมภูมิชนิด epidermoid อื่นใดใน ตัวผู้ป่วย

พยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่นอน อาจเป็นภาวะ Very extreme form ของ squamous cell metaplasia ที่เกิดขึ้นบน adenocarcinoma ซึ่งทำให้พบ mixed กับ adenocarcinoma ได้ นอกจากนั้นอาจอธิบายว่าเป็น squamous cell metaplasia ที่พบในถุงน้ำ หรือใน chronic inflammations หรือฝี และ adenofibromas ซึ่ง สมมุติฐานนี้ก็มีความสนับสนุนเมื่อมีการพบ SCC of the breast ร่วมกับการอักเสบของเต้านม หรือพบ SCC of the breast ในก้อนฝีหลังการใส่เต้านมประดิษฐ์ นอกจากนี้พบว่า SCC of the breast มีการกระจายไป ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้น้อยกว่าชนิด adenocarcinoma โดยพบเวลาที่ผ่าตัดประมาณร้อยละ 10-30 แต่กลับกัน จะมีการกระจายแบบ distant metastasis ถึงประมาณ ร้อยละ 303 เมื่อแรกวินิจฉัยโรค ขนาดของก้อนมักจะ ใหญ่กว่าและโตขึ้นเร็วกว่ามะเร็งเต้านมชนิด adenocarcinoma และการตรวจก็มีโอกาสพบถุงน้ำที่มี necrosis ร่วมด้วย⁴

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค

1. การตรวจร่างกายอย่างละเอียด กรณีผู้ป่วยมา ด้วยเรื่องถุงน้ำที่เต้านมและสงสัยว่าเป็นมะเร็ง⁴ มีรายงานพบถึงร้อยละ 50.9 หรือมาด้วยเรื่องฝีที่เต้านม^{10, 11}

2. การตรวจ Mammography ไม่มีลักษณะจำเพาะบ่งชี้ว่าเป็น SCC breast^{3, 9, 12-13}

3. การตรวจด้วย Ultrasound อาจพบลักษณะเป็น complicated cyst หรือร่วมกับมีกระบวนการอักเสบ

4. Fine needle aspiration มีความน่าเชื่อถือได้^{3, 14}

5. การตรวจด้วย PET scans เพื่อหา distant metastases หรือ squamous tumour ปฐมภูมิแห่งอื่นไม่ได้รับการยืนยันว่าจำเป็นต้องทำ

การวินิจฉัยแยกโรค

จะต้องแยกจากมะเร็งของผิวหนังที่เต้านมและมะเร็งชนิด SCC ที่กระจายมาจากมะเร็งปฐมภูมิแห่งอื่นๆ ตามที่ Macia M. และคณะได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยไว้ ซึ่งมะเร็งปฐมภูมิที่มักมีการกระจายมาที่เต้านมก็คือ มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งของ oropharynx^{15, 16} จึงควรตรวจเพิ่มเติมตามที่มีข้อมูลทางคลินิกบ่งชี้

การรักษา

การผ่าตัดเป็นการรักษามาตรฐานหลัก การให้รังสีรักษาแนะนำให้ใช้เสริมในกรณีเดียว กับมะเร็งเต้านมชนิด adenocarcinoma แต่ความไวต่อรังสีของเซลล์ชนิด SCC of the breast ไม่แน่นอนชัดเจน³ แต่ก็มีผู้สนับสนุนให้ใช้รังสีรักษาเสริมร่วมกับการผ่าตัดด้วยเหตุผลว่ามะเร็งชนิด SCC ส่วนใหญ่จะไวต่อรังสี^{17, 18}

การให้เคมีบำบัดก็มีผู้ให้เป็นการรักษาเสริมแต่ Regimen ที่จะใช้จำเป็นต้องศึกษาหาว่าที่เหมาะสมต่อไป⁴ การรักษาด้วยฮอร์โมน ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจาก SCC of the breast มักจะมี hormone receptor เป็นลบ^{3, 19} การรักษาด้วย EGFR inhibitors ร่วมกับรังสีรักษา อาจเป็นแนวทางที่น่าศึกษาในอนาคตเนื่องจาก SCC of the breast มักมี EGFR overexpression และการใช้ EGFR inhibitors ร่วมกับเคมีบำบัดก็มักจะได้ผลดีในมะเร็ง

ชนิด SCC ที่ตำแหน่งอื่นๆ

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคสำหรับโรคนี้ยังคงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนแต่มีหลายรายงานระบุว่า มีการพยากรณ์โรคไม่ดี เทียบเคียงได้ใกล้เคียงกับมะเร็งเต้านมชนิด poorly differentiated adenocarcinoma⁶ ภายหลังการรักษาก็มีโอกาสเกิดโรคเป็นซ้ำขึ้นที่บริเวณรอบโรคเดิม²⁰ และแม้แต่ในบริเวณที่ได้รับรังสีรักษาเสริม ผู้ป่วยมีโอกาสอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 6715

รายงานอื่นๆ

1. Bryan H. และคณะ⁶ จาก University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, รัฐเท็กซัส สหรัฐอเมริกา ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าเป็น SCC of the breast 33 ราย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2528 ถึงปี พ.ศ.2544 โดยผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 52 ปี (พิสัย 32-71 ปี) โดยเป็นระยะที่ 1 2 ราย ระยะที่ 2 23 ราย ระยะที่ 3 6 ราย และผู้ป่วย 2 รายมีโรคแพร่กระจายตั้งแต่แรกที่ได้รับการวินิจฉัย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการศึกษาทาง Immunohistochemistry ถึง hormone receptors และ epidermal growth factor receptor (EGFR) ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ข้างเดียวกับเต้านมที่เป็นมะเร็งชนิด SCC

ในผู้ป่วย 31 รายที่โรคยังไม่แพร่กระจาย (localized disease) มีผู้ป่วย 19 รายได้รับรังสีรักษาเสริมจากการผ่าตัด (ร้อยละ 61) 50Gy ใน 25 fractions ที่ chest wall และผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 39) มีโรคเป็นกลับมาใหม่ที่เดิม (locoregional relapse) พบว่า 4 รายมีโรคเป็นกลับมาใหม่ที่ในบริเวณที่ได้รับรังสี จึงดูเหมือนว่า SCC of the breast ค่อนข้างดื้อต่อรังสีรักษา

การให้เคมีบำบัดด้วยยาในสูตรที่ใช้กันในปัจจุบันได้ผลค่อนข้างจำกัด และการใช้เคมีบำบัดแบบ Neoadjuvant ด้วย anthracyclin/taxane-based จำนวน 4 รายก็ไม่มีผลตอบสนองแม้แต่รายเดียว

ผู้ป่วยร้อยละ 85 มี ER เป็นลบ และร้อยละ 88 มี PR เป็นลบ การที่มี ER เป็นบวกอาจช่วยให้ relapse-free survival (RFS) ดีขึ้น แต่จำนวนผู้ป่วยไม่มากพอที่จะยืนยันผลได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี EGFR overexpressed

ผลการรักษาทั้ง 33 ราย มี RFS 20 เดือน (พิสัย 1-108 เดือน) และมี median overall survival ที่ 37 เดือน (พิสัย 12-108 เดือน) ผู้ป่วยร้อยละ 40 มีชีวิตอยู่ได้ 5 ปี หลังจากโรคเป็นกลับมาใหม่ผู้ป่วยมีโอกาสอยู่รอดเฉลี่ย 14 เดือน (พิสัย 2-86 เดือน) ซึ่งพอจะสรุปได้ว่า SCC breast มีความรุนแรงของโรคสูงและไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

2. Behranwala KA. และคณะ¹⁵ จากโรงพยาบาล Royal Marsden ที่กรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ ได้ทำการทบทวนบทความเรื่อง ผู้ป่วย SCC of the breast 92 ราย พบว่าเป็นสตรีทั้งหมด และพบว่ามีหลากหลายทางพยาธิวิทยา คือ มีตั้งแต่

- 1). ductal carcinoma ร่วมกับ squamous metaplasia
- 2). squamous carcinoma ใน spindle cell stroma
- 3). SCC ในก้อน phyllodes หรือ SCC ในก้อน fibroadenomas
- 4). SCC ร่วมกับ osseous และ cartilaginous metaplasia
- 5). mucoepidermoid carcinoma และ
- 6). pure SCC of the breast

และรวบรวมผู้ป่วย 11 ราย ตั้งแต่เดือนมกราคม พศ.2513 ถึงเดือนกรกฎาคม พศ.2544 โดยศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยา ขนาดของรอยโรค Estrogen receptor ผลการรักษา และการพยากรณ์โรค ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 55 ปี (พิสัย 38-90 ปี) มีค่ามาตรฐานของการติดตามผลการรักษา 62 เดือน (พิสัย 3-332 เดือน) พบว่าผู้ป่วยมาด้วยเรื่อง Abscess 4 ราย เรื่อง Chronic breast cyst 3 ราย เรื่อง Nipple discharge 1 ราย และเรื่อง

sinus 1 ราย การตรวจ Mammography ไม่พบลักษณะจำเพาะที่บ่งบอกว่าเป็น SCC of the breast^{12,13} ผู้ป่วยมีรอยโรคปฐมภูมิ T1 4 ราย T2 3 ราย และ T3 3 ราย อีก 1 ราย ไม่ทราบขนาดรอยโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยา เป็น Poorly differentiated 7 ราย และ moderately differentiated SCC 3 ราย อีก 1 ราย ไม่สามารถจำแนก differentiation ได้ การรักษาหลักด้วยการผ่าตัด Mastectomy จำนวน 6 ราย ทำ wide local excision 4 ราย และ Radiotherapy 1 ราย พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ 2 ใน 6 ราย ศึกษา ER 7 ราย พบว่าเป็นลบ 1 ราย รักษาด้วยเคมีบำบัดเสริม 3 ราย และให้รังสีรักษาเสริม 5 ราย ผลการรักษา พบว่าผู้ป่วย 2 ราย มี local recurrence ที่ 5 และ 12 เดือน ส่วนมะเร็งแพร่กระจาย พบ 3 ราย ที่ 2 เดือน 36 เดือน และ 306 เดือน ขณะที่รายงานเมื่อวันที่ 9 เดือน ธันวาคม พศ.2544 ผู้ป่วย 3 ราย เสียชีวิตแล้ว 2 ราย alive with disease และอีก 6 ราย สบายดี

และได้สรุปว่า SCC of the breast มีการดำเนินโรครุนแรง มีผลการรักษาที่น่าจะใกล้เคียงกับการรักษา poorly differentiated breast adenocarcinoma ขนาดของรอยโรคและการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ อาจบ่งว่าผลการรักษาจะไม่ดี จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างวิธีการรักษาและการเป็นกลับมาใหม่ของโรค นอกจากนี้บทบาทของการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษาก็ยังไม่ชัดเจน

3. Aparicio I. และคณะ⁹ จาก University Hospital La Paz กรุงมาดริด ประเทศสเปน ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตั้งแต่เดือนกันยายน พศ.2522 ถึงเดือนมิถุนายน พศ.2549 จำนวน 5771 ราย พบ SCC of the breast 11 ราย ทุกรายได้รับการยืนยันจากพยาธิแพทย์ว่าเป็น SCC of the breast (คิดเป็นร้อยละ 0.19) อายุเฉลี่ย 64 ปี (พิสัย 37-76 ปี) ตรวจพบว่าเป็นระยะที่ 1 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 9) ระยะที่ 2 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 54) ระยะที่ 3 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 36) ผู้ป่วย

ทุกได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด mastectomy ร่วมกับ axillary node dissection ในรายที่พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้จะได้รับรังสีรักษาเพื่อหวังผลลด local recurrences ผู้ป่วย 7 รายได้รับเคมีบำบัด แต่มีข้อมูลพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ DFS และ OS rates ระหว่างผู้ที่ได้และไม่ได้เคมีบำบัด ผู้ป่วยทุกรายมีผล ER เป็นลบ ผู้ป่วยได้รับการติดตามผลเฉลี่ย 46 เดือน (พิสัย 6-216 เดือน) พบว่าที่ 5 ปีมี DFS ร้อยละ 35 และพบอีกว่า การเกิดโรคกลับมาใหม่หลังจาก 5 ปี มีน้อยมาก ซึ่งคล้ายกับที่พบในมะเร็งชนิด SCC ของอวัยวะอื่น เช่น SCC ของมะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งนรีเวช

สรุป

รายงานนี้นำเสนอมะเร็งเต้านมชนิด Squamous cell carcinoma ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบน้อยมาก ผู้ป่วยอาจมาด้วยเรื่องก้อน หรือถุงน้ำ หรือฝีที่เต้านมก็ได้ การตรวจ Mammography ไม่มีลักษณะจำเพาะบ่งชี้ว่าเป็น SCC of the breast การผ่าตัดเป็นการรักษามาตรฐานหลัก บทบาทของการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษายังไม่ชัดเจน อาจให้เสริมในกรณีเดียวกับมะเร็งเต้านมชนิด Adenocarcinoma แต่พบว่าค่อนข้างดื้อต่อรังสีรักษา การรักษาด้วยฮอร์โมน ไม่แนะนำเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มี hormone receptor เป็นลบ การรักษาด้วย EGFR inhibitors ร่วมกับรังสีรักษา อาจเป็นแนวทางที่น่าสนใจในอนาคตโรคนี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดี พบ local recurrences ได้บ่อย

บรรณานุกรม

1. Tavassoli FA, Devilee P, Eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon. 2003 p.38-39.
2. Rosen PR. Rosen's Breast Pathology. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997; chapter 21:397-404.
3. Elvira RF, Mans H, Mike SL. Squamous cell carcinoma of the breast: a case report. World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:135
4. Takashi S, Hitoshi T, Kazuhiko S, Shigeto U, Hideki A, Rena S, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Breast in the Form of an Intracystic Tumor. Breast Cancer 2007, 14(1):109-12
5. Jones EL. Primary squamous cell carcinoma of the breast with pseudosarcomatous stroma. J Pathol 1969;97:383-5.
6. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S, Buchholz TA, Kau SW, Duan Z, Valero V, Hortobagyi GN. Squamous cell carcinoma of the breast. J Clin Oncol. 2005 Nov1;23(31):7827-35.
7. Toikkanen S: Primary squamous cell carcinoma of the breast. Cancer 1981;48:1629-32.
8. Macia M, Ces JA, Becerra E, Novo A. Pure Squamous carcinoma of the breast; report of a case diagnosed by aspiration cytology. Acta Cytol 1989;33:201-4.
9. Aparicio I, Martínez A, Hernández G, Hardisson D, De Santiago J. Squamous cell carcinoma of the breast. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Apr;137(2):222-6.
10. Nair VJ, Kaushal V, Atri R. Pure squamous cell carcinoma of the breast presenting as a pyogenic abscess: a case report. Clin Breast Cancer. 2007 Aug;7(9):713-5.
11. Wrightson WR, Edwards MJ, McMasters KM. Primary squamous cell carcinoma of the breast presenting as a breast abscess. Am Surg. 1999 Dec;65(12):1153-5.

