วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 14 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2551

ISSN 0859-2616

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

นายแพทย์ยงยุทธ	คงธนารัตน์	นายกสมาคมฯ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิมล	สุขถมยา	อุปนายก
นาวาอากาศเอกนายแพทย์เกษม	จงศิริวัฒน์	เลขาธิการ
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ปิยะ	ประทีปะเสน	เหรัญญิก
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา	โชติเลอศักดิ์	ผู้ช่วยเหรัญญิก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทน์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์	เอี่ยมวนานนทชัย	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	ประธานฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ชวลิต	เลิศบุษยานุกูล	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ลักษม์	สุขปรีดี	ปฏิคม
นาวาอากาศโทนายแพทย์วัชรวุธ	มะลิกุล	ผู้ช่วยปฏิคม
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ	แดงประเสริฐ	วิเทศสัมพันธ์
รองศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์ประมุข	พรหมรัตนพงศ์	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงสายพิน	ตั้งครัชต์	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย	ครุสันธิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศักดิ์พิศิษฎ์	นวสิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สมคิด	เพ็ญพัธนกุล	กรรมการกลาง
พันเอกนายแพทย์ชนวัธน์	เทศะวิบุล	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์เต็มศักดิ์	พึ่งรัศมี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงธนาทิพย์	ตันติวัฒนะ	กรรมการกลาง
ศาสตราจารย์นายแพทย์ไพรัช	เทพมงคล	กรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงลักษณา	โพชนุกูล	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์นพดล	อัศวเมธา	กรรมการกลาง

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

ที่ปรึกษาปี 2550

1. ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงพิศมัย อร่ามศรี
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา
3. ศาสตราจารย์คลินิคเกียรติคุณแพทย์หญิงสายสงวน อุณหนันทน์
4. นายแพทย์สิริศักดิ์ ภูริพัฒน์
5. ศาสตราจารย์นายแพทย์กวี ทังสุบุตร
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ์ วุฒิพฤกษ์
7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุรีย์ ฐิตะฐาน
8. นายแพทย์พิศิษฐ์ ศิริสุข
9. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงพวงทอง ไกรพิบูลย์
10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภัสสร รัชตะปีติ
11. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา
12. พลอากาศตรีนายแพทย์เอกชัย วิเศษศิริ
13. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพัตรา แสงรุจิ
14. รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)แพทย์หญิงพรศรี คิดชอบ
15. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์โรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ
16. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อนันต์ โทนุสิน

สารสนเทศสำหรับผู้เขียน

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความคิดเห็นทางวิชาการหรือแนวทางการรักษา ศึกษาค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่

2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case Report) ซึ่งเป็นผลงานทางการศึกษาหรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ

3. บทฟื้นฟูทางวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง

4. ปกิณกะ (Miscellary) เป็นบทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ซักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทคัดย่อวารสารที่น่าสนใจ ลักษณะจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาและต้องไม่เคยตีพิมพ์ 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 จะต้องมีเอกสารอ้างอิงสำหรับข้อมูลที่อ้างถึงในบทความนั้น

4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขยกระดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องและเอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

วารสาร

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

วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่ง ให้ใช้ชื่อ นามสกุลเดิม 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

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 14 ฉบับที่ 1 : มกราคม - มิถุนายน 2551 Vol.14 No. 1 January - June 2008

สารบัญ

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านม (Breast-Conserving, Surgery) และการฉายรังสีหลังการผาตัด ในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี 13
พงศธร ศุภอรรถกร

การพัฒนารูปแบบการนัดผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีทางโทรสาร Fax (First Visit First treatment) 19
พงศธร ศุภอรรถกร
ศิริลักษณ์ เงยวิจิตร
กนิษฐา พรมสำลี
สุกัญญา พานิช

Lymphocyte Count in HIV/AIDS Patients with Carcinoma During Radiation Therapy 22
Pathomphorn Siraprapasiri
Tareesap Siraprapasiri
Yongyut Kongthanarat
Piya Pratipasen
Sirima Eursritaanakorn
Jarunee Turapan

Primary Systemic therapy of breast cancer 27
ชัยยุทธ เจริญธรรม

หลักการในการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด 44
วิชาญ หลอวิทยา

การใช้สารกัมมันตรังสีในการรักษาความเจ็บปวดจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก 53
วิมล สุขกมยา

Neoadjuvant chemoradiation followed by Surgery for treatment of esophageal cancer 61
charvalit Lertbutsayanukul

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ (IMRT of Head and Neck Cancer) 75
ชวลิต เลิศบุษยานุกูล

บรรณาธิการแถลง

เนื่องในวโรกาสที่พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวฯ ทรงมีพระชนมายุครบ 80 พรรษา ในวันที่ 5 ธันวาคม พ.ศ. 2550 ถือได้ว่าเป็น ***"วันพ่อแห่งชาติ"*** ของปวงชนชาวไทย พระองค์ทรงได้รับการยกย่องให้เป็นหนึ่งในวีรบุรุษผู้สร้างชาติ ในฐานะที่ทรงเป็นดวงประทีปนำประเทศชาติผ่านพ้นวิกฤตการณ์หลายต่อหลายครั้งในช่วงเวลาที่ผ่านมา ทางสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ได้อัญเชิญพระบรมฉายาลักษณ์ของพระองค์มาเป็นภาพปกของวารสารเพื่อเป็นสิริมงคลแก่วารสารและพวกเราชาวรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ในนามของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ขอน้อมเกล้าน้อมกระหม่อม กราบถวายพระพรชัยมงคลให้องค์พระมหากษัตริย์ของปวงชนชาวไทยทรงพระเกษมสำราญพระชนมายุยิ่งยืนนาน เป็นมิ่งขวัญของปวงชนชาวไทยชั่วกาลนานเทอญ

ด้วยเกล้าด้วยกระหม่อมขอเดชะ

ข้าพระพุทธเจ้า คณะบรรณาธิการ

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านม (Breast-conserving surgery) และการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี

The result of breast cancer treatment with breast - conserving surgery plus post operative radiation in Ubonratchathai cancer center

พงศธร ศุภอรรถกร พบ.วว.รังสีรักษา*

** กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี*

Abstract

From January 2002-December 2004, 19 breast cancer patients in Ubonratchathani cancer center had completed treatment with brast conserving surgery and post operative radiation. The radiation dose was 50 Gy to the whole breast and additional boost to some indicated patients. Median follow up of these patients was 41 months (13-63 months).only one patient had recurrence within the ipsilateral breast. No distant metastasis was found. No patient died in the follow up period. Conclusions breast-conserving surgery plus post operative radiation should be a standard treatment for resectable breast cancer in Ubonratchathani cancer center.

บทคัดย่อ

ได้ศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับการรักษาด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านม (breast - conserving surgery)และฉายรังสีหลังผ่าตัดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 - 2547 เป็นจำนวน 19 ราย ทุกรายได้รับรังสีที่เต้านม 50 Gy เป็น อย่างน้อย ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามการรักษาเท่ากับ 41 เดือน (13 - 63 เดือน) พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีการกำเริบที่เต้านมข้างเดิมไม่พบการกระจายไปอวัยวะอื่นๆ และผู้ป่วยทุกรายมีชีวิตอยู่ในช่วงเวลาที่สามารถติดตามผลการรักษาได้ การรักษามะเร็งเต้านมด้วยวิธีสงวนเต้านม (breast conserving surgery) และฉายรังหลังการผ่าตัดเป็นวิธีที่มีผลการรักษาเท่าเทียมกับการผ่าตัด modified radical mastectomy ดังนั้นจึงควรเป็นวิธีมาตรฐานอย่างหนึ่งในการรักษามะเร็งเต้านมในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีต่อไป

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในสตรีไทยจากสถิติโรคมะเร็งของศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ปี พ.ศ. 2545-2547 มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านม รายใหม่ 192 - 220 ราย/ปี คิดเป็น 11-19% ของผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด[1-4]

การผ่าตัด modified radical mastectomy ถือเป็นการผ่าตัดที่ใช้อย่าง แพร่หลายในการรักษามะเร็งเต้านม แต่เนื่องจากผู้ป่วยต้องสูญเสียเต้านมไป จึงมีการนำการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (breast conserving surgery) มาใช้การรักษาวิธีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการเสริมด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัดทุกรายเพื่อลดการกำเริบเฉพาะที่

จากการศึกษาของ Umberto และคณะ[5] ซึ่งได้เปรียบเทียบผู้ป่วย จำนวน 701 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มผ่าตัด mastectomy และ breast conserving surgery ตามด้วยการฉายรังสี หลังการผ่าตัดโดยติดตามเป็นเวลา 20 ปี ทั้ง 2 กลุ่ม มีโอกาสรอดชีวิตเท่าเทียมกัน

แต่ในประเทศไทย โดยเฉพาะส่วนภูมิภาคยังมีการรักษาด้วยวิธี breast conserving surgery น้อยมากในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่ยังผ่าตัดได้ ส่วนใหญ่ยังเป็นการผ่าตัด modified radical mastectomy แล้วตามด้วยการฉายรังสี, เคมีบำบัดและการบำบัดทางฮอร์โมนแล้วแต่ข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละราย

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ถึง ปี พ.ศ. 2547 มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งมีความประสงค์จะรับการผ่าตัดด้วยวิธี breast conserving surgery การศึกษานี้ได้นำข้อมูลย้อนหลังการรักษาผู้ป่วยทั้ง 19 รายมาวิเคราะห์ผลการรักษา เพื่อนำมาเป็นข้อมูลสำหรับการตัดสินใจเลือกการรักษาสำหรับแพทย์และผู้ป่วยต่อไป

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาย้อนหลัง ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด breast conserving surgery โดยวิธี lumpectomy และ axillary node dissection ตามด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัด

การฉายรังสีหลังการผ่าตัดประกอบด้วยการฉายรังสีทั้งเต้านม (whole breastradiation) 50 Gy $\pm$ การฉายรังสีเพิ่ม (boots) ที่ตำแหน่งเนื้องอกที่ได้รับการผ่าตัดออกอีก 10 Gy ซึ่งการฉายรังสีเพิ่มขึ้นกับการตัดสินใจของรังสีแพทย์ ที่รักษาผู้ป่วยที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองรักแร้ตั้งแต่ 4 ต่อมขึ้นไป จะได้ รับการฉายรังสีที่บริเวณเหนือไหปลาร้าและรักแร้เป็นจำนวน 50 Gy ทุกรายใช้ ปริมาณรังสี 20 Gy/fraction, 5วัน/สัปดาห์ (conventional fractionation) ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ยาเคมีบำบัดจะได้รับยาเคมีบำบัดก่อนทำการฉายรังสี ส่วนฮอร์โมนบำบัดจะได้รับหลังการฉายรังสีครบ

ผลการรักษา

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ถึงปีพ.ศ. 2547 มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี lumpec-tomy และ axillary node dissection ตามด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี จำนวน 19 ราย ลักษณะของผู้ป่วยได้แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะผู้ป่วยและเนื้องอก

ผู้ป่วย			
	อายุ		
	ช่วงอายุ	36 - 61	ปี
	เฉลี่ยอายุ(mean)	44.5	ปี
เนื้องอก			
	ขนาดของเนื้องอก	1 - 5	ซม.
	ค่าเฉลี่ยของขนาด (mean)	2.5	ซม.
ระยะโรค			
	T_1	7	ราย
	T_2	11	ราย
	T_3	1	ราย
	N_0	15	ราย
	N_1	4	ราย
ผลพยาธิ			
	Invasive ductal carcinoma	18	ราย
	Invasive lobular carcinoma	1	ราย
จำนวนต่อมน้ำเหลืองรักแร้ที่พบการกระจายของโรค (positive nodes)			
	0	15	ราย
	1	1	ราย
	2	1	ราย
	5	1	ราย
	18	1	ราย
สภาวะ Hormone - receptor			
	Estrogen - receptor positive	10	ราย
	Estrogen - receptor negative	8	ราย
	ไม่ทราบ	1	ราย
Surgical margin			
	positive	1	ราย
	negative	18	ราย

สามารถติดตามการรักษาได้ตั้งแต่ 13-63 เดือน โดยนับตั้งแต่วันที่ได้รับการวินิจฉัย มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามการรักษา (median follow up) 41 เดือน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการ ผ่าตัด lumpectomy และ axillary node dissection

ผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย ได้รับเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด โดยได้รับสูตร AC 6 ราย,CMF 5 ราย, FEC 2 ราย, FAC 1 ราย, EC 1 ราย, AC → T 1 ราย (A = Adriamycin, C = Cyclophosphamide, M = MTX, F = 5-FU, E = Epirubicin, T = Paclitaxel)

ในส่วนการฉายรังสีหลังผ่าตัดผู้ป่วยทั้ง 19 ราย ได้รับการฉายรังสีด้วยเครื่องโคบอลท์-60 โดยฉายทั้งเต้านม (whole breast) ปริมาณ 50 Gy หลังจากนั้นได้รับการฉายเพิ่มปริมาณรังสีรอบแผลผ่าตัด 10 ราย โดยได้รับปริมาณรังสี 10 Gy จำนวน 9 ราย, 20 Gy จำนวน 1 ราย (ในรายที่ surgical margin positive) ผู้ป่วย 9 ราย ไม่ได้รับการฉายรังสีเพิ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเพิ่มได้รับการฉายรังสีเพิ่มด้วยเครื่องโคบอลท์ -60 ฉายรังสีจากด้านหน้า (anterior field) มีผู้ป่วย 2 ราย ได้รับการฉายรังสีที่บริเวณไหปลาร้าและรักแร้ปริมาณ 50 Gy

จากการติดตามผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยรังสีและเคมีบำบัดมีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีการกำเริบที่เต้านมข้างเดิม แต่เป็นคนละตำแหน่งกับบริเวณเนื้องอกเดิม (tumor bed) ไม่พบผู้ป่วยที่มีการกำเริบที่ตำแหน่งเนื้องอกเดิม (tumor bed) ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดการกระจายไปอวัยวะอื่นๆ (distant metastasis) ในช่วงเวลาที่ติดตามการรักษาเลย

บทวิเคราะห์

ในระยะเวลาที่ผ่านมาการรักษามะเร็งเต้านมด้วยวิธีสงวนเต้านมยังไม่แพร่หลายนักในส่วนภูมิภาคแม้แต่ในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีเอง ซึ่งมีความพร้อมในด้านการให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัดก็ยังมีการรักษาวิธีนี้น้อย อาจเนื่องจากผู้ป่วยมีความกังวลในการรักษาเต้านมไว้

จากการติดตามการรักษาผู้ป่วยทั้ง 19 ราย โดยมีค่ามัธยฐานของการติดตาม (median follow - up) 45 เดือน ได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ คือมีการกำเริบในเต้านมข้างเดียวกันเพียงหนึ่งรายและไม่พบการกระจายไปอวัยวะ อื่นเลย

จากการศึกษาในต่างประเทศที่มีจำนวนผู้ป่วยเป็นจำนวนมากและมีการติดตามเป็นระยะเวลานาน พบว่าการรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัด breast conserving csrgery ด้วยรังสีหลังการผ่าตัด ได้ผลเท่าเทียมกันกับการผ่าตัด Modified radical mastectomy [5,6] แต่การรักษาวิธีนี้ต้องตามด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัดเสมอ จากการศึกษาของ Fisher และคณะพบว่าถ้า ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด lumpectomy อย่างเดียวโดยไม่ฉายรังสีมีการกำเริบใน เต้านมข้างเดียวกันถึง 39.2% แต่ถ้ามีการฉายรังสีร่วมด้วยจะพบโอกาสกำเริบในเต้านมข้างเดียวกันแค่ 14.3% ($P<0.001$)[6]

การรักษาวิธีนี้สมควรได้รับการใช้อย่างแพร่หลายมากยิ่งขึ้นเพราะช่วยลดปมด้อยในการต้องสูญเสียเต้านมไป แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีนี้จะเพิ่มภาระงานในการฉายรังสี จากผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้ง 19 ราย หากได้รับการผ่าตัดด้วย

วิธี modified radical mastectomy จะมีผู้ป่วยเพียงรายเดียว เท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด

ปัจจุบันได้มีเทคโนโลยีในการให้รังสีรักษาใหม่ๆ มารักษาผู้ป่วยหลังการผ่าตัด breast conserving surgery เพื่อลดการได้รับรังสีของเต้านมและลดระยะเวลาในการให้รังสีรักษาให้สั้นลงจากการศึกษาของ NSABP B-06[7] พบว่าการกำเริบของเนื้องอกหลังการผ่าตัด 70 - 80% จะพบในตำแหน่งใกล้กับตำแหน่งเนื้องอกเดิม ดังนั้นจึงมีการพัฒนาการให้รังสีรักษาเฉพาะในตำแหน่งเนื้องอกเดิมที่ได้รับการผ่าตัดออกไปแล้ว (accelerated partial breast irradiation) ซึ่งทำได้หลายวิธี เช่น การใส่แร่ (brachytheray) โดยอุปกรณ์ Mammosite[8] หรือ implantation[9] การฉายรังสี 3 มิติ หรือการฉายรังสีชนิดปรับความเข้ม (IMRT) ซึ่งทั้งหมดนี้จะให้รังสีจำกัดเฉพาะตำแหน่งเนื้องอกเดิมและเนื้อเยื่อใกล้เคียงและสามารถใช้เวลาสั้นลงได้มากแต่การรักษาด้วยวิธีใหม่ๆ นี้ ยังต้องได้รับการพัฒนาศึกษาก่อนจะมีการนำมาใช้ในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีต่อไป

สรุป

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยวิธีการผ่าตัดสงวนเต้านม (breast conserving surgery) และฉายรังสีหลังการผ่าตัด(post operative radiation) เป็นวิธีที่มีผลการรักษาเท่าเทียมกับการผ่าตัด modified radical mastectomy เป็นวิธีที่ควรใช้เป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งเต้านมอย่างหนึ่งในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. หน่วยทะเบียนมะเร็งศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จังหวัดอุบลราชธานี พ.ศ. 2545
2. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จังหวัดอุบลราชธานี พ.ศ. 2546
3. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จังหวัดอุบลราชธานี พ.ศ. 2547
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast - conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227. Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233.
5. Santiago RJ, Wu L, Harris E, et al. Fifteen-year results of breast conserving surgery and definitive irradiation for stage I and I breast carcinoma: the University of Pennsylvania experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:233.

6 Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001;345:1378.

7 Bernard Fisher, *et al.* Reanalysis and Results after 12 Years of Follow-Up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy with Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 1995;333(22):1456-61

8. Astrahan MA, Jozsef G, Streeter OE: Optimization of MammoSite Therapy. Int J Radiat Onc Biol Phys 2004;58(1):220-232.

9. Vicini FA ,et al. :Low dose rate brachytherapy as the sole radiation modality in the management of patients with Early breast cancer treated with breast conserving therapy. International journal of Radiation Oncology ,Biology,Physics, 1997; 38(2) : 301-10.

การพัฒนารูปแบบการนัดผู้ป่วย ที่รับการฉายรังสีทางโทรสาร (Fax)

First visit first treatment

พงศธร ศุภอรรถกร*
พบ.วว.รังสีรักษา

ศิริลักษณ์ เงยวิจิตร**
ประกาศนียบัตรพยาบาลศาสตร์และผดุงครรภ์ชั้นสูง ครุศาสตรมบัณฑิต(เอกบริหารการศึกษา)

กุนิษฐา พรมสำลี **
ประกาศนียบัตรพยาบาลศาสตร์และผดุงครรภ์ชั้นสูง

สุภัญญา พานิช **
*ประกาศนียบัตรพยาบาลศาสตร์และผดุงครรภ์ชั้นสูง * กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี*
*** งานพยาบาลผู้ป่วยนอกรังสีรักษา กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี*

ความเป็นมา

โรคมะเร็งเป็นโรคที่ต้องรักษาเป็นระยะเวลานานผู้ป่วยโรคมะเร็ง นอกจากจะมีความทุกข์ใจตั้งแต่การวินิจฉัยแรกเริ่มแล้วยังต้องรับภาระค่าใช้จ่ายในการเดินทางมารับบริการรักษาหลายๆ ครั้ง ก่อให้เกิดความท้อแท้เบื่อหน่ายต่อการรักษาเพิ่มมากขึ้นศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ได้ให้บริการรังสีรักษาแก่ผู้ป่วยในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่าง แต่เดิมผู้ป่วยจำเป็นต้องเดินทางมาที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี เพื่อให้แพทย์ตรวจและในกรณีที่ไม่อยู่ในภาวะเร่งด่วนต้องทำการนัดฉายรังสีในวันต่อๆ ไปตามคิวทำให้ผู้ป่วยต้องเสียเวลาในการเดินทางอย่างน้อย 2 ครั้ง จึงจะได้รับการรักษาศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ตระหนักถึงปัญหาดังกล่าว จึงได้จัดโครงการนัดผู้ป่วยฉายรังสีทางโทรสาร (Fax) โดยนำความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีมาช่วยให้ลดขั้นตอน การมารับบริการของผู้ป่วยที่มีการส่งตัวผู้ป่วยจากโรงพยาบาลอื่นมารับการรักษาด้วยรังสี ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องเดินทางไป - มาระหว่างโรงพยาบาลในการนัดฉายรังสี ทำให้ลดภาระค่าใช้จ่ายและลดขั้นตอนของการนัดผู้ป่วยฉายรังสีได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อลดขั้นตอนการมารับการรักษาด้วยการฉายรังสี
2. เพื่อลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่รับการรักษาด้วยการฉายรังสี
3. เพื่อพัฒนาระบบการนัดผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยการฉายรังสีของศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี

วิธีการศึกษา

การนัดผู้ป่วยฉายรังสีทางโทรสารเริ่มดำเนินการตั้งแต่มกราคม 2548 โดยศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ได้มีการประชุมร่วมกันกับโรงพยาบาลสรรพสิทธิ-ประสงค์ เพื่อกำหนดแนวทางขั้นตอนและโรคที่ต้องนัดผู้ป่วยฉายรังสีทางโทรสาร ได้แก่ มะเร็งเต้านมหลังผ่าตัดมะเร็งปากมดลูกที่ผ่าตัดไม่ได้ มะเร็งศีรษะและคอหลังผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายหลังผ่าตัด มะเร็งมดลูกหลังผ่าตัด การรับนัดฉายรังสีทางโทรสารโดยมีจุดรับเอกสาร (Fax) ณ งานพยาบาลผู้ป่วยนอกรังสีรักษาซึ่งรับผิดชอบในการประสานงาน ระหว่างหน่วยงาน ต่อมาปี พ.ศ. 2549 ได้มีการขยายแนวทางการบริการ การรับนัดการฉายรังสีทางโทรสารร่วมกับโรงพยาบาลสุรินทร์เพิ่มขึ้น

ขั้นตอนการนัดฉายรังสี

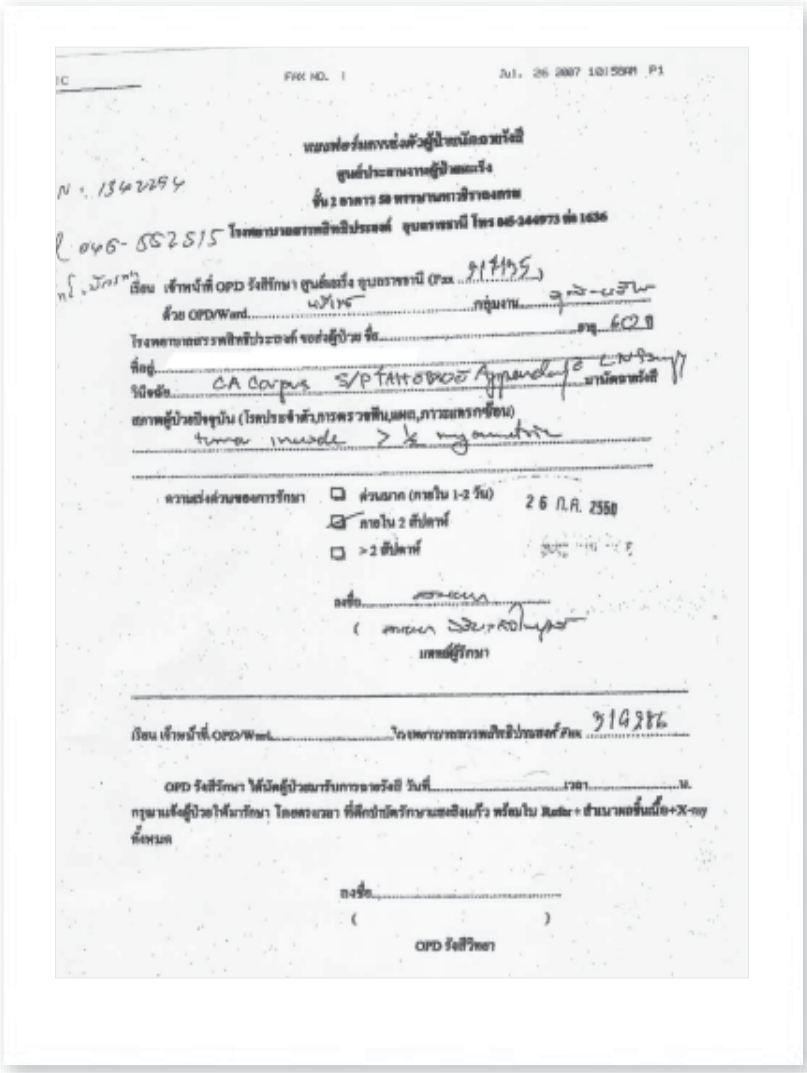
โรงพยาบาลที่ต้องการนัดฉายรังสี จะส่งโทรสารตามแบบฟอร์มที่กำหนดมาที่งานพยาบาลผู้ป่วยนอกรังสีศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ทางงานพยาบาลผู้ป่วยนอกรังสีจะให้วันนัดและตอบกลับไปทางโทรสารโดยใช้แบบฟอร์ม เดิมผู้ป่วยจะนำแบบฟอร์มนั้นมารับการรักษาในวันนัด

ผลการศึกษา

การนัดผู้ป่วยฉายรังสีทางโทรสาร มกราคม 2548 - ธันวาคม 2549 ได้รับการฉายรังสีทางโทรสาร จากโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์จำนวน 327 ราย เป็นโรคมะเร็งปากมดลูก 134 ราย โรคมะเร็งหลังโพรงจมูกและโรคมะเร็งเต้านม จำนวน 29 และ 32 ราย ตามลำดับ โรคมะเร็งอื่นๆ 132 ราย และจากโรงพยาบาลสุรินทร์ จำนวน 40 ราย จากการประเมินความพึงพอใจโดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงาน พบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจ เพราะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีทันทีทำให้ไม่ต้องเสียเวลารอคิว (First visit First treatment) ลดค่าใช้จ่ายในการติดต่อการรักษาที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี เจ้าหน้าที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี มีความพึงพอใจเช่นเดียวกัน เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการดูแลส่งต่อข้อมูลอย่างรวดเร็วและมีการประสานการเตรียมความพร้อมก่อนรักษา เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์มีเครือข่ายการทำงานด้านโรคมะเร็งที่เป็นรูปธรรม มีช่องทางประสานงาน การดูแลผู้ป่วยด้วยความสะดวกรวดเร็ว มีแนวทางปฏิบัติในการเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยก่อนมารับการรักษาด้านการฉายรังสี

สรุป

การนัดผู้ป่วยฉายรังสีทางโทรสารต้องอาศัยความร่วมมือระหว่างศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีและเครือข่ายเพื่อลดขั้นตอนการมารับการฉายรังสี ซึ่งผู้ป่วยได้รับการรักษาครั้งแรกที่มาพบแพทย์โดยไม่ต้องเดินทางมาตรวจ (First visit first treatment) เพื่อนัดฉายรังสีในครั้งต่อไปช่วยลดภาระค่าใช้จ่าย ในการเดินทาง ได้รับการเตรียมก่อนเริ่มรับการรักษา ทำให้ผู้มารับบริการเกิดความพึงพอใจโครงการนี้ ควรมีการขยายการรับนัดการฉายรังสีทางโทรสาร ร่วมกับโรงพยาบาลในเขตความรับผิดชอบต่อไป



FAX NO. 1 Jul. 26 2007 10:55AM P1

ตัวอย่างแบบฟอร์มการนัดผู้ป่วยที่จะรับการฉายรังสีทางโทรสาร

Lymphocyte Count in HIV/AIDS Patients with Carcinoma During Radiation Therapy

Pathomphorn Siraprapasiri[1], Taweesap Siraprapasiri[2], Yongyut Kongthanarat[1], Piya Pratipasen[1], Sirima Eursritaanakorn[1], Jarunee Turapan[1].

1. Rajvithi Hospital, 2. United Nations Population Fund

Background HIV/AIDS-patients who develop carcinoma should receive radiation treatment with the same consideration as other immunocompetent cancer patients. Radiation has effects on bone marrow and compress hematopoiesis. Lymphocyte count is used as a proxy-indicator for CD4 count on immunostatus.

Objectives To determine effect of radiation on the lymphocyte count in HIV-infected carcinoma patients.

Materials & Methods A retrospective descriptive studywas conducted in 23 HIV-infected carcinoma patients was reviewed. All patients received conventional radiation therapy (200 cGy per fraction, 5 fractions per week), with weekly lymphocyte-report during treatment at least 4 week were analyzed. We used paired t-test and repeated - measured ANOVA to determine lymphocyte count at different radiation dose and prognostic factors.

Results Lymphocyte was significantly decreased on higher total radiation dose (p 0.000). The decrease of lymphocyte is significantly associated with age (p 0.033).

Conclusion Conventional radiation to HIV-infected carcinoma patients, older than 40 year-old, was decrease lymphocyte count in this group. We should conduct the study of CD4 count and viral load to determine whether antiretroviral treatment is need.

การศึกษาจำนวนลิมโฟไซด์ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ ระหว่างการฉายรังสี

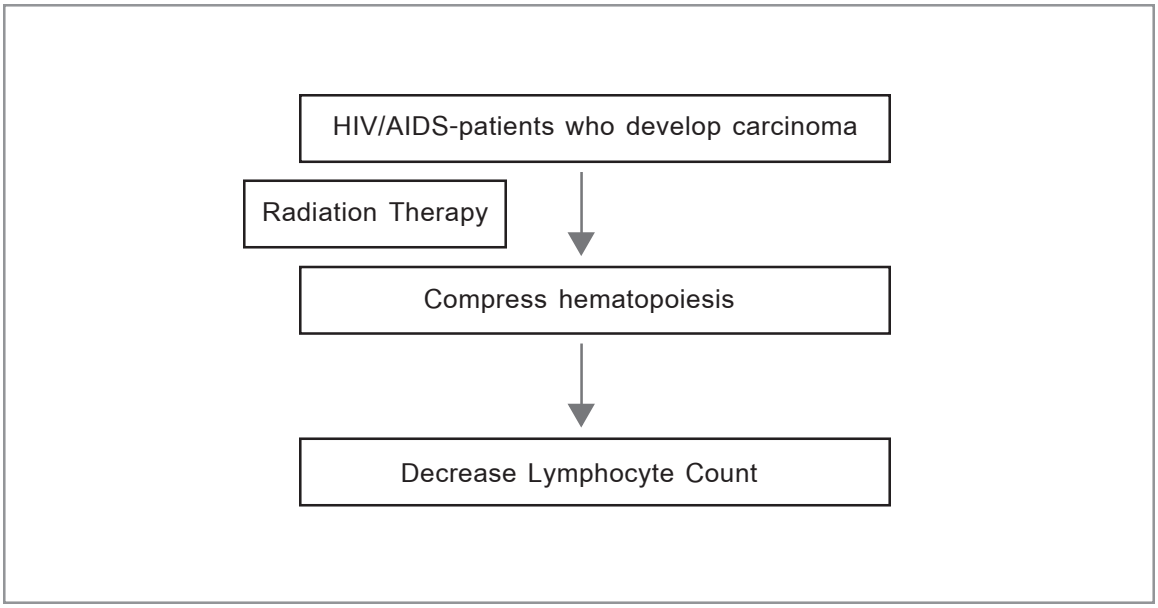
Lymphocyte Count in HIV/AIDS Patients with Carcinoma During Radiation Therapy

แพทย์หญิงปฐมพร ศิรประภาศิริ, นายแพทย์ทวีทรัพย์ ศิรประภาศิริ,
นายแพทย์ยงยุทธ คงธนารัตน์, แพทย์หญิงสิริมา เอื้อศรีธนากร,
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ปิยะ ประทีปะเสน, จารุณี ธุระพันธุ์

บทนำ

การรักษามะเร็งในผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ด้วยการฉายรังสีควรยึดถือตามมาตรฐานเดียวกับที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปกติ โดยคำนึงถึงการกดภูมิคุ้มกันจากการฉายรังสี[1,2] และมีผู้กล่าวว่าความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันที่แสดงโดยผลเลือดนั้น (CD4+count) อาจมีอิทธิพลต่อผลการรักษา[3,4]

จากหลักการที่ว่า เมื่อไขกระดูกที่ได้รับรังสีจะก่อให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดขาวลดลงและในกระบวนการสร้างเม็ดเลือด Hematopoietic stem cells จะเจริญไปเป็น Common lymphoid progenitor และ Common myeloid progenitor โดย Common lymphoid progenitor จะเจริญไปเป็นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซด์ (T-lymphocyte, B-lymphocyte และ Natural killer cells)[5] ซึ่งมีส่วนสำคัญต่อระดับภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ เนื่องจากเม็ดเลือดขาว T-lymphocyte จะเปลี่ยนไปเป็น CD4+T cell และ CD8+ T cell 6



จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการรายงานจำนวนลิมโฟไซต์ในผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอชไอวี เอดส์หรือผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ติดเชื้อที่ได้รับการฉายรังสี การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาขั้นต้น โดยมีสมมติฐานที่ว่าการฉายรังสีรักษามะเร็งในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จะกดการสร้างลิมโฟไซต์

วัตถุประสงค์

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงบรรยาย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Crossectional Study) มีวัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective) คือ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจำนวนลิมโฟไซต์ของผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อ เอชไอ วี/เอดส์ที่ได้รับการฉายรังสีในแต่ละสัปดาห์ตามกลุ่มอายุและตำแหน่งที่ฉายรังสี โดยกำหนดปริมาณรังสีต่อวันเท่ากับ 200 เซนติเกรย์ 5 วันต่อสัปดาห์ (conventional fraction)

วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่าเป็นมะเร็งและได้รับการตรวจเลือดทางภูมิคุ้มกันวิทยาบ่งชี้ว่ามีเชื้อเอชไอวี ที่ลงทะเบียนเข้ารับการฉายรังสีที่โรงพยาบาลราชวิถีระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2534 ถึง 31 ธันวาคม 2549 โดยผู้ป่วยต้องมีรายงานผลการตรวจเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ระหว่างการฉายรังสีสัปดาห์ละ 1 ครั้ง อย่างน้อย 4 สัปดาห์

ทั้งนี้ได้จัดกลุ่มโรคมะเร็งตามกายวิภาคตำแหน่งของการฉายรังสีและผลทางพยาธิวิทยาดังนี้ มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ (ฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ) มะเร็งอวัยวะสืบพันธ์สตรี (ฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน) มะเร็งอื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีหลายตำแหน่งไม่สามารถจัดกลุ่มโรคได้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

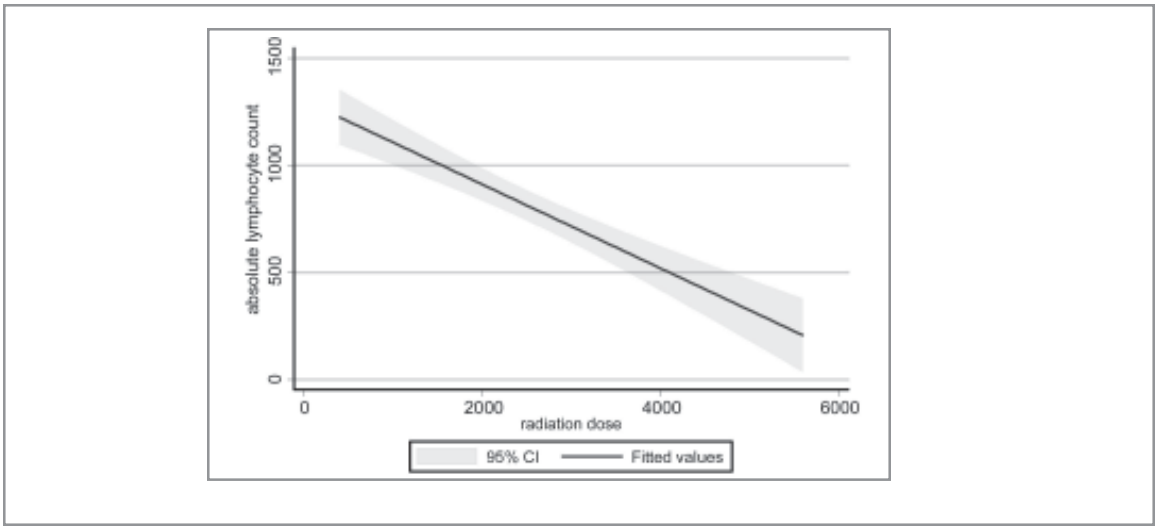
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงจำนวนเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ในแต่ละสัปดาห์ใช้ repeated-measured ANOVA เพื่อควบคุมตัวกวน (Confounder) ซึ่งตัวแปรต่างๆ อาจมีผลกระทบซึ่งกันและกัน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ ที่มีข้อมูลการรักษาครบตรงตามข้อกำหนดจำนวน 23 ราย ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

Table 1: Characteristic of patients

Variables	Numbers of patients (%)
Sex : Male	6 (26.1%)
: Female	17 (73.9%)
Age ;median 37 (27-67)	
: ≤ 40 years	12 (52.2%)
: > 40 years	11 (47.8%)
Site of radiation	
: Head and neck	6 (26.1%)
: Pelvis	11 (47.8%)
: Others	6 (26.1%)



Graph 1. Stata plot of radiation dose and lymphocyte count.

จากการศึกษาพบว่า จำนวนลิมโฟไซต์ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อปริมาณรังสีรวมเพิ่มขึ้น (p 0.000) ดังแสดงในกราฟ 1

โดยการลดลงของลิมโฟไซต์ที่ปริมาณรังสีต่างๆ นั้นสัมพันธ์กับกลุ่มอายุของผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อ เอช ไอ วี/เอดส์ (p 0.033) กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี มีอัตราการลดลงของลิมโฟไซต์สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ของตำแหน่งของการฉายรังสีกับการลดลงของลิมโฟไซต์ (p 0.942) แสดงในตารางที่ 2

Table 2: Generalized linear model

Factors	Coef	Std error	Z	P-value
Dose	-.1907395	.0254349	-7.5	0.000
Age group > 40 year	-152.3611	71.352	-2.14	0.033
Site of radiation	3.56598	49.02492	0.07	0.942
constant	165.7325	165.7325	9.09	0.000

วิจารณ์และสรุป

การฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ด้วยปริมาณรังสีปกติ (conventional radiation therapy) ทำให้จำนวนลิมโฟไซต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อปริมาณรังสีรวมเพิ่มขึ้น โดยอัตราการลดลงของลิมโฟไซต์กลุ่มอายุของผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อ เอช ไอ วี/เอดส์ ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี (p 0.033)

ดังนั้นการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ตาม

มาตรฐานเดียวกับที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปกติอาจก่อให้เกิดผลต่อภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งเสียชีวิตหรือไม่มาตรวจติดตามที่ 6 เดือน หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดยาวนานกว่า 6 เดือนได้รับยาต้านไวรัส (Antiretroviral) อย่างไรก็ตาม งานวิจัยสรุปได้เพียงว่าการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ ด้วยปริมาณรังสีปกติ (conventional radiation therapy) ทำให้จำนวนลิมโฟไซต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อปริมาณรังสีรวมเพิ่มขึ้น โดยไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้จากการกดการสร้างเม็ดเลือดขาวและการได้รับยาต้านไวรัสในระหว่างการฉายรังสีได้

การคำนึงถึงการกดภูมิคุ้มกันระหว่างการฉายรังสีใน ผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ เป็นประเด็นใหม่ที่น่าจะมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ CD4+ T cell (CD4+ count) และจำนวนไวรัส เอช ไอ วี (viral load) ที่ปริมาณรังสีต่างๆ ความถี่ที่เหมาะสม ในการตรวจหาการเปลี่ยนแปลงจำนวน CD4+T cell จำนวนไวรัสเอชไอวีระหว่างและภายหลังการฉายรังสี ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยาต้านไวรัสและเพื่อกำหนดแนวทางการให้รังสีรักษาและความเหมาะสมของการให้ยาต้านไวรัสร่วมกับการฉายรังสีต่อไป

เอกสารอ้างอิง (Reference) ของโครงการวิจัย

1. Robinson W3rd. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in HIV-infected women. Semin Oncol 2000;27:463-470.
2. Donahue BR, Cooper JS. Malignant neoplasms associated with the acquired immunodeficiency syndrome. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., eds. Principle and practice of radiation oncology,4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins;2004.
3. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. Cancer 1993; 71:402-6.
4. Lomalisa P, Smith T, Guidozzi F. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical cancer in South Africa. Gynecol Oncol 2000;77:460-3.

Primary systemic therapy of breast cancer

นายแพทย์ ชัยยุทธ เจริญธรรม
หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การรักษามะเร็งเต้านมโดยทั่วไปประกอบด้วยการรักษาเฉพาะที่ (local therapy) ซึ่งได้แก่ การผ่าตัดและรังสีรักษาและการรักษาที่มีผลทั่วร่าง (systemic therapy) ซึ่งมักหมายถึงการรักษาด้วยการใช้ยาชนิดต่างๆ อาทิเช่น ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน หรือ targeted - therapy เช่น monoclonal anti-HER-2 antibody (trastuzumab) เป็นต้น จากประสิทธิภาพของ systemic therapy ที่เป็นการรักษาหลักและเป็นการรักษามาตรฐานของโรคมะเร็งในระยะแพร่กระจายไปแล้วที่ได้ผลดี ยาเหล่านี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในระยะที่โรคยังไม่แพร่กระจาย ไปที่อื่นแต่เป็นก้อนมะเร็งเต้านมที่มีขนาดใหญ่หรือมีการลุกลามมากที่ผิวหนังหรือผนังทรวงอกและหรือบริเวณข้างเคียงที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ตั้งแต่แรกเริ่มเมื่อได้รับการวินิจฉัยซึ่งไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือไม่สามารถควบคุมโรคได้ดีพอด้วยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว เช่น inflammatory breast cancer หรือ locally advanced inoperable breast cancer ซึ่งในปัจจุบันมีแนวโน้มของการใช้ยาเหล่านี้กันมากขึ้นเรื่อยๆ ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มที่ผ่าตัดได้ (operable breast cancer) ในที่นี้เรียกว่า Primary systemic therapy (PST) หรือ neoadjuvant therapy หรือ preoperative (systemic) therapy ซึ่งจุดมุ่งหมายสำคัญและมีหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจนที่สุดคือการให้ PST เพื่อทำให้ก้อนมะเร็งที่เต้านมจากที่ต้องทำ mastectomy ให้มีขนาดที่เล็กลงจนสามารถทำ breast conserving surgery (BCT) ซึ่งในทางทฤษฎีแล้วการให้ PST ยังมีข้อที่น่าจะได้เปรียบกว่าการให้ยาหลังผ่าตัด (systemic adjuvant therapy) อยู่หลายประการ อาทิเช่น

- การให้ primary systemic therapy ตั้งแต่แรกจะช่วยขจัดโรคมะเร็ง ที่อาจมีการแพร่กระจายไปที่อื่นๆ ของร่างกายอย่างซ่อนเร้น (micrometastases) ตั้งแต่แรกและช่วยลดการกระตุ้นการเจริญของรอยโรคมะเร็งที่ซ่อนเร้นที่อื่นๆ หลังจากที่ primary tumor ถูกตัดออก เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าหลังการผ่าตัดเอา primary tumor ออกไปจะพบว่า occult micrometastases ที่มีจะถูกกระตุ้นให้เจริญมากขึ้นผ่านขบวนการ angiogenesis เป็นต้น [1,2]

- การให้ primary systemic therapy จะเป็นตัวทดสอบความไวของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ให้ที่เลือกว่าดีและเหมาะสมที่สุดแล้วแก่ผู้ป่วยและหากพบว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาสูตรแรกที่ให้ก็มีโอกาสที่จะได้รับยาสูตรใหม่ที่อาจจะได้ผลต่อการรักษาที่ดีขึ้นได้ ในขณะที่การให้ยาหลังการผ่าตัด จะไม่มีโอกาสที่จะบอกได้เลยว่ายาที่ให้จะได้ผลดีแน่กับผู้ป่วยจนกว่าจะมีโรคกลับเป็นซ้ำตามมาในภายหลัง

ซึ่งข้อได้เปรียบในทางทฤษฎีทั้ง 2 ประการข้างต้น น่าจะทำให้การรอดชีวิตของผู้ป่วยและการปลอดโรคกำเริบ มะเร็งที่กลับเป็นซ้ำลดลงจากการรักษาด้วย PST ได้ดีกว่าการให้ adjuvant therapy แต่ ผลการศึกษาเท่าที่มีมายังไม่มีหลักฐานมาสนับสนุน ในขณะที่ปัจจุบันมี การศึกษาเซลล์มะเร็งที่ลงลึกไปถึงระดับของหน่วยพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่จำเพาะกับเซลล์มะเร็ง ซึ่งการให้การรักษาด้วย PST เป็นโอกาสที่จะได้ตรวจเอาชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยหลังการรักษามาดูการเปลี่ยนแปลงของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องของเซลล์มะเร็งเป็นระยะและข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวจะช่วยพัฒนาผลการรักษาโรคมะเร็งให้ดียิ่งขึ้นในอนาคต

การศึกษาที่เปรียบเทียบ Primary systemic therapy กับ Adjuvant chemotherapy

มีการศึกษาที่เป็น phase III มากกมายที่เปรียบเทียบการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดกับการให้ยาสูตรเดียวกันหลังการผ่าตัด โดยการศึกษาส่วนใหญ่ เหล่านี้มี primary end point คือ overall survival (OS) และ disease free survival (DFS) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : การศึกษาที่เปรียบเทียบ PST กับ Adjuvant chemotherapy

Study	n	Chemotherapy	cRR%	pCR%	DFS benefit	OS benefit
NSABP-B18 [3]	1523	AC	80	13	No	No
EORTC 10902 [4]	698	FEC	49	4	No	No
Gianni et al. [5]	1355	AT->CMF	78	23	No	No
Mauriac et al. [6]	272	EMV/MTV	81	NA	No	No
Scholl et al. [7]	414	FAC	85	NA	No	No
Makris et al. [8]	309	MM + Tam	84	10	No	No

การศึกษา NSABP B-18[3] เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดโดยเปรียบเทียบการให้ยา doxorubicin และ cyclophosphamide (AC) 4 cycles ที่ให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy มี clinical response rate (cRR), clinical complete response (cCR), complete pathogic response (pCR) 80%, 36% และ 13% ตามลำดับ ส่วนอัตราการทำ breast conserving therapy (BCT) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy สูงกว่ากลุ่มที่ได้ adjuvant therapy อย่างมีนัยสำคัญ (67% เทียบกับ 60%, p=.002) และเมื่อติดตามการศึกษาไปนาน 9 ปี ก็ยังไม่พบความแตกต่างของ DFS และ OS ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่ local recurrence ของผู้ป่วยที่ต้องได้เคมีบำบัดจึงจะสามารถทำ BCT ได้พบสูงกว่าผู้ป่วยที่สามารถทำ BCT ได้ตั้งแต่แรกก่อนให้เคมีบำบัด (15% เทียบกับ 7%) ที่สำคัญยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant therapy จนมี pCR มีพยากรณ์โรคที่ดี

ที่สุด โดยพบว่าทั้ง 5-year DFS (p=0.0005) และ OS (p=0.0008) ดีที่สุดเมื่อเทียบกับผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มอื่น

การศึกษาของ EORTC 10902[4] ที่เปรียบเทียบการให้ยา 5-FU,epirubicin และ cyclophosphamide (FEC) 4 cycles ให้ก่อนหรือหลังการผ่าตัดผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy มี clinical response rate (cRR), clinical complete response (cCR), complete pathogic response (pCR) 49%, 7% และ 4% ตามลำดับ และไม่พบความแตกต่างของ DFS และ OS ของ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ข้อสังเกตุที่พบเช่นเดียวกับการ ศึกษา NSABP B-18 คือผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant therapy จนมี pCR มีพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด โดยมี ทั้ง DFS และ OS ที่ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นและการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ต้องให้ neoadjuvant therapy จึงจะทำ BCT ตามมาได้ พบว่ามี OS ต่ำกว่า ผู้ป่วยที่พิจารณาว่าสามารถทำ BCT ได้ตั้งแต่แรก ก่อนการให้เคมีบำบัด (hazard ratio 2.53, p=0.04)

การศึกษาของ Gianni และคณะ[5] เปรียบเทียบการรักษา 3 อย่างด้วย 1) adjuvant doxorubicin ตามมาด้วย CMF, 2) adjuvant doxorubicin และ paclitaxel ตามด้วย CMF หรือ 3) neoadjuvant doxorubicin และ paclitaxel ตามด้วย CMF พบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant therapy มี pCR 23% และเป็นกลุ่มที่ได้ทำ BCT สูงกว่ากลุ่มอื่น ส่วน DFS และ OS ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่แตกต่างกัน

ทั้งนี้ยังมีหลายการศึกษาขนาดเล็กที่ใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่แตกต่าง กันออกไปและได้ข้อสรุปจากการศึกษาที่ตรงกันว่าการให้ neoadjuvant therapy ไม่ได้ช่วยเพิ่ม OS [6-8] จากรายงาน meta-analysis ที่วิเคราะห์ เปรียบเทียบ neoadjuvant กับการให้ adjuvant therapy จาก [9] รายงานการศึกษาพบว่า pCR มีความแตกต่างกันมากโดยที่ [6] การศึกษาที่พบว่า BCT สูง กว่าในกลุ่มที่ได้ PST ส่วน DFS และ OS ของผู้ป่วยทั้งหมดที่วิเคราะห์ไม่มีความแตกต่างกัน [9]

การศึกษาที่เปรียบเทียบ neoadjuvant chemotherapy regimens

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษา PST ได้จากการเอาสูตรมาตรฐานที่ใช้ใน adjuvant therapy ซึ่งจะเป็น anthracyclines-based regimens และต่อมามีการใช้ยาในกลุ่ม taxanes เข้ามาร่วมซึ่งการศึกษาการให้ PST ก็มีการศึกษาที่นำเอายาในกลุ่ม taxanes มาใช้ทั้งแบบ sequential หรือ combination regimen ร่วมไปกับ anthracyclines-based regimens ดังแสดงในตารางที่ 2

■ **ตารางที่ 2 : การศึกษาที่เปรียบเทียบ neoadjuvant chemotherapy regimens**

Study	n	Chemotherapy	pCR%	p-value
NSABP B-27[10]	2411	ACx4 vs	14	<.001
		ACx4->Dx4	26	
ECTO [5]	451	ATx4->CMFx4	23	NA
Aberdeen[11]	162	CVAP x 8 vs	15	.06
		CVAP x 4 -> D x 4	31	
GEPAR-DUO[13]	913	ACx4 -> D x 4	22	<.001
		2wAD x 4	11	
ACCOG[14]	632	AC x6 vs	24	.61
		AD x 6	21	
AGO[15]	631	2wE x3 -> 2wT x 3 vs	18	.03
		ET x 4	10	
MDACC[16]	258	3wT x 4 -> FAC x 4 vs	14	<.01
		wT x 12 -> FAC x 4	29	

การศึกษา NSABP B-27[10] เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดที่เปรียบเทียบ neoadjuvant anthracycline regimen กับ neoadjuvant anthracycline-taxane regimen โดยการศึกษานี้เปรียบเทียบ 3 สูตร neoadjuvant regimens คือ 1)AC 4 cycles, 2)AC 4 cycles ตามด้วย docetaxel 4 cycles และ 3) neoadjuvant AC 4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด แล้วตามด้วย adjuvant docetaxel 4 cycles ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ neoadjuvant docetaxel ร่วมไปด้วยมี cRR (91% เทียบกับ 85%, p<0.001), cCR (64% เทียบกับ 40%, p<0.001) และ pCR (26% เทียบกับ 14%, p<.001) สูงกว่าการรักษาผู้ป่วยอีก 2 กลุ่มที่ได้ neoadjuvant AC แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการทำ BCT ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม และไม่พบความแตกต่างของ OS และ DFS จากการให้ neoadjuvant docetaxel เทียบกับการรักษาด้วย neoadjuvant AC และไม่พบความแตกต่างของ OS และ DFS จากการให้ neoadjuvant docetaxel เทียบกับการรักษาด้วย adjuvant docetaxel ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมี cPR หลังจากที่ได้ AC จะมี DFS ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 0.71,p=0.007) หากได้ docetaxel ร่วมไปด้วยในช่วง neoadjuvant therapy และพบว่าผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant therapy จนมี pCR มีพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด ไม่ว่าจะได้สูตรยาใดก็ตาม (hazard ratio 0.33, p<0.0001)

การศึกษา Aberdeen Trial[11] เป็นอีกการศึกษาหนึ่งที่ให้ cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin และ prednisone (CVAP) ไปก่อน 4 cycles ก่อนการผ่าตัดแล้วประเมินผลการตอบสนอง โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาจะถูกสุ่มไปให้การรักษาต่อด้วยยาสูตรเดิมอีก 4 cycles หรือเปลี่ยนไปให้ docetaxel 4 cycles ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา จะเปลี่ยนไปให้การรักษาต่อด้วย docetaxel 4 cycles ผลการศึกษาพบว่าหลังจากที่ให้ CVAP ไป 4 cycles มี overall

response rate 66% (14% CR, 52% PR) ซึ่งผู้ป่วยที่ตอบสนองดีกลุ่มนี้เมื่อถูกสุ่มไปให้ docetaxel ต่อ 4 cycles จะมีผลการรักษาที่ดีกว่า โดยพบว่า response rate (85% เทียบกับ 64%, p=.03), pCR (31% เทียบกับ 15%, p=.06), 5-year DFS (90% เทียบกับ 72%, p=.04), 5-year OS (97% เทียบกับ 78%, p=.04) และอัตราการทำ BCT (67% เทียบกับ 48%, p=.01) ดีกว่าการให้ยาสูตรเดิมที่เป็น CVAP ต่อไปอีก 4 cycles ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ CVAP 4 cycles แรกและเปลี่ยนให้ docetaxel ต่อ 4 cycles พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาใหม่ได้ 47% (11% CR, 36% PR)

