



วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 20 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม-ธันวาคม 2557

ISSN 0859-2616



ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ประยุทธ์ รัตนประดิษฐ์

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

www.thastro.org

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ปี 2557-2559

รายชื่อคณะกรรมการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา
พันเอกนายแพทย์ ชนวิรัตน์
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ
นาวาอากาศเอกแพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี
นายแพทย์ จิรศักดิ์
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ชมพร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัมมใจ
แพทย์หญิง กันยรัตน์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวาลิต
นายแพทย์ จักรพงษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล
นายแพทย์ สมคิด
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์
นายแพทย์ สมภพ
นายแพทย์ พงศธร

เลิศสงวนสินชัย
แดงประเสริฐ
ขอประเสริฐ
โชติเลอศักดิ์
เทศะวิบูล
ประทีปเสนา
กฤตากร
สุขานุภรณ์
ธนะไชย
อภิวิโรตมภ์
สีตะธนี
เพชรสุขศิริ
ชิตาพนารักษ์
กตัญญู
เลิศบุษยานุกุล
จักกบาตร์
อศุเมธา
เพ็ญพัทธกุล
ครูสนธิ์
พึงรัศมี
แสงกิตติไพบูลย์
ศุภอรธกร

นายกสมาคม
อุปนายก 1
อุปนายก 2
เลขาธิการ
เหรัญญิก
นายทะเบียน
ปฏิคม
ผู้ช่วยปฏิคม
ประธานฝ่ายวิชาการ
รองประธานฝ่ายวิชาการ
ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
ประธานฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
ประธานฝ่ายวารสาร
ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์
คณะกรรมการกลาง
คณะกรรมการกลาง
คณะกรรมการกลาง (ฝ่าย IT)
คณะกรรมการกลาง
คณะกรรมการกลาง

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology



ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ปี 2557- 2559

รายชื่อที่ปรึกษา

ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิง พิสมัย	อร่ามศรี
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน	อุณหนันท์
นายแพทย์ สิริศักดิ์	ภูมิพัฒน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญญ	กำภู ณ อยุธยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์	ฐิตะฐาน
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ ไพรัช	เทพมงคล
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง	ไกรพิบูลย์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ	หล่อวิทยา
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะ	โพชนกุล
พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย	วิเศษศิริ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล	สุขธมยา
นายแพทย์ ยงยุทธ	คงธนรัตน์
รองศาสตราจารย์พลตรีแพทย์หญิง พรศรี	คิดชอบ
รองศาสตราจารย์พลตรีนายแพทย์ ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยภูมิ	ภัทรนุภาพร
นายแพทย์ ธนเดช	สินธุเสก

รายชื่ออาจารย์อาวุโส สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี	ทั้งสบุตร
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสุทธิ์	วุฒิพฤกษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัศร	รัชตะปิติ
นายแพทย์ พิศิษฐ์	ศิริสุข
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ จงดี	สุขธมยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์	โทะนุสิน
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา	แสงรุจิ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ วิจารณ์รุ่ง	สุวรรณสุทธี
นายแพทย์ สมชาย	วัฒนาอารมณ์ชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ประยุทธ์	โรจน์พรประดิษฐ์

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 20 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2557

Vol. 20 No. 2 July - December 2014

Content I

4	คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2557-2559
5	ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2557-2559
10	สารสนเทศสำหรับผู้เขียน

14	การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) I : คุณสมบัติทางฟิสิกส์และชีวรังสี พญ. ศิริกัญญา จงสถียธรรม รศ. นพ. ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
----	--

23	การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) II : การศึกษาวิจัยทางคลินิก พญ. ศิริกัญญา จงสถียธรรม รศ. นพ. ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
----	---

41	การดูแลผู้ป่วยที่มีความปวดจากโรคมะเร็ง พญ.อนุสสรฯ ส่องทอง
----	--

50	มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric cancer) พญ.อนุสสรฯ ส่องทอง
----	---





วารสาร มะเร็งวิวัฒน์

เจ้าของ

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

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

กำหนดออก

ปีละ 2 เล่ม ในเดือนมีนาคมและกันยายน

สำนักงานกองบรรณาธิการ

สาขาวิชารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ : 66-2-2564334 โทรสาร : 66-2-2564590
E-mail : thairedjournal@yahoo.co.th
Webpage : http://www.Trastro.org

ที่ปรึกษา

พิสมัย	อร่ามศรี	สายลงวน	อุณห์นันท์
ศิริศักดิ์	ภูริพัฒน์	กวี	หังสุบุตร
กัญญา	ณ. อยุธยา	วิสุทธิ	วุฒิพฤกษ์
สุริย์	ฐิตะฐาน	ประวิศธร	รัชตะปิติ
พิศิษฐ์	ศิริสุข	อนันต์	โพนสิน
พวงทอง	ไกรพิบูลย์	เอกชัย	วิเศษศิริ
วิชาญ	หล่อวิทยา	สุพัตรา	แสงจุ
พรศรี	คิดชอบ	ยงยุทธ	ครองนรินทร์
โรจน์รุ่ง	สุวรรณสุทธิ	วิมล	สุขธมยา

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

รองบรรณาธิการ

รศ.พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล
พญ.กันยรัตน์ กติบุญ
นพ.จักรพงษ์ จักรบาตร

กองบรรณาธิการ

ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์	ประเสริฐ	เลิศลงวนสินชัย
ชนวิรัตน์	เทศวิบูล	ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ
เต็มศักดิ์	พิงษ์รัตน์	กาญจนา	โชติเลิศศักดิ์
อัมใจ	ชีตาพนารักษ์	นันท์	สุนทรพงศ์
วัชรธร	มะลิกุล	อนุตม์	กัญเจริญพานิชย์
ปิยะ	ประทีปเสนา	โพธิ์	เทพมงคล
ลักษณา	โพชนกุล	สายพิน	ตั้งวีระชัย
นาถ	อัศวเมธา	ศรีชัย	ครูสุนันท์
ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	สมใจ	แดงประเสริฐ
สมคิด	เพ็ญพอนกุล	ธนาทิพย์	ต้นตวันวัฒนะ

ฝ่ายการตลาด

จุฑามาศ	สุนทรนันท์	กัลยาณี	อ่อนธรรม
หทัยทิพย์	กชทอง	ปรางทิพย์	แถมนิรัตน์
ศิริกร	แถมนิรัตน์	ขวัญชนก	กชทอง

ฝ่ายศิลปกรรม

ประเทือง	เครือสุนทร	วสันต์	โสธรธรรมศิริ
จิรวัฒน์	เล็กชม		

เพลง/แยกสี : บริษัท เพื่อนักพิมพ์ กราฟฟิค จำกัด
พิมพ์ที่ : บริษัท พิมพ์รุ่ง จำกัด

ดำเนินงานจัดทำโดย บริษัท แนวทางเศรษฐกิจ 2004 จำกัด

31/53 หมู่ 6 ถนนประชาชาธิปไตย ตำบลตลาดขวัญ
อำเภอเมืองนนทบุรี จังหวัดนนทบุรี 11000
โทร. 0-2525-1753-4 แฟกซ์. 0-2525-1428

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

บรรณาธิการแถลง

มะเร็งวิวัฒน์ฉบับนี้ เป็นฉบับเฉลิมฉลองรัฐบาลใหม่ภายใต้การนำของ พล.อ.ประยุทธ์ จันทร์โอชา ซึ่งประชาชนชาวไทยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะทำให้ประเทศไทยต้องฟื้นคืนจาก “ทศวรรษที่หายไป” ซึ่งเกิดจากการต่อสู้ทางการเมืองมาถึง 10 ปี สำหรับพวกเราชาวรังสีรักษาก็เป็นนิมิตหมายอันดีด้วยว่าในปีที่ผ่านมาได้มีการเพิ่มขึ้นของเครื่องฉายรังสีเป็นจำนวนมากทั่วประเทศ นั้นย่อมทำให้การเข้าถึงบริการดีขึ้นและระยะเวลาการรอคอยรังสีรักษาลดลง อย่างไรก็ตาม ยังมีความคาดหวังจากประชาชนว่าจะมีการกระจายทรัพยากร ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ นักรังสีการแพทย์ นักฟิสิกส์การแพทย์ และเครื่องมือทางรังสีรักษา ตลอดจนความชัดเจนของนโยบายทางสาธารณสุข โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านมะเร็งวิทยา เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด โปร่งใส และปราศจากการฉ้อราษฎร์บังหลวง

คณะบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

ข้อความและข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการ และไม่ใช่ความเห็นของ สมาคมรังสีรักษา และมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ขอเชิญแพทย์และบุคลากรสุขภาพส่งบทความเพื่อลงวารสารมะเร็งวิวัฒน์ มีรายละเอียดดังนี้

ให้ผู้ประพันธ์ส่งผลงานที่จะตีพิมพ์มายัง **Thairedjournal@yahoo.co.th**

โดยผลงานที่ส่งจะต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน ยกเว้นกรณีที่ได้ตีพิมพ์ในรูปแบบของบทคัดย่อ (abstract) หรือรายงานการศึกษาเบื้องต้น (preliminary report) และต้องไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารอื่น ไม่เป็นบทความที่ลอกเลียนบทความอื่น โดยที่มีคำและสำนวนตั้งแต่ต้นบทความไปจนจบบทความ เหมือนกับบทความที่ตีพิมพ์แล้วในวารสารฉบับอื่น หรือ เหมือนกันทั้งบทความเกินร้อยละ 90 ขึ้นไป

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความคิดเห็นทางวิชาการหรือแนวทางการรักษา ศึกษา ค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่
2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case Report) ซึ่งเป็นผลงานการศึกษา หรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ
3. บทฟื้นฟูทางวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการ ในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง
4. ปกิณกะ (Miscellany) เป็น บทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ชักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทคัดย่อวารสารที่น่าสนใจ หรือจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

การพิจารณาเชิงจริยธรรม

ผู้ประพันธ์ต้องไม่เปิดเผยชื่อของผู้ป่วยในผลงานที่จะตีพิมพ์ สำหรับรายงานการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (experimental report) ที่มีการใช้เนื้อเยื่อของมนุษย์ ให้ระบุว่าได้มีการปฏิบัติตามมาตรฐานทางจริยธรรมในปัจจุบัน และสำหรับรายงานการศึกษาเชิงปฏิบัติการที่มีการใช้เนื้อเยื่อของสัตว์ทดลอง ให้ระบุว่าได้ทำการศึกษาภายใต้หลักการที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการผู้รับผิดชอบในเรื่องการดูแลและการปฏิบัติต่อสัตว์ทดลอง โดยให้ระบุไว้ในส่วนของวัสดุและวิธีการ (materials and methods)

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflicts of Interest)

ผู้ประพันธ์ ต้องเปิดเผย เป็นลายลักษณ์อักษร (ระบุในรายงาน) ถึงทุกปัจจัยรวมทั้งปัจจัยด้านการเงินที่อาจมีอิทธิพลต่อการ ศึกษา ผลการศึกษา หรือข้อสรุปจากรายงานการศึกษาวิจัย และจำเป็นต้องระบุหากได้รับการสนับสนุนทางการเงินจากแหล่งทุนภายนอก

เพื่อให้สอดคล้องกับคำประกาศของบรรณาธิการ ผู้ร่วมประพันธ์ทุกท่านต้องมีส่วนร่วมในผลงานการศึกษาวิจัย และควรมีการระบุไว้อย่างชัดเจนในหนังสือปะหน้าประกอบการส่งเรื่องที่ตีพิมพ์ รวมทั้งระบุไว้ในส่วนของกิตติกรรมประกาศ (acknowledgements) ในตอนท้ายของรายงานต้นฉบับ

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับสามารถพิมพ์ได้ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ หาก เลือกใช้ภาษาอังกฤษ กองบรรณาธิการคาดหวังว่าผู้ประพันธ์จะเตรียมต้นฉบับ โดยใช้ภาษาอังกฤษได้อย่างเหมาะสม และหากมีความจำเป็นผู้ประพันธ์ควรพิจารณาส่งผลงานให้แก่เจ้าของภาษาตรวจทาน ก่อนส่ง
2. ขอให้ผู้ประพันธ์ส่งต้นฉบับ เป็น electronic file ในรูปแบบ Microsoft word ในการพิมพ์ให้ใช้ตัวอักษร Angsana New ขนาด 16 พอยต์ โดยหากเป็นนิพนธ์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหาดังนี้
 - a. บทนำ (Introduction)
 - b. วัสดุและวิธีการ (Materials and methods)
 - c. ผลการศึกษา (Results)
 - d. บทวิจารณ์ (Discussion)
 - e. ข้อสรุป (Conclusion)
 - f. กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)
 - g. ตาราง (Tables) เรียงตามลำดับ
 - h. รูปภาพ หรือแผนภูมิ (Figures)
3. การอ้างอิงเอกสารในบทความให้ใช้ระบบตัวเลขยกชั้นอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเรื่องและเอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

บทคัดย่อ (Abstract)

บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยจะต้องมีบทคัดย่อเป็นทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย ไม่ว่าต้นฉบับจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ตาม โดยบทคัดย่อต้องมีจำนวนไม่เกิน 300 คำ ภายใต้อักษร 5 หัวข้อดังต่อไปนี้

1. หลักการและเหตุผล Backgrounds
2. วัตถุประสงค์ objective(s)
3. วัสดุและวิธีการ materials and methods
4. ผลการศึกษา results
5. ข้อสรุป conclusion

คำสำคัญ (Key words)

เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น สามารถระบุคำสำคัญได้ไม่เกิน 5 คำ โดยให้เรียงตามลำดับอักษร

คำย่อ (Abbreviations)

การใช้คำย่อ ให้เขียนคำเต็มกำกับคำย่อไว้ในวงเล็บ เมื่อมีการใช้ ณ ตำแหน่งแรกสุด ทั้งในต้นฉบับ ตาราง และรูปภาพ ยกเว้นกรณีที่ใช้คำย่อสำหรับมาตราวัดที่เป็นสากล

สัญลักษณ์และหน่วยมาตรวัด

ควรใช้สัญลักษณ์และหน่วยมาตรวัดที่เป็นสากล โดยอ้างอิงตาม The American Medical Association Manual of Style (9th edition)

การระบุถึงยา ให้ใช้ชื่อสามัญ (generic หรือ chemical name) และไม่ต้องใช้คำย่อ สำหรับรหัสทางยาควรใช้เฉพาะกรณีที่ยังไม่มีชื่อสามัญ กรณีของสิทธิบัตรหรือลิขสิทธิ์ (copyright) รวมทั้งชื่อทางการค้า (trade name) สามารถ ระบุได้โดยใช้อักษรพิมพ์ใหญ่ในวงเล็บหลังชื่อสามัญ สำหรับชื่อและสถานที่ของบริษัทผู้ผลิตยา รวมทั้งวัสดุอุปกรณ์หรือเครื่องมือที่กล่าวถึงในต้นฉบับให้เป็นไปตามกฎหมาย ทางการค้า(trademark laws) และควรระบุไว้ในวงเล็บ

ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) สามารถรายงานในหน่วยที่เลือกใช้แต่แรก ดังเช่นข้อมูลของ น้ำหนักตัว มวล หรือ อุณหภูมิ

ตาราง

ควรพิมพ์ตารางในรูปแบบของ Excel หรือ Word การเว้นระยะในแต่ละตารางควรใช้ double-spaced และแยกหน้า โดยให้กำหนดหมายเลขตารางตามลำดับที่กล่าวถึงในต้นฉบับ รวมทั้งระบุชื่อของแต่ละตารางสั้นๆ ซึ่งสามารถเขียนคำบรรยายกำกับไว้ในตอนล่างของตารางได้

รูปภาพ

ผู้ประพันธ์ต้องส่งรูปภาพในรูปแบบของ JPEG, TIFF, EPS หรือ PDF และ ให้แนบไว้ในส่วนท้ายของต้นฉบับ ซึ่งผู้พิมพ์ควรส่งเฉพาะภาพขาวดำ เนื่องจากวารสารตีพิมพ์เฉพาะสีขาวดำเท่านั้น หากเป็นภาพสีควรแต่งรูปเป็นภาพขาวดำก่อน

ภาคผนวก (Appendices)

เอกสารหรือข้อมูลเสริมควรรวบรวมไว้ในภาคผนวก และจัดลำดับให้อยู่ก่อนหน้าเอกสารอ้างอิง

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

การกล่าวคำประกาศเกียรติคุณถึงบุคคล แหล่งทุน ทุนอุดหนุนวิจัย และ ผลประโยชน์ทับซ้อน ควรรวบรวมไว้ในกิตติกรรมประกาศ และจัดลำดับให้อยู่ก่อนหน้าเอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง (References)

เอกสาร อ้างอิงต่างๆให้รวบรวมไว้ในตอนท้ายสุด โดยให้เรียงตามลำดับที่ได้กล่าวถึงในต้นฉบับ ซึ่งสามารถอาศัยหลัก การเขียนเอกสารอ้างอิงแต่ละรูปแบบได้จากตัวอย่างดังต่อไปนี้

Entire book

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. London: Backwell; 1993.

Book chapter

Hewlett EL. Microbial virulence factors. In: Mandell GL, Douglas RG, Benette JE, editors. Principles and practice of infectious diseases 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 2-9.

Journal article

- Mutirangura A. Quantitative PCR analysis for methylation level of genome: clinical implications in cancer. Asian Biomed. 2007; 1:121-8.
- Futrakul N, Butthep P, Patumraj S, Siriviriyakul P, Futrakul P. Microvascular diseases and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases: therapeutic implication. Clin Hemorheol Microcirc. 2006; 34:265-71.
- Udomsawaengsup S, Pattana-arun J, Tansatit T, Pungpapong SU, Navicharn P, Sirichindakul B, et al. Minimally invasive surgery training in soft cadaver (MIST-SC). J Med Assoc Thai. 2005; 88(Suppl 4):S189-94.

Proceedings articles

Bunnag SC. Microcirculation, endothelial cell injury and pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Proceedings of the third Asian Congress for Microcirculation; 1997 Oct 23-25; Bangkok, Thailand. Bolonga: Monduzzi; 1998. p. 27-32.

Electronic journal articles

Bos R. Health impact assessment and health promotion. Bull World Health Organ [on line]. 2006 [cited 2007 Feb 12]; 84(11):914-5, Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v84n11/v84n11a19.pdf>

การเขียนเอกสารอ้างอิงในส่วนของผู้แต่งให้ระบุได้จำนวนสูงสุด 6 ชื่อแรก ส่วนที่เหลือให้ใช้เป็น et al. โดยการใช้อักษรย่อควรใช้ตาม Index Medicus ในกรณีของ articles in preparation or articles submitted for publication, unpublished observations, personal communications และอื่นๆ นั้นไม่ควรรวมอยู่ในส่วนของเอกสารอ้างอิง แต่หากมีการอ้างอิงถึงให้ระบุไว้ในต้นฉบับเลย ดังเช่น (P. Futrakul, personal communication) อีกทั้งการได้รับอนุญาตเมื่อมีการอ้างถึงข้อมูลที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ประพันธ์

ต้นฉบับที่ได้รับการตรวจโดย reviewer แล้ว จะถูกส่งให้แก่ผู้ประพันธ์หลักเพื่อรับทราบและอาจทำการแก้ไขตามคำแนะนำ เมื่อผู้ประพันธ์หลักได้ทำการตรวจสอบและแก้ไขแล้วควรส่งกลับสำนักบรรณาธิการภายใน 30 วันทำการทาง e-mail

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ประยุทธ์ โรจน์พรประดิษฐ์

วัน/เดือน/ปีเกิด 6 ตุลาคม 2493

สถานที่เกิด กรุงเทพมหานคร

สถานภาพสมรส โสด

การศึกษา

2516 วิทยาศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2519 แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2522 ประกาศนียบัตรชั้นสูง รังสีวิทยาทั่วไป จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2524 วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2533 - Clinical Research Fellow

- Christie Hospital, Manchester, UK

- Cookridge Hospital, Leeds, UK

ประวัติรับราชการ

2519-2521 แพทย์ กองกุมารเวช โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า

2524-2538 อาจารย์ สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2538-2552 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1 กันยายน 2541 ถึง 30 กันยายน 2552 หัวหน้าสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตำแหน่งปัจจุบัน

1 ตุลาคม 2552 ถึงปัจจุบัน แพทย์ part time สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) I : คุณสมบัติทางฟิสิกส์และชีวรังสี

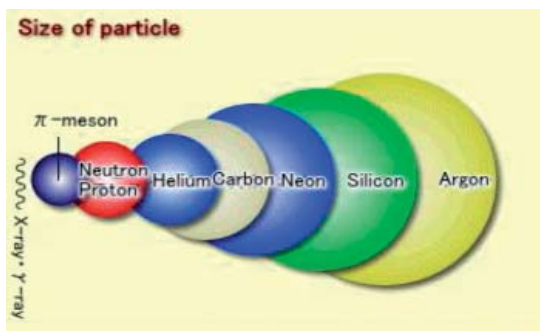
พญ. ศิริกัญญา จงสกียธรรม

รศ. นพ. ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลวัดในสถ

รังสีชนิดแตกตัว (ionizing radiations) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. รังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Electromagnetic radiations) ซึ่งได้แก่ รังสีเอ็กซ์ (X-rays) และรังสีแกมมา (Gamma-rays)
2. อนุภาครังสี (Particulate radiations) ซึ่งได้แก่ อิเลคตรอน (Electrons), โปรตอน (protons), อนุภาคแอลฟา (alpha particles), นิวตรอน (Neutrons), อนุภาคหนักที่มีประจุ (heavy charged particles) เช่น ฮีเลียม (Helium), คาร์บอน (Carbon), นีออน (Neon) เป็นต้น (รูปที่ 1)



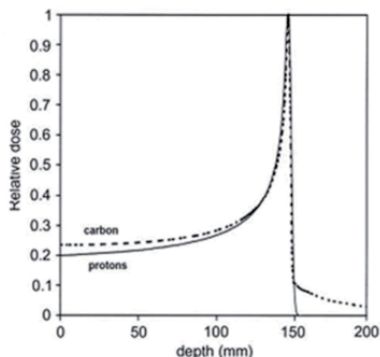
รูปที่ 1 แสดงรังสีชนิดต่างๆ⁽¹⁾

การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) เช่น โปรตอน หรือไอออนหนัก เช่น คาร์บอนซึ่งมีคุณสมบัติทางฟิสิกส์และชีวรังสีแตกต่างจากรังสีโฟตอนที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากการกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution) ที่ดีกว่าการใช้รังสีโฟตอน และคุณสมบัติทางชีวรังสีต่างกัน