12. Hasleton PS, Misch KA, Vasudev KS, George D. Squamous carcinoma of the breast. J Clin Pathol 1973;31:116-24.
13. Tashjian J, Kuni CC, Bohn LE. Primary squamous cell carcinoma of the breast : mammographic findings. J Can Assoc Radiol 1989;40:228-9.
14. Leiman G: Squamous carcinoma in breast aspiration cytology. Acta Cytol 1982; 26:201-9.
15. Behranwala KA, Nasiri N, Abdullah N, Trott PA, Gui GP. Squamous cell carcinoma of the breast: clinico-pathologic implications and outcome. Eur J Surg Oncol. 2003 May;29(4):386-9.
16. Hajdu SI, Urban JA. Cancer metastatic to the breast. Cancer 1982;29:1691-96.
17. Singh H, Williams SP, Kinsella V, et al. Postradiation squamous cell cancer of the breast. Cancer Invest 2000;18:343-6.
18. Gabriella G, Maria G Z, Marilena M, Angelo P, Rita C, et al. SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE BREAST DIAGNOSIS BY VACUUM-ASSISTED CORE BIOPSY. Tumori, 2005;91:418-20.
19. Woodard BH, Brinkhous AD, McCarty KS Jr, McCarty KS Jr. Adenosquamous differentiation in mammary carcinoma; an ultrastructural and steroid receptor study. Arch Pathol Lab Med 1980;104:130-3.
20. Miura H, Taira O, Hiraguri S, Maeda J, Kato H. Recurrent squamous cell carcinoma of the breast with undifferentiated features:report of a case. Surg Today. 2002;32(10):891-5.



Prevalence of Hypothyroidism Following Radiotherapy of Nasopharyngeal Cancer Patients in Srinagarind Hospital between 1994 and 2007

Srichai Krusun MD*, Suphatcha Khiewarn, MD.*

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

Abstract

Objectives : To investigate the frequency and severity of hypothyroidism following external beam radiotherapy to head and neck region in the treatment of nasopharyngeal cancer and to evaluate factors related with prevalence of hypothyroidism.

Methods and Materials: Patients with non-metastatic nasopharyngeal cancer treated with radiotherapy to head and neck region in Srinagarind hospital between January 1994 and December 2007. These patients were evaluated thyroid function (TSH and FT4) and symptoms of hypothyroidism when they came to be followed up after complete radiotherapy. Then the patient's data were reviewed regarding to age, gender, image findings, staging, histopathology, radiation fields, radiation dose, chemotherapy and clinical status.

Results : Eighty five nasopharyngeal cancer patients were enrolled to evaluate thyroid function. Ten patients (12%) have developed hypothyroidism, five of them were classified as central hypothyroidism, and five were primary hypothyroidism. Seven patients had subclinical hypothyroidism and three patients had clinical hypothyroidism. The latent period of hypothyroidism ranged between 5 months to 15 years after complete radiotherapy. In clinical hypothyroid patients, clinical presentations were not so obvious. From statistical analyses, only latency of post-radiation time showed significant influence to development of primary hypothyroidism and adjuvant chemotherapy influenced the development of central hypothyroidism.

Conclusion : The prevalence of hypothyroidism in our study is 12% at 15years after radiotherapy and most of the hypothyroid patients were subclinical hypothyroidism. So, we recommend thyroid function test to be a routine follow-up check for the patients who had been treated by radiotherapy to head and neck region.

Keywords : Hypothyroidism, Nasopharyngeal cancer, Radiotherapy

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a common cancer in Southeast Asia. In Thailand, the highest incidence is found in Chiang Mai province, especially in hilltribers, which is estimated to be about 14% of their population and the incidence of nasopharyngeal cancer is common in the North East of Thailand. The primary treatment modality for NPC is radiation therapy (RT). The radiation fields usually cover both thyroid and pituitary glands. So, primary and central hypothyroidism could happen after radiotherapy.

Although the incidence of radiation induced thyroid dysfunction reported in several studies varied so much between 3-92 %. In Thailand, the incidence and prevalence of radiation induced hypothyroidism and time onset were not much reported. Furthermore, the significant risk factors of radiation induced hypothyroidism are unclear.

MATERIAL AND METHOD

This study was conducted prospectively in the patients with non- metastatic nasopharyngeal cancer who were treated by radiation therapy in Division of Radiotherapy, Srinagarind Hospital between January 1994 and December 2007. There were 1,164 patients with nasopharyngeal cancer whom had been treated. The number of evaluable sample size was calculated by WINPEPI program.[14]

The inclusion criteria were : 1) Patients with non-metastatic nasopharyngeal cancer who had been treated by radiation therapy in Division of Radiotherapy, Srinagarind Hospital between 3 January, 1994 and 31 December, 2007 ; 2) patients must have no familial history of thyroid diseases ; 3) No history of previous irradiation at head and neck and thyroid surgery; 4) patients must have written informed consent before being enrolled into the study.

The exclusion criteria were 1) patients who did not have sufficient data records; 2) patients with previous history of thyroid disorder.

The Duration of study is from October 2008 to January 2009.

When the nasopharyngeal cancer patients with post radiotherapy came to be followed up in our Radiation Oncology Unit will routinely be examined for detection of residual and/or recurrent tumor and treatment-related complications. Clinical signs and symptoms of hypothyroidism were also evaluated.

Thyroid function test is one of routine check will be ordered following standard guideline whenever the patients agree to participate in the study and had given informed consent.

Then the patient data was reviewed regarding to age, sex, image findings, staging, histopathology, radiation fields, radiation dose, clinical status and thyroid function test.

In this study, we want to find out types and severity of hypothyroidism. So, we decided to check thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4). All blood samples were tested with radioimmunoassay method by same laboratory. The normal value of TSH in serum is 0.50-5.10 μ U/ml and free thyroxine is 0.7-1.8 ng/dl. This normal value is the standard value used in Srinakarind hospital.

Clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism were defined by combination of elevated TSH and decreased of FT4 level correlated with clinical signs and symptoms. Primary and central hypothyroidism were categorized as classified by combined TSH and FT4 level in table 1.

The definition of primary hypothyroidism (PH) is the hypofunction of thyroid gland primarily caused by thyroid gland itself, and central hypothyroidism (CH) is the hypofunction of thyroid gland resulting from damage to the pituitary, hypothalamus or hypothalamic-pituitary portal system.

We calculated the latency period of developing hypothyroidism from the date of completed radiotherapy to the date of abnormal thyroid function were detected. The percentage of patients who were identified to have thyroid hypofunction from all the enrolled patients was assumed to be the prevalence of hypothyroidism in our study. In patients who had repeated radiotherapy, the latency period were calculated from the date of complete first radiotherapy course.

Treatment considerations :

Because there was heterogeneity of staging data, radiation techniques, treatment parameters, field arrangements, beam energies, total doses, and fraction sizes. So, we had to recalculate the same bioequivalent radiation dose to primary tumor and neck nodes.

Table 1 : Classification of hypothyroidism

Type	Serum FT4	Serum TSH	Clinical manifestations
Subclinical PH	Normal	High	Vague symptoms/no symptoms
Clinical PH	Low	High	Symptoms present
Subclinical CH	Normal	Low	Vague symptoms/no symptoms
Clinical CH	Low	Low	Symptoms present

NB : PH = primary hypothyroidism, CH = central hypothyroidism

Radiation dose:

The different dose-time fractionation of radiotherapy were recalculated to be bioequivalent to conventional fractionation (2Gy per fraction, five times per week).

The Withers formula[17] was used to convert a total dose D delivered with dose per fraction d into the isoeffective dose of 2 Gy/fraction.

The α/β ratio of thyroid gland was reviewed from different resources. Many references recommend the α/β ratio of thyroid gland as 3[18]. Total radiation dose in all patients were recalculated to bioequivalent dose of 2 Gy per fraction for comparison the effect of radiation dose in each patients.

$$EQD2 = D \left[\frac{d + \left(\frac{a}{b}\right)}{2 + \left(\frac{a}{b}\right)} \right]$$

Average radiation dose at neck

Due to varying radiation techniques and radiation dose on each side of neck, we decided to use average dose in the comparison analysis.

Restaging

Since, the definition of staging system of nasopharyngeal cancer had been changed in the year 1992, 1998 and 2002. So, we had to restage all the enrolled patients with nasopharyngeal cancer to AJCC system 2002.

Statistic analysis

The factors related to hypothyroidism following radiotherapy were evaluated by program SPSS v.16

Discrete variables were gender, staging, concurrent chemoradiotherapy, adjuvant chemoradiotherapy, radiation machines, re-irradiation at head and neck,

brachytherapy and radiation technique at the last follow up were described by proportions.

Continuous variables were age at diagnosis, latency of post radiation time, radiation dose at neck and radiation dose at nasopharynx , were described by mean, standard deviation or median.

Multivariate binary logistic analysis was used to evaluate factor variables in respect to prevalence hypothyroidism.

RESULTS

In this study 85 patients with nasopharyngeal carcinoma who received radiation therapy to the head and neck region were evaluated. The mean age at diagnosis was 52.3 yr (median: 52 years, range: 25–78 years) and 54 patients were male (63.5%). The mean latency period of developing hypothyroidism was 3.4 years (median: 2years, range: 0.4 -15 years)

The mean radiation dose at nasopharynx applied were 68.5 Gy (52–74.5 Gy) The mean radiation dose at neck applied were 60.5 Gy(48.4-70Gy) for positive neck node patients and were 56.6Gy (40-70Gy) in negative neck node patients. Some demographic properties and stages of the patients according to the AJCC2002 staging system are shown in Table 2.

All patients were treated with external beam radiotherapy with and without chemotherapy. Twenty two patients (25.9%) were treated with concurrent chemoradiotherapy and twelve patients (14.1%) received adjuvant chemotherapy after completed radiation.

Among of these patients, there were 17 patients who had local recurrence and have to be retreated with EBRT at nasopharynx. Three of them had primary hypothyroidism and two had central hypothyroidism.

Table 2 : Characteristics of the Patients

Some Characteristics of the Patients	N(%)	
Gender		
Male	54(63.5%)	
Female	31(36.5%)	
Stage		
Stage I	4(4.7%)	
Stage IIA	2(2.3%)	
Stage IIB	13(15.3%)	
Stage III	23(27.1%)	
Stage IVA	23(27.1%)	
Stage IVB	20(23.5%)	
Age at diagnosis (years)	Mean 52.3	Range (25-78)
Latency period of developing hypothyroidism (years)	3.4	(0.4-15)

Table 3 : Status of thyroid function

Thyroid function status	number of patients
Euthyroidism	75
Hypothyroidism	10
Clinical primary hypothyroidism	3
Subclinical primary hypothyroidism	2
Clinical central hypothyroidism	0
Subclinical central hypothyroidism	5

Prevalence of hypothyroidism following radiotherapy :

In the enrolled 85 patients with nasopharyngeal cancer, ten patients (12%) have developed hypothyroidism. Five patients were central hypothyroidism, and five were primary hypothyroidism. Seven patients were subclinical hypothyroidism and 3 patients were clinical hypothyroidism. Number of patients in each group is presented in table 3.

We had observed subclinical hypothyroidism more than clinical hypothyroidism. In clinical hypothyroid patients, we did not detect any patients with obvious clinical hypothyroidism. Only one patient with clinical hypothyroidism experienced symptom of fatigue without other symptoms.

Table 4.1 and table 4.2 shows factors related to hypothyroidism following radiotherapy. The relative significance of variables such as age, gender, post radiation time, radiation dose, concurrent chemoradiotherapy, adjuvant chemoradiotherapy, etc. were analyzed by univariate and multivariate analysis using Cox regression analysis.

From statistical analyses, only post-radiation time significantly related to development of primary hypothyroidism and adjuvant chemotherapy significantly related to development of central hypothyroidism.

From univariate analysis, gender and adjuvant chemotherapy seemed to relate to development of central hypothyroidism. However, multivariate analysis showed that adjuvant chemotherapy is the only factor statistically related to development of central hypothyroidism.

DISCUSSION

The prevalence of hypothyroidism at 15 years after radiation treatment in our study is 12%. Our prevalence is different from study of Ulger et al.[5], which reported prevalence of 14% of hypothyroidism after radiotherapy in nasopharyngeal cancer at 7 years. Y. Wu et al [9] reported the prevalence of hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients with 4.9% at 3 year, 7.9 % at 5 year and 49.7% at 10 year.

Although hypothyroidism following radiotherapy is generally developed at 2–3 years after completion of the treatment. But there was a report of early hypothyroidism at 3 months after radiotherapy [19]. In contrast, late occurrences of hypothyroidism can occurred as late as 20 yr after completion of the therapy [15],[20] ,[21]. In our study, we had observed an early hypothyroidism occurring at 5 month after radiotherapy. According to data of Nishiyama K et al.[19] they reported hypothyroidism detected at 3 months after radiotherapy. However, half of the hypothyroidism occurs in the first 5 years after the therapy, with the peak latency period of 2–3 years.

We separated analyses for primary and central hypothyroidism by two reasons. First, radiotherapy is a local treatment which should effect mostly on organs of irradiated such as nasopharynx which located near pituitary gland should contributed to development of central hypothyroidism. Likewise, irradiation at neck should contributed to development of primary hypothyroidism. Second, to find out significant factors related to primary hypothyroidism and central hypothyroidism.

In our study, median latency period of primary hypothyroidism was 6 years and central hypothyroidism was 1 year. Central hypothyroidism has been observed more early than primary hypothyroidism. This result is different from Bhandare N. et al.[22] which reported median latency period of 3.1 years for primary hypothyroidism and 4.8 years for central hypothyroidism. The reasons of discordant of different studies may be due to different radiation techniques and radiation dose at each region.

From our data analysis, mean radiation doses at nasopharynx was 68.5 Gy, and 60.5 Gy for positive neck nodes and 56.6Gy for negative neck node patients. Higher radiation dose to nasopharynx /or pituitary gland contributed to more occurrence of central hypothyroidism than primary hypothyroidism and shorter latency period to development of hypothyroidism.

Hypothyroidism is a frequent condition in a random population sample, with a prevalence of about 2% in females[23]. It is more common in women than in men [23], and the prevalence increases with age [24]. Previous studies on the risk of hypothyroidism after neck irradiation has shown that hypothyroidism is more frequent in women than in men [25]. However, our study showed no significant correlation between age nor sex with hypothyroidism.

The clinical manifestations of central hypothyroidism are similar to those of primary hypothyroid. The most common symptoms of hypothyroidism include fatigue, cold intolerance, muscle cramp, and weight gain. The manifestations of hypothyroidism include depression, slow mentation, pericardial and pleural effusions, and a decrease in gastrointestinal tract motility. Decreased wound healing, acceleration of atherosclerosis, hypercholesterolemia, and an increased risk of developing thyroid cancer have been associated with head-and-neck irradiation.[22] In our study we did not detect any patients with obvious clinical presentation of hypothyroidism. Only one patient with clinical primary hypothyroidism presented with fatigue without other symptoms.

From statistical analyses, post-radiation time significantly related to development of primary hypothyroidism. And radiation induced hypothyroidism is a late radiation complication, so, we can expect the longer the post radiation time the more the prevalence of radiation induced hypothyroidism. According to the standard treatment guideline of nasopharyngeal cancer, concurrent chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy usually practiced for locally advanced cases which can improve survival rate[17], [26]. So, the longer the survival the more the incidence of radiation induced hypothyroidism will occur.