การศึกษาจากประเทศเยอรมัน (German Pre-operative Adriamycin and Docetaxel Study III, GEPARTRIO)[12] ศึกษาการให้ neoadjuvant docetaxel, doxorubicin และ cyclophosphamide (TAC) ไปก่อน 2 cycles แล้วประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการทำ breast ultrasound โดยให้ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีที่มีขนาดก้อนลดลง $\geq$ 50% จากการทำ breast ultrasound จะถูกสุ่มไปให้การรักษาต่อด้วยยาสูตรเดิมอีก 4 หรือ 6 cycles ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ TAC 2 cycles แรกจะถูกสุ่มไปให้การรักษาต่อด้วยยาสูตร TAC ต่ออีก 4 cycles หรือเปลี่ยนไปให้สูตรยา vinorelbine และ capecitabine (NX) อีก 4 cycles ผลการศึกษาพบว่า การตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษา TAC 2 cycles แรกจะเป็นตัวพยากรณ์โอกาสโยรวมที่ผู้ป่วยจะมี pCR จากการรักษาที่ให้ตามมา โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา TAC 2 cycles แรก (early responder) พบ pCR ตามมาได้ 21%- 24% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา TAC 2 cycles แรกพบ pCR ตามมาได้เพียง 5%- 6% โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา TAC 2 cycles แรกแล้วสุ่มไปให้ยาสูตร TAC เดิมอีก 4 หรือ 6 cycles พบ pCR ตามมาที่ใกล้เคียงกันคือ 21% และ 23.5% ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ TAC 2 cycles แรกและถูกสุ่มไปให้ยาสูตร TAC ต่ออีก 4 cycles หรือให้สูตรยา vinorelbine และ capecitabine (NX) อีก 4 cycles พบ pCR ตามมาได้ใกล้เคียงกัน คือ 5% และ 6% ตามลำดับ ซึ่งสรุปได้ว่ากลุ่มที่ตอบสนองดีแต่แรก (early responder) การให้สูตรยาเดิม (TAC) ต่ออีก 4 หรือ 6 cycles ได้ผลการรักษาที่ไม่ต่างกันส่วน กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแรก (early nonresponder) พบว่าผลการรักษาโดยรวมแย่กว่าและการให้การรักษาต่อด้วยยาสูตรเดิม (TAC ต่ออีก 4 cycles) หรือเปลี่ยนไปให้สูตรยาใหม่ (NX อีก 4 cycles) ได้ผลการรักษาที่ไม่ต่างกันอีก การศึกษาหนึ่งก่อนหน้านี้ของ German Preoperative Adriamycin and Docetaxel study II (GEPAR-DUO)[13] ศึกษาการให้ neoadjuvant doxorubicin ร่วมกับ docetaxel ทุก 2 สัปดาห์ (dose-dense AD) 4 cycles เทียบกับการให้ doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide (AC) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles ตามด้วย docetaxel ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles (sequential AC->D) พบว่าการให้แบบ sequential AC->D ได้ผลการรักษาที่ดีกว่า โดยพบว่า response rate (85% เทียบกับ 75%, p<.001), pCR (22% เทียบกับ 11%, p<.001) และอัตราการทำ BCT (75% เทียบกับ 66%, p<.005) ที่ดีกว่าการให้ยาสูตรที่เป็น dose-dense AD

การศึกษา Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group (ACCOG)[14] ศึกษาการให้ neoadjuvant doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide

(AC) ทุก 3 สัปดาห์ 6 cycles เทียบกับการให้ doxorubicin ร่วมกับ docetaxel (AD) ทุก 3 สัปดาห์ 6 cycles พบว่าผลการรักษาทั้ง 2 สูตรไม่แตกต่างกัน โดยพบว่า response rate (61% เทียบกับ 70%), pCR (24% เทียบกับ 21%) และอัตราการทำ BCT (20% เทียบกับ 20%)

การศึกษา Arbeitsgemeinschaft Gastro-enterologische Onkologie (AGO)[15] ศึกษาการให้ neoadjuvant dose-dense epirubicin ทุก 2 สัปดาห์ 3 cycles ตามด้วย dose-dense paclitaxel ทุก 2 สัปดาห์ 3 cycles เทียบกับ การให้ epirubicin ร่วมกับ paclitaxel (ET) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles ผลการศึกษาพบว่าการให้ sequential dose-dense epirubicin ตามด้วย paclitaxel เหนือกว่า โดย พบว่า pCR (18% เทียบกับ 10%, p=.03) และอัตรา การทำ BCT (66% เทียบกับ 55%, p=.016) ที่ดีกว่าการให้ยาแบบ combination

การศึกษาของ Green และคณะ[16] จาก M.D. Anderson Cancer Center ศึกษาการให้ neoadjuvant paclitaxel เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้ weekly paclitaxel เทียบกับ 3-week paclitaxel ตามด้วย 5-FU, doxorubicin และ cyclophosphamide (FAC) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles ผลการศึกษาพบว่าการให้ weekly paclitaxel ได้ผลการรักษาที่เหนือกว่า โดยพบว่า pCR (28% เทียบกับ 16%, p=.02) และอัตราการทำ BCT (p=.05) ที่ดีกว่าการให้ยา paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์

ผลสรุปโดยรวมจากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นพบว่า การให้สูตรยา anthracyclines ร่วมกับ taxanes ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้ anthracycline-based regimen อย่างเดียวและการให้ยาร่วมกันแบบ sequential regimen จะได้ผลดีกว่าแบบ combination regimen แต่ทั้งนี้ก็อาจจะเป็นผลจากปริมาณ ยาเคมีบำบัดยาที่ให้ทั้งหมดของการให้แบบ sequential regimen สูงกว่าและ ระยะเวลาที่ให้การรักษาโดยรวมที่นานกว่าการให้แบบ combination regimen ก็เป็นได้

Pathologic complete response (pCR) และ clinical complete response (cCR) มักถูกใช้เป็นตัววัดประสิทธิภาพในการรักษาด้วย neoadju-vant therapy ผลการศึกษาเท่าที่มีมาพบว่า clinical complete response พบได้โดยประมาณ 60% - 90% ในขณะที่ pCR พบได้ตั้งแต่ 3% - 30%[17] แต่ทั้งนี้แต่ละการศึกษาอาจให้นิยามของ pCR ในการศึกษาที่แตกต่างกันบางการศึกษาใช้ no residual invasive cancer ในก้อน primary tumor ในขณะที่บางการศึกษาจะนิยามครอบคลุมไปถึงการที่ไม่พบ invasive cancer ที่ axillary node ด้วยและไม่พบ residual noninvasive cancer ในก้อน primary tumor ซึ่งในปัจจุบันที่เป็นที่ยอมรับกันของนิยาม pCR ได้แก่ no residual invasive and noninvasive cancer ในก้อน primary tumor และ axillary node[18] แม้ว่า pCR จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคโดยรวม แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ อาทิ เช่น บางการศึกษาที่พบว่าสูตรยาที่ทำให้มี pCR ที่เพิ่มขึ้นไม่ได้สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยได้เพิ่มขึ้นตามมาเสมอไป[10] และผู้ป่วยที่พบว่ามี pCR แล้วก็ยังพบว่าโรคกลับเป็นซ้ำได้เช่นกัน

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Predictive factor ที่สัมพันธ์กับ pCR จะเป็นตัวช่วยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่สำคัญว่าผู้ป่วยมีโอกาสมากหรือน้อยแค่ไหนต่อการรักษาที่ให้และควรจะเลือกใช้การรักษาใดที่จะให้ผลการรักษาจะมี pCR ที่สูงที่สุด แม้ว่า pcR จะยังมีข้อจำกัดในการพยากรณ์โรคอยู่ก็ตาม จากการศึกษาพบว่ามีหลายปัจจัยที่เป็น predictive factor ที่สัมพันธ์กับ pCR ที่สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติ

Hormone receptor กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด:

การศึกษาพบว่า hormone receptor status เป็นปัจจัยพยากรณ์การ ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและสัมพันธ์กับ โอกาสที่ได้ผลการรักษาจนได้ pCR ตามมา ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Buzdar และคณะ[19] ที่ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยกว่า 1700 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรต่างๆ กัน พบว่า ผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมที่ ER-negative มี pCR โดยเฉลี่ย 24% ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ ER-positive ที่พบ pCR ได้โดยเฉลี่ยเพียง 8% ($p<0.001$) โดยไม่ขึ้นกับสูตรยาที่ใช้ยังมีการศึกษา prospective อีกมากมายที่พบตรงกันว่า pCR ของผู้ป่วยที่มี hormone receptor negative พบได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มี hormone receptor positive[20-22] ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: Hormone receptor กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

Chemotherapy	n	pCR%	
		ER-negative	ER-positive
MDACC[19]			
FAC x3	532	15	1
FAC x 4	78	29	6
T x4	81	7	6
3wT x 4 -> FAC x 4	127	31	6
wT x 12 -> FAC x 4	128	55	15
AD x 4	72	16	7
total	1018	21	5
ECTO[5]: AT -> CMF	451	42	12
NSABP B-27 [10]			
AC x 4	1533	14	6
AC x 4 -> D x 4	722	23	14
Celleoni et al.[20]	399	33	8
Ring et al. [21]	435	22	8
Gianni et al. [22]			
AT x 3 -> wT x 12	89	23	8

Pathogic characteristics กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด:

การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant therapy พบว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมชนิด invasive lobular carcinoma จะพบ pCR จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้น้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด invasive ductal carcinoma (3% เทียบกับ 15%, $p<0.001$) แต่ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วย invasive lobular carcinoma พบว่ามี ER-positive ได้มากกว่า invasive ductal carcinoma (92% เทียบกับ 62%, $p<0.001$) และเมื่อวิเคราะห์โดยจำแนกเอาปัจจัยของ hormone receptor ออกไปแล้วยังคงพบว่า invasive lobular carcinoma เป็นปัจจัยการพยากรณ์อิสระต่อการตอบสนองต่อการรักษา[23] ทั้งนี้ยังพบว่า pathologic characteristics อื่นๆ เช่น poor differentiation, high nuclear grade, high proliferative index ก็เป็นตัวพยากรณ์ว่าจะการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งที่ well differentiated, low grade และ low index of proliferation[24]

Molecular subtypes กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด:

การศึกษาของ Sorlie และ Perou[25,26] ได้จำแนกมะเร็งเต้านมตาม gene expression profile ออกเป็น 5 ชนิดย่อย ได้แก่ luminal A, luminal B, basal-like, normal-like และ HER-2 positive subtype โดยพบว่าผู้ป่วยที่ จำแนกตาม molecular subtypes นี้มีพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันชัดเจน โดยกลุ่มที่มี basal-like subtype (ซึ่งมักจะเป็น ER-negative, HER-2 negative) และกลุ่มที่ HER-2 positive subtype (ที่มักมี HER-2 amplified และ ER-negative) จะเป็น 2 กลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด โดยมี relapse-free survival และ overall survival ที่สั้นที่สุด ในขณะที่กลุ่ม luminal-type (ซึ่งมักจะเป็น ER-positive) มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า การศึกษาของ Rouzier และคณะ[27] ได้ศึกษาถึง molecular subtype ชนิดต่างๆ เหล่านี้กับ chemotherapy sensitivity โดยทำการศึกษาถึง gene expression profile ของผู้ป่วย 82 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant paclitaxel ตามด้วย FAC ผลการศึกษาพบ pCR ได้สูงสุด 45% ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น basal-like subtype และ HER-2 positive subtype ส่วนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมที่เป็น luminal subtype พบ pCR จากการรักษาดังกล่าวได้เพียง 6% ผลการศึกษานี้ช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยที่มี ER-negative ซึ่งมักจะพบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น basal-like และ HER-2 positive subtype จะไวต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่าแต่การพยากรณ์โรคโดยรวมในระยะยาวกลับแย่กว่า

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วย neoadjuvant therapy เป็นโอกาสที่จะได้ชิ้นเนื้อจากก้อนมะเร็งมาศึกษาดูการเปลี่ยนแปลงของ gene expression, biomarker ต่างๆ ว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร และสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างไร จากการศึกษาระยะแรกพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ global gene expression หลังจากการรักษา[28] และมีการศึกษาที่รายงานต่อมาที่พยายามหาความ สัมพันธ์ของ

specific gene profile กับการตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งน่าจะเป็นวิธีการใหม่ที่จะนำมาเป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าปัจจัยอื่นที่มีใช้มาก่อน[29-32] แต่เนื่องจากการศึกษาเหล่านี้ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนน้อยซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากพอจะได้ผลเป็นที่ประจักษ์และน่าเชื่อถือที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้ 9jvwx

การศึกษา neoadjuvant chemotherapy สำหรับ HER-2 positive breast cancer

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณ 15%-25% ที่มี human epidermal growth factor (HER-2) overexpression ซึ่งการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression ด้วย trastuzumab (humanized receptor antibody directed against HER-2) ร่วมกับการให้เคมีบำบัดได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าการใช้เคมีบำบัดอย่างเดียวกันเพียงอย่างเดียวและยังมีผลการศึกษาที่ใช้ adjuvant trastuzumab ร่วมไปกับยาเคมีบำบัดเสริมสำหรับมะเร็งเต้านมระยะที่ยังไม่แพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression ที่ได้ผลดีนำมาสู่การศึกษาที่ใช้ neoadjuvant trastuazumab ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะที่ยังไม่แพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression ซึ่งมีการศึกษา phase III ที่รายงานโดย Buzdar และคณะ[33] ที่เปรียบเทียบ neoadjuvant paclitaxel เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ตามด้วย 5-FU, epirubicin และ cyclophosphamide (FEC) ทุก 3 สัปดาห์ 4 cycles กับการให้ trastuzumab สัปดาห์ละครั้ง 24 สัปดาห์ร่วมไปเคมีบำบัดสูตรเดียวกัน การศึกษานี้ต้องยุติก่อนกำหนดหลังจากที่มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาไปแล้ว 42 รายจากทั้งหมดที่วางแผนไว้ 164 ราย เมื่อการวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่ากลุ่มที่ได้ trastuzumab มีผลการรักษาเหนือกว่า โดยพบ pCR (65% เทียบกับ 26%, p=.016) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญส่วนอัตราการทำ BCT ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (57% เทียบกับ 53%) ในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิด congestive heart failure ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัด และมีผู้ป่วย 5 รายและ 7 รายที่มี ejection fraction ลดลง > 10% จากกลุ่มที่ได้เคมีบำบัดอย่างเดียวและกลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัดตามลำดับ ในขณะนี้ยังไม่สามารถกล่าวได้ว่าการรักษาตามแบบที่ให้ในการศึกษานี้จะสามารถนำมาใช้ได้กับในการรักษามะเร็งเต้านมระยะที่ยังไม่แพร่กระจายที่มี HER-2 overexpression และยังไม่มีข้อมูลว่าการให้การรักษาด้วย neoadjuvant trastuzumab จะได้ผลในการรักษาที่แตกต่างกับการให้ adjuvant trastuzumab ที่มีข้อมูลที่มากกว่าและน่าเชื่อถือกว่า

Preoperative hormonal therapy

การศึกษาส่วนใหญ่ของ PST มักจะเป็นการศึกษาการให้เคมีบำบัดและมักจะมีรายงานออกมาที่สอดคล้องกันว่ามะเร็งเต้านมที่มี ER positive และหรือ PR positive จะตอบสนองต่อเคมีบำบัดได้ต่ำกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่ ER และหรือ PR negative และมีโอกาสที่จะตอบสนองจนได้ pCR ที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม การรักษาผู้ป่วยที่สูงอายุหรือไม่แข็งแรงพอที่จะรับยาเคมีบำบัดและมี ER positive และหรือ PR positive การรักษาด้วยการให้ preoperative hormonal therapy จึงดูจะเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยโดย tamoxifen ที่มีใช้กันมานานได้ถูกศึกษาในการรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่มี locally advanced disease หรือไม่เหมาะต่อการผ่าตัด

การศึกษาของอิตาลี GRETA trial[34] เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ที่มีมะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดได้โดยสุ่มให้การรักษาด้วย primary tamoxifen หรือให้การรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วยการให้ adjuvant tamoxifen ผลการศึกษาพบว่าไม่พบความแตกต่างของ breast cancer survival และ overall survival ของการรักษาทั้ง 2 แบบ แต่พบ local recurrence ได้มากกว่า ในกลุ่มที่ได้ primary tamoxifen เพียงอย่างเดียว

ในขณะที่การศึกษาโดย Semiglazov และคณะ[35] เป็นการเปรียบเทียบ neoadjuvant chemotherapy ด้วย doxorubicin และ paclitaxel (AT) 4 cycles เทียบกับการให้ pre-operative hormonal therapy ด้วย anastrozole หรือ exemestane แก่ผู้ป่วยที่มี ER-positive ผลการศึกษาพบว่าผลการรักษา ทั้ง 2 อย่างไม่แตกต่างกัน โดยพบ cRR (76% vs. 79%), mammographic response rate (62% vs. 67%) และ pCR rate (7% vs. 5%) ซึ่งเป็นการศึกษาหนึ่งที่สนับสนุนการใช้ neo-adjuvant hormonal therapy แก่ผู้ป่วยที่มี ER positive

Neoadjuvant Tamoxifen Versus Aromatase Inhibitors

การรักษาผู้หญิงที่หมดประจำเดือนที่มีมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่าการใช้ aromatase inhibitors (AIs) เหนือกว่า tamoxifen โดยพบระยะเวลาปลอดโรคกำเริบที่นานกว่าและยังมีข้อมูลการศึกษามากมายที่ใช้ adjuvant AIs ก็พบเหนือกว่าการรักษาด้วย adjuvant tamoxifen โดยลดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้เพิ่มขึ้น ได้มีการศึกษาที่ใช้ AIs (anastrozole, letrozole, exemestane) เปรียบเทียบกับ tamoxifen ในการรักษาผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 : Neoadjuvant Tamoxifen Versus Aromatase Inhibitors

Study	n	Treatment	ORR%	BCT%
Eiermann et al. [37]	337	Letroxole vs	55	45
		Tam	36	35
Smith et al. [36]	330	Anastrozole	37	46
		Tamoxifen	36	22
		Anastrozole + tam	39	26
Semiglazov et al. [39]	151	Exemestane	76	37
		Tamoxifen	40	20

การศึกษา The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) study ที่รายงานโดย Smith และคณะ[36] เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือนก่อนการผ่าตัดด้วย anastrozole หรือ tamoxifen หรือให้ทั้ง 2 อย่างด้วยกันในการรักษาผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มี ER/PR-positive ผลการศึกษาพบว่า cRR ของการ รักษาทั้ง 3 อย่างใกล้เคียงกันเรียงตามลำดับดังนี้ 37% anastrozole, 36% tamoxifen และ 39% ในกลุ่มที่ให้ทั้ง 2 อย่างด้วยกันและพบว่าผู้ป่วยที่ต้องทำ mastectomy ก่อนการรักษา พบว่าหลังการให้ anastrozole สามารถทำ BCT ตามมาได้สูงกว่ากลุ่มที่ได้การรักษาด้วย tamoxifen (46% เทียบกับ 22%, p = .03)

การศึกษา P024 เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาเป็นระยะเวลา 4 เดือนก่อนการผ่าตัดด้วย letrozole หรือ tamoxifen ในการรักษาผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มี ER/PR-positive ที่ไม่สามารถทำ BCT ผลการศึกษาพบว่า letrozole เหนือกว่า tamoxifen ทั้ง response rate (60% เทียบกับ 41%; p = .004) และอัตราการทำ BCT ตามมา (41% vs. 36%; p = .036)[37,38]

การศึกษาที่เปรียบเทียบ neoadjuvant exemestane กับ tamoxifen เป็นเวลา 3 เดือน ก็พบเช่นกันว่าได้ผลการรักษาด้วย exemestane มี cRR (76% and 37%) และ BCT rate (40% and 20%) (p < .05) ที่เหนือกว่า tamoxifen [39]

ข้อมูลจากการศึกษาที่เปรียบเทียบ AIs กับ tamoxifen ที่มีมาชี้แนะว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งเต้านมที่มี HER-2 ร่วมด้วยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย AIs ได้ดีกว่า tamoxifen แต่เป็นข้อมูลที่ได้จากวิเคราะห์ผลของผู้ป่วยกลุ่มย่อยใน การศึกษาที่มีทั้ง ER-positive และ HER-2-positive ที่พบเป็นส่วนน้อยของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา โดยการศึกษา IMPACT ที่กล่าวข้างต้นมีผู้ป่วยเพียง 34 รายจากทั้งหมด 239 ราย (14%) ที่มี HER-2 positive ร่วมกับ ER positive และพบ objective responses จากการรักษาด้วย anastrozole ได้ 7 จาก 12 ราย (58%) ส่วน objective responses จากการรักษาด้วย tamoxifen พบ 2 จาก 9 ราย (22%) (p = .18)[36]

ส่วนการศึกษา P024 study มีผู้ป่วย 36 ราย จากทั้งหมด 337 รายที่มี HER-1/2 และ ER positive และพบว่าผู้ป่วย 15 ราย จาก 17 (88%) ในกลุ่มที่ได้ letrozole ที่ตอบสนองต่อการรักษาและมีผู้ป่วย 4 ราย จาก 19 รายที่ตอบสนองต่อการรักษา (21%) ที่ได้ tamoxifen โดยมี odds ratio for response 28 ($p = .0004$)[38]

โดยสรุป preoperative AIs เหนือกว่าการใช้ tamoxifen โดยมี cRR ที่สูงกว่านำมาสู่การทำ BCT ตามมาได้มากกว่า ซึ่งการรักษาโดยทั่วไปด้วย preoperative hormonal therapy จะเห็นผลการรักษาช้าและต้องการระยะเวลาการรักษาที่นานอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ซึ่งการให้การรักษานานขึ้นกว่านี้อาจทำให้ได้ cRR ที่สูงขึ้น การรักษาด้วยวิธีนี้โดยเฉพาะการใช้ AIs จึงอาจพิจารณาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี endocrine responsive ที่ไม่เหมาะต่อการ รักษาด้วยเคมีบำบัดโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีโอกาส พบว่าเป็นมะเร็งเต้านมที่มี endocrine responsive ได้บ่อยและมักจะมีโรคร่วมอื่นๆ ที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้

บทสรุป : ข้อแนะนำการใช้ primary systemic therapy for breast cancer

ข้อมูลจากการศึกษาที่มียังไม่สามารถสรุปอย่างชัดเจนได้ว่า primary systemic therapy ชนิดใดที่จะจัดว่าเป็นการรักษาที่มาตรฐานและดีที่สุด ซึ่งการเลือกใช้ primary systemic therapy ชนิดใดในปัจจุบันยังคงอาศัยปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่ได้จากตรวจชิ้นเนื้อเพื่อตรวจหา hormone receptor และ HER-2 เป็นสำคัญการให้ PST มีการใช้กันมากขึ้นเรื่อยๆ เพื่อจะช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะทำ BCT ได้มากขึ้นและยังติดตามการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดได้ดีกว่าแต่ไม่ได้เพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ดีไปกว่าการให้ adjuvant therapy ข้อมูลจากการศึกษาถึงปัจจุบันยังคงสนับสนุนการใช้ทั้ง anthracyclines และ taxanes ร่วมกันในการ รักษาแก่ผู้ป่วยทั่วไปสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER-2 positive การใช้ Trastuzumab พร้อมไปกับ anthracyclines ที่ดูเหมือนว่าจะได้ pCR ที่สูงมาก แต่ก็ยังต้องการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อมาสนับสนุนทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสูตรยานี้และยังไม่มีข้อมูลว่าการให้ neoadjuvant trastuzumab จะดีไปกว่าการให้ adjuvant trastuzumab ส่วนการให้ preoperative hormonal therapy โดยทั่วไปพบว่ามี pCR ที่ต่ำมากแต่อาจจะเป็นทางเลือกในการรักษาแก่ผู้ป่วยที่มี hormone receptor positive ที่ไม่เหมาะต่อการให้เคมีบำบัดแล้วเท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่มีลักษณะจำเพาะที่มีทั้ง ER/PR/HER-2 negative (triple negative) ซึ่งพบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นกลุ่มที่มีความน่าสนใจมากกลุ่มหนึ่ง ซึ่งจากการศึกษาการจำแนกมะเร็งเต้านมตาม gene expression profile พบว่า molecular subtypes ที่เป็น basal-like subtype มักจะมีลักษณะของ phenotype แบบ ER/PR/HER-2 negative (triple negative) ซึ่งการรักษาผู้ป่วยหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้คงจะเหลือทางเลือกของ primary systemic therapy ด้วยการให้เคมีบำบัดเป็นหลักและมักจะเป็นกลุ่มที่ดูเหมือนว่าจะตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัดทุกชนิดที่ให้โดยพบว่ามี pCR ได้สูงมากกว่ากลุ่มอื่นแต่มีพยากรณ์โรคโดยรวมที่ไม่ดี [27]

การศึกษายังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี gene expression profile แบบ basal-like subtype ที่มี positive staining for basal-cell (myoepithelial) cytokeratins (CKs) 5/6 และ 17 แล้วและมักจะมี ER/PR/HER-2 negative (triple negative) แต่กลับมี p53 protein expression, epithelial growth factor receptor (EGFR หรือ HER-1) overexpression และ c-KIT expression ได้มากกว่ากลุ่มอื่นและยังพบว่ามี DNA-repair defects ที่พบคล้ายกับมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เป็น BRCA1-related cancers อีกด้วย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีลักษณะคล้าย BRCA1-associated breast cancers ตอบสนองดีมากต่อการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อ interstrand cross-links เช่น bifunctional alkylating agent ได้แก่ mitomycin-C และ platinum drugs เป็นต้น[40] ซึ่งการศึกษาต่อไปจะมีการ ใช้ยาที่จำเพาะต่อการเปลี่ยนแปลงของ molecular profiles อาทิเช่น EGFR-directed antibodies หรือ tyrosine kinase inhibiotors และการใช้เคมีบำบัด กลุ่ม platinums มาศึกษาในผู้ป่วยที่มี triple negative phenotype ที่ต้องติดตามผลการศึกษาต่อไปการศึกษาต่อไปในอนาคตจะช่วยเพิ่มข้อมูลที่จะใช้เลือกผู้ป่วยและสูตรยาที่เหมาะสมต่อการรักษาให้ได้ผลในการรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Fisher B, Gunduz N, Coyle J et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. Cancer Res 1989;49:1996-2001
2. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med 1995;1:149-153.
3. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997;15:2483-2493.
4. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001;19:4224-4237.
5. Gianni L, Baselga L, Eiermann W et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res 2005;11: 8715-8721.
6. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). Ann Oncol 1999;10:47-52.

7. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. Eur J Cancer 1994;30A:645-652.
8. Makris A, Powles TJ, Ashley SE et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 1998;9:1179-1184.
9. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188-194.
10. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. J Clin Oncol 2006;24:2019-2027.
11. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. Clin Breast Cancer 2002;3(suppl 2):S69-S74.
12. von Minckwitz G,Blohmer JU, Loehr A et al. Comparison of docetaxel/doxorubicin/ cyclophosphamide (TAC) versus vinorelbine capecitabine (NX) in patients non-responding to 2 cycles of neoadjuvant TAC chemotherapy-first results of the phase III GEPARTRIO-Study by the German Breast Group. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005, San Antonio, Texas, December 8-12, 2005
13. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005;23:2676-2685.
14. Evans TR, Yellowlees A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer : an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2005;23:2988-2995.
15. Untch M, Konecny G, Ditsch N et al. Dose-dense sequential epirubicinpaclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:133a.

16. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 2005;23:5983-5992.
17. Jones RL, Smith IE.Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response.Lancet Oncol 2006;7:869-74.
18. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006;24:1940-9.
19. Buzdar A, Valero V, Theriault R et al. Pathologic complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. San Antonio Breast Cancer Symposium 2003, San Antonio, Texas, December 3-6, 2003.
20. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 2004;10: 6622-6628.
21. Ring AE, Smith IE, Ashley S et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer 2004;91:2012-2017.
22. Gianni L, Zambetti M, Clark K et al. Gene expression profiles of paraffin embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:501a.
23. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005;23:41-48.
24. Hanrahan EO, Hennessy BT, Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials.Expert Opin Pharmacother 2005;6:1477-91.
25. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers.Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:9212-7.
26. S?rlie T, Perou CM, Tibshirani R, Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:10869-74.

27. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;11(16):5678-85.
28. Buchholz TA, Stivers DN, Stec J, et al.Global gene expression changes during neoadjuvant chemotherapy for human breast cancer. Cancer J 2002;8:461-8.
29. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al.Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. Lancet 2003;362:362-9.
30. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al.Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer.J Clin Oncol 2004;22:2284-93.
31. Iwao-Koizumi K, Matoba R, Ueno N, et al. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. J Clin Oncol 2005;23:422-31.
32. Thuerigen O, Schneeweiss A, Toedt G, et al.Gene expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer. J Clin Oncol 2006 Apr 20;24(12):1839-45.
33. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:3676-3685.
34. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 2003;14:414-20.
35. Semiglazov VF, Ivanov VG, Ziltzova EK et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with ER positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:519a.
36. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrazole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrazole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-5116.
37. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527-1532.

38. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine chemotherapy than tamoxifen for erbB-1-and/or erbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001;19:3808-3816.
39. Semiglazov VF, Kletsel AE, Semiglazov VV et al. Exemestane versus tamoxifen as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER positive breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). Proc Am Soc Clin Oncol 2005;24:530a.
40. Cleator S, Heller W, Coombes RC.Triple-negative breast cancer: therapeutic options. Lancet Oncolol 2007;8(3):235-44.

หลักการในการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

รศ.นพ.วิชาญ หล่อวิทยา
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดก็เพื่อจะให้มีผลต่อเซลล์มะเร็งมากขึ้น และในขณะเดียวกันผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติก็ไม่ควรจะมากเกินไป นิยมใช้ในมะเร็งหลายชนิด เหตุผลที่ต้องใช้การรักษาแบบนี้

1. เพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่
2. เพื่อลดอัตราการกระจายของโรคมะเร็ง
3. เพื่อเพิ่มอัตราการอยู่รอด

กลไกและปฏิกิริยาของการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

Steel[1] ได้อธิบายกลไกของการให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดไว้ 4 ข้อ คือ

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

การทำงานของยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาที่แตกต่างกัน

รังสีรักษาและยาเคมีบำบัดจะมีผลต่อมะเร็งต่างกัน คือ รังสีรักษาจะช่วยทำลายมะเร็งบริเวณที่มีก้อนขนาดใหญ่ หรือบริเวณที่ยาเข้าได้ไม่ดี เช่น บริเวณระบบประสาทส่วนกลางเป็นต้น ส่วนยาเคมีบำบัดจะช่วยทำลายมะเร็งที่กระจายไปส่วนอื่นของร่างกาย ในทางคลินิคมีหลายโรคที่เป็นตัวอย่างของการ ใช้รังสี รักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดแบบนี้ เช่น Wilm's tumor, Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, Acute lymphocytic leukemia, Small cell lung cancer เป็นต้น

ผลข้างเคียงที่แตกต่างหรือคล้ายคลึงกันระหว่างยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

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

ร่วมกับยา Bleomycin อาจทำให้เกิดผลเสียต่อปอด, การให้รังสีรักษาในช่องท้องก็ต้องระมัดระวังไม่ให้บริเวณไต ถ้ามีการใช้ยา Cisplatinเป็นต้น

การเพิ่มผลของการตอบสนองในก้อนมะเร็ง

ปกติแล้วคำว่า Enhancement หมายถึงการที่ผลของการให้รังสีรักษาควบกับยาเคมีบำบัดมีผลต่อก้อนมะเร็งหรือเนื้อเยื่อปกติมากว่าการให้รังสีหรือยาเคมีบำบัดอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว สามารถให้คำอธิบายง่ายๆ ดังนี้คือ

Synergism เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น 2+1 = 4

Additive เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น 2+1 = 3

Subadditive เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น 2+1 = 2.5

Interference เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น 2+1 = 1.5

Antagonism เป็นตัวอย่างของ

Enhancement เช่น 2+1 = 0.5

ยาเคมีบำบัดหรือสารเคมีบางอย่างอาจจะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีรักษาและรังสีรักษาก็อาจทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อยาเคมีบำบัดมากขึ้น ยาเคมีบำบัดหรือสารเคมีที่ว่านี้ อาจจะไม่มีผลฆ่าเซลล์โดยตรง เช่น misonidazole ฯลฯ หรือ อาจเป็นยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งด้วย เช่น Hydroxyurea, 5-FU, Bleomycin, Cisplatin, Mitomycin C ฯลฯ ซึ่งยาหรือสารเคมีเหล่านี้จะไปเปลี่ยนลักษณะของเซลล์ Survival curve หรือเปลี่ยนแปลงความสามารถของเซลล์ในการซ่อมแซมตัวเอง (Repair damage) หลังจากถูกเซลล์มะเร็งได้รับรังสียาเคมีบำบัดบางตัวมีฤทธิ์คล้ายๆ รังสีรักษาคือทำให้เกิด ความเสียหายต่อ DNA เช่น Cisplatin ซึ่งจะไปเพิ่ม จำนวนของ DNA strand break ที่เกิดจากรังสีรักษา โดย Cisplatin ไปเปลี่ยน Single strand break (SSB) ของ DNA จากรังสีรักษาให้เป็น Double strand bread (DSB) ทำให้ผลในการฆ่าเซลล์ดีขึ้น ดังนั้นวิธีการให้ยาเคมีบำบัดหรือสารเคมีร่วมกับรังสีรักษา จึงมีความสำคัญว่าจะให้ก่อน,หลังหรือระหว่างฉายรังสี

การป้องกันผลข้างเคียงในเนื้อเยื่อปกติ

การป้องกันผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติมียาบางตัวเช่น Amifostine[2] สามารถใช้ในการป้องกัน ผลข้างเคียงของรังสีรักษาหรือยาเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติ เช่นใช้ในการป้องกันการทำลายต่อมน้ำลายของรังสีรักษา หรือใช้ในการป้องกันผลข้างเคียงต่อไตของยากลุ่ม cisplatin เป็นต้น

Radiosensitizer ที่ดีและสมบูรณ์แบบ

โดยทฤษฎีแล้วสารที่จะช่วยเพิ่มผลรังสีรักษาควรจะมีผลโดยตรงต่อเซลล์มะเร็ง แต่ไม่มีผลต่อเซลล์ปกติและสารเหล่านี้ควรจะสามารถเข้าไปในก้อนมะเร็งได้ดีในเวลาที่เหมาะสมที่จะทำลายเซลล์มะเร็งพร้อมกับรังสี ยาเคมีบำบัดหลายชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกันในการเป็น Sensitizer เช่น

1. การทำลาย DNA ตั้งแต่เริ่มต้นก็น่าจะช่วยให้ผลของรังสีรักษาดีขึ้น เช่น ยาเคมีบำบัดพวก Halogenated pyrimidines[3]
2. ยาเคมีบำบัดที่สามารถไปขัดขวางการซ่อมแซมของ DNA ที่โดนทำลาย โดยรังสีรักษา เช่น ยาในกลุ่ม Platinum[4]
3. เนื่องจากเซลล์มีความไวต่อรังสีไม่เท่ากัน แล้วแต่ว่าอยู่ในระยะไหนของ cell cycle ในช่วงที่ได้รับรังสีในเซลล์

มะเร็งในมนุษย์ช่วง G2M เป็นระยะที่มีความไวต่อรังสีสูงสุด ดังนั้นยาที่สามารถยับยั้งให้เซลล์อยู่ในระยะ G2M ได้มากก็น่าจะทำให้เกิดการฆ่าเซลล์ได้มาก ยาในกลุ่มนี้มีตัวอย่างเช่น กลุ่มTaxanes[5]

กลไกปฏิกิริยาของการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

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

มีการอธิบายหลายอย่างเกี่ยวกับกลไกของปฏิกิริยาระหว่างยาเคมีบำบัดกับรังสีรักษา คือ

- การเปลี่ยนแปลง Slope ของ Dose response curve
- การลดหรือหยุดการซ่อมแซมของเซลล์ที่มี Sublethal damage (SLD) หรือ potentially lethal damage (PLD) จากการศึกษาพบว่ามียาหลายตัว เช่น Cisplatin, Doxorubicin, Topoisomerase I inhibitor (Irinotecan) สามารถ ยับยั้งการซ่อมแซมเซลล์ที่มี Potentially lethal damage ที่เกิดจากรังสี
- เกิดการเปลี่ยนแปลง Kinetics ของเซลล์ ทำให้เซลล์อยู่ในระยะที่ไวต่อรังสีมากขึ้น โดยทั่วไปรังสีรักษาจะได้ผลดีต่อเซลล์ที่อยู่ในระยะ Mitotic phase และระยะเริ่มต้นของ S-phase ยาเคมีบำบัดหลายตัวเช่น 5-FU, Methotrexate, Vinca alkaloids และ Bleomycin ซึ่งเมื่อใช้ร่วมกับรังสีรักษาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ Kinetics ของเซลล์ ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจน เช่น ในการใช้ยา Hydroxyurea ในมะเร็งปากมดลูก โดยที่ Hydroxyurea จะฆ่าเซลล์ในระยะ S-phase ทำให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์แบบ Synchronization และเกิดการยับยั้งการเคลื่อนของระยะ S/G1 ของเซลล์ทำให้เซลล์ส่วนมากเข้ามาอยู่ในระยะ M phase ซึ่งเป็นระยะที่ไวต่อรังสี
- เกิดการลดขนาดของก้อนมะเร็ง ทำให้เลือดเข้าไปเลี้ยงที่อยู่ลึกๆ เซลล์ได้ดีขึ้นทำให้มี Re-oxygenation ช่วยเพิ่มความไวของเซลล์ต่อรังสีและยาเคมีบำบัด
- การใช้ยาเคมีบำบัดที่มีผลโดยตรงต่อ Hypoxic cell พบว่า Mitomycin C และ Cisplatin สามารถทำให้เกิดผลของรังสีเพิ่มขึ้นในเซลล์ที่ขาดออกซิเจน ซึ่งจะเห็นได้ว่า Cisplatin, Mitomycin C เป็นยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ร่วมกับรังสีรักษา มีรายงานจาก Meta-analysis โดยใช้ Hypoxic cell radiosensitizers เช่น Nimorazole ซึ่งอาจจะสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดในมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งแถวหู คอ จมูก[6] และยังพบว่ายาเคมีบำบัดที่เป็น Bioreductive agents เช่น Mitomycin C, Porfiromycin, Tirapazamine เป็นสารซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์ซึ่งขาดออกซิเจนมีความไวต่อรังสีมากขึ้น ยาเคมีบำบัดเหล่านี้ได้มีการใช้กับผู้ป่วยร่วมกับรังสีรักษาได้ผลดี เช่นรายงานจาก Lorvidhaya และคณะ[7] ในมะเร็งปากมดลูก
- การเปลี่ยนแปลงของการเกิด Apoptosis

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

bicin, Etoposide, 5-FU, Taxanes และรังสีรักษา เซลล์ก็จะตายได้ โดยการเกิด Apoptosis ในขณะเดียวกันถ้าไม่มี p53 หรือมีความผิดปกติของ p53 ก็อาจจะทำให้เซลล์เกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาได้

ตารางที่ 1 ยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยร่วมกับรังสีรักษา

ยาเคมีบำบัด	กลไกการทำงาน	กลไกในการเพิ่มผลรังสี	ชนิดของมะเร็งที่ใช้บ่อย	ผลข้างเคียงที่สำคัญ
5-Fluorouracil	รวมกับ Thymidylate Synthetase ขัดขวางการสังเคราะห์ DNA	ขัดขวางการซ่อมแซม SLD	- มะเร็งทางเดินอาหาร - มะเร็ง หู คอ จมูก - มะเร็งปากมดลูก - ฯลฯ	- **ท้องร่วง** - กดไขกระดูก - mucositis
Cisplatin Carboplatin, Oxaliplatin	มี Crosslink กับ DNA bases ทำให้มีผลขัดขวางการสังเคราะห์ DNA	ขัดขวางการซ่อมแซม PLD และ SLD	- มะเร็งหู คอ จมูก - มะเร็งปากมดลูก - มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ - มะเร็งปอด - ฯลฯ	- ไต - คลื่นไส้, อาเจียน - ประสาทส่วนปลาย
Mitomycin C	มี Corsslink กับ DNA bases ทำให้มีผลขัดขวางการสังเคราะห์ DNA	เพิ่มความไวของรังสีในเซลล์ซึ่งขาดออกซิเจน	- มะเร็งแถว Anus - มะเร็ง Vulvar - ฯลฯ	- กดไขกระดูก
Hydroxyurea	ขัดขวาง Ribo nucleotide reductase ระหว่างที่มีการสังเคราะห์ DNA	เพิ่มการฆ่าเซลล์ในระยะ S-phase ซึ่งเป็นระยะที่ดื้อต่อรังสี	- มะเร็งหู คอ จมูก - มะเร็งปากมดลูก - ฯลฯ	- กดไขกระดูก
Taxane	ขัดขวางไม่ให้ Microtubule ทำหน้าที่ได้ในระหว่าง InterphaseและMitosis	ทำให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์เข้าระยะ G2/M ซึ่งเป็นระยะที่ไวต่อรังสี	- มะเร็งเต้านม - มะเร็งหู คอ จมูก - มะเร็งปอด - มะเร็งปากมดลูก - ฯลฯ	- กดไขกระดูก - ประส่วนปลาย
Camptothecin (Topotecan, Irinotecan)	ขัดขวาง Topoisomerase I ระหว่างที่มีการสังเคราะห์ DNA	ขัดขวางการซ่อมแซม SLD และ PLD และช่วยเพิ่มผลของรังสีโดยทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบApoptosis	- มะเร็งลำไส้ - ฯลฯ	- กดไขกระดูก - ท้องร่วง

การให้รังสีรักษากับยาเคมีบำบัดร่วมกันจะขึ้นอยู่กับหลายองค์ประกอบ เช่น

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

1. ชนิดของมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติ

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

2. ชนิดของยาเคมีบำบัด

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

3. ขนาดของยาเคมีบำบัด, วิธีการให้และระยะเวลาที่ให้ร่วมกับรังสี

โดยทั่วไปผลต่อเนื้อเยื่อปกติและมะเร็งจะเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณของยาเคมีบำบัดและบางครั้งนอกจากเพิ่มความเข้มข้นแล้ว อาจจะต้องใช้เวลาเพิ่มขึ้นด้วย ในการให้รังสีร่วมกับยา 5-FU ผลการเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา 5-FU และระยะเวลาที่ให้โดยที่การเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีจะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อได้รับยาติดต่อกันนานๆ (continuous infusion) มากกว่าการให้ครั้งเดียวแบบ Bolus

4. ปริมาณและวิธีการให้รังสี

ปริมาณรังสียิ่งมากผลข้างเคียงก็มากขึ้น วิธีการให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก็มีอิทธิพลทำให้เกิดผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน

สรุปแล้วเป้าหมายของการใช้รังสีร่วมกับยาคือ ทำให้มีผลการรักษาที่ดีขึ้น ผลข้างเคียงไม่ควรจะมากขึ้นตามทฤษฎีแล้วการเพิ่มประสิทธิภาพของรังสีที่เกิดควรเป็นชนิดที่รวมผลของรังสีกับยาเคมีบำบัดด้วยกัน (Supraadditive) ในก้อนมะเร็ง แต่ไม่เกิดในเนื้อเยื่อปกติ แต่ในทางปฏิบัติแล้วจะเกิดแบบดังกล่าวได้ยาก

Molecular targeted agents ร่วมกับรังสีรักษา

ในปัจจุบันมีสิ่งใหม่ๆ เกิดขึ้นมากมายที่อาจจะมาช่วยให้การให้รังสีรักษาได้ผลดีขึ้นในการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยไม่มีผลต่อเนื้อเยื่อปกติตัวอย่าง เช่น

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

เปลี่ยนแปลงไป อาจจะทำให้มะเร็งโตได้เร็วขึ้น ดังนั้นการใช้ P53 ในการรักษาแบบใหม่ "gene therapy" จึงได้รับความสนใจ[8]

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

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

4. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าก้อนมะเร็งต้องการเลือดมาหล่อเลี้ยง ดังนั้นการสร้างหลอดเลือดใหม่เข้าไปยังก้อนมะเร็งจึงมีความสำคัญ VEGF receptor ที่ถูกยับยั้งโดยสารตัวใหม่ร่วมกับรังสีรักษาจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นในหลอดทดลอง[11] จึงเริ่มมีการทดลองใช้ในทางคลินิกมากขึ้น

วิธีการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

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

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

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

มีการใช้วิธีนี้ใน Small cell lung cancer และโรคอื่นๆ บ้าง แต่ไม่นิยมใช้ในสมัยนี้

ผลต่อเนื้อเยื่อปกติจากการให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

โดยทั่วไปเราทราบกันดีอยู่ว่าการให้ปริมาณรังสีเพิ่มขึ้นจะทำให้ผลต่อเนื้อเยื่อปกติเพิ่มขึ้น และขณะเดียวกันการเปลี่ยนวิธีการให้รังสีรักษาก็มีส่วนเหมือนกัน เช่น

- Hypofractionation ทำให้ผลข้างเคียงระยะหลังๆ เพิ่มมากขึ้น

- Hyperfractionation ทำให้ผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันเพิ่มขึ้น แต่ผลข้างเคียงระยะหลังๆ ไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลง

การเพิ่มปริมาณรังสีโดยรวม ทำให้เพิ่มผลข้างเคียงทั้งระยะเฉียบพลันและระยะหลังเพิ่มขึ้น

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ถ้าให้พร้อมๆกันโดยเฉพาะวิธี Bolus จะพบว่ามีการเพิ่มของผลข้างเคียงเฉียบพลัน จากพวก Proliferative tissue มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบ infusion ตลอดเวลา เช่น 5-FU infusion หรือแบบรับประทานตลอดการฉายแสง เช่น Capecitabine โดยจะพบว่าผลข้างเคียงเฉียบพลันจะไม่รุนแรงมากและอาจทำให้รังสีรักษามีผลต่อก้อนมะเร็งมากขึ้น

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

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

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

ไต ทำให้เกิด Tubular damage ซึ่งอาจจะเกิดจากยาพวก Cisplatin, Carmustine, Methotrexate ที่ปริมาณสูงๆ

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

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

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

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

วิธีทำให้ผลข้างเคียงของการให้ยาเคมีบำบัดควบกับรังสีรักษาลดลง

การที่จะให้ผลข้างเคียงลดลงสามารถทำได้หลายวิธี เช่น

รังสีรักษา
- ไม่ควรให้รังสีรักษาบริเวณกว้างเกินไป ถ้าเป็นไปได้ควรให้รังสีรักษาเฉพาะในบริเวณที่เป็นก้อนมะเร็งที่เห็นชัดเจนอาจจะไม่จำเป็นต้องรวมบริเวณ Subclinical disease

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

เมื่อจำเป็นต้องให้รังสีบริเวณฉายอวัยวะสำคัญการให้ยาเคมีบำบัดก็ต้องระวังเพราะอาจจะออกฤทธิ์ในบริเวณนั้นด้วย เช่น

Vincristine ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณประสาทส่วนปลาย

Anthracycline ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณหัวใจ

Cisplatin ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณไต

Bleomycin ไม่ควรใช้เมื่อให้รังสีบริเวณปอด

โดยทั่วไปเมื่อมีการคิดวิธีใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด รังสีรักษา มักจะคงที่หรืออาจจะลดปริมาณรังสีลงเล็กน้อย แต่ปริมาณของยาเคมีบำบัดจะเปลี่ยนไป เช่น Cisplatin, Carboplatin จากทุกๆ 3 อาทิตย์ มาเป็นทุกอาทิตย์ โดยลดขนาดของ ยาลง การศึกษาแรกๆ ในการรักษามะเร็ง โดยใช้ยาเคมีบำบัดควบกับรังสีรักษา อาจจะต้องใช้วิธีเพิ่มปริมาณยาขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งผู้ป่วยมีผลข้างเคียงมากก็จะหยุด (Escalating dose method) แล้วค่อยมาหาปริมาณยาที่สมควรจะใช้โดยมีผลข้างเคียงไม่มากนัก เช่นในการศึกษาการใช้ยา Capecitabine ควบกับรังสีรักษาในมะเร็งลำไส้ส่วนปลายในประเทศไทย[12]

เอกสารอ้างอิง

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

การใช้สารกัมมันตรังสีในการรักษาความเจ็บปวดจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก

พญ.วิมล สุขถมยา
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูกพบได้มาก ถึงประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งแพร่กระจายมาจากมะเร็งเต้านม, มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งปอดมากที่สุด สิ่งที่เป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยเหล่านี้ คือ อาการเจ็บปวด ซึ่งมักจะเป็นการเจ็บปวดที่รุนแรงมาก ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วยได้มากที่สุด และมักจะมีรอยโรคหลายๆแห่งด้วย เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องใช้ยาประเภท narcotic analgesic เป็นเวลานาน ทำให้คุณภาพชีวิตไม่ดี หน้าที่ของแพทย์ผู้รักษาจะต้องหาวิธีการบรรเทาความเจ็บปวดให้ได้ผลดีที่สุด เพื่อบรรเทาอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วย

การรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือฮอร์โมน อาจจะไม่ช่วยในการลดอาการปวดอย่างได้ผลรวดเร็ว และถ้าอาการปวดที่เกิดจากรอยโรคเดียวหรือรอยโรคที่ไม่ใหญ่มากนัก อาจจะควบคุมได้ด้วยการฉายรังสี รังสีสามารถทำให้ลดอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย โดยให้ปริมาณรังสีขนาด 2000-4000 cGy จะทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าร้อยละ 1 แต่สำหรับในกรณีที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ๆ และหลายแห่ง ถ้าจะให้การรักษาด้วยรังสี ร่างกายจะได้รับรังสีในบริเวณกว้าง อาจจะเกิดผลข้างเคียงของการรักษามาก เช่นอาการคลื่นไส้, อาเจียน และท้องเสียได้ จนร้ายแรงที่สุดคือมีการกดไขกระดูก ซึ่งพบได้ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด

จากการศึกษาของกลุ่ม RTOG ที่รักษาผู้ป่วยด้วยการฉายรังสีแบบ half body radiation พบว่าอาการปวดดีขึ้น ร้อยละ 73, คงที่ร้อยละ 20, เลวลงร้อยละ 7 ซึ่งการประเมินการปวดดูจากอาการที่ปวดมากขึ้น, ความถี่ของการปวดร่วมกับการต้องใช้ยาระงับอาการปวดมากน้อยเพียงใด ร้อยละ 40 อาการปวดจะดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง และจากการวิจัยนี้พบว่าอาจจะมีการบรรเทาอาการปวดได้อย่างสิ้นเชิง ถึงร้อยละ 25 แต่เนื่องจากการฉายรังสีจะเป็นการรักษาเฉพาะที่ (local) จึงมีผู้พยายามหาการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ในการที่จะเป็น systemic treatment โดยการใช้สารกัมมันตรังสี ซึ่งจะดีในพวกที่ เป็น multiple bone metastases และสารกัมมันตรังสีเหล่านี้จะไปสะสมอยู่ในตำแหน่ง bone metastases

เป็นจำนวนเกือบทั้งหมด โดยที่ไม่ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบๆ จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้การฉายรังสีแบบ external radiation อย่างมาก

สารเภสัชรังสี (Radiopharmaceuticals)

สารที่ FDA ของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ได้แล้วมีหลายตัว ตัวที่สำคัญและใช้มากในสหรัฐคือ P32 และ Sr89 และในปัจจุบันมีสารใหม่ๆ ที่ใช้ได้ดีเพิ่มขึ้นอีกตัวที่สำคัญคือ Rhenium186 และ Samarium153 ในประเทศไทยยังไม่ค่อยจะคุ้นเคยกับการใช้สารเหล่านี้ ทั้งนี้เพราะการใช้ต้องอาศัยประสบการณ์ในการใช้สารกัมมันตรังสี ควรจะทำในสถานที่มีหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์เท่านั้น เพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้สารกัมมันตรังสี ในประเทศไทยที่ใช้กัน มี 2 ชนิดคือ Strontium 89 ซึ่งต้องสั่งจากต่างประเทศ และ Samarium153 ชนิดนี้น่าสนใจมากเพราะสามารถผลิตได้เองในประเทศไทย โดยสำนักงานพลังงานปรมาณูเพื่อสันติแห่งประเทศไทยทำให้ราคาไม่แพง

มะเร็งที่จะได้ประโยชน์มากที่สุดในการใช้สารกัมมันตรังสีนี้คือมะเร็งต่อมลูกหมาก นอกจากนั้นก็จะมีมะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม ซึ่งทั้ง 3 ชนิดนี้ก็เป็นมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูกมากที่สุด

หลักการเบื้องต้นการใช้สารกัมมันตรังสี

สารกัมมันตรังสีที่ใช้จะเป็น bone seeking radiopharmaceutical โดยวิธีการบริหารยาจะเป็นไปในรูปของยาฉีดเข้าเส้น สารที่ฉีดนี้จะไปสะสมเฉพาะที่โดยไปที่เซลล์มะเร็งที่อยู่ในตัวกระดูกและจะทำลายเซลล์มะเร็งในตัว กระดูกที่มีรอยโรคสารเหล่านี้มักจะปล่อยพลังงานในรูปของรังสีเบตาซึ่งจะทำลายเซลล์เฉพาะที่มันไปสะสม โดยไม่มีอำนาจทะลุทะลวงที่จะไปทำลายเซลล์ที่ปกติอื่นๆ ซึ่งเป็นข้อดีของสารเหล่านี้

ตารางที่ 1 Bone penetration depth of radionuclides approved for treatment of metastatic bone pain

Radionuclide	Half-life (days)	β-Emission (Avg. MeV)	Penetration (mm)
Phosphorous-32	14.3	0.7	2.7
Strontium-89	50.5	0.58	2.4
Samarium-153	1.9	0.22	0.55

คุณสมบัติของการ decay เช่นเวลาครึ่งอายุ (half-life) และชนิดของรังสีที่ได้ออกมาจากสารกัมมันตรังสี มีความสำคัญมากในการรักษาในเรื่องของระยะเวลาในการที่จะบรรเทาอาการปวดและจะคาดคะเนผลของการฟื้นตัวของไขกระดูก ตัวอย่างเช่น P32 และ Sr89 จะมีช่วงระยะของการทะลุทะลวงไขกระดูกเกือบๆ เท่ากัน คือ 2.2, 2.4 มม. ซึ่งจะมากกว่า samarium ซึ่งจะทะลุทะลวงได้เพียง 0.55 มม. และการที่มีพลังงานที่สูงกว่าก็จะมีความเป็นพิษต่อไขกระดูกมากกว่าการที่มีครึ่งอายุ (half life) สั้นๆ เช่นของ Sm153 (1.9 วัน) ก็จะเป็นการให้รังสีช่วงสั้นๆ กว่าพวกมีครึ่งอายุยาวกว่า อย่างเช่น P32 (14.3 วัน) หรือ Sr89 (50.5 วัน) ทำให้คาดคะเนถึงปริมาณรังสีทั้งหมดที่จะได้รับได้ คือประมาณ 3.5 เท่าของเวลาครึ่งอายุ เช่น Sm153 ก็จะมีการปล่อยสารรังสีได้ประมาณ 1 สัปดาห์ P32 ก็จะให้ถึง 7 สัปดาห์ และ 25 สัปดาห์สำหรับ Sr89

ข้อบ่งชี้และข้อห้าม (indications-Contraindications)

ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2 ก่อนจะให้การรักษาจะต้องดูผลเลือด CBC รวมทั้ง platelets, WBC ถ้าเกิดมีการทำงานของไตบกพร่องก็จะไม่ให้ด้วย เพราะสารกัมมันตรังสีจะถูกขับออกทางไต

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ของการรักษา

Indications
1. Bone Scan Positive
* Osteoblastic Lesions
2 Bone Pain Due to Cancer
3 Multi-focal Disease
Relative Contraindications
1 Predominant Soft-tissue Pain
2 Unifocal Bone Lesions
3 Osteolytic Lesions
* Poor Uptake on Bone Scan
Absolute Contraindications
1 Severe Marrow Suppression
2 Severe Renal Dysfunction

ข้อควรปฏิบัติในการใช้สารกัมมันตรังสี

ก่อนรักษา จะต้องตรวจและให้การวินิจฉัยที่แน่นอนและประเมินผู้ป่วยว่ามีความเหมาะสมในการใช้สารกัมมันตรังสี โดยไม่มีข้อห้ามของการใช้เจาะเลือด, CBC, renal function test

หลังรักษา ตรวจ CBC อย่างน้อย ทุกๆ 2 สัปดาห์

ต่อไปจะกล่าวถึงสารกัมมันตรังสีที่ใช้บ่อยๆ คือ P32, Sr89, Re186 และ Sm153

Phosphorous-32 (P32)