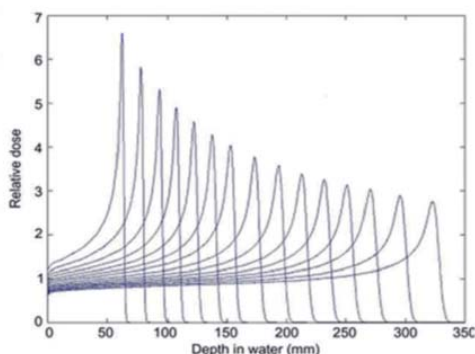
คุณสมบัติทางฟิสิกส์ (Physical basis)

ความลึกของการทะลุทะลวง (depths of penetration) ของรังสีลำอนุภาคขึ้นกับพลังงานตั้งต้นของลำรังสี (initial energy of the beams) ความหนาแน่นและเลขอะตอม (density and atomic composition) ของเนื้อเยื่อที่รังสีผ่าน สิ่งสำคัญที่ทำให้ลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนมีการกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution) ดีกว่ารังสีโฟตอน คือเมื่อลำรังสีผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อถึงระดับหนึ่ง ปริมาณรังสีก็จะลดลงเฉียบพลัน (steep dose) ทำให้เกิดเป็นกราฟที่เป็นลักษณะหัวแหลมและแคบ เรียกคุณสมบัตินี้ว่า แบริกพีค (Bragg peak)⁽²⁾ รูปที่ 2 แสดงถึง ปริมาณรังสีที่ระดับความลึกต่างๆ ส่วนที่ต่างกันของกราฟของลำอนุภาคโปรตอนกับลำอนุภาคคาร์บอน คือ ส่วนปลายของกราฟลำอนุภาคคาร์บอนจะมีช่วงปลายของกราฟที่ยังมีปริมาณรังสีระดับต่ำอยู่แล้วค่อยๆลดลง ที่เรียกกันว่า fragmentation tail⁽³⁾ ที่ระดับความลึกที่มากขึ้น ความกว้างของส่วนที่เป็น

Bragg peak จะกว้างขึ้นและความสูงจะลดลง (ปริมาณรังสีลดลง) ดังรูปที่ 3



รูปที่ 2 แสดงถึงปริมาณรังสีของลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนที่ระดับความลึกต่างๆ



รูปที่ 3 แสดงปริมาณรังสีที่ความลึกต่างๆ

การสร้างลำรังสีจากโปรตอนและคาร์บอน

สามารถทำได้ 2 วิธี คือ

1. Passive-beam shaping

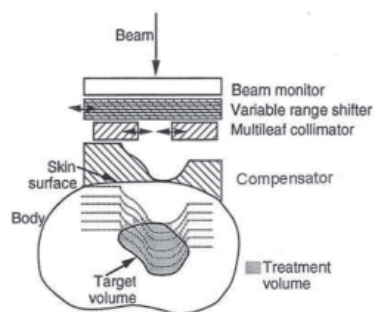
เป็นวิธีแรกที่ถูกคิดค้นขึ้น และมีการใช้อย่างแพร่หลาย วิธีการคือ ใช้ degrader มาปรับลำรังสีที่มีพลังงานเดียว (monoenergetic beam) ตัวกรองได้แก่ ล้อหมุนที่มีความหนาต่างๆ กัน (rotating wheel) หรือ จานกรองที่มีร่อง (wobbling plate with wedge shaped engravings (ridge filter)) เพื่อให้ได้ depth dose ที่ต้องการ และใช้คอลลิเมเตอร์ (collimator) เพื่อทำให้ได้ขอบลำรังสีเป็นรูปร่างที่ต้องการ ขั้นตอนต่อไปใช้คอมเพนเซเตอร์ (compensator) เพื่อปรับแก้

tissue inhomogeneity และความโค้งเว้าที่ผิวของคนไข้ (รูปที่ 4)

ข้อเสียของ Passive-beam shaping คือ

1. กำหนด depth dose ได้ที่ distal edge ไม่สามารถกำหนด depth dose ได้ที่ proximal edge ของบริเวณที่จะให้รังสี (target) ได้ทำให้เกิดบริเวณที่มีรังสีมากที่บริเวณหน้าต่อ target ได้ โดยเฉพาะบริเวณขอบของลำรังสี

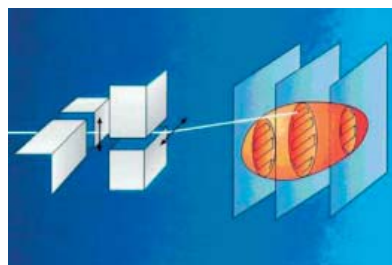
2. เกิดปฏิกิริยาระหว่างลำรังสีกับนิวเคลียสของ beam modifier ทำให้เกิด nuclear fragment (รวมถึงนิวตรอน) ทำให้เกิดการเพิ่ม Biological Effective Dose ที่บริเวณขาเข้า (entrance region) ของลำรังสีได้



รูปที่ 4 แสดงการสร้างลำรังสีแบบ Passive-beam shaping

2. Active-beam shaping

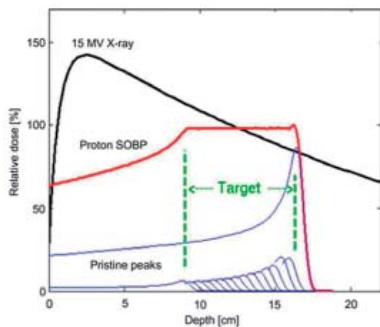
ใช้แม่เหล็ก 2 ขั้ว (2 magnetic dipole) ส่งพลังงานไปยังลำรังสี เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีที่จุดต่างๆ ใน target ตามต้องการซึ่งวิธีนี้สามารถกำหนดปริมาณรังสีได้ทุกจุด ทั้ง 3 มิติในบริเวณที่มีความลึกต่างๆ กันโดยไม่ต้องใช้คอลลิเมเตอร์ (collimator) หรือ คอมเพนเซเตอร์ (compensator)⁽⁴⁾ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แสดงการสร้างลำรังสีแบบ Active-beam shaping

Spread-Out Bragg Peak (SOBP)

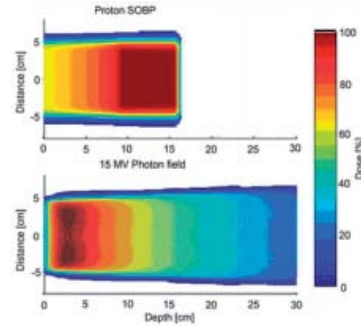
การที่จะได้ปริมาณรังสีที่เท่ากัน (uniform dose; $\pm 1\%$) ครอบคลุมบริเวณที่ต้องการโดยใช้ Bragg peak ของลำอนุภาคโปรตอนมาเรียงซ้อนต่อกัน (array) ดังรูปที่ 6 ซึ่งช่องระหว่าง Bragg peak ของลำอนุภาคโปรตอนมักจะอยู่ในช่วง 2-5 มิลลิเมตร จากรูปที่ 3 จะเห็นได้ว่าส่วนปลายของกราฟปริมาณรังสีของลำอนุภาคโปรตอนนั้นใกล้เคียงปริมาณรังสีที่ลดลงเข้าไปใกล้ศูนย์อย่างรวดเร็ว Lomax และคณะได้คำนวณพบว่าปริมาณรังสีรวมที่ร่างกายได้รับจากลำอนุภาคโปรตอนนั้น เป็นเพียงครึ่งหนึ่งของปริมาณรังสีเอกซ์แบบ ปรับความเข้ม (intensity modulated X-ray therapy [IMXT])⁽⁵⁾ แต่สำหรับลำอนุภาคคาร์บอนนั้นลำรังสีมีการกระจายตัว (straggle) น้อยกว่าจึงต้องอาศัยตัวกรอง (ridge filters) เพื่อให้สร้างเป็นเหมือน Bragg peak ที่เรียงกัน และทำให้เกิดเสมือนมีช่องว่างแคบๆ ระหว่าง Bragg peak⁽⁶⁾ และการสร้าง SOBP ของลำอนุภาคคาร์บอนยังต้องใช้ขั้นตอนที่ซับซ้อนกว่าลำอนุภาคโปรตอนเนื่องจากลำอนุภาคคาร์บอนมี Relative Biological Effectiveness (RBE) ที่แปรผันมากกว่าลำอนุภาคโปรตอน



รูปที่ 6 แสดงการเรียงซ้อนกันของ Bragg peak ของลำอนุภาคโปรตอนเพื่อให้ได้ปริมาณรังสีที่เท่ากัน (Uniform dose) ครอบคลุมบริเวณที่ต้องการ และกราฟของรังสีโฟตอน 15 MV

Fragmentation tails

สิ่งที่แตกต่างระหว่างลำอนุภาคโปรตอนและลำอนุภาคคาร์บอนคือ ปริมาณรังสีส่วนปลายหางของคาร์บอน (Fragmentation tails) เกิดจากปฏิกิริยาที่ทำกับอะตอมของตัวกลาง รังสีส่วนปลายหางของคาร์บอนประกอบด้วย



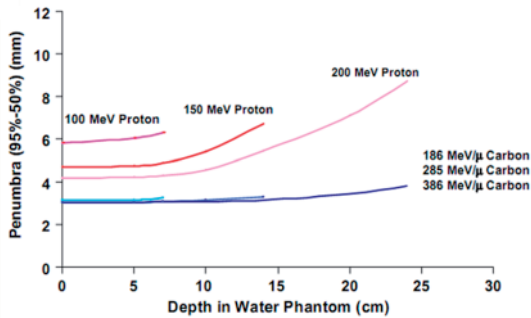
รูปที่ 7 แสดงภาพตัดขวาง (Cross section) ของปริมาณรังสีและความลึกของลำอนุภาคโปรตอนและรังสีโฟตอน

ไอออนพลังงานต่ำถึงปานกลางซึ่งประกอบด้วย โบรอน, เบริลเลียม, ลิเทียม, ฮีเลียมกับโปรตอน (Boron, Beryllium, Lithium, Helium with protons) เป็นส่วนมาก^(7, 8) บริเวณส่วนหางนี้มีปริมาณรังสีทางกายภาพต่ำ (low physical dose), RBE ค่อนข้างสูง (relatively high RBE) และมี BED ต่ำ (low biologically effective dose) อย่างไรก็ตาม มีผู้ศึกษาว่าแม้ปริมาณรังสีส่วนปลายจะไม่มากแต่ควรแสดงการคำนวณในการวางแผนการรักษา เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดจุดที่มีปริมาณรังสีเข้มข้น (hot spot)^(9, 10) สำหรับลำอนุภาคโปรตอนแม้ปริมาณรังสีลดลงเข้าไปใกล้ศูนย์อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามยังมีปริมาณรังสีเล็กน้อยที่เกิดจากนิวตรอน (secondary neutrons) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาตลอดทางที่ลำรังสีผ่านตัวกลาง Wroe และคณะพบว่าปริมาณรังสีที่ระยะทาง 2-13 ซม. หลังจากขอบของรังสี (distal edge) นั้นมีปริมาณรังสีอยู่ในช่วง $2-0.6 \times 10^{-3} \text{ mSv/Gy}$ ⁽¹¹⁾

เงามัว (Penumbra)

เงามัว คือ ความกว้างของแถบรังสีที่ขอบของลำรังสีซึ่งมีปริมาณรังสีลดลงเหลือ 80-20% ของปริมาณรังสีที่กำหนด เกิดจากการกระเจิงของลำรังสีผ่านคอลลิเมเตอร์ (collimator) ซึ่งจะเกิดเงามัวมากขึ้นกับ ความลึก, ระบบในการออกแบบลำรังสีของเครื่อง, ช่องว่างของอากาศระหว่างคอมเพนเซเตอร์กับผิวลำตัว (air gap between the compensator and body surface)

ระหว่างลำอนุภาคคาร์บอนกับลำอนุภาคโปรตอนนั้น ลำอนุภาคคาร์บอนจะมีเงามัวน้อยกว่า (รูปที่ 7) เหตุที่ลำอนุภาคคาร์บอนมีเงามัวน้อยกว่าเป็นเพราะ⁽¹⁾ คาร์บอนมี



รูปที่ 8 เงามัวที่เกิดจากลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอน

ประจุที่มากกว่า 6 ประจุ⁽²⁾ คาร์บอนมีมวลที่มากกว่า⁽³⁾ คาร์บอนต้องการพลังงานต่อนิวคลีตรอนมากกว่า โปรตอน ประมาณ 2 เท่า ในระยะทางที่เท่ากันเนื้อเยื่อ และจำนวน ประจุทำให้เกิดการกระเจิง (multiple Coulomb scattering) นั้นมีน้อยกว่าโปรตอน 4 เท่า อย่างไรก็ตาม ลำอนุภาค โปรตอนระบบใหม่ๆ ก็ลดเงามัวลงได้ โดย Safai และ Pedroni ที่ Paul Scherrer Institute (PSI) สามารถที่จะออกแบบลำอนุภาคที่แคบมาก (very narrow pencil beams) ได้ทั้งโปรตอนพลังงานต่ำและสูง⁽⁶⁾

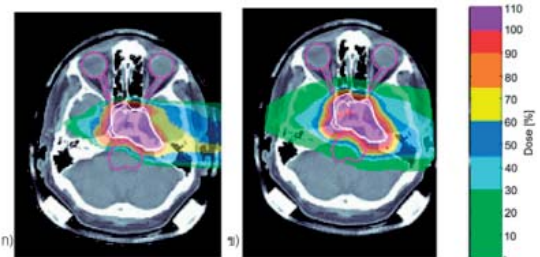
Dose lateral to the penumbra

ปริมาณรังสีรวมทั้งร่างกายของลำรังสีแบบ passively scattered beams มาจากการสะท้อน/กระเจิงตั้งแต่หัว เครื่อง ในขณะที่ปริมาณรังสีรวมทั้งร่างกายจากลำรังสีแบบ pencil beam เกิดจากการสะท้อน/กระเจิงภายในร่างกาย^(12, 13, 14) ซึ่งปริมาณรังสีที่ขอบจากเงามัวจากการสแกนแบบ active นั้นต่ำกว่าการสแกนแบบ passive⁽¹⁵⁾ ปริมาณรังสี นิวตรอนที่เกิดจากการสแกนแบบ passive ของลำอนุภาค คาร์บอนนั้น ที่ชิบะ (Chiba) ค่า scattered ของลำอนุภาค คาร์บอนที่ 50 เซนติเมตร มีค่าประมาณ 0.2 mSv per Gy ซึ่งมีค่าต่ำกว่าของโปรตอน⁽¹⁶⁾

Heterodensities

ความหนาแน่นและเลขอะตอมของเนื้อเยื่อที่ลำรังสี ผ่านเป็นปัจจัยที่กำหนดความลึกที่รังสีจะทะลุผ่านไปได้ เช่น กระดูกมีความหนาแน่นมาก รังสีจะผ่านได้ระยะทาง (physical range) สั้น ส่วนเนื้อเยื่อที่เป็นโพรงอากาศ รังสีจะ ผ่านได้ระยะทาง (physical range) ยาวการคำนวณเพื่อ

แก้ไขความคลาดเคลื่อนสำหรับลำรังสีที่ต้องผ่านไปใน เนื้อเยื่อที่มีความหนาแน่นไม่เท่ากัน ลำอนุภาคโปรตอนจะ มีการเพิ่มขอบด้านไกลและใกล้ (margin) ของ PTV โดยส่วน ที่เพิ่มคิดเป็น 3% จากขอบด้านไกลและใกล้ของก้อน (3% of the depth to the distal and proximal edges of the target) อย่างไรก็ตาม ในบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงความ หนาแน่นที่ต่างกันมาก เช่น โพรงไซนัส ต้องให้ความระมัด ระวังเป็นพิเศษในการวางแผนการรักษา⁽¹⁷⁾



รูปที่ 9 ก) แสดงปริมาณรังสีของแผนการรักษาที่คำนวณโดยใช้ลำ อนุภาคคาร์บอน ข) แสดงปริมาณรังสีของแผนการรักษาที่คำนวณ โดยใช้ลำอนุภาคโปรตอน

มีการเปรียบเทียบการวางแผนการรักษาโดยใช้ ลำอนุภาคคาร์บอนเทียบกับลำอนุภาคโปรตอนในคนไข้คน เดียวกันจากสองสถาบันโดย O. Jaekel แห่ง DFKZ วางแผน การรักษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนและ A. Trifimov จาก MGH วางแผนการรักษาโดยใช้ลำอนุภาคโปรตอน (actively scanned proton beams) จากรูปที่ 9 จะเห็นว่าเนื้อเยื่อปกติ ที่ได้รับรังสีปริมาณน้อยๆ จากการวางแผนโดยใช้ลำอนุภาค คาร์บอนนั้นดีกว่าโปรตอน แต่ปริมาณรังสีครอบคลุมบริเวณ เนื้อเยื่อเป้าหมายที่ต้องการทำการรักษาไม่แตกต่างกัน

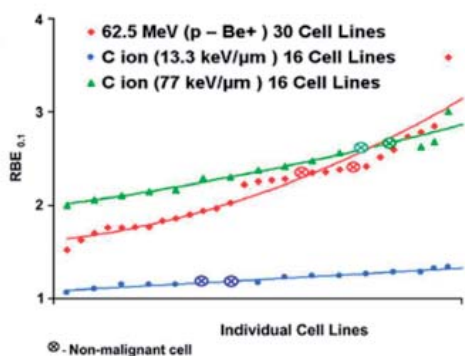
คุณสมบัติทางชีวรังสี (Radiation biological factors)

The International Commission on Radiological Units and Measurements (ICRU) ได้ให้ความหมายของ Linear Energy Transfer (LET) หมายถึง ค่าพลังงานเฉลี่ย ที่เกิดจากรังสีผ่านไปในตัวกลาง (dE) ทางดวาระยะทาง (dl) มีหน่วย เป็น keV / μ m โดยค่าพลังงานเฉลี่ยที่เกิดจากรังสี ผ่านไปในตัวกลาง LET เป็นตัวบ่งถึงคุณภาพของรังสีชนิด

ต่างๆ และส่งผลถึงค่า Relative Biological Effectiveness (RBE) ของรังสีชนิดนั้นๆ โดยทั่วไปค่า RBE เพิ่มขึ้นเมื่อค่า LET เพิ่มขึ้นประมาณ 100keV/μm เมื่อค่า LET เพิ่มขึ้นมากกว่านี้ค่า RBE จะเริ่มลด เนื่องจากพลังงานที่สะสมมีมากเกินไปจนทำให้เกิดผลทางชีวภาพ (overkill)⁽¹⁸⁾

โปรตอนมีค่า Linear Energy Transfer (LET) ค่อนข้างต่ำ ICRU ได้กำหนดค่า Relative Biological Effectiveness (RBE) ของโปรตอนเท่ากับ 1.10 ส่วนคาร์บอนนั้นมีค่า LET ที่แปรผัน (vary) ส่งผลถึงค่า RBE ด้วยเช่นกัน

มีสมมติฐานว่าเซลล์เนื้องอกมี RBE ที่สูงกว่าเซลล์ปกติ ซึ่งได้มีการศึกษาของ Warenus⁽¹⁹⁾ และคณะ, Suzuki⁽²⁰⁾ และคณะ, Ando⁽²¹⁾ และคณะในเรื่องนี้พบว่าไม่มีความแตกต่างของ RBE ระหว่างเซลล์เนื้องอกและเซลล์ปกติ เมื่อได้รับการฉายรังสีภายใต้สภาวะ (metabolic condition) เดียวกัน ภายนอกสิ่งมีชีวิต (invitro) (รูปที่ 10)

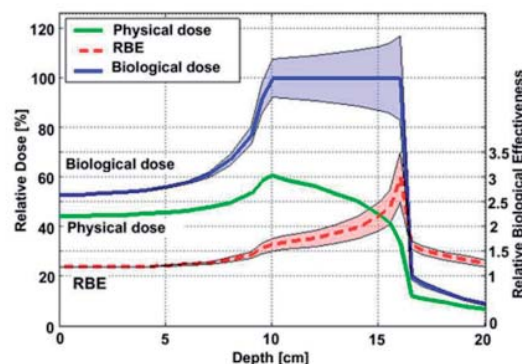


รูปที่ 10 RBE ของเซลล์เนื้องอกและเซลล์ปกติเมื่อฉายรังสีด้วยนิวตรอนพลังงาน 62.5 MeV และ คาร์บอน 13.3 และ 77 keV/μm

ในการทดลองภายนอกสิ่งมีชีวิต (in vitro) ลำอนุภาคซึ่งมีค่า LET สูง เพิ่ม α แต่ไม่ได้เพิ่ม β และลำอนุภาคซึ่งมีค่า LET สูง ลดการผันแปร (variation) ของ α ไม่ได้ลดการผันแปร (variation) ของ β และแม้ว่าค่า α เพิ่มขึ้นก็ไม่ได้ส่งผล (correlate) โดยตรงกับ RBE ในการทดลองภายในสิ่งมีชีวิต (in vivo) ลำอนุภาคซึ่งมีค่า LET สูง เพิ่ม α แต่สำหรับค่า β นั้น การเพิ่มขึ้นของค่า β ขึ้นอยู่กับชนิดของเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ กัน และยังขึ้นกับขนาดของปริมาณรังสีที่ให้ในแต่ละครั้งอีกด้วย (dose fractionation)^(22, 23)

การออกแบบลำรังสีคาร์บอน

เนื่องจากลำอนุภาคคาร์บอนมีค่า RBE ที่แปรผัน (vary) ดังแถบที่กราฟ RBE ในรูปที่ 11 ดังนั้นสิ่งที่มีผลในการออกแบบลำรังสีคาร์บอน คือ physical dose (Gy), RBE และ biological dose หน่วย Gy (RBE) ในการที่จะได้ปริมาณรังสีที่เท่ากันตลอดช่วง SOBP นั้น physical dose จะต้องเพิ่มเมื่อ RBE ลด และ physical dose จะต้องลดเมื่อ RBE เพิ่มขึ้นจะเห็นว่าที่ช่วงปลายของส่วนที่เป็น Bragg peak จะพบว่า เมื่อ RBE มีค่าต่างกันเพียง 0.5 (ระหว่าง 3 กับ 3.5) ค่าของ biological dose หน่วย Gy(RBE) ที่ผู้ป่วยได้รับต่างกันถึง 16%

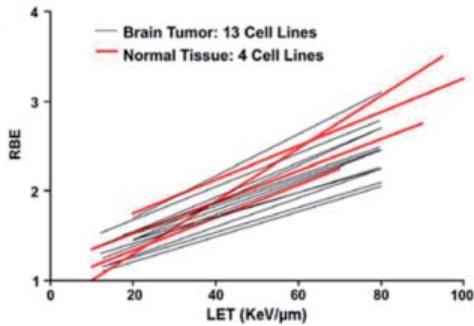


รูปที่ 11 แสดงกราฟของ physical dose (Gy), RBE และ biological dose ใน Gy (RBE) แถบกว้างที่กราฟแสดงถึงค่าที่เป็นช่วง (แปรผัน) ของ RBE และ biological dose