The limitation of our study was no baseline investigation of thyroid function before radiotherapy. So, we did not know whether the patients had hypothyroidism before treatment or not. Our study was retrospective in nature, we had to approximate the time specific for the event of hypothyroidism due to lacking of consistency and frequency of endocrine evaluations. And some patients lost to be followed up who could contribute to underestimation of the prevalence of hormone deficiency. Our study, however, need long-term follow up, since the prevalence of hypothyroidism increases with time after completed radiation therapy. Also baseline study of thyroid function is a matter to be considered.

Monitoring complications of cancer treatment is essential in the follow-up procedure for all cancer survivors. Radiation-induced hypothyroidism, although the mechanism is not fully understood, is a well known side effect that can be easily treated with hormone replacement therapy. Tests for detection of thyroid hypofunction should therefore be included in the evaluation of patients treated with radiotherapy at head and neck region. There is no common consensus for following thyroid function test. But it seems to be benefited if we start to check thyroid function as early as 6 months following completed radiotherapy for early detection of hypothyroidism.

Table 4.1 : Univariate analysis of patients with primary and central hypothyroidism

Variables	Odds ratio	95% CI	P value
Primary hypothyroid (n=5)			
Gender	1.17	(0.19, 7.43)	0.87
Staging	0.32	(0.02, 0.09)	0.03*
Age at diagnosis	0.834	(0.74, 0.90)	0.91
Latency of post radiation time	0.012	(∞,0.035)	<0.0001*
Radiation machine	1.65	(0.26, 10.55)	0.59
Radiation dose at neck	0.93	(0.88,0.98)	0.99
Re-irradiation	3.24	(0.49,21.20)	0.20
Midline shielding at lower neck	2.43	(0.26,22.75)	0.42
Brachytherapy at neck node	0.94	(0.89,1.00)	0.57
CCRT	0.92	(0.86,0.99)	0.18
Adjuvant CMT	0.93	(0.88,0.99)	0.37
Central hypothyroidism (n=5)			
Gender	0.91	(0.83, 0.99)	0.08
Staging	0.44	(0.34, 0.55)	0.04
Age at diagnosis	0.84	(0.16, 4.49)	0.84
Latency of post radiation time	0.07	(0.02, 0.13)	0.99
Radiation machine	3.96	(0.62, 25.28)	0.12
Radiation dose nasopharynx	0.11	(0.04, 0.17)	0.03*
ICRT at nasopharynx	6.41	(0.54, 76.34)	0.09
Re-irradiation	3.14	(0.48,20.60)	0.21
CCRT	5.17	(0.80,33.34)	0.06
Adjuvant CMT	13.50	(1.96,93.246)	0.001*

Abbreviations : RT=radiotherapy, CCRT=concurrent chemoradiotherapy, CMT=chemotherapy,

*Statistically significant, Pearson Qui-square test - p value is considered significant if ≤0.05.

Table 4.2 : Multivariate analysis of patients with primary and central hypothyroidism

Variables	Odds ratio	95% CI	P value
Primary hypothyroid (n=5)			
Gender	0.50	(0.03, 8.67)	0.64
Staging	1.79	(0.03, 93.88)	0.77
Age at diagnosis	0.95	(0.86, 1.05)	0.31
Latency of post radiation time	1.58	(1.12, 2.23)	0.01*
Radiation machine	0.04	(0.001-1.55)	0.08
Radiation dose at neck	1.00	(0.99, 1.01)	0.49
Re-irradiation	4.55	(0.32, 65.63)	0.27
Midline shielding at lower neck	0.18	(0.01, 2.76)	0.22
Brachytherapy at neck	0.00	(0,∞)	1.00
CCRT	0.00	(0,∞)	1.00
Adjuvant CMT	0.00	(0,∞)	1.00
Positive neck node	0.22	(0.03, 2.01)	0.18
Central hypothyroidism (n=5)			
Gender	9.05	(0,∞)	1.00
Staging	13.40	(0.73, 247.69)	0.08
Age at diagnosis	0.96	(0.85, 1.09)	0.54
Latency of post radiation time	0.25	(0.04, 1.47)	0.13
Radiation machine	1.50	(0.13, 17.29)	0.75
Radiation dose nasopharynx	1.00	(0.99, 1.02)	0.62
Brachytherapy at nasopharynx	3.05	(0.07, 142.45)	0.57
Re-irradiation	7.88	(0.66, 94.2)	0.10
CCRT	0.00	(0,∞)	1.00
Adjuvant CMT	25.13	(2.33, 271.19)	0.01*

Abbreviations : RT=radiotherapy; other abbreviation as in table 5.1.

*Statistically significant.

CONCLUSION

From our preliminary data, patients with nasopharyngeal cancer, both treated by radiotherapy alone or combination with chemotherapy could develop hypothyroidism. So, we recommend to evaluate thyroid function in every patients with nasopharyngeal cancer who were treated by radiation for long term follow-up. Our recommendations are as followed:

- 1) Thyroid function should be assessed at 6 month after treatment and subsequently every 6-12 month intervals for long term follow-up.
- 2) Patients who already develop clinical hypothyroidism must be treated by thyroxine replacement as early as possible to prevent associated morbidity.

- 3) Patients with subclinical hypothyroidism should be commenced on thyroxine to bring their thyroid stimulating hormone into normal range. Because, these patients will eventually progress to clinical hypothyroidism.

The results of our study provide knowledge about prevalence and patterns of hypothyroidism in patients who received radiotherapy at head and neck region. These enable us to give more defined recommendations as listed above into our routine clinical practice.

References

- [1] T. Kluhapprema PS, H. Sriplung. Cancer in Thailand vol.IV, 1998-2000. Bangkok : Ministry of Public Health,Ministry of Education; 2007.
- [2] ตั้งวรพจน์ชัย ว. สถิติโรคมะเร็ง หน่วยรังสีรักษา โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, พศ.2537-2550.
- [3] Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer treatment reviews. 2004 Jun;30(4):369-84.
- [4] Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997 Sep 1;39(2):303-8.
- [5] Ulger S, Ulger Z, Yildiz F, Ozyar E. Incidence of hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Medical oncology (Northwood, London, England). 2007;24(1):91-4.
- [6] Kaffel N, Mnif M, Daoud J, Abid M. [Hypothyroidism after external radiotherapy. Fifteen cases]. Cancer Radiother. 2001 Jun;5(3):279-82.
- [7] Aich RK, Ranjan DA, Pal S, Naha BL, Amitabh R. Iatrogenic hypothyroidism: a consequence of external beam radiotherapy to the head & neck malignancies. Journal of cancer research and therapeutics. 2005 Jul-Sep;1(3):142-6.
- [8] Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1982 Nov;8(11):1857-67.
- [9] Y. Wu JTC. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients Eur J Cancer. 2005; October 2005;supplements,volume 3.((issue 2)):290.
- [10] Kupeli S, Varan A, Ozyar E, Atahan IL, Yalcin B, Kutluk T, et al. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. Pediatric blood & cancer. 2006 Apr;46(4):454-8.
- [11] Zubizarreta PA, D'Antonio G, Raslawski E, Gallo G, Preciado MV, Casak SJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single-institution experience with combined therapy. Cancer. 2000 Aug 1;89(3):690-5.
- [12] Samaan NA, Bakdash MM, Caderao JB, Cangir A, Jesse RH, Jr., Ballantyne AJ. Hypopituitarism after external irradiation. Evidence for both hypothalamic and pituitary origin. Annals of internal medicine. 1975 Dec;83(6):771-7.
- [13] Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y, Miyauchi K, Okagawa K. A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996 Jan 15;34(2):439-44.
- [14] Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. Epidemiologic Perspectives & Innovations. 1: 6 ed 2004.
- [15] Jereczek-Fossa BA AD, Jassem J, et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treat Rev 2004;30(4):369-84.
- [16] Tell R. et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(2):395-400.
- [17] Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. Cancer Control. 2002 Sep-Oct;9(5):387-99.
- [18] T. S. Kehwar PD, D. Sc. & *S. C. Sharma, M.D. Use of Normal Tissue Tolerance Doses into Linear Quadratic Equation to Estimate Normal Tissue Complication Probability [cited 2009. February 26th]; Available from: <http://www.rooj.com/Normal%20Tissue%20Comp.htm>
- [19] Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, Miyauchi K, Okagawa K. Acute radiation thyroiditis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996 Dec 1;36(5):1221-4.
- [20] Nishiyama K KT, Higashihara T, et al. Acute radiation thyroiditis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36:1221-4.

- [21] Atahan IL ea. Thyroid dysfunction in children receiving neck irradiation for Hodgkin's disease. Radiat Med. 1998;16(5):359–61.
- [22] Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007 Jul 15;68(4):1131-9.
- [23] Tunbridge WM ED, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977(7.):481–93.
- [24] Petersen K LG, Lundberg PA, et al. . Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: Thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. J Intern Med 1991;229:407–13.
- [25] Posner MR ET, Miller D, et al. . Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. Laryngoscope 1984;94:451–4.
- [26] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1310-7.
- [27] Greene F PD, Fleming I. AJCC cancer staging manual. 6th edition ed. New York : Springer-Verlag 2002.
- [28] Fleming ID CJ, Henson DE, et al. . American Joint Committee on Cancer : Manual for Staging of Cancer 5th ed. ed. Philadelphia: Lippincott- Raven 1998.
- [29] Beahrs OH HD, Hutter DE, Kennedy BJ. . American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer. 4th ed. ed. Philadelphia: : Lippincott 1992.





วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 17 ฉบับพิเศษ : มกราคม 2554

Vol.17 No. SUPPLEMENT : January 2011

What's new in 2011?

การประชุมวิชาการประจำปี 2554
สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554

โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ. ชลบุรี

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

การประชุมวิชาการประจำปี 2554

การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 โรงแรม ดุสิต รัชสอร์ท พัทยา จ. ชลบุรี

Content I

- 120 **สารนายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย**
121 **คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2553-2555**
122 **ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2553-2555**

- 123 **กำหนดการประชุมวิชาการ**
126 **บทคัดย่อ การนำเสนอผลงาน**

- 126 A RETROSPECTIVE STUDY OF INDUCTION CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CONCURRENT
CHEMORADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Winrak Onchan, M.D. Somvilai Mayurasakorn, M.D.
Ekkasit Tharavichitkul, M.D. Vicharn Lorvidhaya, M.D.
Vimol Sukthomya, M.D. Nantaka Pukahapan, Bsc.
Imjai Chitapanarux, M.D.

- 127 TREATMENT PLAN EVALUATION BY RADIOBIOLOGICAL MODEL IN RADIOTHERAPY
TREATMENT PLANNING COMPUTER

Nipha Chumsuwan, Nisa Chawapun,
Imjai Chitapanarux

- 128 Determination of Set-up errors in the radiation treatment of rectal cancer using On-board kV
imaging system.

KITTIPOL DACHAWORAKUL, SAWANEE SUNTIWONG,
WILAI MASA-NGA, BENJAMAS NGAMCHING,
SUPIN SALAPANYA

- 129 ผลของดนตรีต่อความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษา โดยการให้รังสีระยะใกล้
ด้วยเทคนิค HIGH DOSE RATE

มนรดา ธรรมจารี, เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล,
อำนวย นาไวย, จุลจิรา วรรณศรี

การประชุมวิชาการประจำปี 2554

การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 โรงแรม ดุสิต รัสอร์ท พัทยา จ. ชลบุรี

Content II

- 130 การศึกษาข้อมูลย้อนหลังเพื่อศึกษาระดับความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่ได้รับการรักษาด้วย
การใส่แร่ ณ หน่วยรังสีมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬารัตน์
กนกมน ตามะณี
- 131 การจัดพิธีกรรมวิถีอีสานสำหรับผู้ป่วยระยะสุดท้ายและครอบครัว
วราพร พาคี
- 133 การออกกำลังกล้ามเนื้อ - เท้า เพื่อบรรเทาความไม่สุขสบายและ อาการชาตามปลายประสาท
ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการเคมีบำบัด
อารยา วุฒิกุล
- 134 การให้บริการฉายรังสีแก่ผู้ป่วยในวันหยุดนักขัตฤกษ์ ของหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
โรงพยาบาลรามธิบดี
อดิศักดิ์ ถีระแก้ว
- 137 Intraoperative radiotherapy at Ramathibodi Hospital
พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต
- 138 Basic principle of complementary and alternative medicine in radiotherapy and oncology
พวงทอง ไกรพิบูลย์
- 139 Basic Principle of Complementary and Alternative Medicine
จักรกฤษณ์ ภูมิสวัสดิ์
- 140 Experience in respiratory gated radiation therapy of lung cancer : Comparison of end normal inspiration
and expiration
Sasikarn Chamchod, MD, Chirasak Khamfongkhrua, MSc
- 141 เติงเสริมช่วยในการใส่แร่ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาระยะใกล้
รุ่งทิพย์ ชัยสวัสดิ์ อำนวย นาไวย
ณัฐวุฒิ สมร เอกสิทธิ ทรายจิตรกุล
สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์ อัมใจ ชิตาพนารักษ์

การประชุมวิชาการประจำปี 2554

การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 โรงแรม ดุสิตริสอร์ท พัทยา จ. ชลบุรี

Content III

- 144 โครงการ Together We Can
 นันทา เสถียรภาพงษ์ พัทธรา ศักดิ์พันธุ์พนม
 นิสาชล ดงจรรย์ ภามิลลา สโตนเฮาส์
- 145 นวัตกรรม ไม่ใช่แฟนทำแทนได้
 ยุพิน ชัยนาม
- 146 นวัตกรรม We to You
 ยุพิน ชัยนาม
- 148 Independent program for radiotherapy dose calculation : Sonic Cal.
 Isra Israngkul Na Ayuthaya,
- 150 ความชุกของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกหลังการฉายรังสีรักษา
 ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ระหว่างปี พศ. 2537-2550
 ศรีชัย ครุสันธิ์ สุภัชชา เขียวหวาน



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

นับเป็นโอกาสอันดีที่ทางสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ได้จัดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 ขึ้นระหว่างวันที่ 29-30 เมษายน ณ โรงแรม ดุสิตธานี พัทยา จังหวัดชลบุรี ซึ่งจะทำให้สมาชิกของสมาคมฯ และบุคลากรทางด้านรังสีรักษา สามารถแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งได้มากขึ้น ในปีนี้ทางสมาคมฯ ได้รับเกียรติจาก รศ.นพ.วิสุทธ์ วุฒิพิฤกษ์ และ ผศ.พญ. สุรีย์ จิตะฐาน มาบรรยายพิเศษใน Honorary Lecture

ทางฝ่ายวิชาการของสมาคมฯ ได้ปรับเปลี่ยนรูปแบบการบรรยายของ lunch symposium ให้เข้ามาอยู่ในตารางการประชุมปกติ ซึ่งจัดเป็นแบบ multidisciplinary approach และมี case discussion ร่วมด้วยโดยเชิญวิทยากรทั้งในสาขาวิชารังสีรักษา และสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง มาให้ความรู้กับผู้เข้าร่วมประชุม เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง

นอกจากนั้น ทางสมาคมยังมีวิทยากรจากต่างประเทศมาให้ความรู้เกี่ยวกับ advanced technology in radiation oncology