เป็นสารที่ใช้มานานแล้ว สำหรับการรักษา bone pain มีการวิจัยจนถึง phase III และ FDA ของสหรัฐก็ยอมรับให้ใช้ได้ P32 มีครึ่งอายุ 14.3 วัน, การสลายตัวให้รังสีเบตา (B-ray) อย่างเดียว โดยไม่มีรังสีแกมมาเลยรังสีเบตาที่ใช้จะมีพลังงานเฉลี่ย 0.695 Mev โดยมีพลังงานสูงสุด 1.71 Mev พลังงานนี้จะมีการทะลุทะลวงเข้าไปในเนื้อเยื่อได้เพียง 2-3 มม. เท่านั้น โดยสูงสุดไม่เกิน 8 มม. และสารนี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 5-10 จะถูกขับภายใน 24 ชั่วโมง และจะถูกขับร้อยละ 20 ภายใน 1 สัปดาห์, น้อยกว่าร้อยละ 2 จะถูกขับออกทางลำไส้และออกมากับอุจจาระในที่สุด ในกระดูก ฟอสฟอรัสจะเป็นสารประกอบในรูปของ hydroxypetite crystal ร่วมกับแคลเซียม วิธีการบริหารยา ให้ P32 ได้หลายวิธีคือ Single หรือ multiple continuous หรือจะให้แบบ intermitten ก็ได้แล้วแต่ความสะดวกและความถนัดของผู้ให้ และขนาดของยามักให้ 370-377 MBq (10-21 mci) โดยแบ่งให้ประมาณ 3-4 สัปดาห์ โดยไม่ควรจะให้เกิน 111 MBq (3 mci) ในแต่ละครั้ง อาการปวดมักจะเริ่มดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์, โดยจะมีผลสูงสุดเมื่อ 4-6 สัปดาห์, ผลดีที่ได้นี้จะอยู่ได้นานประมาณ 1.5-11 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 5 เดือน มีบางรายงานอยู่ได้ถึง 36 เดือน แต่ P32ในปัจจุบันมักจะไม่นิยมใช้เพราะมีการกดไขกระดูกมากถึงร้อยละ 90 และ 1/3 ของผู้ป่วยจะมีผลข้างเคียงในทางคลินิกสูงมากนอกจากนี้ยังก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ แต่ไม่มากนัก การใช้ P32 พบว่าจะประสบความสำเร็จในการลดอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 55-100, เฉลี่ยประมาณร้อยละ 80 แต่ใน 2-3 วันแรกที่ให้อาจจะมีอาการคล้ายๆปวดมากขึ้นได้เป็นอยู่ประมาณ 2-4 วัน หลังจากนั้นอาการปวดจะทุเลาดีขึ้นเรื่อยๆ

Strontium-89 (Sr89)

จะอยู่ในรูปของ Sr89 Chloride เป็น bone seeking agent เหมือน P32 แต่ครึ่งอายุจะยาวกว่าคือ 50.5 วัน ให้รังสีเบตา ซึ่งมีพลังงาน 1.46 Mev และมีรังสีแกมมาด้วย แต่พลังงานต่ำเพียง 137 Mev และมีเพียงร้อยละ0.02 เท่านั้น ซึ่งน้อยมากจึงไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย และน้อยมากจนไม่เพียงพอต่อการถ่ายภาพ Sr89 จะถูกขับออกจากหลอดเลือดอย่างรวดเร็วและเข้าไปสะสมอยู่ในเนื้อ กระดูก และถูกขับออกอีกทางไต ตัวมันจะถูกสะสมมากที่สุดในเนื้อกระดูกที่มีมะเร็ง และอยู่ได้นานถึง 3 เดือน การบริหารยาจะให้ขนาด 1.5 MBq/กก (0.04 mg/กก.) ทางหลอดเลือดดำหรือ 140 MBq ซึ่ง เท่ากับ 4 mci single dose ก็ได้ อาการปวดจะเริ่มดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ โดยมีผลดีที่สุดเมื่อ 6 สัปดาห์และอยู่ได้นานถึง 4-15 เดือน เฉลี่ย 6 เดือน Sr-89 อาจจะทำให้เกิดอาการเหมือนๆ กับปวดมาก ขึ้นใน 2-3 วันหลังจากให้ยาได้และอยู่นานถึง 2-4 วัน แต่อาการนี้เกิดได้น้อยกว่า P32

ประสิทธิภาพของการลดอาการปวดของ Sr-89 จากรายงานต่างๆพบได้ถึงร้อยละ 51-56, โดยมีค่า absorbed dose ต่อมะเร็งกระดูกที่ 23 cGy/MBq (หรือ 850 rad/mci) โดยมี absorbed dose ต่อไขกระดูก 74 rad/mci เพราะฉะนั้นจะมีการกดไขกระดูกค่อนข้างน้อย และสามารถกลับคืนมาปกติได้ภายใน 12 สัปดาห์ ทำให้อาจจะให้ Sr-89 ซ้ำได้อีกโดยมีระยะห่างประมาณ 3 เดือนในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ประสบความสำเร็จในการบรรเทาอาการปวดในการให้ครั้งที่หนึ่ง

Rhenium-186 HEDP (Re186)

เป็น bone seeking agent อีกตัวหนึ่ง แต่ยังค่อนข้างใหม่กว่า strontium มีอายุครึ่งชีวิตสั้นเพียง 89 ชั่วโมง (3.7 วัน) ให้รังสีเบตา โดยมีพลังงานสูงสุด 1.08 Mev, ทะลุทะลวงเนื้อเยื่อสูงสุดเพียง 5 มม. และให้รังสีแกมมาเพียงพอที่จะทำ imaging ได้ด้วยเครื่อง gamma camera ทำให้สามารถคำนวณหา absorbed dose ที่มีต่อ bone marrow และ metastasis bone ได้ รวมทั้งสามารถหาตำแหน่งของยาที่สะสมในกระดูกได้ และสามารถประเมินได้ว่าตรงกับตำแหน่งที่ปวดหรือไม่ และครึ่งอายุก็ยาวที่จะเพียงพอในการขนส่งยามายังสถานพยาบาลที่ต้องการโดยไม่จำเป็นที่จะต้องมี cycloton เอง

Re-186 จะมีการขับออกจากหลอดเลือดอย่างรวดเร็วและจะถูกขับออกทางปัสสาวะ และมีการสะสมในกระดูกประมาณร้อยละ 14 ถูกขับออกทางปัสสาวะถึงร้อยละ 70 การบริหารยามักจะให้ 35 mci จะมี bone marrow dose 75 cGy (2.8 cGy/mci) โดยที่ metastases lesion จะได้ปริมาณรังสี 10,000-14,000 cGy

Re-186 จะมี Tumor/Bone marrow dose ค่อนข้างสูงซึ่งสูงกว่า Strontium ผลต่อการบรรเทาอาการปวดจะเริ่มภายใน 2 สัปดาห์ ร้อยละ 75 จะเห็นผลใน 1 สัปดาห์ เร็วกว่า Strontium หรือ phosphorous และผลต่ออาการปวดจะอยู่ได้นานถึง 5 สัปดาห์ - 12 เดือน และมีอาการของการปวด มากขึ้นใน 2-3 วันหลังให้ยาได้แต่จะดีขึ้นเร็วภาย ในไม่กี่วัน ปริมาณของรังสีแกมมาต่ำและมีไม่มากนัก จึงไม่สามารถทำ

imaging ได้ Re-186 จะทำให้ เกิดการกดไขกระดูกไม่มากนักและจะดีขึ้นเอง ภายใน 6-8 สัปดาห์ สามารถให้ซ้ำได้ถ้า dose แรก ไม่ได้ผลสามารถลดอาการปวดได้ประมาณครั้งหนึ่ง ของผู้ป่วยทั้งหมด

Samarium-153 EDTMP (Sm153)

ต้องเป็น reactor-produced เท่านั้น แต่ในประเทศไทยสามารถผลิตได้เอง ทั้งนี้เวลาครึ่งอายุสั้นมากเพียง 1.9 วัน (46.3 ชั่วโมง) รังสีเบตามี mean และ maximum rask 0.8 มม. และ 3 มม. พลังงานของเบตา 640, 710, 810 Kev Sm153 ค่อนข้างจะอยู่ตัวมากทั้ง in-vitro และ invivo มีการสะสมใน metastases bone มาก มีการขับจากหลอดเลือดได้เร็วและหมดภายใน 1 ชั่วโมง โดยมีปริมาณสารร้อยละ 40-95 สะสมในกระดูกที่เหลือขับออกทางปัสสาวะ สารนี้ให้รังสีแกมมาด้วย ทำให้สามารถถ่าย imaging ได้ ซึ่งเป็นผลดีต่อการประเมินการสะสมของสารใน bone metastases ว่าตรงกับตำแหน่งที่ปวดหรือไม่ การบริหารยาจะให้ 0.5 - 1 mci/kg โดยมี maximum tolerance dose 2.5 mci/kg ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย จะลดอาการปวดได้ ได้ผลดีภายใน 2 สัปดาห์และอยู่ได้นานกว่า 1-11 เดือน, เฉลี่ย 4 เดือน อาจจะมีอาการ flare reaction ได้ แต่เกิดได้เพียง 2-3 วัน หลังได้และอยู่ไม่เกิน 3-4 วัน อาการกดไขกระดูกเกิดขึ้นทำให้ dose สูงกว่า 2.5 mci/kg ซึ่งเป็นอาการไม่มากนักและมักจะดีขึ้นภายใน 6-8 สัปดาห์ โดยมีการลดลงของ platelet และ WBC ไม่มากนัก และส่วนใหญ่จะดีขึ้นภายใน 4 สัปดาห์และสามารถให้ยาต่อไปได้อีก

ใช้ได้ดีในการลดอาการ bone pain ใช้มากไป CA prostate, breast และ multiple myeloma อาการปวดมักจะทุเลาภายใน 1 สัปดาห์ และผลลดอาการปวดจะมากที่สุดประมาณ 3-4 สัปดาห์หลังฉีดและจะอยู่ได้นานถึงประมาณ 4 เดือน อาจจะเกิดผลข้างเคียงคือการกดไขกระดูกแต่ไม่มากนักและมักจะกลับมาปกติภายใน 8 สัปดาห์ วิธีการฉีดมักจะฉีดทางเส้นเลือดดำและการรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้

มีหลาย randomized controlled studies รายงานผลการใช้สารกัมมันตรังสีในการรักษา bone metastases ในการบรรเทาอาการปวด พบว่าเป็นการรักษาที่ได้ผลดีในการบรรเทาอาการปวด โดยมีผลข้างเคียงไม่สูงเป็นที่ยอมรับได้

รายงานนี้ใหญ่ที่สุดเป็นของ Sartus และคณะ ในปี คศ.2004 ศึกษาการใช้ 153 Samarium-EDTMP เป็นการศึกษาจากหลายๆ สถาบันร่วมกัน โดยใช้ double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยที่มี bone metastases ในผู้ป่วย prostate cancer 152 ราย, randomized 1:2 โดยให้ placebo 51 ราย และในรายที่ได้สารกัมมันตรังสี 101 ราย โดยได้ 1.0 mCi/kg ของ 153Sm และติดตามผู้ป่วย เป็นเวลา 16 สัปดาห์ วัดความรุนแรงของการเจ็บ ปวด 2 ครั้ง โดยผู้ป่วยเอง โดยใช้ validated linear and non-linear พบว่ามีการใช้ยาแก้ปวดลดลง อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo

การใช้สารกัมมันตรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

มีที่ใช้ไม่นานมานี้ เป็นการใช้สารกัมมันตรังสีร่วมกับเคมีบำบัด ผู้ทดลองใช้ครั้งแรกคือ Tu และคณะ โดยใช้ Sr89 และ doxorubicin

เป็นการศึกษาแบบ randomized กลุ่มที่ใช้ doxorubicin อย่างเดียว อีกกลุ่มใช้ doxorubicin ร่วมกับสารกัมมันตรังสี โดยกล่าวว่ากลุ่มที่ใช้ยาร่วมกันจะมี survival ยาวกว่ากลุ่มที่ได้ doxorubicin เพียงอย่างเดียว

เคมีบำบัดตัวอื่นๆที่น่าสนใจคือกลุ่มที่กดไขกระดูก เช่น Taxane, 5-FU-infusion ถ้าใช้ร่วมกับสารกัมมันตรังสีเหล่านี้ น่าจะมีผลข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาน้อยมาก จะต้องมี Clinical trial มากกว่านี้ สารกัมมันตรังสีในปัจจุบันนิยม 2 ตัวเท่านั้น คือ Sr89 และ Sm153 แต่ในประเทศไทยน่าจะศึกษา Sm153 เป็นหลัก เพราะสามารถผลิตได้ในประเทศ ราคาจะถูกกว่า Sr89 อย่างมาก การศึกษาควรจะเป็นความร่วมมือระหว่างหน่วยรังสีรักษาและเวชศาสตร์นิวเคลียร์

สรุป

ความเจ็บปวดที่เกิดจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก เป็นปัญหาที่สำคัญผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาอย่างเอาใจใส่เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดี รอยโรคที่กระดูกถ้าเป็นชนิด blastic และเป็นหลายๆ แห่ง การใช้สารกัมมันตรังสีเป็นการรักษาที่น่าสนใจมาก รักษาได้ผลดี ราคาไม่แพง ผลข้างเคียงน้อย ฉีดยาครั้งเดียวจะมีผลอยู่นานหลายๆ เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. J Nucl Biol Med 1994;38: 123-127.
2. Baxiotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. Oncology 1998;55: 377-381.
3. Blitzer PH, Dosoretz DE, Floody PA, et al. Strontium-89 chloride in the palliation of bone pain from metastatic cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14:505-512.
4. Chen S, Xu K, Liu W, et al. Treatment of metastatic bone pain with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate, Med Principles Pract 2001;10:98-101.
5. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. J Nucl Med 1993;34: 1839-1844.
6. Defermou A, Colamussi P, Giganti M, et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. Eur J Nucl Med 2001;28: 788-798.
7. Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, et al. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89, Clin Oncol 1992;4:101-107.
8. Deng HF, Luo SZ, Tan TZ, et al. The effect of 153-Sm-EDTMP on moderate

and severe bone cancer pain [abstract]. J Nucl Med 1997;38:251P.

9. Han SH, Zonnenberg BA, Quirijnen JMSP, et al. Efficacy of rhenium-186-etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain [abstract].Eur J Nuc Med 1997;24:895.
10. Kasalicky J, Krajska V. The effect of repeated strontium-89chioride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. Eur J Nucl Med 1998; 25:1362-1367.
11. Kasalicky J, Krajska V, Broz J, Kopacek R, Nestaval A. The effect of 153Sm-EDTMP on painful bone metastases; comparison with 89 SrCl [abstract]. Eur J Nucl Med 1996:23.
12. Kucuk NO, Ibis E, Aras G, et al. Palliative analgesic effect of Re-186 HEDP in various cancer patients with bone metastases, Ann Nucl Med 2000;14: 239-245.
13. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 1991;64:816-822.
14. Lamki LM, Haynie TP, Dexeus F, et al. Strontium-89 (Sr-89) in the palliative therapy of painful bone metastases: a phase II clinical study [abstract]. J Nucl Med 1989;30:836.
15. Maxon III HR, Schroder LE, Hertzberg VS, et al. Rhenium-186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases results of a double -blind crossover comparison with placebo. J Nucl Med 1991;32:1877-1881.
16. McEwan AJB, Amyotte G, MacLean GD, et al. Strontium-89 to treat patients with breast cancer metastatic to bone [abstract]. Eur J Nucl Med 1994;21:S44.
17. Olea E, Riccabona G, Tian J, et al.Efficacy and toxicity of 153Sm EDTMP in the palliative treatment of painful skeleton metastases: results of an IAEA international multicenter study [abstract]. J Nucl Med 2000;51:146P.
18. Palmedo H, Albers P, Guhlke S, et al. 188Re HEDP in the treatment of bone metastases generating from prostate cancer [abstract]. J Nucl Med 2002;43: 160P.
19. Porter AT, McEwan AJ, strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. Semin Oncol 1993;20:38-43.
20. Reddy EK, Robinson RG, Mansfield CM. Strontium-89 for palliation of bone metastases. J Natl Med Assoc 1986;78: 27-32.
21. Sartor O. Overview of Samarium Sm153 Lexidronam in the Treatment of Painful

Metastatic Bone Disease. Rev Urol 2004;6(Suppl 10):S3-S12.
22. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 iexidronam : a double-blind placebo-controlled clinical trial. J Clin Oncol 1998; 16:1574-1581.
23. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate : a randomised phase II trial. Lancet 2001;357:336-341.
24. Tu SM, Delpassand ES, Jones D, et al. Strontium-89 combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. Urol Oncol 1996;2:191-197.
25. Windsor PM. Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10-year experience. Clin Oncol 2001;13:219-227.

Neoadjuvant chemoradiation
followed by surgery for treatment of esophageal cancer

Chawalit Lertbutsayanukul MD.
Division of Therapeutic Radiation and Oncology
Department of Radiology Faculty of medicines Chulalongkorn University

Until now, surgery has been the cornerstone of curative treatment in patients with operable thoracic esophageal cancer.[1] Median survival of 13.6-15.2 months with 2-year survival rates of 34-37% were reported for patients treated with surgery alone.[2,3] One reason for the failure of local surgery alone is the fact that only 30-60% of patients are truly resectable at the time of diagnosis.

As an alternative to resection for locoregional treatment of esophageal cancer, there is some evidence to support combined definitive chemoradiation over radiotherapy (RT) alone.[4] With chemoradiation alone, a median survival time of 11 to 22 months was observed[5-7] and the 5-year survival rate reached 27% in a randomized study.[8] This figure is quite comparable to a surgical approach for locoregional carcinoma of the esophagus.[9] Patients who have technically unresectable local-regional carcinoma or those having a potentially resectable carcinoma but who are not fit for surgical resection are eligible to receive definitive chemoradiation.

The data from the first intergroup trial (RTOG85-01) compared the experimental treatment consisting of a total of four cycles (two during and two after radiation) of FU (1,000 mg/m2/d by continuous infusion for 4 days) and cisplatin (75mg/m2 day 1) plus 50 Gy of radiation therapy, and the control arm of 64 Gy of radiation alone. Survival was significantly better for patients treated with chemoradiation, 30% at 3 years and 26% at 5 years compared with 0% at 3 years in the radiation-alone treatment group.[4] An eight-year follow-up of this trial demonstrated an overall survival rate of 22% for patients receiving chemoradiation therapy.[10] Persistence of disease (despite therapy) was the most common mode of treatment failure; however, it was less common in the group receiving combined therapy (26%) than in the group treated with RT only (37%).[10]

The other study (EST 1282) also showed the survival benefit of chemoradiation (60Gy of RT plus concurrent mitomycin and 5-FU) over RT alone (60 Gy in 30 fractions).[11] Two- and 5-year survival rates were 12% and 7% in the RT alone arm and 27% and 9% in the chemoradiation arm. Patients treated with chemoradiation had a longer median survival (14.8 months), than patients receiving radiation therapy alone (9.2 months). This difference was statistically significant.

In an attempt to improve upon the results of RTOG 85-01, RTOG protocol 94-05, which randomized patients to the standard combined modality arm as in RTOG 85-01 (50.4 Gy of RT plus concurrent 5-FU and cisplatin) or high dose chemoradiation (64.8 Gy of RT plus concurrent 5-FU and cisplatin). A planned interim analysis using a stochastic curtailment analysis after 230 patients were accrued revealed that the chance of the high dose arm having a statistically superior survival result was only 2.4%. Therefore, the trial was closed before meeting its accrual goal of 298. This interim analysis suggested that chemoradiation with 64.8 Gy did not offer a survival benefit compared with standard dose radiation (50.4 Gy).[12] There was no significant difference in median survival (13.0 vs 18.1 months), 2-year survival (31% vs 40%), or local/regional failure and local/regional persistence of disease (56% vs 52%) between the high-dose and standard-dose arms. Data on randomized controlled trials of chemoradiation alone is summarized in table 1.

Other than radiation dose escalation, there is an endeavor of combining neoadjuvant chemoradiation followed by surgery to reduce the tumor size and maximize local control. The Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD trial 9102) carried out a randomized trial comparing chemoradiation alone versus chemoradiation followed by surgery in patients with esophageal cancer.[13] Eligible patients had operable T3N0-1M0 thoracic esophageal cancer. Staging was based on computed tomography (CT). Induction chemoradiation comprised of 2 cycles of fluorouracil (FU) plus cisplatin and either conventional (46 Gy in 4.5 weeks) or split-course (15 Gy, days 1 to 5 and 22 to 26) concomitant radiotherapy. For ethical reasons, only patients responding to induction chemoradiation were considered for the randomized part of the trial. In the absence of objective response or in case of contraindication to surgery, the treatment was decided by the investigator. If chemoradiation had not been tolerated,surgery was recommended. Of 444 eligible patients, 259 were randomly assigned to surgery (arm A) or continuation of chemoradiation (arm B; three cycles of FU/ cisplatin and either conventional [20 Gy] or split-course [15 Gy] RT)(Figure 1).

Table 1 summarizes studies comparing conventional radiation, definitive chemoradiation and elevated-dose chemoradiation

Study	Randomized	N	Histology (%)		RT dose	Daily dose	chemotherapy			Survival	MST
			SCC	Adeno	(Gy)	(Gy)	Drugs	Dosage (mg/sq.m)	Schedules		(months)
RTOG 85-01 (10)	RT alone	62	90	10	64	2				5Yr OS 0%	8.9*
	Chemo + RT	134	82	18	50	2	CDDP	100	1,29	5Yr OS 26%	12.5
							5FU	1000	1-4,29-32		
EST 1282 (11)	RT alone	60	100	0	60	2				5Yr OS 7%	9.2*
	Chemo + RT	59	100	0	60	2	Mitomycin	10	2	5Yr OS 9%	14.8
							5FU	1000	2-5,29-32		
RTOG 94-05 (12)	Chemo + RT 50.4	109	84	16	50.4	1.8	CDDP	75	1,29	2Yr OS 40%	18
	Chemo + RT 64.8	109	87	13	64.8	1.8	5FU	1000	1-4,29-32	2Yr OS 31%	13

Note : *p < 0.05

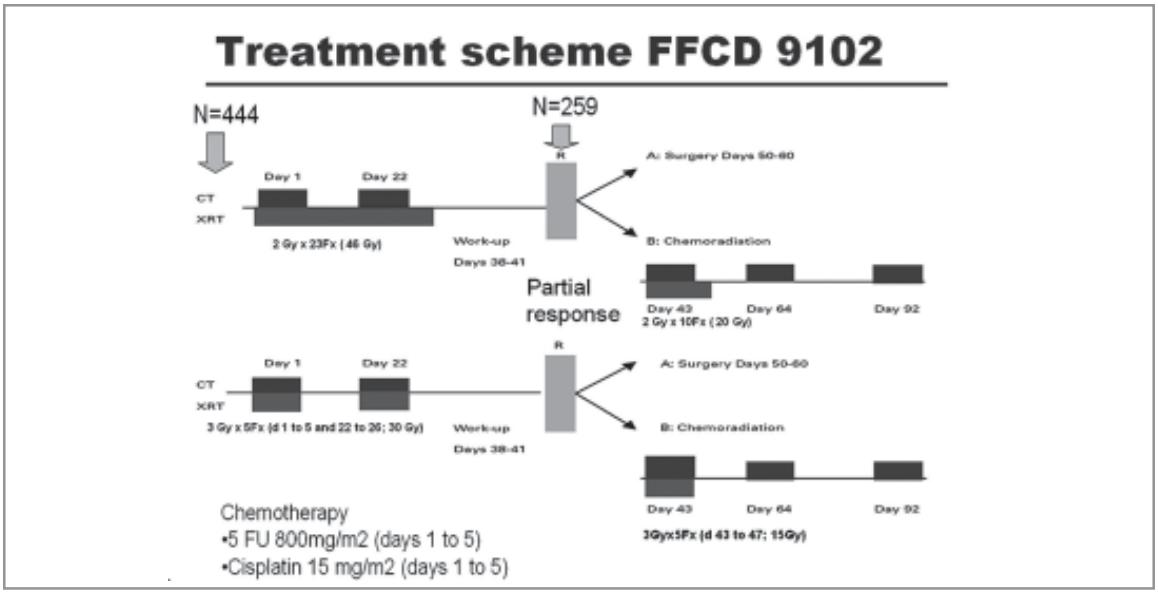


FIGURE 1 Schema of phase III study FFCD9102

Two-year survival rate was 34% in arm A versus 40% in arm B (P=0.44). Median survival time was 17.7 months in arm A compared with 19.3 months in arm B. Patients who did not respond to induction chemoradiation (i.e. did not randomized to arm A or B) were fared worse, with a median survival time of only 11.4 months. Two-year local control rate was 66.4% in arm A compared with 57.0% in arm B. The 3-month mortality rate was 9.3% in arm A compared with 0.8% in arm B (P = .002). The authors concluded that in patients with locally advanced thoracic esophageal cancers, especially epidermoid, who respond to induction chemoradiation, there is no benefit for the addition of surgery after chemoradiation compared with the continuation of additional chemoradiation. This study results were consistent with the results of the study by Stahl,[14] in which 172 patients with epidermoid esophageal cancer were randomly assigned to either induction chemotherapy (three cycles of bolus fluorouracil, leucovorin, etoposide, and cisplatin on days 1 to 3 every 3 weeks) followed by chemoradiation (40 Gy) followed by surgery (arm A), or the same induction chemotherapy followed by chemoradiation (at least 60 Gy) without surgery (arm B) (Figure 2). Overall survival at 2 years was equivalent between both treatment groups (39.9% in arm A vs 35.4% in arm B). Median survival time was also comparable (16.4 months in arm A vs 14.9 months in arm B). However, 2-year progression-free survival was better in arm A (64.3%) than in arm B (40.7%). Patients with tumor response to induction chemotherapy had a probability of surviving 3 years of more than 50%, regardless of the treatment group, whereas the outcome of nonresponders was generally poor (arm A: median survival, 9.1 months; 3-year survival

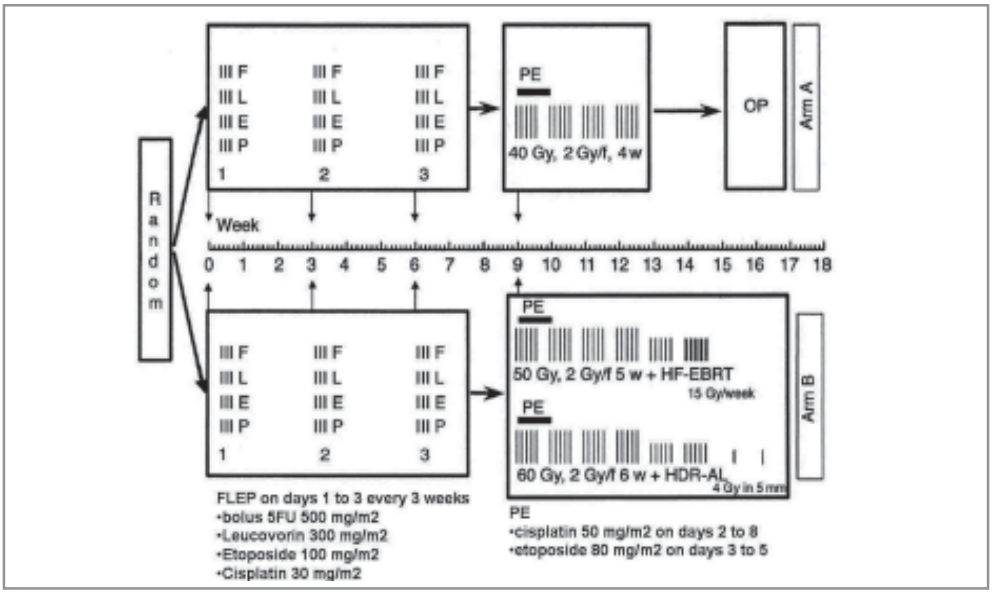


FIGURE 2 Schema of phase III study by Stahl

rate, 17.9%; arm B: median survival, 10.7 months; 3-year survival rate, 9.4%). From the data of above trials, it seems that patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the intrathoracic esophagus who do not respond to induction chemotherapy or chemoradiation might benefit from salvage resection. Table 2 summarized the results of the above trials.

Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery was also widely studied compared with surgery alone.[15-22] Bosset reported the result of a multicenter prospective randomized trial in which preoperative combined chemotherapy (i.e., cisplatin) and RT (37 Gy in 3.7 Gy fractions) followed by surgery was compared to surgery alone in patients with squamous cell carcinoma. There was no improvement in overall survival but a significantly higher postoperative mortality (12% vs. 4%) in the combined modality arm.[15] In contrary, in patients with adenocarcinoma of the esophagus, a single-institution phase III trial reported by Walsh, demonstrated a modest survival benefit (16 months vs. 11 months) for patients treated with induction chemoradiation therapy consisting of 5-FU, cisplatin, and 40 Gy (2.67 Gy fractions) plus surgery over resection alone.[16] CALGB 9781 was a prospective randomized Intergroup trial comparing surgery alone versus cisplatin (100mg/m2) and 5FU (1000 mg/m2/d x 4d) weeks 1 and 5 concurrent with radiation therapy (50.4 Gy- 1.8 Gy/fx over 5.6 weeks) followed by esophagectomy with lymph node dissection. Due to poor accrual, only 56 out of 500 patients were included in the study. Thirty patients were randomized to trimodality therapy and 26 to surgery alone. Median follow-up is 6 years. An intent- to- treat analysis showed a median survival of 4.5 yrs vs 1.8 years, while 5-year survival was 39% vs 16% in favor of trimodality therapy (logrank p=0.02).[17]

Table 2 summarizes studies comparing preoperative chemoradiation followed by surgery versus definitive chemoradiation alone

	FFCD 9102 [13]	Stahl [14]
Patients (n)	Intent-to-treat : 259	Intent-to-treat : 172
A:CT/RT->Sx	129	86
B:CT/RT	130	86
Inclusion criteria	Epidermoid (90%)	SCC (100%)
	Glandular (10%)	
	Thoracic esophagus	Thoracic esophagus (upper or mid)
	T3-4N0-1M0	T3-4N0-1M0
	Clinical eligibility for Sx or CT/RT	Good general condition + Lab
Exclusion criteria	Tracheobronchial involvement	Tracheobronchial involvement
	Visceral or SPC metas	
	Weight loss > 15%	
	Heart/Cirrhosis/Respiratory disease	
Workup	Gastroscope + Biopsy	Gastroscope + Biopsy
	Esophagogram	Esophagogram
	CT, EUS	CT, EUS
	Bronchoscope	
	SPC U/S	
Definition of	CR : No dysphagia/tumor in imaging	CR : Same
Tumor response	PR : > 30% decrease in length on esophagogram	PR : > 50% tumor regression CT and > 50% reduction of intraesophageal tumor extension as assessed by barium swallow.
Randomization	After response to CT/RT	At first
End point	OS	OS
	Hypothesis : Equivalence of 2yr OS	Hypothesis : Equivalence of 2yr OS
Chemotherapy	Concurrent : Cis/5FU (q 3) x II-III	Induction : 5FU/LV/Cis/Eto (q 3) x III 80% response, 20% Non response Concurrent : Cis/Eto x I
Radiation	Conventional RT	Conventional RT
	A : 46Gy/23F -> Sx	A : 40Gy/20F -> Sx
	B : 46Gy/23F -> Boost to 66 Gy/33F	B : 40Gy/20F -> Boost to 65+Gy/30F
	Split-course RT	
	A : 15Gy/5F q 3 wk x II (30Gy) -> Sx	
	B : 15Gy/5F q 3 wk x III (45Gy)	
Surgery	Transthoracic esophagectomy (94%)	Transthoracic esophagectomy (100%)
MST		
A	17.7 months	16 months
B	19.3 monsts	15 months
2Yr OS		
A	33.6%	39.9%
B	39.8%	35.4%
Local control		
A	2Yr local control 66.4%	2Yr PFS 64.3%
B	2Yr local control 57.0%	2Yr PFS 40.7%

The other trials showed conflicting results (table 3). A survival benefit with neoadjuvant chemoradiation has not been satisfactorily demonstrated since most of these trials were underpowered. Moreover,a major drawback with most of these trials is the inadequacy of the radiation dose to shrink bulky disease and to kill micrometastases. Most trials used low-to- moderate doses by current standard, partly because of the crude methods of radiation planning and delivery at that time, and the fear that higher doses might result in increased surgical morbidity. However, several meta-analyses have suggested that neoadjuvant chemoradiation is an appropriate treatment choice (table 4), and thus has been integrated into the standard treatment of patients with locally advanced, operable esophageal cancer (figure 3).

Urschel combined 9 randomized controlled trials which included a total of 1,116 patients.[23] Compared with surgery alone, neoadjuvant chemoradiation and surgery improved 3-year survival and reduced local-regional cancer recurrence. Odds ratio of neoadjuvant chemoradiation versus surgery alone were 0.66 (95%CI 0.47-0.92; P=0.016) for 3-year survival and 0.38 (95%CI 0.23-0.63; P=0.0002) for local-regional cancer recurrence. A complete pathological response to chemoradiation occurred in 21% of patients. Moreover, the 3-year survival benefit was most pronounced when chemotherapy and radiotherapy were given concurrently (OR 0.45, 95% CI 0.26 to 0.79, P = 0.005) instead of sequentially (OR 0.82, 95% CI 0.54 to 1.25, P= 0.36). The rate of adverse treatment events was not significantly different in the two patient groups, but there was a trend in favor of surgery alone for both operative mortality and all treatment mortality including anastomotic leakage and postoperative pulmonary complications.

Fiorica performed a meta-analysis of data from 6 randomized control trials, 764 patients, and showed that in resectable esophageal cancer, preoperative chemoradiation significantly improves three year survival as well as impressive tumor downstaging versus surgery alone.[24] There was evidence that chemoradiation significantly increased postoperative mortality but fewer patients need to be treated to benefit from the treatment than need to be treated to be harmed immediately post surgery. The effect of preoperative chemoradiation on overall survival was much more pronounced and statistically significant in patients with adenocarcinoma, however, the authors discussed that the sample size of this subgroup analysis was small (data obtained from only 2 trials), and caution must be exercised when interpreting results from this exploratory analysis.

Gebski identified 10 randomized studies from 1983 to 2006 including 1209 patients that compared neoadjuvant chemoradiation with surgery alone.[25] The hazard ratio for all-cause mortality with neoadjuvant chemoradiation versus surgery alone was 0.81 (95% CI 0.70-0.93;

Table 3 summarizes studies comparing preoperative chemoradiation followed by surgery versus surgery alone

Study	Randomized	N	Histology (%)		RT dose	Daily dose	chemotherapy			Survival	MST
			SCC	Adeno	(Gy)	(Gy)	Drugs	Dosage (mg/sq.m)	Schedules		(months)
Bosset[15]	CRT+S	151	100	0	Sequential 37	3.7	CDDP	80	0-2,19-21	3Yr OS 36%	18.6
	S	146	100	0						3Yr OS 34%	18.6
Walsh[16]	CRT+S	58	0	100	Concurrent 40	2.67	CDDP	75	7,42	3Yr OS 32%	16*
							5FU	15 mg/kg	1-5,36-40		
	S	55	0	100						3Yr OS 6%	11
CALGB 9781[17]	CRT+S	30	25	75	Concurrent 50.4	1.8	CDDP	100	1,28	5Yr OS 39%	4.5 Yr*
							5FU	1800	1-4,28-31		
	S	26								5Yr OS 16%	1.8 Yr
Burmeister[18]	CRT+S	128	35	65	Concurrent 35	2.33	CDDP	80	1	3Yr OS 33%	22.2
							5FU	1800	1-4		
	S	128	39	61						3Yr OS 27%	19.3
Urba[19]	CRT+S	50	26	74	Concurrent 45	1.5 bid	CDDP	20	1-5,17-21	3Yr OS 30%	16.9
							5FU	300	1-21		
	S	50	24	76			Vinblastine	1	1-4,17-20	3Yr OS 16%	17.6
Le Prise[20]	CRT+S	41	100	0	Sequential 20	2	CDDP	100	1,21	1Yr OS 47%	10
							5FU	600	2-5,22-25		
	S	45	100	0						1Yr OS 47%	10
Nygaard[21]	CRT+S	53	100	0	Sequential 35	1.75	CDDP	20	1-5,15-19	3 Yr OS 17%	9
							BLM	5	1-5,15-19		
	S	50	100	0						3Yr OS 10%	8.4
Apinop[22]	CRT+S	35	100	0	Concurrent 40	2	CDDP	100	1,29		10
							5FU	1000	1-4,29-32		
	S	34	100	0							10

Note : *p < 0.05

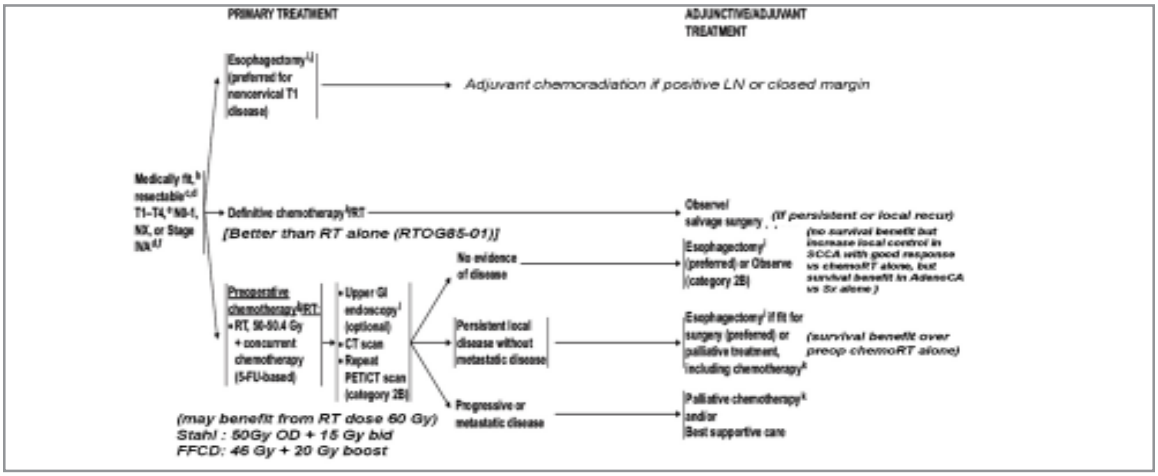
Table 4 summarizes meta-analyses comparing preoperative chemoradiation followed by surgery versus surgery alone

	Urschel[23] (95%CI)	Fiorica[24] (95%CI)	Gebski[25] (95%CI)
Number of trials	9	6	10
Number of patients	1116	764	1209
OR of 3 Yr OS	0.66	0.53	0.81
	0.47-0.92	0.31-0.93	0.70-0.93
OR of resection	2.5		
	1.05-5.96		
OR of downstaging		0.43	
		0.26-0.72	
OR of complete resection	0.53		
	0.33-0.84		
OR of operative mortality	1.72	2.1	
	0.96-3.07	1.18-3.73	
OR of all treatment mortality	1.63		
	0.99-2.68		
OR for local-regional recurrence	0.38		
	0.23-0.63		
OR for distant metastasis	0.88		
	0.55-1.41		
OR for all cancer recurrence	0.47		
	0.16-1.45		
Subgroup analysis			
3Yr OS Concurrent chemoRT	0.45		0.76*
	0.26-0.79		0.59-0.98
3Yr OS Sequential chemoRT	0.82		0.9*
	0.54-1.25		0.72-1.03
3Yr OS squamous cell carcinoma	0.75	0.81	0.84
	0.52-1.09	0.55-1.19	0.71-0.99
Mortality of adenocarcinoma		0.24	0.75
		0.07-0.78	0.59-0.95
Mortality of BED > 35Gy3		0.4	
		0.13-1.22	
Mortality of BED < 35Gy3		0.64	
		0.33-1.24	

*only squamous cell CA was analyzed

OR : odds ratio, neoadjuvant chemoradiation vs surgery alone (value <1 favor neoadjuvant chemoradiation)

FIGURE 3 NCCN guideline



NOTE: Message in parenthesis commented by the author

p=0.002), corresponding to a 13% absolute difference in survival at 2 years. The results for different histological tumor types were demonstrated in both squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma. Subgroup analysis showed that the effect was slightly more evident in patients with squamous cell carcinoma who had concurrent treatment (hazard ratio for mortality 0.76 (95% CI 0.59-0.98)) rather than sequential treatment (hazard ratio for mortality 0.90 (95% CI 0.72-1.03)).

As radiation planning and delivery methods have improved over the past 15 years, there has been a tendency for increasing radiation dose. Current trials have used higher doses of radiation (typically 50 Gy) that are likely to result in better downstaging of overt tumors. RTOG carried out two phase II studies of induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery. It was hypothesized that induction chemotherapy prior to definitive chemoradiation may: (1) result in delay or elimination of micrometastases, (2) make chemoradiation more effective by diminishing the bulk of primary tumor, and (3) allow patients to receive all intended therapy because of improved tolerance to chemotherapy in the induction setting.

RTOG 0113 is a randomized phase II study comparing two non-operative therapeutic strategies using induction chemotherapy followed by concurrent paclitaxel-based chemotherapy and concurrent radiotherapy (50.4 Gy) in patients with local-regional esophageal and gastroesophageal junction carcinoma (figure 4).[26]

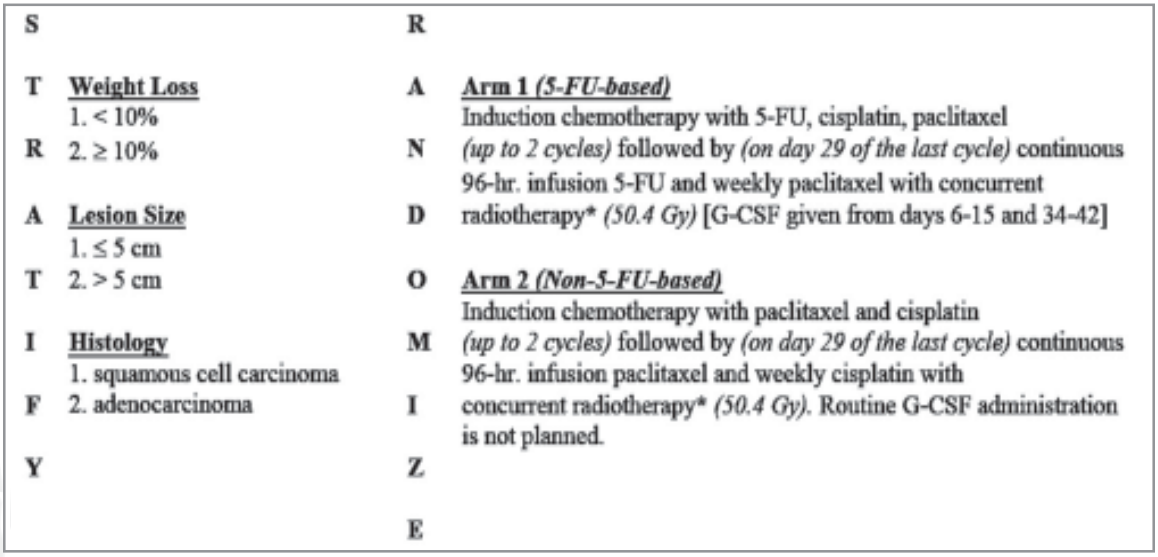


FIGURE 4 Schema of RTOG 0113

The 5-FU based arm and the non-5-FU based arm had 1-year overall survival rates of 75.7% and 66.7%, respectively, as compared to 66.0% for the historical control (RTOG 9405: 50.4 Gy with cisplatin and 5FU arm). Grade 4 toxicities (CTC 2.0) have been reported for 28% of patients on the 5-FU based arm and 38% of patients on the non-5-FU based arm, both were higher than the RTOG 9405. The authors concluded that although the therapeutic improvements are likely with the addition of induction cytotoxic agents, neither of the induction chemotherapy arms are recommended for phase III.

RTOG 0246 explored the feasibility and ability of induction chemotherapy with cisplatin, paclitaxel and 5FU followed by chemoradiation (cisplatin and 5FU concurrent with radiation 50.4 Gy) and selective salvage surgery.[27] The result is pending.

In conclusion, surgery remains the treatment of choice in early stage resectable esophageal cancer. Post-operative adjuvant chemotherapy with or with out radiation is justified in patients with closed margin or positive lymph node. For the patients with locally advanced or inoperable disease, either definitive chemoradiation or induction chemoradiation followed by surgery is appropriate treatment. Patients who do not respond to induction chemoradiation should undergo salvage surgery for survival advantage, while patients who respond well to induction chemoradiation still benefit from salvage surgery for better local control albeit no survival advantage.

References

1. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. Lancet Oncol. 2003;4:481-8.
2. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. Surgery. 1993 ;113:138-47.
3. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;359:1727-33.
4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1992;326:1593-8.
5. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;20:29-36.
6. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, Lattin PB, Steiger Z, Tapazoglou E, et al. Nonoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. J Clin Oncol. 1987;5: 365-70.
7. Seitz JF, Giovannini M, Padaut-Cesana J, Fuentes P, Giudicelli R, Gauthier AP, et al. Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. Cancer. 1990;66:214-9.
8. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol. 1997;15:277-84.
9. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med. 1998 ;339:1979-84.
10. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999;281:1623-7.

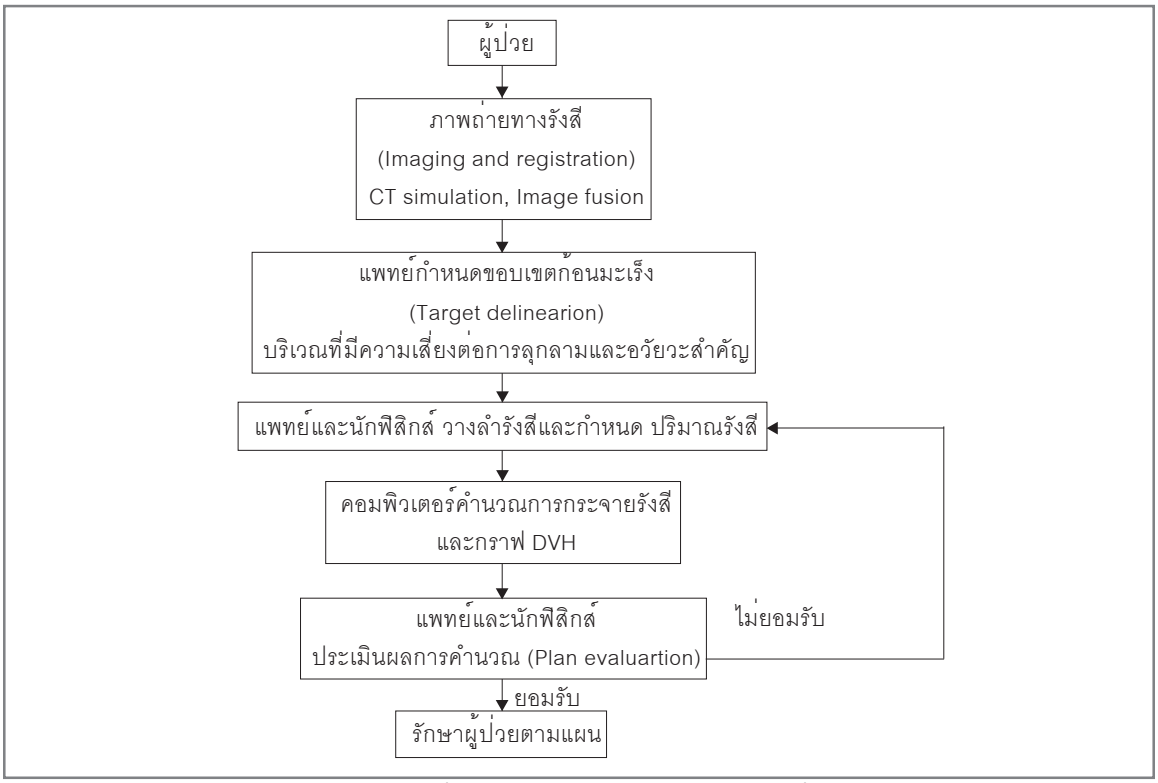
11. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42:269-76.
12. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 2002;20:1167-74.
13. Bedenne L, Michel P, Bouch? O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 2007;25:1160-8.
14. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 2005;23:2310-7.
15. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1997;337:161-7.
16. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1996;335:462-7.
17. Krasna M, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed C, Goldberg RM, et al. Trimodality therapy is superior to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781. J Clin Oncol 2006; 24(18S): abstract # 4
18. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol. 2005;6:659-68.
19. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2001;19:305-13.
20. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer. 1994;73:1779-84.

21. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. World J Surg. 1992;16:1104-9
22. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. Hepatogastroenterology. 1994;41:391-3.
23. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg. 2003;185:538-43.
24. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2004;53:925-30.
25. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007;8:226-34.
26. Komaki1 R, Winter K, Ajani1 A, Kelsen DP, Minsky BD, Liao1 Z, et al. A Randomized Phase II Study of Two Paclitaxel-Based Chemoradiotherapy Regimens for Patients With the Non-Operative Esophageal Carcinoma (RTOG 0113). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66: S79-S80
27. RTOG 0246, "A Phase II Study of a Paclitaxel-based Chemoradiotherapy Regimen with Selective Surgical Salvage for Resectable Locoregionally Advanced Carcinoma of the esophagus" Available from: www.rtog.org/members/protocols/0246/0246.pdf

การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ในมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ (IMRT of Head and Neck Cancer)

ชวลิต เลิศบุษยานุกูล
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความก้าวหน้าทางคอมพิวเตอร์และภาพถ่ายทางการแพทย์ไม่ว่าจะเป็นเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือภาพถ่ายทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (nuclear imaging) ในระยะ 2 ทศวรรษที่ผ่านมามีส่วนช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยก้อนมะเร็งและการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองได้แม่นยำขึ้น เทคโนโลยีเกี่ยวกับรังสีรักษา ซึ่งสามารถเชื่อมโยงภาพถ่ายทางรังสีไปยังเครื่องวางแผนการฉายรังสี (treatment planning machine) และเครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerator) ตลอดจนการใช้ วัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator, MLC)เพื่อควบคุมพื้นที่และรูปร่างของลำรังสี (field aperture) มีส่วนช่วยให้เกิดการพัฒนาเทคนิคในการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอขึ้นมากจากการฉายรังสีแบบ 2 มิติ (conventional radiation treatment, 2D RT) พัฒนาเป็นการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (3 dimensional conformal radiation treatment, 3D CRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiation treatment, IMRT) [1] โดยแพทย์รังสีรักษาอาศัยภาพถ่ายทางรังสีในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลาม และกำหนดความเข้มและทิศทางของลำรังสี (beam configuration) คำนวณการกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution calculation) และประเมินแผนการฉายรังสี (treatment plan evaluation) โดยอาศัยกราฟ dose-volume-histogram (DVH) เพื่อช่วยบอกความครอบคลุมของรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติข้างเคียง หากประเมินแล้วได้แผนการรักษาที่เหมาะสม จึงจะเริ่มฉายรังสีให้กับผู้ป่วยจริง ดังกระบวนการตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 กระบวนการวางแผนการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

เนื่องจากกายวิภาคของอวัยวะบริเวณศีรษะและลำคอ มีความซับซ้อน ก้อนมะเร็งบริเวณนี้ เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูก มะเร็งไซนัส มะเร็งหลังกล่องเสียงมักจะอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญ ได้แก่ ประสาทไขสันหลัง เส้นประสาทตา ต่อมน้ำลาย ซึ่งในการฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional radiation therapy) และแบบ 3 มิติ ไม่สามารถเลี่ยงอวัยวะดังกล่าว ทำให้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว เช่น น้ำลายแห้ง (chronic xerostomia) หรือไม่สามารถให้ปริมาณรังสีสูงเพียงพอที่จะทำลายเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการกำเริบเฉพาะที่ (local recurrent) และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีข้อได้เปรียบกว่าการฉายรังสีแบบ 3 มิติ กล่าวคือ การกระจายปริมาณรังสีครอบคลุม และกระชับกับก้อนมะเร็ง (dose conformity) ดีขึ้น ทำให้สามารถป้องกันอวัยวะปกติข้างเคียงได้ นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดความเข้มในจุดต่าง ๆ ของก้อนมะเร็งให้ได้รับปริมาณรังสีต่าง ๆ กัน ซึ่งเรียกว่า dose painting หรือ simultaneous integrated boost (SIB) เพื่อให้ปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งได้สูงขึ้น (dose escalation) และทำลายก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามขั้นตอนในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีความยุ่งยากและใช้ทรัพยากรมาก จึงควรเลือกใช้ในมะเร็งที่อยู่ใกล้อวัยวะสำคัญ เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูกซึ่งอยู่ใกล้ประสาทไขสันหลังและประสาทตา มะเร็ง paranasal sinus มะเร็งบริเวณหลังช่องปาก (oropharyngeal cancer) หรือมะเร็งศีรษะ และลำคอบริเวณอื่น ซึ่งต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด (whole neck radiation) และอาจมีปริมาณรังสีตกกระทบต่อม

น้ำลาย มะเร็งดังกล่าวนี้จะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมะเร็งบริเวณอื่นเช่นมะเร็งกล่องเสียงระยะต้น ซึ่งการฉายรังสีแบบเดิมสามารถควบคุมโรคได้ดีอยู่แล้ว และไม่ได้ฉายรังสีถูกอวัยวะสำคัญหรือการฉายรังสีต่อต่อมน้ำเหลืองเพียงข้างเดียวในกรณีมะเร็งต่อมน้ำลาย parotid หรือมะเร็งกระพุ้งแก้มไม่มีความจำเป็นต้องใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

ภาพถ่ายทางรังสี (Imaging)

ภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณศีรษะและลำคอ มีบทบาทสำคัญในการวางแผนการฉายรังสี ปัจจุบันเครื่องจำลองการฉายรังสีด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulator) เข้ามามีบทบาทแทนที่เครื่องจำลองการฉายรังสีแบบเดิม (conventional simulator) เนื่องจากให้ข้อมูลทางกายวิภาคแบบ 3 มิติ การฉีดสารทึบรังสีให้ผู้ป่วยช่วยให้แพทย์สามารถบ่งบอกขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองได้ดีขึ้น แต่เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์มีข้อจำกัดในการให้รายละเอียดในผู้ป่วยที่มีวัสดุทันตกรรม (dental amalgam) หรือโลหะ (metal instrument) บริเวณช่องปาก เพราะทำให้เกิด steak artifact และบดบังกายวิภาคบริเวณช่องปาก ในกรณีดังกล่าว MRI ช่วยบอกข้อมูลทดแทนบริเวณดังกล่าวได้ เนื่องจากไม่เกิด steak artifact นอกจากนี้ MRI มีจุดเด่นคือ สามารถบ่งบอกกายวิภาคในหลายระนาบ (multiplanar) ได้ดีกว่าภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ ปัจจุบันเริ่มมีการพัฒนาเครื่องจำลองการฉายรังสีด้วย MRI (MRI simulator) แต่ยังมีราคาแพง และอยู่ในขั้นตอนการวิจัย

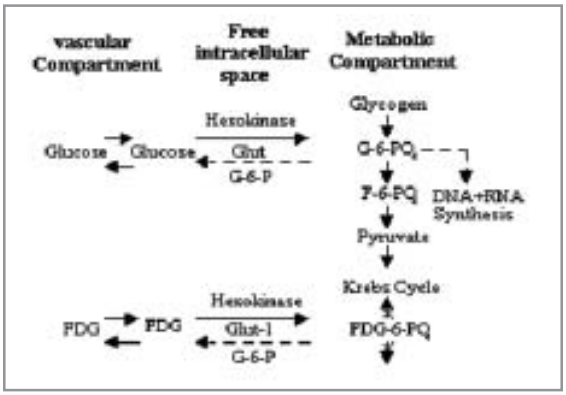
ภาพ MRI ชนิด T1-weighted สามารถให้รายละเอียดของต่อมน้ำเหลือง ซึ่งอยู่ในชั้นไขมันได้ดี และหากใช้ภาพ coronal plane T1 weighted จะสามารถบอกรายละเอียดบริเวณ false cord, true cord, laryngeal ventricle และ floor of mouth ได้[2] ในขณะที่ sagitial plane ให้รายละเอียดบริเวณ pre-epiglottic space, paraglottic และ nasopharynx ภาพตัดขวาง MRI ยังให้รายละเอียดบริเวณ masticator, parapharyngeal, retropharyngeal, parotid space และบริเวณ skull base[3]

ภาพ MRI ชนิด T2 weighted สามารถแยกก้อนมะเร็งที่ฝังตัวในกล้ามเนื้อได้ดี วิเคราะห์แยกถุงน้ำ (cyst) และช่วยแยกระหว่าง post-treatment fibrosis และก้อนมะเร็งกำเริบ[4]

Positron Emission Tomography (PET) เป็นภาพถ่ายทางรังสีซึ่งแสดงถึง metabolism ของ cell โดยสารเภสัชรังสีที่ใช้คือ F18-fluorodeoxyglucose (FDG) สารเภสัชรังสีจะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ เช่นเดียวกับ glucose และถูก phosphorylate เป็น FDG-6-phosphate ซึ่งไม่ถูก glucolysis ในเซลล์มะเร็ง ทำให้สามารถจับภาพของบริเวณที่มีการ uptake ของ FDG มากผิดปกติได้ (รูปที่ 2) แต่เนื่องจากภาพ PET scan ให้ความละเอียดด้านกายวิภาคไม่ดี (low spatial resolution) จึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือเรียกว่า PET/CT (รูปที่ 3) คือผู้ป่วยนอนอยู่บนเตียงตรวจเดียวกันผ่านเครื่อง PET และ CT scan ซึ่งอยู่ชิดกันทำให้สามารถรวมภาพ PET และ CT scan (image registration) จึงช่วยบอกกายวิภาคของอวัยวะปกติและก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น มีการศึกษาหลายรายงานแสดงให้เห็นว่า PET ให้ sensitivity และ specificity สูงกว่า CT และ MRI ดังแสดงในตารางที่ 1

PET ยังช่วยในการติดตามการรักษา เพื่อทำนายการกำเริบเฉพาะที่ โดยแนะนำให้ทำ PET scan ประมาณ 2-4 เดือนหลังฉายรังสีครบ เพราะหากทำ PET ก่อนหน้า 2 เดือนพบว่ามีอัตรา false negative สูงถึง 14-28%[8,9] หรืออาจเกิด false positive จากผลของการอักเสบจากการฉายรังสี

รูปที่ 2 แสดงกลไกการดูดซึมกลูโคสและ FDG



รูปที่ 3 เครื่อง PET/CT

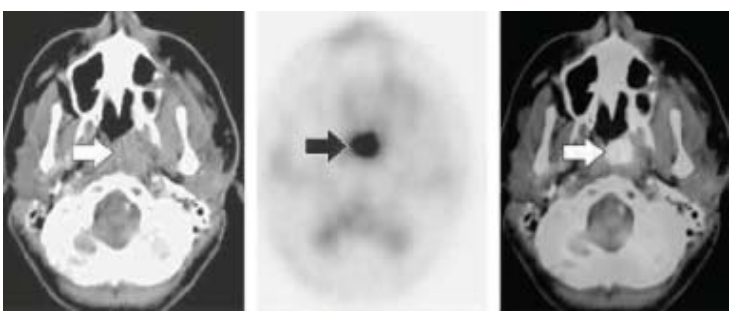
ตารางที่ 1 เปรียบเทียบ sensitivity และ specificity ของ PET และ CT หรือ MRI

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	Sensitivity (%)			Sensitivity (%)		
		PET	CT	MRI	PET	CT	MRI
Adam และคณะ[5]	60	90	82	80	94	85	79
Kau และคณะ[6]	70	87	65	88	94	47	41
Nowak และคณะ[7]	71	80	80		92	84	

การจำลองการฉายรังสี (Simulation)

มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นบริเวณที่สามารถฉายรังสีแบบปรับความเข้มได้ดีเนื่องจาก setup error และ organ motion มีน้อยมาก โดยผู้ป่วยจะได้รับการ immobilization ด้วย thermoplastic mask ครอบคลุมตั้งแต่ศีรษะถึงหัวไหล่ และใช้ head rest ที่เหมาะสม ผู้ป่วยนอนราบแขน 2 ข้างแนบลำตัว ตามรูปที่ 4 และหากต้องการภาพ MRI และ PET ควรใช้ immobizing device และเตียงชนิดแบนราบ (flat couch) และให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าเดียวกับ CT simulator ซึ่งช่วยให้การผสมภาพระหว่าง CT และ MRI หรือ PET ทำได้ดีขึ้น (รูปที่ 5)

รูปที่ 4 เครื่องมือยึดผู้ป่วย (immobilizing device)



รูปที่ 5 ภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ และ PTE ในผู้ป่วยรายเดียวกัน เมื่อผสมภาพทำให้เห็นตำแหน่งของก้อนมะเร็งชัดเจนขึ้น

ข้อจำกัดของการใช้ PET ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง (target delineation) คือ หากปรับ window width และ level ต่างกัน จะทำให้ขนาดของก้อนมะเร็ง (gross tumor volume, GTV) ต่างกัน ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี commercial software ในเครื่องวางแผนการฉายรังสี (treatment planning system) ซึ่งสามารถ import ค่า standardized uptake values (SUV) จากเครื่อง PET/CT ได้ ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาจึงควรปรึกษาแพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อช่วยกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง และต้องระวัง physiologic uptake บริเวณต่อมน้ำลาย กล่องเสียง ลิ้น และ กล้ามเนื้อ scalene และ stenocleidomastoid เพราะทำให้การแปลผล FDG uptake คลาดเคลื่อน (false positive) ในทางปฏิบัติสามารถป้องกันการ uptake บริเวณดังกล่าวได้ โดยให้ผู้ป่วยนั่งนิ่ง ๆ หลังจากฉีดสารเภสัชรังสี FDG งดการออกเสียงและให้ยา diazepam เพื่อเป็น muscle relaxant [10]

การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งในมะเร็งศีรษะและลำคอ (Target Volume Definition)

ICRU รายงานที่ 50[11] แบ่ง target volume เป็น 3 ขอบเขต ได้แก่

1. Gross tumor volume (GTV) ได้แก่ ก้อนมะเร็งซึ่งสามารถเห็นหรือตรวจได้จากการตรวจร่างกายและถ่ายภาพทางรังสีซึ่งอาจแบ่งได้เป็น GTV-primary (GTV-P) คือ ก้อนมะเร็งปฐมภูมิ และ GTV-lymph node (GTV-N) ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจได้ว่ามีการลุกลาม ทั้งนี้ขึ้นกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยทางรังสี

2. Clinical target volume (CTV) ได้แก่ การเพิ่มขอบเขตของ GTV-primary เพื่อครอบคลุม microscopic tumor spread ซึ่งไม่สามารถมองเห็นหรือตรวจได้ด้วยภาพถ่ายทางรังสีเรียกว่า CTV- primary (CTV-P) นอกจากนี้ยังหมายรวมถึงต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (subclinical spread) เรียกว่า CTV-lymph node (CTV-N)

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็ง การกำหนด CTV-P สามารถกำหนดได้จากขอบเขตของ GTV ก่อนได้รับการผ่าตัด รวมถึงบริเวณ tumor bed และบางครั้งรวมถึงแผลผ่าตัดด้วย (surgical scar)

3. Planning target volume (PTV) ได้แก่ การเพิ่มขอบเขตของ CTV และ/หรือ GTV เพื่อครอบคลุมความเปลี่ยนแปลงของขนาด รูปร่าง และตำแหน่ง ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนไหวของอวัยวะ เช่น ก้อนมะเร็งที่เคลื่อนตามหายใจ หรือตามปริมาตรของอวัยวะข้างเคียง ก้อนมะเร็งถูกเบียด โดยกระเพาะลำไส้ กระเพาะปัสสาวะ ซึ่ง ICRU รายงานที่ 62[12] เรียกการเพิ่มขอบเขตของ CTV เพื่อชดเชยการเคลื่อนไหวของ CTV นี้ว่า internal margin(IM) นอกจากนี้ PTV ยังครอบคลุมความไม่แน่นอนของการจัดท่าผู้ป่วยในระหว่างวัน (setup error) และความไม่แน่นอนจากเครื่องฉายรังสี (mechanical stability of machine) เรียกว่า setup margin (SM)

ICRU รายงานที่ 62 กำหนดให้ internal target volume (ITV) เท่ากับ CTV+IM ในขณะที่ PTV เท่ากับ CTV+IM+SM โดยปกติ GTV และ CTV มักจะเคลื่อนที่อยู่ในขอบเขตของ PTV และการเปิดขอบเขตของลำรังสี (beam aperture) ต้องคำนึงถึงพลังงานของรังสีและความกว้างของ penumbra ของลำรังสีนั้น ๆ เพื่อให้การกระจายปริมาณรังสีครอบคลุม PTV จริง ๆ และ ICRU เรียกขอบเขตซึ่งแพทย์รังสีรักษาสั่งการรักษา (isodose surface prescription) เช่น สั่งการรักษาที่ 95% isodose line ซึ่งครอบคลุม PTV ว่า treated volume ในขณะที่เรียกขอบเขตซึ่งปริมาณรังสีครอบคลุมอวัยวะสำคัญว่า irradiated volume

อวัยวะที่มีความเสี่ยงจากการฉายรังสี เรียกว่า organ at risk (OAR) ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ได้แก่ ประสาทไขสันหลัง เลนส์ตา ก้านสมอง ต่อมน้ำลาย parotid เป็นต้น และหากอวัยวะสำคัญมีการเคลื่อนไหว เช่น ตับ ไต (ซึ่งไม่อยู่ในขอบเขตของมะเร็งศีรษะและลำคอ) ICRU รายงานที่ 62 กำหนดให้เพิ่มขอบเขตอันเกิดจากการเคลื่อนไหวของอวัยวะสำคัญนั้น ๆ ด้วยเรียกว่า planning organ-at-risk volume (PRV)

ในการสั่งการรักษาด้วยรังสี ICRU กำหนดให้มี ICRU reference point ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ PTV และเป็นจุดที่สามารถวัดได้อย่างแม่นยำและไม่อยู่ในบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีอย่างรวดเร็ว (steep dose gradient) จุดอ้างอิง (reference point) มักจะอยู่ใน PTV และเป็นจุดตัดของ ลำรังสี (beam isocenter) อย่างไรก็ตามในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม แพทย์มักจะสั่งการรักษาตาม isodose line ซึ่งครอบคลุมปริมาตรของ PTV เช่น 100% ของ PTV ควรได้รับปริมาณรังสีอย่างน้อย 95% ของ prescribed dose เป็นต้น บางครั้ง ICRU reference point อาจไม่ได้รับปริมาณรังสีเท่ากับ prescribed dose ซึ่งสร้างความสับสนให้กับแพทย์ได้จึงอาจอนุโลมให้ใช้ intended dose แทนที่จะเป็น dose ที่ ICRU reference point อย่างไรก็ดีในการทำ plan verification การกำหนด reference point ตามเกณฑ์ของ ICRU ช่วยให้สามารถวัด point dose เปรียบเทียบระหว่าง treatment planning dose distribution และ phantom dose distribution ได้

ICRU รายงานที่ 50 แนะนำให้ PTV ได้รับปริมาณรังสีระหว่าง -5% ถึง +7% ของ prescribed dose ซึ่งบางครั้งในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มไม่สามารถทำได้ แพทย์รังสีรักษาจะต้องเป็นผู้พิจารณาความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสีในผู้ป่วยแต่ละราย โดยพยายามให้บริเวณที่เป็น hot spot อยู่ภายใน PTV และเลี่ยง hot spot บริเวณ PRV

การกำหนดขอบเขต CTV-primary (CTV-P) ในมะเร็งศีรษะและลำคอ

Eisbruch[13] แนะนำการกำหนดขอบเขตของ CTV-P ในมะเร็งศีรษะและลำคอดังตารางที่ 2 และแนะนำให้ประเมินตำแหน่งของก้อนมะเร็ง, ขนาด, ระยะของโรค, differentiation และลักษณะของก้อนมะเร็ง (exophytic, ulcerative, infiltrative) ร่วมด้วย

ตารางที่ 2 ข้อแนะนำในการกำหนดขอบเขตของ CTV-primary ในบริเวณต่างๆ

ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง	ขอบเขต
Floor of mouth	- genioglossus and geniohyoid muscle bilaterally - sublingual and submandibular salivary glands ipsilaterally (bilaterally if midline tumor) - adjoining alveolar ridge, mandible - muscles at the root of tongue
Oral tongue	- intrinsic and extrinsic muscle of tongue - base of tongue - floor of mouth - glossotonsillar sulcus - anterior tonsillar pillar
Buccal mucosa	- Cranially : buccal-gingival sulcus, infratemporal fosssa - Caudally : buccal-gingival sulcus, submandibular salivary gland - Anteriorly : behind lip commissure - Posteriorly : retromolar trigone
Tonsil	- adjacent buccal mucosa, palate, base of tongue - Advanced case : mandible, ipsilateral pterygoid muscle, parapharyngeal space, adjacent nasopharynx - if posterior tonsillar pillars are involved : extends inferiorly to include pharyngoepiglottic fold
Base of tongue	- entire base of tongue, valleculae, oral tongue (at least 2 cm from GTV) - if vallecular is involved : extend to include suprahyoid epiglottic larynx
Pharyngeal walls	- Cranially : nasopharynx - Caudally : hypopharynx - include parapharyngeal space
Soft palate	- entire soft palate, superior aspect of tonsillar pillars and fossa, pterygopalatine fossa - advanced lesion : adjacent nasopharynx and pterygoid muscle - if pterygopalatine fossa involved : extend to base of skull - if pathology shows adenoid cystic carcinoma, high-grade acinic

	cell carcinoma: extends through course of maxillary nerve to cranial nerve V ganglion in carvenous sinus
Advanced laryngeal ca	- entire larynx - pyriform sinus - valleculae - paraglottic and preepiglottic space - entire thyroid cartilage - if tracheostomy : tracheostoma
Hypopharynx	- cranially : nasopharynx - caudally : 2 cm below cricoid cartilage - pyriform & lateral pharyngeal wall cancer : posterior pharyngeal wall, hemilarynx - pyriform sinus extends laterally : ipsilateral thyroid lobe
Paranasal sinus	- maxillary sinus : palate, alveolar ridge, nasal cavity, nasopharynx, medial orbit, pterygopalatine fossa, infratemporal fossa - superior lesions: : extends to sphenoid sinus, foramen rotundum - upper nasal cavity, ethmoid sinus : extends to cribiform plate and a rim of frontal lobe - intracranial extension : anterior cranial fossa
Nasopharynx	- base of skull - pterygoid plate - parapharyngeal space (locates lateral to pharynx, medial to pterygoid muscles and deep lobe of parotid gland) - pterygoid muscle - sphenoid sinus, cavernous sinus - foramen ovale, carotid canal, foramen spinosum - caudally : parapharyngeal space at mid tonsil level, retropharyngeal space to level of hyoid bone - posteriorly : clivus is included - anteriorly : posterior third of maxillary sinus, posterior ethmiod sinus, posterior third of nasal cavity - if base of skull involvement : include hypophysis, optic nerve and chiasm (limit dose to 45-55 Gy at < 2 Gy/fraction)

การกำหนดขอบเขต CTV-lymph node (CTV-N) ในมะเร็งศีรษะและลำคอ

การกำหนดขอบเขตของ CTV-N ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor) โดยอุบัติการของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองมีรูปแบบที่สามารถคาดการณ์สถิติของการลุกลามไปตามต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่าง ๆ ตาม Robbins classification[14,15] ซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 3 ซึ่งเป็นการแบ่งกลุ่มของต่อมน้ำเหลืองตามกายวิภาค อย่างไรก็ดีต่อมารังสีแพทย์ได้นำรูปแบบมาใช้ในการอ่านตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองจากภาพถ่าย CT และ MRI ดังแสดงในตารางที่ 4[16,17,18,19,20,21] รูปที่ 6 และ 7 แสดงภาพของต่อมน้ำเหลืองระดับต่าง ๆ หากต้องการภาพที่ชัดเจนสามารถค้นได้จาก www.rtog.org/hnatlas/main.htm และงานวิจัยของ Martinez-Monge[22] และ Poon[23]

ตารางที่ 3 การจำแนกกลุ่มของต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอตาม Robbins classification

Level	Terminology
Ia	Submental group
Ib	Submandibular group
II	Upper internal jugular group
III	Middle internal jugular group
IV	Lower internal jugular group
V	Spinal accessory group
VI	Anterior compartment group
VII	Upper mediastinal group

ตารางที่ 4 แสดงการกำหนดขอบเขตของต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอด้วยภาพถ่ายทางรังสี

Level	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Medial	Lateral
Ia	Cranial edge of submandibular gland, geniohyoid muscle	Body of hyoid bone	Innerside mandible platysma, skin	Floor of mouth muscle/hyoid body	Not present	Inner side of mandible, medial edge of anterior belly of digastric muscle
Ib	Mylohyoid muscle, cranial edge of submandibular gland, candal edge	Body of hyoid bone	Innerside of mandible, platysma, skin	Posterior edge of submandibular gland	Lateral edge of anterior belly of digastric muscle	Innerside of mandible

Level	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Medial	Lateral
	of medial pterygoid muscle					
IIa	Caudal edge of lateral process of C1	Caudal edge of the body of hyoid bone	Posterior edge of submandibular gland, anterior edge of internal carotid artery	Posterior border of internal jugular vein	Medial edge of internal carotid artery, paraspinal muscle	Medial edge of SCM
IIB	Same as IIa	Some as IIa	Posterior border of internal jugular vein	Posterior border of SCM	Same as IIa	Same as IIa
III	Caudal of level II, Caudal edge of hyoid bone	Caudal edge of cricoid cartilage	Anterior boundery of laryngeal lumen, postero-lateral edge of the sternohyoid muscle, anterior edege of SCM*	Posterior edge of SCM, center of vertebral canal	Larynx or pharyngeal wall, medial edge of carotid artery and internal jugular vein	Medial edge of SCM
IV	Caudal edge of cricoid cartilage	2 cm cranial to sternoclavicular joint (N0) or sternoclavicular joint (N+)	Anteromedial edge of SCM, platysma, clavicle	Anterior edge of paraspinal muscle, transverse process of vertebra, ribs	Lateral edge of thyroid gland, esophagus, medial edge of carotid artery or jugular vein	Most lateral part of SCM

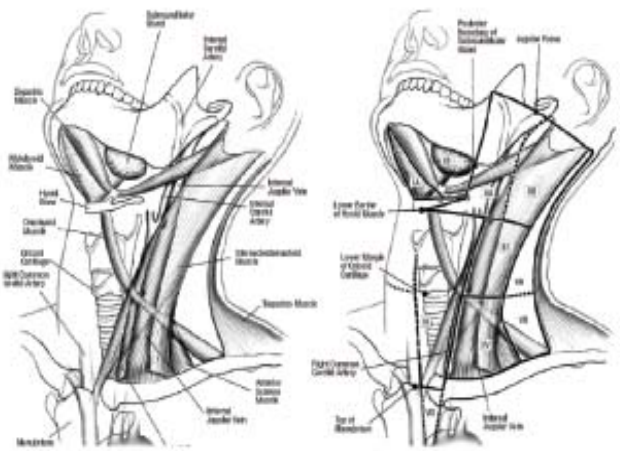
Level	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Medial	Lateral
V	Cranial of C1 body	Caudal border of level II	Posterior edge of SCM, posterior border of level II, III, IV	Anterior edge of trapezius muscle, lung, rib, anterior 1 cm in front of the tip of spinal process	Paraspinal muscle	Skin, medial edge of trapezius muscle, clavicle
VI	Caudal edge of thyroid cartilage	Caudal border of level IV	Skin, platysma	Vertebra, seperation between trachea and esophagus**	Not present	Carotid sheet, thyroid gland
Retrophary ngeal LN (RP Node)	Base of skull	Cranial edge of hyoid body	Fascia under pharyngeal mucosa	Prevertebral muscle	Midline	Medial edge of carotid artery and internal jugular vein
Retrostyloid space Subc-lavicular fossa	Base of skullCaudal edge of level IV/Vb	Cranial edge of level II Sternoc lavicular joint	Retrostyloid muscles SCM, skin, clavicle	Vertebral body/base of skull Anterior edge of posterior scalenus muscle	Lateral edge of RP node Thyroid gland, trachea	Deep lobe of parotid Lateral edge of medial scalenus muscle

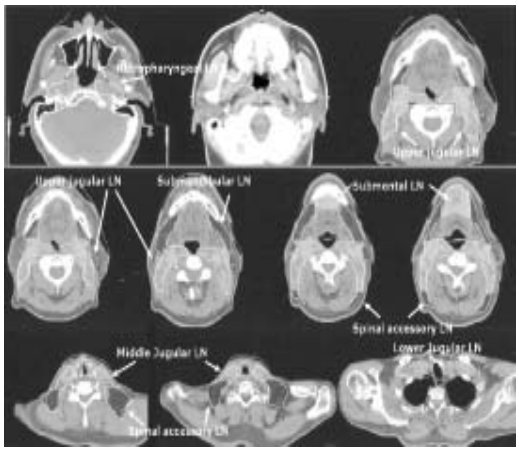
Note * SCM - Sternocleidomastoid muscle

** for pretracheal nodes, trachea and anterior edge of cricoid cartilage

รูปที่ 6 แสดงภาพของต่อมน้ำเหลืองระดับต่างๆ

รูปที่ 7 แสดงภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอ





ในการวินิจฉัยว่าต่อมน้ำเหลืองมีการลุกลามของมะเร็งโดยภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ อาศัยเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้[24] 1) ขนาดของต่อมน้ำเหลือง (short axis) มากกว่า 1 ซม. (ยกเว้น jugulodigastic lymph node ให้ใช้เกณฑ์ขนาดมากกว่า 1.5 ซม.) 2) รูปร่างต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะกลมแทนที่จะมีลักษณะรี 3) ต่อมน้ำเหลืองมี central necrosis ซึ่งเห็นได้ชัดขึ้นเมื่อฉีด contrast media 4) ต่อมน้ำเหลืองขนาดน้อยกว่า 1 ซม. แต่อยู่รวมกันเป็นกลุ่ม ในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะก้ำกึ่งอาจใช้ PET ช่วยในการตัดสินได้[5,6,7] ต่อมน้ำเหลืองที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว สามารถกำหนดได้ว่าเป็น gross tumor volume-lymph node (GTV-N)

กรณีที่ภาพเอ็กซเรย์ไม่พบการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง (N0) แพทย์รังสีรักษาอาศัยข้อมูลทางสถิติ เพื่อบอกระดับความเสี่ยงของ subclinical หรือ micrometastasis ของต่อมน้ำเหลือง โดยพิจารณาจากตำแหน่งของมะเร็งปฐมภูมิขนาดและระยะของก้อนมะเร็งตลอดจน tumor grade โดยแนะนำให้ฉายรังสีป้องกันการกำเริบ (elective nodal irradiation) เมื่อมีความเสี่ยงของการลุกลามมากกว่า 5-10%[13,20] การศึกษาในผู้ป่วย 1,081 ราย จาก Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ผู้ป่วยที่มี clinical positive node จะได้รับการผ่าตัด therapeutic radical neck dissection แต่ในกรณี clinical negative node จะได้รับการผ่าตัดแบบ prophylactic radical neck dissection (prophylactic RND) หรือ subsequent therapeutic neck dissection เมื่อเกิดการกำเริบแม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาเหล่านี้จะไม่ใช่ข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomized control trial และอาจมีความลำเอียงในการเลือกผู้ป่วย (selection bias) และไม่ได้แยกตามขนาดของก้อนมะเร็ง แต่เป็นข้อมูลที่ได้รับการรวบรวมมากที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 5 และตารางที่ 6

ตารางที่ 5 แสดงอุบัติการณ์ (%) ของการลุกลามมาที่ต่อมน้ำเหลือง กลุ่มต่าง ๆ แบ่งตามมะเร็งต้นเหตุในผู้ป่วยที่ เป็น clinically negative node และได้รับการผ่าตัด prophylactic radical neck dissection (RND)

ตำแหน่ง	จำนวน RND (ครั้ง)	ต่อมน้ำเหลืองที่ลุกลาม (%)				
		I	II	III	IV	V
Oral cavity[25]						
Oral tongue	58	14	19	16	3	0
Floor of mouth	57	16	12	7	2	0
Gum	52	27	21	6	4	2
Retromolar trigone	16	19	12	6	6	0
Cheek	9	44	11	0	0	0
Oropharynx[26]						
Base of tounge/ vallecular	21	0	19	14	9	5
Tonsillar fossa	27	4	30	22	7	0
Hypopharynx[26]						
Pyriform sinus	13	0	15	8	0	0
Pharyngeal wall	11	0	9	18	0	0
Larynx[27]						
Supraglottic	65	6	18	18	9	2
Glottic	14	0	21	29	7	7

ตารางที่ 6 แสดงอุบัติการณ์ (%) ของการลุกลามมาที่ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ แบ่งตามมะเร็งต้นเหตุในผู้ป่วยที่เป็น clinically positive node หรือ clinically negative node ที่มีการกำเริบ และได้รับการผ่าตัด therapeutic radical neck dissection

ตำแหน่ง	จำนวน RND (ครั้ง)	ต่อมน้ำเหลืองที่ลุกลาม (%)				
		I	II	III	IV	V
Oral cavity[25]						
Tongue	129	32	50	40	20	0
Floor of mouth	115	53	34	32	12	7
Gum	52	54	46	19	17	4
Retromolar trigone	10	50	60	40	20	0
Cheek	17	82	41	65	65	0
Oropharynx[26]						
Base of tounge/ vallecular	58	10	72	41	21	9
Tonsillar fossa	107	17	70	42	31	9
Hypopharynx[26]						
Pyriform sinus	79	6	72	72	47	8
Pharyngeal wall	25	20	84	72	40	20
Larynx[27]						
Supraglottic	138	6	62	55	32	5
Glottic	45	9	42	71	24	2

โดยปกติในผู้ป่วยที่เป็น clinically negative node ในมะเร็งช่องปาก (oral cavity) มักจะลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level ที่ 1-3 ในขณะที่มะเร็ง บริเวณ oropharynx, hypopharynx และกล่องเสียงมักลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง level 2-4 ผู้ป่วยที่เป็น clinically palpable node มีการลุกลามมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น clinically negative node โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level ที่ 1-4 มะเร็ง oropharynx และ hypopharynx มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level 1-5 สิ่งที่น่าสนใจคืออุบัติการณ์การลุกลามต่อมน้ำเหลือง level 5 อาจสูงถึง 40% ในรายที่มีการลุกลามของต่อมน้ำ เหลือง level 1-4 เช่นเดียวกับการลุกลามไปยังต่อม น้ำเหลือง level 1 ในมะเร็ง oropharynx และ hypopharynx มีอุบัติการณ์สูงขึ้นจาก 0-2% ใน clinical negative เป็น 10-15% ใน clinical positive node

สำหรับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level 6 มักพบในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ subglottic larynx, upper esophagus, pyriform sinus, thyroid gland และ cervical trachea โดยอุบัติการณ์การลุกลามไปยัง paratracheal node สูงถึง 50% ในมะเร็ง subglottic(28)

การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามมักพบในมะเร็งบริเวณกลางลำตัว (midline tumor) ได้แก่ มะเร็งหลังโพรงจมูก, ลิ้น, floor of mouth, base of tongue, posterior pharyngeal wall, soft palate, hypopharynx, supraglottic larynx, valleculae เป็นต้น ในขณะที่มะเร็งที่อยู่ด้านข้าง เช่น มะเร็งกระพุ้งแก้ม, retromolar trigone มีอุบัติการณ์การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามน้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ pharynx และ larynx จะมีอุบัติการณ์การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามมากขึ้น เมื่อมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกัน[29,30] ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการกระจายของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกันและด้านตรงข้ามในผู้ป่วยที่เป็น clinical positive node

ตำแหน่ง	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด(คน)	ผู้ป่วยที่ N+ (%)	การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองระดับต่างๆ (% ของผู้ป่วยที่ node positive)*					
			I	II	III	IV	V	อื่นๆ
Oral cavity	787	36	42/3.5	79/8	18/3	5/1	1/0	1.4/0.3
Oropharynx	1,479	64	13/2	81/24	23/5	9/2.5	13/3	2/1
Hypopharynx	847	70	2/0	80/13	51/4	20/3	24/2	3/1
Supraglottic larynx	428	55	2/0	71/21	48/10	18/7	15/4	2/0
Nasopharynx	440	80	9/5	71/56	36/32	22/15	32/26	15/10

Note : * ค่าตัวเลขด้านหน้าคือข้างเดียวกัน และตัวเลขด้านหลังคือข้างตรงข้าม

ต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal มักจะไม่ได้รับการผ่าตัดใน standard neck dissection และมีข้อมูลการวิจัยไม่มาก Hasegawa และคณะ[31] รายงานอุบัติการณ์การลุกลามของมะเร็งบริเวณ oropharynx และ hypopharynx ระยะ 3 และ 4 ไปยังต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal เท่ากับ 36% และ 62% ตามลำดับ ในขณะที่ Okumura[32] พบการลุกลามเพียง 14% และพบว่าภาพ CT และ MRI ก่อนผ่าตัด สามารถทำนายการลุกลามได้ดีโดยมี sensitivity ระหว่าง 83% และ specificity 100% หากพิจารณาอุบัติการณ์ของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal โดยอาศัย CT และ MRI พบว่าอุบัติการณ์ การลุกลามสูงขึ้นในรายที่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองกลุ่มอื่น (clinically positive node) และในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกและมะเร็ง pharyngeal wall แม้ว่าจะเป็น clinically negative node ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงอุบัติการณ์ (%) การลุกลามมาที่ต้องน้ำเหลือง retropharyngeal ในผู้ป่วย clinical negative และ clinical positive node โดยอาศัยภาพ CT และ MRI

ผู้วิจัย	ตำแหน่งมะเร็งต้นเหตุ	จำนวนผู้ป่วย (คน)	Retropharyngeal node metastasis	
			Clinically N- (%)	Clinically N+ (%)
Mc Laughlin[33]	Pharyngeal wall	93	16	21
	Soft palate	53	5	19
	Tonsilla fossa	176	4	12
	BOT	121	0	6
	Hypopharynx	136	0	9
	Supraglottic larynx	196	0	4
	Nasopharynx	19	40	86
Chua[34]	Nasopharynx	364	16	37

จากข้อมูลทางสถิติข้างต้น Einsbruch[13] ได้ให้คำแนะนำคร่าว ๆ เกี่ยวกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอดังนี้

1. ในผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ได้อยู่กลางลำตัว (lateralized cancer) ซึ่งปกติจะฉายรังสีเพียงข้างเดียวหากมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ระยะ N2 (ตาม AJCC staging) ขึ้นไปให้ฉายรังสีข้างตรงข้ามด้วย

2. ต่อมน้ำเหลือง level 2 สามารถแบ่งได้เป็น 1) subdigastric node ซึ่งต่ำกว่าตำแหน่งที่ posterior belly ของ digastric muscle พาดผ่าน jugular vein และ 2) junctional node (upper level IIB) ซึ่งอยู่เหนือ subdigastric node โดยพบว่า subdigastric node เป็นต่อมน้ำเหลืองที่มีอุบัติการณ์ การลุกลามจากมะเร็งข้างตรงข้ามได้บ่อยที่สุด จึงแนะนำว่าหากต้องการการฉายรังสี

ไปยังต่อมน้ำเหลือง ข้างตรงข้ามกับก้อนมะเร็ง (ตามคำแนะนำข้อ 1, contralateral N0) ให้ฉายรังสีครอบคลุม subdigastric node เป็นตำแหน่งที่สูงที่สุด (most cranial) โดยไม่จำเป็นต้องฉายรังสีครอบคลุม junctional node (ยกเว้น มะเร็งหลังโพรงจมูก) แต่ต้องฉายรังสีข้างเดียวกับที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง (ipsilateral node metastases) ให้ครอบคลุมถึง base of skull[21,35] (retrostyloid space)

3. หากมีการลุกลามของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง level 2 หรือ 3 ให้ฉายรังสีครอบคลุม level 1B และ 4 ข้างเดียวกันด้วย

4. หากมีการลุกลามของมะเร็งที่ต่อมน้ำ เหลือง level 2-4 ให้ฉายรังสีคลุม level 5 ข้างเดียวกันด้วย

5. ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ oropharynx และ hypopharynx ที่มีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง level 2-4 ให้ฉายรังสีคลุม retropharyngeal node ทั้ง 2 ข้าง (กรณีที่เป็น lateralized oropharyngeal tumor ที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 3 ซม. อาจฉายรังสีคลุม retropharyngeal node ข้างเดียวกันเท่านั้น)

6. หากมีการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง level 4 ($\geq N_2$) ให้ฉายรังสีคลุมต่อมน้ำเหลือง level 6 [21] และ subclavicular fossa ด้วย

7. หากตรวจพบว่ามี extracapsular extension ควรเพิ่มขอบเขตของ CTV-lymph node ให้ครอบคลุมกล้ามเนื้อที่ถูกลุกลามด้วย

คำแนะนำข้างต้นสามารถสรุปการกำหนดขอบเขตของ CTV ในมะเร็งศีรษะและลำคอดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 สรุปข้อแนะนำในการกำหนด CTV-HR, CTV-IR และ CTV-LR ในมะเร็งศีรษะและลำคอ

ตำแหน่ง	ระยะ	CTV-HR (High risk)	CTV-IR (Intermediate)	CTV-LR (Low risk)
Nasopharynx	Any T N0	GTV-P	Optional*	IN+CN (II-IV, RPN)**
Paranasal sinus	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)***	IN+CN ($IB^{(T1)}$, II-V, RPN)
	T1, T2 N0	GTV-P	-	-
	T3, T4 N0	GTV-P	-	see note [(T2)]
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	see note [(T2)]
Oral cavity				
(buccal , retromolar	T1, T2 N0	GTV-P	-	IN (I-III)
trigone)	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN $(I-IV)^{(T3)}$
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN $(I-V)^{(T4)}$
oral tongue	T1, T2 N0[(5)]	GTV-P	-	IN (I-IV)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (I-IV)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (I-V)
floor of mouth	T1, T2 N0[(6)]	GTV-P	-	IN+CN (I-III)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (I-IV)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (I-V)

ตำแหน่ง	ระยะ	CTV-HR (High risk)	CTV-IR (Intermediate)	CTV-LR (Low risk)
Oropharynx				
Tonsil	T1, T2 N0[7]	GTV-P	-	IN+CN (IB-IV)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (IB-IV, RPN) [T8]
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent LN)	IN+CN (IB-V, RPN)
Base of Tongue	Any T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (IB[T9],II-IV,RPN[T8]
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (IB-V, RPN)
Soft palate	T1, T2 N0	GTV-P	-	IN+CN (II-IV)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, RPN)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (IB-V[T10], RPN)
Hypopharynx				
Pyriform sinus	Ant T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, VI[T11],RPN)
and pharyngeal	Ant T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-VI, RPN)
wall	Ant T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-VI, RPN)
Post cricoid	Ant T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-VI, RPN)
Larynx				
Glottic	T1, T2 N0	GTV-P	-	-
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, VI[T12])
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-V, VI[T12])
Supraglottic	Any T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-V)
Subglottic	Any T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, VI)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-VI)

Note *Optional: การเพิ่ม margin รอบ CTV-HR หรือ adjacent first echelon uninvolved node
**IN- ipsilateral node, CN-contralateral node
***IN (adjacent): adjacent first echelon ipsilateral uninvolved node.
T1. ฉายรังสี level IB ข้างเดียวกับ involved level II node.
T2. ในมะเร็ง paranasal sinus ที่มีการลุกลามบริเวณ palate, oral cavity, oropharynx, nasopharynx หรือ nasal cavity การกำหนด CTV-low risk ให้ถือเอาต่อมน้ำเหลืองเช่นเดียวกับอวัยวะที่ถูกลุกลาม
T3. ฉายรังสี contralateral side ถ้า tumor ข้ามา mid line
T4. ถ้าต่อมน้ำเหลือง level I-III ข้างเดียวกันเท่านั้นที่มีการลุกลามของมะเร็ง อาจไม่ต้องฉายรังสีคลุม level V
T5. Well lateralized T1, T2 และไม่ involve anterior 1/3 of tongue
T6. Well lateralized T1, T2
T7. No base of tongue / Soft palate involvement
T8. ฉายรังสีคลุม RPN ถ้ามี posterior pharyngeal wall involvement
T9. ฉายรังสีคลุม level IB ถ้า tumor involve oral tongue หรือ T4 lesion
T10. ฉายรังสีคลุม level IB ถ้ามีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง level II หรือ III ข้างเดียวกัน
T11. ฉายรังสีคลุม level VI ถ้ามี esophageal extension, tumor involve pyriform sinus opex.
T12. ฉายรังสีคลุม level VI ถ้ามี transglottic หรือ subglottic extension.

การสั่งปริมาณรังสี (Dose and dose volume constraint prescription)

ในการสั่งการรักษาด้วยรังสี (radiation dose prescription) สามารถแบ่งปริมาณรังสีตามความเสี่ยงของการกำเริบของก้อนมะเร็ง โดยทั่วไปสามารถแบ่งได้ 3 ระดับ กล่าวคือ

1. **PTV-high risk (PTV-HR)** ได้แก่ GTV-P และ GTV-N ได้รับ radical dose (66-70 Gy)

2. **PTV-intermediate risk (PTV-IR)** ได้แก่ CTV-P และ CTV-N ซึ่งรวมบริเวณที่เป็น PTV-high risk อยู่ด้วยสำหรับ CTV-N ในที่นี้ได้แก่ adjacent first echelon uninvolved node ข้างเดียวกับ clinically positive node หรือบริเวณที่เป็น tumor bed ในรายที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้ว และจะให้รังสีเป็นการรักษาเสริมให้ได้รับ intermediate dose (60-63 Gy)

3. **PTV-low risk (PTV-LR)** ได้แก่ elective nodal irradiation ให้ถือเอาต่อมน้ำเหลืองกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็งมากกว่า 5%[13,20] ให้ได้รับ microscopic dose (50-54 Gy)

ในการสั่งการรักษามักจะสั่งการรักษา ตาม PTV ซึ่งได้แก่ CTV และขอบเขตเพิ่มเติมจาก set up error และ internal organ motion โดยขอบเขตเพิ่มเติมให้พิจารณาจากตำแหน่งของ CTV เช่น ลิ้นและกล่องเสียงมีการเคลื่อนที่เมื่อผู้ป่วยกลืนน้ำลาย เป็นต้น สำหรับ set up error นั้น ขึ้นอยู่กับความพิถีพิถันของเจ้าหน้าที่รังสีรักษา และอุปกรณ์ immobization ซึ่งมีคลาดเคลื่อนประมาณ 5 มม. [36]

ในการสั่งปริมาณรังสีต่อ PTV ในการฉายรังสีแบบเดิมนั้น มักจะสั่งปริมาณรังสีแบบ sequential กล่าวคือ ให้ปริมาณรังสีขนาด 50-54 Gy บริเวณที่เป็น GTV และ elective node จากนั้นค่อยลดขอบเขตการฉายรังสีให้เล็กลง (shrinking field technique) เพื่อ boost บริเวณที่เป็น gross tumor จนถึง radical dose ซึ่งใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 7 สัปดาห์ ต่อมามีความพยายามที่จะเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ด้วยวิธี altered fractionation เช่น hyperfractionation และ accelerated fractionation with concomitant boost ดังรายงานของ RTOG 9003[37] ซึ่งพบว่าเทคนิคดังกล่าวช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้จริง แต่ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสี (acute radiation complication) เพิ่มขึ้น

เนื่องจากข้อจำกัดของการฉายรังสีแบบดั้งเดิม หรือแม้แต่การฉายรังสี 3 มิติซึ่งไม่สามารถให้การกระจายปริมาณรังสีที่ conform กับ PTV ทำให้มีการพัฒนาการฉายรังสี 3 มิติแบบปรับความเข้ม (IMRT) เพื่อเพิ่มconformality ทำให้สามารถสั่งปริมาณรังสีต่อ PTV ได้สูงขึ้นและลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติ โดยมีเทคนิคการนำ IMRT มาใช้หลายวิธีดังจะกล่าวโดยสังเขปดังนี้

ก. Conventional with IMRT Boost

การฉายรังสี 3 มิติต่อปริมาตรที่ครอบคลุม PTV-LR และ/หรือ PTV-IR ตามด้วย IMRT Boost ต่อ PTV-HR วิธีนี้ไม่สามารถที่จะทำให้การกระจายปริมาณรังสี conform กับ PTV-HR ได้ เนื่องจากปริมาณรังสีส่วนใหญ่ได้รับจากการฉายรังสี 3 มิติ ทำให้ไม่สามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ข. Sequential IMRT (Two-phase IMRT)

ได้แก่ การนำ IMRT มาใช้ในการฉายรังสีตั้งแต่เริ่มต้น โดยแบ่งเป็น 2 ระยะ กล่าวคือ ระยะแรก ฉายรังสี 50 Gy ต่อ PTV-LR และระยะที่สองฉายรังสีอีก 20 Gy boost บริเวณที่เป็น gross tumor volume (PTV-HR) ซึ่งนักฟิสิกส์จะต้องวางแผนการรักษา 2 แผน และต้องใช้เวลาในการวัดปริมาณรังสีก่อนการรักษา (dose verification) 2 ครั้ง บางกรณีแพทย์รังสีรักษากำหนดให้มี 3 PTV คือ PTV-

high risk ได้รับรังสี 70 Gy, PTV-intermediate risk ได้รับปริมาณรังสี 60 Gy และ PTV-low risk ได้รับปริมาณรังสี 50 Gy ทำให้นักฟิสิกส์ต้องใช้เวลาในการวางแผนการรักษานานขึ้น วิธีนี้เป็นวิธีที่ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์จากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มได้ดีกว่าวิธีแรก

ค. Simultaneous Integrated Boost IMRT (SIB)

ใช้ IMRT ตลอดระยะเวลาการฉายรังสี แต่อาศัยข้อได้เปรียบของ IMRT ในการกำหนดความเข้มของลำรังสี แบ่งฉายบริเวณต่าง ๆ ของ PTV-HR, PTV-IR, PTV-LR ให้ได้รับปริมาณรังสีต่างๆ กันในแผนการรักษาเดียวกันเรียกว่า การระบายปริมาณรังสี (dose painting technique) ข้อดีของวิธีนี้คือ นักฟิสิกส์ ใช้เวลาในการวางแผนการรักษาและการวัดปริมาณรังสีก่อนการรักษาเพียงครั้งเดียว และอาศัยความแตกต่างของ radiobiology ในการกำหนดปริมาณรังสีรวม (total dose) และปริมาณรังสีที่ฉายในแต่ละวัน (dose/fraction) ต่อ PTV หนึ่ง ๆ เช่นให้ PTV-HR ได้ปริมาณรังสี 66 Gy ใน 30 ครั้งพร้อมกับให้ PTV-LR ได้รับปริมาณรังสี 54 Gy ใน 30 ครั้งเป็นต้น

ง. Hybrid Sequential and SIB IMRT

วิธีนี้แบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะ โดยระยะแรกใช้ IMRT โดยให้ปริมาณรังสีต่อวันในขนาดปกติ (1.8 Gy/ครั้ง) ในขณะที่ระยะที่ 2 ใช้เทคนิค SIB โดยเชื่อว่าหากใช้ SIB ตั้งแต่แรกในผู้ป่วยที่มี PTV-HR ขนาดใหญ่ ๆ จะทำให้เกิด acute radiation complication จนอาจต้องมีการหยุดพักการฉายรังสีชั่วคราว จึงนำ SIB มาใช้ในระยะที่สอง เพื่อลดระยะเวลาการฉายรังสีและลด acute radiation complication

ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอที่นิยมใช้กันคือ simultaneous integrated boost และ sequential IMRT ในที่นี้จะขอกล่าวเพิ่มเติมเกี่ยวกับเทคนิค SIB เมื่อ เปรียบเทียบกับ conventional, conventional with IMRT boost และ two-phase IMRT ซึ่งรายงานโดย Mohan และคณะ[38] พบว่า SIB ให้การกระจายปริมาณรังสี conformal มากกว่าอีก 3 เทคนิคที่เหลือ และอาจช่วยลดระยะเวลาการฉายรังสี (total treatment time) จากเดิม 35 ครั้ง เหลือ 30 หรือ 25 ครั้ง โดยอาศัย Linear-quadratic formula ดังแสดงในตารางที่ 10 ซึ่งให้ biological effective dose เท่ากันในแต่ละ PTV เทคนิค SIB ใน 30 ครั้ง ได้นำไปทดสอบใน RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protocol-0022 ซึ่งเป็นการนำ IMRT ไปใช้ในการรักษามะเร็ง oropharynx [39]

ตารางที่ 10 แสดงปริมาณรังสีรักษาที่ให้กับ PTV แบ่งตามเทคนิค sequential และ SIB

	PTV-HR	PTV-IR	PTV-LR
Sequential IMRT	70 Gy/35 Fx	60 Gy/30 Fx	50 Gy/25 Fx
SIB (35 Fx)	70 Gy/35 Fx	64 Gy/35 Fx	58.1 Gy/35 Fx
SIB (30 Fx)	66 Gy/30 Fx	60 Gy/30 Fx	54 Gy/30 Fx
SIB (25 Fx)	61.7 Gy/25 Fx	55.9 Gy/25 Gx	50 Gy/25 Fx

Wu และคณะ[40] ได้พัฒนาเทคนิค SIB โดยเพิ่ม tumor dose (dose escalation study) เพื่อหวังผลเพิ่ม local control โดยยังคงจำนวนครั้งของการฉายรังสีที่ 30 ครั้ง แต่เพิ่มปริมาณรังสีต่อ PTV-HR เป็น 68.1, 70.8 และ 73.8 Gy ซึ่งให้ค่า biological effective dose เทียบเท่ากับการฉายรังสี 2 Gy ต่อครั้ง คือ 74, 79 และ 85 Gy ตามลำดับ ทั้งนี้ยังคงค่าปริมาณรังสีต่อ PTV-IR และ PTV-LR เท่ากับ 60 Gy และ 54 Gy ใน 30 ครั้งตามลำดับ โดยใช้ลำรังสี 6 MV จำนวน 9 ทิศทางรอบผู้ป่วย (equi-spaced gantry angle) พบว่าการใช้ IMRT ได้ dose homogeneity ต่อ GTV อยู่ระหว่าง 6.7-8.8% และสามารถลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้ค่อนข้างดี แต่พบว่าที่ปริมาณรังสี 73.8 Gy มีผลข้างเคียงจากการฉายรังสีมาก ทำให้ต้องลดปริมาณรังสีเหลือ 71.1 Gy ถึง 72.3 Gy ในขณะนี้ยังไม่มีรายงานผลด้านอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ในการศึกษาครั้งนี้

Butler และคณะ[41] รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 20 ราย ซึ่งใช้เทคนิค simultaneous modulated accelerated radiation therapy (SMART) โดยใช้ลำรังสี 10 MV ด้วยเครื่องฉายรังสี Nomos Peacock system ซึ่งใช้ MIMiC โดยหลักการแล้วก็คือการใช้ dose painting เช่นเดียวกับ SIB ซึ่งกล่าวไปแล้วข้างต้น โดยสั่งปริมาณรังสีต่อ PTV-HR 2.4 Gy ต่อครั้ง (60 Gy) ในขณะที่ปริมาณรังสีต่อ PTV-LR เท่ากับ 2 Gy ต่อครั้ง จำนวน 25 ครั้ง (50 Gy)ใน 5 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 16 ราย สามารถรับปริมาณรังสีได้ครบภายใน 40 วัน ผู้ป่วย 19 ราย ก้อนมะเร็งยุบหมด (complete response) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 รายที่มะเร็งกำเริบที่ 10 และ 15 เดือน เมื่อพิจารณาผลข้างเคียงจากการฉายรังสีระยะเฉียบพลันพบ confluent mucositis 80% เกิด pharyngitis และ esophagitis grade 3 ทั้งสิ้น 50% และต้องได้รับ IV fluids และ/หรือ tube feeding จำนวน 10 ราย ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ PTV-HR และ PTV-LR เท่ากับ 64.3 และ 54.65 Gy ตามลำดับ อวัยวะปกติเช่น parotid gland ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 20.3-23.2 Gy ในขณะที่ Spinal cord และ Brain stem ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 17.1 และ11.9 Gy ตามลำดับ

Fogliata และคณะ[42] ทำการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสี (dosimetric study) ในแผนการรักษาผู้ป่วย 5 ราย โดยใช้ลำรังสี 6 MV จำนวน 5 ทิศทางด้วยเครื่องฉายรังสี Varian Clinac 2100 และ MLC 80 leaves โดยสั่งปริมาณรังสีต่อ PTV-HR และ PTV-LR เท่ากับ 80 Gy และ 50 Gy ด้วย two-phase sequential IMRT เปรียบเทียบกับ SIB และ hybrid sequential-SIB IMRT ดังแสดงในตารางที่ 11 จากการศึกษาพบว่าปริมาณรังสีเฉลี่ยของทั้ง 3 เทคนิค เมื่อคำนวณ BED แล้วมีค่าใกล้เคียงกันคือ 78.7-80.8 Gy (ที่ 2 Gy/ครั้ง) แต่พบว่า dose homogeneity ใน sequential IMRT ดีที่สุด ในขณะที่ SIB แย่ที่สุด ปริมาณรังสีสูงสุดต่อ spinal card เท่ากับ 45.4, 41.3 และ 41.1 Gy ใน sequential IMRT, SIB และ hybrid sequential-SIB IMRT ตามลำดับ แต่เมื่อคำนวณ BED เทียบเท่ากับ 2 Gy/Fraction พบว่าปริมาณรังสีจาก 3 เทคนิคใกล้เคียงกันอย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานข้อมูลการฉายรังสีในผู้ป่วยจริงว่าจะมีผลข้างเคียงต่างกันหรือไม่

ตารางที่ 11 แสดงปริมาณรังสีต่อ PTV-HR และ PTV-LR ด้วย IMRT เทคนิคต่าง ๆ

	Phase I		Phase II	
	Total dose	Dose/Fx	Total dose	Dose/Fx
Two-phase sequential SIB	PTV-LR 50 Gy	2	Boost PTV-HR อีก 30 Gy	2
SIB	PTV-LR 54 Gy	1.8		
	PTV-HR 72 Gy	2.4		
Hybrid Sequential-SIB	PTV-LR 36 Gy	1.8	PTV-LR อีก 18 Gy	1.8
			PTV-HR อีก 35.5 Gy	3.55

โดยสรุป การจะเลือกใช้เทคนิค IMRT ด้วย sequential, SIB หรือ hybrid sequential IMRT นั้น เมื่อพิจารณาจาก dosimetric study พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้นการนำไปใช้ในผู้ป่วยจริงจึงขึ้นกับข้อมูลการวิจัยทางคลีนิค เพื่อเปรียบเทียบ 3 เทคนิคดังกล่าว ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial อย่างไรก็ตามพึงสังเกตว่า SIB เทคนิคมีความสะดวกแต่ต้องแลกมาด้วย acute complication ซึ่งสูงกว่า จึงแนะนำว่าหากต้องการเลือกใช้ SIB IMRT ซึ่งใช้ dose/fraction สูงกว่า sequential IMRT ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่ PTV-HR มีขนาดไม่ใหญ่มาก เมื่อเปรียบเทียบกับ PTV-LR เช่น กรณี node negative หรือต่อมน้ำเหลืองลุกลามระยะ N1 เป็นต้น เพื่อไม่ให้ acute complication โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อ mucosa, pharynx และ esophagus สูง จนทำให้ต้องมีการพักการฉายรังสี

การฉายรังสีหลังผ่าตัด (Postoperative radiation therapy)

การฉายรังสีหลังผ่าตัดมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอ ระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced stage) ซึ่งการรักษาคือ การผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี ยกเว้นกรณีที่ก้อนมะเร็งใหญ่มาก จนผ่าตัดไม่ได้หรือบริเวณที่ผ่าตัดแล้วจะทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานหรือไม่สวยงามจึงจะใช้การฉายรังสีอย่างเดียว หรือการใช้รังสีเคมีบำบัด

โดยทั่วไปการฉายรังสีหลังผ่าตัดมักจะใช้ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ผ่าตัดก้อนมะเร็งออกไม่หมด (close or positive margin)
2. มีการลุกลามไปยังเส้นประสาท (perineural spread) ในกรณีที่ลุกลามไปยังเส้นประสาทที่มีชื่อ เช่น trigeminal nerve แนะนำให้เพิ่มขอบเขตการฉายรังสีไล่ไปตามทางเดินของเส้นประสาทนั้นๆ ถึงฐานกระโหลกศีรษะแต่หากเป็นเส้นประสาทเส้นเล็กที่ไม่มีชื่อให้เพิ่มขอบเขต จากบริเวณที่เส้นประสาทถูกลุกลามไป 2-3 ซม.
3. มีการลุกลามหลอดน้ำเหลือง (lymphovascular invasion)
4. มีการลุกลามกระดูกหรือเนื้อเยื่อที่อยู่ลึก
5. มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองหลายต่อม
6. มีการลุกลามออกนอกต่อมน้ำเหลือง (extracapsular invasion)

สำหรับข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีบริเวณ tracheostoma คือ

1. subglottic extension
2. emergency tracheostomy
3. close or positive tracheal margin
4. surgical scar crosses the stoma
5. tumor invades soft tissue of neck

การฉายรังสีหลังผ่าตัดมักจะต้องกำหนด PTV ให้ครอบคลุมบริเวณที่เป็นก้อนมะเร็ง (tumor bed) บริเวณที่ได้รับการผ่าตัด (surgical bed) และแผลผ่าตัด (surgical scar) โดยไม่จำเป็นต้องครอบคลุมบริเวณ donor site ของ skin graft หรือ skin flap

การกำหนด PTV ได้จากการกำหนด CTV และขอบเขต โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยหลังผ่าตัดมักไม่มี GTV เหลืออยู่ยกเว้นกรณีมี residual gross tumor ดังนั้น PTV-LR จึงได้แก่ CTV-LR (ตามตารางที่ 9) และขอบเขต, PTV-IR ได้จากขอบเขตของ GTV-P และ GTV-N ก่อนผ่าตัดรวมถึง surgical bed และขอบเขต, PTV-HR ได้แก่ GTV-residual และขอบเขต

ปริมาณรังสีที่ให้ต่อ PTV บริเวณที่ได้รับการผ่าตัด มักจะสูงกว่าบริเวณที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยหากเป็น PTV-LR ซึ่งได้แก่ 1) ต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามและไม่ได้รับการผ่าตัด (ดูตารางที่ 9) ให้ได้รับรังสี 50 Gy 2) PTV-IR ได้แก่ บริเวณ surgical bed ซึ่งได้แก่ tumor bed ที่ได้รับการผ่าตัด ออกได้หมดตลอดจน tracheostoma และบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการผ่าตัดไปแล้ว (โดยให้กำหนด ขอบเขตตามภาพถ่ายรังสีก่อนผ่าตัด) แต่มีข้อบ่งชี้ เช่น multiple node หรือ extracapsular nodal extension ให้ได้รับปริมาณรังสี 56-60 Gy 3) สำหรับ PTV-HR ได้แก่ บริเวณที่เป็น positive surgical margin ไม่ว่าจะเป็น primary tumor หรือต่อมน้ำเหลืองให้ได้รับปริมาณรังสี 66-70 Gy

ควรเริ่มการฉายรังสีหลังผ่าตัดทันทีที่แผลผ่าตัดหาย กล่าวคือระยะเวลาประมาณ 3-4 สัปดาห์หลังผ่าตัด ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาควรประสานงานกับศัลยแพทย์และทันตแพทย์ เพื่อให้การเริ่มฉายรังสีเร็วที่สุด โดยแนะนำให้ฉายรังสีครบภายใน 11 สัปดาห์หลังผ่าตัด จะทำให้มีอัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าฉายรังสีครบ หลัง 11-13 สัปดาห์ หากแผลผ่าตัดหายช้า (มากกว่า 5-6 สัปดาห์) เมื่อเริ่มการฉายรังสีอาจใช้เทคนิค accelerated radiation therapy เพื่อให้ฉายรังสีครบใน 11 สัปดาห์[43] โดยในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม อาจใช้เทคนิค simultaneous integrated boost (SIB) ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

การฉายรังสีก่อนผ่าตัด (Pre-operative radiotherapy)