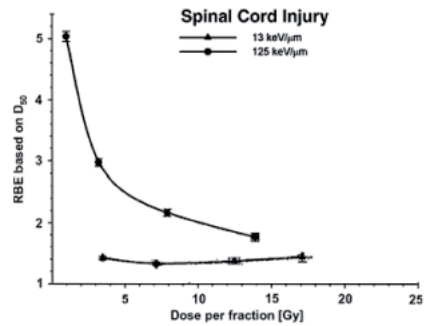
อย่างไรก็ตาม ในการหาค่า RBE ที่ถูกต้องนั้นค่อนข้างซับซ้อน เพราะขึ้นกับ ค่า LET, ปริมาณรังสี, ชนิดของเนื้อเยื่อ, จำนวนครั้งของการฉาย (fractionation), ความเข้มข้นของออกซิเจน (pO₂), ระยะของเซลล์ในวงจรชีวิตของเซลล์

RBE vs LET

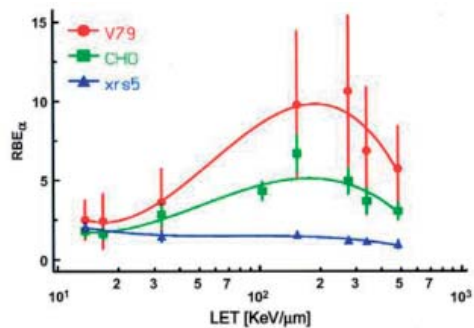
RBE มักมีแนวโน้มเพิ่มเมื่อ LET เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะช่วง LET 40–100–150 keV/μm ของลำอนุภาคคาร์บอน อย่างไรก็ตามผลของ LET ต่อ RBE แปรผันในแต่ละชนิดของเซลล์ (รูปที่ 12 และ 13) นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของค่า LET และ RBE จะเปลี่ยนแปลงมากในช่วง 10 มิลลิเมตรสุดท้ายของระยะทางของลำอนุภาค (particle range)^(24, 25)



รูปที่ 12 ค่า RBE และ LET ของล้าอนุภาคคาร์บอนที่ต่างกัน
ในเซลล์ชนิดต่างๆ กัน



รูปที่ 14 แสดงค่า RBE ของ D50 และ ปริมาณรังสีต่อครั้ง
ล้าอนุภาคคาร์บอน



รูปที่ 13 RBE ของเซลล์ชนิดต่างๆ (V79, CHO และ xrs5) ที่ได้รับ
รังสีคาร์บอน 270 MeV

RBE และ ปริมาณรังสีต่อครั้ง

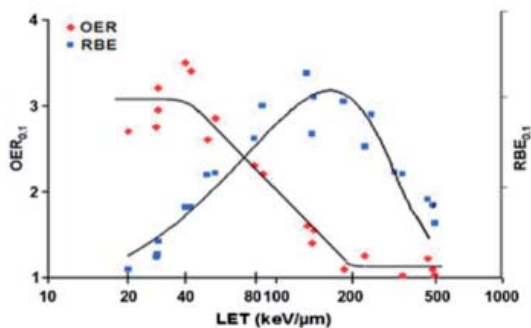
การศึกษาของ Karger และคณะทำการศึกษา การบาดเจ็บของไขสันหลังในการฉายรังสีที่ไขสันหลังหนู (female Sprague Dawley rats) 346 ตัว โดยการฉายรังสีในหนู 1, 2, 6 หรือ 18 ครั้ง (fractions) และติดตามดูผลที่ 300 วัน โดยใช้ล้าอนุภาคคาร์บอนที่มี LET 13 keV/μm และ 125 keV/μm พบว่าที่ปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดอัมพาตครึ่งหนึ่ง (D50) สำหรับล้าอนุภาคคาร์บอน 125 keV/μm นั้น ค่า RBE สำหรับการบาดเจ็บของไขสันหลัง (spinal cord injury) เพิ่มขึ้นจาก 1.8-5 เมื่อปริมาณรังสีลดลงจาก 13.9-0.98 Gy/fraction และค่า RBE เพิ่มขึ้นค่อนข้างชันเมื่อปริมาณรังสีลดลงน้อยกว่า 3 Gy แต่สำหรับล้าอนุภาคคาร์บอนที่มีค่า LET ที่ต่ำกว่า คือมีค่า LET เท่ากับ 13 keV/μm ค่า RBE ไม่ได้เพิ่มขึ้นตาม⁽²⁶⁾ (รูปที่ 14)

การศึกษาลักษณะคล้ายกันของ Robbins และคณะ ศึกษาโดยการฉายรังสีไปที่ไตของหนูเพศเมีย 111 ตัว โดย

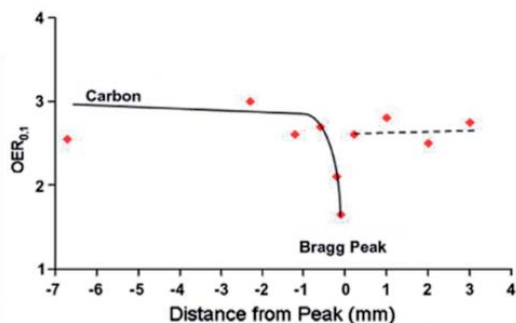
ใช้รังสีนิวตรอน 42 MeV หรือรังสีเอกซ์ 250 kVp ฉาย 1, 6, 12 หรือ 30 fractions ในระยะเวลา 1 ถึง 39 วัน พบว่าค่า RBE เพิ่มขึ้นจาก 1.2 ถึง 4.6 เมื่อปริมาณรังสีต่อครั้งลดลงจาก 7 ถึง 1.3 Gy⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของ Koike และคณะ ทำการศึกษาในเนื้อเยื่อชนิด fibrosarcoma ในหนู พบว่าค่า RBE มีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ กันตามพลังงานของคาร์บอน คือ เมื่อพลังงานของคาร์บอนมีค่า 14-20 keV/μm ค่า RBE จะเท่ากับ 1.4 โดยไม่ขึ้นกับจำนวนครั้งของการฉายรังสี เมื่อพลังงานของคาร์บอนมีค่า 44 keV/μm ค่า RBE จะเพิ่มขึ้นจาก 1.8 เป็น 2.3 เมื่อจำนวนครั้งของการฉายแสงเพิ่มขึ้นจาก 1 ถึง 4 ครั้ง และที่พลังงานของคาร์บอนมีค่า 74 keV/μm ค่า RBE จะเพิ่มขึ้นจาก 2.4 เป็น 3.0 เมื่อจำนวนครั้งของการฉายแสงเพิ่มขึ้นจาก 1 ถึง 4 ครั้ง แต่เมื่อเพิ่มจำนวนครั้งของการฉายแสงจาก 4 เป็น 6 ครั้ง ค่า RBE ไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁽²⁸⁾

RBE vs OER

ความไวของเนื้อเยื่อต่อรังสีที่มีค่า LET ต่ำ นั้นขึ้นกับค่าความดันของออกซิเจน (pO₂) จาก <1 mm Hg ถึง 25 mm Hg ทำให้อัตราส่วนของปริมาณรังสีที่มีผลต่อเนื้อเยื่อเท่ากัน ภายใต้สภาวะที่มีออกซิเจนต่ำมีค่าเป็น 2.5-3 เท่า⁽²⁴⁾ การศึกษาของ Furusawa และคณะ ศึกษาค่า OER และ LET ในเซลล์ต่อมน้ำลายของมนุษย์ ในห้องทดลอง พบว่าค่า OER ของรังสีที่มี LET สูงจะลดลง ดังรูปที่ 15 ค่า RBE เพิ่มขึ้นไปกับค่า LET จนกราฟทั้งสองตัดกันที่ค่า RBE ประมาณ 2.3 และค่า LET ประมาณ 70⁽²⁵⁾



รูปที่ 15 แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง LET, OER และ RBE



รูปที่ 16 แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง OER และระยะห่างจาก Bragg peak

Blakely และคณะแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า OER ของลำอนุภาคคาร์บอนต่อเซลล์ไตของมนุษย์ชนิด T-1 (T-1 human kidney cells) โดยค่า OER ลดลงอย่างมากในช่วง 1 เซนติเมตรของ Bragg peak และค่า OER เพิ่มขึ้นใกล้ปกติในช่วงหางของกราฟ (fragmentation tail) ดังรูปที่ 16 และที่จุดกึ่งกลางของ SOBP (mid-SOBP) ที่มีความกว้าง 6-12 เซนติเมตร ค่า OER จะมีค่าประมาณ 2.2⁽⁹⁾

RBE และระยะวงจรชีวิตของเซลล์

สำหรับรังสีเอกซ์นั้น ระยะวงจรชีวิตของเซลล์ที่ไวต่อรังสีคือ ระยะ late G2 และ M ส่วนระยะที่ดื้อต่อรังสีคือ ระยะ S แต่ในลำอนุภาคคาร์บอน มีคุณสมบัติที่มี LET สูง ตลอดช่วง SOBP ระยะวงจรชีวิตของเซลล์จึงไม่มีความทนต่อการตอบสนองต่อรังสีคาร์บอน^(29, 30)

เอกสารอ้างอิง

1. hibmc.shingu.hyogo.jp [Internet]. Hyogo, Japan: Hyogo Ion Beam Medical Center; c 2008. Available from: <http://www.hibmc.shingu.hyogo.jp/english/ionbeam.html>
2. Brown A, Suit H. The centenary of the discovery of the Bragg peak. *Radiother Oncol* 2004;73:265–8.
3. Pshenichnov I, Mishustin I, Greiner W. Neutrons from fragmentation of light nuclei in tissue like media: a study with the GEANT4 toolkit. *Phys Med Biol* 2005;50:5493–507.
4. Daniela S, Oliver J, Wolfgang S. Radiation Therapy With Charged Particles. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:249-59.
5. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier P, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51:257–71.
6. Herman S, Thomas D, Saveli G, Harald P, Ben C, Leo G, et al. Proton vs. carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiother Oncol* 2010;95:3-22.
7. Endo S, Takada M, Onizuka Y, Tanaka K, Maeda N, Ishikawa M, et al. Microdosimetric evaluation of secondary particles in a phantom produced by carbon 290 MeV/nucleon ions at HIMAC. *J Radiat Res* 2007;48:397–406.

8. Haettner E, Iwase H, Schardt D. Experimental fragmentation studies with ¹²C therapy beams. *Radiat Prot Dosimetry* 2006;122:485–7.
9. Blakely EA, Tobias CA, Yang TC, Smith KC, Lyman JT. Inactivation of human kidney cells by high-energy mono-energetic heavy ion beams. *Radiat Res* 1979;80:122–60.
10. Kanai T, Endo M, Minohara S, Miyahara N, Koyama-Ito H, Tomura H, et al. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy ion radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;44:201–10.
11. Wroe A, Clasio B, Kooy H, Flanz J, Schulte R, Rosenfeld A. Out-of field dose equivalents delivered by passively scattered therapeutic proton beams for clinically relevant field configurations. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;71:306–13.
12. Wroe A, Rosenfeld A, Schulte R. Out-of field dose equivalents delivered by proton therapy of prostate cancer. *Med Phys* 2007;34:3449–56.
13. Mesoloras G, Sandison GA, Stewart RD, Farr JB, Hsi WC. Neutron scattered dose equivalent to a fetus from proton radiotherapy of the mother. *Med Phys* 2006;33:2479–90.
14. Yonai S, Matsufuji N, Kanai T, Matsui Y, Matsushita K, Yamashita H, et al. Measurement of neutron ambient dose equivalent in passive carbon-ion and proton radiotherapies. *Med Phys* 2008;35:4782–92.
15. Schneider U, Agosteo S, Pedroni E, Besserer J. Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:244–51.
16. Tsujii H, Minohara S, Noda K. Heavy particle radiation therapy: system design and application. *Reviews of Accelerator Science and Technology* 2009;2:93–110.
17. Weber U, Kraft G. Comparison of carbon ions vs protons. *He Cancer J* 2009;15:325–32.
18. International Atomic Energy Agency. *Radiation Biology: A Handbook For Teachers and Students*. Training Course Series No. 42. Austria: International Atomic Energy Agency Vienna International Centre; 2010. Available from: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TCS-42_web.pdf
19. Warenius H, Britten RA, Peacock JH. The relative cellular radiosensitivity of 30 human in vitro cell lines of different histological type to high LET 62.5 MeV (p→Be⁺) fast neutrons and 4 MeV photons. *Radiother Oncol* 1994;30:83–9.
20. Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T, Ando K. Relative biological effectiveness for cell killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon ion beams. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;48:241–50.
21. Ando K, Kase Y. Biological characteristics of carbon-ion therapy. *Int J Radiat Biol* 2009;85:715–28.
22. Ando K, Koike S, Uzawa A, Takai N, Fukawa T, Furusawa Y, et al. Biological gain of carbon-ion radiotherapy for the early response of tumor growth delay and against early response of skin reaction in mice. *J Radiat Res* 2005;46:51–7.
23. Ando K, Yoshida Y. Tissue- and LET- dependent effects of hypofractionated carbon-ion beams. 49th Annual Meeting of the Particle Therapy Co-Operative Group; 2010 May 18; Makuhari Messe, Japan. Available from: http://ptcog.web.psi.ch/PTCOG49/presentationsEW/18-1-4Rev_Hypofrac.pdf

24. Weyrather WK, Ritter S, Scholz M, Kraft G. RBE for carbon track-segmented irradiation in cell lines of differing repair capacity. *Int J Radiat Biol* 1999;75:1357–64.
25. Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H, et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C -, and ^{20}Ne -ion beams. *Radiat Res* 2000;154:485–96.
26. Karger CP, Peschke P, Sanchez-Brandelik R, Scholz M, Debus J. Radiation tolerance of the rat spinal cord after 6 and 18 fractions of photons and carbon ions: experimental results and clinical implications. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66:1488–97.
27. Robbins ME, Barnes DW, Campling D, Hopewell JW, Knowles JF, Sansom JM, et al. The relative biological effectiveness of fractionated doses of fast neutrons (42 MeVd—Be), for normal tissues in the pig. IV. Effects on renal function. *Br J Radiol* 1991;64:823–30.
28. Koike S, Ando K, Oohira C, Fukawa T, Lee R, Takai N, et al. Relative biological effectiveness of 290 MeV/u carbon ions for the growth delay of a radioresistant murine fibrosarcoma. *J Radiat Res* 2002;43:247–55.
29. Hall E, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist*. Sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
30. Raju M. *Heavy particle radiotherapy*. New York: Academic Press, Inc.; 1980.



การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) II :

การศึกษาวิจัยทางคลินิก

พญ. ศิริกัญญา จงสฤษดิ์ธรรม

รศ. นพ. ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลวัฒโนสถ

เนื้องอกระบบประสาท

ในระบบประสาท รังสีรักษามีบทบาททั้งในแง่การรักษาเฉพาะเจาะจง (definitive treatment), การรักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant treatment) และการรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment) การฉายรังสีด้วย โฟตอนยังมีข้อจำกัดเพราะมีอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญรอบๆ ทำให้ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีสูงมากนัก โดยเฉพาะในเด็กมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงในระยะยาวได้มากเนื่องจากเนื้อเยื่อของเด็กไวต่อรังสีมากกว่าเนื้อเยื่อของผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในเรื่องสติปัญญา (neurocognitive function) อีกทั้งเนื้องอกของสมองและระบบประสาทยังเป็นบริเวณผ่าตัดออกหมดได้ยาก และเนื้องอกหลายชนิดก็ต่อรังสีโฟตอน เช่น เนื้องอกชนิด chordoma, chondrosarcoma, olfactory neurogenic tumor, meningioma เป็นต้น ดังนั้นการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคจึงอาจช่วยให้มีโอกาสควบคุมโรคได้มาก

ขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนลง มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างโฟตอนกับโปรตอน พบว่าโปรตอนช่วยลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง (critical structure) และลดปริมาณรังสีรวมได้ (integral dose)⁽¹⁾ ในเนื้องอกชนิด chordoma ได้มีการศึกษาพบว่าผลการรักษาด้วยลำอนุภาคโปรตอนมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงถึง 80%^(2, 3, 4) ในเนื้องอกชนิด meningioma มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงถึง 91.7-100%⁽⁵⁾ สำหรับลำอนุภาคคาร์บอนที่มีข้อได้เปรียบที่คุณสมบัติทางชีวรังสี (radiobiological advantage) มีการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 60.8 GyE/16 fractions มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปีและ 10 ปีถึง 82% โดยปราศจากภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (ตารางที่ 1, 2)

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณรังสี และผลการรักษา ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในเนื้องอกชนิด Low-Intermediate Grade Chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	BED / =2 (Gy)	Local control at years
X	Martin ⁽⁶⁾	10	16; 33 ^a	16		80% at 5
¹ H	Rosenberg ⁽⁷⁾	200	72	1.9	70	99% at 5
				[1.8-2]		
¹ H	Hug ⁽⁸⁾	25	69	1.8	66	75% at 5
¹ H	Ares ⁽⁹⁾	22	68	1.9	66	94% at 5
				[1.8-2]		
¹² C	Schulz-Ertner ⁽¹⁰⁾	54	60	3	75	90% at 4

a Median dose ที่ margin และ maximum dose

X หมายถึง photon, 1H หมายถึง proton, 12C หมายถึง carbon

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราภาวะแทรกซ้อนของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในเนื้องอกชนิด Chordomas และ Low-Intermediate grade Chondrosarcoma ที่ฐานกะโหลกศีรษะและกระดูกต้นคอ

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Median Dose Gy (RBE)	Dose/ Fx(Gy)	BED α/β =2 (Gy)	Local control		Late $\geq$ GIII injury
						5 years	10 years	
X	Debus (a) ⁽¹¹⁾	37	67	1.8	64	50%		3%
	Martin ⁽¹²⁾	18	16 ที่ margin, max 33	1		53%		None
X+ ¹ H	Hug ⁽¹³⁾ (Loma Linda)	33	72	1.8	68	59%		7%
	Terahara ⁽¹⁴⁾	115	69	1.8	66	59%		NA
	Munzenrider and Liebsch ⁽¹⁵⁾ (MGH)	169	66–83			73%	54%	
	Noel ⁽¹⁶⁾	100	67	1.9	65	54% (4 years)		6%
	Igaki ⁽¹⁷⁾ (Tsukuba)	13	72			46%		
	Ares ⁽¹⁸⁾ (PSI)	42	73.5	1.9	72	62%		6%
¹² C	Schulz-Ertner ⁽¹⁹⁾	84	60	3	75	63%		5%
		12	70	3.5	96	100%		
	Hasegawa ⁽²⁰⁾	10	52.8	3.3	70	60%		None
		19	60.8	3.8	88	91%		
	Mizoe ⁽²¹⁾ (NIRS)	39	48–60.8			82%	82%	None

X หมายถึง photon, X+¹H หมายถึง photon และ proton, ¹H หมายถึง proton, ¹²C หมายถึง carbon

มะเร็งศีรษะและคอ

ศีรษะและคอเป็นบริเวณที่มีอวัยวะซับซ้อน โอกาสผ่าตัดออกได้หมดค่อนข้างน้อยและอาจทำให้มีผลกระทบต่อน้ำลาย การทำงานของอวัยวะนั้นๆ รังสีรักษาจึงมีบทบาทมากในรอยโรคบริเวณนี้ รอยโรคมักล้อมรอบไปด้วยอวัยวะข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่ายและยังเป็นอวัยวะที่มีขนาดเล็ก (small volume of critical structure) เช่น ต่อม้ำลาย, เยื่อช่องปาก และยังเป็นอวัยวะที่มีการเรียงตัวแบบอนุกรม (serial) ดังนั้นหากมีจุดใดจุดหนึ่งที่ได้รับรังสีปริมาณมากก็สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ และเซลล์หลายชนิดค่อนข้างดื้อต่อรังสีโฟตอนหรือแม้กระทั่งลำอนุภาคโปรตอนก็ตาม เช่น mucosal malignant

melanoma, bone and soft tissue sarcoma ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่ใช้การฉายรังสีด้วยอนุภาค (ตารางที่ 3, 4, 5, 6) โดยเฉพาะลำอนุภาคคาร์บอนมีทั้งแบบใช้ร่วมกับรังสีโฟตอนและแบบลำอนุภาคคาร์บอนอย่างเดียวการศึกษาของลำอนุภาคโปรตอนส่วนใหญ่จะเป็นการใช้ร่วมกับรังสีโฟตอน

มะเร็งปอด

รังสีรักษามีบทบาทในทุกระยะของมะเร็งปอด ปัจจุบันมีการใช้การฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง และลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีลง (Hypofractionated Stereotactic Body RT; SBRT)(36-39) จากการศึกษาของ RTOG 0236 ที่ทำการศึกษาในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะ T1-T2 N0 M0 ที่มีขนาดก้อนน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ใช้

ตารางที่ 3 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Squamous cell carcinoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	BED (Gy) $\alpha/\beta = 1$	Local control at years	Late $\geq$ GIII injury
¹ H+X	Slater ⁽²²⁾	29 (stage I-II;13)	76	1.7	74	88% at 5	3 Pts.
¹² C	Mizoe ⁽²³⁾	15	57.6 or 64	3.6 or 4.0	70 [65–75]	56% at 5	None

ตารางที่ 4 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Adenoid cystic carcinoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	BED (Gy) $\alpha/\beta = 1$	Local control at years	Late $\geq$ GIII injury
¹ H+X	Pommier ⁽²⁴⁾	23	76	1.6	70	93% at 3	4 Pts.
¹² C + X	Schulz-Ertner ^(25, 26)	29	72	X 1.8Gy x30FxC 3.0Gy x6Fx	72	78% at 4	2 Pts.
X		34	66	1.8	65	25% at 4	2 Pts.
¹² C	Mizoe ⁽²³⁾	90	57.6–64	3.6 or 4.0	70 [65–75]	79% at 5	None

ตารางที่ 5 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Mucosal malignant melanoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	Local control at years	Late $\geq$ GIII injury
C ¹²	Yanagi ⁽²⁷⁾	72	52.8–64	3.3–4	84% at 5	None