ขอขอบคุณคณะกรรมการสมาคมฯ อาจารย์ที่ปรึกษาสมาคมฯ สมาชิกทุกท่าน รวมถึงบริษัทฯ เวชภัณฑ์ทางการแพทย์ และบริษัทเครื่องมือแพทย์ทางด้านรังสีรักษา ที่ร่วมสนับสนุนให้การประชุมครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

(รศ. พ.อ. นพ. ประมุข พรหมรัตน์วงศ์)

นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology



คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทยปี 2553-2555

รายชื่อคณะกรรมการ

รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)นายแพทย์ ประมุข	พรหมรัตน์วงศ์	นายกสมาคม
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	อุปนายก
พันเอกนายแพทย์ ชนวิธน์	เทชะวิบูล	เลขาธิการ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์	พึงรัศมี	รองเลขาธิการฝ่ายวิชาชีพ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	รองเลขาธิการฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา	โชติเลิศศักดิ์	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ	ชิตาพนารักษ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์	เอี่ยมวณานนทชัย	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทน์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
นาวาอากาศโทแพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี	กฤดากร	ปฏิบัติ
นายแพทย์ ธนุต์	กัวยเจริญพานิชย์	ผู้ช่วยปฏิบัติ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะ	โพชนกุล	เหรียญกษาปณ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช	เทพมงคล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล	สุขธมยา	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง สายพิน	ตั้งศรีชัย	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล	อัครเมธา	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย	ครุสันธิ์	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ	แดงประเสริฐ	คณะกรรมการกลาง
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ	ประทีปเสนา	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ สมคิด	เพ็ญพจน์กุล	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ธนเดช	สินธุเสก	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวาลิต	เลิศบุษยานุกุล	คณะกรรมการกลาง



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทยปี 2553-2555

รายชื่อที่ปรึกษา

- | | |
|---|---------------|
| 1. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พิศมัย | อร่ามศรี |
| 2. ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน | อุณหนันท์ |
| 3. นายแพทย์ สิริศักดิ์ | ภูมิพัฒน์ |
| 4. ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี | ทั้งสุบุตร |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญโญ | กำภู ณ อยุธยา |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสุทธิ์ | วุฒิพฤษ |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์ | ฐิตะฐาน |
| 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร | รัชตะปิติ |
| 9. นายแพทย์ พิศิษฐ์ | ศิริสุข |
| 10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์ | โทณสิน |
| 11. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง | ไกรพิบูลย์ |
| 12. พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย | วิเศษศิริ |
| 13. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ | หล่อวิทยา |
| 14. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา | แสงรุจิ |
| 15. รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงแพทย์หญิง พรศรี | คิตชอบ |
| 16. นายแพทย์ ยงยุทธ | คงนารัตน์ |
| 17. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ไรจน์รุ่ง | สุวรรณสุทธิ |



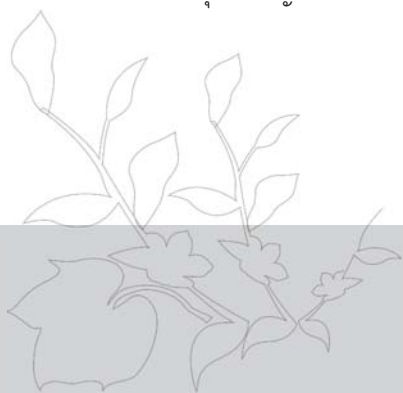
การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 โรงแรม ดุสิต รีสอร์ท พัทยา จ. ชลบุรี

วันศุกร์ที่ 29 เมษายน 2554

ห้องประชุมณภลัย A

- 9.00 – 09.40 น. ลงทะเบียน
- 09.40 – 09.50 น. พิธีเปิด โดย นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
รศ. พอ. นพ. ประมุข พรหมรัตน์พงศ์
- 09.50 – 10.50 น. Honorary lecture
Speaker : รศ.นพ.วิสุทธิ วุฒิพิฤกษ์
ผศ.พญ.สุรีย์ ลีตะฐาน
Moderator : ศ.พญ.ลักษณา โพชนุกูล
- 10.50 – 11.10 น. Coffee break and Exhibition
- 11.10 – 12.40 น. Interesting case discussion in the management of Head and Neck Cancer
(In collaboration with Merck)
Speaker : รศ.นพ.พิชิต สิทธิไตรย์
รศ.นพ.วิชาญ หล่อวิทยา
Moderator รศ.นพ.วิชาญ หล่อวิทยา
- 12.40 – 13.40 น. Lunch
- 13.40 – 14.25 น. TrueBeam Clinical Advantages/TrueBeam Physics”
(In collaboration with Varian/BA)
Speaker : Kevin T. Murphy, M.D.
- 14.25 – 15.45 เสนอผลงานนวัตกรรมทางรังสีรักษา (ห้องจัดแสดง)
- 15.15 – 15.45 น. Coffee break and Exhibition
- 15.45 – 16.30 น. Current and Future of Radiation Oncology
(In collaboration with Siemens/Biz line)
Speaker : Mr. Yogeshkumar Ratnakumar
- 16.30 – 17.15 น. Current Management of Breast Cancer or Conservative Surgery and Radiation
therapy for Breast cancer (In collaboration with Elekta/PBI)
Speaker : RUMPA AMORNAMARN, M.D.
- 17.15 – 18.00 น. ประชุมสามัญประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 โรงแรม ดุสิต รีส์ออร์ท พัทยา จ. ชลบุรี

วันเสาร์ที่ 30 เมษายน 2554

ห้องประชุมณภลัย A

- 8.00 – 9.00 น. Update Targeted Agents in Her-2 Positive Breast Cancer
(In collaboration with Roche)
Speaker ผศ.นพ.ชัยยุทธ เจริญธรรม
รศ.พญ.อิมใจ ชิตาพนารักษ์
Moderator รศ.พญ.กาญจนา โชติเลอศักดิ์
- 9.00 – 10.30 น. Multidisciplinary approach in high grade glioma (In collaboration with MSD)
Speaker : รศ.นพ.สิทธิ์ สารสุเมธี
อ. นพ.ไกรศรี จันทา
รศ.พญ.มณฑนา ธนะไชย
Moderator ผศ.พญ.นันทกานต์ เอี่ยมวณานนท์
- 10.30 – 11.00 น. Coffee break, Exhibition and Poster presentation
- 11.00 – 12.30 น. Scientific session (oral presentation) 6 papers
- 12.30 – 13.30 น. Lunch
- 13.30 – 15.00 น. Image based radiation therapy (IAEA from Philippines)
Speaker : ผศ.พญ. ชมพร สีสะณี
พญ. คณิศา รongศรีแย้ม
Moderator ผศ.นพ.ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ
- 15.00 – 15.30 น. Coffee break, Exhibition and Poster presentation
- 15.30 – 16.10 น. The importance of genes mutation study when treating cancers
with targeted therapy
Speaker : นพ. ทองปลิว เปรมปรี
Moderator :
- 16.10 – 17.00 น. Presentation of Lilly, Novartis and Roche funds
18. 30 Gala dinner

ห้องประชุมณภลัย E (ฟิสิกส์)

- 8.30 – 9.30 น. Challenges and experience in RapidArc treatment
อ. พญ. ณปภัช อมรวิเศษฐ์
สรวรล อุดนหัตถ์
โพธิ์ทอง ดวงสุพรรณ



การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย

วันที่ 29 เมษายน - 1 พฤษภาคม 2554 โรงแรม ดุสิต รีสอร์ท พัทยา จ. ชลบุรี

9.30 – 10.30 น.	Experience in respiratory gated radiation therapy of lung cancer: Comparison of end normal inspiration and expiration อ.พญ ศศิกัญจน์ จำจด จิรศักดิ์ คำฟองเครือ
10.30 – 11.00 น.	Coffee break
11.00 – 12.00 น.	Technical and dosimetric aspect of using cone beam CT for adaptive radiation therapy คำมุก ครองยุทธ สัจจา ใจเคร่ง ปิยะนันท์ เหลี่ยมมุกดา
12.00 – 13.00 น.	Lunch
13.00 – 14.30 น.	Intraoperative radiotherapy อ.ดร. พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต ลัดนา อภิปัญญาโสภณ พันธุ์วา อินแสง
14.30 – 15.00 น.	Coffee break
15.00 น.	Free paper 5 papers
18. 30	Gala dinner

ห้องประชุมณภลัย D (พยาบาล)

9.00 – 11.00 น.	Basic Principle of Complementary and Alternative Medicine Speaker : ศ.พญ.พวงทอง ไกรพิบูลย์ นพ. จักรกฤษณ์ ภูมิสวัสดิ์ Moderator : ศ.พญ.วิมล สุขธมยา
11.00 น.	Free paper 5 papers
18. 30	Gala dinner

วันอาทิตย์ที่ 1 พฤษภาคม 2554

9.00 – 11.00 น.	Refresher Course
-----------------	------------------

A RETROSPECTIVE STUDY OF INDUCTION CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Wimrak Onchan, M.D.,
Ekkasit Tharavichitkul, M.D.,
Vimol Sukthomya, M.D.,
Imjai Chitapanarux, M.D.

Somvilai Mayurasakorn, M.D.,
Vicharn Lorvidhaya, M.D.,
Nantaka Pukahapan, Bsc.,

Division of therapeutic radiology and oncology, Department of Radiology, Chiang Mai University

Purpose : To evaluate the outcomes of induction platinum-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma.

Methods and Materials : We retrospectively reviewed records of 71 patients (51 male, 20 female) with diagnosis of locally advanced stage IIB–IVB nasopharyngeal carcinoma, who were treated with induction platinum-based (cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy between January 2007 and December 2009.

Results : Of 71 patients, staged according to the 2002 International Union Against Cancer/ American Joint Committee on Cancer classification system were IIB in 5 patients (7.0%), III in 27 patients (38.0%), IVA in 20 patients (28.2%), and IVB in 19 patients (26.8%), World Health Organization types II (n = 25) and III (n = 46). At median follow-up time of 21.0 months (range 4.8-48.0 months), 21 of 71 patients (29.6%) had failed treatment: 6 patients (8.5%) with locoregional recurrence and 15 patients (21.1%) with distant metastases. Median time to progression was 16.6 months (range 6.7-41.7 months). For compliance, 40 patients (56.3%) received completed plan of chemotherapy. Fifty-nine patients (83.1%), who was followed-up more than 1 year were analyzed. One-year disease-free survival, locoregional control, and distant metastasis-free survival rates were 91.5%, 100.0%, and 91.5%, respectively. Incidence rates of acute grade 3 hematologic toxicities after induction chemotherapy was leukopenia 1.4%. During chemoradiotherapy, there were grade 3 anemia 1.4% and grade 3 leukopenia 18.3%. There was no severe non-hematologic toxicities.

Conclusions : Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy is safe and effective for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma.



TREATMENT PLAN EVALUATION BY RADIOBIOLOGICAL MODEL IN RADIOTHERAPY TREATMENT PLANNING COMPUTER

Nipha Chumsuwan¹, Nisa Chawapun²,
Imjai Chitapanarux²

¹ Medical Physics Master Degree Program, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

² Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract

Introduction : The purpose of radiotherapy treatment planning is to design the best irradiation technique for the patient. After the treatment plans are performed by medical physicists, the oncologist evaluates the plan. In physical evaluation, the criteria are determined in terms of doses and irradiated volumes by using the evaluation tools such as dose distribution, dose volume histogram (DVH) and dose statistics. This is insufficient to predict any biological endpoint of radiotherapy. Recently, the radiobiological models are introduced in commercial treatment planning. The purpose of this study was the use of radiobiological model in treatment planning to evaluate treatment plan.

Methods : The plans of 34 patients treated with 3D-CRT at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, were evaluated. Biological index such as tumor control probability (TCP), normal tissue complication probability (NTCP), equivalent uniform dose (EUD) and complication free tumor control probability (P+) were calculated for each treatment plan and the P+ values were then compared. In each case, the best plan with highest P+ value was examined whether it was chosen for patient treatment.

Results: The results revealed that of 16 patients (47%), the plan with the highest P+ value was selected. Statistical analysis showed significantly difference between the treatment plan evaluation by using radiobiological model and without using radiobiological model (p value ≤ 0.05).

Discussion and conclusions : The radiobiological model can help choosing the best treatment plan, therefore, the treatment outcome and a quality of life will be improved as a consequence.



Determination of Set-up errors in the radiation treatment of rectal cancer using On-board kV imaging system.

KITTIPOL DACHAWORAKUL¹,
WILAI MASA-NGA¹,
SUPIN SALAPANYA¹

SAWANEE SUNTIWONG¹,
BENJAMAS NGAMCHING¹

¹ Radiation oncology unit, Chulabhorn hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Prone patient positioning of rectal cancer has the advantage of the reduction of small bowel dose comparing with the supine one but the set-up is more difficult. The purpose of this study was to evaluate the setup errors of rectal cancer patients treated with prone and supine positioning for PTV margin estimation. The retrospective daily set-up error data of 22 patients (306 fractions of prone, 75 fractions of supine) determined from the orthogonal kV image guidance were assessed. The root mean square of the SDs of all patients for each direction and positioning was determined for random error. We estimated the systematic error by calculating the SD of the means per patient. The mean set-up errors of prone/supine were $0.38 \pm 0.17 / 0.31 \pm 0.06$ cm (AP), $0.28 \pm 0.10 / 0.22 \pm 0.10$ cm (SI) and $0.26 \pm 0.12 / 0.23 \pm 0.05$ cm (RL). The random errors for prone/supine were 0.30/0.22 cm (AP), 0.32/0.16 cm (SI) and 0.22/0.31 cm (RL) and the systematic errors were 0.17/0.06 cm (AP), 0.10/0.09 cm (SI) and 0.12/0.05 cm (RL). Since the belly board was not used for the prone position, the maximum error of each direction and both random and systematic errors are higher. Prone set-up positioning without belly board needs more PTV margin than the supine set-up.