การฉายรังสีก่อนผ่าตัดไม่ได้รับความนิยมจากศัลยแพทย์ เนื่องจากทำให้จำแนกขอบเขตของก้อนมะเร็งได้ไม่ชัด อย่างไรก็ดีการฉายรังสีก่อนผ่าตัดมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ในระยะก้ำกึ่งว่าจะสามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือไม่ (marginally respectable) หรือก้อนมะเร็งโตเร็ว บางกรณีที่มีก้อนมะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง level IV การให้ preoperative dose (50 Gy) ต่อบริเวณต่อมน้ำเหลือง ดังกล่าวตามด้วยการผ่าตัด (planned neck dissection) ช่วยให้ปริมาณรังสีต่อ brachial plexus ไม่สูง เมื่อเปรียบเทียบกับผ่าตัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี

โดยทั่วไป แพทย์รังสีรักษาสั่งปริมาณรังสี 50 Gy ใน 25 ครั้ง ต่อ PTV-LR, PTV-IR และ PTV-HR เท่านั้น แล้วรอ 4-6 สัปดาห์ ศัลยแพทย์ผ่าตัดเอา gross tumor (PTV-HR และ/หรือ PTV-IR) ออกในบางกรณีเช่นก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่มาก อาจใช้การฉายรังสีหรือรังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักตามด้วยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่เหลือออกหลังจากฉายรังสีแล้ว 6 สัปดาห์ (salvage surgery)

การกำหนด dose-volume constraint (DVC)

การกำหนดปริมาณรังสีและปริมาณรังสีต่อปริมาตรหนึ่ง ๆ ของก้อนมะเร็ง และอวัยวะปกติเป็นขั้นตอนสำคัญในการสั่งให้เครื่องคอมพิวเตอร์คำนวณความเข้มของลำรังสี (dose fluence) โดยสามารถแบ่งชนิดของปริมาตรที่สนใจได้ดังนี้

1. **ก้อนมะเร็ง** แบ่งเป็น PTV-HR, PTV-IR และ PTV-LR การกำหนดปริมาณรังสีต่อ PTV มักจะกำหนดปริมาณรังสีต่ำสุดและสูงสุด (Dmax และ Dmin) ที่แต่ละ PTV จะได้รับโดยแนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีต่ำสุดที่ prescribed dose และปริมาณรังสีสูงสุดประมาณ 105-111% ของ prescribed dose ทั้งนี้เนื่องจากการกระจายปริมาณรังสีในขั้นตอน optimization นี้ ยังไม่ใช่การกระจายปริมาณรังสีจริง จึงต้องตั้ง dose constraint ให้มี dose homogeneity ให้แคบไว้ก่อน (10-15% dose homogeneity) เผื่อให้การคำนวณปริมาณรังสีหลังจากขั้นตอน leaf sequencing แล้วอาจมี tumor dose homogeneity แย่ลง

2. **อวัยวะสำคัญ** (organ at risk)

อวัยวะสำคัญ แบ่งออกตามการทำงานเป็น 2 ชนิด คือ

2.1 Serial organ คือ อวัยวะที่เมื่อมีการสูญเสียการทำงานส่วนใดส่วนหนึ่งจะทำให้อวัยวะทั้งหมดสูญเสียการทำงาน เช่น spinal cord, optic nerve, optic chiasm เป็นต้น ปริมาณรังสีสูงสุด (maximal dose) เป็นจุดสำคัญที่พึงระวังไม่ให้ตกกระทบในอวัยวะดังกล่าว เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวต่อผู้ป่วย ตัวอย่างเช่น ปริมาณสูงสุดต่อเส้นประสาทไขสันหลังไม่ควรเกิน 45 Gy ใน ขณะที่ optic nerve และ optic chiasm ไม่ควรเกิน 54 Gy เป็นต้น

2.2 Parallel organ คืออวัยวะที่เมื่อมีการสูญเสียการทำงานส่วนใดส่วนหนึ่งอวัยวะนั้นยังสามารถทำงานต่อไปได้ แต่อาจมีประสิทธิภาพลดลง เช่น ต่อมน้ำลาย, cochlear, T-M joint เป็นต้น ปริมาณรังสีต่อปริมาตรหนึ่ง ๆ ของอวัยวะนั้น เป็นสิ่งที่ทำนายการสูญเสียการทำงานของอวัยวะนั้น ตัวอย่างเช่น ต่อมน้ำลาย parotid อย่างน้อย 50% ควรได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน 26 Gy (V26 Gy $\leq$ 50%)

การกำหนด dose-volume constraint ของอวัยวะปกติขึ้นอยู่กับชนิดของอวัยวะนั้น ๆ ว่าเป็นแบบ serial หรือ parallel organ โดยพิจารณาว่าอวัยวะนั้น ๆ อยู่ใกล้ PTV มากน้อยเท่าใด และจะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีนัยสำคัญต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการกำหนด dose-volume constraint จะต้องไม่ทำให้การกระจายปริมาณรังสีต่อ PTV แย่ลง ซึ่งอาจมีผลให้เกิดการกำเริบของมะเร็งได้

ในระยะเริ่มต้นแพทย์รังสีรักษาและนักฟิสิกส์การแพทย์จะต้องเรียนรู้ร่วมกันในการกำหนด dose-volume constraint และผลของการกำหนด dose-volume constraint ต่อการกระจายปริมาณรังสีหลังจากเรียนรู้ระยะหนึ่ง จะช่วยให้สามารถกำหนดรูปแบบของ dose-volume constraint ต่อมะเร็งแต่ละชนิด และแต่ละระยะได้ในที่นี้จะขอยกตัวอย่าง dose-volume constraint สำหรับการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูก โดยเทคนิค sequential IMRT ด้วย ปริมาณรังสี 2 Gy/ครั้ง ทั้งหมด 35 ครั้ง หรือใช้เทคนิค SIB ใน 33 ครั้งตาม protocol RTOG 0225 [44] และ 30 ครั้งตาม protocol RTOG 0022 [39] (ตารางที่ 12 และตารางที่ 13)

ตารางที่ 12 แสดง dose volume constraint ของ PTV-HR, PTV-IR และ PTV-LR ด้วย IMRT เทคนิคต่างๆ

	Sequential IMRT	RTOG 0225 (SIB) [44]	RTOG 0022 (SIB)[39]
PTV-HR	70/35 Fx	70/33 Fx	66/30 Fx
PTV-IR	60/30 Fx	59.4/33 Fx	60/30 Fx
PTV-LR	50/25 Fx	50.4/28 Fx	54/30 Fx

ตารางที่ 13 แสดง dose volume constraint ของอวัยวะปกติในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งศีรษะและลำคอ

Critical Structure	Maximum	Dose-Volume limit	Maximum volume above limit
Spinal cord	45 Gy	45 Gy	1 cc
Brain stem	54 Gy	64 Gy	1%
Optic nerve + chiasm	54 Gy	35 Gy	50%
Eye		35 Gy	50%
Parotid gland		26 Gy	50%
Lens	6 Gy		
Inner ear	60 Gy	50 Gy	50%
Mandible	70 Gy		
Larynx		45 Gy	50%
TM-joint	70 Gy	75 Gy	1 cc
Temporal lobe	60 Gy	65 Gy	1%
Tongue	65 Gy	55 Gy	50%

ในการกำหนด dose volume constraint ในเครื่องวางแผนการรักษา (Treatment Planning System, TPS) นักฟิสิกส์การแพทย์อาจต้องกำหนด constraint ให้ดีกว่า (strict) สิ่งที่ต้องการ เช่น กำหนด maximum dose ของ spinal cord เท่ากับ 40-42 Gy เนื่องจากขั้นตอนการ optimization ในแต่ละ TPS มีความเที่ยงตรงไม่เท่ากัน บางครั้งหลังจากการคำนวณการเคลื่อนตัวของ MLC (leaf sequencing calculation) อาจไม่ได้ maximum dose อย่างที่ต้องการทำให้ต้องเสียเวลา optimization อีกครั้งหนึ่ง นอกจากนี้การให้ความสำคัญ (weighting) ต่อ PTV หรืออวัยวะปกติใน TPS ต่างบริษัทกันอาจให้ผลในการคำนวณการกระจาย รังสีไม่เท่ากัน นักฟิสิกส์การแพทย์และแพทย์รังสีรักษาจะต้องค่อย ๆ เรียนรู้และปรับเทคนิคในการกำหนด dose-volume constraint เพื่อให้ได้แผนการรักษาที่เหมาะสมในมะเร็งชนิดนั้น ๆ

การประเมินแผนการฉายรังสี (Plan evaluation)

หลังจากขั้นตอนการกำหนด dose-volume constraint แล้วเครื่อง TPS จะทำการ optimization เพื่อให้ได้ dose-volume histogram ที่ผลลัพธ์ใกล้เคียงกับ dose-volume constraint ที่ผู้วางแผนการรักษากำหนด และเมื่อทำการคำนวณการเคลื่อนที่ของ MLC ในเทคนิค dynamic IMRT หรือการกำหนดรูเปิดของ MLC ในเทคนิค segmental IMRT แล้วจะได้การกระจายปริมาณรังสีที่แท้จริง (actual dose distribution) ที่จะนำไปใช้ในการฉายรังสี แพทย์รังสีรักษามีหน้าที่ประเมินแผนการฉายรังสีโดยชั่งน้ำหนักระหว่างความครอบคลุมของ isodose line ต่อ PTV และ dose-volume histogram ของ PTV และอวัยวะปกติ โดยมีหลักการดังนี้

1. การประเมินความครอบคลุมต่อ PTV

ให้พิจารณา isodose line ที่ครอบคลุม PTV ในภาพตัดขวางทุกภาพ (every axial slide) ว่าครอบคลุม PTV ทุกระดับและประเมิน dose volume histogram โดยให้ prescribed isodose line ครอบคลุมอย่างน้อย 95% ของปริมาตรทั้งหมดของ PTV (V100% $\geq$ 95% ของปริมาตร PTV) และให้ hot spot ไม่ควรเกิน 110% ของ prescribed isodose (V110% = 0%) อย่างไรก็ตามใน protocol ของ RTOG H0022 (oropharynx) และ 0225 (nasopharynx) อนุโลมให้มี hot spot ได้มากถึง 20% ของปริมาตร PTV (V110% $\leq$ 20%) และให้มี cold spot (93% ของ prescribed isodose) ไม่เกิน 1% ของปริมาตร PTV (V93% $\geq$ 99% ของปริมาตร PTV)

2. การประเมินอวัยวะปกติ

Spinal cord และ brain stem เป็นอวัยวะสำคัญที่ใกล้ก้อนมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งหลังโพรงจมูกอีกทั้งยังเป็น serial organ จึงใช้ปริมาณรังสีสูงสุดที่อวัยวะนั้น ๆ เป็นตัวประเมิน โดยแพทย์รังสีรักษาต้องดูการกระจายปริมาณรังสีทุกภาพ เพื่อให้ปริมาณรังสีสูงสุดต่อ spinal cord และ brain stem ไม่เกิน 45 และ 54 Gy ตามลำดับ

สำหรับปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ซึ่งเป็นต่อมน้ำลายที่ผลิตน้ำลายมากถึง 60-65% ของปริมาณน้ำลายทั้งหมด[45] อาศัยข้อมูลจากงานวิจัยของ Eisbruch[46] และBlanco[47] ซึ่งแนะนำว่าควรจำกัดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อต่อมน้ำลาย parotid ไม่ให้เกิน 26 Gy เพื่อไม่ให้การทำงานของต่อมน้ำลาย parotid นั้นสูญเสียไปอย่างถาวร (การทำงานลดลงน้อยกว่า 25% ของการทำงานก่อนการฉายรังสี) Chao[48] รายงานว่าการทำงานของต่อมน้ำลายจะ

สูญเสียไปเมื่อได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยมากกว่า 32 Gy ในขณะที่ Kwong[49] รายงานว่าถึงแม้ต่อมน้ำลาย parotid จะได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยถึง 38.8 Gy ยังพบว่ามีการฟื้นตัวของการทำงานของต่อมน้ำลายได้ถึง 85.7% ที่ 2 ปี

RTOG 0225[44] กำหนดให้ต่อมน้ำลาย parotid อย่างน้อย 1 ข้าง ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่า หรือเท่ากับ 26 Gy หรืออย่างมากที่สุด 50% ของปริมาตรต่อมน้ำลาย parotid ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 30 Gy (V30 Gy $\leq$ 50%)

เนื่องจากต่อมน้ำลาย parotid อยู่ใกล้กับต่อมน้ำเหลือง level 2 ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง มักจะได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยบริเวณต่อมน้ำลาย parotid ประมาณ 35 Gy ในขณะที่ข้างที่ไม่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองจะสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 26 Gy ซึ่งเพียงพอในการป้องกันภาวะน้ำลายแห้งเรื้อรัง (chronic xerostomia)[50] ข้อควรระวังในการกำหนดขอบเขตของต่อมน้ำลาย parotid คือให้กำหนดขอบเขตเฉพาะ superficial lobe เท่านั้น เนื่องจาก deep lobe อยู่ชิดกับต่อมน้ำเหลือง level2 ซึ่งอาจทำให้การกระจายปริมาณรังสีบริเวณดังกล่าวได้รับปริมาณรังสีน้อยเกินไป

การฉายรังสีอาจก่อให้เกิด sensorineural hearing loss ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin พร้อมกับการฉายรังสี Choi[51] รายงานอุบัติการณ์ในการเกิดหูตึงจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อ cochlear ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 70 Gy โดยภาวะหูตึงจากการฉายรังสีมักจะเกิดในย่านคลื่นเสียงความถี่สูง (> 2 kHz)[52,53,54,55] และเกิดหลังจากฉายรังสีแล้ว 0.5-1 ปี โดยมีอุบัติการณ์มากขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ serous otitis media หลังการฉายรังสี ผู้ป่วยอายุมากหรือเป็นผู้ชาย[54,56] ถึงแม้ว่าจะมีรายงาน ถึงภาวะหูตึงจากการฉายรังสี แต่ยังไม่สามารถบอกได้ถึง dose-volume constraint ของ cochlear และอัตราการเกิดภาวะหูตึง Chong [50] และ Bhandare[57] แนะนำให้จำกัดปริมาณรังสีต่อ cochlea ให้น้อยว่า 60 Gy ในมะเร็งหลังโพรงจมูกก้อนมะเร็งอยู่ใกล้ cochlea มาก และผู้ป่วยอาจได้รับยาเคมี cisplatin ร่วมด้วยทำให้การได้ยินแย่ลง[58] Chen[59] แนะนำว่าควรลดปริมาณรังสีต่อ cochlea ให้ได้น้อยกว่า 48 Gy แพทย์รังสีรักษาต้องเป็นผู้พิจารณาถึงสมดุลระหว่างปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและ cochlear เพื่อไม่ให้เกิดมะเร็งกำเริบในภายหลัง

ข้อมูลทางคลีนิคของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งศีรษะและลำคอ

มะเร็งหลังโพรงจมูกเป็นตำแหน่ง ซึ่งได้รับความสนใจมากที่สุดในการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม โดยเริ่มจากการศึกษาการกระจายปริมาณรังสี (dosimetric study) รายงานโดย Cheng และคณะ[60] เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบ conventional 3D และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยเทคนิค serial tomotherapy (MIMIC) และ segmental IMRT ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 12 รายพบว่า serial tomotherapy ให้การกระจายปริมาณรังสีครอบคลุม PTV เทียบเท่ากับ conventional 3D ในขณะที่ segmental IMRT สามารถลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้ดีกว่า serial tomotherapy และ conventional 3D นอกจากนี้ IMRT ยังสามารถลดปริมาณรังสีต่อ pituitary gland, mandible, spinal cord และ brain stem

Hurt และคณะ[61] ศึกษาเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีระหว่าง IMRT, 2D-RT และ 3D-CRT ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 23 ราย พบว่า IMRT ให้การกระจายปริมาณรังสีต่อ PTV ได้ดีที่สุด และสามารถลดปริมาณรังสีต่อ spinal cord, temporal lobe และ mandible

Xia และคณะ[62] ศึกษาการกระจายปริมาณรังสีเพื่อสร้างต้นแบบ (template) ของ dose constraint ในมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยใช้ corvus treatment planning system ด้วยเทคนิค SIB โดยใช้ static MLC การศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยระยะต้น (T1-2) 9 ราย และระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-4) 16 ราย โดยมีเป้าหมายให้ ≥95% ของ PTV ได้รับปริมาณรังสี 59.4 Gy (1.8 Gy / ครั้ง) พบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีสูงสุดต่อ spinal cord เท่ากับ 37.2 ± 3.9 Gy และ 41.2 ± 4.1 Gy ในผู้ป่วยระยะต้น และระยะลุกลามเฉพาะที่ตามลำดับ ในขณะที่ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีสูงสุดต่อ brain stem เท่ากับ 51.1 ± 1.5 Gy และ 59±6.8 Gy รายละเอียดต่ออวัยวะปกติอื่น ๆ แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีในอวัยวะปกติ แยกตามระยะของผู้ป่วย T1-2 และ T3-4

อวัยวะปกติ	ค่าสถิติ	T1-T2 (Gy)	T3-T4 (Gy)
Spinal cord	Maximum Dose	37.5 ± 3.9	41.2 ± 4.1
Brain stem	to 1 ml V (D1cc)	30.1 ± 2.3	33.4 ± 4.5
Optic nerve	Maximum Dose	51.1 ± 1.5	59.0 ± 6.8
Chiasm	to 5% V (D5%)	48.8 ± 3.3	47.6 ± 6.5
Eye	Maximum Dose	23.6 ± 7.3	38.8 ±13.3
Parotid	to 5% V (D5%)	18.9 ± 8.9	33.1 ±11.5
Inner/middle Ear	Maximum Dose	30.0 ± 6.1	46.5 ± 4.3
TM joint	to 5% V (D5%)	24.0 ± 6.0	39.3 ± 1.6
	Maximum Dose	23.9 ± 5.6	35.8 ± 13.5
	to 5% V (D5%)	14.6 ± 2.9	22.9 ± 10.3
	Mean Dose	30.9 ± 1.3	30.9 ± 2.8
		25.2 ± 1.8	27.3 ± 2.7
	Mean Dose	33.7 ± 11.8	41.0 ± 6.2
		33.8 ± 13.1	40.7 ± 6
	Mean Dose	29.4 ± 5.2	39.0 ± 7.3
		28.4 ± 5.0	37.3 ± 7.7

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control rate) และอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ระหว่าง IMRT และ 3D-CRT แต่มีรายงานผลการรักษา (single arm study) มะเร็งหลังโพรงจมูก หลายรายงาน (ดังแสดงในตารางที่ 15) ได้แก่ รายงานของ Lee และคณะ[63] รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 67 ราย ด้วย IMRT ในจำนวนนี้ 50 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (ตาม protocol Intergroup 0099[64]) ในขณะที่มีผู้ป่วย 26 ราย ได้รับ high-dose-rate intracavitary brachytherapy boost 5-7 Gy จำนวน 2 ครั้ง โดย GTV ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 74.5 Gy ในขณะที่ CTV ได้รับ 68.7 Gy เมื่อติดตามผู้ป่วยได้ 31 เดือน พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี เท่ากับ 88% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เท่ากับ 97% และอัตราการปลอดการกระจายของโรค (distant metastases free rate) เท่ากับ 66% โดยมีอัตรา การเกิด xerostomia grade 1 เท่ากับร้อยละ 32% และไม่พบ xerostomia ในผู้ป่วย 66%

ตารางที่ 15 แสดงผลการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูกด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

ผู้วิจัย	Lee[63]	Kwong[49]	Kam[65]
สถาบัน	University of California at San Francisco	Queen Mary Hospital, HongKong	Prince of Wales Hospital, HongKong
จำนวนผู้ป่วย (คน)	67	33	63
Median follow up (เดือน)	31	24	29
ระยะของโรค (%)			
ระยะที่ 1	12	82	14
ระยะที่ 2	18	18	29
ระยะที่ 3	33	0	35
ระยะที่ 4	37	0	22
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด (คน)	50	0	19
ชนิดของ IMRT	MCTB SMLC MIMiC	MIMiC SMLC	dMLC
Boost technique			
Brachytherapy (คน)	26	0	20
Conformal RT (คน)	0	0	15

ผู้วิจัย	Lee[63]	Kwong[49]	Kam[65]
Dose volume analysis			
Mean dose to PTV (Gy)	68.7	70.1	67
Mean dose to GTV (Gy)	74.5	71.3	69
PTV : V < 95% prescribed dose	3%	NS	1.1%
GTV : V < 95% prescribed dose	3%	NS	0.1%
Survival analysis			
Overall survival	4 ปี : 88%	3 ปี :100%	3 ปี : 90%
Local progression free	4 ปี : 97%	3 ปี : 100%	3 ปี : 92%
Local -regional progression free	4 ปี : 98%	3 ปี : 92.3%	3 ปี : 98%
Distant metastasis-free	4 ปี : 66%	3 ปี : 100%	3 ปี : 79%
Recurrence			
at primary (คน)	1	0	4
at neck node (คน)	1	1	1
Distant metas (คน)	17	0	13
Xerostamia (ที่ 2 ปี)			
Grade 0	66%	71.4%*	
Grade 1	32%	-	
Grade 2-3	2%	-	23%

Note * ประเมินที่ 1 ปี โดยการวัด Stimulated whole salivary flow ≥ 25% ของอัตราก่อนฉายรังสี
MCTB : Manually cut partial transmission blokes, SMLC : Segmental Multileaf Collimator, dMLC : dynamic Multileaf Collimator, MIMiC : Sequential tomotherapy

Kwong และคณะ[49] รายงานผลการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ T1, N0-N1, M0 ในผู้ป่วย 33 ราย ด้วย IMRT เมื่อติดตามผลการรักษา 2 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิต, อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการปลอดการกระจายของโรคเท่ากับ 100% อย่างไรก็ตามพบว่าอัตราการควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 92.3% ที่ 3 ปี

Kam และคณะ[65] รายงานผลการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูกด้วย IMRT ในผู้ป่วย 63 ราย โดยผู้ป่วยระยะ T1-2a ทุกรายได้รับ intracavitary brachytherapy boost ในขณะที่ผู้ป่วย T2b-4 ได้รับ conformal boost เมื่อติดตามผลการรักษา 29 เดือน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับ 90% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เท่ากับ 92% อัตราการควบคุมโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 98% และอัตราการปลอดการกระจายของโรคเท่ากับ 79% โดยพบอัตราการเกิด xerostomia grade 2-3 เท่ากับ 23% ที่ 2 ปี

Pow และคณะ[66] ศึกษาการลดภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) ด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม และเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการศึกษาเดียวระหว่างการฉายรังสีแบบปรับความเข้มและการฉายรังสีแบบดั้งเดิมในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะต้น 51 ราย พบว่าที่ 1 ปี หลังฉายรังสีเสร็จมีผู้ป่วยที่ก้อน มะเร็งยุบหมด 88% และพบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มทำให้มีน้ำลายกลับมาอย่างน้อย 25% ในผู้ป่วย 50.0% เปรียบเทียบกับ 9.5% ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบดั้งเดิม

มะเร็งศีรษะและลำคอบริเวณอื่น ๆ ซึ่งได้รับการรักษาด้วย IMRT ยังมีรายงานไม่มาก และส่วนใหญ่เป็นการรายงานรวมกันโดยไม่แยกตำแหน่งของมะเร็งปฐมภูมิ (ตารางที่ 16) ดังรายงานของ Chao และคณะ[67] ที่รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 126 ราย โดยผู้ป่วย 52 ราย ได้รับ definitive IMRT ในจำนวนนี้ 35 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีผู้ป่วยอีก 74 ราย ได้รับ post operative IMRT ผู้ป่วยที่ได้รับ definitive IMRT ได้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ PTV-HR และ PTV-LR เท่ากับ 72.64 Gy และ 64.34 Gy ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ postoperative IMRT เท่ากับ 68.53 และ 60.95 Gy เมื่อติดตามผลการรักษาได้ 26 เดือนพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (locoregional control) ที่ 2 ปี เท่ากับ 79% ในผู้ป่วยที่ได้รับ definitive IMRT และเท่ากับ 90% ในผู้ป่วยที่ได้รับ post operative IMRT

ตารางที่ 16 แสดงผลการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วย IMRT

	Chao[67]	Lee[68]	Feng[69]	Zhen[70]
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	52/74*	107/43	72/86	77/81
Chemotherapy (ราย)	35/0	92/15	NS	56/32
ตำแหน่ง (ราย)				
- Nasopharynx	12	86	-	NS
- Oropharynx	63	22	94	NS
- Larynx/Hypopharynx	15	3	25	NS
- Paranasal sinus/Nasal cavity	9	24	-	NS
- Oral cavity	15	3	36	NS
- อื่น ๆ	12	12	3	NS
ระยะของโรค (%)				
I	3	7	1	15%
II	7	11	6	
III	23	31	22	85%
IV	67	51	68	
Recurrent	0	0	3	

	Chao[67]	Lee[68]	Feng[69]	Zhen[70]
ปริมาณรังสีเฉลี่ย (Gy)				
PTV-HR	72.64/68.53	74/71	NS	NS
PTV-LR	64.34/60.95	69/66	NS	NS
Survival rate (%)				
2Yr local free from progression	79/90	97/83	85%	88% (3 Yr)
การกำเริบ (ราย)	10/7	4/7	23	18
Inside PTV-HR	9	4/NS**	19	17
Marginal to PTV-HR	1	0/NS	NS	-
Outside PTV-HR	1	0/NS	NS	1
Marginal to PTV-LR	1	0/NS	NS	-
Outside IMRT field	5	0/NS	NS	-
Distant Metastasis	NS	NS	NS	19

Note * ตัวเลขด้านหน้าแสดงถึง definitive IMRT / ตัวเลขด้านหลังแสดงถึง postoperative IMRT

** NS - Not specified

Lee และคณะ[68] รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 150 ราย โดยผู้ป่วย 107 ราย ได้รับ definitive IMRT (92/107 ราย ได้รับ concurrent platinum chemotherapy) ผู้ป่วยอีก 43 ราย ได้รับ post operative IMRT (15/43 ราย ได้รับ concurrent platinum chemotherapy) เมื่อติดตามผลการรักษาได้ 25 เดือน พบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี เท่ากับ 97% ในผู้ป่วยที่ได้รับ definitive IMRT และเท่ากับ 83% ในผู้ป่วยที่ได้รับ post operative IMRT

Feng และคณะ[69] รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 158 ราย โดยผู้ป่วย 72 ราย ได้รับ definitive IMRT ในขณะที่ผู้ป่วย 86 ราย ได้รับ post operative IMRT เมื่อติดตามผลการรักษาได้ 36.4 เดือน พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence free) ที่ 2 ปี โดยรวมเท่ากับ 85% ผู้ป่วยมีการกำเริบเฉพาะที่ 23 ราย ในจำนวนนี้ 19 รายกำเริบในบริเวณที่เคยได้รับการฉายรังสี ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในตำแหน่ง oropharynx มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงกว่าในตำแหน่งอื่น และในผู้ป่วยที่ได้รับ post operative IMRT หากมี positive margin หรือ positive lymph node จะมีอัตราการกำเริบสูงอย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้แยกระยะของโรคในแต่ละตำแหน่ง จึงยังไม่อาจสรุปได้ว่าตำแหน่งของโรค มีผลต่ออัตราการกำเริบของโรค

Zheng และคณะ[70] รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 158 ราย โดยผู้ป่วย 77 ราย ได้รับ definitive IMRT ในขณะที่ผู้ป่วย 81 ราย ได้รับ post operative IMRT เมื่อติดตามผลการ รักษาได้ 17 เดือน พบว่ามีอัตราการควบคุมโรค เฉพาะที่ (ที่ 3 ปี) เท่ากับ 88% อัตราการปลอดการกระจายของโรคที่ 3 ปี เท่ากับ 82% อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับ 80%

ชวลิตและคณะ[71] ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 18 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 14 การรักษาประกอบด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มต่อกัน 2 แผน (sequential IMRT) โดยแผนแรกให้ปริมาณรังสี 50 Gy ใน 25 ครั้งต่อ PTV-LR ต่อด้วยแผนที่สองให้ปริมาณรังสี 20 Gy ใน 10 ครั้งต่อ PTV-HR ผู้ป่วย 13 รายที่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยมีผู้ป่วย 3 รายได้รับ cisplatin และผู้ป่วย 10 รายได้รับยา carboplatin ทุก 3 สัปดาห์ ในระหว่างการฉายรังสี เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 3 เดือนพบว่าก้อนมะเร็งยุบหมดร้อยละ71.4 และก้อนมะเร็งยุบกึ่งหนึ่ง ร้อยละ 28.6 และเมื่อติดตามผลการรักษานานขึ้นเป็น 5.6 เดือนพบว่ามีอัตราการยุบหมดเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 89 ผู้ป่วยเพียง 3 รายเท่านั้น ที่จำเป็นต้องพักการฉายรังสีชั่วคราว (ระหว่าง 3-7 วัน) โดยทั้ง 3 รายได้รับยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฉายรังสี

การรักษาการกำเริบเฉพาะที่ด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

(IMRT for recurrent head and neck cancer)

การกำเริบเฉพาะที่ (local recurrent) ยังคงเป็นปัญหาสำคัญในการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับรังสีรักษามาแล้วในการรักษามะเร็งครั้งแรก ทำให้การฉายรังสีซ้ำบริเวณเดิมมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากฉายรังสีซ้ำด้วยเทคนิค ดั้งเดิม (conventional radiation therapy) แพทย์รังสีรักษาจึงเลี่ยงไปใช้วิธีอื่น เช่น การใช้การฝังแร่ (implantation) ซึ่งให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี เท่ากับ 62.7% และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 56% โดยมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ปวดศีรษะ 28.3% เกิด palatal fistula 18.9% และ mucosal radiation necrosis 16%[72]

รายงานอื่น ๆ ที่ใช้การฝังแร่ระยะใกล้ให้ผลสอดคล้องกันโดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 48-91% อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 14-21% และภาวะแทรกซ้อนระหว่าง 23-48%[73,74]

การใช้ stereotactic radiosurgery มีข้อจำกัดหากก้อนมะเร็งที่เป็นซ้ำมีขนาดมากกว่า 4 ซม. และอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะข้างเคียงเนื่องจากใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง (high dose/fraction)[75,76,77,78] Ahn และคณะ[79] ใช้ fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกกำเริบโดยใช้ปริมาณรังสีระหว่าง 45-65 Gy (2.5-3 Gy/fraction) ได้อัตราการควบคุมโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 92% และ 60% ตามลำดับ

เนื่องจากความก้าวหน้าทางรังสีรักษา จึงมีการนำการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม เพื่อรักษามะเร็งกำเริบบริเวณศีรษะและลำคอ โดยหวังผลเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งให้มากกว่า 60 Gy เชื่อว่าน่าจะให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงขึ้น[80,81] Lu และคณะ[82] รักษาผู้ป่วยมะเร็งกำเริบบริเวณหลังโพรงจมูก (locoregional recurrence carcinoma in the nasopharynx) หลังจากเคยได้รับรังสีรักษาแล้ว 71 Gy จำนวน 49 ราย ด้วย sequential tomotherapy IMRT (NOMOS Peacock System) ให้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ GTV, GTV+ margin 0.5-1 cm และ GTV+margin 1.5-2.5 cm เท่ากับ 71.4 Gy, 68.2 Gy และ 63.1 Gy ตามลำดับ ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วย 9 เดือน พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 100% พบภาวะแทรกซ้อน

(acute toxicity) grade 2 และ 3 บริเวณผิวหนัง 1 ราย บริเวณ mucosa 23 ราย สิ่งที่น่าสนใจในรายงานนี้คือปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติได้รับคือ ก้านสมองได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 28.5 Gy เส้นประสาทไขสันหลังได้รับ 20.2 Gy optic chiasm ได้รับ 19 Gy ต่อมน้ำลาย parotid 18-21 Gy แต่ยังไม่ได้รายงานภาวะแทรกซ้อนระยะยาว ซึ่งจำเป็นที่จะต้องติดตามรายงานระยะยาวต่อไป

Chen และคณะ[83] รายงานผลการรักษามะเร็งกำเริบบริเวณศีรษะและลำคอ 12 ราย ซึ่งเคยได้รับรังสีรักษาปริมาณ 36-70 Gy มาก่อนด้วย sequential tomotherapy IMRT (NOMOS Peacock System) ผู้ป่วย 4 ราย ได้รับ IMRT อย่างเดียว ผู้ป่วย 5 ราย ได้รับ IMRT ร่วมกับยาเคมีบำบัดและผู้ป่วย 3 ราย ได้รับการผ่าตัดตามด้วย IMRT ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ระหว่าง 30 ถึง 70 Gy (ผู้ป่วย 10 ราย ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 50 Gy) พบว่าก้อนมะเร็งยุบหมด 4 ราย ก้อนมะเร็งยุบบางส่วน 2 ราย และก้อนมะเร็งคงที่ 2 ราย พบภาวะแทรกซ้อน (acute toxicity) grade 2 บริเวณผิวหนัง 1 ราย บริเวณ pharynx 1 ราย และบริเวณ mucosa 5 ราย

แม้ว่ารายงานการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังมีไม่มากนัก แต่แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการควบคุมการกำเริบเฉพาะที่ลดภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น ซึ่งแพทย์รังสีรักษาจำเป็นต้องรอผลการศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในอนาคต

สรุป

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ เนื่องจากก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กับอวัยวะปกติ ซึ่งเมื่อถูกรังสีอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว และบั่นทอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้มะเร็งบริเวณศีรษะ และลำคอเป็นบริเวณอุดมคติในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพราะมักไม่มีการขยับเขยื้อนตามการหายใจและสามารถ immobize บริเวณศีรษะได้ง่ายทำให้มีผู้ใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มและรายงานผลการรักษาด้วยเทคนิคดังกล่าวมากมาย แม้ว่าปัจจุบันจะมีข้อมูลการวิจัยแบบ randomized control trial เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและการฉายรังสีแบบปรับความเข้มค่อนข้างน้อย แต่อย่างน้อยรายงานผลการศึกษาย้อนหลัง สามารถยืนยันถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ซึ่งไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการรักษาแบบเดิม นอกจากนี้ยังช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่อต่อมน้ำลายทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

สิ่งที่สำคัญสำหรับแพทย์รังสีรักษาคือความเข้าใจถึงกายวิภาคและข้อจำกัดของภาพถ่ายทางรังสีในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง ประกอบกับการพิจารณาถึงข้อดีข้อเสียและข้อจำกัดของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มการใช้ Fractionation ที่เหมาะสมและการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี

References

1. Lertbutsayanukul C, Rojpornpradit P. Intensity Modulated Radiation Therapy. Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2005;11:13-29
2. Hudgins PA, Gussack GS. MR imaging in the management of extracranial malignant tumors of the head and neck. AJR Am J Roentgenol. 1992;159:161-9.
3. Som PM. The present controversy over the imaging method of choice for evaluating the soft tissues of the neck. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18:1869-72.
4. Glazer HS, Niemeyer JH, Balfe DM, Hayden RE, Emami B, Devineni VR, et al. Neck neoplasms: MR imaging. Part II. Posttreatment evaluation. Radiology. 1986;160:349-54.
5. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, H?r G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med. 1998;25:1255-60.
6. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:1322-8.
7. Nowak B, Di Martino E, J?nicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. Nuklearmedizin. 1999;38:312-8.
8. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, Harkness BA, D'Agostino RB Jr, Keyes JW Jr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. Head Neck. 2001;23:942-6.
9. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. J Clin Oncol. 2000;18:651-8.
10. Barrington SF, Maisey MN.Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. J Nucl Med. 1996;37:1127-9.
11. ICRU Report 50 : Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement, 1993: 1-72
12. ICRU Report 62: Prescribing, recarding and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement, 1999: 1-52

13. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. Semin Radiat Oncol. 2002;12:238-49.
14. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117:601-5.
15. Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 ;125:385-7
16. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA.An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999; 125:388-96.
17. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF.Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53:1174-84.
18. Nowak PJ, Wijers OB, Lagerwaard FJ, Levendag PC. A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45:33-9.
19. Wijers OB, Levendag PC, Tan T, van Dieren EB, van S?rnsen de Koste J, van der Est H, et al. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. Radiother Oncol. 1999;52:35-42.
20. Gr?goire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol. 2000;56:135-50.
21. Gr?goire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Radiother Oncol. 2006;79:15-20.
22. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. Radiology. 1999;211:815-28.

23. Poon I, Fischbein N, Lee N, Akazawa P, Xia P, Quivey J, et al. A population-based atlas and clinical target volume for the head-and-neck lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:1301-11.
24. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. Radiology. 1990 ;177:379-84.
25. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. Cancer. 1990;66:109-13.
26. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck. 1990 ;12:197-203.
27. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:432-5.
28. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1971;80:6-12.
29. Marks JE, Devineni VR, Harvey J, Sessions DG. The risk of contralateral lymphatic metastases for cancers of the larynx and pharynx. Am J Otolaryngol. 1992;13:34-9.
30. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Kim YH, Kim SH, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. Laryngoscope. 2006 ;116:1268-72.
31. Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck. 1994;16:173-80.
32. Okumura K, Fujimoto Y, Hasegawa Y, Matsuura H, Nakayama B, Komura T, et al. Retropharyngeal node metastasis in cancer of the oropharynx and hypopharynx: analysis of retropharyngeal node dissection regarding preoperative radiographic diagnosis. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1998;101:573-7.
33. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, McCarty PJ, Cassisi NJ, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 1995;17:190-8.
34. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK, Choy DT. Retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a computed tomography-based study. Cancer. 1997;79:869-77.
35. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, et al.

Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implication s for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 28-42.

36. Naiyanet N, Oonsiri S, Lertbutsayanukul C, Suriyapee S. Measurements of patient's setup variation in intensitymodulated radiation therapy of head and neck cancer using electronic portal imaging device. Biomed Imaging Interv J 2007; 3(1):e30
37. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:7-16.
38. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:619-30.
39. Eisbruch A, Chao KS, Garden A. Phase I/II study of conformal and intensity modulated irradiation for oropharyngeal cancer, RTOG H-0022 [Web Page]. 2001; Available at http://rtog.org/members/protocols/h0022/h0022.pdf.
40. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 573-585
41. Butler EB, The BS, Grant WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. SMART (Simutaneous modulated accelerated radiation therapy) Boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and ncek cancer with intensity modulated radiology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:21-32.
42. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L, Bernier J. Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. Radiother Oncol. 2003 ;69:267-75.
43. Ang KK, Garden AS. Modes of therapy. In Radiotherapy for head and neck cancers: indication and techniques edited by Ang KK, Garden AS. Lippincott Williams & Wilkins 2nd ed 2002: 12-14
44. Lee N, Garden A, Kramer A, Xia P. A Phase II study of intensity modulated radiation

therapy (IMRT) +/- chemotherapy for nasopharyngeal Cancer. [Web Page]. Available at htttp://www.rtog.org/members/protocols/0225/0225.pdf

45. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31:1141-64.
46. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45:577-87.
47. Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:1055-69.
48. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:907-16.
49. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer. 2004;101:1584-93.
50. Chong LM, Hunt MA. IMRT for head and neck cancer In: Members of the staff of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, editors. A practical guide to intensity-modulated radiation therapy. Wisconsin: Medical Physica Publishing; 2003: 191-218
51. Choi S, Wolden S, Pfister D, Budnick AS, Leregrun S, Jackson A, et al. Ototoxicity following combined modality therapy for nasopharyngeal carcinoma. Proceedings of the 42nd annual ASTRO meeting, Boston, MA; 2000 Oct 22-26. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000: 48: 261
52. Anteunis LJ, Wanders SL, Hendriks JJ, Langendijk JA, Manni JJ, de Jong JM. A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. Am J Surg. 1994;168:408-11.
53. Grau C, M?ller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbr?nd O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21:723-8.

54. Kwong DL, Wei WI, Sham JS, Ho WK, Yuen PW, Chua DT, et al. Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 1;36:281-9.
55. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2002;65:1-7.
56. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. Head Neck. 1999;21:547-53.
57. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;67:469-79.
58. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. J Clin Oncol. 2006;24:1904-9.
59. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA, et al. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2006;106:820-9.
60. Cheng JC, Chao KS, Low D. Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer. 2001;96:126-31.
61. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:623-32.
62. Xia P, Lee N, Liu YM, Poon I, Weinberg V, Shin E, et al. A study of planning dose constraints for treatment of nasopharyngeal carcinoma using a commercial inverse treatment planning system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:886-96.
63. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53:12-22.
64. 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 ;16:1310-7.

65. Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:1440-50.
66. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66:981-91.
67. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:312-21.
68. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57:49-60.
69. Feng M, Jabbari S, Lin A, Bradford CR, Chepeha DB, Teknos TN, et al. Predictive factors of local-regional recurrences following parotid sparing intensity modulated or 3D conformal radiotherapy for head and neck cancer. Radiother Oncol. 2005;77:32-8.
70. Zhen W, Lydiatt W, Lydiatt D, Richards D, Ayyangar D, Enke A. preliminary analysis of patterns of failure in patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: The University of Nebraska Medical Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:S318-S319
71. Lertbutsayanukul C, Khorprasert C, Shotelersuk K, Jumpangern C, Sanghangthum T, Oonsiri S, Israngkul Na Ayuthaya I, Suriyapee S, Wadwongtham W, Supanakorn S, Kerekanjanarong V, Rojpornpradit P. Intensity-Modulated Radiation Therapy in Head-and-Neck Cancer, First Report in Thailand. J Med Assoc Thai 2006; 89:2068-76
72. Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, Choy DT, Lo AT, Wu PM, et al. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2001;91:1105-13.
73. Langlois D, Hoffstetter S, Malissard L, Pernot M, Taghian A. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about 192 iridium brachytherapy in Centre Alexis

Vautrin. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;14:849-53.
74. Fontanesi J, Hetzler D, Ross J. Effect of dose rate on local control and complications in the reirradiation of head and neck tumors with interstitial iridium-192. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 ;17:365-9.
75. Chua DT, Sham JS, Hung KN, Leung LH, Cheng PW, Kwong PW. Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. Head Neck. 2001;23:791-8.
76. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE Jr, Goffinet DR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:997-1003.
77. Orecchia R, Redda MG, Ragona R, Nassisi D, Jereczek-Fossa B, Zurrida S, et al. Results of hypofractionated stereotactic re-irradiation on 13 locally recurrent nasopharyngeal carcinomas. Radiother Oncol. 1999;53:23-8.
78. Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: rationale and technique. Head Neck. 1995;17:14-9.
79. Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:501-5.
80. Wang CC Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma--treatment techniques and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987;13:953-6.
81. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:43-52.
82. Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:682-7.
83. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MS. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. Med Dosim. 2002;27:171-6.

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 14 ฉบับพิเศษ : มกราคม 2551 Vol. 14 No. SUPPLEMENT : January 2008

การประชุมวิชาการ และประชุมใหญ่ประจำปี

ครั้งที่ 19
สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 17-20 มกราคม 2551
ณ วังธี ธีสอร์ท จังหวัดนครนายก

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

สารบัญ *หน้า*

สารนายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 124
คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 125
ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 126
กำหนดการประชุมวิชาการ 127
บทคัดย่อการนำเสนอผลงาน 131
Clinical Implementation of 4DCT 131
John DeMarco, Ph.d

Preoperative chemotherapy for esophageal cancer 131
Harit Suwanrusme, M.D.

Surgery alone or Preoperative chemoradiation for esophageal Cancer, What is better? 132
ชฎิล ธาระเวช

Comparison of commercially Treatment Planning Algorithm with Monte Carlo Dose Caculation in Photon Beams 134
Lalida Tuntipumiamorn

Monitor unit Verification for irregular MLC field in 6MV photon by Clarkson Summation algorithm 136
N. Oudee
S. Suriyapee
S. Oonsiri
C. Jompangern
I. Israngkul-Na-Ayuthaya
P. Insang
P. Tangboonduangjit
S. Srisatit

Overview of NCRP Report 151 137
Michael Campbell

สารบัญ II *หน้า*

An Overview of 2D Versus 3D Image Guided Radiation Therapy 137
John DeMarco Ph.D

Detection of early gastric Cancer 138
ธเนศ ชิตาพนารักษ์

พัฒนาการทันยุคของแนวทางการรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร 155
อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์

2007 Update on the Treatment of Gastric Cancer 161
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.

Anal cancer 174
ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
ธนพล ไหมแพง

Role of radiofrequency ablation (RFA) in liver metastasis 190
ทนงชัย สิริอภิสิทธิ์

Liver irradiation for hepatic metastases from Colorectal Carcinoma 193
Janjira Petsuksiri, M.D.

Brachytherapy in gastrointestinal malignancies 195
Ladawan Narkwong, M.D.

Dose Evaluation of Treatment Planning System in Inhomogeneous media 196
I. Israngkul-na-Ayuthaya
S. Suriyapee
T. Sanghangthum
P. Insang
S. Oonsiri
C. Jumpanegern

สารบัญ III *หน้า*

การป้องกันความเสี่ยงจากการฉายรังสีผิดคน 197
จำนงค์ คุ้มเขว้า
วรรณภา เมธาภิรักษ์
นฤมล เงินเถื่อน
มนัสชนก ธรรมนวพฤทธิ์
นุชรา นาคสวัสดิ์
โพธิ์ทอง ดวงสุพรรณ์
สัญญา เกทิพย์
โชติกา จำปาเงิน
ศิวลี สุริยาปี
ชลเกียรติ ขอประเสริฐ
เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ทุกท่าน

Extended-field radiotherapy combined with chemotherapy for cervical cancer, the experience in CMU 198
Somvilai Mayurasakorn, M.D.
Auttapol Pinitpatcharalert, M.D.
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, M.D.
Imjai Chitapanarux, M.D.
Vicharn Lorvidhaya, M.D.
Vimol Sukthomya, M.D.

Preliminary Results of Direct Response Evaluation of Radiochemotherapy in Nasopharyngeal Cancer. 199
S. Kupisiddhicharoen, C. Luckdee, P Kamnerdsupaphon,
V. lordvidhaya, I. Chitapanarux, V. Sukthomya .

ความคลาดเคลื่อนของการจัดการท่าผู้ป่วยมะเร็งที่ฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกราน เมื่อใช้เส้นอ้างอิงเปรียบเทียบกับจุดอ้างอิง 200
นฤมล เงินเถื่อน
ประยุทธ์ โรจน์พรประดิษฐ์
ศิวลี สุริยาปี
สรวรส อุณห์ศิริ
เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ทุกท่าน

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

เรียนท่านสมาชิกสมาคมฯ ที่นับถือ

การประชุมวิชาการประจำปี 2551 นี้ นับเป็นการจัดประชุมวิชาการครั้งที่ 19 ปีนี้โชคดีที่ วังรี รีสอร์ท มีห้องพักเพียงพอให้กับผู้ร่วมประชุมทุกท่าน

ผมขอขอบพระคุณคณะกรรมการและสมาชิกของสมาคมรังสีรักษาฯ รวมทั้งบริษัทต่างๆ ที่ได้ให้ความร่วมมือกับการจัดประชุมวิชาการของสมาคมฯ ด้วยดีมาโดยตลอด

(นพ.ยงยุทธ คงธนารัตน์)
นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

นายแพทย์ยงยุทธ	คงธนารัตน์	นายกสมาคมฯ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิมล	สุขถมยา	อุปนายก
นาวาอากาศเอกนายแพทย์เกษม	จงศิริวัฒน์	เลขาธิการ
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ปิยะ	ประทีปะเสน	เหรัญญิก
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา	โชติเลอศักดิ์	ผู้ช่วยเหรัญญิก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทน์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์	เอี่ยมวนานนทชัย	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	ประธานฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ชวลิต	เลิศบุษยานุกูล	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ลักษม์	สุขปรีดี	ปฏิคม
นาวาอากาศโทนายแพทย์วัชรวุธ	มะลิกุล	ผู้ช่วยปฏิคม
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ	แดงประเสริฐ	วิเทศสัมพันธ์
รองศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์ประมุข	พรหมรัตนพงศ์	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงสายพิน	ตั้งครัชต์	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย	ครุสันธิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศักดิ์พิศิษฎ์	นวสิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สมคิด	เพ็ญพัธนกุล	กรรมการกลาง
พันเอกนายแพทย์ชนวัธน์	เทศะวิบุล	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์เต็มศักดิ์	พึ่งรัศมี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงธนาทิพย์	ตันติวัฒนะ	กรรมการกลาง
ศาสตราจารย์นายแพทย์ไพรัช	เทพมงคล	กรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงลักษณา	โพชนุกูล	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์นพดล	อัศวเมธา	กรรมการกลาง

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

ที่ปรึกษาปี 2550

1. ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงพิศมัย อร่ามศรี
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา
3. ศาสตราจารย์คลินิคเกียรติคุณแพทย์หญิงสายสงวน อุณหนันทน์
4. นายแพทย์สิริศักดิ์ ภูริพัฒน์
5. ศาสตราจารย์นายแพทย์กวี ทังสุบุตร
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ์ วุฒิพฤกษ์
7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุรีย์ ฐิตะฐาน
8. นายแพทย์พิศิษฐ์ ศิริสุข
9. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงพวงทอง ไกรพิบูลย์
10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภัสสร รัชตะปีติ
11. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา
12. พลอากาศตรีนายแพทย์เอกชัย วิเศษศิริ
13. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพัตรา แสงรุจิ
14. รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)แพทย์หญิงพรศรี คิดชอบ
15. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์โรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ
16. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อนันต์ โทนุสิน

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 19

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
ระหว่างวันที่ 17-20 มกราคม 2551 ณ วังรี รีสอร์ท จังหวัดนครนายก

■ **พฤหัสบดี 17 มกราคม 2551**

16.00-17.00 น. ลงทะเบียน

17.00-18.30 น. Pre congress symposia(Pfizer (Thailand), Co., LTD. and Sanofi-Aventis (Thailand),Co.,LTD. บริษัทละ 45 นาที)

■ **ศุกร์ 18 มกราคม 2551**

7.00-8.00 น. ลงทะเบียน

7.00-7.45 น. Early bird session (Bristol-Myers Squibb (Thai), Co., LTD.)

8.00-8.15 น. พิธีเปิดโดยนายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

8.15-9.15 น. Sufficiency cancer care, who pays for it?
อาจารย์สาวิตรี

9.15-10.15 น. Clinical implementation of 4D CT
John DeMarco Ph.D ผู้ดำเนินการอภิปราย
รศ.ลลิดา ตันติภูมิอมร

10.15-10.45 น. Coffee break

ห้องประชุม A

10.45-11.45 น. Survival analysis, log rank, hazard ratio, multivariate analysis in SPSS
(อาจารย์นายแพทย์กุลธร เทพมงคล, ผศ.จุฬาลักษณ์ โกมลตรี)

11.45-13.15 น. Major sponsors presentation (อาหารกลางวันโดยสมาคมฯ)
บริษัทละ 15 นาที เรียงลำดับ ดังนี้

1. Roche Thailand Co., LTD.
2. Pfizer Thailand Co., LTD.
3. Sanofi-Aventis (Thailand) Co., LTD.
4. Bristol-Myers Squibb (Thailand) Co., LTD.
5. Novartis (Thailand) Co., LTD.
6. Astra Zeneca (Thailand) Co., LTD.

13.15-14.45 น. Esophageal cancer
- Perioperative chemotherapy in esophageal cancer, is it a standard approach? (นพ.หฤษฎ์ สุวรรณรัศมี)
- Surgery alone or preop chemoradiation in esophageal cancer, what is better? (ผศ.นพ.ชวลิต เลิศบุษยานุกูล)
- Preoperative concurrent chemotherapy with IMRT followed by surgery,
King Chulalongkorn Memorial hospital experience.
(ผศ.นพ.ชฎิล ธาระเวช)

14.45-15.15 น. Coffee Break

15.15-16.15 น. Cholangiocarcinoma
(รศ.นพ.วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์, ผศ.พญ.นันทกานต์ เอี่ยมวนานนทชัย)

16.15-16.45 น. Free paper (2 papers)

16.45-18.00 น. ประชุมใหญ่สามัญประจำปี 2551
สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
และเลือกตั้งนายกสมาคมฯ

ห้องประชุม B (ห้องนักฟิสิกส์)

10.45-12.00น. Comparison of commercial treatment planning algorithm with Mote Carlo dose calculation in photon beams
(รศ.ลลิดา ตันติภูมิอมร, ดร.พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต, นันทวัฒน์ อู่ดี)
ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ. ลลิดา ตันติภูมิอมร

12.00-13.00 น. Lunch

13.00-14.00 น. Overview of NCRP report 151 (Mike Campbell)
ผู้ดำเนินการอภิปราย ดร พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต

14.00-15.00 น. Training course for RTT base on IAEA syllabus
(ผศ จุมพฏ คัคนาพร, อ จิรภรณ์ อู่วัฒนะสมบัติ)
ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ จุมพฏ คัคนาพร

15.00-15.30 Coffee Break

15.30-18.00 Free paper

■ **เสาร์ 19 มกราคม 2551**

7.00-7.45 น. Early bird session (Roche Thailand l) Co., LTD.

ห้องประชุม A

8.00-9.00 น. An overview of 2D and 3D image-guided radiation therapy John DeMarco Ph.D ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ ลลิดา ตันติภูมิอมร

9.00-10.30 น. Gastric cancer

- Early Detection and diagnosis of gastric cancer (ผศ.นพ.ธเนศ ชิตาพนารักษ์)
- Updated gastric cancer treatment (ผศ.พญ.อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์)
- Gastric cancer : target delineation for radiation therapy (ผศ.พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล)

10.30-11.00 น. Coffee break + ชมนิทรรศการผลิตภัณฑ์

11.00-12.00 น. Anal cancer (รศ.นพ.ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย, ศ.นพ.ธนพล ไหมแพง)

12.00-12.45 น. Lunch symposium (Astra Zeneca Thailand Co., LTD.) ขอเชิญสมาชิกสมาคมฯ ทุกท่านเข้าฟัง

12.45-13.00 น. Break

13.00-14.30 น. Management of liver metastasis from colorectal cancer : trend in 2008

- Role of Surgery (ดร.นพ.ยงยุทธ ศิริวัฒนอักษร)
- RFA : role, indication and method (ผศ.นพ.ทนงชัย สิริอภิสิทธิ์)
- Radiotherapy : role and method (อ.พญ.จันจิรา เพชรสุขศิริ)
- Role of systemic treatment (อ.พญ.จารุวรรณ เอกวัลลภ)
- Moderator (ศ.นพ.พิทยภูมิ ภัทรนุธาพร)

14.30-15.00 น. Brachytherapy in GI malignancy (ผศ.พญ.ลดาวัลย์ นาควงษ์)

15.00-15.20 น. Coffee break

15.20-16.50 น. Rectal cancer overview

- Update in rectal cancer imaging (นพ.สิทธิ์ พงษ์กิจการุณ)
- What's new in rectal cancer surgery
(นพ.วีรพัฒน์ สุวรรณธรรมา)
- Radiotherapy in rectal cancer (ผศ.พญ.ชมพร สีตะธนี)
- Systemic therapy in rectal cancer (ผศ.เอกภพ สิระชัยนันท์)

ห้องประชุม B

9.00 - 10.30 น. การสังเคราะห์งานวิจัยเพื่อนำไปสู่การปฏิบัติการพยาบาลที่เป็นเลิศ

- การสังเคราะห์งานวิจัยเพื่อนำไปสู่การปฏิบัติการ พยาบาลที่เป็นเลิศ : ผศ.ดร. อรพรรณ โตสิงห์
- การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการเบื่ออาหาร
: นางสาวกนกพร วิสุทธิกุล
- Enteral Nutrition ในผู้ป่วยรังสีรักษา
: นางนัยนา พรพิพัฒน์พงศ์
- Moderator: นางนิตยา สุทธิยุทธ์

10.30-11.00 น. Coffee break

11.00 -11.30 น. Ostomy care

Speakers: นางสาว อนุชตรา วรรณเสวก
นพ.ธนุตม์ ก้วยเจริญพานิชก์
Moderator: นางชลิยา วามะลุน

11.30-12.00 น. มะเร็งสัญจร

Speakers: นางสาว ศิริลักษณ์ เงยวิจิตร
นพ.ธนุตม์ ก้วยเจริญพานิชก์
Moderator: นางชลิยา วามะลุน

■ **อาทิตย์ 20 มกราคม 2551**

7.00-7.45 น. Early bird (Novartis Thailand Ltd.)