รังสีโฟตอนปริมาณ 18 Gy x 3 fractions ในช่วง 1.5-2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การควบคุมโรคเฉพาะที่และ อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เป็น 97.6% และ 55.8% ตาม ลำดับ⁽³⁹⁾ แม้ว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ใกล้เคียงกับ โปรตอน แต่มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนขั้นรุนแรงค่อนข้างมาก (10-27%) สำหรับลำอนุภาคคาร์บอนนั้น ที่ NIRS (National Institute of Radiological Sciences) มีการใช้ respiratory gating และ image guided RT เพื่อลดปริมาณ รังสีที่โดนบริเวณเนื้อปอดปกติ โดยแบ่งการให้ปริมาณรังสี มากน้อยตามตำแหน่งของก้อน ก้อนที่อยู่ตำแหน่งชายปอด (peripheral) ใช้การรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 1, 4 หรือ 9 ครั้ง พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปีของการรักษาแบบ ฉายรังสี 9 ครั้งและ 4 ครั้ง เป็น 95% และ 90% ตามลำดับ

และอัตราการรอดชีวิตแบบเฉพาะโรค (cause specific survival) ที่ 5 ปี ของการฉายรังสีแบบ 9 ครั้งและ 4 ครั้งเป็น 76% และ 62% ตามลำดับ^(40, 41) สำหรับการรักษาด้วย ลำอนุภาคคาร์บอน 1 ครั้งนั้น กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาก่อน ไรรอยโรคที่อยู่ในตำแหน่งส่วนกลางของปอด เลือกใช้ จำนวนครั้งต่อการรักษามากขึ้น ที่ NIRS พบว่าการใช้ 57.6 GyE ใน 9 ครั้ง ในระยะเวลา 3 สัปดาห์ได้ผลรักษาที่น่าพอใจ (ตารางที่ 7)

มะเร็งตับ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี โดยมี เพียง 10-20% ที่สามารถจะผ่าตัดออกได้หมด และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณ 15%⁽⁵⁸⁾ และผู้ป่วยมักมีภาวะ

ตารางที่ 6 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Uveal melanoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	Local control at years	Eye loss ^a due to eye injury (%)
X	Dieckmann ⁽²⁸⁾	133	60	12	98% at 2.9	13
		25	70	14		
¹ H	Gragoudas ^(29, 30)	2069	70	14	95% at 15	8
¹ H	Egger ^(31, 32)	2435	60	15	95% at 10	3 ^b
¹ H	Dendale ⁽³³⁾	1406	60	15	96% at 5	8
¹² C	Tsujii ⁽³⁴⁾	57	70 [60–85]	14	97% at 3	5

a การสูญเสียตาไม่ได้เป็นผลจากรังสีโดยตรงแต่เป็นผลจากการผ่าตัดเอาตาออกจากผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ความดันลูกตาสูง

b อัตราการสูญเสียตาน้อยกว่าผลการศึกษาก่อนหน้าที่ทำในปี 1994–1999⁽³⁵⁾

ดับแข่งร่วมด้วยถึง 85% นอกจากนี้ เนื้อเยื่อตบก็ทนต่อรังสี (tolerance) ได้ไม่มาก สำหรับการฉายรังสีโดยใช้ลำอนุภาคพบว่า ผลจากการรักษาไม่ต่างกันมากนักระหว่างโปรตอนกับคาร์บอน (ตารางที่ 8) เพียงแต่การรักษาด้วยลำอนุภาคโปรตอนจำนวนครั้งของการรักษามักเป็นแบบ conventional fraction ส่วนการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอนจำนวนครั้งของการรักษาเป็นแบบ hypofractionated regimen

มะเร็งต่อมลูกหมาก

มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นเซลล์มะเร็งที่ไม่ไวต่อรังสีเท่าใดนัก มี α/β ต่ำจึงมีการตั้งสมมติฐานว่าการใช้ลำอนุภาคคาร์บอนที่ใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง น่าจะได้ผลดีเนื่องจากคุณสมบัติของลำอนุภาคคาร์บอนที่มี LET สูงมีการศึกษาที่ใช้ลำอนุภาค (ตารางที่ 9) พบว่าผลข้างเคียงต่อลำไส้ใหญ่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีด้วยโฟตอนทั้งแบบ 3DCRT, IMRT และโปรตอน⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾ และรายงานการรักษาของ NIRS พบว่าผลการรักษาของลำอนุภาคคาร์บอนทั้งในแง่ bNED และ อัตราการรอดชีวิตดีกว่าการรักษาด้วยรังสี

โฟตอน ในทุกกลุ่ม^(72, 70, 71) โดยเฉพาะกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk group) โดยในกลุ่มความเสี่ยงสูง อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี จากการรักษาด้วยรังสีโฟตอนร่วมกับฮอร์โมน จาก RTOG meta-analysis เป็น 63%⁽⁷³⁾ ส่วนอัตราการรอด

ชีวิตที่ 5 ปี จากการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอนร่วมกับฮอร์โมนที่ NIRS เป็น 87%^(70, 71)

มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma

มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma ซึ่งพบเป็น 1 ใน 3 ของมะเร็งกระดูก การรักษาคือการผ่าตัด ในปัจจุบันแม้ว่าการฉายรังสีไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่ก็มีความพบในก้อนมะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด เช่น บริเวณกระดูกสันหลัง, กระดูกเชิงกรานที่ NIRS ได้มีการศึกษาการรักษาด้วยมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma ที่บริเวณลำตัว (trunk) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนพบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 32%^(90, 91) (ตารางที่ 10)

มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Locally recurrence rectal cancer)

อัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ใหญ่อยู่ที่ประมาณ 5-20% การรักษาคือการผ่าตัดเป็นทางเลือกหนึ่ง แต่เป็นการผ่าตัดใหญ่ที่ต้องตัดเนื้อเยื่อบริเวณอุ้งเชิงกรานออก (pelvic exenteration) การศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดประมาณ 35%^(92, 93) และการรักษาส่วนใหญ่ในปัจจุบันที่ใช้รังสีโฟตอนอัตราการรอดชีวิตไม่ดีนัก คือ 0-16% ที่ 5 ปี^(94, 95) ในปัจจุบันบทบาทของการฉายรังสีจึงเป็นการลดอาการจากก้อนมากกว่า ดังนั้นจึงมีการศึกษาใหม่ๆ ที่ใช้การรักษาด้วยลำอนุภาค

ตารางที่ 7 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งปอดระยะแรก (Stage I NSCLC)

	ผู้วิจัยหลัก	Dose/Fx (Gy)	Pts. (IA:IB)	Overall survival	Local control	Late $\geq$ GIII injury
SRT	Ng ⁽⁴²⁾	54Gy/3Fx	20		95% (2 years)	None
	Hoyer ⁽⁴³⁾	45Gy/3Fx	40		85% (2 years)	38% had moderate/ severe deterioration of lung function
	Koto ⁽⁴⁴⁾	45Gy/3Fx	31 (19:12)		T1:78%,T2: 40% (3 years)	6.40%
	Baumann ⁽⁴⁵⁾ (Sweden, 2009)	45–66Gy /3Fx	57 (40:17)	60% (3 years)	92% (3 years)	28%
	Fakiris ⁽⁴⁶⁾ (Indiana, 2009)	T1: 60 Gy/3Fx T2: 66 Gy/3Fx	70 (34:36)	42.7% (3 years)	88.1% (3 years), T1:100%, T2: 77%	10%
	Ricardi ⁽⁴⁷⁾ (Torino, 2009)	45 Gy/3Fx	62 (43:19)	57.1% (3 years)	87.8% (3 years)	
	Timmerman ⁽⁴⁸⁾ (RTOG, 2010)	54 Gy/3Fx /1.5–2 weeks	55 (44:11, <5 cm)	55.8% (3 years)	97.6% (3 years)	10-27%
¹ H	Hata ⁽⁴⁹⁾	66GyE/10Fx	21 (11:10)	T1:100%, T2: 90% (2 years)	None	
	Bush ⁽⁵⁰⁾ (LLUMC, 2004)	51 GyE/10Fx /2 weeks (n =22), 60 GyE/10Fx /2 weeks (n =46)	68 (29:39)	44% (3 years)	74% (3 years), T1:87%, T2: 49%	None
	Iwata ⁽⁵¹⁾ (Hyogo,2010)	80.0 GyE/20Fx (n =20) 60.0 GyE/10Fx (n =37)	57 (27:30)	73% (3 years)	81% (3 years)	1.80%
	Nihei ⁽⁵²⁾ (NCCE,2006)	70–94 GyE /20Fx	37 (17:20)	84% (2years)	80% (2 years)	8.10%
	Nakayama ⁽⁵³⁾ (Tsukuba, 2010)	Peripheral: 66.0 GyE/10Fx, Central: 72.6 GyE/22Fx	55 (30:28)	97.8% (2years)	97.0% (2 years)	3.60%
¹² C	Miyamoto ⁽⁵⁴⁾ (NIRS, 2003)	59.4–95.4 GyE/18 Fx /6 weeks (n =47), 68.4-79.2 GyE/9 Fx/3 weeks (n =34)	81 (40:41)	42% (5years), T1: 64%, T2: 22%	79% (5 years)	3.70%

ตารางที่ 7 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งปอดระยะแรก (Stage I NSCLC) (ต่อ)

ผู้วิจัยหลัก	Dose/Fx (Gy)	Pts. (IA:IB)	Overall survival	Local control	Late $\geq$ GIII injury
Miyamoto ⁽⁵⁵⁾ (NIRS,2007)	72 GyE /9 Fx/3 weeks	50 (29:21)	50% (5 years), T1:55%, T2: 43%	95% (5 years)	2.00%
Miyamoto ⁽⁵⁶⁾ (NIRS, 2007)	T1: 52.8 GyE/4Fx/1 week, T2: 60.0 GyE/4Fx /1week	79 (42:37)	45% (5 years), T1:62%, T2: 25%	90% (5 years), T1:98%, T2: 80%	
Yamamoto ⁽⁶⁷⁾ (NIRS, 2011)	Single fraction- ation (36–48 GyE /1 day)	139 (83:56)	76.9% (3years)	85% (3 years), T1:87.6%, T2: 79.7%	None

ตารางที่ 8 แสดงปริมาณรังสี และผลการรักษาของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)

ผู้วิจัยหลัก	Pts.	Tumor diameter (range) (mm.)	Dose/Fx (Gy)	BED $\alpha/\beta=10$	BED $\alpha/\beta=15$	Local Control		Overall Survival	
						3 years	5years	3years	5years
X Mornex ⁽⁵⁹⁾	23	<50 or 2 nodules $\leq$ 30	66Gy/33Fx	66	66	76% (2.4years)			
¹ H Bush ⁽⁶⁰⁾ , LLUMC	34	57 (T1-T4)	63 GyE /15Fx	75	71	75.0% (2 years)		55.0% (2years)	
Kawashita ⁽⁶¹⁾ , NCCHE	40	45 (25-82)	76 GyE /20Fx	87	84	96.0% (2 years)		66.00%	
Chiba ⁽⁶²⁾ , Tsukuba	162	38 (15-145)	5–72GyE /10–24Fx	87	83	90.00%	86.90%	45.00%	23.50%
Fukumitsu ⁽⁶³⁾ , Tsukuba	51	28 (8–93)	66 GyE /10Fx	91	84	94.50%	87.80%	49.20%	38.70%
¹² C Kato ^(64,65) , NIRS	69	40 (12-120)	52.8 GyE /4Fx			94.00%	81.00%	50.00%	33.00%
Imada ⁽⁶⁶⁾ , NIRS	64		Portahepatis group 52.8 GyE/4Fx			87.80%		22.20%	
			Non-porta-hepatis group 52.8 GyE/4Fx			95.70%		34.80%	
Imada ⁽⁶⁷⁾ , NIRS	40	38 (14-95)	High-dose group 42.8- 45.0 GyE/2Fx			95.00%		72.00%	
	77	45 (15-140)	Low-dose group 32.0- 40.8 GyE/2Fx			74.00%		54.00%	

โปรตอนและคาร์บอนมากขึ้น ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของลำอนุภาคจึงสามารถให้ปริมาณรังสีได้มากขึ้น ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น และภาวะแทรกซ้อนน้อยลง เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ (ผ่าตัด, การใช้รังสีโฟตอน) การใช้ลำอนุภาคคาร์บอนได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด (ตารางที่ 11)

มะเร็งปากมดลูก

NIRS ได้ศึกษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอน ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma 31 ราย ระยะ IIIb-IVA พบว่า การควบคุมโรคเฉพาะที่เป็น 53.3% และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 50.0% ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้รังสีโฟตอนซึ่งมีการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 33-46% และ 25-29% ตามลำดับ⁽⁷²⁾

มะเร็งตับอ่อน

มะเร็งตับอ่อนมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก แม้ว่าจะเป็นระยะที่สามารถผ่าตัดได้ก็ตามมักจะมีการกลับเป็นซ้ำ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี น้อยกว่า 20%⁽⁹⁹⁾ ในระยะที่ไม่

สามารถผ่าตัดได้ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ประมาณ 10% ที่ NIRS ได้มีการศึกษาในผู้ป่วย 21 ราย โดยให้การรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 30.0-36.8 GyE/8 ครั้ง/2 สัปดาห์ 4 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วยการผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 100% และ 53% ตามลำดับ และการศึกษาในผู้ป่วย 60 รายที่เป็นมะเร็งตับอ่อนระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนร่วมกับยาเคมี (43.2–52.8 GyE/12 ครั้ง/3 สัปดาห์) gemcitabine สัปดาห์ละครั้ง 3 รอบ (400–1000 mg/m²) พบว่าในกลุ่มที่ได้ปริมาณรังสี ≥ 45.6 GyE/12 ครั้ง มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นและอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 47% และ 66% ตามลำดับ โดยมีภาวะแทรกซ้อนอยู่ในเกณฑ์ที่รับได้⁽¹⁰⁰⁾

มะเร็งที่ตา

NIRS ได้ทำการศึกษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนในเนื้องอกชนิด uveal melanoma พบว่าอัตราการรอดชีวิต, อัตราการปลอดโรคและอัตราการควบคุมโรคที่ 3 ปี เป็น 88.2,

ตารางที่ 9 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนของการฉายรังสีชนิดต่างๆ บริเวณต่อมลูกหมาก (Prostate)

		ผู้วิจัยหลัก	Dose/Fx (Gy)	pts.	Late $\geq$ G2 injury	
					Rectal	Urinary
X	IMRT	Christie H. ⁽⁷⁴⁾	60 Gy/20Fx	60	9.50%	4.00%
	IMRT	Princess Margaret H. ⁽⁷⁵⁾	60 Gy/20Fx	92	6.30%	10.00%
	IMRT	Cleveland CF. ⁽⁷⁶⁾	70 Gy/28Fx	770	4.40%	5.20%
	SRT	Stanford U. ⁽⁷⁷⁾	36.25 Gy/5Fx	41	15.00%	29.00%
	3DCRT	RTOG 9406 ⁽⁷⁸⁾	68.4–79.2 Gy/38–41Fx	275	7–16%	18–29%
			78.0 Gy/39Fx	118	25–26%	23–28%
¹ H		Loma Linda U. ⁽⁷⁹⁾	75.0 GyE/39Fx	901	3.50%	5.40%
¹ H±X		Slater ⁽⁸⁰⁾	74Gy/37Fx	1255	1%	
X+ ¹ H		Zietman ⁽⁸¹⁾	70.2Gy/39Fx	197	1%	2%
			79.2Gy/44Fx	196	1%	1%
¹² C		NIRS ^(70, 71)	63.0 GyE/20Fx	216	2.30%	6.10%
			57.6 GyE/16Fx	539	0.60%	1.90%

bNED : biological No Evidence of Disease

ตารางที่ 10 แสดงผลการรักษาของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ของมะเร็งชนิด osteosarcoma ของลำตัว

Osteosarcoma of the trunk

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Site	5-year overall survival (%)		
				All case	Resectable	Unresectable
Surgery	MGH ^(82, 83)	26	Spine	31		
Surgery + proton/ photon		55	Various	67		
Surgery	Mayo Clinic ⁽⁸⁴⁾	43	Pelvis	38	38	
Surgery	Rizzoli ⁽⁸⁵⁾	60	Pelvis	15	30	0
Surgery	COSS ^(86, 87)	67	Pelvis	27	34	0
		22	Pelvis	30	40	0
Surgery	NCBT ⁽⁸⁸⁾	40	Pelvis	21	26	
Surgery	MSKCC ⁽⁸⁹⁾	40	Pelvis	34	41	10
Carbon ions	NIRS ^(90, 91)	78	Trunk	32		32

ตารางที่ 11 แสดงผลการรักษาของการฉายรังสีชนิดต่างๆ เทียบกับการผ่าตัดของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Locally recurrence rectal cancer)

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Overall survival (%)		Local control
			2 years	5 years	
Surgery	Wanebo ⁽⁹²⁾	53	62	31	
Surgery	Saito ⁽⁹⁶⁾	43	78	39	
Surgery	Moriya ⁽⁹³⁾	48	76	36	
Photon	O'Connel ⁽⁹⁴⁾	17	45	0	24 (2 years)
50 Gy					
Photon	Wong ⁽⁹⁷⁾	22	27	16	9 (5 years)
40–50 Gy					
Photon	Lybeert ⁽⁹⁵⁾	76	61 (1years)	3	28 (3 years)
60–66 Gy					
Carbon	NIRS ⁽⁹⁸⁾	111	86	42	95 (5 years)
73.6 Gy					

ตารางที่ 12 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคชนิดต่างๆ

Patient Statistics (for facilities in operation end of 2012):

WHERE		PARTICLE	FIRST PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL	
Canada	Vancouver (TRIUMF)	p	1995	170	Dec-12	ocular tumors only
Czech Rep.	Prag (PTCCZ)	p	2012	1	Dec-12	
China	Wanjie (WPTC)	p	2004	1078	Dec-12	
China	Lanzhou	C ion	2006	194	Dec-12	ocular tumors only
England	Clatterbridge	p	1989	2297	Dec-12	
France	Nice (CAL)	p	1991	4692	Dec-12	
France	Orsay (CPO)	p	1991	5949	Dec-12	4748 ocular tumors
Germany	Berlin (HMI)	p	1998	2084	Dec-12	
Germany	Munich (RPTC)	p	2009	1377	Dec-12	
Germany	HIT, Heidelberg	C ion	2010	980	Dec-12	ocular tumors only
Germany	HIT, Heidelberg	p	2010	252	Dec-12	
Italy	Catania (INFN-LNS)	p	2002	293	Nov-12	
Italy	Pavia (CNAO)	p	2011	42	Dec-12	72 with scanning
Italy	Pavia (CNAO)	C ion	2012	3	Dec-12	
Japan	Chiba (HIMAC)	C ion	1994	7331	Jan-13	
Japan	Kashiwa (NCC)	p	1998	1226	Mar-13	ocular tumors only estimated
Japan	Hyogo (HIBMC)	p	2001	3198	Dec-11	
Japan	Hyogo (HIBMC)	C ion	2002	1271	Dec-11	
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)	p	2001	2516	Dec-12	498 ocular tumors
Japan	Shizuoka	p	2003	1365	Dec-12	
Japan	Koriyama-City	p	2008	1812	Dec-12	
Japan	Gunma	C ion	2010	537	Dec-12	ocular tumors only
Japan	Ibusuki (MMRI)	p	2011	490	Dec-12	
Korea	Ilsan, Seoul	p	2007	1041	Dec-12	
Poland	Krakow	p	2011	15	Dec-12	498 ocular tumors
Russia	Moscow (ITEP)	p	1969	4300	Dec-12	
Russia	St. Petersburg	p	1975	1386	Dec-12	
Russia	Dubna (JINR, 2)	p	1999	922	Dec-12	ocular tumors only
South Africa	iThemba LABS	p	1993	521	Dec-11	
Sweden	Uppsala (2)	p	1989	1267	Dec-12	
Switzerland	Villigen-PSI, incl OPTIS2	p	1996	1409	Dec-12	ocular tumors only
USA, CA.	UCSF - CNL	p	1994	1515	Dec-12	
USA, CA.	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	16884	Dec-12	
USA, IN.	Bloomington (IU Health PTC)	p	2004	1688	Dec-12	thereof
USA, MA.	Boston (NPTC)	p	2001	6550	Oct-12	
USA, TX.	Houston (MD Anderson)	p	2006	3909	Dec-12	
USA, FL.	Jacksonville (UFPTI)	p	2006	4272	Dec-12	10316 C-ions
USA, OK.	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	1045	Dec-12	
USA, PA.	Philadelphia (UPenn)	p	2010	1100	Dec-12	
USA, NY.	New Jersey ProCure PTC)	p	2012	137	Dec-12	78132 protons
USA, IL.	CDH Warrenville	p	2010	840	Dec-12	
USA, VA.	Hampton (HUPTI)	p	2010	489	Dec-12	
				88448	Total	

Total for all facilities (in operation and out of operation):

2054 He
1100 pions
10756 C-ions
433 other ions
93895 protons
108238 Grand Total

84.8 และ 94.7% ตามลำดับ และมีอัตราการผ่าตัดตาออก (enucleation 5% ที่ 3 ปี) ซึ่งต่ำกว่าการรักษาด้วยลำอนุภาคโปรตอน^(101, 72) สำหรับมะเร็งชนิด malignant epithelial tumors ซึ่งกำเนิดมาจากเซลล์ต่อมน้ำตา ที่ NIRS ได้ทำการรักษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนในผู้ป่วย 12 ราย โดยใช้ปริมาณรังสี 48 GyE และ 52.8 GyE พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคที่น่าพอใจ⁽⁷²⁾

ศูนย์ฉายรังสีด้วยลำอนุภาค

ในปี 1994 National Institute of Radiological Sciences (NIRS) ที่ Chiba ได้ก่อตั้ง Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) ขึ้น ซึ่งมี 2 Synchrotrons ผลิตลำรังสีอนุภาคจาก ^4He และ ^{54}Xe พลังงานสูงสุดถึง 800 MeV/ μ ⁽¹⁰²⁾ ในปี 2001 Hyogo Ion Beam Medical Centre (HIBMC) ได้ถูกสร้างขึ้นโดยมีทั้งโปรตอนและคาร์บอน ในปี 2010 ได้มีการตั้ง Gunma University Heavy Ion Medical Center (GHMC) ขึ้น ซึ่งนับเป็นศูนย์คาร์บอนแห่งที่ 3 ในญี่ปุ่น