พลของดนตรีต่อความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษา
โดยการให้รังสีระยะใกล้ด้วยเทคนิค

HIGH DOSE RATE

นางมนรดา ธรรมจารีย์,
นายอำนาจ นาไวย,

นพ.เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล,
นางจุลจิรา วรรณศรี

ห้องตรวจรังสีรักษา การพยาบาลผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยฉุกเฉิน โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ความเจ็บปวดจากการใส่เครื่องมือเพื่อรับรังสีรักษาโดยการให้รังสีระยะใกล้ด้วยเทคนิค HIGH DOSE RATE เพื่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจะส่งผลต่อผู้ป่วยทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์และจิตวิญญาณซึ่งส่งผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยขณะรับการรักษา การเบี่ยงเบนความสนใจด้วยการใช้ดนตรีในการบรรเทาความเจ็บปวดเป็นบทบาทอิสระของพยาบาลและเป็นวิธีการที่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยสามารถให้การพยาบาลร่วมกับการรักษาความเจ็บปวดด้วยยา การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของดนตรีต่อความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษาโดยการให้รังสีระยะใกล้ด้วยเทคนิค HIGH DOSE RATE เลือกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 20 ราย โดยวิธีเฉพาะเจาะจง จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษาแบบผู้ป่วยนอก หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยาคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่โดยกลุ่มตัวอย่างถูกจัดให้เป็นทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง รวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนส.ค.2553 ถึงเดือนธ.ค. 2553 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วยแบบสัมภาษณ์ข้อมูลทั่วไป CD บันทึกเสียงดนตรีล้านนา ซึ่งได้ผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิและแบบประเมินความเจ็บปวดชนิดเปรียบเทียบด้วยสายตา ในขั้นแรกของการศึกษากลุ่มตัวอย่างถูกจัดเป็นกลุ่มควบคุมก่อน โดยรับการประเมินเมื่อเกิดความเจ็บปวดภายหลังการใส่เครื่องมือและหลังได้รับการพยาบาลตามปกติพร้อมทั้งนำเครื่องมือออก 1 ครั้งหลังจากนั้นถูกจัดให้เป็นกลุ่มทดลองได้รับการประเมินเกิดความเจ็บปวดภายหลังการใส่เครื่องมือและหลังการฟังดนตรีขณะรับการรักษาได้รับรังสีรักษาโดยการให้รังสีระยะใกล้ด้วยเทคนิค HIGH DOSE RATE 1 ครั้ง ตามลำดับ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติทดสอบแบบ Mann-Whitney Test

ผลการวิจัยพบว่า

1. กลุ่มตัวอย่างขณะกลุ่มทดลองมีคะแนนความเจ็บปวดลดลงภายหลังได้ฟังดนตรีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)
2. กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีคะแนนความเจ็บปวดภายหลังได้ฟังดนตรีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \text{ value } 0.32$)

ผลการวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ดนตรีเป็นวิธีการลดความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจากการใส่เครื่องมือเพื่อรับรังสีรักษาโดยการให้รังสีระยะใกล้ด้วยเทคนิค HIGH DOSE RATE สามารถใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติการพยาบาลและในการทำวิจัยต่อไป

การศึกษาข้อมูลย้อนหลัง

เพื่อศึกษาระดับความเจ็บปวดในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช ที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่แร่

ณ หน่วยรังสีมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬารัตน์

กนกมน ตามะณี

หน่วยรังสีรักษา โรงพยาบาลจุฬารัตน์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาระดับความเจ็บปวด และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการส่งเสริมความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจากกระบวนการใส่แร่ ในผู้ป่วยมะเร็งระบบสืบพันธุ์สตรี

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่แร่ชนิด HDR อาทิตยละ 1 ครั้ง จำนวน 3-4 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2552 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2553 ณ หน่วยรังสีมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬารัตน์ จำนวน 19 ราย

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) ถึงร้อยละ 94.74 อยู่ในระยะที่ 2 ถึงร้อยละ 47.37 มีอายุอยู่ในช่วง 40-59 ปีมากที่สุด ร้อยละ 57.89 และส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรส ร้อยละ 73.68 ระดับความเจ็บปวดระหว่างกระบวนการรักษาด้วยการใส่แร่ครั้งที่ 1 ถึงครั้งที่ 3 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความเจ็บปวดในระดับ (Relaxed and comfortable) ร้อยละ 61.54, 61.54 และ 41.67 ตามลำดับ แต่ครั้งที่ 4 มีความเจ็บปวดในระดับ (Relaxed and comfortable) และ (Severe pain or discomfort or both) เท่ากันคือ ร้อยละ 36.36 นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง สถานภาพการสมรสกับระดับความเจ็บปวดจากกระบวนการรักษาด้วยการใส่แร่ครั้งที่ 1 ($P=0.032$)

สรุป : การให้การพยาบาลเพื่อบรรเทาความเจ็บปวดควรนำปัจจัยสถานภาพการสมรสมาประกอบเพื่อให้การพยาบาลที่เหมาะสมกับผู้ป่วยและพยาบาลมีบทบาทสำคัญในการจัดการความเจ็บปวด นอกเหนือจากการใช้ยาบรรเทาปวดแล้ว ควรให้การพยาบาลอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น relaxation technique, massage, music therapy เป็นต้น เนื่องจากการใช้ยาบรรเทาความเจ็บปวดที่ไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ทั้งแบบ conscious sedation and under GA จึงทำให้ผลการประเมินไม่ครบถ้วนสมบูรณ์

คำสำคัญ : ผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช, การใส่แร่, ระดับความเจ็บปวด

ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้ :

- การเตรียมผู้ป่วยก่อนรับการรักษาด้วยการใส่แร่ ควรมีการสอน ตั้งแต่เริ่มแรกทราบแผนการรักษา ซึ่งเป็นการเตรียมความพร้อมในด้านความรู้ ความเข้าใจในกระบวนการ ได้รับคำแนะนำ เกี่ยวกับเทคนิคการจัดการความปวด เพื่อเผชิญ และจัดการความปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ
- งานวิจัยต่อไปควรศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับบทบาทพยาบาลในการช่วยลดความเจ็บปวด นอกเหนือจากการใช้ยา
- งานวิจัยต่อไปควรศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ยาบรรเทาปวดที่เหมาะสม เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้มีความหลากหลายในการใช้ยา บางรายใช้การฉีดยาบรรเทาความรู้สึก บางรายได้รับการฉีดยาโดยจิตศรัทธาแพทย์พยาบาล ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ได้ และเก็บข้อมูลเรื่องความเจ็บปวดได้ไม่สมบูรณ์

การจัดพิธีกรรมวิถีอีสาน สำหรับผู้ป่วยระยะสุดท้ายและครอบครัว

นางสาววรารพร พาดิ

หอผู้ป่วยรังสีรักษา 5ก แผนกการพยาบาลบำบัดพิเศษ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

หลักการและเหตุผล

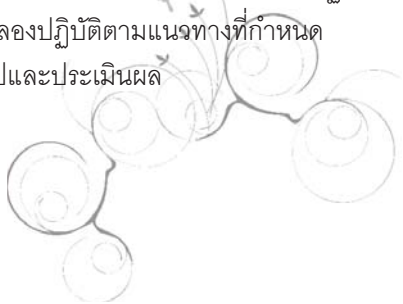
หอผู้ป่วยรังสีรักษา 5ก แผนกการพยาบาลบำบัดพิเศษ งานบริการพยาบาล โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นหอผู้ป่วยที่รับรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยรังสีรักษา เคมีบำบัด เวชศาสตร์นิวเคลียร์และการรักษาแบบประคับประคอง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร้อยละประมาณ 20 เป็นผู้ป่วยที่ต้องเปลี่ยนการรักษาไปเป็นแบบประคับประคอง และเข้าสู่ระยะสุดท้ายของชีวิต ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความต้องการด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ สังคมและจิตวิญญาณ การดูแลในด้านจิตใจเป็นอีกบทบาทหนึ่งที่จะช่วยให้ผู้ป่วยได้ระบายความรู้สึก บอกถึงปัญหา ความกังวล ความกลัวการตาย ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะสุดท้ายของชีวิต ยังมีความต้องการที่จะค้นหาความหมายของชีวิต และยังต้องการการบอกรัก บอกลา การให้อภัย และการขอโทษกรรม เพื่อก่อให้เกิดความรัก ความผูกพันตลอดไป สืบเนื่องจากการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย โครงการแสงทิพย์ หอผู้ป่วยรังสีรักษา 5ก ที่มีเป้าหมายการดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้ายของชีวิต คือการส่งเสริมการตายที่ดี ซึ่งการที่ผู้ป่วยและครอบครัวมีโอกาสบอกเล่าขอโทษ กรรมและการให้อภัยแก่ผู้ป่วยจะเป็นกิจกรรมที่ช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีจิตใจสงบ และเป็นกุศลจิตก่อนเสียชีวิต หอผู้ป่วยรังสีรักษา 5ก จึงเห็นว่าการทำพิธีขอโทษกรรมหรือการขอขมา การถวายสังฆทาน เป็นพิธีที่มีความหมายที่ดีใน การที่จะให้ญาติและครอบครัวได้ทำให้แก่ผู้ป่วย

วัตถุประสงค์

- 1) ผู้ป่วยและญาติได้รับการส่งเสริมความผาสุกด้านจิตใจและเป็นการให้เกียรติศักดิ์ศรีของความเป็นมนุษย์
- 2) ผู้ป่วยและญาติได้รับการตอบสนองด้านจิตใจ อารมณ์ สังคม และจิตวิญญาณ

วิธีดำเนินการ

- 1) ศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับวัฒนธรรมประเพณี ระเบียบปฏิบัติ การขอโทษกรรมตามวิถีอีสาน
- 2) สร้างแนวทางการขอโทษกรรมตามวิถีอีสาน
- 3) จัดทำแผ่นพับเป็นสื่อ และแนวทางปฏิบัติ การจัดพิธีกรรมวิถีอีสานที่พบบ่อย
- 4) ทดลองปฏิบัติตามแนวทางที่กำหนด
- 5) สรุปและประเมินผล



ผลลัพธ์

1) ผู้ป่วยและญาติได้รับการส่งเสริมความผาสุกด้านจิตใจโดยการทำพิธีกรรมตามความเชื่อได้แก่ผู้ป่วยระยะสุดท้ายได้มีโอกาสถวายสังฆทานขณะอยู่โรงพยาบาลจำนวน 7 ราย และญาติผู้ป่วยได้ทำพิธีขอโหสิกรรมผู้ป่วยก่อนเสียชีวิต 9 ราย และภายหลังเสียชีวิต 6 ราย (เก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนเมษายนถึงตุลาคม 2553)

2) ผู้ป่วยและญาติได้รับการตอบสนองด้านจิตใจ อารมณ์ สังคม และจิตวิญญาณ จากผลการสอบถามผู้ป่วย 7 ราย หลังทำสังฆทานได้แก่ รู้สึกว่าจิตใจเยียบสงบ ระดับมากที่สุดร้อยละ 57.1 รู้สึกปลอดภัยระดับมากที่สุดร้อยละ 71.4 รู้สึกดีที่ได้ทำกิจกรรมนี้ระดับมากที่สุดร้อยละ 85.7 รู้สึกพอใจที่ได้ทำกิจกรรมระดับมากที่สุดร้อยละ 100 และจากการสอบถามญาติผู้ป่วยที่ได้ทำพิธีขอโหสิกรรมบอกว่า รู้สึกดีที่ได้ขอโหสิกรรมผู้ป่วย เพราะการขอมมาลาโทษไม่ให้ผู้ตายเป็นห่วงเรื่องต่างๆ เป็นการส่งทางให้ผู้ตายไปสู่สุคติ จะได้ไม่มีเวรกรรมต่อกันต่อไป เป็นการได้บอกลากันครั้งสุดท้ายของชีวิต เป็นการให้ความเคารพ บิดา มารดา ก่อนเสียชีวิต การขอโหสิกรรมทำเป็นประจำอยู่แล้วที่บ้าน ถ้ามีพิธีกรรมที่โรงพยาบาลก็ถือว่าเป็นการดี สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถจะกลับไปใช้ชีวิตที่บ้านดี

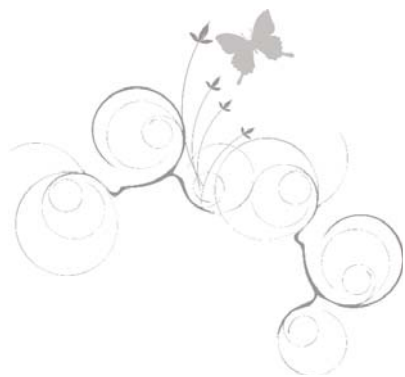
ผลงานและนวัตกรรมที่ได้ คือ แผ่นพับการจัดพิธีกรรมวิถีอีสาน

ข้อเสนอแนะ

การจัดพิธีกรรมสำหรับผู้ป่วยระยะสุดท้ายสามารถทำได้ตามความต้องการ ตามความเชื่อทางวัฒนธรรมวิถีอีสานของผู้ป่วยและครอบครัว และอาจจะขยายผลสู่ผู้ป่วยกลุ่มอื่นหรือหน่วยงานอื่นได้

บทเรียนที่ได้รับ

การดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้ายนอกจากให้ความสำคัญทางด้านการรักษาพยาบาลไม่ทำให้ผู้ป่วยมีความทุกข์ทรมานแล้ว การคำนึงถึงวัฒนธรรม ความเชื่อของผู้ป่วยก็มีความสำคัญ และการให้ความช่วยเหลือ อำนวยความสะดวกในการประกอบพิธีกรรมตามความเชื่อนั้นจะช่วยให้การตอบสนองความต้องการทางด้านจิตใจและจิตวิญญาณได้ ผู้ป่วยและญาติเกิดความสุข ความปิติ และประทับใจในการบริการที่ได้รับ



การออกกำลังกล้ามเนื้อ-เท้า

เพื่อบรรเทาความไม่สบายและ อาการชาตามปลายประสาทในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด

นางสาวอารยา วุฒิกุล

พยาบาลหอผู้ป่วยกามาวินาศสันติ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

หลักการและเหตุผล

การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดมีผลต่อเซลล์มะเร็งและชุมชน อวัยวะต่างๆในร่างกาย และต่อระบบประสาท ทำให้เกิดอาการชาตามปลายมือ-เท้า กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดชากรรไกร สูญเสีย Deep tendon reflex ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานแก่ผู้ป่วย และเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุ ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่ออาการชามือ-เท้า พบในกลุ่ม Cisplatin ร้อยละ 20 - 90, Paclitaxel ร้อยละ 62 และ Oxaliplatin ร้อยละ 77 (อ้างอิงจาก www.eloxatin.com) ซึ่งเป็นยาที่ใช้บ่อยในหอผู้ป่วยรังสีรักษา จากการวิเคราะห์และประเมินหลักฐานความรู้ อาการชาปลายมือ-เท้า สามารถบรรเทาได้ด้วยการบริหารกล้ามเนื้อ การนวด และการให้ความร้อน ดังนั้นในฐานะบุคลากรพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งจึงเห็นความสำคัญในการที่จะบรรเทาความทุกข์ทรมานจากอาการดังกล่าว โดยนำความรู้เรื่องการออกกำลังกายกล้ามเนื้อ และส่วนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับการใช้ภูมิปัญญาไทย สู่การปฏิบัติที่ชัดเจนขึ้น เพื่อให้บรรลุคุณภาพบริการที่พึงประสงค์ รวมถึงป้องกันและลดอาการชาปลายมือ-เท้า ให้แก่ผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาผลของการออกกำลังกายกล้ามเนื้อ-เท้า ต่อการลดความไม่สบายจากอาการชาตามปลายประสาท

แนวทางการดำเนินงาน

1. จัดทำแนวปฏิบัติการบำบัดทางการพยาบาลเพื่อบรรเทาอาการชา และความไม่สบายในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin, Paclitaxel และ Oxaliplatin
2. นำแนวปฏิบัติไปใช้ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Cisplatin, Paclitaxel และ Oxaliplatin
3. ประเมินผลการบำบัดทางการพยาบาลนี้โดยประเมินอาการชาและความไม่สบาย อุบัติการณ์คลื่นไส้และประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลตามแนวปฏิบัติ

ผลลัพธ์ของการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูแลด้วยเคมีบำบัดสูตร Cisplatin, Paclitaxel และ Oxaliplatin จำนวน 100 ราย

- ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติตัวได้ถูกต้อง คิดเป็นร้อยละ 100
- ผู้ป่วยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน คิดเป็นร้อยละ 81.6
- ผู้ป่วยมีความพึงพอใจ แบ่งเป็น 2 ระดับ มาก คิดเป็นร้อยละ 95 ปานกลาง คิดเป็นร้อยละ 5

การให้บริการฉายรังสีแก่ผู้ป่วยในวันหยุดนักขัตฤกษ์

ของหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี



อดิศักดิ์ ธีระแก้ว

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

หลักการและเหตุผล

มาตรฐานการฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งแบบหวังให้หายขาดโดยกำหนดการให้รังสีมีปริมาณ 1.8-2.0 Gy ต่อวัน วันละ 1 ครั้ง โดยจะต้องฉายแสง 5 วันติดต่อกันใน 1 สัปดาห์ เรียกว่า Conventional fraction

การฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งแบบหวังให้หายขาด (Curative Radiotherapy) จะใช้ปริมาณรังสีทั้งหมดอยู่ในช่วง 50-70 Gy แบ่งให้ใน 25-40 ครั้งต่อเนื่องกัน 5 วัน ใน 1 สัปดาห์ ใช้เวลาในการฉายแสงรวมทั้งหมด 5-8 สัปดาห์

ทาง Radiobiology พบว่า ระยะเวลาในการฉายแสงทั้งหมด (Overall treatment time) ซึ่งรวมไปถึงความต่อเนื่องของการฉายแสงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการควบคุมโรคด้วยรังสี เนื่องจากเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะ Squamous cell carcinoma จะมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วภายหลังได้รับรังสี เรียกว่าเกิดภาวะ "Accelerated Repopulation" (Ref 1-3)

ดังนั้นการฉายรังสีที่ใช้ระยะเวลาโดยรวมทั้งหมดยาวนานกว่าที่ควรจะเป็น (มี prolongation of overall treatment time) หรือมี หยุดพักฉายแสงเกินกว่า 2-3 วันต่อสัปดาห์ (treatment interruption) จะเป็นการเปิดโอกาสให้เซลล์มะเร็งเกิด Accelerated Repopulation ได้ ทำให้ประสิทธิภาพในการควบคุมโรคด้วยรังสีลดลง โดยเฉพาะมะเร็งที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น มะเร็งปากมดลูก มะเร็งของศีรษะและลำคอ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านมชนิด Inflammatory breast cancer

ขณะนี้ มี ข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิกหลายแห่งทั่วโลกที่สนับสนุนว่าการ Prolonged overall treatment

time และการหยุดพักฉายแสงทำให้อัตราการควบคุมโรค (Local control) ลดลง การเกิดมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) มากขึ้นและอัตราการรอดชีวิต (Survival) น้อยลง (Ref 4-22)

ตัวอย่างงานวิจัย

Petereit และคณะ

ในมะเร็งปากมดลูกของ พบว่า Pelvic control ลดลง 0.7% ต่อวันและ Estimated survival ลดลง 0.6% ต่อวัน เมื่อระยะเวลาในการรักษาด้วยรังสียาวนานเกินกว่า 8 สัปดาห์ (Ref 4)

Fyles และคณะ

พบว่า Tumor control ลดลง 1.2% ต่อวัน เมื่อระยะเวลาในการรักษานานเกินกว่า 30 วัน (Ref 6)

การศึกษาในมะเร็งของศีรษะและลำคอชนิด Squamous cell carcinoma จากประเทศเดนมาร์ก พบว่าการที่ Overall treatment time สั้นลงจากการฉายแสงสัปดาห์ละ 6 วัน ทำให้อัตราการควบคุมโรคและการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น (Ref 13) เช่นเดียวกับการศึกษาใน lung cancer พบว่าอัตราการรอดชีวิตลดลง 1.6% ต่อวัน ถ้า Overall treatment time นานเกินกว่า 6 สัปดาห์ (Ref 14)

แนวทางแก้ไขที่ได้ปฏิบัติในต่างประเทศ

การ compensate treatment break โดยการเพิ่ม dose/fraction ให้มากกว่า 2 Gy/day

ปัญหา

จะมีโอกาสเกิด late complication ต่อ normal tissue เพิ่มขึ้น เป็นการลด therapeutic advantage ใน

การรักษาซึ่งไม่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาแบบหวั่นหายขาด

การฉายแสง 2 ครั้งต่อวัน (Accelerated fractionation) จะต้องมียาระหว่างการฉายแสงแต่ละครั้งอย่างน้อย 6 ชั่วโมง

ปัญหา

Workload และ ความไม่สะดวกของผู้ป่วย

การส่งผู้ป่วยไป ฉายแสงที่โรงพยาบาลเอกชนในวันหยุด

ปัญหา

ค่าใช้จ่าย สิทธิผู้ป่วย และเทคนิคการฉายแสงที่แตกต่างกัน

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อให้การฉายรังสีเป็นไปอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยได้รับการฉายแสง 4-5 วันต่อสัปดาห์ คือไม่มีช่วงเวลาที่พักฉายแสงนานเกินกว่า 2-3 วันต่อสัปดาห์ ทำให้ Overall treatment time อยู่ในช่วงระยะเวลาที่ควรจะเป็นไม่ยาวนานเกินไป ทำให้อัตราการควบคุมโรคและประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งดียิ่งขึ้น ส่งผลดีแก่ผู้ป่วย

วัตถุประสงค์อื่น

ระยะเวลาในการรอคิวฉายแสงผู้ป่วยใหม่สั้นลง (และสามารถ discharge ผู้ป่วยในที่ตั้งนอนโรงพยาบาลเพื่อรับการฉายรังสีจนกว่าจะฉายแสงครบได้เร็วขึ้น ทำให้มีเตียงหมุนเวียนที่รับผู้ป่วยอื่นได้เร็วขึ้น)

การใช้ทรัพยากรเครื่องฉายแสงที่มีอยู่แล้วให้คุ้มค่ามากขึ้น เป็นการเพิ่มพูนรายได้ให้แก่บุคลากรทางด้านรังสีรักษาที่มีจำนวนน้อยเป็นสาขาขาดแคลน

การให้บริการ

เปิดให้บริการเฉพาะการฉายรังสี (ไม่มีการตรวจที่ OPD หรือการทำหัตถการอื่นๆ)

วันหยุดราชการและวันหยุดชดเชยที่จะเปิดบริการฉายรังสีรวมประมาณ 15 วันต่อปี และ วันหยุดพิเศษอื่นๆ ที่รัฐบาลประกาศขึ้นเฉพาะกิจ

เปิดฉายแสง 2 ห้องคือ เครื่องฉายแสง Cobalt-60 และเครื่องเร่งอนุภาค (Linear Accelerator)

เวลาการฉายแสงตั้งแต่ 8.00-16.00 น. (8 ชั่วโมง) โดยจำกัดจำนวน Field ที่ฉายแสงไม่เกิน 180 field ต่อวัน

ถ้าจำนวนผู้ป่วยที่ฉายแสงอยู่ขณะนั้นเกินปริมาณ

ที่กำหนด การเลือกผู้ป่วยที่จะให้มาฉายแสงในวันหยุดขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของรังสีรักษาแพทย์เจ้าของไข้

รังสีแพทย์พิจารณาตามความเหมาะสม โดยให้ priority กับผู้ป่วยดังนี้

- ผู้ป่วยในที่ นอนโรงพยาบาล
- ผู้ป่วยที่หวั่นรักษาแบบให้หายขาดร่วมกับการรักษาวิธีอื่นเช่น การให้เคมีบำบัด Concurrent chemotherapy
- ผู้ป่วยที่ใช้รังสีรักษาเป็น Radical หรือ definitive treatment
- มะเร็งที่มีข้อมูลจากการศึกษายืนยันถึงผลดีของการฉายรังสีให้จบภายในระยะเวลาที่กำหนดได้แก่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งของศีรษะและลำคอ มะเร็งปอด Inflammatory breast cancer หรือมะเร็งที่มีอัตราการแบ่งตัวเร็ว
- ผู้ป่วยที่อยู่ใน Clinical trial
- ผู้ป่วยที่กำลังได้รับ palliative radiation บางรายที่ควรได้รับการฉายต่อเนื่องในระยะเริ่มฉายรังสี เช่น SVC obstruction, spinal cord compression เป็นต้น

บุคลากรดำเนินการ

- นักรังสีการแพทย์ จำนวน 5 คน (ทำงาน 2 ห้อง ฉายแสง)
- เจ้าหน้าที่ช่วยในห้องฉายแสง จำนวน 2 คน (ห้องฉายละ 1 คน)
- แพทย์ : แพทย์ประจำบ้านเวรรังสีรักษา (ในกรณีที่แพทย์ประจำบ้านมีปัญหาในการดูแล ผู้ป่วยสามารถปรึกษาอาจารย์แพทย์รังสีรักษาเจ้าของไข้ได้)

ประโยชน์ที่จะได้รับ

- ประโยชน์ต่อผู้ป่วย : เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งด้วยรังสี ทำให้อัตราการควบคุมโรคและการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น
- ประโยชน์ต่อองค์กร : ตามพันธกิจด้านการรักษาพยาบาลโดยเป็นส่วนหนึ่งของการพัฒนาคุณภาพในการให้บริการทางการแพทย์ที่เป็นเลิศในระดับตติยภูมิ ทัดเทียมกับสากล ตอบสนองต่อความต้องการของประเทศ รวมทั้งสร้างรายได้ให้คณะฯ ทั้งยังเป็นการใช้ทรัพยากรที่มีอยู่ให้คุ้มค่ามากขึ้น สามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วยรังสีได้มากขึ้น

- ประโยชน์ต่อผู้ปฏิบัติงาน : เป็นการเพิ่มรายได้พิเศษแก่เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์และเจ้าหน้าที่ช่วยในห้องฉายแสง

ผลการดำเนินการ

สถิติผู้มาใช้บริการ

หัวข้อ / ปี พ.ศ. (มกราคม ถึง ธันวาคม)	2549	2550	2551	2552	2553
จำนวนวันหยุดนักขัตฤกษ์ (วัน)	10	14	13	13	10
จำนวนครั้งที่ฉายรังสี นอกเวลาราชการ (ครั้ง)	631	1,155	902	867	798
จำนวน field ที่ฉายรังสี ในวันหยุดนักขัตฤกษ์ (field)	1,706	2,574	2,117	2,031	2,226
จำนวนผู้ป่วยที่ฉายรังสีได้มากขึ้น ในช่วงนอกเวลาราชการ (คน)	21	39	30	29	27

สรุปผลการดำเนินการและอภิปราย

1. ด้านการให้บริการผู้ป่วย

- 1.1 สามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วยรังสีได้มากขึ้น โดยเฉลี่ย 30 ราย ต่อปี
- 1.2 ลดระยะเวลาการรอคิวของผู้ป่วยใหม่ที่มารับการบริการฉายรังสี

2. ด้านการใช้ทรัพยากรอย่างคุ้มค่า

ใช้เครื่องฉายรังสี อย่างคุ้มค่า เช่น เครื่องฉายรังสี โคบอลต์-60 ซึ่งมีการสลายตัวของสารกัมมันตรังสี ตลอดเวลา

เอกสารอ้างอิง

1. Time, dose, and fractionation in radiotherapy. In: Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 378-397.
2. McBride WH, Withers HR. Biologic basis of radiation therapy. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-ullrich RR, eds. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 96-136.
3. Ang KK, Thames HD. Altered fractionation schedules. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-ullrich RR, eds. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 337-356.
4. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32: 1301-1307.
5. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 25: 391-397.
6. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. Radiother Oncol. 1992; 25: 273-279.
7. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. Radiother Oncol. 1995; 35: 107-117.

Intraoperative radiotherapy at Ramathibodi Hospital

อ.ดร.พวงเพ็ญ ตังบุญดวงจิต

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Abstract

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a technique using a large single fraction of radiation to deliver the surgical cancer patients. The patients are anesthetized and treated under the sterile condition. Therefore the IORT team consists of the surgeon, radiation oncologist, radiation physicist, anesthesiologist, nursing staff, pathologist, and radiation therapist. At Ramathibodi hospital, we used electron beams from the stationary or conventional linear accelerator. The operating room was built next to the treatment room. The treatment room and the pathway between the operating room and the treatment room need to be sterilized at night in order not to interrupt the regular treatment. According to the dosimetry of IORT system, depth dose and isodose of both applicator size and beam energy were measured and prepared at an easy way for using in the operating room. The surgical patient was transported to the treatment room after energy, applicator size, bolus, lead block, and prescription dose had been decided. Ramathibodi hospital used a hard-docking system for collimation. For this system, the applicator placed at the patient in the operating room is directly attached to the collimator of the linac machine. The anesthesiologist needs to monitor the patient's vital signs closely during radiation delivery. According to the radiation leakage at the outer wall of IORT applicator, we found that the range were between 5-25% so the limited dose of normal tissues around the applicator should be added with the leakage dose for each particular energy and applicator size. Although there is no IORT program currently operating in Ramathibodi hospital, the experiences discussed in the presentation should be useful for other institutes which are new for the IORT technique.