8.00-9.30 น. Resident session Review (Radiation technique and result)

- Esophagus จุฬาฯ
- Anal canal ศิริราช
- Rectum รามาฯ

Clinical Implementation of 4DCT

John DeMarco Ph.D ■

The management of respiratory motion has become an important part of the simulation and treatment planning workflow for treating mobile tumors. There are several available techniques for evaluating the range of tumor motion during CT simulation including slow CT, inhale and exhale breath-hold CT, and 4DCT. With respect to 4DCT, the patients' respiratory pattern is monitored using an external monitor in order to determine the range of tumor motion. 4DCT simulation techniques can be combined with respiratory gating to image and treat the patient during a particular "gate" or window of the respiratory cycle. The 4DCT simulation procedure can be implemented in a prospective or retrospective manner. Prospective gating involves imaging the patient at one particular respiratory window. The respiratory trace and gating window are then reproduced on the treatment machine in order to treat the patient at the identical respiratory phase relative to the imaging series. Retrospective gating involves imaging the patient using a highly over-sampled CT scan and reconstructing the scan at a discrete number of points along the respiratory trace. This produces multiple CT data sets that can be used for delineating the range of tumor motion.

Preoperative chemotherapy for esophageal cancer:

Harit Suwanrusme M.D. ■

Esophageal cancer is the sixth most common cause of cancer related mortality in the world. In patients with localized esophageal cancer, surgery is often considered the standard treatment. However the results are unsatisfactory, with the 5-year survival rates of less than 20 percent. Thus, there is clearly room for improvement. The rationale of administering preoperative chemotherapy is to reduce the size of the primary tumor to improve microscopic complete resection (R0) rate, and eliminate micrometastatic disease to prolong disease free and overall survival. Preoperative chemotherapy has been studied in a number of randomized trials, with the two largest trials showing conflicting results. The UK MRC OEO2 study showed a 9 percent survival advantage with the properative cisplatin and fluouracil compared with surgery alone, whereas the US intergroup study did not find any survival differences. The most recent

metaanalysis which obtain from individual data-base demonstrated an absolute 5-year overall survival benefit of 4.3 percent. From the exploratory analysis of several studies, it is clearly shown that the patients who achieve clinical response especially those with complete pathological response to preoperative chemotherapy have better outcome. Functional imaging, molecular markers, and gene expression profiling are being evaluated to identify these subgroups of patients who would benefit most from preoperative treatment. With these most recent evidences, preoperative chemotherapy should be considered as a new standard for the treatment of resectable esophageal cancer. Optimal integration of new cytotoxic agents such as taxanes, oxaliplatin, irinotecan, and oral fluoropyrimidines with molecular targeted therapy may impact on the prognosis of esophageal cancer in the near future.

Surgery alone or preoperative chemoradiation for esophageal cancer, what is better?

■ **ผู้ช่วยศาสตรจารย์นายแพทย์ ชฎิล ธาระเวช**
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การผ่าตัดตัดเอาหลอดอาหารออก (Esophagectomy) ยังคงเป็นการรักษาหลักของมะเร็งหลอดอาหารที่ผ่าตัดออกได้ (Resectable esophageal cancer) แต่ทว่าในระยะเวลา 60 ปีที่ผ่านมา ผลการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดยังไม่เป็นที่น่าพอใจ มีอัตราการอยู่รอดเฉลี่ยที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 10-20 เท่านั้น ทั้งนี้เนื่องจากรอยโรคมักจะอยู่ในระยะลุกลามทั้งเฉพาะที่และไปที่ต่อมน้ำเหลืองเมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อยู่ในระยะT3-4 และ/หรือ N1 การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดตัดเอาหลอดอาหารออกสามารถรักษาและควบคุมมะเร็งเฉพาะที่ได้ดีในกรณีที่มีรอยโรคจำกัด (ระยะ T1-2) และไม่มีการกระจายของมะเร็งสู่ต่อมน้ำเหลืองมากนัก ดังนั้นรอยโรคที่เป็นมาก(T3-4 หรือ มีการจะจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองเป็นจำนวนมาก) การผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการควบคุมโรค จึงมีความคิดริเริ่มที่ใช้การรักษาเสริม (Adjuvant therapy) เข้ามาร่วมรักษาแบบผสมผสาน (Multimodality treatment) ในระยะเวลา 10 กว่า ปีที่ผ่านมา แต่จากผลการศึกษาเปรียบเทียบการรักษามะเร็งหลอดอาหารระหว่างวิธีการผ่าตัดอย่างเดียวกับวิธีการรักษาแบบ ผสมผสานโดยให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงก่อนผ่าตัดพบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการอยู่รอดที่ระยะเวลา 5 ปี แต่ถ้าวิเคราะห์ลึกลงไปจะพบว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาแบบผสมผสานนั้นมีอัตราการอยู่รอดที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นยังพบว่า อัตราการผ่าตัดชนิดสามารถเอามะเร็งออกได้หมด (R-0 resection) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวอย่างชัดเจนเช่นกัน แต่อุปสรรคที่เกิดขึ้นคือผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสี่ถึงหนึ่งในสามไม่สามารถทนการรักษาแบบผสมผสานจนสิ้นสุดการรักษาได้

เนื่องจากผลข้างเคียง นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบผ่าตัดหลังจากได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงมีแนวโน้มของอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดสูงกว่า

ในปัจจุบันมีการพัฒนาทั้งทางด้านเทคนิค ชนิด และวิธีของการฉายแสง การให้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัดและการดูแลผู้ป่วยค่อนข้างมาก ดังนั้นอุปสรรคที่เกิดขึ้นกับการศึกษาเมื่อ 10 ปีก่อนน่าจะเป็นปัญหาน้อยลงในยุคปัจจุบัน ซึ่งจะส่งผลทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารยาวนานขึ้น

การศึกษานี้เป็นรายงานการศึกษานำร่องจากการทบทวนผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิดเซลล์ squamous ที่ได้รับการรักษาแบบผสมผสานที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี คศ. 2006-2007 โดยมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาถึงผลการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาแบบผสมผสาน, ผลแทรกซ้อนและอัตราการตายที่เกิดขึ้นจากการรักษาแบบผสมผสาน

วิธีการศึกษา เป็นการทบทวนบันทึกทางการแพทย์ของผู้ป่วยระหว่างปี คศ. 2006-2007 มีผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิดเซลล์ squamous 21 ราย ได้รับการประเมินระยะของรอยโรคด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของทรวงอกและช่องท้องทุกราย ทั้งหมดอยู่ในระยะ Locally advanced ไม่สามารถทำการผ่าตัดเอามะเร็งออกได้หมด (non-R-0 resection) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทำผ่าตัด เพื่อใส่สายให้อาหารทางลำไส้เล็ก (feeding jejunostomy) และทุกรายได้รับการรักษาแบบผสมผสานก่อนผ่าตัด โดยได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค Intensive-modulated radiation therapy (IMRT) จำนวน 50Gy ร่วมกับได้รับยาเคมีบำบัด เมื่อสิ้นสุดการรักษาก่อการผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาอีกครั้งด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกและช่องท้องถ้ามีการตอบสองดีผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดตัดหลอดอาหารออกประมาณ 8 สัปดาห์หลังการฉายแสงครับ ถ้าไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาหรือรอยโรคเป็นมากขึ้นผู้ป่วยจะได้รับการรักษาบรรเทาอาการแบบไม่ผ่าตัด การประเมินผลการรักษามีการประเมินดังต่อไปนี้

1) ประเมินจากผลตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อหลอดอาหารหลังผ่าตัด
2) ประเมินจากการตรวจพิเศษ PET scan และการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารเป็นระยะๆ ในผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นและไม่สมัครใจที่จะเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัด
3 ประเมินจากการตรวจร่างกาย การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
4) ประเมินอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษา

ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อหลอดอาหาร ถือว่ามีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ทางพยาธิ (pathological complete response) ผู้ป่วยที่ตรวจพบเซลล์มะเร็งบางส่วนจากการตรวจทางพยาธิ ถือว่าตอบสนองแบบบางส่วน (pathological partial response) ผู้ป่วยที่ตรวจพบมีขนาดมะเร็งเท่าเดิมหรือใหญ่ขึ้นหรือมีการแพร่กระจาย ไปที่แห่งใหม่จากการตรวจร่างกายหรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยที่ประเมินแล้วไม่สามารถผ่าตัดเอามะเร็งออกได้หมด ถือว่าไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา (non-response)

ผลการรักษา ถึงปัจจุบันมีผู้ป่วย 9 รายที่สามารถประเมินการรักษาได้ ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด 5 ราย ไม่สมัครใจผ่าตัดเนื่องจากอาการดีขึ้นโดยได้รับการตรวจด้วย PET scan และส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารเป็นระยะๆ 1 ราย ไม่สามารถรับการผ่าตัดเนื่องจากรอยโรคเป็นมากขึ้น 2 ราย เสียชีวิตเนื่องจากติดเชื้อระหว่างการได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงและให้ยาเคมีบำบัด 1 ราย

ใน 5 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดพบว่า 4 ใน 5 ราย (80%) ไม่พบมีเซลล์มะเร็งที่หลอดอาหารจากการตรวจทางพยาธิ (pathological complete response) และ 1 ราย พบมีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่เพียงเล็กน้อยที่ชั้น Submucosa เท่านั้น (pathological partial response) ทั้ง 5 รายสามารถทำผ่าตัดชนิดเอามะเร็งออกได้หมด (R-0 resection) ไม่พบมีผลแทรกซ้อนหรือการตายจากการผ่าตัด 1 ราย ที่ไม่สมัครใจผ่าตัดตรวจไม่พบมีการ uptake จาก PET scan และไม่พบมะเร็งจากการส่องกล้อง ตรวจทางเดินอาหาร ผู้ป่วย 2 ราย มีการกระจายของมะเร็งสู่ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอเป็นตำแหน่งที่ไม่ได้ครอบคลุมจากการฉายแสง จึงทำให้ไม่เหมาะสมที่จะรักษาด้วยการผ่าตัด (progressive disease) ผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากผลข้างเคียงจากการรักษาก่อนผ่าตัด โดยผู้ป่วยรายนี้อายุ 81 ปี

ดังนั้นอัตราการผ่าตัดได้ (resectable rate) เท่ากับร้อยละ 66 (6/9) และอัตราการตายจากการรักษาแบบผสมผสานเท่ากับ (treatment-related mortality) เท่ากับร้อยละ11

สรุป การผ่าตัดอย่างเดียวสำหรับการรักษามะเร็งหลอดอาหาร อาจจะเหมาะสมในกรณีที่รอยโรคยังจำกัดอยู่เฉพาะที่ (T1-2) แต่ในกรณีที่รอยโรคลุกลาม การรักษาแบบผสมผสานร่วมกับการผ่าตัดสามารถเพิ่มอัตราการผ่าตัดชนิดเอามะเร็งออกได้หมด (R-0 resection) ซึ่งจะสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ปัจจุบันการใช้เทคนิคใหม่ๆ มาประยุกต์ใช้ทั้งทางด้านรังสีรักษา ทางด้านเคมีบำบัด การผ่าตัดและการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ดีขึ้น ทำให้อัตราการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาแบบผสมผสานและอัตราการตายจากการรักษาแบบผสมผสานมีแนวโน้มที่ดีขึ้น

การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษานำร่อง คงต้องรอจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นและการศึกษาที่เป็นการศึกษาเชิงเปรียบเทียบ (Randomized control trial) เพื่อที่จะยืนยันสมมุติฐานที่จะศึกษาในระยะต่อไป

Comparison of Commercially Treatment Planning Algorithm with Monte Carlo Dose Caculation in Photon Beams

■ Lalida Tuntipumiamorn

The Monte Carlo (MC) method refers to a method in which random sampling of known probability distributions is used to solve a mathematical or physical problem, Application of MC in radiation therapy, especially in treatment planning has grown to be a powerful method to help reduce one of the major sources of uncertainty in the radiotherapy process that of dose

calculation problems. In this section, underlying physics of the generic dose calculation algorithms & MC method are briefly reviewed. Comparisons of MC and commercially treatment planning ; superposition & pencil beam calculated dose distribution are presented. The impact of accuracy on dose calculation on both systems will be discussed.

Comparison of commercial treatment planning algorithm with Mont Carlo dose calculation in photon beams

■ **รศ.ลลิดา ตันติภูมิอมร, อ.ดร.พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิตร, นันทวัฒน์ อู่ดี**

สูตรการคำนวณปริมาณรังสีที่ดี ควรประกอบด้วย หลักการพื้นฐานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างอนุภาค ความถูกต้อง ความเร็วของการคำนวณและความสามารถของการประยุกต์ใช้กับเทคนิคใหม่ๆ ในอนาคตได้ แต่สิ่งสำคัญที่สุด คือความถูกต้องของการคำนวณ เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งขึ้นอยู่กับ ๒ ปัจจัยหลัก คือ ความน่าจะเป็นของการควบคุมโรคมะเร็ง (TCP) และ ความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติอันเนื่องมาจากการฉายรังสี (NTCP) ซึ่ง ๒ ปัจจัยดังกล่าว มีความไวของการตอบสนองสูงต่อปริมาณรังสี ถึงแม้ปริมาณรังสีมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ ปริมาณรังสีที่ให้กับผู้ป่วยในแต่ละวันได้มาจากผลการวิจัย ที่จะต้องมีการรายงานผลการใช้ปริมาณรังสีอย่างถูกต้อง สูตรการคำนวณปริมาณรังสีแบ่งได้เป็น ๒ ชนิดใหญ่ๆ (Knöös et al 2006) ได้แก่ การคำนวณปริมาณรังสีที่ไม่ได้คำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีกระเจิงออกทางด้านข้าง (Changes in lateral transport of electrons) ได้แก่ Effective Tissue Air Ration (ETAR), Batho-power law, Pencil Beam และการคำนวณปริมาณรังสีที่คำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีกระเจิงออกทางด้านข้าง ได้แก่ Collapse Cone Convolution (CCC), Anisotropic Analytical Algorithm (AAA), Superposition, Monte Carlo simulation

Monte Carlo simulation เป็นการจำลองอันตรกิริยาของแต่ละอนุภาคโดยใช้หลักความน่าจะเป็นในการควบคุมทิศทาง ระยะทางชนิดของอันตรกิริยา และชนิดของอนุภาค โดยที่ความถูกต้องจะขึ้นกับจำนวนอนุภาคที่ใช้ในการจำลอง ถ้าจำนวนอนุภาคมาก ความน่าเชื่อถือก็จะสูง แต่ก็ต้องใช้เวลาในการจำลองนาน

Monitor unit verification for irregular MLC field in 6MV photon by Clarkson summation algorithm

■ N. Oudee[1], S. Suriyapee[2], S. Oonsiri[2], C. Jumpangern[2], I. Israngkul-Na-Ayuthaya[2], P. Insang2, P. Tangboonduangjit3 and S. Srisatit1

[1]*Department of Nuclear Technology, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

[2]*Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand*

[3]*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand*

The monitor unit verification is necessary for quality assurance (QA) process in radiation therapy, especially the irregular field of 3D-CRT. The verification of point dose could be measured by ion chamber and the manual point dose calculation, but time consuming. The modification of Clarkson segmentation integration was developed to calculate any point dose inside treatment field by CalCU program. The segmented the Multileaf collimators (MLCs) sequences were generated by a commercial VARIAN ECLIPSE radiation treatment planning system for 6MV photon beams from VARIAN Clinac 21EX with 80 leaves. A set of MLC for irregular field was divided into various angular segments for calculating point dose. The program can read a large number of the angular radius, so more data for calculation. The accuracy of treatment plan was observed by measuring of point doses for selected MLC irregular shapes, the result showed deviation from the treatment planning calculation of less than 1%. The comparison between monitor unit of thirty 3D-CRT plans calculated by CalCU and treatment plan showed the mean difference of 0.24, 0.84 and 1.25% when using none inhomogeneity correction, modified Batho inhomogeneity correction and convolution/ superposition algorithm, respectively. The modified Clarkson's method can be reduced time consuming by manual dose calculations in QA process. The more number of angular radius made the more data for the calculation. The maximum of difference may be the lack of heterogeneity correction. The results were reliably, efficiency and accuracy for predicted the monitor unit of irregular fields.

Overview of NCRP Report 151

■ Michael Campbell , OnCURE Medical Corp,
Vice President, Radiation Safety Officer

Abstract

An overview of the NCRP Report No. 151 "Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-ray Radiotherapy Facilities" will be presented. Additionally, these methods will be compared with those used in IAEA Safety Reports Series No.47 "Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities".

An Overview of 2D versus 3D Image Guided Radiation therapy

■ John DeMarco Ph.D

Abstract

Image guidance has become an integral part of radiotherapy simulation and treatment. The original concept of weekly port films for checking patient position is slowly being replaced with daily imaging for evaluating inter- and intra-fraction tumor position. 2D imaging systems utilizing stationary kilovoltage x-ray sources (2DKV) and flat-panel detectors have been successfully used for a variety of treatment sites. This allows the radiation oncologist to evaluate patient position by comparing the 2DKV image set against computer generated DRR's from the original CT planning set. 3D imaging systems allow for volumetric image analysis using cone-beam reconstruction techniques. Using an on-board kilovoltage or megavoltage imager, a real-time CT scan of the patient treatment position can be generated and compared against the original planning data set. Each 2D and 3D imaging system can be compared by evaluating several factors including the amount of time for image acquisition, real-time patient positioning capabilities, soft-tissue contrast, and patient dose considerations.

Detection of early gastric cancer

■ ธเนศ ชิตาพนารักษ์

บทนำ

การตรวจพบมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะแรกทำให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยดีขึ้น การตรวจพบและวินิจฉัยโรคในระยะแรกจึงมีความสำคัญ ในปี ค.ศ.1962 สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารของประเทศญี่ปุ่นได้นิยามโรคมะเร็งของกระเพาะอาหารในระยะแรก (early gastric cancer; EGC) โดยพิจารณาจากการลุกลามของเซลล์มะเร็งที่ไม่เกินชั้น submucosa ของกระเพาะอาหารไม่ว่ามีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรือไม่[1] ซึ่งอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วย EGC ในประเทศญี่ปุ่นจะมากกว่าร้อยละ 90[2-5] ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วย EGC ในประเทศทางตะวันตกซึ่งมีอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 68 ถึง 92[6-11] ในบางรายงานจากประเทศญี่ปุ่น ผู้ป่วย EGC อาจมีอัตราการอยู่รอดมีชีวิตปีที่ 10 มากถึงร้อยละ 90[2,3,5] ปัจจุบันมะเร็งกระเพาะอาหารเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเป็นอันดับสองของโลก[12] ในปี ค.ศ.2002 มีผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารใหม่ถึง 900,000 ราย และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหาร 700,000 ราย ซึ่งประเทศทางเอเชีย เช่น เกาหลี ญี่ปุ่น และจีน จะมีอุบัติการณ์ที่สูงคือ 69.7, 62 และ 41.4 รายต่อประชากรแสนคนตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าประเทศทางยุโรป อเมริกาเหนือและแอฟริก

Screening in high-incidence areas: asymptomatic groups

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตถึงร้อยละ 51.6 ในผู้ชาย และร้อยละ 38.4 ในผู้หญิง[14] จึงจำเป็นต้องตรวจคัดกรองและตรวจพบโรคในระยะแรกหรือ EGC เพื่อการพยากรณ์ของโรคที่ดีและลดการเสียชีวิต การตรวจคัดกรองประชากรที่มีอายุเกิน 40 ปี ด้วย double contrast X-ray และ endoscopy[15] สามารถพบผู้ป่วย EGC เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8 ในช่วงปี ค.ศ.1960 ถึง 1964 เป็นร้อยละ 50 ในช่วงปี ค.ศ.1975 ถึง 1979 และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตปีที่ 5 จากร้อยละ 27 เป็นร้อยละ 64[16] ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์และการเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหารจะลดลงทั่วโลกในช่วงปี ค.ศ. 1950 -1960 แต่ในประเทศญี่ปุ่นการเสียชีวิตจะลดลงมากกว่าเนื่องจากสามารถพบได้ในระยะแรก[17] เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรอง EGC กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง[18] พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตลดลงถึงสองเท่า ปัจจุบันในประเทศญี่ปุ่นร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารถูกวินิจฉัย EGC[14] ในขณะที่เพียงร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยทางตะวันตกถูกวินิจฉัยเป็น EGC[9] ซึ่งเป็นผลจากโปรแกรมตรวจคัดกรองพยาธิแพทย์ในประเทศญี่ปุ่นจะวินิจฉัย EGC จากพยาธิสภาพตั้งแต่ adenoma, dysplasia และ reactive atypia ในขณะที่พยาธิแพทย์ทางยุโรปจะวินิจฉัย EGC เมื่อมีการลุกลามของเซลล์มะเร็งซึ่งอาจทำให้การพยากรณ์โรคมะเร็งกระเพาะอาหารในประเทศญี่ปุ่นดีกว่าประเทศอื่นๆ ซึ่งยังสอดคล้องกับการศึกษาจากประเทศอังกฤษ[20]

Screening in low-incidence areas: symptomatic groups

โปรแกรมตรวจคัดกรองมะเร็งกระเพาะอาหารของประชากรทั่วไปในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคต่ำกว่า 5-10 ราย ต่อประชากรแสนคน[13] จะไม่มีประโยชน์ ดังนั้นจึงควรตรวจคัดกรองโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงของโรคเท่านั้น

Dyspepsia and open access gastroscopy

อาการ dyspepsia พบบ่อยในผู้ป่วย EGC ประมาณร้อยละ 60 ถึงร้อยละ 90[21] ส่วนมากจะมีอาการ heartburn, abdominal pain หรือ discomfort บริเวณลิ้นปี่ ซึ่งอาการเหล่านี้แยกยากจาก benign gastric disease ต่างๆ ดังนั้นจึงจำเป็นที่ต้องคิดถึงโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวข้างต้นด้วย การตรวจคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการนี้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการวินิจฉัย EGC ได้[6] open access gastroscopy (OAG) เป็นการตรวจทางเดินอาหารส่วนต้นซึ่งสามารถส่งตรวจได้เองโดยไม่ต้องส่งต่อผู้ป่วย[22] OAG สามารถเพิ่มอุบัติการณ์ของ EGC และเพิ่มโอกาสการทำผ่าตัด curative resection[23] แต่ประโยชน์ของการทำ OAG ยังขึ้นกับความตระหนักของผู้ตรวจส่องกล้องในการวินิจฉัย EGC

Acid suppressive therapy

โดยปกติอาการผู้ป่วย EGC จะแยกยากจากโรคกระเพาะอื่นๆ ดังนั้น ผู้ป่วยอาจจะได้รับยาต้านกรดก่อนที่จะได้รับการตรวจวินิจฉัยที่แน่ชัด บางส่วนของผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นหลังได้รับยาต้านกรด จึงทำให้วินิจฉัยโรคมะเร็งได้ช้าลง รอยโรคของ EGC อาจดีขึ้นได้จากยาต้านกรดชนิดต่างๆ ทำให้การวินิจฉัยโรคจากการส่องตรวจทางเดินอาหารทำได้ยากขึ้น มีรายงานถึงการหายของรอยโรค malignant ulcer ภายใน 4 สัปดาห์จากการใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors[24,27] การหายของโรคจากการใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ไม่ได้ช่วยแยกโรค EGC ดังนั้นการส่องตรวจทางเดินอาหารเป็นระยะและการตรวจชิ้นเนื้อในผู้ป่วยที่สงสัย EGC จึงมีความจำเป็นเพื่อป้องกันความผิดพลาดจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร

การส่องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้นอาจมีความผิดพลาดได้ถึงร้อยละ 37 และอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น จึงทำให้เกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยโรคได้นานถึง 26 สัปดาห์[28] ดังนั้นแพทย์จึงควรระมัดระวังในการสั่งจ่ายยาต้านกรดในผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 45 ปี เพื่อลดความคลาดเคลื่อนจากการส่องตรวจทางเดินอาหาร โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการสั่งยาต่อเนื่องเป็นประจำ

Helicobacter pylori infection

เป็นที่ยอมรับว่ามะเร็งกระเพาะอาหารเกิดต่อเนื่องเป็นลำดับจาก สภาวะ chronic gastritis, chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia และเปลี่ยนไปเป็น cancer ในที่สุด การติดเชื้อ H. pylori มีความสัมพันธ์กับ gastric carcinogenesis[29] และเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิด

chronic atrophic gastritis และ intestinal metaplasia[30] ซึ่ง life-time incidence ของมะเร็งกระเพาะอาหารในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ H. pylori จะประมาณร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 2[31] ในปี ค.ศ.1994 WHO และ International Agency for Research on Cancer Consensus group ได้ระบุ H. pylori เป็น class I carcinogen[32] จากการศึกษาของกลุ่ม EUROGAST พบว่าประชากรที่ติดเชื้อ H. pylori จะมีโอกาสเสี่ยงเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารได้สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 6 เท่า[33] ทางด้านระบาดวิทยาพบว่าในกลุ่มประชากรที่มีการติดเชื้อ H. pylori จะมีโอกาสเสี่ยงเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารสูงขึ้น 2 ถึง 3 เท่า[134-391] บางรายงานพบว่ามะเร็งกระเพาะอาหารพบได้เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ H. pylori[37] ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ severe gastric atrophy, corpus predominant gastritis และ intestinal metaplasia ร่วมกับ H. pylori จะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่ง H. pylori ยังมีความสัมพันธ์กับ non-cardiac cancer สูงถึง 6 เท่า[40] ยังไม่ทราบถึงสาเหตุว่าในผู้ป่วยบางรายที่มีการติดเชื้อ H. pylori แต่เชื้อไม่ได้ทำให้เกิดโรคมะเร็งของกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับยีนส์ของเชื้อ H. pylori ซึ่งถ้าพบเชื้อ H. pylori ที่มียีนส์ Cag-A positive จะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร[41-44] ซึ่งอาจรวมถึงยีนส์ vacA, iceA และ babA[45] ในปัจจุบันแนะนำให้ขจัดเชื้อ H. pylori ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ atrophic gastric, ผู้ป่วยหลังผ่าตัดมะเร็งกระเพาะอาหาร และญาติสายตรงของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร[46] ซึ่งจะมีความคุ้มค่าต่อการตรวจและช่วยลดโอกาสเสี่ยงมะเร็งได้ถึง 3.6 เท่า[47] การขจัดเชื้อ H. pylori ยังอาจสามารถลดโอกาสการเกิด intestinal metaplasia[48] และ atrophic gastritis ได้[49-52] ซึ่งเป็นpre-malignant lesion[53] จึงอาจเป็นกลไกที่สำคัญในการป้องกัน การเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารได้[54-57]

Premalignant lesions / conditions

Chronic gastritis and chronic atrophic gastritis

Chronic gastritis มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ H. pylori[58,59] ซึ่ง H. pylori-related atrophic gastritis พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยส่วนมากพยาธิสภาพเริ่มบริเวณ incisura angularis และลุกลามไปสู่บริเวณ antrum, corpus และ fundus ในที่สุด[60] และมีโอกาสเสี่ยงสูงถึง 6 เท่า ในการเกิด intestinal-type gastric cancer[61] ประมาณว่าโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ที่ตรวจพบ atrophic gastric จะสูงขึ้น 25 เท่าสำหรับ intestinal-type gastric cancer และสูงขึ้น 3.5 เท่า สำหรับ diffuse-type cancer[62] relative risk จะเป็น 18 เท่าในกลุ่ม severe antral atrophic gastritis และ 4.5 เท่าในกลุ่ม severe body atrophic gastric[63]

Autoimmune atrophic gastritis ส่วนมากจะเกิดพยาธิสภาพบริเวณ corpus และ fundus ของกระเพาะอาหารซึ่งจะเป็นบริเวณที่พบ parietal cell เป็นส่วนใหญ่ และจะสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้แต่บ่อยน้อยกว่า H.pylori-related atrophic gastritis[64,65] ถ้าติดตามผู้ป่วยนานประมาณ 5.9 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารสูงขึ้น 3 เท่า[66]

Intestinal Metaplasia (IM)

Intestinal metaplasia เกิดเมื่อเยื่อบุกระเพาะอาหารถูกแทนที่ด้วยเยื่อบุที่มีลักษณะเหมือนลำไส้ ซึ่งแสดงถึงความรุนแรงของ chronic atrophic gastritis โดย intestinal metaplasia แบ่งได้เป็น 3 ชนิด คือ complete, incomplete with mild glandular distortion และ incomplete with severe glandular distortion[67] ซึ่ง intestinal metaplasia จะเพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารถึง 10 เท่า[68] โดยเฉพาะชนิด intestinal type เมื่อเปรียบเทียบกับชนิด diffuse type (odds ratio 12.83, 3.14)[69] type III intestinal metaplasia จะมีโอกาสเสี่ยงสูงกว่า type I, II ในการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารถึง 3.8 เท่า[68,70] พบว่าร้อยละ 42 ของผู้ป่วยที่พบ type III intestinal metaplasia อาจจะเกิด EGC ภายใน 5 ปี[71] ซึ่งแสดงถึงความจำเป็นในการตรวจติดตามผู้ป่วยในกลุ่มนี้เพื่อลดโอกาสการเกิดมะเร็ง

Non-invasive neoplasia

Non-invasive neoplasia (หรือเดิมเรียก dysplasia) แบ่งเป็นชนิด mild, moderate และ severe หรือ low- grade และ high-grade[72] ร้อยละ 93 ของ atrophic gastritis จะตรวจพบ dysplastic lesion[63] ซึ่งร้อยละ 50-80 อาจเปลี่ยนเป็นมะเร็งได้[73,74] โอกาสการเกิดมะเร็งยังสัมพันธ์กับความรุนแรงของ non-invasive neoplasia[75] ซึ่งยืนยันถึงประโยชน์ของการตรวจ endoscopic -surveillance สำหรับ non-invasive neoplasia(76,77)

Gastric polyps

Hyperplastic polyps พบบ่อยที่สุดถึงร้อยละ 60 ในกลุ่ม epithelial polyps ของกระเพาะอาหาร ส่วนมากพบบริเวณ antrum[78,79] ซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งได้ร้อยละ 1.5-3[80-81] ร้อยละ 85 ของ hyperplastic polyps สัมพันธ์กับพยาธิสภาพชนิดต่างๆ เช่น chronic gastritis โดยเฉพาะ autoimmune gastritis, H. pylori gastritis และ chemical gastropathy[78] ซึ่ง polyps นี้อาจดีขึ้นหลังการขจัดเชื้อ H. pylori [82] ส่วน adenomatous polyps สามารถเปลี่ยนเป็นมะเร็งได้ร้อยละ 17 ของ gastric adenoma[83,84] โอกาสเกิดของ adenomatous polyps จะสูงขึ้นตามอายุจากร้อยละ 0.1 ในช่วง 30-40 ปี เป็นร้อยละ 3.7 ในช่วง 80-90 ปี ซึ่งเป็นการยืนยันความจำเป็นของ endoscopic surveillance ในผู้ป่วยสูงอายุ

Postgastrectomy

ประวัติการผ่าตัดกระเพาะอาหารจากโรคที่ไม่ใช่มะเร็งกระเพาะอาหาร จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ถึง 2 เท่า โดยเฉพาะในช่วง 15-20 ปี หลังผ่าตัด[85] โอกาสเสี่ยงจะเท่ากับ 4.5 เท่าในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจาก gastric ulcer และ 3.7 เท่าในผู้ป่วย duodenal ulcer โดยเฉพาะในช่วง 20 ปีหลังผ่าตัด[86] การผ่าตัด Billroth II จะมีโอกาสเสี่ยงเกิดมะเร็งมากกว่าการผ่าตัด Billroth I[87] จึงมีความจำเป็นในการส่องตรวจ endoscopic surveillance ในผู้ป่วยกลุ่มนี้[88] การใช้ยาต้านกรด, การขจัดเชื้อ H. pylori สามารถลดโอกาสเกิดมะเร็งในผู้ป่วยหลังผ่าตัดได้[89]

Family history

ประวัติครอบครัวของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในญาติสายตรง (First-degree relatives) เพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารสูงเป็น 3 เท่า[90,91] ประวัติครอบครัวเป็นปัจจัยอิสระ (Independent risk) ถึงแม้จะได้รับการขจัดเชื้อ H. pylori แล้วก็ยังมีโอกาสเสี่ยงสูง โดยเฉพาะในกลุ่มที่มียีนส์ E - cadherin (CDH-1)[92] gastric/duodenal adenoma พบได้ร้อยละ 35 และร้อยละ 51 ของผู้ป่วย familial adenomatous polyposis (FAP)[93-95] ดังนั้นจึงควรทำ endoscopic surveillance ทุก 3-5 ปี สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้[94] fundic gland polyps พบได้ร้อยละ 26 ถึง 52 ในผู้ป่วย FAP[93-95] โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบ somatic adenomatous polyposis coli gene[96] ทำให้มีโอกาสเสี่ยงเปลี่ยนเป็น neoplastic polyp ได้[97] ดังนั้นการส่องตรวจทางเดินอาหารก็ยังจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รวมทั้งผู้ป่วย hereditary non-polyposis colorectal cancer ซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด intestinal type ได้ถึงร้อยละ 11[98,99]

Endoscopic identification of early gastric cancer

Age and symptoms

ผู้ป่วย dyspepsia ทุกรายที่มีอาการเตือนหรืออายุเกิน 45 ปี ควรได้รับการส่องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น[46,100] พบว่าโอกาสการเกิดมะเร็งจะสูงมากขึ้นเมื่ออายุเกิน 55 ปีในบางการศึกษา[101,102,103] แต่ในบริเวณที่มีอุบัติการณ์ของเชื้อ H. pylori สูงซึ่งมีโอกาสเสี่ยงสูง อาจจำเป็นต้องส่องตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอายุเกินกว่า 30 ปี เพื่อลดการเกิดโรคและตรวจพบมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะแรก[104,105]

Gastric biopsy protocol

ถือปฏิบัติตาม Sydney System[106,107] ในการตรวจวินิจฉัย EGC ซึ่งเหมือนกับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารและพยาธิสภาพที่สำคัญในประชากรกลุ่มเสี่ยง

Surveillance of premalignant lesions

การตรวจ endoscopic surveillance จะเพิ่มอุบัติการณ์การตรวจพบ EGC[108] ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ premalignant lesions ต่างๆ ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีจากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 50 โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี type III intestinal metaplasia[71] แต่ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่สรุปแน่นอนถึงช่วงเวลาในการส่องตรวจและความคุ้มทุน

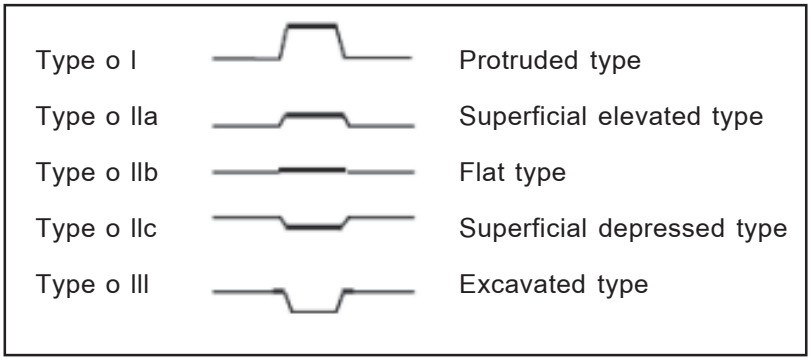
Missed diagnosis

การวินิจฉัยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารอาจผิดพลาดได้บ่อย false-negative อาจพบได้ถึงร้อยละ 10-19[109] เมื่อพิจารณาถึง doubling time ของมะเร็งกระเพาะอาหารซึ่งประมาณ 2-3 ปี[110] โรคมะเร็ง

กระเพาะอาหารที่วินิจฉัยในช่วงเวลาที่น้อยกว่า 2-3 ปี น่าจะเป็นการวินิจฉัยที่ผิดพลาดซึ่งอาจเกิดได้ถึงร้อยละ 10 ในบางการศึกษา[111] สาเหตุอาจเกิดได้จากความผิดพลาดของผู้ส่องตรวจ, sampling error และการแปลผลชิ้นเนื้อ ซึ่งความผิดพลาดนี้อาจลดลงโดยเทคนิคการส่องตรวจชนิดใหม่ เช่น chromoendoscopy หรือ magnifying endoscopy

Endoscopic appearance of early gastric cancer

Japanese Endocscopic Society ได้นิยาม macroscopic appearance ของ EGC เป็น 3 ชนิด คือ protruding (type I), superficial (type II), excavating (type III) โดย type II ยังแบ่งเป็นชนิด elevated (IIa), flat (IIb) และ depressed (IIc)[1] ในบางกรณีอาจพบหลายๆลักษณะร่วมกันได้ โดย type IIb จะวินิจฉัยได้ยากที่สุด ในขณะที่ type IIc จะพบได้บ่อยในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นประมาณร้อยละ 34 และผู้ป่วยชาวเกาหลีร้อยละ 66.1[112,113] ถ้าพิจารณาโดยภาพรวมจะพบว่า type II และ type III จะพบได้มากถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วย[114]



Advances in endoscopic technigues

ปัจจุบันมีเทคนิคช่วยในการวินิจฉัย EGC เช่น chromoendoscopy ซึ่งจะใช้ non-absorbable dye เช่น indigo carmine ในการช่วยวินิจฉัย[116] รวมถึง magnifying endoscopy ซึ่งสามารถช่วยประเมินลักษณะ microvascular architecture ซึ่งมีประโยชน์ในการวินิจฉัยลักษณะของพยาธิสภาพมะเร็งกระเพาะอาหาร[117] light-induced fluorescence endoscopy ซึ่งใช้แสง fluorescence ในการตรวจทำให้ผลการตรวจดีกว่าแสงปกติ ช่วยเพิ่ม sensitivity และ specificity ได้ถึงร้อยละ 94 และร้อยละ 86[118] รวมถึงการตรวจโดยใช้ infrared video endoscope[119] ทำให้ทราบถึงลักษณะพยาธิสภาพบริเวณชั้น submucosa ได้มากขึ้น

Biomarker for gastric cancer

การส่องตรวจทางเดินอาหารถือเป็นการตรวจที่สิ้นเปลืองและอาจทำให้เกิดความไม่พึงพอใจของผู้ที่มารับการตรวจ การใช้ serologic test น่าจะเป็นการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมกว่า โดยเฉพาะการตรวจยืนยันในกลุ่มผู้ป่วยที่มี premalignant lesion หรือ gastric cancer เพื่อการติดตามที่ใกล้ชิด

Pepsinogen

Pepsinogen เป็น precursor ของ pepsin มีอยู่ 2 ชนิดคือ pepsinogen group I (PGI) ซึ่งผลิตจาก chief cell บริเวณ corpus ของกระเพาะอาหารและ pepsinogen group II (PGII) ซึ่งผลิตจาก chief cell บริเวณ antrum, corpus และต่อม Brunner's ของลำไส้เล็กบริเวณ duodenum ระดับ PGI จะลดลงในผู้ป่วยที่ตรวจพบ corpus-predominant atrophic gastritis[120,121] ในขณะที่ PGII ยังถูกผลิตโดยเซลล์เยื่อบุกระเพาะส่วนที่เป็นปกติ ดังนั้นระดับ PG I /PG II จึงลดลง พบว่าระดับ PGI/ PGII ที่ต่ำจะพยากรณ์ถึงการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารได้[122,123,124] ในแพทย์บางกลุ่มยอมรับว่าระดับ PGI/PGII เป็น biomarker สำหรับ atrophic chronic gastritis, H. pylori related corpus-predominant หรือ multifocal atrophy[125]

Helicobacter pylori antibody

H. pylori antibody เป็นตัวบ่งถึงการติดเชื้อ H. pylori ซึ่งสามารถใช้เป็นเครื่องมือตรวจคัดกรองผู้ป่วย dyspepsia ที่มีอายุต่ำกว่า 45 ปี โดยมี sensitivity และ specificity ถึงร้อยละ 97 และร้อยละ 87[126] ตามลำดับ โดยไม่จำเป็นต้องส่องตรวจผู้ป่วย แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 45 ปี H.pylori antibody จะช่วยวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารได้เพียงร้อยละ 30[127] จึงไม่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในประเทศญี่ปุ่นพบว่าการใช้ H.pylori antibody ร่วมกับระดับ pepsinogen จะเป็นเครื่องมือตรวจคัดกรองโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่ดี และทำให้สามารถระบุกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับการส่งกล้องตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด[128]

Gastrin 17

Gastrin สร้างจาก G cell บริเวณ antrum ของกระเพาะอาหาร ซึ่งร้อยละ 90 จะเป็นชนิด gastrin 17 ในกรณีที่พบ atrophic gastritis จะมีการลดลงของ G cell ทำให้ระดับ gastrin ลดลง ดังนั้น gastrin 17 น่าจะเป็นตัวบ่งชี้สภาวะของเซลล์กระเพาะอาหารบริเวณ antrum ได้[129] การใช้ระดับ pepsinogen, gastrin และ H. pylori antibody สามารถวินิจฉัย atrophic gastritis ได้ โดยมี sensitivity ร้อยละ 89 และ specificity ร้อยละ 93 [131,132]

เอกสารอ้างอิง

1. Murakami T. Pathomorphological diagnosis - definition and gross classification of early gastric cancer. GANN Monograph on Cancer Research 1971; 11:53-55
2. Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, Watanabe M, et al. Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. Langenbecks Arch Surg 2004; 389:69-74
3. Onodera H, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Kiyama T, Kato S, Matsukura N, et al. Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality, and gastric remnant cancer. Hepatogastroenterology 2004; 51: 82-85

4. Fujita Y, Nishioka B, Sakita M, Kojima O, Nomiyama S, Ouchi T, et al. Conservative surgery for regional lymphadenectomy in the treatment of early gastric carcinoma. Jpn J Surgery 1983; 13:184-190
5. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R, Nakayama F. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. Am J Surg 1989; 158:14-16
6. Fielding JWL, Ellis DJ, Jones BG, Paterson J, Powell DJ, Waterhouse JAH, Brookes VS. Natural history of "early" gastric cancer: results of a 10-year regional survey. BMJ 1980; 281:965-967
7. Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, Batista H, Conceicao L. Early gastric cancer: report of 58 cases. Gastric Cancer 1998; 1:51-56
8. Lawrence M, Shiu MH. Early gastric cancer. Twenty-eight-year experience. Ann Surg 1991; 213:327-334
9. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, Ward DC, Quirke P, Dixon MF, et al. Early gastric cancer: 46 cases in one surgical department. Gut 1992; 33:1318-1322
10. Moreaux J, Bougaran J. Early gastric cancer: a 25-year surgical experience. Ann Surg 1993; 217:347-355
11. Gardiner KR, Wilkinson AJ, Sloan JM. Early gastric cancer: a report of 30 cases. J R Coll Surg Edin 1990; 35:237-239
12. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol 2001; 2:533-543
13. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase no. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004. Available at: http://www-dep.iarc.fr/ . Accessed: 4 June 2005
14. Hisamichi S. Screening for gastric cancer. World J Surg 1989; 13:31-37
15. Hisamichi S, Sugawara N. Mass screening for gastric cancer by X-ray examination. Jpn J Clin Oncol 1984; 14:211-223
16. Nagata T, Ikeda M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan - histologic perspective of the past 76 years. Am J Surg 1983; 145:226-233
17. Oshimi A. Secondary prevention: screening methods in high-incidence areas. In: Sugimura T, Sasako M, editors. Gastric cancer. Oxford: Oxford University Press; 1997. pp. 199-212
18. Oshima A, Hirata N, Ubukata T, Umeda K, Fujimoto I. Evaluation of mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. Int J Cancer 1986; 38: 829-833

19. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al.Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. Lancet 1997; 349:1725-1729
20. De Dombal FT, Price AB, Thompson H, Williams GT, Morgan AG, Softley A, et al. The British Society of Gastroenterology early gastric cancer/dysplasia survey: an interim report. Gut 1990; 31:115-120
21. Suvakovic Z, Bramble MG, Jones R, Wilson C, Idle N, Ryott J. Improving the detection rate of early gastric cancer requires more than open access gastroscopy: a five year study. Gut 1997; 41:308-313
22. Silcock JG, Bramble MG. Open access gastroscopy: second survey of current practice in the United Kingdom. Gut 1997; 40:192-195
23. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JWL. Early detection of gastric cancer. BMJ 1990; 301:513-515
24. Corrigan NT, O'Riordain MG, McEntee G. Modern anti-ulcer regimens and gastric carcinoma - is there a delay in definitive treatment? Br J Surg 1997; 84 (suppl 1): 62-63
25. Taylor RH, Menzies-Gow N, Lovell D, Brooy SJ. Misleading response of malignant gastric ulcers to cimetidine. Lancet 1978; i:686-688
26. Wayman J, Hayes N, Griffin SM. The response of early gastric cancer to proton-pump inhibitors. N Engl J Med 1998; 338:1924-1925
27. Wayman J, Hayes N, Raimers SA, Griffin M. Prescription of proton pump inhibitors before endoscopy. Arch Fam Med 2000; 9:385-388
28. Bramble MG, Suvakovic Z, Hungin APS. Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy. Gut 2000; 46:464-467
29. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer Res 1992; 52:6735-6740
30. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 1991; 83:640-643
31. Kuipers EJ. Review article: Relationship between Helicobacter pylori, atrophic gastritis and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12 (suppl 1):25-36
32. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. IARC

monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori, Vol. 61. Lyon, France: IARC; 1994

33. The Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341:1359-1362
34. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:851-856
35. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2373-2379
36. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998; 114: 1169-1179
37. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784-789
38. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma - an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49
39. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325:1127-1131
40. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001; 49:347-353
41. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cancer Res 1995; 55:2111-2115
42. Blaser MJ. Intrastrain differences in Helicobacter pylori: a key question in mucosal damage? Ann Med 1995; 27:559-563
43. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, et al. Helicobacter pylori induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. J Clin Pathol 1995; 48:41-45

44. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 2003; 125:1636-1644
45. McLoughlin RM, Sebastian SS, O'Connor HJ, Buckley M, O'Morain CA. Review article: Test and treat or test and scope for Helicobacter pylori infection. Any change in gastric cancer prevention? Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 (suppl 2):82-88
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:167-180
47. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996; 348:150-154
48. Ciok J, Dzieniszowski J, Lucer C. Helicobacter pylori eradication and antral intestinal metaplasia: two years follow-up study. J Physiol Pharmacol 1997; 48 (suppl 4): 115-122
49. Farinati F, Foschia F, Di Mario F, Cassaro M, Rugge M. Helicobacter pylori eradication and gastric precancerous lesions. Gastroenterology 1998; 115:512-514
50. Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, Ten Kate FJ, Weel JF, Keller JJ, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastritis in relation to CagA: a prospective 1 year follow-up study. Gastroenterology 1997; 113:25-30
51. Oberhuber G, Wuendisch T, Rappel S, Stolte M. Significant improvement of atrophy after eradication therapy in atrophic gastritis. Pathol Res Pract 1998; 194:609-613
52. Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, et al. Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1449-1456
53. Leung WK, Sung JJY. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1209-1216
54. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1881-1888
55. Halperin D, et al. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico. Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev 2001; 10:107-112

56. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of Helicobacter pylori infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology 2000; 119:7-14. [Context Link]
57. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomised controlled trial. JAMA 2004; 291:187-194
58. Karttunen T, Niemela S, Kerola T. A ten-year follow up study of Helicobacter pylori-associated gastritis [Abstract]. Ital J Gastroenterol 1991; 23 (suppl 2):A8
59. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G,Nelis GF, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet 1995; 345:1525-1528
60. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. Scand J Gastroenterol Suppl 1984; 104:131-136
61. You WC, Chang YS. Epidemiology of precancerous gastric lesions. J Gastroenterol Hepatol 1993; 8:375-382
62. Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analysis. Jpn J Cancer Res 1992; 83: 1041-1046
63. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer 1985; 35:173-177
64. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Jarvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. Scand J Gastroenterol 1998; 33:88-92
65. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ III, Higgins JA, Zinsmeister AR. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anaemia: a population-based study in Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1985; 60:444-448
66. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekbom A, et al. Pernicious anaemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. Cancer 1993; 71:745-750
67. Silva S, Filipe MI. Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of Portuguese subjects: a comparative analysis of biopsy and gastrectomy material. Hum Pathol 1986; 17:988-995

68. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia subtypes and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57:324-329
69. Wu MS, Shun CT, Lee WC, Chen CJ, Wang HP, Lee WJ, et al. Gastric cancer risk in relation to Helicobacter pylori infection and subtypes of intestinal metaplasia. Br J Cancer 1998; 78:125-128
70. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherma M, Barbosa J, Lomba-Viana H, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. J Clin Pathol 2004; 57:177-182
71. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. Gut 1991; 32:1110-1113
72. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova International Classification. Am J Surg 2000; 24:167-176
73. You WC, Zhao L, Chang YS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Progression of precancerous gastric lesions. Lancet 1995; 345:866-867
74. Ming SC. The importance of follow-up studies in gastric dysplasia: the pathologist's view. Endoscopy 1993; 25:294-295
75. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, et al. The long-term outcome of gastric non-invasive neoplasia. Gut 2003; 52:1111-1116
76. Farinati F, Rugge M, Di Mario F, Valiante F, Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric epithelial dysplasia. A prospective study. Endoscopy 1993; 25:261-264
77. Kock HK, Oehlert M, Oehlert W. An evaluation of gastric dysplasia in the years 1996 and 1987. Pathol Res Pract 1990; 186:80-84
78. Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Hyperplastic polyps of the stomach: association with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. Am J Surg Pathol 2001; 25:500-507
79. Papa A, Cammarota G, Tursi A, Montalto M, Cuoco L, Certo M, et al. Histologic types and surveillance of gastric polyps: a seven year clinico-pathological study. Hepatogastroenterology 1998; 45:579-582
80. Daibo M, Itabashi M, Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. Am J Gastroenterol 1987; 82:1016-1025

81. Remmele W, Kolb EF. Malignant transformation of hyperplasiogenic polyps of the stomach - case report. Endoscopy 1978; 10:63-65
82. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, et al.Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of Helicobacter pylori - a randomised controlled trial. Ann Intern Med 1998; 129:712-715
83. Kamiya T, Morishita T, Asakura H, Miura S, Munakata Y, Tsuchiya M. Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. Cancer 1982; 50:2496-2503
84. Cristallini EG, Ascani S, Bolis GB. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach. Gastrointest Endosc 1992; 38:481-484
85. Tersmette AC, Giardiello FM, Tytgat GN, Offerhaus GJ. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 212:96-99
86. Caygill CP, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. Lancet 1986; i:929-931
87. Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, Azck M, Meirik O. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. N Engl J Med 1988; 319:195-200
88. Dougherty SH, Foster CA, Eisenberg MM. Stomach cancer following gastric surgery for benign disease. Arch Surg 1982; 117:294-297
89. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ III, Higgins JA, Ilstrup DM. The risk of gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease. N Engl J Med 1983; 309:1210-1213
90. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. Am J Epidemiol 1985; 122:904-914
91. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population based registry. Cancer 1990; 66:2047-2051
92. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998; 392:402-405
93. Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivik MV, McGannon E. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. Gut 1987; 28:306-314

94. Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? Endoscopy 1995; 27:6-11
95. Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, Lida M. Impact of Helicobacter pylori infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. Gut 2002; 51:485-489
96. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello F, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis. Am J Pathol 2000; 157:747-754
97. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. Gastroenterology 1997; 113:659-663
98. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer 1997; 74:551-555
99. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. Scand J Gastroenterol 2002; 37:574-577
100. American Gastroenterology Association. AGA medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998; 114:579-581
101. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? Am J Gastroenterol 1999; 94:75-79
102. Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. Gut 1997; 41: 513-517
103. Schmidt N, Peitz H, Lippert H, Malfertheiner P. Missing gastric cancer in dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:813-820
104. Dzuba LP, Domareva IV, Ganskaya ZJ, Tereschenko SG, Kovalkov AI, Isakov VA. The use and treat strategy in country with high prevalence of H. pylori infection [Abstract]. Gut 2002; 51 (suppl 11):A109
105. Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, Palesch YY, Libby ED, Jowell PS, et al. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. Gut 2001; 49:29-34

106. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and grading of gastritis - the updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161-1181
107. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Smith C, Schofield A, Halperin D, et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. Hum Pathol 2003; 34:28-31
108. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JWL. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002; 50: 378-381
109. Hosokawa O,Tsuda S, Kidani E, Watanabe K, Tanigawa Y, Shirasaki S, et al. Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy 1998; 30:669-674
110. Fujita S. Biology of early gastric carcinoma. Pathol Res Pract 1978; 163:297-309
111. Yalamarthi S, Witherspoon P, McCole D, Auld CD. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. Endoscopy 2004; 36:874-879
112. Tahara E. Pathology. In: Sugimura T, Sasako M, editors. Gastric cancer. Oxford: Oxford University Press; 1997. pp. 52-69
113. Park IS, Lee YC, Kim WH, Noh SH, Lee KS, Kim H. Clinicopathologic characteristics of early gastric cancer in Korea. Yonsei Med J 2000; 41:607-614
114. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer in Europe. Gut 1997; 41:142-150
115. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, Blok P, Tytgat GN. Early gastric cancer: a clinicopathologic study. J Clin Gastroenterol 1991; 13:274-283
116. Yoshida S. Endoscopy. In: Sugimura T, Sasako M, editors. Gastric cancer. Oxford: Oxford University Press; 1997. pp. 168-188
117. Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N, Ando N, Ahashi A, Hirooka Y, Goto H. Usefulness of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. Endoscopy 2004; 36:165-169
118. Kobayashi M, Tajiri H, Seike E, Shitaya M, Tounou S, Mine M, et al. Detection of early gastric cancer by real-time autofluorescence imaging system. Cancer Lett 2001; 165:155-159

119. Mataki N, Nagao S, Kawaguchi A, Matsuzaki K, Miyazaki J, Kitagawa Y. Clinical usefulness of a new infrared videoendoscope system for diagnosis of early stage gastric cancer. Gastrointest Endosc 2003; 57:336-342
120. Stemmermann GN, Samloff IM, Nomura AMY, Walsh JH. Serum pepsinogen I and gastrin in relation to extent and location of intestinal metaplasia in the surgically resected stomach. Dig Dis Sci 1980; 25:680-689
121. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyasaki T, et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 1992; 102:760-766
122. Miki K, Ichinose M, Kawamura N, Matsushima M, Ahmad HB, Kimura M, et al. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. Jpn J Cancer Res 1989; 80: 111-114
123. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, Tenjin H, Miki K, Wada O, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori infection on serum pepsinogens. Jpn J Cancer Res 2000; 91: 471-476
124. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. Gut 1999; 44:693-697
125. Broutet N, Plebani M, Sakarovitch C, Sipponen P, M?graud F, and the Eurohepgast Study Group. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. Br J Cancer 2003; 88:1239-1247
126. Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA, Rathbone BJ, Shallcross TM, Wyatt JI, et al. Screening dyspepsia by serology to Helicobacter pylori. Lancet 1991; 338:94-96
127. Whiting JL, Hallissey MT, Fielding JWL, Dunn J. Screening for gastric cancer by Helicobacter pylori serology: a retrospective study. Br J Surg 1998; 85:408-411
128. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut 2005; 54:764-768
129. Sipponen P, Valle J, Varis K, Kekki M, Ihamaki T, Siurala M. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antrofundal mucosa. An analysis of 860 subjects. Scand J Gastroenterol 1990; 25:513-519

130. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kaariainen I, Maki T, Linnala A, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. Scand J Gastroenterol 2002; 37:785-791
131. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske I, Kaariainen M, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15:885-891
132. Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets MS, Mostovov AN, Memova VP, Polyakova MB. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes. World J Gastroenterol 2004; 10:3146-3150

พัฒนาการทันยุคของแนวทางการรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร

■ **ผศ.พญ.อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์**
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง ประมาณการว่ามีผู้ป่วยใหม่ทั่วโลก เกือบ 1 ล้านคน ในแต่ละปี โดยที่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของผู้ป่วยโรคนี้ในประเทศญี่ปุ่นมีประมาณ 60% ในขณะที่ประเทศอื่นๆ เหลือเพียง 20% เท่านั้น สำหรับในประเทศไทย จากสถิติของ GLOBOCAN ค.ศ. 2002 พบมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร 1,957 คน และเสียชีวิตจากโรคนี้ 1,707 คน[1]