สำหรับทางในยุโรป ในปี 2009 ได้มีการสร้าง Heidelberg Ion Beam Therapy Centre (HIT) ขึ้น ซึ่งเป็นศูนย์ที่มีทั้งโปรตอนและคาร์บอน ต่อมาในปี 2010 ได้มีการสร้าง Particle Therapy Center (PTZ) ที่ Marburg และ North European Radiooncological Center Kiel (NroCK) ที่ Kiel เป็นศูนย์ที่ 2 และ 3 (ตามลำดับ) ที่มีทั้งโปรตอนและคาร์บอนในเยอรมัน ในอิตาลีได้มีการสร้าง The Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) ขึ้นที่ Pavia ปี 2010 ซึ่งมีทั้งโปรตอนและคาร์บอน สำหรับศูนย์คาร์บอนทั้งที่มีในปัจจุบัน กำลังสร้าง รวมถึงที่วางแผนจะสร้าง ดังนี้ ประเทศญี่ปุ่น Chiba (HIMAC, commissioned in 1992), Hyogo (HIBMC, 2001) และ Gunma (GHMC, 2010), Tosu city in Saga Prefecture (SAGA Heavy Ion Medical Accelerator in Tosu (H IMAT)) และ Yokohama city in Kanagawa Prefecture (Kanagawa Cancer Center) ที่เยอรมัน Heidelberg (HIT, 2009), Marburg (PTZ, 2010), Kiel (NroCK, 2012), Aachen และ Berlin ที่อิตาลี Pavia (CNAO, 2010) และ Catania ที่ฝรั่งเศส Lyon

ตารางที่ 13 แสดงราคาต่อการรักษาของลำอนุภาคคาร์บอน โปรตอน โฟตอน ในมะเร็งชนิดต่างๆ⁽¹⁰⁵⁾

		จำนวนครั้งของการฉายแสง	ราคาต่อการรักษา (หน่วยยูโร)
มะเร็งต่อมลูกหมาก	C-ion	20 (16–26)	12,530 (10,030– 16,290)
	Proton	39 (34–44)	16,090 (14,030–18,160)
	IMRT	39 (20–41)	18,160 (9310–19,090)
	3DCRT	36 (20–40)	8380 (4660–10,240)
มะเร็งปอด	C-ion	4 (1–18)	10,030 (2510–45,120)
	Proton	10 (10–20)	12,380 (12,380–24,760)
	SBRT	4 (1–10)	3720 (930–9310)
	3DRT	35 (20–44)	8150 (4660–10,240)
มะเร็งศีรษะและลำคอ	C-ion	16 (16–24)	30,080 (30,080–45,120)
	Proton	32 (26–40)	39,610 (32,180–49,510)
	IMRT	33 (25–35)	11,520 (8730–12,220)
	C-ion	20 (16–38)	25,070 (20,060–47,630)
เนื้องอกที่ฐานกะโหลกศีรษะ (Skull-base chordoma)	Proton	37 (25–42)	30,530 (20,630–34,660)
	FSRT	30 (28–38)	13,970 (13,040– 17,690)

(Centre Etoile, 2015), Caen (Asclepios⁽¹⁰³⁾) ที่ออสเตรีย Wiener Neustadt (MedAustron, 2015) ที่จีน in Shanghai (Shanghai Proton & Heavy Ion Hospital, 2015) และ Lanzhou (Institute of Modern Physics) ที่เกาหลี Busan (DIRAMS, 2016) ที่อเมริกาในมีแนจะสร้างใน Minnesota and California(104) (ตารางที่ 12) ต้นทุนของเงินทุน (Capital cost) สำหรับศูนย์ที่ใช้ทั้งลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนมีค่าเท่ากับ 138.6 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้ลำอนุภาคโปรตอนเท่ากับ 94.9 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้รังสีโฟตอนเท่ากับ 23.4 ล้านดอลลาร์ ต้นทุนรวมต่อปี (Total cost per year) สำหรับศูนย์ที่ใช้ทั้งลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนมีค่าเท่ากับ 36.7 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้ลำอนุภาคโปรตอนเท่ากับ 24.9 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้รังสีโฟตอนเท่ากับ 9.6 ล้านดอลลาร์(105) การฉายรังสีด้วยลำอนุภาคคาร์บอนใช้จำนวนครั้งต่อสัปดาห์น้อยกว่าและจำนวนครั้งรวมทั้งคอร์ส น้อยกว่าการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคโปรตอนหรือรังสีโฟตอน ราคาต่อการรักษาของลำอนุภาคคาร์บอน โปรตอน โฟตอน ในมะเร็งชนิดต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 13

สรุป

การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) ทั้งโปรตอนและคาร์บอน เป็นความหวังว่าจะมีผลของการรักษาที่ดีขึ้น ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์และชีวรังสีที่แตกต่างจากรังสีโฟตอนทำให้สามารถให้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นในบริเวณที่ต้องการและลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะใกล้เคียงได้ ทำให้ได้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ดีกว่ารังสีโฟตอนโดยเฉพาะเนื้องอกชนิดที่ดื้อต่อรังสี (Radioresistant type of tumor) จากการศึกษาวิจัยที่มีในปัจจุบันจะเห็นได้ว่าผลของการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคค่อนข้างดี เช่น chordoma ที่ฐานกะโหลกศีรษะ, malignant melanoma ที่บริเวณศีรษะและลำคอ, มะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma อย่างไรก็ตาม ต้องรอผลการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต นอกจากนี้ เรื่องต้นทุนของการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคในการรักษาผู้ป่วยนั้นสูงมากส่งผลให้การรักษาดังกล่าวยังไม่แพร่หลายนักในปัจจุบัน ซึ่งในอนาคตหากมีความเป็นไปได้ที่ต้นทุนการก่อสร้างและการดำเนินการต่ำลงก็อาจทำให้มีการเข้าถึงเทคโนโลยีการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคได้มากขึ้น และทำให้มีการศึกษาวิจัยพัฒนาการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคให้ได้ประสิทธิภาพและผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:786–93.
2. Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G, Pellettieri L, Montelius A, Grusell E, et al. Stereotactic irradiation of skull base meningiomas with high energy protons. *Acta Neurochir* 1999;141:933–40.
3. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989;70:13–7.
4. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:672–5.
5. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol* 2004;71:251–8.

6. Martin JJ, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lozanne KA, Lunsford LD. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg 2007;107:758–64.
7. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathological study of 200 cases with emphasis on it's distinction from chordoma. Am J Surg Path 1999;23:1370–8.
8. Hug EB, Loredon LN, Slater JD, De Vries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg 1999;432–9.
9. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. Int J Rad Oncol Biol Phys 2009;75:1111–8.
10. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Holger H, Dideringer B, E. Combs S, Jäkel O, et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. Int J Rad Oncol Biol Phys 2007;67:171–7.
11. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. Int J Rad Oncol Biol Phys 2000;47:591–6.
12. Martin JJ, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lozanne KA, Lunsford LD. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg 2007;107:758–64.
13. Hug EB, Loredon LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg 1999;91:432–9.
14. Terahara A, Niemierko A, Goitein M, Finkelstein D, Hug E, Liebsch N. Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:351–8.
15. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull Base. Strahlenther Onkol 1999;175:57–63.
16. Noël G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. Strahlen Ther Onkol 2003;179:241–8.
17. Igaki H, Tokuyasu K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1120–6.
18. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1111–8.

19. Schulz-Ertner D, Karger C P, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs S E, Jäkel O, et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68:449–57.
20. Hasegawa A, Mizoe J, Takagi R. Carbon ion radiotherapy for skull base and paracervical tumors. In: *Proceedings of NIRS MD Anderson symposium on clinical issues for particle therapy*; 2008. p. 84–9.
21. Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base* 2009;19:219–24.
22. Slater J, Yonemoto L, Mantik D, Bush D, Preston W, Grove R, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;62:494–500.
23. Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R. Carbon ion radiotherapy for head and neck tumors. In: *Proceedings of NIRS MD Anderson symposium on clinical issues for particle therapy*; 2008:9–15.
24. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1242–9.
25. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Diding B, Mütter M, Jäkel O, Karger CP, et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338–44.
26. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Jäkel O, Haberer T, Kraft G, Scholz M, et al. Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;56: 391–8.
27. Yanagi T, Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;74:15–20.
28. Dieckmann K, Georg D, Bogner J, Zehetmayer M, Petersch B, Chorvat M, et al. Optimizing Linac-based stereotactic radiotherapy of uveal melanomas: 7 years' clinical experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;S47–52.
29. Gragoudas E, Wenjun LI, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE., Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1665–71.
30. Gragoudas E. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld lecture. *IVOS* 2006;47:4666–73.
31. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T., Chamot L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;51:138–47.
32. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Böhringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;55:867–80.

33. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic I, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institute-Orsay Proton Therapy Center. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;65:780–7.
34. Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, Working Group for Ophthalmologic Tumors. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: a phase I/II dose-escalation study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;67:857–62.
35. Toya R, Murakami R, Yasunaga T, Baba Y, Nishimura R, Morishita S, et al. Radiation therapy for lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009;56:476–80.
36. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
37. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677–82.
38. Ricardi U, Filippi AR, Guameri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2009;68:72–7.
39. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303:1070–6.
40. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:750–8.
41. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during one week. *J Thorac Oncol* 2007;2:916–26.
42. Ng AW, Tung SY, Wong VY. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer—report on clinical outcome and dose to critical organs. *Radiother Oncol* 2008;87:24–8.
43. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66:S128–35.
44. Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Kateda K, Takahashi C, et al. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2008;85:429–34.

45. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
46. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677–82.
47. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2009;68:72–7.
48. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303: 1070–6.
49. Hata M, Tokuyue K, Kagel K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68:786–93.
50. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM..Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198–203.
51. Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:2476–85.
52. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107–11.
53. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Satoh H, Tsuboi K, Ishikawa S, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer at the university of Tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:467–71.
54. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe JE, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:127–40.
55. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:750–8.
56. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during one week. *J Thorac Oncol* 2007;2:916–26.
57. Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Yoshikawa K, Matsufuji N, Minohara S, et al. Carbon ion radiotherapy in a hypofraction regimen for Stage I non-small cell lung cancer. *Proceedings of NIRS-ETOILE 2nd Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243; 27–37.*

58. The Japan Society of Hepatology. A white paper for the liver cancer. Tokyo: Japan Society of Hepatology; 1999.
59. Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1152–8.
60. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127(5Suppl1): S189–93.
61. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;20:1839–46.
62. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3799–805.
63. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:831–6.
64. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, MizoeJE, Kamada T, Tsuji H, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1468–76.
65. Kato H, Yamada S, Yasuda S, Yamaguchi K, Ohno I, Ohto M, et al. Four-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *J ClinOncol* 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 22(14S):4090.
66. Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the portahepatis. *Radiother Oncol* 2010;96:231–5.
67. Imada H, Yasuda S, Shinoto M. Carbon ion radiotherapy for liver cancer. *Proceedings of NIRS-ETOILE 2nd Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243*; 46–53.
68. Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1153–60.
69. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006;81:57–64.
70. Tsuji H, Mizoguchi N, Toyama S, et al. Carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Proceedings of NIRS-ETOILE 2nd Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243*; 66–72.

71. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, et al. Carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Int J Urology* 2012;19:296–305.
72. Kurata, T., Nakagawa, K. A Review of Update Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy. Clinical results of carbon ion Radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:8:663–9.
73. Roach M III, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617–27.
74. Coote JH, Wylie JP, Cowan RA, Logue JP, Swindell R, Livsey JE. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for carcinoma of the prostate: analysis of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1121–7.
75. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Crook J, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1084–9.
76. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70Gy at 2.5Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424–30.
77. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1043–8.
78. Michalski JM, Bae K, Roach M, Markoe AM, Sandler HM, Ryu J, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:14–22.
79. Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ Jr, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000;176:3–8.
80. Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59:348–52.
81. Zietmann AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi Jr. CJ, Miller DW, Adams JA. Comparison of conventional dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2005;294:1233–9.
82. Schoenfeld AJ, Hornicek FJ, Pedlow FX, Kobayashi W, Garcia RT, DeLaney TF, et al. Osteosarcoma of the spine: experience in 26 patients treated at the Massachusetts General Hospital. *Spine J* 2010;10:708–14.
83. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011;117:4522–30.

84. Fuchs B, Hoekzema N, Larson DR, Inwards CY, Sim FH. Osteosarcoma of the pelvis: outcome on radiotherapy for pancreatic cancer. Proceedings of NIRS-ETOILE 2nd Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243; 60–5.
85. Fuss M, Loredon LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:1053–9.
86. Hirao, Y, et al., (1992). "Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba – A Design Summary and Update – Division of Accelerator Research," Report NIRS-M-89, HIMAC-001 (National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan).
87. Jongen, Y, "Design of a K=1600 SC cyclotron for Carbon therapy," ECPM, Nice (2006).
88. William T. Chu. Heavy ion radiotherapy: Yesterday, today and tomorrow. In International Symposium on Heavy-Ion Radiotherapy and Advanced Technology, 2011.
89. Severens JL, Joore MA, Lambin P. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. Radiother Oncol. 2010;95:45-53.



การดูแลผู้ป่วย ที่มีความปวดจากโรคมะเร็ง

พญ.อนุสสรฯ ส่องทอง

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ในปัจจุบัน อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น และเป็นสาเหตุการตายลำดับต้นๆ ซึ่งภาวะความปวดจากมะเร็งนั้น จัดเป็นสาเหตุหลักของความทุกข์ทรมานในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคมะเร็งจะต้องเผชิญกับความปวดไม่ทางใดก็ทางหนึ่ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะลุกลามมักพบปัญหาจากความปวดได้สูงถึง 64%-75% ความทุกข์ทรมานจากความปวดนี้ส่งผลกระทบต่อทั้งสภาพร่างกาย จิตใจ และสังคมของผู้ป่วย รวมไปถึงผู้คนรอบข้างและครอบครัวด้วย ดังนั้น การบรรเทาและจัดการกับความปวดในผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงมีความสำคัญมาก และต้องดูแลควบคู่ไปกับการรักษาโรคมะเร็ง เพื่อให้ผู้ป่วยกลับไปมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถดำเนินชีวิตได้ใกล้เคียงกับปกติมากที่สุด และเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด

สาเหตุของความปวด

1. ความปวดจากโรคมะเร็ง เช่น อาการปวดจากก้อนมะเร็งกดทับกีดกั้นเส้นประสาท อาการปวดจากการกระจายของมะเร็งไปที่กระดูก ภาวะลำไส้อุดตันจากก้อนมะเร็ง และอาการปวดศีรษะจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง เป็นต้น

2. ความปวดจากการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด เช่น ความเจ็บปวดที่แผลผ่าตัด ภาวะเยื่ออักเสบในช่องปากจากการฉายรังสี ภาวะปวดเส้นประสาทบริเวณแขน (brachial plexopathy) จากการฉายรังสี นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดบางชนิด มีผลให้เกิดการอักเสบของปลายประสาทได้โดยตรง เช่น taxanes, vincristine และ oxaliplatin เป็นต้น

พยาธิสภาพและประเภทของอาการปวด

1. Nociceptive pain หมายถึงอาการปวดที่มีการกระตุ้นร่ายต่อเนื้อเยื่อในร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่ออ่อน และอวัยวะภายใน แบ่งเป็น

- 1.1 Somatic pain ผู้ป่วยมักบอกตำแหน่งและอาการปวดได้ชัดเจน เช่น ปวดจี๊ดๆ (sharp) ตื้อๆ (throbbing) ปวดเหมือนมีอะไรมากดทับ (pressure-like) ตัวอย่างเช่น อาการปวดแผลผ่าตัด อาการปวดจากการแพร่กระจายมาที่กระดูก
- 1.2 Visceral pain มักปวดทึบๆ ไม่สามารถระบุตำแหน่งที่ปวดได้ชัดเจน (diffuse aching) ปวดบิดๆเกร็งๆ (cramping) เช่น อาการปวดจากลำไส้อุดตัน อาการปวดจากการที่มีก้อนในตับ อาการปวดจากการกดเบียดอวัยวะภายใน

2. Neuropathic pain หมายถึงอาการปวดที่เกิดจากอันตรายต่อเนื้อเยื่อระบบประสาทโดยตรง ซึ่งมีทั้งระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่สมองและไขสันหลัง และระบบประสาทส่วนปลาย ได้แก่เส้นประสาทต่างๆทั่วร่างกาย สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการกดเบียดของก้อนมะเร็ง นอกจากนี้อาจเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาได้เช่นกัน ซึ่งความปวดประเภทนี้รักษาได้ยากและให้ผลการรักษาไม่ดีนัก

ลักษณะความปวดของ neuropathic pain ได้แก่ ปวดแสบร้อน (burning) ปวดเหมือนถูกแทง/ยิง(stabbing/shooting) และอาจพบความผิดปกติของการรับความรู้สึกร่วมด้วยได้ เช่น อาการชา (paresthesia) อาการเจ็บ (hyperalgesia/ allodynia) หรือความรู้สึกเหมือนมีแมลงไต่ (dysaesthesia)

การประเมินความเจ็บปวด

การประเมินความเจ็บปวดอย่างครอบคลุม (Comprehensive pain assessment) ประกอบด้วย

1. การซักประวัติโดยละเอียด เพื่อประเมินพยาธิสภาพและสาเหตุของความปวด รวมทั้งความรุนแรงของอาการปวดที่เกิดขึ้น (severity) เพื่อนำไปสู่ขั้นตอนการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม โดยสิ่งที่ช่วยในการวินิจฉัยได้แก่ ตำแหน่งที่ปวด (location) และการกระจายหรือร้าวไปยังที่อื่น (radiation of pain) ลักษณะอาการปวด (character) จะบ่งชี้ถึงพยาธิสภาพได้ ช่วงเวลาที่มักเกิดอาการ (onset) และระยะเวลาที่มีอาการ (duration) ปวดตลอดเวลา ปวดเป็นครั้งคราว สิ่งกระตุ้นที่ทำให้มีอาการปวดเพิ่มขึ้น (aggravating factors) หรือปวดลดลง (alleviating factor) การรักษาที่เคยได้รับ (previous treatment) เช่น การผ่าตัด การฉายรังสี การให้ยาเคมีบำบัด หรือแม้กระทั่งยาแก้ปวดที่ใช้อยู่ ทั้งชนิดและความถี่ และอาการอื่นๆ ที่เป็นร่วมด้วย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน

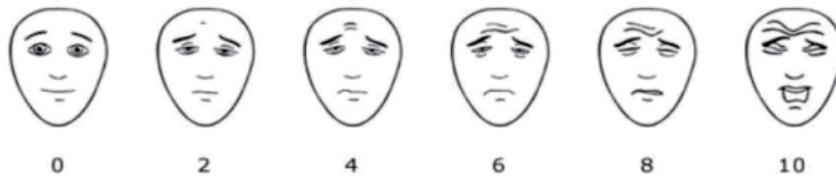
นอกจากนี้แพทย์ต้องประเมินผู้ป่วยทางด้านจิตใจ อารมณ์ และสังคมร่วมด้วย เพื่อให้เกิดความเข้าใจผู้ป่วยอย่างเป็นองค์รวม ได้แก่ ความเข้าใจ ความหมาย ผลกระทบของโรคมะเร็งและการรักษาโรคมะเร็งต่อผู้ป่วย ผู้ดูแล และครอบครัว ความรู้ ความกังวล ความต้องการเกี่ยวกับอาการปวด ผลกระทบของความปวดต่ออารมณ์ของผู้ป่วย เช่น หดหู่

ซึมเศร้า อายากตาย รวมทั้งผลกระทบของความปวดและการระงับปวดทางด้านเศรษฐกิจ ศาสนา และวัฒนธรรม ความช่วยเหลือจากครอบครัวและสังคม โดยแพทย์ผู้รักษาควรให้ข้อมูลที่เพียงพอแก่ผู้ป่วยและญาติ เพื่อให้ทุกฝ่ายมีส่วนร่วมในการตัดสินใจในการรักษาร่วมกัน

2. การตรวจร่างกาย แพทย์ควรทำการตรวจร่างกายผู้ป่วยทุกระบบ โดยเฉพาะบริเวณที่ปวดและตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียด ทั้งการรับความรู้สึก (sensory system) การทำงานของกล้ามเนื้อ (motor system) การทำงานของหูรูดท่อน้ำดีและทวารหนัก ซึ่งบ่งชี้ถึงการ ทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic system) ในผู้ที่ปวดคอหรือหลัง ตรวจเส้นประสาทสมอง จอประสาทตา (fundoscopic examination) ในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะ เพื่อประเมินภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง

3. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่าย เอกซเรย์ เพื่อตรวจหาพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของความปวด เช่น Computed tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Bone scan อันจะนำไปสู่การรักษาอย่างจำเพาะเจาะจงและเหมาะสมกับแต่ละโรค รวมทั้งการตรวจ complete blood count (CBC), renal function, liver function เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพการทำงานของร่างกาย ช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยาแก้ปวดที่เหมาะสม และปลอดภัยกับผู้ป่วย

การวัดระดับความปวดมีหลายวิธี ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เช่น Numerical rating scale เป็นวิธีที่ใช้ง่ายที่สุด เนื่องจากประเมินได้ง่าย โดยถามผู้ป่วยว่ามีอาการปวดอยู่ในระดับใด ตั้งแต่ค่า 0-10 เรียงจากน้อยไปมาก โดยค่า 0 หมายถึงไม่มีอาการปวด และค่า 10 หมายถึงอาการปวดรุนแรงมากที่สุด แต่หากผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่ไม่สามารถบอกได้ มีปัญหาด้านการสื่อสาร หรือผู้ป่วยเด็ก อาจใช้วิธี Facial rating scale ดังภาพที่ 1 โดยให้ผู้ป่วยชี้ภาพที่บ่งบอกถึงระดับความปวดของตนเองมากที่สุด การวัดระดับความปวดควรทำตั้งแต่ครั้งแรกที่พบแพทย์จากนั้นต้องประเมินต่อเนื่องระหว่างการรักษา เพื่อปรับยาแก้ปวดให้เหมาะสม และประเมินเมื่อได้รับการรักษาใหม่



ภาพที่ 1 The revised Facial Rating Scale

การรักษาความปวดจากโรคมะเร็ง

สิ่งสำคัญที่สุดสำหรับการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งคือการหาพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุและให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะในกรณีที่มีการปวดเกิดจากภาวะฉุกเฉินทางมะเร็ง (oncologic emergency) อันได้แก่ ภาวะกระดูกหัก หรือเสี่ยงต่อการหัก (bone fracture, impending fracture) ภาวะการกดทับของเส้นประสาท (epidural metastasis with spinal cord compression) ภาวะการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองหรือเยื่อหุ้มสมอง (brain/leptomeningeal metastasis) และภาวะลำไส้อุดตันหรือทะลุจากโรคมะเร็ง (obstruction/perforation of viscus) ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นการผ่าตัดหรือการฉายรังสี ซึ่งเป็นการรักษาเฉพาะที่ พร้อมกันนั้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาเพื่อบรรเทาความปวดควบคู่กันไปด้วย โดยแพทย์ผู้รักษาต้องประเมินระดับความรุนแรงของความปวด ประเมินสภาพผู้ป่วยและผู้ดูแล แล้วเลือกวิธีรักษาที่เหมาะสม วิธีการรักษาความปวดประกอบด้วย