Basic principle of complementary and alternative medicine in radiotherapy and oncology

ศ. พญ. พวงทอง ไกรพิบูลย์

บทคัดย่อ

ปัจจุบัน การแพทย์สนับสนุนและการแพทย์ทางเลือก มีบทบาทเพิ่มอย่างมากในการรักษาโรคมะเร็ง แต่ที่ยังไม่มีการนำมาใช้เป็นส่วนหนึ่งในการรักษามาตรฐาน เนื่องจากการศึกษาวิจัยในการแพทย์สนับสนุนและการแพทย์ทางเลือก มักเป็นการศึกษาเฉพาะเจาะจงในกลุ่มผู้ป่วย และถึงแม้มีการศึกษาเปรียบเทียบ ส่วนใหญ่จะไม่ใช่จากการสุ่มตัวอย่าง นอกจากนั้น ผู้ป่วยในแต่ละการศึกษายังมีจำนวนน้อย และมีระเบียบวิธีวิจัยที่มีข้อโต้แย้งมาก

อย่างไรก็ตาม การแพทย์แผนปัจจุบัน คัดค้านเฉพาะการแพทย์ทางเลือกในโรคมะเร็งระยะที่สามารถรักษาหายด้วยการแพทย์แผนปัจจุบัน ส่วนในการแผนสนับสนุน มีหลากหลายวิธีการซึ่งสามารถนำมาใช้ช่วยดูแลผู้ป่วยร่วมกับการแพทย์แผนปัจจุบันได้เป็นอย่างดี และสามารถช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ทั้งในระหว่างการรักษา และภายหลังครบการรักษาด้วยการแพทย์แผนปัจจุบันแล้ว แต่ทั้งนี้ ผลดีจะเกิดขึ้นต่อเมื่อผู้ป่วย ได้ปรึกษาแพทย์แผนปัจจุบันก่อนใช้การแพทย์สนับสนุนเสมอ ทั้งนี้เพราะการรักษาโรคต่างๆ วิธี ต่างมีผลข้างเคียงแทรกซ้อนจากการรักษาได้ ทั้งนี้ เพียงแต่บ่อยครั้งผู้ป่วยไม่ทราบ หรือ ไม่มีข้อมูลเพียงพอ

ดังนั้น จึงเป็นบทบาท และหน้าที่ของผู้ให้บริการด้านการแพทย์และการสาธารณสุข ที่ควรมีความรู้และมีความเข้าใจพื้นฐาน และหลักการด้านการแพทย์สนับสนุนและการแพทย์ทางเลือกในการรักษาโรคมะเร็ง เพื่อช่วยแนะนำ และให้คำปรึกษากับผู้ป่วยได้อย่างเกิดประโยชน์กับทั้งผู้ป่วยและครอบครัวของผู้ป่วย

คำสำคัญ : การแพทย์สนับสนุน การแพทย์ทางเลือก รังสีรักษา การรักษาโรคมะเร็ง



Basic Principle of Complementary and Alternative Medicine

นพ. จักรกฤษณ์ ภูมิสวัสดิ์

ผู้ตรวจราชการกระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการดูแลสุขภาพในสังคมไทยเริ่มมีหลากหลายวิธีการมากขึ้น ประกอบกับการติดต่อสื่อสารทั่วโลกเป็นไปอย่างรวดเร็ว ทำให้ข้อมูลจากหลากหลายมุมโลกติดต่อกันได้อย่างไร้พรมแดน ระบบการดูแลสุขภาพจึงมีอาจปิดกันได้เช่นเดิม ประเทศไทยจึงได้ปรับข้อกำหนดและกฎหมายจนมาถึงพระราชบัญญัติการประกอบโรคศิลป์ ปี 2542 และรัฐธรรมนูญไทยฉบับล่าสุด ให้สิทธิในการดูแลสุขภาพแก่เจ้าตัว จากความหลากหลายของระบบการดูแลสุขภาพนี้เองต่างก็มี แนวคิดพื้นฐานเหมือนกันไม่ว่าจะเป็นทฤษฎีใด จากการรวบรวมขององค์การอนามัยโลก ซึ่งมีห้าทฤษฎีหลัก คือ การแพทย์แนวอายุเวศ การแพทย์แผนจีน การแพทย์แผนยูนานี ไคโรแพรคติก และการแพทย์แนวโฮมิโอพาที่ทั้ง 5 ทฤษฎี จะมีแนวคิดและหลักการในการดูแลสุขภาพคล้ายคลึงกัน คือ เป็นการดูแลสุขภาพแบบองค์รวมทั้งระบบ มิใช่เฉพาะส่วนที่เป็นปัญหา เนื่องจากร่างกายมีความเชื่อมโยงกัน และเน้นการสร้างสมดุลในร่างกาย โดยมี แนวคิดที่ว่าเมื่อร่างกายสมดุลแล้วจะทำให้ระบบการรักษาตัวเอง (HOMEOSTASIS) ของร่างกายฟื้นตัวขึ้นมาทำให้โรคหรืออาการที่เป็นได้รับการบำบัด การดูแลสุขภาพสมดุลประกอบด้วยอย่างน้อย 3 ระบบ คือ ระบบชีวเคมีในร่างกาย ซึ่งเป็นพฤติกรรมการบริโภคเป็นหลัก ระบบโครงสร้างของร่างกาย และระบบพลังไหลเวียนของร่างกาย ซึ่งการรักษาสมดุลแบบองค์รวมดังกล่าวจัดได้ว่าเป็นแนวคิดพื้นฐานของการดูแลสุขภาพแบบทางเลือกนั่นเอง



Experience in respiratory gated radiation therapy of lung cancer : Comparison of end normal inspiration and expiration

Sasikarn Chamchod, MD, Chirasak Khamfongkhrua, MSc
Radiation Oncology Unit, Chulabhorn Hospital

Abstract

In the radiation treatment of lung cancer, the dose of the organ at risk may be increased in order to adequately cover the tumor volume because of the tumor movement during respiration. Respiratory gated radiation therapy is the update advanced in radiation oncology to reduce the treated volume of normal tissue. A multi-slice, four-dimensional (4D) CT is needed for the gating technique. The rationale and main concept of the tumor motion management of lung cancer for various gating and tracking methods were mentioned. Since the patients are not machines, their characteristics of breathing are not the same in each day. Organ motion during the treatment must be considered individually. Patients should be evaluated for regularity of breathing, responsiveness to feedback guidance, and breath-hold capability. On the basis of this evaluation, a treatment-delivery technique should be selected from free breathing, breath-hold, or other alternatives. The 4D CT study is recommended for the treatment-planning purposes in organ movement. With this new technique, radiation oncologists will be able to administer more radiation and faster to the tumor than conventional methods.



เตียงเสริมช่วยในการใส่แร่ในผู้ป่วย ที่ได้รับรังสีกระดูกระยะไกล

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1. นางรุ่งทิพย์ ชัยสวัสดิ์ | ตำแหน่งนักรังสีการแพทย์ |
| 2. นายอำนาจ นาไวย์ | ตำแหน่งผู้ปฏิบัติงานทางรังสีรักษา |
| 3. นายณัฐวุฒิ สมร | ตำแหน่งนักรังสีการแพทย์ |
| 4. นพ. เอกสิทธิ์ ธรวิจิตรกุล | ตำแหน่ง นายแพทย์ |
| 5. ดร. สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์ | ตำแหน่ง หัวหน้าฟิสิกส์การแพทย์ |
| 6. รศ. พญ. อัมใจ ชิตาพนารักษ์ | ตำแหน่งหัวหน้าหน่วยรังสีรักษา |

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้เปิดทำการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกโดยใช้รังสีรักษาระยะไกลมาเป็นเวลานานกว่า 20 ปี โดยได้มีการนำสารไอโซโทปชนิดอัตราการแผ่รังสีสูง(High-dose-rate brachytherapy)มาใช้ในการรักษา ทั้งนี้เครื่องมือที่ใช้ในการถ่ายภาพเพื่อวางแผนการรักษาได้ปรับปรุงมาจากเครื่องจำลองการฉาย

รังสี (Simulator)เก่าที่ที่หน่วยใช้อยู่ ซึ่งทำให้มีข้อจำกัดในการจัดทำผู้ป่วยขณะนอนเพื่อรับการรักษา เนื่องจากขาของผู้ป่วยยาวเกินความยาวของขอบเตียง ดังนั้นเพื่อแก้ไขปัญหานี้ จึงได้ทำเตียงเสริม(Extension Part)เพิ่มเติมเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถวางขาเหยียดตรงในระหว่างการให้รังสีรักษาระยะไกล และเจ้าหน้าที่หรือแพทย์เข้าไปกระทำหัตถการอื่นๆ ได้สะดวกมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 1 แสดงภาพของเตียงแบบเดิม



รูปที่ 2 แสดงภาพของเตียงเสริมที่ประกอบเข้ากับเตียงเดิมเรียบร้อยแล้ว

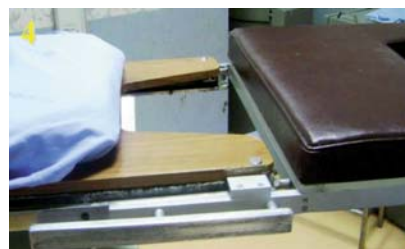
วิธีการนำไปใช้

เตียงเสริมนี้ได้ออกแบบให้มีข้อต่อสวมเข้าได้กับเตียงผู้ป่วยเดิมอย่างสะดวกและพอดีวัสดุที่ใช้ทำประกอบด้วยอลูมิเนียมซึ่งมีน้ำหนักเบาพร้อมกับอะคริลิค(Arylic) ผสมซึ่งมีความทนทานมาก นอกจากนี้ยังได้มีการบุด้วยหนังสีน้ำตาลในบริเวณที่รองรับส่วนขาของผู้ป่วย ตรงปลายของเตียงเสริมยังตัดทำเป็นช่องรูปสี่เหลี่ยมคางหมู

เพื่อให้เจ้าหน้าที่สามารถเข้าไปปฏิบัติงานได้อย่างสะดวก เช่น การต่อสายน้ำแร่(Transfer tube) และบางครั้งแพทย์ยังจำเป็นต้องเข้ามาแก้ไขตำแหน่งอุปกรณ์ในการใส่แร่(Applicator)ภายในห้องใส่แร่หรือกระทำหัตถการใดๆเพิ่มเติมทำให้แพทย์สามารถเข้าถึงตำแหน่งที่ทำการแก้ไขได้ดี เช่น บริเวณ Perineal area เป็นต้น



รูปที่ 3 แสดงภาพเตียงเสริม



รูปที่ 4 แสดงการต่อเตียงเสริมเข้ากับเตียงเดิม
ซึ่งสามารถนำมาประกอบและถอดออกจากกันได้โดยง่าย

หลักการใช้นวัตกรรม

1. เตียงเสริมนี้สามารถเพิ่มความยาวของเตียงในส่วนที่รองรับขาของผู้ป่วยได้มากกว่าเดิม ทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกสบายมากขึ้นเมื่อต้องได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาระยะใกล้
2. สะดวกในการปรับเปลี่ยนตำแหน่งอุปกรณ์ก่อนการใส่แร่และถอดอุปกรณ์ออกเมื่อให้รังสีเสร็จแล้ว
3. สะดวกในการกระทำหัตถการใดๆ เพิ่มเติมของแพทย์และสามารถวางอุปกรณ์ใดๆ บนเตียงเสริมนี้ได้ขณะทำการหัตถการ
4. สะดวกในการต่อสายน้ำแร่และเป็นที่ยึดของอุปกรณ์ใส่แร่ (Immobilizer) ทำให้การรักษาแม่นยำยิ่งขึ้น



รูปที่ 5 แสดงการใช้งานเตียงเสริมกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้รังสีระยะใกล้

บทสรุป

เตียงเสริมนี้สร้างมาเพื่อช่วยแก้ไขข้อจำกัดเตียงเดิมของเครื่องสร้างภาพแบบสองมิติในการวางแผนการรักษาโดยใช้รังสีรักษาระยะใกล้ ภายในหน่วยรังสีรักษา

และมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งเป็นผลดีทำให้สามารถใช้เตียงในห้องใส่แร่ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น



โครงการ Together We Can

นางนันทา เสถียรภาพงษ์* นางพัชรา ศักดิ์พันธุ์พนม**
นางสาวนิสาชล ดงจารย์** นางสาวภาวามิลา สโตนเฮาส์**

หน่วยตรวจรังสีรักษา งานการพยาบาลรังสีวิทยา ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช

* หัวหน้าหน่วย

** พยาบาล

ที่มาของโครงการ

การฉายรังสีมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ Oncologic Emergency ที่ได้ผลดีและถ้าผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีอย่างถูกต้องหรือเวลาที่เหมาะสม จะช่วยลดโอกาสการเกิดอันตรายหรือภาวะทุพพลภาพแก่ผู้ป่วยได้ แต่ในภาวะปัจจุบันทางหน่วยตรวจรังสีรักษา พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้บางรายต้องรอการฉายรังสีมากกว่า 1 สัปดาห์ และจากการเก็บข้อมูลเดือนมกราคม - พฤษภาคม 2553 ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีอย่างรีบด่วนทั้งหมด 175 คน รอการฉายรังสีเฉลี่ย 4.37 วัน ซึ่งเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเร่งด่วนแต่อาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย Oncologic Emergency จึงทำการเก็บข้อมูลเพิ่มพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะ Oncologic Emergency จำนวน 13 คน รอการฉายรังสีเฉลี่ย 5.62 วัน ซึ่งผู้ป่วยต้องรอการฉายรังสีนานเกินไป และอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ เพื่อให้ผู้ป่วยฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉินได้รับการฉายรังสีภายในเวลาที่เหมาะสม

ตัวชี้วัด

1. อัตราผู้ป่วยฉุกเฉินได้รับการฉายรังสีภายใน 3 วันทำการ 90 %
2. อัตราผู้ป่วยกึ่งฉุกเฉินได้รับการฉายรังสีภายใน 14 วันทำการ 90 %

วิธีการดำเนินการ

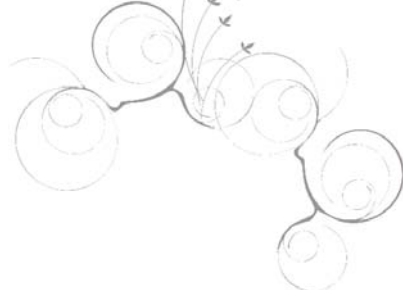
1. กำหนด Criteria การนัดฉายรังสีผู้ป่วยกลุ่มฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉิน
2. กำหนดแนวปฏิบัติการนัดฉายรังสีผู้ป่วยกลุ่มฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉิน โดยนัดคิวได้วันละ 2 ราย ใช้สัดส่วนคิวนัดฉายรังสีกลุ่มผู้ป่วยฉุกเฉิน : กึ่งฉุกเฉิน = 1:1 เมื่อแพทย์พิจารณาให้ฉายรังสี พยาบาลจะนัดฉายรังสีพร้อมระบุ Criteria ตามที่กำหนดในตารางนัดฉายรังสี กรณีคิวนัดฉายรังสีไม่เหมาะสมให้ระบุ Stand by ไว้ หากมีคิวว่างจะติดตามผู้ป่วยได้ทั้งฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉินมาทดแทนพร้อมปรึกษาแพทย์เจ้าของไข้

ผลการดำเนินการ

ผลลัพธ์ก่อนการดำเนินการ (19 สิงหาคม - 8 กันยายน 2553) พบว่าอัตราผู้ป่วยฉุกเฉิน (E) ได้รับการฉายรังสีภายใน 3 วันทำการ = 15.38 % (2/13 ราย) อัตราผู้ป่วยกึ่งฉุกเฉิน (U) ได้รับการฉายรังสีภายใน 14 วันทำการ = 100 % (17/17 ราย) หลังดำเนินการ ครั้งที่ 1 (15 กันยายน - 30 ตุลาคม 2553) พบว่า อัตราผู้ป่วยฉุกเฉินได้รับคิวนัดฉายรังสีที่เหมาะสมต่ำกว่าเป้าหมาย = 50.92% (17/33 ราย) เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยมากและเลื่อนคิวให้เหมาะสมทำได้ยากกว่ากลุ่มกึ่งฉุกเฉิน จึงได้ทำการแก้ไขโดยการปรับสัดส่วนคิวนัดฉายรังสี E:U จาก 1:1 เป็น 3:1 ครั้งที่ 2 (พฤศจิกายน 2553) และครั้งที่ 3 (ธันวาคม 2553) ผลลัพธ์ได้ตามเป้าหมายและต่ำกว่าเป้าหมายเล็กน้อยตามลำดับ ครั้งที่ 4 (มกราคม 2554) พบว่า อัตราผู้ป่วยฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉินได้รับการฉายรังสีที่เหมาะสมต่ำกว่าเป้าหมาย = 85.2 % (23/27 ราย) และ 71.43 % (5/7 ราย) เนื่องจากบางช่วงไม่มีผู้ป่วยมาปรึกษาติดต่อกันหลายวันและบางช่วงมีผู้ป่วยจำนวนมากมาปรึกษาติดต่อกันหลายวัน ทำให้โอกาสในการหาคิวที่เหมาะสมทำได้ยากและห้ามใช้คิวย้อนหลังเพราะทำให้ห้องฉายรังสีเกิดภาวะ Work load มาก จึงดำเนินการแก้ไขโดยการนัดคิวนัดฉายรังสีให้ผู้ป่วยกลุ่มกึ่งฉุกเฉินอยู่ในช่วง 10 -14 วันทำการไว้ก่อน หากมีคิวว่างค่อยปรับย้ายให้เร็วขึ้น ครั้งที่ 5 (กุมภาพันธ์ 2554) พบว่าอัตราผู้ป่วยฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉินได้รับการฉายรังสีเหมาะสมเกินเป้าหมาย = 100 % (19/19 ราย) และ 100 % (12/12 ราย) ตามลำดับ