มะเร็งกระเพาะอาหาร มีการกระจายตัวของโรคไปตามระบบน้ำเหลือง, กระแสเลือด และเยื่อบุช่องท้องได้ค่อนข้างรวดเร็ว จึงทำให้ขีดความสามารถในการผ่าตัดให้หายขาดค่อนข้างจำกัด อยู่เฉพาะโรคในระยะเริ่มแรกเท่านั้น ดังนั้นการวินิจฉัยโรคให้ได้ในระยะแรกจึงเป็นเรื่องที่จำเป็นอย่างยิ่ง อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองหามะเร็งกระเพาะอาหารก็ประสบความสำเร็จ เฉพาะบางประเทศในซีกโลกตะวันออก เช่น ญี่ปุ่นเท่านั้น ในขณะที่ประเทศในแถบยุโรปและอเมริกายังคงเป็นปัญหาอยู่

ในปี ค.ศ. 2001 นานาชาติได้ยอมรับว่า การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวเป็นการรักษามาตรฐานของผู้ป่วยมะเร็ง ที่อยู่ในระยะที่สามารถผ่าตัดได้ (potentially resectable) แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นโรคลุกลามค่อนข้างมาก ดังนั้นการผ่าตัดแบบหวังผลหายขาดและผ่าได้หมด (R0 resection) จึงทำได้เพียงไม่ถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัย อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเองยังขึ้นกับผลการผ่าตัดอีกด้วย Wanebo และคณะ[2] ได้รวบรวมรายงานการผ่าตัดมะเร็งมะเร็งกระเพาะอาหารใน

สหรัฐอเมริกาและพบว่าในผู้ป่วยประมาณ 18,000 คน มีอัตราการรอดชีวิตที่สัมพันธ์กับ surgical margin โดยที่ผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้จนมี clear margin จะมีอัตราการรอดชีวิต 35% ในขณะที่ถ้ามี microscopically positive margin จะลดลงเหลือ 13% และหากเหลือเป็น gross residual disease จะมีอัตราการรอดชีวิตเพียง 3% เท่านั้น การศึกษาของ Landry และคณะ[3] ก็พบมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงถึง 38% ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเป็น curative-intent-resection ที่ Massachusetts General Hospital ด้วยเหตุผลดังกล่าวนี้เองจึงมีการรักษาเสริม (adjuvant therapy) สำหรับผู้ป่วยโรคนี้ ด้วยวิธีการต่างๆ กัน

1. การรักษา Resectable Gastric Cancer

ขณะที่ gastrectomy ยังคงเป็นการรักษาหลักที่มีบทบาทมากที่สุดในการรักษา โรคระยะนี้แต่หลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันจะพบว่า เริ่มที่จะมีบทบาทของยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีใน resectable disease แล้ว

1.1 Preoperative และ perioperative chemotherapy

การศึกษา MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional chemotherapy) trial[4] ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 3 ได้สุ่มเลือกผู้ป่วยที่เป็น resectable distal esophagus และ gastric adenocarcinoma ให้รับการรักษาเป็น surgery alone เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) จำนวน 3 ชุด แล้วตามด้วยการผ่าตัดหลังจากนั้นจึงให้ adjuvant ต่อด้วย ECF อีก 3 ชุด พบว่ามีประโยชน์ต่อ progression free survival จากการให้ neoadjuvant treatment อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR =0.66 : P=0.0001) ซึ่งหมายถึงว่ามี survival benefit นอกจากนี้การให้ perioperative ECF ยังพบว่าช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็ง, ลดระยะของมะเร็งและเพิ่มอัตราความสามารถในการผ่าตัดอีกด้วย นอกจากนั้นแล้วยังมีการศึกษาจากยุโรปอีกอันหนึ่ง โดย Boige และคณะ[8] ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง preoperative chemotherapy เทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวใน gastric และ lower esophageal cancer โดยให้เคมีบำบัดเป็น cisplatin 100 mg/m2 และ 5-FU 800 mg/m^2 infusion เป็นเวลา 5 วัน และทำ immediate surgery ทันทีในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาดีจะได้รับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดต่ออีก 3-4 ชุด ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะมีจุดประสงค์แรกเริ่มเฉพาะผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่ในบริเวณ esophageal และ gastroesophageal junction tumors เท่านั้น แต่ก็มีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่เป็น gastric cancer แทรกอยู่ในการศึกษานี้ด้วย ในการศึกษานี้พบว่า R0 (curative) resection rate ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหากได้รับยาเคมีบำบัด (87% เทียบกับ 74% ในกลุ่มที่ผ่าตัดเพียงอย่างเดียว) และยังมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดีกว่าอีกด้วย (38% vs 24%) ข้อมูลจากการศึกษานี้สนับสนุนผลงานวิจัยจาก MAGIC trial จะเห็นว่าการให้ preoperative chemotherapy นั้นมีประโยชน์ คือ ช่วยลด micrometastatic disease อีกทั้งยังเป็นการช่วยเพิ่มสัดส่วนของผู้ป่วยให้ได้รับยาเคมีบำบัดมากขึ้นเมื่อเทียบกับการให้เป็น postoperative chemotherapy เนื่องจาก ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดบริเวณทางเดินอาหารต้องใช้เวลายาวนานพอสมควรกว่าที่จะฟื้นคืนเป็นปกติ จึงอาจทำให้เกิดการล่าช้าในการให้ยาเคมี

บำบัดหลังการผ่าตัดได้ นอกจากนี้ preoperative chemotherapy ยังช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งและ down-staging tumor อีกด้วย

1.2 Preoperative chemoradiation

ผลจากการศึกษาของ MAGIC trial ทำให้แนวโน้มของการทำงานวิจัย ในการใช้ preoperative radiotherapy (RT) เปลี่ยนไปเป็นให้การรักษาร่วมกัน ระหว่างยาเคมีบำบัดและการฉายรังสี มากกว่าที่จะเป็นวิธีการใดวิธีการหนึ่งเพียงอย่างเดียว ล่าสุดนี้ Ajani และคณะ(5) ได้รายงานผลการศึกษา preoperative chemoradiation โดยให้ 5-FU, leucovorin, cisplatin 2 ชุด เป็น neoadjuvant chemotherapy แล้วตามด้วยฉายรังสี 45 Gy โดยให้ร่วมกับยา 5-FU ผลการศึกษาพบว่ามี R0 resection rate สูงถึง 70% การศึกษานี้มี pathologic complete response 30% และมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยประมาณ 34 เดือน (ใน MAGIC trial มี D2 resection สูงถึง 58%)

นอกจากนั้นสมาคมรังสีรักษาของสหรัฐอเมริกา (RTOG) ยังได้ทำการศึกษา RTOG 99-40[6] โดยให้ยา 5-FU, leucovorin, cisplatin 2 ชุด ก่อนและตามด้วยการฉายรังสี 45Gy ร่วมกับ infusional 5-FU และ paclitaxel ก็พบว่ามี Ro resection และ pathological complete response, 77% และ 27% ตามลำดับ

ขณะนี้ยังมีการศึกษา neoadjuvant chemotherapy ด้วยยาใหม่ๆ และ biologic agents อีกหลายอันที่ยังต้องติดตามกันต่อไป

1.3 Postoperative chemoradiation

การศึกษาที่ต้องถือเป็นเป็น ground breaking trial และใช้เป็น landmark trial ในการอ้างอิงก็คือ INT-0116(7) ซึ่งนำผู้ป่วยระยะ IB-IV gastric adenocarcinoma ที่ได้รับการผ่าตัดมาสุ่มเลือกระหว่าง observation เปรียบเทียบกับการให้ 5-FU/LV ตามด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด 5-FU/LV และตามด้วยให้ adjuvant 5-FU/LV อีก 2 ชุด ผลการศึกษาพบว่าการให้ adjuvant postoperative chemoradiotherapy ช่วยยืดระยะเวลาทั้ง Disease free survival และ overall survival อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (P=0.006) การศึกษานี้ได้รับคำวิพากษ์วิจารณ์มากมาย โดยเฉพาะจาก แพทย์ในประเทศญี่ปุ่นและประเทศในแถบยุโรป เนื่องจากการผ่าตัดในการศึกษานี้เป็นการผ่าตัดที่ต่ำกว่ามาตรฐานที่ควรปฏิบัติ อีกทั้งยังมีอัตราการผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่อยู่บริเวณรอบๆ ออก (D2 resection) ต่ำมากเพียง 10% เท่านั้น และมีผู้ป่วยที่ได้ทำ D0 resection (เลาะเอาต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของมะเร็งออกไม่หมด) สูงถึง 54% ดังนั้นจึงมีข้อโต้แย้งว่า chemoradiation ไม่ควรจะมาแทนที่ ideal surgery ได้

จึงไม่ควรจะถือเป็นการรักษามาตรฐาน อย่างไรก็ตามแพทย์ในสหรัฐอเมริกาก็ยืนยันว่าการทำ radical lymph node dissection ไม่สามารถจะสู้ผลการรักษาด้วย postoperative chemo radiotherapy ได้เนื่องจากการทำ radical surgery จะยิ่งเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดมากขึ้นได้ ดังนั้นจึงยืนยันว่า

การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวและกำจัดเอาทุกอย่างที่มี micrometastases ออกนั้นไม่มีทางเป็นไปได้ (unrealistic goal) และให้ถือเอา adjuvant postoperative chemoradiotherapy เป็นมาตรฐานการรักษาในประเทศสหรัฐอเมริกาต่อไป

การศึกษาจากประเทศเกาหลีใต้โดย Kim และคณะ[10] ได้ศึกษาบทบาทของการให้ postoperative chemoradiation ว่าจะมีประโยชน์หรือไม่หากได้ทำ D2 resection การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยได้ถึง 3447 คน เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว เทียบกับการผ่าตัดและตามด้วย การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยใช้สูตรการรักษาเหมือนกับ INT-0116 trial ทุกประการ

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ postoperative chemoradiation มี relapse free survival และ overall survival ที่ 5 ปีดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อทำการวิเคราะห์ในแต่ละกลุ่มของผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่เป็น low risk (T1-2N0) มีอุบัติการณ์ของการเกิด locoregional relapse ค่อนข้างต่ำและไม่มีข้อบ่งชี้ของการให้ postoperative chemoradiation ส่วนกลุ่ม high risk (T2-4N0, T1-4 N+) นั้น การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวเป็นการรักษาที่ไม่เพียงพอถึงแม้จะทำ D2 resection ก็ตามเนื่องจากมีอุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงมาก จึงแนะนำให้ adjuvant postoperative chemoradiation เป็นมาตรฐานหลังการผ่าตัด เช่นเดียวกับ INT-0116 trial

1.4 Postoperative chemotherapy

การศึกษาใหม่ล่าสุดของ Sakuramoto และคณะ(9) ซึ่งลงตีพิมพ์ในวารสาร N Eng J Med เมื่อไม่นานมานี้ นำเสนอผลงานวิจัยขนาดใหญ่ ในญี่ปุ่น ในผู้ป่วย 1,059 คน ในการให้ cytotoxic agent ชื่อ S-1 โดยให้ไปนานประมาณ 12 เดือนหลังการผ่าตัดเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว และพบว่ามี significiant improvement ของ 3 years overall survival จาก 70% เป็น 80% (P<0.001) โดยมีค่า Hazard Ratio ของการเสียชีวิตเท่ากับ 0.68 (95% CI 0.52-0.87, P=0.003) อีกทั้งพบผลข้างเคียงที่เกรด 3-4 รุนแรงที่ต่ำมาก

S-1 เป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานที่ประกอบด้วย fluropyrimidine prodrug tegafur (ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น fluorouracil) และ enzyme inhibitors 2 ตัวคือ gimeracil และ oteracil สำหรับ gimeracil จะไปลดการ degradation ของ active form ของ S-1 (fluorouracil) โดยการไปยับยั้งเอนไซม์ dihydropyrimidine dehydrogenase ส่วน oteracil จะไปลดกระบวนการ phosphorylation ของ fluorouracil ในระบบทางเดินอาหาร โดยการไปยับยั้งเอนไซม์ oratate phosphoribosyl transferare ดังนั้นก็จะส่งผลไปลด toxic effects ของยา fluorouracil ที่มีต่อระบบทางเดินอาหาร

ในการศึกษานี้มีข้อวิจารณ์ในเรื่องของการให้ adjuvant treatment ด้วยยาเคมีบำบัด S-1 ว่ามีช่วงเวลาที่นานมากกว่า 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ MAGIC และ INT-0116 trial นอกจากนั้นผลการรักษาของ control group ในการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นนี้ยังดีกว่าผลของ study group ในทั้ง 2 การศึกษาอีกด้วย อีกหัวข้อที่ได้รับการวิพากษ์วิจารณ์คือ จำนวนของผู้ป่วย T2 tumor ในการศึกษานี้มีมากกว่าเป็น 2 เท่าของ

MAGIC trial (54% vs 29%) อีกทั้งยังมีผู้ป่วยระยะ T4 น้อยกว่า MAGIC trial (2% vs 8%) อย่างไรก็ตาม ค่า hazard ratio for death ของการให้ adjuvant treatment เมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ของทั้ง 3 การศึกษาก็มีค่าใกล้เคียงกัน (0.68-0.75)

กล่าวโดยสรุปสำหรับการรักษา early stage หรือ resectable gastric cancer แล้ว การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวไม่สามารถเป็นการรักษามาตรฐานได้อีกต่อไป การรักษาด้วยหลายๆ วิธีร่วมกันจะช่วยทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น โดยไม่เกี่ยงว่าจะทำการผ่าตัดแบบใดหรือให้ adjuvant treatment แบบใด

2. การรักษา Metastatic Gastric Cancer

ในอดีตการรักษาโรคนี้ในระยะนี้คือ การให้ยาเคมีบำบัด 5-FU เป็นพื้นฐาน ในปัจจุบัน มีงานวิจัยในการใช้ยาเคมีบำบัดตัวอื่นและตัวใหม่มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็น docetaxel, oxaliplatin, irinotecan, capecitabine และ S-1 เป็นต้น พัฒนาการดังกล่าวนี้พอจะสรุปได้ดังนี้

1) มีการทดแทน infusional 5-FU ด้วย 5-FU prodrug
2) ยา cisplatin ถูกทดแทนด้วย oxaliplatin
3) ยา docetaxel มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคในระยะนี้
4) ยากลุ่ม non-cisplatin กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา
5) กำลังมีการศึกษาการใช้ targeted agents ร่วมกับ cytotoxic drug
6) กำลังมีการศึกษาของยาเคมีบำบัดสูตรใหม่ๆ (new combination) เช่น oxaliplatin+S1, oxaliplatin+capecitabine, docetaxel+S-1 เป็นต้น

กล่าวโดยสรุป ของการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะกระจายจะเห็นบทบาทของยาเคมีบำบัดกลุ่มใหม่มากขึ้น ซึ่งได้มาทดแทนยาเดิม cisplatin และ 5-FU ในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5, version 2.0. Lyon: LARC Press. Http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm.
2. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. Am Surg 1993;218(5):583-92.
3. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19(6):1357-62.
4. Cunningham D, Allum W, Stenning S, et al. Perioperative chemotherapy in operable and lower esophageal cancer: final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, IRCTN 93793971) [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;25:4001.

5. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of respectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(14):2774-80.
6. Okawara G, Winter K, Donohue J, et al. A phase II trial of preoperative chemotherapy and chemo-radiotherapy for potentially respectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(14):2774-80.
7. Macdonald JA, Smally SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Eng J Med 2001;345(10):725-30.
8. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lowe esophagus (ASLE) : FNLCC ACCORD 07-FFCD9703 trial. J Clin Oncol 2007;25:200 S. abstract
9. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Eng J Med 2007;357:1810-20.
10. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(5):1279-85.
11. Van Cutsem B, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of Docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group. J Clin Oncol 2006;24:4991-7.

2007 Update on the Treatment of Gastric Cancer

■ Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.
Division of Therapeutic Radiology and Oncology,
Faculty of Medicine, Chiang Mai University

An application of PET Scanning for Staging of Gastric Carcinoma:

A prospective study presented by Shah, et al[1] addressed the utility of 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scanning to stage and image stomach cancer. Nowadays, the data of PET scanning for gastric cancer staging has been limited. However, it has played a major role in the staging of several gastrointestinal cancers, including esophageal and colorectal cancers. The evolution of disease management indicates that the cancer of gastroesophageal junction (GEJ) may be very different from gastric cancer. Eighty-two patients with locally advanced gastric cancer (76%) or GEJ adenocarcinoma (24%) undergoing staging were evaluated preoperatively in this study.[1] All patients underwent PET scanning, in addition to receiving a baseline computed tomography scan. None of the patients demonstrated evidence of metastatic disease by standard staging, which included computed tomography scanning, staging laparoscopy, and endoscopic ultrasound.

In contrast with many esophageal cancers, 36.6% of the patients had disease that was not FDG avid. Therefore, PET scanning was unable to identify metastatic disease in these individuals. Factors that were associated with FDG avidity included tumor location, tumor differentiation, and Lauren's classification of tumors. Gastric tumors were much more likely to be non-FDG avid than tumors arising in the GEJ (93% vs 7%, respectively; $P = .003$). Poorly differentiated tumors were more likely to be non-FDG avid than moderately differentiated tumors (90% vs 10%, respectively; $P < .0001$), and diffuse tumors were more often non-FDG avid than intestinal or mixed tumors (79% vs 7% and 14%, respectively; $P < .0001$). PET scanning was able to identify only 1 of 17 patients with occult peritoneal metastases. However, FDG-PET identified sites of extraperitoneal metastatic disease in 8 individuals (15%), including disease in retroperitoneal lymph nodes, liver, and bone.

This study indicates that PET scanning can provide similar staging information about gastric cancers as it does for esophageal cancers if the gastric tumors are FDG avid. Therefore, approximately 15% of patients with distant metastatic disease can be identified with FDG-PET. However, up to one third of patients with gastric cancer have FDG-negative disease, so the utility of PET scanning is limited. The second major caveat is that PET scanning will not identify peritoneal metastasis. However, other distant metastatic sites can be identified on a PET scan, which may spare some patients who may not be helped with aggressive local surgery or other interventions. The data from this study are limited because there was no correlation observed between FDG avidity and overall outcome. Therefore, FDG-PET may be a useful tool in some patients with gastric cancer, but its application may be somewhat limited in comparison with esophageal cancer where it has been shown to be very effective.[2]

An application of PET Scanning for Evaluating the Induction Chemotherapy Responsiveness:

It is clear from a number of studies performed in Europe that an early response to induction therapy on PET scan imaging may have prognostic implications regarding treatment outcomes in esophageal cancer.[2] There is another study on the utility of PET scanning reported by Ku, et al.[3] Beyond the utility of PET scanning for baseline staging and restaging of patients with esophageal and gastric cancers, physicians are increasing their use of PET scanning to evaluate responses to induction chemotherapy. This is a retrospective analysis of 60 patients with locally advanced esophageal cancer who received initial chemotherapy with irinotecan and cisplatin, followed by concurrent chemoradiation, then followed by surgery. PET scans were performed before and after induction chemotherapy (at Weeks 5-6) for tumor restaging. The investigators attempted to correlate the findings of these 2 PET scans, before and after induction chemotherapy, with treatment outcomes.

It is important to realize that the study included patients with esophageal cancer and GEJ cancer. Many of these types of patients have disease that borders the esophagus-stomach junction, and it is unclear whether the tumors are truly esophageal or truly gastric or if they are gastroesophageal primaries. It was very encouraging to see that symptoms, such as dysphagia, were well relieved with the use of induction chemotherapy, and very few patients required feeding tube placement. Therefore, irinotecan/cisplatin appears to be an effective regimen in this setting and should be evaluated further as induction therapy. A total of 54 patients had evaluable PET scans both before and after induction chemotherapy. The standardized uptake

value (SUV) of tumors determined by PET scanning decreased dramatically by a mean of 33% from baseline to Week 6. Changes in SUV significantly correlated with time to tumor progression (P = .006). Given the median decrease in SUV of 33%, the investigators selected a SUV-decline cutoff point of 35% to distinguish between SUV responders and SUV non-responders. The median time to tumor progression was 40.8 months for PET responders vs 8.8 months for non-responders, a result that was highly statistically significant (P = .002). Therefore, the SUV response determined by PET scanning may strongly indicate which patients should continue or discontinue a given chemotherapeutic regimen. These results will need to be confirmed in larger, prospective randomized studies.

One point that should be emphasized is that this study only evaluated the response to chemotherapy. Therefore, the findings are not indicative of the response to radiation therapy or chemoradiation in this patient population. However, this is a very important study that will lead clinicians to better define how to manipulate therapy in patients with these diseases.

Currently, the Cancer and Leukemia Group B cooperative group is accruing individuals to their 80302 study that will evaluate irinotecan/cisplatin induction followed by chemoradiation. Serial PET scans will be performed after each step of preoperative treatment to evaluate for early response. It is hoped that the findings reported by Ku, et al[3] will be confirmed in this prospective cooperative group study.

MUNICON-1: The Use of PET Scanning for Making Treatment Decisions Based on Response to Induction Chemotherapy

The German MUNICON-1 study by Lordick, et al[4] evaluated response guided treatment in locally advanced adenocarcinoma of the GEJ. Neoadjuvant chemotherapy is used in a number of settings for locally advanced adenocarcinoma of the GEJ, but only a subgroup of these patients respond to treatment. Similar to the study by Ku, et al,[3] the purpose of this trial was to define a new algorithm that integrates early metabolic responses determined by FDG-PET to identify those patients who respond to chemotherapy. The investigators evaluated 111 patients with Siewert's type I/II, T3/4 adenocarcinoma of the GEJ, as determined by computed tomography, PET, and ultrasound studies. Patients were only included in the study if they had adequate FDG uptake within the tumor at baseline PET scanning. Patients who had a > 35% decrease in SUV after 2 weeks of neoadjuvant platinum-based chemotherapy were defined as good responders, and these patients continued on chemotherapy for a total of 12 weeks.

Patients who did not achieve at least a 35% decrease in SUV at 2 weeks were taken off treatment and referred for immediate surgery.

The investigators took these observations one step further in the MUNICON trial by making treatment decisions based on early responses to chemotherapy according to PET scanning. Patients received induction chemotherapy with cisplatin, leucovorin, and 5-FU and then underwent PET scanning to assess the response to treatment at 2 weeks. Approximately 50% of the patients were identified as responders (n = 54), and the remaining 50% were classified as non-responders (n = 56). Responders completed 12 weeks of chemotherapy whereas non-responders were taken off chemotherapy and referred for immediate surgery.

This study is important because it builds on their previous work that assessed PET-determined responses as potential prognostic indicators in esophageal and GEJ adenocarcinoma. The prospective study by Ott, et al[2] indicated that obtaining a PET scan before chemotherapy and then 2 weeks into a 12-week course of chemotherapy was highly prognostic for survival. An SUV-decline cutoff point of 35% was identified as distinguishing between responders and non-responders. An SUV decline greater than 35% correlated with improved survival and an improved histopathologic response to chemotherapy observed at the time of surgery. The investigators also reported that individuals who responded to preoperative chemotherapy at 2 weeks and continued on treatment had a higher rate of curative R0 resection compared with non-responders (96% vs 74%, respectively; P = .002, Chi-square test). Responders to induction chemotherapy also had significantly longer event-free survival at 29.7 months compared with 14.1 months for non-responders (P < .002, log-rank test). In the current presentation, the median overall survival had not yet been reached for responders after a median follow-up of 28.0 months whereas the median overall survival for non-responders was approximately 25.8 months (P < .015, log-rank test).

This study is important because it shows that treatment decisions can be made based on metabolic response, as measured by PET scanning 2 weeks after starting treatment. A PET scan performed after 14 days was able to identify patients who were clearly benefiting from preoperative therapy and who were ideally suited to receive a full course of induction treatment whereas non-responders were referred for early surgery, thereby sparing them from further chemotherapy-associated toxicity and other related complications. Importantly, the survival outcome achieved in non-responding patients who were taken off chemotherapy after 2 weeks and referred for immediate surgery was very similar to that achieved in non-responding

patients who received a full 12-week course of treatment. This suggests that non-responding patients can be spared from ineffective treatment without affecting outcome by stopping induction therapy early.

In future clinical studies, researchers need to explore whether non-responding patients can be referred for alternative chemotherapy with or without radiation prior to undergoing immediate surgery. In the United States, radiochemotherapy is often used in the preoperative treatment of esophageal and GEJ cancers. Employing an induction chemotherapy strategy with an early PET-scan response assessment might allow clinicians to increase treatment intensity with chemoradiotherapy for those patients who do not have an adequate response to induction chemotherapy alone. Using PET scanning to direct therapy will likely be the subject of ongoing trials. The results from the MUNICON trial certainly support the use of early PET scanning to identify patients who are not responding to treatment and who may benefit from alternative therapy or immediate referral for surgery.

Identifying Predictive Biomarkers for Response to Gastric Cancer Chemotherapy

At present, identifying risk factors that define patients with poor or good prognosis is an important issue in several diseases, and information is now starting to emerge in stomach cancer. Matsubara, et al [5] evaluated the significance of certain biomarkers in gastric cancer. The retrospective study was based on data from 151 patients who received chemotherapy for advanced gastric cancer at the National Shikoku Cancer Center and the National Cancer Center Hospital in Tokyo, Japan. Laser-captured tumor cells from cancer specimens obtained by surgery or biopsy were used to isolate total RNA. The expression of several genes, including thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), epidermal growth factor receptor (EGFR), excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), and dihydrofolate reductase, among several others, were then evaluated by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction to correlate expression levels with patient outcomes.

Identifying biologic markers to predict which patients will respond to a given chemotherapy regimen remains an attractive field of investigation. Nowadays, there are no validated biomarkers to guide physicians in selecting of chemotherapeutic agents for patients with advanced gastric cancer. In this study, the investigators evaluated more than 150 patients receiving different chemotherapy regimens for advanced gastric cancer, including cisplatin-based and 5-fluorouracil (5-FU)-based regimens.

The investigators observed that the expression of 3 of the 9 gene targets analyzed correlated significantly with patient survival. Specifically, low expression of the DPD enzyme was associated with superior overall survival at 14.5 months vs 8.8 months with high DPD expression (P = .019). Similarly, superior overall survival was observed with low vs high ERCC1 expression (15.2 vs 9.8 months, respectively; P = .015). Dihydropyrimidine dehydrogenase is involved in the degradation of 5-FU, and ERCC1 may contribute to cisplatin resistance. High EGFR expression appeared to confer an approximate 6-month improvement in median survival compared with low EGFR expression (14.3 vs 8.2 months, respectively; P = .024). However, when these markers were analyzed in relation to chemotherapy response, there was no clear correlation between them. Specifically, there was no correlation between any biomarker and response to S1, the 5-FU prodrug. For patients who received cisplatin based chemotherapy, there was no clear correlation between marker expression and cisplatin response, although there was a trend toward better response to therapy with low ERCC1 expression (P = .053). In addition, none of the biomarkers examined were found to be associated with time to progression. In summary, there was no clear association between biomarker expression and chemotherapy response, but there was a suggestion that low expression of DPD and ERCC1 and high expression of EGFR may predict for improved survival.

Attempting to validate biomarkers that are clinically useful has been an important issue in all of cancer treatment, because many biomarker studies cannot be adequately replicated in other settings and because it is unclear how to precisely use these markers. In addition, if one is dealing with a chemotherapeutic drug that has relatively low activity, it will inevitably be very hard to detect a major difference in the response rate or survival by the modification of a single factor. Based on the findings in this study, it is a little surprising that low EGFR expression was found to be associated with poor survival. This study provides a framework for defining biomarkers that may be used in gastric cancer, but there is still a long way to go.

This study, as with most biomarker studies, is limited by the fact that it is retrospective. If researchers hope to affect survival by identifying molecular markers that have prognostic significance or markers that have predictive significance for determining resistance to different chemotherapy drugs, a prospective validation study must be conducted in which the markers are part of the primary outcome, not just in relation to survival or response. Until that time, it is unlikely that the results from this study will prompt clinicians to use these markers for selecting therapy. In essence, researchers still have a long way to go in identifying prognostic and predictive biomarkers in gastric cancer.

Correlation Between the Ratio of Positive-to-Examined Lymph Nodes and Esophageal/GEJ Cancer Prognosis:

A study by Berger, et al[6] evaluated whether the extent of surgical resection and the number of lymph nodes sampled at the time of surgery for esophageal or gastric cancer has an impact on outcome. This ongoing debate has been argued mainly within the field of gastric cancer. Many studies suggest that the minimal number of lymph nodes sampled should range from 15-17 and that the number of lymph nodes sampled not only has prognostic importance but also therapeutic importance as well. The study included a retrospective analysis of surgical outcomes in 342 patients who underwent esophagogastrectomy for adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus or GEJ between 1994 and 2004. The investigators specifically looked at pathologic outcome markers, including the extent of resection, the number of lymph nodes sampled, and the number of cancer-positive lymph nodes.

In this study, there was a clear association between outcome and node positivity. The investigators found that patients with N0 disease did far better than patients with N1 disease, who in turn did better than patients with N2 disease. This was true for both median survival (38 vs 21 vs 13 months, respectively; P = .024) and median disease free survival (not reached vs 39 vs 21 months, respectively; P = .014). For the first time in gastric cancer, it was also determined that an increasing ratio of positive lymph nodes to examined lymph nodes was independently associated with progressively worse 5 year overall survival (P = .024) and disease free survival (P = .003). Therefore, it is not an all or none phenomenon. If a patient has a limited number of nodes resected, the percentage of nodes that are positive may be more important than the absolute number of nodes that are positive. Patients who have 5 positive nodes has very advanced disease, even if they do not meet the target number of 6 or more positive nodes. In addition, the investigators found that many more nodes are harvested with an Ivor Lewis resection and a 3-hole resection (median: 9 nodes) than with a transhiatal esophagectomy (median: 5.5 nodes; P < .001), given the inherent differences in these types of operation. Clinicians need to stop evaluating these diseases so simplistically by looking at the absolute number of positive nodes. Rather, they should take into account the issue of ratio positivity, which is supported by fairly convincing data from a number of tumor sites.

Increase in the Use of Adjuvant Chemoradiotherapy Following the Report of the Intergroup 0116 Trial:

The US Intergroup 0116 trial changed the standard of care for the treatment of gastric cancer. After curative resection of either T3 or node positive gastric cancer, this study demonstrated that postoperative radiation therapy in combination with 5-FU improved survival compared with surgery alone.[7] As reported by Guller, et al,[8] more than 9500 patients who had undergone curative resection for gastric cancer in the United States between 1996 and 2003 were identified in the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. These individuals were divided into 2 subsets: those who underwent surgery from January 1996 - April 2000 prior to presentation of the Intergroup 0116 results and those who underwent surgery from May 2000 - December 2003 after presentation of the Intergroup 0116 results. Data were analyzed to determine what factors were associated with treatment benefit.

Not surprisingly, the investigators found that following publication of the 0116 results that showed a survival advantage with postoperative adjuvant chemoradiotherapy, utilization of this regimen increased substantially from 15% in the pre-0116 era to 24% in the post-0116 era ($P < .001$). This increase in use was observed across all demographic categories regardless of age, but younger patients were much more likely to receive adjuvant chemoradiotherapy than older patients (46% for those aged 18-59 years vs 32% for those aged 60-74 years and 13% for those aged $\geq$ 75 years; $P < .0001$). Not surprisingly, patients with a higher tumor stage were also more likely to be treated with adjuvant therapy ($P < .0001$), as were patients who underwent total gastrectomy vs a proximal or distal gastrectomy (32.5% vs 27.0% and 29.0%, respectively; $P = .048$). Interestingly, patients who were married were also more likely to receive adjuvant chemoradiotherapy than unmarried patients (31.8% vs 24.9%, respectively; $P < .001$). Depending on the SEER region studied, adjuvant therapy rates varied from 24% to 45%. The reasons for this variability are not clear.

Overall, there was an increase in adjuvant chemoradiotherapy utilization following the report of the Intergroup 0116 results, but these increases were not as great as might be expected for a new standard of care. Even in younger patients, the rate of adjuvant therapy utilization was only 46% in the post-reporting period. It is not clear whether this reflects good judgment on the part of treating physicians who took other factors into consideration that

contraindicated therapy or whether this reflects a lack of adequate data dissemination and implementation.

Another important database analysis of gastric cancer in the era of postoperative 5-FU and radiation was reported by Moody.[11] This study analyzed results from 12,500 patients in the SEER database treated between 1998 and 2003 and found that 23.4% received postoperative radiotherapy. Factors associated with the use of adjuvant radiation therapy included the age at diagnosis, sex, tumor grade, tumor location, and disease stage (all P values < .001). According to multivariate analysis, only age (P < .001), tumor grade (P = .003), and tumor stage (P < .001) were independently associated with the use of adjuvant radiation therapy. Interestingly, patients from non-metropolitan areas received radiation therapy more often than those from metropolitan areas (P < .001). The rate of adjuvant radiation therapy use approximately doubled from 17.9% to 38.7% before and after the results of Intergroup 0116 were published (P < .001). However, the low rates of adjuvant radiotherapy use in the post-0116 reporting period reflects inadequate information dissemination.

S-1 Adjuvant Therapy Following Curative D2 Gastrectomy

A randomized phase III Japanese trial compared the use of S-1 chemotherapy vs surgery alone for patients with stage II/III gastric cancer after D2 gastrectomy.[9] S-1 is a 5-FU prodrug that has been modified to inhibit toxicity and degradation of the active agent. Several studies have been published over the last few years assessing adjuvant therapy in gastric cancer. After repeated failures, it now appears that the adjuvant use of S-1 is clinically active in this patient population. In this trial, more than 1000 patients without metastatic disease who had undergone a curative D2 gastrectomy were randomized to receive 80-120 mg/day of S-1 for 4 weeks on and 2 weeks off vs observation. Treatment was started within 6 weeks after surgery and continuing for 1 year. The primary study endpoint was overall survival.

This study by Sasako, et al is important for a number of reasons. The quality and extent of surgery performed in this large trial is to be commended. All patients received a complete negative-margin resection with a D2 lymphadenectomy, which is the upper limit of resection mandated in patients undergoing gastric cancer surgery. More than 80% of patients had stage II or IIIA disease, and only approximately 18% had more advanced nodal stage IIIB or IV

disease. The study was stopped early after the first interim analysis in 2006 revealed a significant survival benefit in the S-1 treatment arm compared with observation alone. At a median follow-up of 2.0 years, the hazard ratio was 0.57 (95% CI: 0.40-0.81; P = .0016), which equates to a 43% reduction in the risk of death with adjuvant S-1 and a statistically significant 10% improvement in 3 year overall survival, from 70.1% in the control arm to 80.5% in the experiment arm. Oral S-1 was also very well tolerated with few grade 3 and 4 adverse events observed. The most common grade 3 toxicity was anorexia, occurring in 5.8%, whereas grade 3/4 hematologic toxicity was very uncommon (< 1.5%). Given the survival improvement observed in this large, well-designed study, the investigators concluded that adjuvant chemotherapy with S-1 improves survival after curative D2 gastric resection and may be considered a new standard treatment option in this disease.

Both the size and conduct of this trial merit careful attention. One criticism is that many of the patients treated on this trial had earlier-stage disease. The majority of patients had stage II disease (50% to 53%), but a substantial number also had stage IIIA disease (30% to 32%). In a subset analysis conducted by the investigators, adjuvant chemotherapy was shown to benefit more patients with stage II disease. However, this was primarily due to the larger number of patients with stage II disease who were enrolled in the study. Although smaller numbers of patients with stage IIIA and IIIB disease were enrolled, S-1 also conferred a survival benefit compared with surgery alone in these subgroups. These results suggest that oral S-1, with its relatively favorable toxicity profile, merits further evaluation in the adjuvant setting. Given the fact that gastric cancer is a major global health problem, particularly in the developing world, the effectiveness, favorable tolerability, and oral administration route of S-1 makes it an attractive adjuvant therapy option that warrants further study.

Although it has been difficult to replicate the results of gastric cancer studies conducted in Japan in other regions, especially in the US. Therefore, additional studies are necessary to corroborate these findings.

Cost-Effectiveness of Adjuvant Chemoradiotherapy in Gastric Cancer:

The advent of effective postoperative adjuvant treatment with 5-FU and radiation in gastric cancer has produced improvements in survival of approximately 10% above that achieved

with surgery alone. As we have seen in the 2 studies discussed previously, the publication of these results has had a positive impact on clinical practice, as demonstrated by the fact that more patients are receiving this type of adjuvant chemoradiotherapy. However, a large number of patients are still not being treated. Wang, et al[10] looked at the potential cost-effectiveness of postoperative 5-FU and radiation in the adjuvant setting based on the survival benefit achieved. The investigators developed an economic model that incorporated the cost and quality adjusted survival benefit of adding postoperative chemotherapy and radiation therapy after surgery for gastric cancer and compared this with values for surgery alone.

There is currently great interest in using cost/benefit analyses for all types of medical care delivery. In many ways, this was a fairly straightforward study that tried to determine how many additional quality-adjusted life-years could be obtained with adjuvant chemoradiotherapy. Moreover, a cost estimate was generated based on the number of life-years saved. The total cost of treatment included 25 fractions of radiotherapy and 5 cycles of 5-FU/leucovorin, which was the regimen given in the Intergroup 0116 study, plus the costs associated with follow-up visits and toxicity management. After adjusting for adverse events common to patients following gastrectomy, the net life-years gained with adjuvant chemoradiotherapy were 0.53. The median incremental cost of adjuvant chemoradiotherapy was $16,400. This translated into a median incremental cost-effectiveness ratio of $31,200 per quality-adjusted life-year, ranging from $15,100 to $68,200 per quality-adjusted life-year depending on the type of 1-way sensitivity analysis performed. A cost of $50,000 and less is certainly considered an acceptable level of cost for an increase in life duration. Probability analysis indicated that there was a greater than 80% likelihood that the cost of adjuvant chemoradiotherapy would be less than $50,000 per quality-adjusted life-year. In summary, this cost vs benefit analysis suggests that adjuvant chemoradiotherapy is a reasonable type of treatment to use in gastric cancer.

This study suggests that benefit of quality-adjusted life-years is worth the cost when compared with other medical interventions. In other words, this study shows that the incremental costs associated with adjuvant treatment are not excessive and are within the accepted realm of what clinicians expect for effective medical interventions.

Summary

The Progression of the Management of gastrointestinal cancer, especially gastric cancer, has been continued relatively slow. Information is emerging that will lead to simpler and more effective treatment. The findings of many of these studies will have an impact on practice, and they also stimulate discussion and interest in moving the field forward in a number of ways, including new drug development and use of new technologies for assessing response to treatment.

References

1. Shah MA, Yeung H, Trocola R, et al. The characteristics and utility of PDG-PET/CT scans in patients with localized gastric cancer. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 2.
2. Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2006;24:4692-4698.
3. Ku GY, Bains M, Rizk N, et al. Phase II trial of pre-operative cisplatin/irinotecan and radiotherapy for locally advanced esophageal cancer: PET scan after induction therapy may identify early treatment failure. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 9.
4. Lordick F, Ott K, Weber WA, et al. Response-guided treatment in locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG). Survival results and cost analysis of the MUNICON trial. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 3.
5. Matsubara J, Moriwaki T, Yamada Y, et al. Impacts of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), epidermal growth factor receptor (EGFR), and excision repair cross- complementing gene 1 (ERCC1) on outcomes of patients with advanced gastric cancer. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 5.

6. Berger AC, Wilson M, Rosato EL, et al. Increasing number of positive lymph nodes (LN) and ratio of positive to examined LN (LN ratio) is associated with worse prognosis in patients undergoing esophagectomy for esophageal/GE junction carcinoma. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 26.
7. MacDonald J, Smallet S, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction. Results of the Intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 21-23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstract 1.
8. Guller U, Baxter NN, Law CH, Swallow CJ, Coburn N. Trends in adjuvant treatment of gastric cancer: an analysis of 9,528 patients. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 34.
9. Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, et al. Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study). Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 8.
10. Wang SJ, Fuller CD, Scarbrough TJ, Thomas CR. A cost-effectiveness analysis of SWOG 9008: adjuvant chemoradiation therapy for gastric cancer. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida.
11. Moody JS. Post-operative radiotherapy for gastric carcinoma: a SEER analysis. Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-21, 2007; Orlando, Florida. Abstract 35. Abstract 36.

Anal Cancer

■ **ศ.นพ.ธนพล ไหมแพง**
รศ.นพ.ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
โรงพยาบาลวัฒโนสถ
18 - 20 ม.ค. 51

มะเร็งทวารหนัก (Anal Cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้น้อยคิดเป็น 1-1.5% ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าอุบัติการณ์จะเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ชายที่เป็น homosexual และกลุ่มที่ติดเชื้อ HIV ตลอดจนผู้ป่วยที่ทานยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug)

ปัจจุบันมีความเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาอย่างมากสำหรับผู้ป่วย anal cancer การรักษาเดิมที่ใช้เป็นมาตรฐานคือ การทำผ่าตัด abdomino perineal resection (APR) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเสียหูรูดของทวารหนัก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1974 Nigro ND และคณะ รายงานการรักษาโดยใช้เคมีบำบัด 5FU และ Mitomycin-C ร่วมกับการฉายรังสี พบมีอัตราการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response) สูงเกือบร้อยละ 80 ทำให้เป็นที่นิยม และใช้เป็นแนวทางการรักษาแผนใหม่แทนการทำผ่าตัด APR อย่างไรก็ตามมีการศึกษา phase III เปรียบเทียบการรักษาด้วยรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาในการควบคุมโรคเฉพาะที่ การลดอัตราการทำผ่าตัดเพื่อให้ผู้ป่วยมี colostomy free rate ที่สูงขึ้น และการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจากการรักษา ตลอดจนการเกิดผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่ต่ำ

การศึกษาใน phase III ที่น่าสนใจ และสำคัญ คือ

1. UKCCCR และ EORTC Trial

เป็นการเปรียบเทียบการฉายรังสีอย่างเดียวกับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด 5FU และ Mitomycin-C (MMC)

ทั้ง 2 การศึกษาพบว่า กลุ่มที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 5FU+MMC ร่วมกับการฉายรังสีมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและ colostomy free rate สูงกว่าการฉายรังสีอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างในอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามกลุ่มที่รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสีมีภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันขั้นรุนแรงสูงกว่ากลุ่มที่รับการฉายรังสีอย่างเดียว

2. RTOG 87-04 Trial

เนื่องจากพบว่า MMC มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันขั้นรุนแรงในอัตราที่สูง การศึกษานี้จึงศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด 5FU ร่วมหรือไม่ร่วมกับยา MMC ($\pm$ MMC) ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันขั้นรุนแรงสูงกว่าในกลุ่มที่

ได้รับยา MMC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (23% vs 7% p<0.001) แต่กลุ่มที่ได้ยา MMC ร่วมด้วยมี disease-free survival (73% vs 51% p=0.0003) และ colostomy-free survival (71% vs 59% p=0.014) ดีกว่ากลุ่มที่ได้ 5FU เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างทางอัตราการมีชีวิตรอด (75% vs 68% p=0.31)

3. RTOG 98-11 Trial

แม้ว่า MMC จะเพิ่มอัตราการตอบสนองของโรคและเพิ่มอัตรา colostomy-free ก็ตาม แต่มีภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันขั้นรุนแรงสูง จึงมีการศึกษาเพื่อหวังลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว โดยเปรียบเทียบการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดสูตร 5FU+MMC และ 5FU+Cisplatin

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่รับการรักษาด้วย 5FU+Cisplatin มีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันน้อยกว่า (42% vs 60% p=0.0013) แต่มี colostomy rate สูงกว่า (19% vs 10% p=0.04) โดยที่ disease free survival และ overall survival ของการใช้ยาทั้ง 2 สูตร ไม่มีความแตกต่างกัน

ดังนั้น National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology สำหรับAnal Carcinoma V1 2008 จึงยังคงแนะนำให้ใช้ MMC+5FU ร่วมกับการฉายรังสี

อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาต่อเนื่อง ทั้งการพัฒนาทางด้านยาเคมีที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นและเทคนิคการฉายรังสีแบบใหม่ (Intensity Modulated Radiatuion Therapy, IMRT) เพื่อการควบคุมโรคที่ดีขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาต่อไป

บทนำ

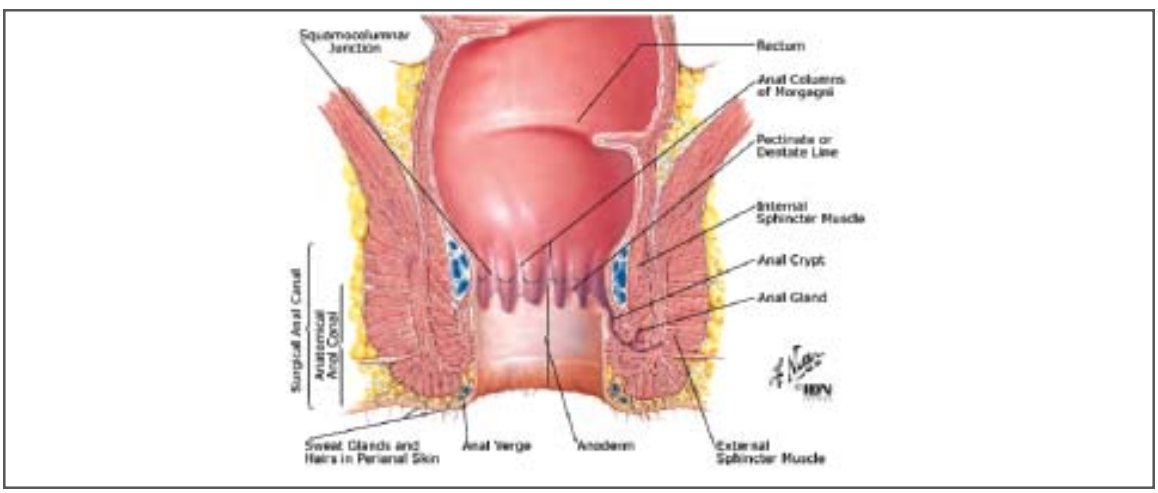
มะเร็งบริเวณ anal canal ที่พบบ่อยคือ ชนิด squamous cell carcinoma ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 2-4 ของโรคมะเร็งบริเวณลำไส้ใหญ่ ทวารหนักและ anal canal ร่วมกันจัดว่าเป็นมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อยนัก[1] ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ชายที่เป็น homosexual เนื่องจากตำแหน่งของมะเร็งอยู่ใกล้ปากทวารหนักและมักลุกลามไปถึงชั้นกล้ามเนื้อหูรูดของทวารหนัก การรักษาโดยการผ่าตัดจึงต้องทำ abdomino perineal resection ผู้ป่วยจะมี permanent colostomy อย่างไรก็ตามถึงแม้ต้องผ่าตัดเช่นนี้ ผลการรักษาก็ไม่ค่อยดี อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี เพียงร้อยละ 40-70 โอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 30-50[2-3] ต่อมามีการรักษาโดยใช้ combined modality treatment ใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ได้ผลไม่ต่างจากการผ่าตัดแต่ผู้ป่วยไม่ต้องมี colostomy ปัจจุบันการรักษาโดย combined modality treatment ถือว่าเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐาน[4] การผ่าตัดจะมีบทบาทเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือมีรอยโรคคงเหลืออยู่จากการรักษาโดย combined modality treatment เท่านั้น บทความนี้จะกล่าวถึงความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับ squamous cell carcinoma ที่เกิดบริเวณ anal canal แนวทางการรักษาและการติดตามเฝ้าระวังผู้ป่วย เพื่อเป็นการทบทวนความรู้ในโรคซึ่งพบได้ไม่บ่อยนัก

กายวิภาคของ Anal canal

Anal canal มีส่วนที่เรียกว่า surgical anal canal ซึ่งเริ่มจากปากทวารหนักขึ้นไปถึง anorectal ring มีความยาวประมาณ 4 ซม. ส่วนปลายของ anal canal ตั้งแต่ dentate line ลงไปจะบุด้วย stratified squamous epithelium มีความยาวประมาณ 2.5 ซม. เหนือต่อ dentate line ประมาณ 6-12 มม. เรียกว่า transitional zone ซึ่งปกคลุมโดย basal columnar cuboidal transitional และ squamous epithelium

อุบัติการณ์

Squamous cell carcinoma บริเวณ anal canal พบได้ประมาณร้อยละ 1.5 ของมะเร็งทางเดินอาหารทั้งหมด พบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย มักพบในช่วงอายุ 60-70 ปี อุบัติการณ์มีแนวโน้มสูงขึ้นในเพศชาย (ปกติอุบัติการณ์ประมาณ 0.7 ต่อประชากร 100,000 คน) โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น homosexual พบว่าอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นถึง 50 เท่า (37 ต่อประชากร 100,000 คน)[5]



รูปที่ 1 แสดงกายวิภาคของ Anal canal

สาเหตุ

ไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงแต่อย่างไรก็ตามพบสาเหตุที่เกี่ยวข้องกัน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคได้แก่

Human Papillomavirus (HPV) เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด squamous cell carcinoma ของ anal canal มีหลายรายงานที่กล่าวถึงการตรวจพบ HPV ใน specimen ของ anal cancer ขณะเดียวกันผู้ป่วยโรคนี้ก็พบว่ามีการติดเชื้อ HPV ได้บ่อย[6-8] HPV เป็นเชื้อ virus ที่พบบ่อยว่าเป็นสาเหตุของ sexual transmitted disease ปกติเชื้อ virus จะหายไปได้เองโดยไม่มีปัญหาระยะยาว[9] ประมาณร้อยละ 1 อาจเกิดเป็น anal warts ประมาณร้อยละ 10-40 จะเปลี่ยน เป็น subclinical infection[10-11] กลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะหรือผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มักเกิด

chronic HPV infection และมีอุบัติการณ์ของ squamous cell carcinoma ของ anal canal สูงขึ้น[12-13]

HPV เป็น DNA papovavirus ซึ่งมีหลาย serotype HPV serotype 16 , 18 , 31, 33 และ 35 มีคุณสมบัติทำให้เกิดมะเร็งได้[6] serotype 16 พบบ่อยว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด squamous cell carcinoma ของ anal canal[14] กลไกของการเกิดมะเร็งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง cell cycle control[15]

Sexual transmitted disease พบว่าอุบัติการณ์ของ anal cancer เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย HPV , HIV, Herpes, Syphilis, Gonorrhea, Chlamydia trachomatis, Genital และ Anal warts[16-17]

นอกจากนี้อาจมีสาเหตุอื่นๆ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด anal cancer ได้แก่ การสูบบุหรี่ การร่วมเพศทางทวารหนัก การฉายรังสีบริเวณ anus เป็นต้น[18, 19]

อาการแสดงและการวินิจฉัย

ไม่มีอาการเฉพาะของโรค อาการและอาการแสดงมักคล้ายคลึงกับโรคอื่น ๆ บริเวณ ทวารหนักโดยทั่วไป เช่น ริดสีดวงทวาร fissures ทำให้บางครั้งการวินิจฉัยล่าช้า อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยได้แก่ มีเลือดออกและเจ็บบริเวณทวารหนัก อาจมีก้อนยื่นออกมาจากปากทวาร มีอาการคันหรือมี anal discharge อาการ tenesmus หรือกลั้นอุจจาระไม่อยู่มักเกิดขึ้นเมื่อมะเร็งลุกลามไปถึงชั้นกล้ามเนื้อหูรูด ซึ่งหากพบร่วมกับอาการน้ำหนักลด อุจจาระก้อนเล็กลง คลำพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบ หรือมี rectovaginal fistula แสดงว่าโรคลุกลามมากแล้ว ขนาดของก้อนมะเร็งจะใหญ่ 3-4 ซม. ขึ้นไป[19]

การแบ่งระยะของโรค

ภายหลังการวินิจฉัย ควรประเมินการลุกลามของโรค การตรวจร่างกายอย่างละเอียดจะช่วยบอกขนาดของมะเร็งซึ่งมีความสำคัญในการพยากรณ์โรค อาจคลำพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบ ซึ่งพบได้ร้อยละ 10-20 แต่หากมะเร็งมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. อาจคลำพบต่อมน้ำเหลืองได้ถึง ร้อยละ 30-60[20] การตรวจเพิ่มเติมโดย endorectal และ/หรือ endoanal ultrasound MRI โดยใช้ endorectal coil จะช่วยบอกการลุกลามเฉพาะที่ (T-stage) ได้แม่นยำขึ้น การทำ CT abdomen และ pelvis หรือ MRI จะช่วยในการประเมินการแพร่กระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณช่องเชิงกรานหรืออวัยวะในช่องท้องได้แม่นยำ ตำแหน่งที่พบมีการแพร่กระจายไปบ่อยที่สุดคือ ตับและปอด

การแบ่งระยะของ squamous cell carcinoma ของ anal canal ใช้ตามระบบของ The American Joint Committee on Cancer (AJCC)[21] ซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 1 เน้นความสำคัญของขนาดก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง และอวัยวะอื่น ๆ เป็นสำคัญ

ตารางที่ 1 AJCC staging system for anal canal carcinoma

Primary tumor (T-stage)

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumor of any size invades adjacent organ(s), e.g., vagina, urethra, bladder (Direct invasion of the rectal wall, perirectal skin, subcutaneous tissues, or sphincter muscle(s) is not classified as T4.)