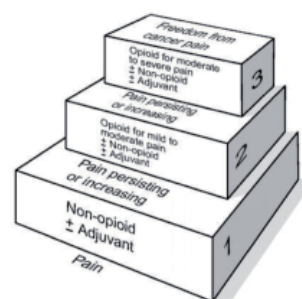
1. วิธีการรักษาด้วยยา (Pharmacologic intervention)
2. วิธีการรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacologic intervention)

Pharmacologic intervention

การเลือกชนิดของยาแก้ปวด ขนาด ความแรง และ ความถี่ที่ใช้ ขึ้นกับระดับความปวดเป็นสำคัญ World Health Organization (WHO) ได้ให้แนวทางการใช้ยาแก้ปวดตามความรุนแรงของความปวด ดังภาพที่ 2 กล่าวคือ หากระดับความรุนแรงของความปวดน้อย (0-3 คะแนน) ให้ใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-opioids หากระดับความรุนแรงของความปวด

ปานกลาง (4-6 คะแนน) ให้ใช้ยาแก้ปวดกลุ่มที่เป็น weak-opioids และหากระดับความรุนแรงของความปวดมาก (7-10 คะแนน) ให้ใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม strong opioids ได้เลย ส่วน adjuvant analgesic drugs เช่น antidepressant หรือ anticonvulsant สามารถให้เป็นการรักษาเสริมได้ในทุกระดับความรุนแรงของความปวด นอกจากนั้น ต้องประเมินการใช้ยาแก้ปวดในปัจจุบัน และโรคประจำตัวของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยา opioids อยู่แล้ว ควรประเมินว่าเป็น opioid-naïve หรือ opioid tolerant เนื่องจากมีแนวทางในการปรับยาแตกต่างกัน โดย US FDA ได้ให้คำจำกัดความของกลุ่มที่เป็น opioid tolerant ว่าหมายถึงผู้ที่ได้รับยาดังต่อไปนี้เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์

- ◆ Oral morphine 60 mg/day หรือมากกว่า
- ◆ Transdermal fentanyl 25 mcg/hr หรือมากกว่า
- ◆ Oral oxycodone 30 mg/day หรือมากกว่า
- ◆ Hydromorphone 8 mg/day หรือมากกว่า
- ◆ Oral oxymorphone 25 mg/day หรือมากกว่า
- ◆ หรือยาในกลุ่ม opioid ชนิดอื่นที่มี equianalgesic dose เท่ากัน



ภาพที่ 2 WHO three-step ladder

ยาแก้ปวดกลุ่ม Non-opioids

ได้แก่ Acetaminophen และ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งมีทั้ง traditional NSAIDs และ COX-2 inhibitor ซึ่งยาแก้ปวดในกลุ่มนี้สามารถให้ได้ในทุกระดับของความปวดจากมะเร็งตาม WHO analgesic ladder ยกเว้นมีข้อห้ามใช้ โดยในกรณีผู้ป่วยที่มีความปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องได้รับ opioids การให้ยาในกลุ่มนี้เสริมจะสามารถเพิ่มฤทธิ์ควบคุมอาการปวดและลดขนาดยา opioids ลงได้ แต่ต้องคำนึงถึงปริมาณยาสูงสุด และโรคประจำตัวของผู้ป่วยด้วย ดังในตารางที่ 1

ยาแก้ปวดกลุ่ม Weak opioids

ได้แก่ Tramadol และ Codeine ซึ่งทั้งคู่มีฤทธิ์กระตุ้น μ receptor แต่ tramadol มีฤทธิ์ยับยั้ง reuptake transporter ของ norepinephrine และ serotonin ด้วย ดังนั้นต้องระวังการเกิด serotonin syndrome เมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) และ Serotonin Norepinephrine reuptake inhibitor (SNRIs) ส่วน Codeine มีบางส่วนถูก metabolized ผ่านทาง CYP2D6 เป็น morphine แล้วกระตุ้น μ receptor ดังนั้นต้องระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่เป็น CYP2D6 inhibitor เช่น Fluoxetine, paroxetine จะทำให้ฤทธิ์แก้ปวดของ codeine ลดลง ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ คือ มีอาการง่วงนอน คลื่นไส้อาเจียน ท้องผูก

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาแก้ปวดในกลุ่ม non-opioids และ weak opioids ที่ใช้บ่อย และข้อควรระวัง

Drug	Dose (mg)	Schedule	Maximal dose (mg/day)	Caution
Non-opioids				
Acetaminophen	325, 500 ER 650	ทุก 4-6 ชม. ทุก 8 ชม.	4,000	ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด liver toxicity*
NSAIDs				
Ibuprofen	200, 400, 600	ทุก 4-6 ชม.	2,400	ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีประวัติ
Diclofenac	25, 50 SR 75, 100	ทุก 8 ชม. ทุก 12-24 ชม.	150	Cardiovascular thromboembolic event
Naproxen	250	ทุก 12 ชม.	1,000	Thrombocytopenia
Meloxicam	7.5	ทุก 12-24 ชม.	15	GI bleeding
Celecoxib**	200, 400	ทุก 12 ชม.	400	Renal or hepatic impairment†
Etoricoxib	30, 60, 90, 120	ทุก 24 ชม.	120	
Weak opioids				
Tramadol	Oral/IV 50	ทุก 6-8 ชม.	400	ลด dose ในผู้สูงอายุ โรคตับ-ไต
Codeine	Oral 15, 30 Single/ Combined	ทุก 4-6 ชม.	240-360	ลด dose ในผู้ป่วยโรคไต

Abbreviation: ER = Extended release; SR = Sustained release; GI = Gastrointestinal

* ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ ผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของตับที่เป็น enzyme inducer เช่น isoniazid, rifampicin, carbamazepine, phenytoin ผู้ที่มี active liver disease หรือดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ ให้ลดขนาดสูงสุดเหลือ 50-75%

** ผู้ที่มีประวัติแพ้ยากกลุ่ม sulfonamide ควรหลีกเลี่ยง

† ห้ามใช้ในผู้ที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 30 ml/min หรือผู้ที่มี active liver disease หรือ liver enzyme มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

ยาแก้ปวดกลุ่ม strong opioids

ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids ที่มีในประเทศไทย ได้แก่ Morphine, Fentanyl, Methadone เหมาะกับการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งในระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากมีฤทธิ์ระงับปวดได้ดีมากและสามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้เรื่อยๆ จนกว่าผู้ป่วยจะหายปวด โดยไม่มีระดับยาสูงสุดต่อวัน (no ceiling effect) แต่ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นและความทนต่อยาของผู้ป่วย ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างยาแก้ปวดชนิด strong opioids ที่ใช้บ่อย และข้อควรระวัง

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาแก้ปวดในกลุ่ม strong opioids ที่ใช้บ่อย และข้อควรระวัง

	Route of administration	Initial Dose	Onset of action	Duration of action	Schedule
Morphine	IV	5-10 mg	15 นาที	2-4 ชม.	prn
Morphine	Oral	5-10 mg	30-60 นาที	3-4 ชม.	prn
MST	Oral (tablet)	10-30 mg	2-4 ชม.	24 ชม.	ทุก 12 ชม.
Kapanol	Oral (capsule)	20 mg	2-4 ชม.	24 ชม.	ทุก 24 ชม.
Fentanyl	Transdermal	12 mcg/h	12 ชม. (8-24 ชม.)	48-72 ชม.	ทุก 72 ชม.
Methadone	Oral	2.5-10 mg	30 นาที	4-8 ชม.	ทุก 8-12 ชม.

Abbreviation: IV = intravenous; prn = pro re nata, as needed; MST = morphine sulfate tablet

ต่อไป ในกรณีที่ผู้ป่วยมี tube feeding จะไม่สามารถให้ยา morphine sulfate tablet (MST) ได้ เนื่องจากการบดเม็ดยา ทำให้คุณสมบัติ sustained release เสียไป จึงควรเปลี่ยนมาใช้ sustained-release morphine ที่อยู่ในรูปแบบอนุสลายในแคปซูลแทน เช่น Kapanol หรือในรูป syrup เช่น methadone อย่างไรก็ตาม การให้ยา methadone ควรอยู่ภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจาก methadone มี half-life ไม่แน่นอน (8-59 ชม.) ใช้เวลาในการปรับยานาน 2-5 วัน

นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายไม่เหมาะแก่การบริหารยาโดยการรับประทาน ซึ่งอาจเนื่องมาจากอาการเจ็บปากเจ็บคอ (mucositis) กลืนลำบาก หรือไม่สามารถช่วยเหลือนตนเองได้ การให้ยาในรูปแบบแผ่นแปะ (transdermal) Fentanyl ก็สามารถทำได้อย่างสะดวกสบาย โดยแปะบริเวณลำตัวส่วนบน หน้าท้อง หรือหน้าขา ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด แต่จะออกฤทธิ์เต็มที่หลังแปะแผ่นยาแล้ว 8-24 ชม.

การเลือกชนิดของ opioids จะพิจารณาจากคุณสมบัติของยา (onset and duration of action) และลักษณะการบริหารยา (administration) เป็นหลัก โดยใช้ morphine เป็นอันดับแรกในการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งในระดับปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ป่วยที่มี acute pain นิยมใช้ morphine ที่เป็น immediate release เพื่อให้ออกฤทธิ์เร็ว หลังจากควบคุมอาการปวดได้ดีแล้ว สามารถเปลี่ยนเป็น morphine ที่เป็น sustained release ได้ เพื่อให้ไม่ต้องรับประทานยาบ่อยๆ โดยคำนวณตาม equianalgesic dose ดังจะกล่าว

ดังนั้นในช่วง 24 ชม.นี้ ผู้ป่วยยังต้องได้รับยาเดิมอยู่ และจะออกฤทธิ์นานประมาณ 48-72 ชม.

สำหรับ Pethidine แม้จะจัดเป็น strong opioids แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในระยะยาว โดยเฉพาะในการรักษาความปวดจากโรคมะเร็ง เนื่องจากมี toxic metabolite คือ norpethidine ซึ่งมีพิษต่อระบบประสาท ทำให้ชักได้

หลักการปรับยา opioids

เมื่อระดับความปวดอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง (pain score ตั้งแต่ 4 ขึ้นไป) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยากลุ่ม opioids มาก่อน (หรือที่เรียกว่า opioid-naïve) ควรเริ่มด้วย immediate release morphine โดยอาจใช้เป็น IV form หรือ oral form ก็ได้ ซึ่งมีทั้งในรูปของยาน้ำ (syrup) และยาเม็ด (tablet) ขึ้นอยู่กับความเร่งด่วน พิจารณาตาม onset of action เพราะ IV form จะออกฤทธิ์ใน 15 นาที ส่วน oral form จะออกฤทธิ์ใน 30-60 นาที ปริมาณยาเริ่มต้นสำหรับ

IV morphine และ oral morphine เท่ากับ 2-5 mg และ 5-15 mg ตามลำดับ หลังจากที่ได้รับยาแล้วจะประเมินระดับความปวดอีกครั้งที่ peak effect ของยา หรือที่ 15 นาทีสำหรับ IV morphine และที่ 60 นาทีสำหรับ oral morphine หากความปวดยังอยู่ในระดับเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น จะให้ยา dose ถัดไป โดยเพิ่มจากปริมาณยาเดิมที่เคยให้อีก 50-100% (คือเป็น 1.5-2 เท่าของ dose เดิม) แต่หากระดับความปวด pain score = 4-6 จะให้ยา dose ถัดไปในปริมาณเดิม แล้วประเมินที่ peak effect ของยาอีกครั้ง โดยหลังจากบริหารยาเช่นนี้ไป 2-3 cycle แล้วแต่ระดับความปวดยังไม่ลดลง จะพิจารณาเปลี่ยนรูปแบบการบริหารยา เช่น oral form เป็น IV form หรือพิจารณาการรักษาแบบอื่นเป็นลำดับถัดไป แต่หากระดับความปวดลดลงเหลือ pain score = 0-3 จะให้ยาแก้ปวดเดิมที่เคยได้รับ และจะให้ morphine เป็น prn (as needed)

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา opioids ในระดับที่เข้าได้กับกลุ่ม opioid-tolerant ดังได้กล่าวมาแล้ว แต่มี acute pain crisis เกิดขึ้นในระหว่างนี้ จะพิจารณาให้ยา immediate release morphine เช่นกัน แต่ dose ที่ให้จะคำนวณจากปริมาณยาที่เคยได้รับ หรือ maintenance dose โดยจะให้เท่ากับ 10-20% ของปริมาณ opioids ทั้งหมดที่ได้รับใน 24

ชั่วโมง ที่ผ่านมาเป็น rescue dose จากนั้นประเมินระดับความปวดที่ peak effect ของยาแล้วปรับปริมาณยาตามระดับความปวด เช่นเดียวกับกลุ่ม opioid-naïve

หลังจากที่สามารถปรับยา opioid ในช่วง acute pain จนได้ระดับที่เหมาะสมแล้วนาน 48-72 ชั่วโมง คือ pain score ของผู้ป่วยอยู่ในระดับ 0-3 โดยที่ไม่ต้องขอยาแก้ปวด rescue dose บ่อยๆ แพทย์ผู้รักษาสสามารถเปลี่ยนชนิดของยา และวิธีบริหารยาได้ตามความเหมาะสมดังจะกล่าวถัดไป แต่หากยังจำเป็นต้องให้ rescue dose บ่อยเกินกว่า 4 ครั้งใน 24 ชั่วโมง จำเป็นต้องปรับขนาดยาที่ให้เป็น maintenance เพิ่มขึ้นประมาณ 25-30% ของขนาดยาเดิม หรือปรับเพิ่มเท่ากับขนาดยา rescue dose ที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง

หลักการเปลี่ยนยาในกลุ่ม strong opioids (opioid rotation)

การเปลี่ยนชนิดของยา opioids หรือ opioid rotation นั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อให้สามารถระงับอาการปวดของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด โดยผู้ป่วยมีความสะดวกสบายในการบริหารยา และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด วิธีการคำนวณปริมาณยา opioid ตัวใหม่ที่จะใช้ทำได้โดยคำนวณ

ตารางที่ 3 Equianalgesic dose ของยา morphine และ fentanyl

Morphine (mg/day)		Fentanyl transdermal patch (mcg/h)
IV	Oral	
10	30	12
20	60	25
40	120	50
60	180	75
80	240	100

ตารางที่ 4 Equianalgesic dose ของยา morphine และ methadone

Morphine Oral (mg)	Dose conversion ratio (Morphine : Methadone)
30-90	4 : 1
91-300	8 : 1
>300	12 : 1

ปริมาณ opioid เดิมที่ใช้ใน 24 ชม. แล้วเทียบกับปริมาณยา opioid ตัวใหม่ที่จะใช้ โดยให้มีฤทธิ์แก้ปวดเทียบเท่ากัน (equianalgesic dose) ดังตารางที่ 3 และ 4 ร่วมกับประเมินการควบคุมความปวดในขณะที่ใช้ยาตัวเดิมว่าสามารถควบคุมได้หรือไม่ หากควบคุมได้ดี จะปรับลดปริมาณยาใหม่ที่ใช้ลง 25-50% ควบคู่กับการใช้ยาแก้ปวดชนิด immediate release เมื่อมีอาการปวดเฉียบพลันในระหว่างการปรับยา แต่หากยาเดิมไม่สามารถควบคุมความปวดได้ สามารถให้ยาตัวใหม่ที่ 100-125% ของยาเดิมได้เลย

อย่างไรก็ดี หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ปริมาณยาสูงมาก หรือไม่สามารถปรับยาแก้ปวดได้ ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านยาแก้ปวด

ผลข้างเคียงของยากกลุ่ม opioids

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยากกลุ่มนี้ได้แก่ ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน คัน ง่วงซึม สับสน และภาวะการกดการหายใจซึ่งอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้น การให้ยากกลุ่มนี้จำเป็นต้องให้อย่างระมัดระวัง มีความรู้และมาตรการในการเฝ้าระวังและป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นอย่างเหมาะสม รวมทั้งให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลด้วย อนึ่งผลข้างเคียงที่

อาจเกิดขึ้นจากยานี้ จำเป็นต้องแยกให้ชัดเจนก่อนว่าเกิดจากตัวโรคหรือจากสาเหตุอื่นๆ นอกจากยาหรือไม่ เพื่อจะได้รับการรักษาที่ถูกต้อง

มาตรการทั่วไปในการบริหารยากกลุ่ม opioids

1. เริ่มใช้ยา opioids ในขนาดต่ำที่สุดเท่าที่สามารถควบคุมความปวดได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
2. ปรับยาซ้ำๆ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถปรับตัวต่อผลข้างเคียงจากยาได้ ยกเว้นอาการท้องผูกที่จะเกิดขึ้นตลอดการให้ยา
3. พิจารณาให้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นหรือวิธีการอื่นๆ ร่วมด้วย เพื่อเสริมฤทธิ์แก้ปวดของ opioids และลดขนาดยา opioids ที่จำเป็นต้องใช้ลง เพื่อลดผลข้างเคียงจากยา opioids อย่างไรก็ตาม ต้องระวังปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) ที่อาจเกิดขึ้นด้วย
4. หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ให้พิจารณาเปลี่ยนชนิดของ opioids หรือเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มอื่น หรือวิธีการอื่นในการควบคุมความปวด
5. เฝ้าระวังให้การป้องกันและให้การรักษาจำเพาะเบื้องต้นตามอาการ ตามตารางที่ 5 และ 6

ตารางที่ 5 อาการข้างเคียงจากยากกลุ่ม opioids และวิธีการป้องกันและรักษาเบื้องต้น

อาการ	การป้องกันก่อนเกิดอาการ	การรักษาเมื่อเกิดอาการ
ท้องผูก	◆ ยาระบายกลุ่ม Stimulant เช่น Senna (Senakot®) ครั้งละ 2 เม็ด (สูงสุด 8-12 เม็ด/วัน)	◆ ใช้ยาระบายที่ออกฤทธิ์ต่างกันร่วมกัน
	◆ ยาระบายกลุ่ม Stool softener เช่น docusate (Dulcolax®) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1-2 เวลา	◆ Bisacodyl (5) 1 เม็ด 1-3 เวลา
	◆ Polyethylene glycol (PEG)	◆ Bisacodyl 10 mg สอนทวาร
	◆ รับประทานอาหารที่มีกากใยและดื่มน้ำให้เพียงพอ ออกกำลังกายเพื่อกระตุ้นการทำงานของลำไส้	◆ Lactulose 30-60 mg/วัน ◆ สวนอุจจาระ
	◆ ไม่แนะนำ ยาระบายกลุ่ม Bulk forming	◆ ใช้ยากกลุ่ม Opioid antagonist
คลื่นไส้ อาเจียน	◆ ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยา opioids มาก่อน อาจพิจารณา	◆ Ondansetron (8) 1 เม็ด 2 เวลา
	◆ Prochlorperazine 10 mg po q 6h prn	◆ Granisetron(2) 1 เม็ด วันละครั้ง
	◆ Metoclopramide 10-20 mg po q 4h prn	◆ Dexamethasone
	◆ Domperidone 10-20 mg po q 6h prn	
	◆ Haloperidol 0.5-1 mg po q 6-8 h	

ตารางที่ 6 อาการข้างเคียงจากยากกลุ่ม opioids และวิธีการดูแลรักษาเบื้องต้น

อาการ	การดูแลรักษาเบื้องต้น
คัน (Pruritus)	● Diphenhydramine 25-50 mg iv/po q 6 h ● Promethazine 12.5-25 mg po q 6 h
สับสน (Delirium)	● Haloperidol 0.5-2 mg po/iv q 4-6h ● Risperidone 0.25-0.5 mg OD/BID
ง่วงซึม (Sedation)	● Lower opioid dose ● Opioid rotation or non-opioid analgesics ● CNS stimulants เช่น caffeine 100-200 mg po q 6 h ● methyphenidate 5-10 mg po OD-TID
ภาวะการกดการหายใจ (Respiratory depression)	Emergency treatment ● Naloxone 0.4 mg/mL dilute in NSS เป็น 10 ml ฉีดเข้าเส้นเลือดดำครั้งละ 0.4-2 mg (เริ่มต้น 1-2 ml) ทุก 3 นาที จนอาการดีขึ้น (maximal dose 24 mg) แต่เนื่องจาก half-life ของ naloxone สั้นกว่า opioids ดังนั้นควรเฝ้าระวังการเกิดอาการซ้ำ

ตารางที่ 7 ตัวอย่างยาในกลุ่ม adjuvant analgesic drugs ที่ใช้บ่อยและผลข้างเคียง

ยา	รูปแบบของยา	Dose(mg/d)	ผลข้างเคียง
Antidepressant			
Amitriptyline	10, 25, 50 mg tablet	10-75	● Anticholinergic side effects
Nortriptyline	10, 25 mg tablet	10-75	● Serotonin syndrome (โดยเฉพาะใช้ร่วมกับtramadol) ● ข้อควรระวัง: ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต ผู้ป่วยโรคต่อหีน
Anticonvulsant			
Gabapentin (Neurontin®)	100, 300, 600 mg capsule	300-3,600	● มึนงง ง่วงซึม
Pregabalin (Lyrica®)	25, 75 mg capsule	75-600	● ข้อควรระวัง: ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
Steroids	IV, Oral มีหลายขนาด		● เหมาะกับการปวดประเภท ● การปวดเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท หรือกระดูก ● ภาวะกดทับไขสันหลังหรือเส้นประสาท ● ภาวะลำไส้อุดตันจากโรคมะเร็ง ● ภาวะความดันในสมองสูงจากโรคมะเร็ง
Topical analgesics ยาแก้ปวดชนิดทา/แปะ เช่น capsaicin, diclofenac gel, lidocaine patch			
นอกจากนี้ ยังมียากกลุ่ม Bisphosphonate ซึ่งช่วยลดอาการปวดจากการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูก และช่วยป้องกันการเกิด Skeletal-related events (SRE) ได้ด้วย			

ยาแก้ปวดกลุ่ม adjuvant analgesic drugs

ยาแก้ปวดในกลุ่ม adjuvant นี้ สามารถนำมาใช้เพื่อร่วมบำบัดความปวดได้แต่มีข้อบ่งชี้สำหรับโรคอื่นด้วย ได้แก่ ยากลุ่มต้านโรคซึมเศร้า (antidepressant) ยากันชัก (anticonvulsant) ยากลุ่มสเตียรอยด์ เป็นต้น ดังตารางที่ 7 โดยเป้าหมายของการใช้ยาเสริมนี้ คือการลดขนาดของยา opioids ที่ใช้ลง เพื่อลดผลข้างเคียง รวมทั้งเสริมฤทธิ์แก้ปวดของยา opioids ด้วย โดยเฉพาะการปวดประเภท neuropathic pain