บทสรุป

ได้จัดทำ Criteria พร้อมแนวปฏิบัติการนัดฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉิน ทำให้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับคิวนัดฉายรังสีที่เหมาะสมตามเป้าหมายที่ตั้งไว้



นวัตกรรม โบโซ่แฟบทำแทนได้

คุณยุพิน ชัยนาม

กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง

บทนำ

การฉายรังสีอาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณที่ฉายรังสีในระยะยาว คือ การเกิดพังผืดแข็ง และบวม เป็นต้น จากข้อมูลผู้ป่วยที่ครบการรักษาด้วยรังสีรักษา ศูนย์มะเร็ง ลำปางจำนวน 1,352 ราย พบผิวหนังมีการเกิดพังผืด จำนวน 38 ราย การนวดอย่างสม่ำเสมอจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้ ทีมพยาบาลรังสีรักษา ศูนย์มะเร็ง ลำปาง จึงตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาการเกิดพังผืดของผิวหนัง จึงได้คิดค้นนวัตกรรมโบโซ่แฟบทำแทนได้

วัตถุประสงค์ เพื่อป้องกันการเกิดพังผืดของผิวหนังบริเวณที่ได้รับรังสีรักษา

ระยะเวลาการศึกษา

ใช้ระยะเวลาศึกษาตั้งแต่เดือน มีนาคม-กรกฎาคม พ.ศ. 2553

วิธีการนำไปใช้

1. ประชุมปรึกษา
2. สรุปรวข้อมูลการเกิดพังผืดของผิวหนังจากประวัติการตรวจร่างกายในผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามอาการหลังการรักษา ระหว่างเดือน ส.ค - พ.ย 2552 จำนวน 1,352 ราย
3. สุ่มกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยทั้งเพศชายและหญิงที่ครบฉายรังสีตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไปที่มีเกิดพังผืดของผิวหนังบริเวณที่ฉายรังสี จำนวน 10 ราย โดยสัมภาษณ์เกี่ยวกับวิธีการนวด ปัญหา อุปสรรค ความรู้สึกและข้อเสนอแนะจากกลุ่มตัวอย่างก่อนการใช้อุปกรณ์นวด

4. ประยุกต์อุปกรณ์สำหรับการนวดผิวหนังบริเวณที่ฉายรังสีโดยการใช้ลูกกลิ้งของขวดน้ำยาระงับกลิ่นกาย
5. ทดลองใช้นวัตกรรมอุปกรณ์นวดโดยให้กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีครบ 2 เดือนขึ้นไปและเกิดพังผืด จำนวน 10 ราย นวดบริเวณผิวหนังที่ได้รับการฉายรังสีวันละ 2 ครั้งเช้า-เย็น ครั้งละ 15-30 นาที
6. ประเมินผลการเกิดพังผืด ความพึงพอใจจากการใช้อุปกรณ์นวด

ผลการนำไปใช้

หลังการทดลองใช้ พบว่า ผู้ป่วยมีพังผืดลดลงร้อยละ 80 อีกร้อยละ 20 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ส่วนระดับความพึงพอใจต่อการใช้อุปกรณ์ช่วยทุ่นแรงการนวดพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีความพึงพอใจในระดับดีมาก (ร้อยละ 100) เนื่องจากไม่มีอาการปวดเมื่อยของนิ้วมือเมื่อนวดต่อเนื่องเป็นระยะเวลาสั้นๆ สะดวกในการบังคับทิศทางของการนวดและเพิ่มประสิทธิภาพการนวด

อนาคต

จะเห็นว่าอุปกรณ์ทุ่นแรงในการนวดเพื่อป้องกันการเกิดพังผืดของผิวหนังบริเวณที่ฉายรังสีสามารถช่วยลดการเกิดพังผืดได้เป็นอย่างดี นำไปสู่การมีคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา นอกจากนี้ยังเป็นการนำของที่ใช้แล้วมาใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างคุ้มค่า

นวัตกรรม We to You

ยุพิน ชัยนาม

กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง

บทนำ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ ที่รักษาด้วยรังสีรักษามักเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่ามะเร็งอวัยวะอื่นๆ เนื่องจากได้รับปริมาณรังสีมากกว่า และโดยเฉพาะรายที่ปฏิบัติตัวไม่ถูกต้องจะเกิดภาวะแทรกซ้อนเร็วขึ้นและรุนแรงได้เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนและบรรเทาอาการข้างเคียง ทีมงานพยาบาลผู้ป่วยรังสีรักษาจึงได้จัดทำนวัตกรรมสำหรับผู้ป่วยขึ้น

วัตถุประสงค์

1. เพื่อป้องกันและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ
2. เพื่อส่งเสริมภาพลักษณ์และการดูแลตนเองในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา

ระยะเวลาการศึกษา

ใช้ระยะเวลาศึกษาตั้งแต่เดือน มีนาคม-กรกฎาคม พ.ศ. 2553

วิธีการพัฒนา

1. ประชุมปรึกษาทีมงานพยาบาลผู้ป่วยรังสีรักษา
2. สำรวจจำนวนผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีทั้งที่เป็นผู้ป่วยนอกและใน เดือนพฤษภาคม 2553

3. ประชุมเพื่อวิเคราะห์หาข้อสรุปและวิธีแก้ปัญหาเพื่อตอบสนองความต้องการของผู้ป่วยและระดมความคิดเห็นสร้างสรรค์นวัตกรรมที่เหมาะสมขึ้นเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ดังนี้

3.1 เลือคอกร่างไม่เสียดสีกับแผล ช่วยไม่ให้เกิดการเสียดสีที่จะก่อให้เกิดความเจ็บปวด แผลหายช้า

3.2. ผ้าปิดคลุมแผล ช่วยไม่ให้แมลงไต่ตอมแผลซึ่งก่อให้เกิดการติดเชื้อ และช่วยในเรื่องภาพลักษณ์ของผู้ป่วย

3.3. ผ้าปิดคลุมที่เจาะคอช่วยป้องกันเชื้อโรค แผลงู่นละอง และสิ่งแปลกปลอมอื่นๆ รวมถึงช่วยในเรื่องภาพลักษณ์ของผู้ป่วย

3.4. กระเป๋าคาดเอวสำหรับใส่ขวดน้ำ เพื่อช่วยในเรื่องปากแห้ง คอแห้ง

4. นำนวัตกรรมไปทดลองใช้กับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 10 ราย

5. ประเมินผลการใช้นวัตกรรมจากการสอบถามความคิดเห็นความรู้สึกพึงพอใจของผู้ป่วยก่อนใช้และหลังใช้นวัตกรรมโดยการให้คะแนนจาก 0-10, 0 คือ น้อยที่สุด 10 คือ มากที่สุดและบันทึกข้อติชมรวมทั้งข้อเสนอแนะต่างๆ แล้วบันทึกผลไว้ นำมาวิเคราะห์และปรับปรุงผลงาน



ผลการนำไปใช้

ผลจากการดำเนินการเบื้องต้น โดยการทดลองใช้กับผู้ป่วยจำนวน 10 ราย แสดงดังตาราง

นวัตกรรม	จำนวนผู้ป่วย	อัตราคะแนนความพึงพอใจเฉลี่ย	
		ก่อนทำ	หลังทำ
1. เสื้อที่คอกว้างไม่เสียดสีกับแผล	3 ราย	ร้อยละ 30	ร้อยละ 100
2. ผ้าคลุมปิดแผล	2 ราย	ร้อยละ 30	ร้อยละ 100
3. ผ้าคลุมปิดที่เจาะคอ	3 ราย	ร้อยละ 20	ร้อยละ 80
4. กระเป๋าคาดเอวสำหรับใส่ขวดน้ำ	2 ราย	ร้อยละ 50	ร้อยละ 90

และความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการใช้นวัตกรรมในภาพรวมร้อยละ 92.5

บทสรุป

นวัตกรรมนี้ช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอดูแลตนเองในการป้องกันความรุนแรงภาวะแทรกซ้อน และมีความพึงพอใจต่อภาพลักษณ์ของตน

เองดีขึ้น ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษา

แบบ ครึ่งหน้า



Independent program for radiotherapy dose calculation

: Sonic Cal.

Isra Israngkul Na Ayuthaya,

King chulalongkorn hospital, Medical Physicist,

Objectives

The purpose of this project is to construct the independent calculation program: Sonic Cal. to assist in the determination of absorbed dose for the dose calibration in photon and electron beams from linear accelerator machine. The routine monitor unit calculations for 2 D, 3D and TBI treatment technique for photon beams are the main programs to employ in the patient treatment.

Methods

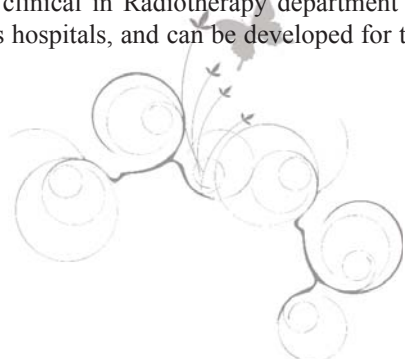
The program was created on Visual Basic version 6.0 and installed into the personal computer. The program has 4 modes, the first is for dose determination from the calibration of 6, 10 and 15 MV photon beams from Varian Clinac 23 EX, Clinac 21 EX and Clinac IX. and the second is for dose determination of 4, 6, 9, 12, 16 and 20 MeV electron beams from the same machine above. The third mode is for MU calculation in 2 and 3 D dose planning of 6 and 10 MV photon beams. The MU calculation could be verified with the manual and Eclipse treatment planning. The last mode is the MU calculation for total body irradiation in 6 and 10 MV photon beams. The input parameters for the absorbed dose determination require only the reading value from the dosimeter, the temperature pressure and TPR_{20,10}, the other parameters already inserted in the program. Also the MU calculation requires only field size depth and total dose. The procedure of inputting of parameters is simple and quick, the physicist can learn and use it easily.

Results

For the calibration of photon and electron beams mode, the Sonic Cal. can calculate the absorbed dose within 30 sec, while the manual calculation spend about 5-10 minutes. The manual calculation takes more time because the physicist needs to look for the parameters in the protocol book and sometime the mistake would be occurred. The MU for 2D, 3D and TBI calculation modes can calculate the monitor unit in patient treatment faster and accurately, when comparing with the manual and Eclipse treatment planning, they agree within 1%. The TBI calculation by the Sonic Cal spends only 30 sec while manual takes 1 hour. The results also agreed well with the manual and the measurement.

Conclusions

This program can help physicists to reduce the calculation time and human error for the dose determination of photon and electron beams calibration, 2D ,3D and TBI calculation. The program is easy to use, needed few input parameters. The program can be used in routine clinical in Radiotherapy department of King Chulalongkorn Memorial hospital and can apply to the others hospitals, and can be developed for the more advanced techniques in the near future.



Example of Independent program for radiotherapy dose calculation: Sonic Cal.

Sonic Cal

Mode Selection

- ☒ MU Calculation
- ☐ TBI Calculation
- ☐ Photon Calibration
- ☐ Electron Calibration

Enter

Electron Beam Calibration

Electron Calibration Calculation

Mode

- ☒ Cross Calibration
- ☐ Electron Calibration

Enter

MU Calculation

Field Size (cm)

X Y ☐ SAD ☐ SSD

Sq field FS factor

Depth (cm) Dose (cGy) TMR

Wedge degree Wedge Factor Bolus (cm)

Monitor Unit MU MidShield (cm)

Calculation

Electron Calibration

Electron Cross Calibration Calculation

Energy Chamber Calibration Factor x 10E+7 (Gy/C) Chamber Type

Chamber Type R50

Reading (nC) +300 V Average

+100 V -300 V

Temperature and Pressure °C kPa K_q K_u

PDD K_{pol}

Absorbed dose (cGy/MU) Calculate

Chamber Calibration Factor x 10E+7 (Gy/C)



ความชุกของ ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกหลังการฉายรังสีรักษา

ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2550

ศรัชัย ครุสันธิ์, สุภัสสา เขียวหวาน

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก หลังการฉายรังสีรักษาบริเวณ ศีรษะและลำคอรวมถึงปัจจัยที่สัมพันธ์ ต่อความชุกของภาวะไทรอยด์ต่ำที่เกิดขึ้น

วิธีการศึกษา : cross sectional descriptive study

วัสดุและวิธีการ : เมื่อผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในระยะที่ยังไม่มีการแพร่กระจาย ซึ่งได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณ ศีรษะและลำคอในระหว่างปี พ.ศ. 2537-2550 มาตรวจติดตามการรักษา จะได้รับการตรวจรักษาโดยการซักประวัติ และตรวจร่างกายเพื่อติดตามการเป็นซ้ำของโรค อาการสำคัญ ผลข้างเคียงของการฉายรังสีรักษา และให้คำแนะนำ ในการเจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ โดยความสนใจของผู้ป่วยที่จะรับการตรวจหาระดับของ ไทรอยด์ ฮอร์โมน จากนั้นผู้ทำการวิจัยจึงจะทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย เกี่ยวกับ อายุ เพศ ระยะของโรค การรักษา ด้วยรังสี และ การได้รับยาเคมีบำบัด ลงในแบบเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิเคราะห์

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกจำนวน 85 ราย ที่ได้รับการตรวจระดับไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือด พบว่า ผู้ป่วย 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 12 มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ โดยแบ่งเป็นความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ (primary hypothyroidism) จำนวน 5 ราย และเป็นความผิดปกติจากการสั่งการของสมอง (central hypothyroidism) จำนวน 5 ราย ซึ่งส่วนใหญ่เป็น subclinical hypothyroidism จำนวน 7 ราย ในกลุ่มผู้ 3 รายที่มีผลเลือดเป็น clinical hypothyroidism นั้นไม่พบอาการแสดงที่เด่นชัดของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ โดยระยะของการตรวจพบภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำที่พบได้เร็วที่สุดในการศึกษานี้อยู่ที่ 5 เดือน และนานที่สุดคือ 15 ปีหลังได้รับการฉายรังสีรักษา จากการ วิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าระยะเวลากลับมาหลังการฉายรังสีรักษานั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิด primary hypothyroidism ส่วนการได้รับ adjuvant chemotherapy นั้นสัมพันธ์กับการเกิด central hypothyroidism

สรุป : ความชุกของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำจากงานวิจัยนี้เท่ากับร้อยละ 12 ที่ระยะเวลา 15 ปีหลังการฉายรังสี โดย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับความผิดปกติของผลเลือดอยู่ในระดับ subclinical hypothyroidism ดังนั้นในการตรวจ ติดตาม การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอควรจะได้มีการตรวจการทำงานของต่อม ไทรอยด์ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะ ไทรอยด์ ฮอร์โมนต่ำภายหลังการฉายรังสีรักษา