Regional lymph nodes (N-stage)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in perirectal lymph node(s)
N2	Metastasis in unilateral internal iliac and/or inguinal lymph node(s)
N3	Metastasis in perirectal and inguinal lymph nodes and/or bilateral internal iliac and/or inguinal lymph nodes

Distant metastases (M-stage)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0

Stage IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

การพยากรณ์โรคที่สำคัญขึ้นอยู่กับ T-stage และ N-stage ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็ง T3-4 มีโอกาสที่โรคกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 ซึ่งมากเป็น 2 เท่าของผู้ป่วย ระยะ T1-2 รายงานการศึกษาจากฝรั่งเศสพบว่า โอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคเพิ่มขึ้นตาม T-stage กล่าวคือ T1 ร้อยละ 17, T2 ร้อยละ 11, T3 ร้อยละ 50, T4 ร้อยละ 46[22] Peiffert และคณะ รายงานอัตราการเกิด local failure ตาม T-stage T1 ร้อยละ 11, T2 ร้อยละ 24 , T3 ร้อยละ 45 , T4 ร้อยละ 43 ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ดังนี้คือ T1 ร้อยละ 94 , T2 ร้อยละ 79 , T3 ร้อยละ 53, T4 ร้อยละ 19 ตามลำดับ ตรงข้ามกับ T-stage ความแตกต่างใน N-stage ไม่ได้แสดงผลการรักษาต่างกันชัดเจนเท่า T-stage การศึกษาจาก Princess Margaret Group RTOG 87-04 EORTC แสดงให้เห็นถึงผลการรักษาที่ดีกว่าในผู้ป่วย N0 เมื่อเปรียบเทียบกับ N1 ที่ได้รับการรักษาโดย combined modality treatment[23-24]

การรักษา

<u>การผ่าตัด</u>

ปัจจุบัน การทำ local excision อาจเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีขนาดของมะเร็งเล็กกว่า 2 ซม.(T1) อยู่ในชั้น mucosa และ submucosa นอกจากนี้ยังควรมี histopathology เป็นชนิด well-differentiated ในผู้ป่วยบางรายอาจพบมะเร็งในเนื้อเยื่อที่ผ่าตัดบริเวณทวารหนักด้วยสาเหตุอื่น เช่น ริดสีดวงทวาร fissures หากสามารถตัดออกได้หมดก็เป็นที่ยอมรับได้ แต่หากก้อนมะเร็งค่อนข้างใหญ่ การทำ local excision จะทำให้มีโอกาสกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 60 และอัตราการอยู่รอดไม่ดี[25]

ผู้ป่วยส่วนใหญ่โรคมักลุกลามมาก การรักษาจำเป็นต้องทำ abdomino perineal resection ผู้ป่วยต้องมี colostomy หากไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมโดยวิธีอื่นมีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 30-50 อัตราการอยู่รอด 5 ปี ประมาณร้อยละ 40-70[2-3] ทำให้การรักษาโดยการผ่าตัดไม่เป็นที่นิยมการรักษามาตรฐานคือ combined modality treatment การรักษาโดยการผ่าตัดจะทำในรายที่มีโรคคงอยู่ภายหลังการรักษาโดยวิธีข้างต้น มีการกลับเป็นซ้ำของโรค หากไม่สามารถรักษาโดยวิธี salvage combined modality treatment ได้อีก

การฉายรังสี

Anal cancer ส่วนใหญ่เป็น squamous cell carcinoma การรักษาโดยการฉายรังสีได้ผลการรักษาดีพอควร สามารถควบคุมโรคได้ดีและมีอัตราการอยู่รอดสูง แต่เนื่องจากการรักษาโดย combined modality treatment เป็นที่นิยมและได้ผลการรักษาดี ทำให้ไม่ค่อยมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างวิธีการทั้งสองมากนักการรักษาโดยรังสีมีอยู่ 2 เทคนิค คือ External Beam Radiation Therapy (EBRT) แต่เพียงวิธีเดียวหรือร่วมกับวิธี Brachytherapy mean local control และอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี โดยวิธี EBRT คิดเป็นร้อยละ 74 และ 63 ตามลำดับ[26] ซึ่งใกล้เคียงกับการรักษาโดยวิธี combined modality treatment แต่มีปัญหาแทรกซ้อนซึ่งต้องการผ่าตัดรักษาประมาณร้อยละ 10

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียว และการใช้ combined modality treatment ที่เป็น prospective randomized phase III trial ที่น่าสนใจคือ

1. United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Trial [28]

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียวกับการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด 5FU และ Mitomycin C (MMC) การศึกษานี้เริ่มตั้งแต่ ธ.ค.2530 ถึง พ.ค.2534 รวมผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเพื่อการรักษาทั้งสิ้น 585 ราย โดยมีพยาธิสภาพเป็น epidermoid carcinoma (squamous, basaloid, or cloacogenic) T1-4 N0-1 แบ่งการรักษาเป็น

1.1 Radiation alone (จำนวน 290 ราย) โดยฉายรังสีปริมาณ 45 Gy/20-25 fractions (anterior/posterior field)

1.2 Chemoradiation (295 ราย) โดยฉายรังสีเช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มข้างต้น ร่วมกับการให้ยา 5FU 1000 mg/m 2 d1-4 หรือ 5FU 750 mg/ m 2 d1-5 และ Mitomycin C 12 mg/m 2 d1 เพียงครั้งเดียว และ 5FU ชุดที่ 2 ในสัปดาห์สุดท้ายของการฉายรังสี

ประเมินผลการรักษา 6 สัปดาห์หลังการฉายรังสีครบ ถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษามากกว่า 50% ให้ฉายรังสีเพิ่มเติมอีก 15 Gy/6 fractions ที่บริเวณมะเร็งปฐมภูมิ และประเมินผลการรักษาอีกครั้ง 2 เดือนหลังฉายรังสีครบ ส่วนผู้ที่มีการตอบสนองน้อยกว่า 50% จะได้รับการผ่าตัด APR

ผลการรักษา หลังติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 42 เดือน พบอัตราการล้มเหลว (local failure) ต่อการรักษาที่ 3 ปี 61% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว และ 39% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับ 5FU และ MMC (P<0.0001) ไม่มีความแตกต่างในอัตรารอดชีวิตที่ 3 ปี 58% ในกลุ่มที่ฉายรังสีอย่างเดียวและ 65% ในกลุ่มที่รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด (p=0.25) อย่างไรก็ตามพบมีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน 39% ในกลุ่มที่ฉายรังสีอย่างเดียว ส่วนกลุ่มที่ฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดมีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน 48% (p=0.03) แต่ไม่มีความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง (late morbidity)

2. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial [27]

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียวกับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด

การศึกษานี้เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ.1987 ถึง ค.ศ.1994 มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 110 ราย ซึ่งมีรอยโรคเป็น locally advanced anal cancer T3-4 N0-3 หรือ T1-2 N1-3 แบ่งการรักษาเป็น

2.1 Radiation alone โดยให้การฉายรังสีปริมาณ 45 Gy/25 fractions/5 weeks

2.2 Chemoradiation ปริมาณรังสี 45 Gy เช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มแรก ร่วมกับ 5FU 750 mg/ m^2/day on d1-5 และ d29-33 และ MMC 15 mg/ m^2 d1 เท่านั้น

ประเมินผลการรักษา 6 สัปดาห์หลังฉายรังสีครบ 45 Gy ถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษา $\geq$ 50% ให้ฉายรังสีเพิ่มที่มะเร็งปฐมภูมิ 15 Gy ถ้าเป็น complete response และ 20 Gy ถ้าเป็น partial response แต่ถ้าไม่พบมีการตอบสนองที่ 6 สัปดาห์หลังฉายรังสี 45 Gy ให้พิจารณาทำผ่าตัด APR

ผลการรักษา

พบมี complete response 54 % ในผู้ป่วยที่ฉายรังสีอย่างเดียว ส่วนผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด 5FU + MMC มี complete response 80% และมี complete response เพิ่มเป็น 85% และ 96% ตามลำดับ หลังรักษาด้วยการผ่าตัด หรือฉายรังสีเพิ่มเติม (p=0.02)

อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (locoregional control) ที่ 5 ปีหลังการรักษา เท่ากับ 50% ในกลุ่มที่ฉายรังสีอย่างเดียวและ 68% ในกลุ่มที่ฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด (p=0.02) นอกจากนี้ยังพบมี colostomy-free rate สูงขึ้น 32% (72% vs 40%) ในกลุ่มที่รับการฉายรังสีและเคมีบำบัด (p=0.002) แต่ไม่พบมีความแตกต่างของอัตรารอดชีวิตที่ 5 ปี 58% และ 54% (p=0.17) ตามลำดับ

การศึกษานี้พบมีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันสูงขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มที่รับการฉายรังสี และเคมีบำบัด ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่พบคือ mucosal reaction, ท้องเสีย และการกดการทำงานของไขกระดูก

การรักษาโดยวิธี Combined modality treatment

Nigro และคณะ(4) เริ่มให้การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด 5FU และ Mitomycin-C ร่วมกับการฉายรังสี ตั้งแต่ปี ค.ศ.1970 การรักษาโดยวิธีนี้เป็นที่นิยมเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน อัตราการตอบสนอง complete response สูงเกือบร้อยละ 80 อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัด Mitomycin-C มีปัญหาแทรกซ้อนค่อนข้างรุนแรง คือ hemolytic uremia syndrome และ prolonged thrombocytopenia จึงมีการศึกษาเพื่อพยายามที่ตัด Mitomycin-C ออกจาก regimen หรือใช้ยาตัวอื่นมาแทนที่ MMC [24, 26, 36]

3. Phase III Randomized Intergroup Study RTOG and ECOG = RTOG 87-04 [24]

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับ 5FU และรังสีรักษาร่วมกับ 5FU+MMC การศึกษานี้เริ่มตั้งแต่ ส.ค. 2531 ถึง ธ.ค. 2534 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 310 ราย โดยมีพยาธิสภาพเป็น squamous cell carcinoma T1-4 N0-1 แบ่งการรักษาเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

3.1 รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด 5FU+MMC โดยให้ปริมาณรังสี 45 Gy/25 F/5 weeks ที่ช่องเชิงกราน ร่วมกับ 5FU 1000 mg/m 2/d d1-4 และ d29-32 , Mitomycin-C 10 mg/ m 2/d d1 และ d29 รวม 2 ครั้ง

3.2 รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด 5FU เช่นเดียวกับกลุ่ม 3.1 แต่ไม่ได้รับยา Mitomycin-C

ประเมินผลการรักษาที่ 4-6 สัปดาห์หลังฉายรังสีครบ 45 Gy โดยการทำ full-thickness biopsy ของมะเร็งปฐมภูมิ ถ้าผลไม่มีเซลล์มะเร็ง เหลืออยู่(complete response) ไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม แต่ถ้าผล biopsy ยังพบมีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้ salvage therapy โดยการฉายรังสีเพิ่มเติม 1.8Gy x 5 ครั้ง (รวม 9 Gy/5 fractions ใน 1 สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด Cisplatin 100 mg/m 2 และ 5FU 1000 mg/m 2/d x 4 วัน

ผลการรักษา

พบว่าการตัดชิ้นเนื้อตรวจหลังการรักษาด้วยรังสี 45 Gy และเคมีบำบัดชนิด 5FU อย่างเดียว มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ 15% ของผู้ป่วย แต่พบมีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่เพียง 7.7% ในกลุ่มที่ได้ 5FU+MMC

ที่ 4 ปี หลังการรักษา มี colostomy-free rate เท่ากับ 91% และ 78% (p=0.002) colostomy-free survival เท่ากับ 71% และ 59% (p=0.014) ในกลุ่มที่ได้ 5FU+MMC และ 5FU เพียงอย่างเดียว ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมี disease-free survival ที่ดีกว่า 73% และ 51% (p=0.0003) แต่ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้าน overall survival (75% และ 68% p=0.31) ที่ระยะเวลา 4 ปี หลังการรักษา ส่วนภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันขั้นรุนแรง พบได้ 23% และ 7% p=0.001 ในผู้ป่วยที่ได้ 5FU+MMC และได้รับ 5FU อย่างเดียวร่วมกับการฉายรังสี

จะเห็นว่าการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด 5FU+MMC จะมีการตอบสนองที่ดีขึ้น มี colostomy-free rate ที่สูงขึ้น แต่ก็เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันขั้นรุนแรงสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ MMC และเนื่องจากCisplatin + 5FU ก็พบมีการตอบสนองที่ดีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งปากมดลูก เป็นต้น และมีภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันน้อยกว่า จึงมีการศึกษา phase III คือ

4. Intergroup RTOG 98-11[36]

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการฉายรังสี ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร 5FU+MMC และ 5FU+Cisplatin โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 598 รายเป็นผู้ป่วยที่มีรอยโรค T2-4 N0-3 M0 แบ่งการรักษาออกเป็น

4.1 กลุ่ม A รับการรักษาด้วย 5FU 1000 mg/m ^{2}/d d1-4 และ d29-32 ร่วมกับ Mitomycin-C 10 mg/m ^{2} d1 และ 29 และฉายรังสี 45-59 Gy

4.2 กลุ่ม B รักษาด้วย 5FU 1000 mg/m ^{2}/d d1-4 , d29-32 , d57-60 และ d85-88 ร่วมกับ Cisplatin 75 mg/m ^{2}/d d1, d29, d57 และ d85 และฉายรังสีปริมาณ 45-59 Gy โดยเริ่มฉายรังสีในวันที่ 57 ของการให้ยาเคมีบำบัด นั่นคือมีการให้เป็น neoadjuvant chemotherapy ก่อน 2 ชุด

ผลการรักษา

อัตราการปลอดโรค (disease-free survival) ที่ 5 ปี คิดเป็น 59% และ 53% p=0.33 และอัตราการรอดชีวิต(overall survival) ที่ 5 ปี เท่ากับ 73% และ 70% p=0.13 ในกลุ่มที่ได้ 5FU+MMC และ 5FU+Cisplatin ตามลำดับ นอกจากนี้ colostomy-free rate เท่ากับ 90% และ 81% p=0.04 ในกลุ่มที่ได้

5FU+MMC และ 5FU+Cisplatin ตามลำดับ สำหรับภาวะแทรกซ้อนขั้นรุนแรงระยะเฉียบพลันคิดเป็น 60% และ 42% p=0.0013 ในกลุ่มที่ได้ 5FU+MMC และ 5FU+Cisplatin ตามลำดับ

สรุปก็คือ การใช้ยา Cisplatin+5FU ไม่ได้ผลดีกว่าการใช้ MMC+5FU ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วย squamous cell carcinoma of the anal cancer ทั้งทางด้านอัตราการปลอดโรค (disease free survival) อัตราการรอดชีวิต (overall survival) แม้ว่าจะมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนขั้นรุนแรงสูงกว่า แต่อัตราของ colostomy-free น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 Randomized trials on chemoradiation for squamous cell anal carcinoma

Trial	N	Variable			P
UKCCCR	585		RT + 5-FU/MMC	RT	
		Early toxicity	48%	39%	0.03
		Local failure	39%	61%	<0.0001
		Anal cancer mortality	28%	39%	0.02
		Overall survival	65%	58%	0.25
EORTC	110		RT + 5-FU/MMC	RT	
		Complete remission	80%	54%	
		Locoregional control[a]	68%	50%	0.02
		Colostomy-free rate[a]	72%	40%	0.002
		Overall survival[a]	58%	54%	0.17
RTOG 87-04	310		RT + 5-FU/MMC	RT + 5-FU	
		Grade 4–5 toxicity	23%	7%	<0.001
		Colostomy rate	9%	22%	0.002
		Colostomy-free survival	71%	59%	0.014
		Disease-free survival	73%	51%	0.0003
		Overall survival[a]	75%	68%	0.31
RTOG 98-11	682		RT + 5-FU/MMC	RT + 5-FU/CDDP + Induction 5-FU/CDDP	
		Grade 3–4 hem toxicity	60%	42%	0.0013
		Colostomy rate	10%	19%	0.04
		Disease-free survival	59%	53%	0.33
		Overall survival	73%	70%	0.13

ปัจจุบัน National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology สำหรับ Anal Carcinoma V1 2008 จึงยังคงแนะนำให้ใช้ MMC+5FU ร่วมกับการฉายรังสี

ผู้เขียนมีความเห็นว่ายังคงต้องมีการศึกษาวิจัยต่อเนื่อง ทั้งการพัฒนาทางด้านยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นและการใช้เทคนิคใหม่ทางด้านรังสีรักษา (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) [37,38] เพื่อการควบคุมโรคที่ดีขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาต่อไป

เทคนิคของการฉายรังสี

การฉายรังสีในผู้ป่วยที่เป็น anal cancer จะครอบคลุมมะเร็งปฐมภูมิและต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน (pelvic nodes) และ/หรือร่วมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบ (inguinal nodes) โดยมีขอบเขตของลำรังสีที่แนะนำ ดังนี้ คือ [24, 27, 36]

ขั้นตอนที่ 1

Large pelvic field (AP//PA)

1.1 Superior border :- at level of L5-S1

1.2 Inferior border :- 2-3 cm below the lower border of the primary tumor

1.3 Lateral border :- 1.5 cm lateral of the pelvic rim

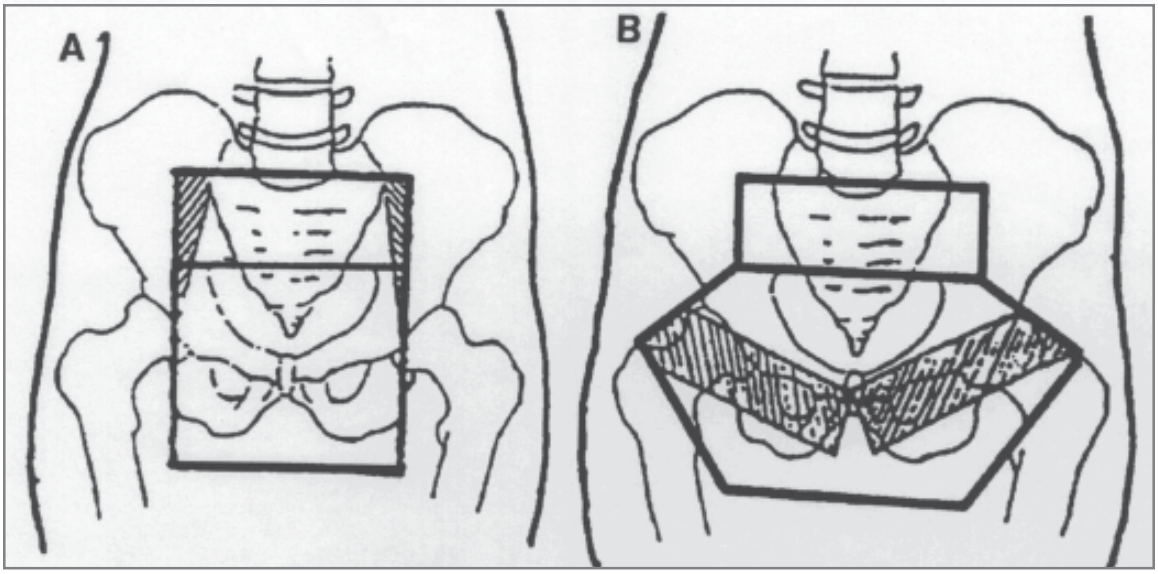
ให้ปริมาณรังสี 1.8 Gy/fraction จำนวน 17 ครั้ง ปริมาณรังสีรวม 30.6 Gy แล้วลดขอบบนของลำรังสีลงมาอยู่ที่ระดับ inferior boder of the sacroiliac joint ให้ปริมาณรังสี 1.8 Gy/fraction อีก 8-11 ครั้ง คิดเป็นปริมาณรังสีรวมทั้งสิ้น 45-50.4 Gy/25-28 fractions ในระยะเวลา 5-5 □ สัปดาห์

หมายเหตุ ถ้าเป็น T1-2 N0 disease ให้ lateral border ห่าง 1.5 cm lateral of the pelvic rim ซึ่งจะครอบคลุมเฉพาะส่วนของ medial inguinal nodes แต่ถ้าเป็น T3-4 และ lymph nodes positive หรือต้องการครอบคลุม entire inguinal nodes ก็ให้เปิดขอบเขตของลำรังสีเฉพาะ anterior field ให้กว้างมากขึ้น (รูปที่ 2) แล้วเพิ่มปริมาณรังสีที่ inguinal nodes ให้สูงขึ้นด้วยการใช้ electron beam หรือ photon beam พร้อม bolus ให้ได้ปริมาณรังสีรวมเท่ากับ 50.4-54 Gy

ขั้นตอนที่ 2

Salvage therapy เป็นการเพิ่มปริมาณรังสีให้สูงขึ้นพร้อมกับการใช้ยาเคมีบำบัด หลังจากที่พักการรักษา 4-6 สัปดาห์ จากการรักษาในขั้นตอนที่ 1 ซึ่งมักจะใช้กับผู้ป่วยที่มีระยะโรค T3-4 , N+ve และ T2 lesion ที่มี residual disease จากการฉายรังสีมาแล้ว 45-50.4 Gy/25-28 fractions

ในการฉายรังสีขั้นตอนที่ 2 นี้ จะเป็นการให้รังสีเฉพาะที่มะเร็งปฐมภูมิ และต่อมน้ำเหลือง โดยเพิ่มขอบเขตจากตัวก้อนมะเร็งประมาณ 2 ซ.ม. ให้ปริมาณรังสีเพิ่มเติมอีก 10-14 Gy รวมเป็นปริมาณรังสีทั้งสิ้นเท่ากับ 55-59 Gy



รูปที่ 2 แสดงขอบเขตของการฉายรังสีในผู้ป่วย Anal Cancer

การประเมินภายหลังการรักษา

ภายหลังการรักษาโดย combined modality treatment จะมี maximum tumor response ในเวลาประมาณ 6-9 เดือน[22] ดังนั้นจึงควรตรวจติดตามอาการทุก 6 สัปดาห์ หากยังพบว่ามีลักษณะของเนื้องอกอยู่ภายหลังการรักษายังไม่จำเป็นต้องตัดเนื้อไปตรวจ ในกรณีที่เนื้องอกลดขนาดลงหรือค่อยๆ หาย

ไป แต่หากก้อนเนื้องอกยังคงอยู่หรือโตขึ้นจึงค่อยตัดเนื้อไปตรวจในรายที่มีการตอบสนองแบบ complete response แล้วมีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่ก็ควรตัดเนื้อไปตรวจเช่นกัน

Persistent disease หมายถึง เนื้องอกที่ยังคงอยู่ภายหลัง maximum treatment response หรือเนื้องอกที่กลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลัง complete response พบได้ร้อยละ 10-15

Recurrent disease หมายถึง เนื้องอกที่กลับเป็นซ้ำ หลังจากเวลา 6 เดือน ภายหลังจากที่มี complete response พบได้ร้อยละ 10-30[29]

การรักษา persistent และ recurrent disease

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาให้ combined modality treatment จนถึง tissue tolerance ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ควรพิจารณาทำ salvage surgery โดยการทำ abdomino perineal resection ควรทำ wide excision of perineal skin อัตราการอยู่รอด 5 ปี ประมาณร้อยละ 24-47[30-31]

Prognostic factor ที่ทำให้ผลการรักษาไม่ดี ได้แก่

- ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. หรือมีการลุกลามเข้าสู่อวัยวะใกล้เคียง (อัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 0, median survival 18.9 เดือน)
- มีการกระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง (อัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 11, median survival 8.1 เดือน)
- Positive margins of resection (อัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 0, median survival 10.1 เดือน)

ผู้ป่วยที่มี persistent disease มีการพยากรณ์โรคเลวกว่ากลุ่มที่มี recurrent disease ปัญหาแทรกซ้อนที่พบบ่อยภายหลังการผ่าตัด salvage surgery หรือปัญหาเรื่อง perineal wound เนื่องจากเป็นบริเวณที่ได้รับการฉายรังสีมาก่อนในปริมาณสูง ทำให้เกิดการติดเชื้อและ poor healing ได้ถึงร้อยละ 30-60[31]

การรักษาผู้ป่วยที่มี Inguinal node involvement

การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบ พบได้ร้อยละ 15-60 ตลอดระยะเวลาการดำเนินโรค ขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของมะเร็ง หากพบว่าผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณขาหนีบ ควรวินิจฉัยโดยการทำ FNA หรือ Open biopsy ในการวางแผนการรักษามักจะฉายรังสีครอบคลุมบริเวณขาหนีบอยู่แล้ว ไม่ว่าจะมีการแพร่กระจายของมะเร็งหรือไม่ก็ตาม ผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณขาหนีบตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรคได้ การรักษาโดย combined modality treatment สามารถควบคุมโรคได้ถึงร้อยละ 65[32] ผู้ป่วยที่มี persistent และ recurrent inguinal disease การผ่าตัด groin node dissection ให้ผลการรักษาดี มีอัตราการอยู่รอด 5 ปี ถึงร้อยละ 50[33-34] แต่การผ่าตัด node dissection ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี ปริมาณสูง มักมีปัญหาแทรกซ้อนบริเวณแผลผ่าตัด การใช้ muscle หรือ myocutaneous flap มาปิดจะช่วยลดปัญหาแทรกซ้อนได้

Anal cancer ในผู้ป่วย HIV positive

การรักษาโดยวิธี combined modality treatment ใช้ได้ผลเช่นเดียวกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยไม่มี toxicity มากนักในผู้ป่วยที่มี CD4 count มากกว่า 200 โดยภาพรวมผู้ป่วย HIV positive มีแนวโน้มที่จะมี decreased treatment tolerance และผลการรักษาไม่ค่อยดี หากเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี HIV negative เช่น โอกาสเกิด grade 3-4 acute toxicity มากกว่า (ร้อยละ 80 และ 30) การเกิด complete response น้อยกว่า (ร้อยละ 62 และ 85) โอกาสเสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงกว่า (ร้อยละ 38 และ 27) เป็นต้น[35]

การรักษาผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น

Squamous cell carcinoma ของ anal canal มักแพร่กระจายไปที่ตับและปอด พบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย แต่หากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. หรือมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบโตอาจมีโอกาสที่มีการแพร่กระจายสูงถึงร้อยละ 25 หากมีการแพร่กระจายของมะเร็งแล้วมักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การรักษามักเป็นการประคับประคองอาการ ยาเคมีบำบัดที่ได้ผลมักเป็น cisplatin based regimen ซึ่งอาจใช้ร่วมกับ 5FU แต่โอกาสที่จะมี complete response น้อย และ duration of response สั้น การฉายรังสีอาจช่วยบรรเทาอาการในบางตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง

References

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30.
2. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 2000; 342: 792-800.
3. Esiashvili N, Landry J, Matthews RH. Carcinoma of the anus: strategies in management. Oncologist 2002; 7: 188-199.
4. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine Jr. B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum 1974; 17: 354-356.
5. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, et al. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. Dis Colon Rectum 2001; 44: 506-512.
6. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, et al. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Cancer Res 1991; 51: 1014-1019.
7. Shroyer KR, Kim JG, Manos MM, et al. Papillomavirus found in anorectal squamous carcinoma, not in colon adenocarcinoma. Arch Surg 1992; 127: 741-744.
8. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, et al. Human papillomavirus infection and anal carcinoma: retrospective analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. Am J Pathol 1992; 140: 1345-1355.

9. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102(5A): 3-8.
10. Bauer HM, Ting Y, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. JAMA 1991; 265(4): 472-477.
11. van der Snoek EM, Niesters HG, et al. Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. Sex Transm Dis 2003; 30(8): 639-644.
12. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. Cancer 1986; 58: 611-616.
13. Arends MJ, Benton EC, McLaren KM, et al. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. Br J Cancer 1997; 75: 722-728.
14. Youk EG, Ku JL, Park JG. Detection and typing of human papillomavirus in anal epidermoid carcinomas: sequence variation in the E7 gene of human papillomavirus Type 16. Dis Colon Rectum 2001; 44: 236-242.
15. McGlennen RC. Human papillomavirus oncogenesis. Clin Lab Med 2000; 20: 383-406.
16. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med 1987; 317: 973-977.
17. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AC, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 1997; 337: 1350-1358.
18. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, et al. Anal cancer in women. Gastroenterology 1988; 95: 107-111.
19. Deans GT, McAleer JJA, Spence RAJ. Malignant anal tumors. Br J Surg 1994; 81: 500-508.I
20. Noffsinger A, Witte D, Fenoglio-Preiser CM. The relationship of human papillomaviruses to anorectal neoplasia. Cancer 1992; 70(Suppl) :1276-1287.
21. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. In: AJCC Cancer staging handbook. 6th edition. New York : Springer. 2002; 139-144.
22. Gerard JP, Ayzac L, Hun D, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients. Radiother Oncol 1998; 46: 249-256.

23. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 1115-1125.
24. Flam M, John M, Pajak T, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996; 14: 2527-2539.
25. Al-Jurf AS, Turnbull RB, Fazio VW. Local treatment of squamous cell carcinoma of the anus. Surg Gynecol Obstet 1979; 148: 576-578.
26. Eng C, Abbruzzese J, Minsky BD. Chemotherapy and radiation of anal canal cancer: the first approach. Surg Oncol Clin N Am 2004; 13: 309-320.
27. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. J Clin Oncol 1997; 15: 2040-2049.
28. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet 1997; 348: 1049-1054.
29. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, et al. Anal canal and perianal epidermoid cancers. Collective review. J Am Coll Surg 1997; 185(5): 494-505.
30. Zelnick RS, Haas PA, Ajlouni M, et al. Results of abdominoperineal resections for failures after combination chemotherapy and radiation therapy for anal canal cancers. Dis Colon Rectum 1992; 35: 574-578.
31. Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermiod carcinoma of the anus. Ann Surg Oncol 1994; 1: 105-110.
32. Minsky BD, Hoffman JP, Kelsen DP. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins. 2001; 1319-1342.
33. Wolfe HRI. The management of metastatic inguinal adenitis in epidermoid carcinoma of the anus. Proc R Soc Med 1961; 61: 626-631.

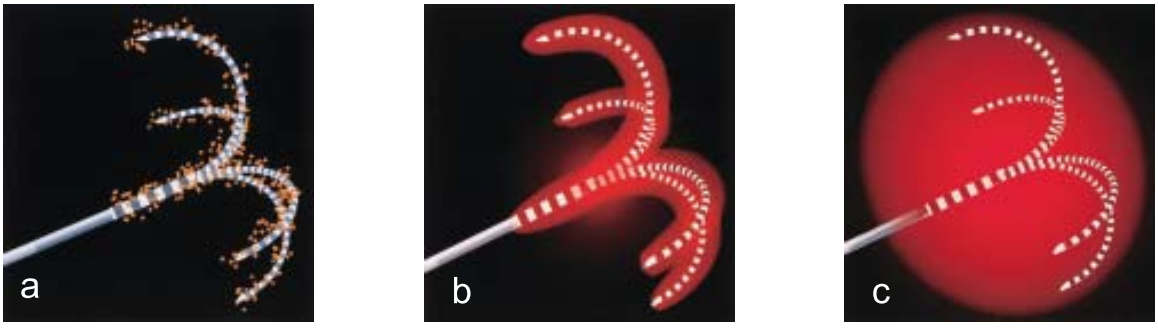
34. Greenall MJ, Magill G, Quan SHQ. Recurrent epidermoid carcinoma of the anus. Cancer 1986; 57: 1437-1441.
35. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, et al. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1496-1502.
36. J.Ajani, K. Winter, Gunderson, J. Pedersen, A. Benson, et al. A Phase III Randomized study of 5FU, Mitomycin-C and Radiotherapy versus 5 FU, Cisplatin and Radiotherapy in Carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 2006 ; Vol 24, No.185 supplement. 2006 : 4009
37. Joseph L. Salama, Loren K. Mell, David A. Schomas, Robert C. Miller, et al. Concurrent Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy for anal cancer patients. J Clin Oncol 2007; 25 : 4581-4586
38. Mell LK, Salama JK, Roeske JC etal. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity modulated radiation therapy (IMRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: S277-S278, 2006

Role of radiofrequency ablation (RFA) in liver metastasis.

■ **ผศ.นพ. ทนงชัย สิริอภิสิทธิ์**

ในปัจจุบัน การแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ตับได้รับสามารถตรวจพบได้รวดเร็วมากขึ้นทำให้พบการแพร่กระจายในระยะเริ่มแรกซึ่งมีขนาดเล็ก ดังนั้นการรักษาแบบเฉพาะที่จึงมีความบทบาทมากขึ้น ซึ่งการรักษาด้วยวิธีการแบบนี้มีมากมายหลายวิธี วิธีหนึ่งที่สามารถทำได้ง่ายและให้ผลการรักษาเป็นอย่างดี ได้แก่การใช้ radiofrequency ablation

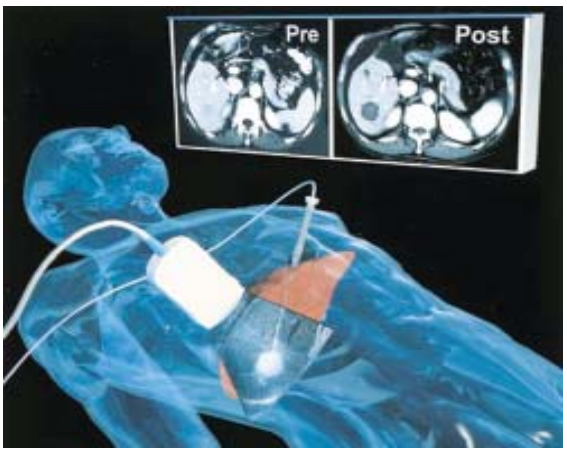
หลักการ radiofrequency ablation อาศัยหลักการคลื่นความถี่วิทยุทำให้โมเลกุลที่อยู่โดยรอบคลื่นวิทยุนั้นเกิดการสั่น เนี่ยวนำให้เกิดความร้อนระหว่างโมเลกุลจนทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นถูกเผาด้วยความร้อนนี้ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงหลักการการทำงานของ radiofrequency ablation (a) แสดงให้เห็นคลื่นวิทยุที่ปล่อยออกมารอบๆ เข็มปลายแหลมทั้ง 4 ที่กางออกมาเห็นร่ม (b) แสดงให้เห็นการสั่นของโมเลกุลจนเกิดมีความร้อนสีแดงขึ้นมารอบๆ เข็ม (c) ความร้อนที่เกินขึ้นกระจายตัวออกเป็นรูปทรงกลมรอบๆ เข็มดังกล่าว

การรักษาด้วยวิธีการนี้ต้องอาศัยเข็มเป็นตัวนำคลื่นวิทยุนำไปสู่ตัวก้อนเนื้อเยื่อ ประกอบด้วยเข็มแกนหลักและเข็มที่กางออกมาเป็นรูปโค้งงอคล้ายร่ม เข็มแกนหลักมีขนาดประมาณ 14-17 gauge เมื่อปลายเข็มแกนหลักอยู่กลางก้อนแล้วจึงกางเข็มเล็กๆ ออกมาคล้ายร่ม การแทงเข็มเข้าสู่เนื้อตับจำเป็นต้องอาศัยภาพเป็นตัวนำทางเข็มเข้าสู่ตับ โดยส่วนใหญ่มักจะใช้ ultrasound ดังรูปที่ 2 เป็นตัวนำทาง เนื่องจากทำได้ง่ายและแสดงภาพแบบ real time เหมาะสำหรับการปรับเปลี่ยนตำแหน่งเข็มได้โดยง่าย ส่วนน้อยจะให้ภาพ CT หรือ MRI เป็นตัวนำทาง ข้อจำกัดในการใช้ ultrasound คือก้อนที่ต้องการจี้ต้องมองเห็นได้จาก ultrasound ซึ่งในผู้ป่วยบางรายไม่สามารถเห็นก้อนเนื้อได้จาก ultrasound จึงจำเป็นต้องใช้ภาพ CT หรือ MRI ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยจะได้รับยาชาเฉพาะที่ในตำแหน่งทางเข้าของเข็มในระหว่างการจี้ผู้ป่วยอาจจะรู้สึกร้อน หรือแน่นอึดอัด หรือปวดในบริเวณช่องด้านขวาส่วนบนได้ ถ้าผู้ป่วยบางรายมีอาการมากอาจจะได้รับยาแก้ปวด

ภายหลังการรักษาผู้ป่วยอาจจะมีอาการปวดหลงเหลืออยู่บ้างเล็กน้อย ผู้ป่วยนอนพักอยู่ภายในโรงพยาบาลประมาณ 1 วันภายหลังจากรักษาก็สามารถกลับบ้านได้ ซึ่งจะแตกต่างจากการรักษาด้วยวิธีการอื่นซึ่งต้องนอนพักภายในโรงพยาบาลหลายวันจึงจะกลับบ้านได้

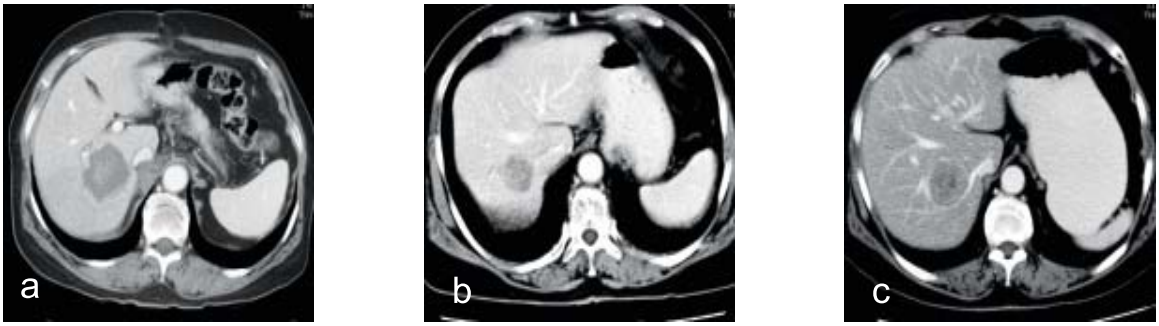


รูปที่ 2 แสดงรูปการจี้ด้วยวิธี radiofrequency ablation โดยอาศัย ultrasound เป็นตัวนำทาง

จุดประสงค์ของการรักษาด้วยวิธี radiofrequency ablation มุ่งหวังผล curative treatment มากกว่า palliative treatment ดังนั้น เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ก้อนไม่ใหญ่มากนัก และมีจำนวนไม่มากจนเกินไป การรักษาแบบ palliative treatment มีการใช้บางเพื่อช่วยลดอาการเช่น metastasis malignant insulinoma การจี้ก้อนเนื้อร้ายบางส่วนที่แพร่กระจายมาที่ตับสามารถช่วยลดอาการ hypoglycemia ได้

ข้อบ่งชี้ สำหรับ radiofrequency ablation.

1. ก้อน ขนาดไม่ควรเกิน 5 ซม
2. ก้อนควรต้องอยู่ห่างจากผิว liver อย่างน้อย 1 ซม. หรือไกลจาก large hepatic or portal vein อย่างน้อย 2 ซม เนื่องจากหลอดเลือดดังกล่าวจะทำให้เนื้อเยื่อที่อยู่โดยรอบถูกพาความร้อนออกไปด้วยเลือดทำให้เนื้อเยื่อไม่ถูกเผาด้วยความร้อน
3. จำนวนก้อนไม่ควรเกิน 3 ก้อน เนื่องจากจำนวนก้อนที่มาก มักจะบ่งถึงการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นร่วมด้วยซึ่งจะไม่ได้ประโยชน์ในการรักษาเฉพาะที่ที่เกิดขึ้นในตับ นอกจากนั้นจำนวนก้อนที่มากขึ้นจะใช้เวลาในการรักษานานขึ้น



รูปที่ 3 ภาพ CT แสดง metastatic colon carcinoma (a) ก่อนได้รับการรักษาพบมี single round well defined

mild heterogeneous enhancing mass at right lobe of liver (arrow) (b) ทันทีภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วย radiofrequency ablation แสดงให้เห็น non-enhancing area at tumor and surrounding region ซึ่งครอบคลุมก้อนทั้งหมดอย่างสมบูรณ์ (c) ภาพหลังการรักษาด้วย radiofrequency ablation เป็นเวลา 6 เดือน แสดงให้เห็นร่องรอยที่เคยได้รับการจี้ด้วย radiofrequency ablation ยังคงมีอยู่ ขนาดเล็กกว่าเดิมและไม่มีเนื้อร้ายเหลืออยู่

ผลการศึกษาการรักษาด้วย radiofrequency ablation หลายๆ การศึกษาพบว่าให้ผล complete ablation ที่ 1 ปีหลังการรักษาประมาณ 52-67% มี survival rate 96%, 64%, และ 40% ที่เวลา 1, 3 และ 5 ปีตามลำดับ[1-5] การศึกษาของ Oshowo และคณะ ในการรักษาเปรียบเทียบ solitary colorectal liver metastasis ด้วย radiofrequency ablation และ surgical resection พบว่า mean survival rate ที่เวลา 3 ปีไม่แตกต่างกัน (52.6% และ 55.4% สำหรับ radiofrequency ablation และ surgical resection ตามลำดับ)[6]

Reference

[1] Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F,et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. Radiology. 1997;202(1):205-10.

[2] Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. Ajr. 1998;170(4):1015-22.

[3] Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. Ajr. 1996;167(3):759-68.

[4] Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. Radiology. 1997;205(2):367-73.
[5] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. Radiology. 1997;202(1):195-203.
[6] Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. The British journal of surgery. 2003;90(10):1240-3.

Liver irradiation for hepatic metastases from colorectal carcinoma

■ Janjira Petsuksiri, M.D.
Division of Radiation Therapy, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. 10700

Abstract

Over half of patients with colorectal cancer develop liver metastases. In about one third of patients with colorectal liver metastases, the liver is the only site of metastatic disease, and less than one quarter of these patients is good candidate for surgical resection though surgical resection yields a 5-year overall survival rate of 20 to 45% and a median survival time of about 46 months.[1]

A number of possible therapies have been evaluated for these patients, including chemoembolization and various ablative techniques. Historical series, demonstrated that these therapies have important limitations with minimal efficacy.[2,3] Thus, many patients have unresectable diease that cannot be addressed by these local therapies, and these individuals have a median overall survival in the range of 6 to 7 months.

Radiotherapy has historically played a minor role in the treatment of patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer and other malignancies because of the poor tolerance of the liver to whole liver irradiation. However, conformal radiotherapy planning

techniques have permitted the delivery of higher doses of radiation to focal liver cancers while sparing exposure to uninvolved liver. Dosimetric guideline to predict the risk of radiation induced liver disease have been generated using a normal tissue complication probability (NTCP) model[4,5] allowed many centers to incorporate radiation into their strategy for treating chemorefractory colorectal liver metastases. This has led to substantially higher response rates then would be anticipated from lower dose whole liver radiotherapy alone.

Selective internal radiation therapy (SIRT) with 90 Yttrium microspheres has been introduced for palliating liver metastases from colorectal cancer.[7,8] Hepatic intraarterial infusion of 90Yttrium microspheres is a technique that allows high average doses of radiation of 200-300 Gy to liver tumors with minimal serious effects on the non tumorous liver. The treatment entails delivery of usually a single dose of 90 Yttrium microspheres into the hepatic artery, which by virtue of the almost exclusive arterial supply to liver tumors, resulting in selective tumor uptake and irradiation. The high rates of response and encouraging survival from SIRT have been reported for hepatocellular and liver metastases from colorectal cancer.[9,10] .

Key words: liver irradiation, hepatic metastasis, colorectal carcinoma

References

[1]Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997; 15: 938-46.

[2]Alexander HR, Allegra DJ, Lawrence TS: Metastatic liver cancer, in Rosenberg SA (ed): Cancer Principles and Practice of Oncoogy (ed6). Philadelphia PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2690-2709.

[3]Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequencly ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004; 239: 818-27.

[4]Lawrence TS, Dworzanin LM, Walker-Andrews SC, et al. Treatment of cancers involving the liver and porta hepatis with external beam irradiation and intraarterial hepatic fluorodeoxyuridine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 555-61.

[5]Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol BIol Phys 2002; 53: 810-21.

[6]Ohara K, Okumura T, Tsujii H, et al. Radiation tolerance of cirrhotic livers in relation to the preserved functional capacity analysis of patients with hepatocellular carcinoma treated by focus proton beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 367-72.

[7]Wong CY, Sale R, Raman S, et al. Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by 18F FDG PET: a comparison with CT or MRI.
[8]Gray BN, Anderson JE, Burton MA, et al. Regression of liver metastases following treatment with yttrium 90 microsphere. Aust N Z J Surg 1992; 62: 105-10.
9Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW. Selective internal radiation therapy with 90Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg 2001;5: 294-302.
[10]Gray BN, Hazel GV, Hope M, et al. Randomized trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs chemotherapy alone for treating patients with liver metastase from primary large bowel cancer. Ann Oncol 2001; 12: 1711-1720.

Brachytherapy in gastrointestinal malignancies

■ Ladawan Narkwong, MD
Radiation Oncology Unit, Department of Radiology , Ramathibodi Hospital

Abstract

The uses of brachytherapy (BT) in the treatment of gastrointestinal malignancies include primary , adjuvant and palliative treatment. There are applications of this modality in anal cancer , biliary tract, esophageal cancer and pancreatic cancer.

For anal cancers, BT has a definite role for very small lesions. The more common applications are used as boost to the tumor bed after 40-45 Gy of external beam radiation (EBRT) in the conservative management . BT can be given by endocavitary radiation and interstitial implantation. Patients suitable for BT boost include those with the lesions located within 8 cm from anal verge, less than half circumference involvement , less than 6 cm length, less than 3 cm thickness, not fixed to pelvic bones / viscera and no extensive ulcerations. The dose delivered varied from 10-30 Gy, depending on the tumor size and the residual lesions.

For biliary tract tumor, BT has been used in malignant stricture which can be canulated through either trans-duodenal endoscopic technique or percutaneous trans-hepatic technique. Dose is usually prescribed at 1 cm from the source axis. For HDR BT, 20-30 Gy in 4-6 fractions may be given.

For esophageal cancer ,BT applications are used as the following roles definite treatment in small superficial lesions, combination with EBRT in early and also palliative cases

and BT alone in advanced cases for palliation. The good candidate case is unifocal disease, less than 10 cm length and thoracic location. The IAEA recommendation dose for palliation is 8 Gy for 2 fractions.

For pancreatic cancer, in traoperative brachytherapy or percutaneous transhepatic approach are the techniques that been practiced in some centers. The good candidate case is less than 5 cm tumor. The novel radiation techniques such as IMRT, IMRS and IGRT will allow improvement of therapeutic ratio and become more practical techniques

Dose evaluation of treatment planning system in inhomogeneous media

I. Israngkul-Na-Ayuthaya[2], S. Suriyapee[1], T. Sanghangthum[2], P. Insang[2], S. Oonsiri[2] and C. Jumpanegern[2]

[1] *Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

[2] *Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand*

Introduction: The verification of dose calculation models before the implementation of these algorithms into the clinic is important. The purpose of this study is to investigate the accuracy of photon dose calculations in inhomogeneous media using the analytic anisotropic algorithm (AAA) and pencil beam convolution (PBC) in Varian Eclipse treatment planning system.

Materials and Methods: The inhomogeneous phantom consists of 7.5 cm styrofoam embedded within solid water phantom for air inhomogeneity and the RANDO phantom for lung inhomogeneity. The central percentage depth doses of 6MV x-ray beam from Varian Clinac 21EX in these phantoms were investigated by Kodak XV and EDR2 film for single field of 3x3, 5x5 and 10x10 cm^2 and for 7 field IMRT plan in RANDO phantom. The single field and IMRT fields were calculated by the Varian Eclipse treatment planning in the presence of low density inhomogeneity media by using both the analytic anisotropic algorithm (AAA) and pencil beam convolution (PBC).

Results: The central axis percentage depth dose of single field passed through the air measured by XV film showed the maximum lower dose than the AAA calculation of 18.0% in the

air and 9.9% for lung for the small field size of 3x3 cm2. The PBC gave the maximum difference of 40% for air and 14.1% for lung compared with the measurement for 3x3 cm2. For IMRT fields, the measured lung dose was 6.4% lower than AAA calculation. The dose profiles of the AAA and the PBC were similar.

Discussion: The difference was large for the small field size, this is due to the treatment planning could not correct for the lack of lateral electron equilibrium and a reduction of photon scatter in the low density medium for small field

Conclusion: AAA offered an improvement over PBC in inhomogeneous phantom, particularly for small fields and in buildup regions. The overestimate of dose within the inhomogeneity for small fields needs further investigation in calculation by Monte Carlo.

การป้องกันความเสี่ยงจากการฉายรังสีผิดคน

■ **นายจำนงค์ คุ้มเขว้า,นางวรรณภา เมธาภิรักษ์**
นางสาวนฤมล เงินเถื่อน,นางมนัสชนก ธรรมนวพฤทธิ์
นางสาวนุชรา นาคสวัสดิ,นายโพธิ์ทอง ดวงสุพรรณ์
นายสัญญา เกทิพย์,นางสาวโชติกา จำปาเงิน
รองศาตราจารย์ศิวลี สุริยาปี
ผู้ช่วยศาตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ ขอประเสริฐ
เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ทุกท่าน
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ในการรักษาโรคมะเร็งโดยการฉายรังสีนั้น ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีในตำแหน่งที่ถูกต้องและการระบุตัวผู้ป่วยถูกคน ซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละคนไม่เหมือนกัน ใช้เทคนิคที่แตกต่างกัน เมื่อฉายรังสีผิดคนแล้ว ทำให้แผนการรักษาไม่ตรงตามแผนการรักษาที่รังสีแพทย์กำหนดไว้ เนื่องจากปัจจุบันเครื่องฉายรังสีสมัยใหม่ใช้ระบบคอมพิวเตอร์ในการส่งข้อมูลและฉายรังสีผู้ป่วย อันก่อให้เกิดปัญหาการฉายรังสีผิดคนได้ นอกเหนือจากปัญหาของผู้ป่วยที่มีชื่อซ้ำกันหรือฉายรังสีบริเวณใกล้เคียงกัน ดังนั้นวัตถุประสงค์ของโครงการนี้เพื่อป้องกันความเสี่ยงจากการฉายรังสีผิดคน โดยจัดหาอุปกรณ์ที่ช่วยระบุตัวผู้ป่วยได้ถูกต้อง

โครงการนี้ทำในผู้ป่วยที่มารักษาด้วยการฉายรังสี ที่สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2550 โดยถ่ายภาพผู้ป่วยแล้วบันทึกลงในระบบเครือข่าย Varis Vision (Version 7.3.10) ข้อมูลของผู้ป่วยจะส่งผ่านระบบเครือข่ายไปยังจอภาพห้อง

ฉายรังสีทั้งสองห้อง คือห้องฉายรังสี Varian Clinac 21EX และ Varian Clinac 23EX ผู้ป่วยตรวจสอบภาพตนเองก่อนการเข้าห้องฉายรังสี หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามรับรอง ก่อนทำโครงการนี้มีการฉายรังสีผิดพลาดประมาณ 0.5% พบว่าโครงการนี้ทำให้ป้องกันความเสี่ยงจากการฉายรังสีผิดคนได้ 100% ดังนั้นโครงการนี้จึงดำเนินต่อไปเพื่อระบุตัวผู้ป่วยอย่างถูกต้อง ก่อนการฉายรังสีให้กับผู้ป่วยในแต่ละครั้ง

Extended-field radiotherapy combined with chemotherapy for cervical cancer, the experience in CMU :

■ Somvilai Mayurasakorn,M.D., Auttapol Pinitpatcharalert,M.D.
Pimkhuan Kamnerdsupaphon,M.D., Imjai Chitapanarux,M.D.,
Vicharn Lorvidhaya,M.D., Vimol Sukthomya,MD.,

Carcinoma of the cervix is the most common cancer in Thai women. Today, the standard treatment of locally advanced cervical cancer is concurrent chemoradiation. This was based on data from five randomized trials noting a 30 % to 50% reduction in recurrence resulting in a survival benefit for the used of combined therapy. The pattern of spread in cervical cancer appears to be orderly, initially involving the low pelvis and then progressing to high pelvic lymph nodes and paraaortic nodes. Patients with document spread to paraaortic nodes are treatable with extended-field radiotherapy. Several prospective phase II cooperative group trials report 49% grade 3,4 acute bowel toxicity of concomitant chemotherapy and extended-field radiotherapy in advanced cervical cancer with paraaortic node metastasis. Our institution, use radical extended-field radiotherapy in combination with chemotherapy for cervical cancer patients with paraaortic node or common iliac lymph node metastasis,base on evidence of CT imaging or surgical exploration. In this study, we evaluated the therapeutic results and toxicity in cervical patients treated with this therapeutic strategy. The results will be presented in THASTRO meeting 2008.

Preliminary Results of Direct Response Evaluation of Radiochemotherapy in Nasopharyngeal Cancer.

■ S. Kupisiddhicharoen, C. Luckdee, P Kamnerdsupaphon,
V. lordvidhaya, I. Chitapanarux, V. Sukthomya .
Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine ,
Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Purpose: To assess the responsiveness of concurrent radiochemotherapy for nasopharyngeal cancer (NPC) by using direct sinuscope

Methods: Patients with NPC, WHO I-III, stages I-IVB receiving concurrent radiochemotherapy were eligible for this pilot study. Treatment schedule composed of the external beam irradiation and chemotherapy. Primary site and locoregional lymph nodes will be treated with external beam radiation using linear accelerator 6MV or cobolt machine to keep total dose of locoregional area to 56-66 Gy by giving daily dose 200 cGy/fraction, fractions/week , once a day. After that the radiation therapy field will be coned down to boost the primary gross region to keep total dose of 70-72 Gy at the tumor bed. The total treatment time of chemoradiation will be within 7-9 weeks. Concurrent chemotherapy is the cisplatin 100 mg/m2 on Days 1, 22 and 43 according to the radiation therapy duration. Following the radiochemotherapy completion for 4 weeks the patients will receive 3 cycles of adjuvant chemotherapy, which consist of Cisplatin 80 mg/m2 on Day 1 and 5FU 1,000 mg/m2/day on days 1 through 4 continuous infusion every 28 days. Direct rigid sinuscopy was performed to assess response of treatment at 0 Gy , 40 Gy , 70 Gy of radiation and after adjuvant chemotherapy completion.

Results : will be presented in THASTRO meeting 2008.

ความคลาดเคลื่อนของการจัดท่าผู้ป่วยมะเร็งที่ฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานเมื่อใช้เส้นอ้างอิงเปรียบเทียบกับจุดอ้างอิง

(The Uncertainty in Positioning of Pelvic Treatment when Using Line Marked Compared with Point Marked in the Patient Skin)

■ **น.ส.นฤมล เงินเถื่อน**
ผศ.นพ.ประยุทธ์ โรจน์พรประดิษฐ์
รศ.ศิวลี สุริยาปี
อาจารย์สรจรส อุณห์ศิริ
เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์ทุกท่าน
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบหาค่าความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการฉายรังสีในผู้ป่วย มะเร็งบริเวณอุ้งเชิงกรานระหว่างการใช้จุดอ้างอิงและการใช้เส้นอ้างอิงในการจัดท่าผู้ป่วย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 20 คน ในช่วงเดือนกรกฎาคมถึงกันยายน 2550 ที่มาจากการรักษาจากเครื่องเร่งอนุภาค Varian Clinac 23EX ซึ่งมีเครื่องถ่ายภาพรังสีแบบตัวเลขสำหรับถ่ายภาพตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสี ในการทำวิจัยนี้นำภาพถ่ายก่อนการฉายรังสีจากเครื่องถ่ายภาพรังสีแบบตัวเลขมาเปรียบเทียบกับภาพที่ได้จากการจำลองการรักษาซึ่งใช้เป็นภาพอ้างอิงเพื่อหาความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการฉายรังสีด้วย VARiS Vision วัดค่าความคลาดเคลื่อนในแนวซ้าย-ขวา และในแนวศีรษะ-ปลายเท้า สำหรับภาพถ่ายการฉายรังสีด้านหน้า ในแนวหน้า-หลัง และในแนวศีรษะ-ปลายเท้า สำหรับภาพถ่ายการฉายรังสีด้านข้าง ผลการวิเคราะห์พบว่าความคลาดเคลื่อนในแนวซ้าย-ขวา ของการจัดผู้ป่วยมะเร็งที่ฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานเมื่อใช้จุดอ้างอิง อยู่ในช่วง -18 ถึง +10 มม. ความคลาดเคลื่อนในแนวศีรษะ-ปลายเท้าอยู่ในช่วง -5 ถึง +9 มม. ในแนวขึ้น-ลงอยู่ในช่วง -7 ถึง +4 มม. ผลของความคลาดเคลื่อนของการจัดท่าผู้ป่วยมะเร็งเมื่อใช้เส้นอ้างอิง ค่าความคลาดเคลื่อนในแนวซ้าย-ขวา อยู่ในช่วง -1 ถึง +2 มม. ความคลาดเคลื่อนในแนวศีรษะ-ปลายเท้า อยู่ในช่วง -2 ถึง+1 มม.ในแนวขึ้น-ลง อยู่ในช่วง -2 ถึง +1 มม. ซึ่งอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ คือ $\pm$2 มม. ดังนั้นในการจัดท่าผู้ป่วยในการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานควรใช้เส้นอ้างอิงในการจัดท่าผู้ป่วยจะทำให้การฉายรังสีมีความถูกต้อง แม่นยำมากยิ่งขึ้น และอวัยวะข้างเคียงได้รับรังสีปริมาณน้อย การที่มีความคลาดเคลื่อนมากเมื่อใช้จุดอ้างอิง เนื่องจากการใช้จุดอ้างอิงให้ข้อมูลไม่เพียงพอ ผู้ป่วยไม่ได้ใช้เครื่องยึดตรึงทำให้การจัดท่าเหมือนตอนวางแผนทำได้ยาก นอกจากนี้พบว่าความคลาดเคลื่อนขึ้นอยู่กับความหนาของผู้ป่วย ร้อยละ 75% ของผู้ป่วยที่มีความหนาเกิน 19 ซม. จะเกิดความคลาดเคลื่อนมากกว่า 5 มม. ถึง 75% และขึ้นกับเทคนิคการฉายรังสี พบว่าเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเกิดความคลาดเคลื่อนเกิน 5 มม. ในผู้ป่วยทุกราย

ดำเนินการจัดพิมพ์โดย

บริษัท แนวทางเศรษฐกิจ 2004 จำกัด
เลขที่ 7 อาคาร นพ-ณรงค์ ซ.ลาดพร้าว 23
ถ.ลาดพร้าว แขวงจันทรเกษม เขตจตุจักร
กรุงเทพฯ 10900

โทร. 0-2938-3207, 0-2938-3345-7
แฟกซ์ : 0-2938-3297
e-mail : economicline@yahoo.com
economicline@gmail.com
economicline@hotmail.com