นอกจากนี้ ยังมียากลุ่ม Bisphosphonate ซึ่งช่วยลดอาการปวดจากการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูก และช่วยป้องกันการเกิด Skeletal-related events (SRE) ได้ด้วย

Non-pharmacologic intervention

วิธีการรักษาความปวดจากโรคมะเร็งโดยไม่ใช้ยา ทำได้หลายวิธี ได้แก่

- การผ่าตัดเพื่อลดอาการปวด เช่น การผ่าตัดก้อนมะเร็งที่กดไขสันหลังหรือเส้นประสาท การผ่าตัดก้อนมะเร็งที่อุดตันลำไส้
- การฉายรังสีเพื่อบรรเทาความปวด เช่น การฉายรังสีไปที่ก้อนมะเร็งเพื่อลดขนาดและลดการกดทับเส้นประสาท
- การให้ยาเคมีบำบัด หรือยาด้านฮอร์โมน หรือการให้สารเภสัชรังสี (radioisotopes) เพื่อลดอาการปวดจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่กระดูก

• หัตถการทางวิสัญญี เช่น

- Neural blockade เช่น celiac plexus block ในมะเร็งตับอ่อนและช่องท้องส่วนบน, superior hypogastric plexus block, peripheral/plexus nerve block อื่นๆ
- Neurolysis เช่น brachial plexus neurolysis, intercostal or dorsal root ganglion neurolysis, myelotomy/ cordotomy เป็นต้น
- การให้ยาแก้ปวดเฉพาะที่ (regional infusion) เช่น epidural analgesia, intrathecal analgesia, local analgesic infusion for regional plexus of single extremity

• หัตถการทางออร์โธปิดิกส์ เช่น vertebroplasty, kyphoplasty

• Neurostimulation procedure สำหรับอาการปวดจาก peripheral neuropathy, neuralgias หรือ complex regional pain syndrome

• Physical modalities เช่น กายภาพบำบัด (physical therapy) การนวด การประคบร้อน/เย็น การฝังเข็ม สุนทรบำบัด (aromatherapy) ดนตรีบำบัด (musical therapy) การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) การกระตุ้นด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonic stimulation) เป็นต้น

• Cognitive modalities เช่น การสะกดจิต (hypnosis/imaginary) การฝึกความคิด การจัดการความเครียด การฝึก cognitive behavioral therapy เป็นต้น



มะเร็งกระเพาะอาหาร

(Gastric cancer)

พญ.อนุสรา สังทอง

สาขาวิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กระเพาะอาหาร (stomach) เป็นส่วนหนึ่งของระบบย่อยอาหาร มีหน้าที่ย่อยสลายสารอาหารโมเลกุลใหญ่ให้เล็กลง โดยอาศัยการทำงานของกรดเกลือ (hydrochloric acid) เพื่อให้ง่ายต่อการดูดซึมที่ลำไส้เล็ก และผลิตเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยโปรตีน คือเอนไซม์เพปซิน (pepsin) นอกจากนี้ยังทำหน้าที่ในการดูดซึมน้ำและสารอาหารต่างๆ เช่น วิตามิน เกลือแร่ แป้ง ไขมัน โปรตีน และน้ำ โดยกระเพาะอาหารจะผลิต อินทรีนซิก แฟคเตอร์ (intrinsic factor) ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นในการดูดซึมวิตามิน บี12 ด้วย เมื่อรับประทานอาหาร อาหารจะเข้าทางปาก จากนั้นผ่านไปยังหลอดอาหารและเข้าสู่กระเพาะอาหาร เพื่อทำการย่อยและดูดซึม จากนั้นอาหารก็จะเคลื่อนต่อไปยังลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ต่อไป ตามลำดับ

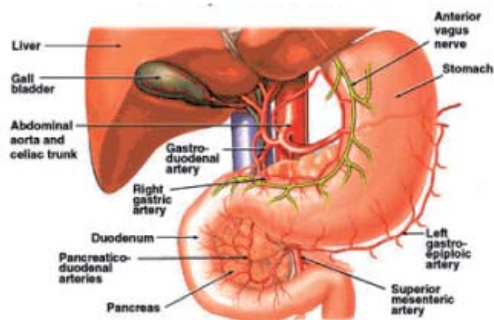
อุบัติการณ์

จากสถิติโรคมะเร็งทั่วโลกในปัจจุบัน โรคมะเร็งกระเพาะอาหารพบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 6 และพบว่าเป็นสาเหตุการตายมากเป็นลำดับที่ 3 ในเพศชาย และลำดับที่ 5 ในเพศหญิง โดยพบว่าผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกสูงถึง 951,594 รายต่อปี คิดเป็น 6.8% ของโรคมะเร็งทั้งหมด และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร 723,027 ราย ประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสูงได้แก่ ประเทศจีน ญี่ปุ่น เกาหลี และประเทศในแถบเอเชีย ซึ่งตรงข้ามกับประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา และในทวีปยุโรป ที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้น้อยกว่า สำหรับในประเทศไทย อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารพบได้เท่ากับ 4.1 ราย และ 2.5 ราย ต่อประชากรแสนราย ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ^[1-3]

ลักษณะทางกายวิภาคและพยาธิวิทยา

กระเพาะอาหารเป็นอวัยวะที่อยู่บริเวณช่องท้องส่วนบน ได้ต่อกระดูกซี่โครง อยู่ใกล้กับตับ และมีตับอ่อนวางอยู่ได้ต่อกระเพาะอาหาร ลักษณะของกระเพาะอาหารโดยปกติเป็นรูปตัว J แบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่ ส่วน cardia ซึ่งต่อมาจากหลอดอาหาร (esophagus) โดยจะมีหูรูด lower esophageal sphincter เป็นตัวควบคุมการผ่านของอาหาร ป้องกันไม่ให้อาหารไหลย้อนกลับ ถัดมาเป็นส่วน fundus ซึ่งเป็นส่วนยอดบนสุดของกระเพาะอาหาร จากนั้นเป็นส่วน body ซึ่งมีความโค้ง ได้แก่วัโค้งใหญ่ (greater curvature) และโค้งน้อย (lesser curvature) และส่วนท้ายสุดคือส่วน antrum และ pylorus ซึ่งมีหูรูด (pyloric sphincter) ติดต่อกับลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) โดยตำแหน่งนี้เป็นตำแหน่งที่พบมะเร็งกระเพาะอาหารได้มากที่สุด ถึง 40% รองลงมาเป็นส่วน cardia & fundus 35% และส่วน body 25% ตามลำดับ

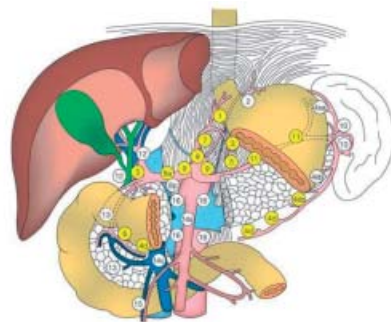
กระเพาะอาหารจะได้รับเลือดจากแขนง (branch) ของหลอดเลือดแดงใหญ่ซีลิแอค (celiac trunk) ซึ่งได้แก่ หลอดเลือดแดงกระเพาะอาหารซ้าย (left gastric artery) หลอดเลือดแดงกระเพาะอาหารขวา (right gastric artery) หลอดเลือดแดงแกสโตรอปีพโลอิกซ้าย (left gastroepiploic artery) และหลอดเลือดแดงแกสโตรอปีพโลอิกขวา (right gastroepiploic artery) ส่วนระบบหลอดเลือดดำที่นำเลือดออกจากกระเพาะอาหาร ได้แก่ หลอดเลือดดำม้าม (splenic vein) และหลอดเลือดดำซูพีเรียมีเซนเทอริก (superior mesenteric vein) ซึ่งทั้งสองจะนำเลือดเข้าสู่ตับทางหลอดเลือดดำพอร์ทัล นอกจากนี้กระเพาะอาหารยังมีระบบประสาทที่ควบคุมการทำงาน ได้แก่ เส้นประสาทเวกัส (vagus nerve) ซึ่งกระตุ้นการทำงานของกระเพาะอาหาร ตรงข้ามกับเส้นประสาทจากร่างแหประสาทซีลิแอค (celiac plexus) ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของกระเพาะอาหาร ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 ลักษณะทางกายวิภาคของกระเพาะอาหาร และระบบหลอดเลือดและระบบประสาท

ระบบทางเดินน้ำเหลือง มีความสำคัญกับโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เนื่องจากเซลล์มะเร็งมักมีการแพร่กระจายไปยังทางเดินน้ำเหลือง เข้าสู่กระแสเลือดและไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย ในการผ่าตัดจำเป็นต้องเลาะเอาต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของโรคหรือมีความเสี่ยงสูงที่จะมีการกระจายออกไป โดยต่อมน้ำเหลืองบริเวณกระเพาะอาหารสามารถแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ได้ดังภาพที่ 2

ในทางพยาธิวิทยา โครงสร้างในระดับเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารโดยทั่วไปจะคล้ายกับส่วนอื่นๆ ของทางเดินอาหาร แต่จะมีการปรับเปลี่ยนไปสำหรับการหลั่งกรดและเอนไซม์ ขึ้นต่างๆ ของกระเพาะอาหารจากในสุดออกมาจนสุด ได้แก่ ชั้นเยื่อเมือก (mucosa) จะประกอบด้วยชั้น



ภาพที่ 2 ต่อมน้ำเหลืองที่สำคัญของกระเพาะอาหาร

N1 (nodal stations no. 1 to 6): 1, right cardiac nodes; 2, left cardiac nodes; 3, nodes along the lesser curvature; 4, nodes along greater gastric vessels; 5, suprapyloric nodes; 6, infrapyloric nodes;

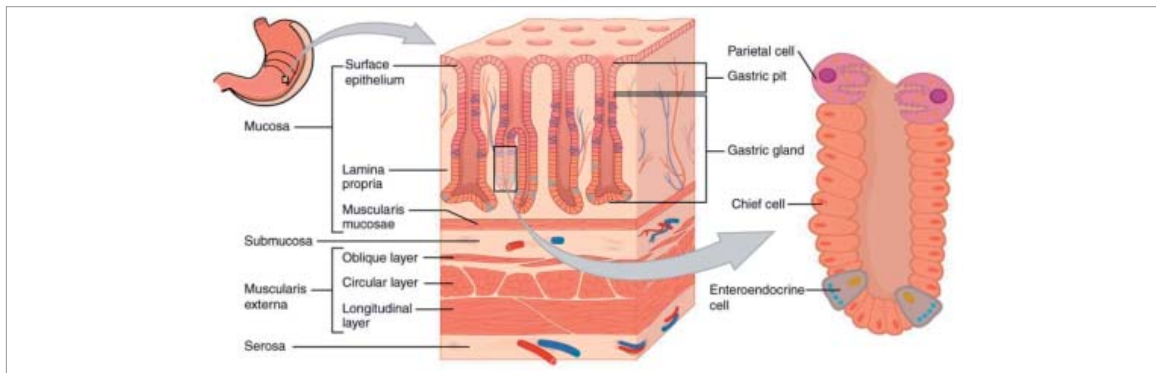
N2 (nodal station no. 7 to 11): 7, nodes along the left gastric artery; 8, nodes along the common hepatic artery (8a, anterior; 8p, posterior); 9, nodes around the celiac axis; 10, nodes at the splenic hilum; 11, nodes along the splenic artery

N3 (nodal station no. 12 to 15): 12, nodes in the hepatoduodenal ligament; 13, nodes at the posterior aspect of the pancreas head; 14v, nodes along the superior mesenteric vein; 14a, nodes along the superior mesenteric artery; 15, nodes along the middle colic vessels.

N4 (nodal station no. 16): 16, para-aortic node

ของเซลล์เยื่อเมือกที่เรียงตัวกันเป็นต่อม ซึ่งประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด ทำหน้าที่แตกต่างกัน เช่น parietal cell ทำหน้าที่สร้างกรดไฮโดรคลอริก (HCl) เข้มข้นเพื่อช่วยในการย่อยอาหาร chief cell ทำหน้าที่สร้าง pepsinogen และ prorennin ซึ่งเป็น proenzyme และ mucous epithelial cell ทำหน้าที่สร้างน้ำเมือกที่มีฤทธิ์เป็นเบสจากผิวของกระเพาะอาหารไม่ให้เป็นอันตรายจากกรด ถัดออกมาเป็น ชั้นใต้เยื่อเมือก (submucosa) ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นหลัก และยังมีกลุ่มของปลายประสาทไมสส์เนอร์ (Meissner's plexus) ซึ่งทำหน้าที่รับรู้แรงกดและแรงตึงภายในกระเพาะอาหาร จากนั้นเป็น ชั้นกล้ามเนื้อ (muscularis externa) ซึ่งจะมีชั้นกล้ามเนื้อเรียบถึงสามชั้น ซึ่งได้แก่ ชั้นใน (inner) ที่วางตัวในแนวเฉียง ชั้นกลาง (middle) ที่วางตัวเป็นวงรอบกระเพาะอาหาร และชั้นนอก (outer) ซึ่งวางตัวในแนวตามความยาวของกระเพาะอาหาร กล้ามเนื้อเหล่านี้จะช่วยในการเคลื่อนไหวและการบีบรัดของกระเพาะอาหารระหว่างการย่อย นอกจากนี้ ยังมีร่างแหประสาทเอนเทอริก

(Auerbach's หรือ Myenteric plexus) แทรกอยู่ระหว่าง กล้ามเนื้อชั้นกลางและชั้นนอก ซึ่งเป็นแขนงประสาทที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อภายในกระเพาะอาหาร และ **ชั้นเยื่อหุ้มนอกสุด (serosa)** ซึ่งเป็นชั้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่หุ้มกระเพาะอาหาร ดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกระเพาะอาหาร

มะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (gastric MALT lymphoma) และ มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Gastrointestinal stromal tumor, GIST) เป็นต้น โดยลักษณะทางพยาธิสภาพของมะเร็งกระเพาะอาหารมักพบได้ 4 แบบ ได้แก่ เป็นติ่งเนื้อ (polypoid) หรือเป็นก้อนยื่นเข้าไปในกระเพาะอาหาร (fungating) บางรายมีลักษณะเป็นแผลลึก (ulcerative) หรือแบบแข็งทั่วๆ กระเพาะอาหาร (scirrhous) ที่เรียกว่า Linitis plastica ซึ่งมักลุกลามเป็นบริเวณกว้าง และมีพยากรณ์โรค (prognosis) ที่ไม่ดี

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดมะเร็งหลอดอาหารยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาทางด้านโมเลกุล (molecular biology) เชื่อว่ามีความผิดปกติหลายกลไกร่วมกัน ได้แก่

- Tumor suppressor gene เช่น TP53 gene inactivation or mutation
- Proto-oncogene เช่น MET, FGFR2, ERBB2 overexpression
- DNA mismatch repair gene เช่น MSH2, MLH1

นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า มีปัจจัยหลายอย่างเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เช่น

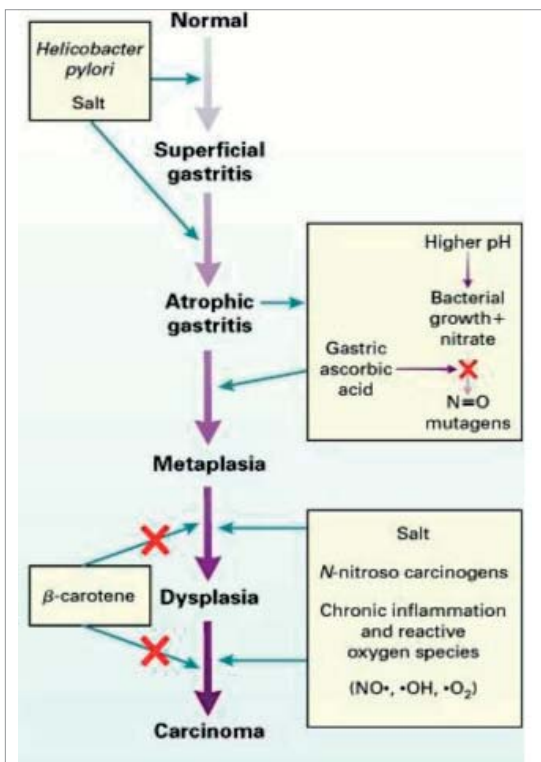
พยาธิสภาพของมะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) นั้นจะเริ่มเกิดจากเซลล์ที่อยู่บริเวณเยื่อผิวด้านในและกระจายผ่านออกมาถึงบริเวณเยื่อผิวด้านนอก ประมาณ 90% ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจะเป็น adenocarcinoma ส่วนน้อยเป็น

- อายุ เมื่ออายุมากขึ้นก็จะมีโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้น
- เพศ พบว่าผู้ชายมีความเสี่ยงมากกว่าผู้หญิง
- เชื้อชาติ พบมะเร็งกระเพาะอาหารในชาวเอเชียมากกว่าชนชาติอื่นๆ โดยเฉพาะประเทศญี่ปุ่น และประเทศในแถบภูมิภาคเอเชียตะวันออก (eastern Asia) ดังนั้นจึงมีการตรวจคัดกรอง (screening program) ในประเทศเหล่านี้ ซึ่งสามารถพบโรคมะเร็งกระเพาะอาหารได้ตั้งแต่วัยเริ่มแรก ในประเทศญี่ปุ่น อัตราส่วนของมะเร็งระยะแรกเพิ่มสูงขึ้นจาก 15% เป็น 57%^[4]
- อาหาร การรับประทานอาหารปิ้งย่าง หมักดอง อาหารเค็มจัด อาจทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งมากขึ้นในขณะเดียวกันการรับประทานอาหารผัก และผลไม้ ก็อาจจะช่วยลดโอกาสเกิดโรคได้
- การสูบบุหรี่ ทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้สูงขึ้น
- การติดเชื้อแบคทีเรีย H. Pylori เป็นแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่อยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเมื่อติดเชื้อนี้จะทำให้มีอาการอักเสบและเกิดเป็นแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งเพิ่มโอกาสในการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่ก็ยังเป็นเพียงส่วนน้อยเท่านั้น

และเป็นเชื้อที่ไม่สามารถติดต่อกันระหว่างบุคคลได้^[5,6] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่กล่าวถึงลำดับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของเยื่อบุกระเพาะอาหารภายหลังการติดเชื้อ *H. pylori* จนกระทั่งเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร^[7] ดังภาพที่ 4

- เลือดกรุ๊ป A พบว่ามีความเสี่ยงมากกว่ากรุ๊ปอื่นประมาณ 20%^[8]
- โรคอื่นๆ เช่น กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง โรคเลือดบางชนิด เช่น โลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงใหญ่ (pernicious anemia) การเจริญเติบโตผิดปกติของเซลล์ในลำไส้แทนที่เซลล์ของกระเพาะอาหาร (intestinal metaplasia) เนื่องจากลำไส้ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือเนื้องอกกระเพาะอาหาร



ภาพที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของเยื่อบุกระเพาะอาหารภายหลังการติดเชื้อ *H. pylori* จนกระทั่งเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยพบว่าการติดเชื้อ *H. pylori* เรื้อรังเป็นเวลานานๆ จะทำให้เยื่อบุกระเพาะอาหารอักเสบ ฝ่อไป และเกิดการกลายพันธุ์ เมื่อได้รับสารกระตุ้นและสารก่อมะเร็ง จนเกิดเป็นมะเร็งในที่สุด

- ประวัติโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในครอบครัว โดยพบว่าในโรค Hereditary diffuse gastric adenocarcinoma ซึ่งมี germline mutation ของ CDH1 gene จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสูงถึง 70% (lifetime risk) ดังนั้นอาจพิจารณา total gastrectomy ในผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติ

อาการแสดงของมะเร็งกระเพาะอาหาร

ในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารอาจไม่มีอาการแสดงใดๆ ให้เห็น ต่อมา อาจรู้สึกเหมือนอาหารไม่ย่อยและรู้สึกไม่สบายในช่องท้อง ท้องอืดหลังรับประทานอาหาร คลื่นไส้เล็กน้อย ความอยากอาหารลดลง น้ำหนักลด บางรายอาจมีอาการปวดแสบร้อนที่บริเวณหน้าอก ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ส่วนใหญ่มักไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคมะเร็ง แต่ก็ควรไปพบแพทย์เพื่อตรวจหาสาเหตุและหาลักษณะอาการแสดงอื่นๆ ของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเพิ่มเติม

ในระยะต่อมา เมื่อโรคมะเร็งลุกลามมากขึ้น ผู้ป่วยอาจมีเลือดปนในอุจจาระ ถ่ายอุจจาระสีดำ ปวดท้อง อาเจียน น้ำหนักลดลงอย่างมากโดยไม่ทราบสาเหตุ บางรายที่มีการลุกลามของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ อาจมีตัวเหลืองตาเหลือง ท้องบวมจากน้ำในช่องท้องร่วมด้วย

การตรวจเพื่อการวินิจฉัย

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารประกอบด้วย

- การซักประวัติและอาการต่างๆ ตามถึงปัจจัยเสี่ยง ซักประวัติเพิ่มเติมเกี่ยวกับพฤติกรรม การเจ็บป่วยในอดีต รวมถึงประวัติการรักษาที่ผ่านมา และการตรวจร่างกายทั่วไป รวมถึงตรวจดูลักษณะก้อนหรือสิ่งที่มีลักษณะผิดปกติในช่องท้อง ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองบริเวณไหปลาร้า
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ตรวจวัดความเข้มข้นและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) ตรวจการทำงานของตับ (liver function test) การทำงานของไต (renal function test) การตรวจเลือดในอุจจาระ (fecal occult blood test) เป็นต้น

- การเอกซเรย์กลืนแป้ง (double-contrast barium swallow) โดยจะให้ผู้ป่วยกลืนน้ำที่ผสม barium ซึ่งเป็นสารทึบรังสี โดยน้ำที่กลืนนั้นจะไปเคลือบที่ผิวของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร หลังจากนั้นจะทำการเอกซเรย์ตรวจดูความผิดปกติในหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ดังภาพที่ 5



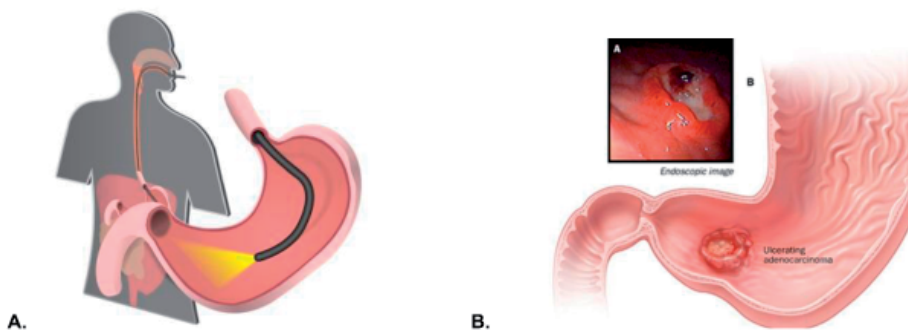
ภาพที่ 5 การเอกซเรย์กลืนแป้ง (double-contrast barium swallow) พบความผิดปกติของเยื่อหุ้มกระเพาะอาหารที่ส่วน greater curvature

- การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophago-gastro-duodenoscopy, EGD) ซึ่งเห็นความผิดปกติได้ตั้งแต่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น เพื่อหาบริเวณที่ผิดปกติ และตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยไปตรวจหาเซลล์มะเร็ง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีส่องกล้องกับการเอกซเรย์กลืนแป้งแล้ว พบว่าวิธีนี้มีความถูกต้องแม่นยำสูงกว่า

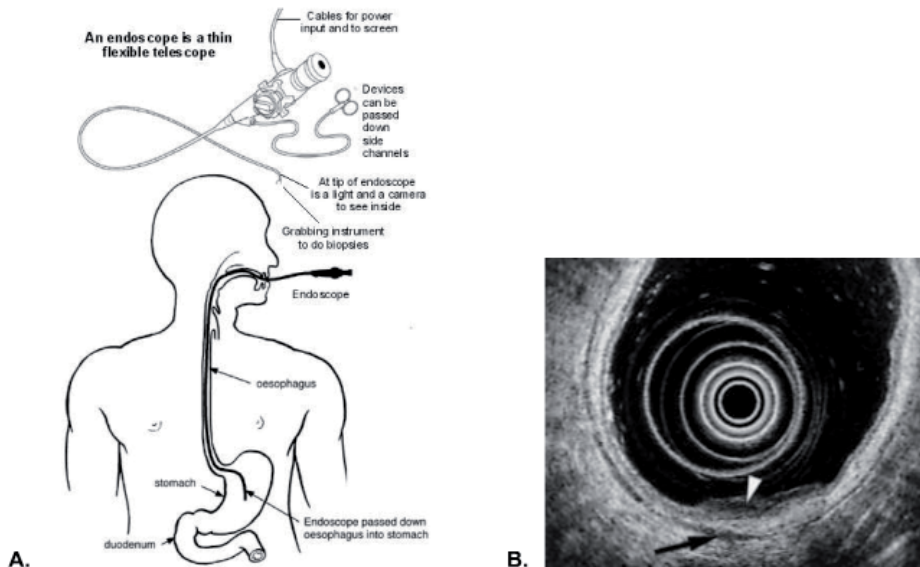
- การส่องกล้องตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (endoscopic ultrasonography, EUS) โดยให้ผู้ป่วยกลืนเครื่องมือลงไป โดยวิธีการนี้มีข้อดีคือสามารถเห็นชั้นต่างๆ ของกระเพาะอาหารได้ ทำให้ทราบความลึกของโรคมะเร็งที่ลุกลามที่แน่นอนได้ โดยมีค่าความแม่นยำสูงถึง 77%-93%^[9-11]

- การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้อง (computed tomography, CT) โดยการกลืนและฉีดสารทึบรังสี จะทำให้เห็นลักษณะพยาธิสภาพของกระเพาะอาหารชัดเจนขึ้น แต่ไม่สามารถระบุความลึกของก้อนมะเร็งได้ดีเท่ากับการทำ EUS นอกจากนี้การทำ CT ยังสามารถดูการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และอวัยวะอื่นๆ ในช่องท้อง เช่น ตับ และเยื่อช่องท้อง (peritoneum) ได้ด้วย

- การผ่าตัดส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยและนำน้ำในช่องท้องมาตรวจหาการกระจายของโรคมะเร็ง (diagnostic laparoscopy with peritoneal washing) โดยอาจพิจารณาทำก่อนการผ่าตัดหรือการฉายรังสีเคมีบำบัดที่หัตถ์หายขาด เนื่องจากการศึกษาพบว่าแม้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแรกๆ อาจพบการกระจายของโรคมะเร็งไปยังเยื่อช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis) ได้ประมาณ 20-30%^[12] โดยเฉพาะในกรณีที่โรคอยู่ระยะลุกลามเฉพาะที่ เช่น ลุกลามเลยชั้นกล้ามเนื้อหรือชั้นเยื่อหุ้มแล้ว การทำ diagnostic laparoscopy อาจเปลี่ยนแปลงการรักษาได้เกือบ 50% กล่าวคือ อาจไม่จำเป็นต้องผ่าตัดหากพบว่ามี การลุกลามไปยังอวัยวะอื่นหรือไปยังเยื่อช่องท้องแล้ว^[13]



ภาพที่ 6 A. การกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD)
B. ภาพที่เห็นจากกล้องของมะเร็งกระเพาะอาหารส่วนปลาย



ภาพที่ 7 A. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (EUS)

B. T1 gastric cancer ก้อนมะเร็ง (white arrow head) ยังไม่ลุกลามผ่านชั้นกล้ามเนื้อ (black arrow)

- นอกจากนี้ ยังมีการตรวจอื่นๆ เพื่อหาวามะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ หรือไม่ ได้แก่ เอกซเรย์ปอด (chest x-ray) การตรวจสแกนกระดูก (bone scan/scintigraphy) หรืออาจตรวจด้วย PET/CT scan ซึ่งเป็นการตรวจทั่วทั้งร่างกาย สามารถเห็นพยาธิสภาพที่กระเพาะอาหารได้ ในขณะที่เดียวกันก็สามารถตรวจหาการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปได้พร้อมกัน

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคและการรักษา

การตรวจพบมะเร็งกระเพาะอาหารที่ยังอยู่ในระยะแรกๆ นั้นมีโอกาสที่จะหายขาดได้มากกว่า แต่โดยทั่วไปมักจะตรวจพบเมื่อเป็นระยะท้ายๆ แล้วซึ่งโอกาสรักษาให้หายขาดน้อย ดังนั้น การพยากรณ์โรคหรือโอกาสหายของโรค และการเลือกวิธีการรักษานั้น ขึ้นอยู่กับระยะและการกระจายของมะเร็ง รวมถึงชนิดของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยด้วย

การกระจายของมะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหารมีการลุกลามผ่านหลายช่องทาง ได้แก่

1. ผ่านทางเนื้อเยื่อ (mucosal spread) โดยเซลล์มะเร็งนั้นจะผ่านไปได้ยังเนื้อเยื่อปกติโดยรอบ โดยลุกลามลงไปตามชั้นเยื่อบุกระเพาะอาหาร แล้วทะลุชั้นเยื่อหุ้ม

นอกสุด (serosa) ออกไปยังอวัยวะข้างเคียง เช่น ตับ ตับอ่อน ม้าม กระบังลม ลำไส้ใหญ่ ไต ต่อมหมวกไต เป็นต้น

2. ผ่านทางระบบน้ำเหลือง (lymphatic spread) เซลล์มะเร็งสามารถแพร่กระจายไปยังส่วนอื่นๆ ของร่างกาย โดยผ่านทางท่อน้ำเหลือง และกลุ่มน้ำเหลืองรอบกระเพาะอาหารตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น

3. ผ่านทางเลือด (hematogenous spread) โดยเซลล์มะเร็งสามารถผ่านเข้าสู่เส้นเลือดดำ เส้นเลือดฝอย และแพร่ไปยังอวัยวะส่วนอื่นๆ ของร่างกายได้ เช่น ปอด ตับ กระดูก และต่อมน้ำเหลืองบริเวณไหปลาร้า (Virchow's node) เป็นต้น

4. ผ่านทางช่องท้อง (transcoelomic spread) โดยอาจทำให้เกิดน้ำในช่องท้อง หรือการกระจายของมะเร็งไปทั่วๆ เยื่อช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis) ได้นอกจากนั้นยังอาจมีเซลล์มะเร็งไปอยู่ที่ rectovesical pouch หรือรังไข่ ที่เรียกว่า Krukenberg tumor

ระยะของมะเร็งกระเพาะอาหาร

TNM classification ของมะเร็งกระเพาะอาหาร ตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition, 2010 สรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 TNM classification of stomach cancer, AJCC 7th edition, 2010

Primary tumor (T)				Regional lymph nodes (N)			
TX Primary tumor cannot be assessed				NX Regional lymph node(s) cannot be assessed			
T0 No evidence of primary tumor				N0 No regional lymph node metastasis			
Tis Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria				N1 Metastasis in 1-2 regional lymph nodes			
T1 Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa				N2 Metastasis in 3-6 regional lymph nodes			
T1a Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae				N3 Metastasis in seven or more regional lymph nodes			
T1b Tumor invades submucosa				N3a Metastasis in 7-15 regional lymph nodes			
T2 Tumor invades muscularis propria				N3b Metastasis in 16 or more regional lymph nodes			
T3 Tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures							
T4 Tumor invades serosa or adjacent structures				Distant metastasis (M)			
T4a Tumor invades serosa (visceral peritoneum)				M0 No distant metastasis			
T4b Tumor invades adjacent structures				M1 Distant metastasis			
Stage	T	N	M	Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0	IIIA	T4a	N1	M0
IA	T1	N0	M0		T3	N2	M0
IB	T2	N0	M0		T2	N3	M0
	T1	N1	M0	IIIB	T4b	N0	M0
IIA	T3	N0	M0		T4b	N1	M0
	T2	N1	M0		T4a	N2	M0
	T1	N2	M0		T3	N3	M0
IIB	T4a	N0	M0	IIIC	T4b	N2	M0
	T3	N1	M0		T4b	N3	M0
	T2	N2	M0		T4a	N3	M0
	T1	N3	M0	IV	Any T	Any N	M1

การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

การรักษาที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ระยะการแพร่กระจายของโรค และสภาพผู้ป่วย การรักษาหลักของมะเร็งกระเพาะอาหารประกอบด้วยการผ่าตัด การรักษาด้วยรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด

การรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดผ่าตัดได้ (Resectable gastric carcinoma)

การผ่าตัด

การผ่าตัดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเป็นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งทั้งหมดออกไป โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหายขาด ประกอบด้วยการผ่าตัดกระเพาะอาหารและการผ่าตัดเลาะ

ต่อมน้ำเหลืองที่มีการกระจายของโรคมะเร็งหรือมีความเสี่ยงที่จะมีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนั้นๆ

การผ่าตัดกระเพาะอาหาร (Total or Subtotal gastrectomy)

การผ่าตัดกระเพาะอาหารออกทั้งหมด (total gastrectomy) จะใช้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณส่วนต้นของกระเพาะอาหาร (ประมาณ 1/3 ของกระเพาะอาหาร) และมะเร็งที่ลุกลามเป็นบริเวณกว้าง หรือทั้งกระเพาะอาหาร (linitis plastica) ส่วนการผ่าตัดกระเพาะอาหารออกบางส่วน (subtotal gastrectomy) มักใช้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ที่บริเวณส่วนปลายของกระเพาะอาหาร (ประมาณ 2/3 ของกระเพาะอาหาร) ^[14] อย่างไรก็ตาม สำหรับก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction) อาจพิจารณาทำเป็น total หรือ subtotal proximal gastrectomy ก็ได้ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของศัลยแพทย์

การผ่าตัดส่องกล้องทางหน้าท้อง (Laparoscopic gastrectomy)

ในปัจจุบัน เทคโนโลยีด้านการผ่าตัดพัฒนาไปมาก การผ่าตัดแบบส่องกล้องทางหน้าท้อง หรือ laparoscopic-assisted distal gastrectomy (LADG) ได้รับความนิยมเนื่องจากแผลผ่าตัดเล็ก การฟื้นตัวเร็วกว่าการผ่าตัดแบบเปิดหน้าท้อง จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดแบบ LADG กับการผ่าตัด open distal gastrectomy (ODG) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็น phase III multicenter, prospective, randomized study ที่ชื่อว่า KLASS trial โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้จะได้รับการตรวจประเมินก่อนการผ่าตัดแล้วว่าเป็น preoperative stage I gastric adenocarcinoma จำนวนทั้งสิ้น 342 ราย หลังจากนั้นจึงถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม แล้วประเมินอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด โดยผลการศึกษาพบว่า postoperative complication rates ของ LADG และ ODG เท่ากับ 10.5% (17/179) และ 14.7% (24/163) ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($P=0.137$) ส่วน postoperative mortality เท่ากับ 1.1% (2/179) และ 0% (0/163) โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($P=0.497$) แต่ clinical outcomes อื่นๆ ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ^[15]

การผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางหลอดอาหาร (Endoscopic tumor removal)

ในกรณีของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก Tis และ T1aN0M0 ซึ่งจัดเป็น mucosal lesion อาจพิจารณาการผ่าตัดแบบส่องกล้อง Endoscopic mucosal resection (EMR) หรือ Endoscopic submucosal dissection (ESD) ได้ โดยมี criteria ดังนี้ ^[16-19]

- ผลชิ้นเนื้อเป็น well หรือ moderately differentiated carcinoma
- ไม่มีการลุกลามเลยชั้น superficial submucosa
- ไม่มี lymphovascular invasion
- ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (N0)
- ขนาดของก้อนอาจมีความแตกต่างกันเล็กน้อย เช่น น้อยกว่า 1.5 ซม. หรือ น้อยกว่า 3 ซม. โดยที่ไม่มีแผลรอบๆ ^[18] หรือ น้อยกว่า 2 ซม. โดยไม่มีแผล หรือน้อยกว่า 1 ซม. ถ้าเป็น Paris classification IIb, IIc ^[19]

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง (Lymph node dissection)

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร สามารถแบ่งออกได้เป็น ^[20]

- D1 nodal dissection: การเลาะต่อมน้ำเหลือง perigastric (station no. 1-6)
- D2 nodal dissection: การเลาะต่อมน้ำเหลือง perigastric และ along major vessels (station no. 1-11)
- D3 nodal dissection: การเลาะต่อมน้ำเหลือง D2 และ para-aortic region (station no. 1-16)

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารนี้ยังคงมีความแตกต่างกันตามแต่ละสถาบัน ยกตัวอย่างเช่น ในประเทศญี่ปุ่น การเลาะต่อมน้ำเหลืองจะทำการเป็น extended lymphadenectomy ซึ่งได้มีการศึกษาแล้วว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับการศึกษาในประเทศอเมริกา ซึ่งเลาะน้อยกว่า ^[21] โดยนิยามของ extended lymphadenectomy หมายถึงการเลาะต่อมน้ำเหลือง D2 หรือ D3 nodal dissection ซึ่งเชื่อว่าการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกมาก

ได้มากจะทำให้ได้ข้อมูลเพื่อการวินิจฉัยระยะของโรคที่ถูกต้อง โดยแนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองอย่างน้อย 15 ต่อมนขึ้นไป และยังเป็นภาระลดโอกาสการหลงเหลือเซลล์มะเร็งในร่างกายด้วย^[22] แต่ในทางกลับกัน การเลาะต่อมน้ำเหลืองเป็นจำนวนมากก็อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงระหว่างและหลังการผ่าตัด ทำให้อัตราการรอดชีวิตต่ำลง^[23,24] โดยเฉพาะหากมีการตัดม้ามออกด้วย (splenectomy)^[25] ดังนั้นความเชี่ยวชาญและชำนาญของศัลยแพทย์จึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งที่ ล่าสุดได้มีการศึกษา randomized study แนะนำว่าควรทำเป็น D2 lymph node dissection without splenectomy ยกเว้นในกรณีที่มีการลุกลามของโรคไปยังม้ามแล้วเท่านั้น เนื่องจากการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการทำ D1 dissection^[26]

Maruyama Index (MI) ได้พัฒนาขึ้นในประเทศญี่ปุ่น และใช้ในการประเมินความสมบูรณ์ของการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง (adequacy of lymphadenectomy) ซึ่งเท่ากับผลรวมของ regional nodal disease percentages ของ regional nodal station (station 1-12) ที่ศัลยแพทย์ไม่ได้เลาะออกไป โดยจะแสดงถึงโอกาสที่จะมี residual disease ในต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ได้ถูกเลาะออกมานั้น และเมื่อนำข้อมูลจาก INT 0116 และ Dutch trial มาวิเคราะห์แบบ blinded analysis พบว่า MI ที่น้อยกว่า 5 บ่งชี้ถึงอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคที่ต่ำกว่า (strong predictor of survival)^[27]

ในกรณีที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะแรกเริ่ม หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year overall survival) สูงถึง 80-90% แต่อย่างไรก็ดี สำหรับผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคมาแล้ว การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวจะทำให้มีอัตราการรอดชีวิตไม่สูงนัก และมักมีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ โดยเฉพาะบริเวณรอยต่อแผลผ่าตัด (anastomosis) กระเพาะอาหารส่วนที่ยังเหลืออยู่ (gastric remnant) และลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal stump) รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงได้บ่อย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการรักษาเสริมได้แก่ การฉายรังสีและยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัด หมายถึง การให้ยาเพื่อทำลายหรือหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั่วร่างกาย โดยอาจให้

ยาทางหลอดเลือด หรือให้รับประทานก็ได้ แต่อาจมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติในร่างกายด้วย เช่น ผมร่วง ท้องเสีย เม็ดเลือดลดลง ทั้งเม็ดเลือดขาว (white blood cell, WBC) ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น เม็ดเลือดแดง (red blood cell, RBC) ซึ่งทำหน้าที่นำพาออกซิเจนไปยังเซลล์ต่างๆ ทั่วร่างกาย อาจทำให้มีอาการอ่อนเพลีย และเกร็ดเลือด (platelet) ซึ่งช่วยในการแข็งตัวของเลือด ทำให้อาจมีเลือดออกง่ายขึ้น

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัด (Perioperative/ Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy)

วัตถุประสงค์หลักของการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดนั้น ได้แก่ การลดขนาดของก้อนมะเร็งเพื่อเพิ่มโอกาสและประสิทธิภาพของการผ่าตัดให้ดียิ่งขึ้น (resectability) รวมทั้งเชื่อว่าสามารถลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดได้ด้วย (micrometastasis)

การศึกษา Phase III randomized study จากประเทศอังกฤษ หรือ British Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy (MAGIC trial) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและหลอดอาหารส่วนปลาย จำนวน 503 ราย เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับผ่าตัด โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ คือ epirubicin 50 mg/m² และ cisplatin 60 mg/m² ในวันที่ 1 ทุก 21 วัน ร่วมกับ continuous intravenous 5-fluorouracil (CI 5-FU) 200 mg/m²/day หรือ ECF regimen เป็นเวลา 21 วัน จำนวน 3 cycles ก่อนการผ่าตัด และอีก 3 cycles หลังการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัดเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5Y-overall survival, OS) จาก 23% เป็น 36% (Hazard ratio = 0.75) และเพิ่มอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี (5Y-relapse free survival, RFS) จาก 26% เป็น 39% (Hazard ratio = 0.66) อย่างไรก็ดี ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือมีผู้ป่วยเพียง 42% เท่านั้นที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตาม protocol โดยพบว่า มีสาเหตุจากหลังได้รับยาเคมีบำบัดและผ่าตัดแล้ว มีการดำเนินโรคแย่ลง (progression of disease) หรือมีผลข้างเคียงจากการผ่าตัด (postoperative complication) หรือในบางรายปฏิเสธที่จะได้รับยาเคมีบำบัดต่อ นอกจากนี้ พบว่ามีการผ่าตัดแบบ D2 dissection ประมาณ 40% เท่านั้น^[28]

การศึกษา randomized study จากประเทศฝรั่งเศส (FFCD) เกี่ยวกับ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (25%) และหลอดอาหารส่วนปลาย (lower esophagus 11%, GEJ 64%) จำนวน 224 ราย โดยแบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกให้ยาเคมีบำบัดเป็น cisplatin 100 mg/m² ในวันที่ 1 และ CI 5-FU 800 mg/m²/day ในวันที่ 1-5 ทุกๆ 28 วัน จำนวน 2-3 cycles ก่อนการผ่าตัด และอีก 3-4 cycles หลังการผ่าตัด (รวมเป็น 6 cycles) และกลุ่มที่สองได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มโอกาสการผ่าตัดแบบ R0 resection ได้จาก 74% เป็น 84% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย 5Y-OS ก็เพิ่มจาก 24% เป็น 38% ด้วยเช่นกัน^[29]

ในทางกลับกัน การศึกษาของ EORTC 40954 ซึ่งทำการศึกษาในทำนองเดียวกับ FFCD กลับพบว่า overall survival ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แม้ว่า R0 resection rate จะเพิ่มขึ้นก็ตาม (66.7% เป็น 81.9%)^[30]

อย่างไรก็ดี ยังมีอีกหลายงานวิจัยที่อยู่ในระหว่างการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือการฉายรังสีร่วมกับการผ่าตัด เช่น

- MAGIC-B trial ศึกษาประโยชน์ของการให้ Bevacizumab ร่วมกับ perioperative chemotherapy โดยผู้ป่วยกลุ่มแรกจะได้รับยาเคมีบำบัด epirubicin 50 mg/m² และ cisplatin 60 mg/m² ในวันที่ 1 ร่วมกับ capecitabine 1000 mg/m²/day รับประทานในวันที่ 1-14 (ECX regimen) ทุก 21 วัน จำนวน 3 cycles ก่อนการผ่าตัด ตามด้วย ECX อีก 3 cycles ภายหลังการผ่าตัด และในผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับ Bevacizumab ร่วมด้วยตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด

- Dutch CRITICS trial ศึกษาผลของการให้รังสีเคมีบำบัด (preoperative ECX then postoperative RT with cisplatin and capecitabine) ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอยู่แล้ว โดยสุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกจะได้รับ preoperative ECX จำนวน 3 cycles ตามด้วยการผ่าตัดในอีก 3-6 สัปดาห์ต่อมา จากนั้น 4-12 สัปดาห์หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับ ECX อีก 3 cycles แต่ในกลุ่มที่สอง ผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสี 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับ cisplatin 20

mg/m² สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และ capecitabine 575 mg/m² bid วันจันทร์-ศุกร์ แทน ECX 3 cycles ภายหลังการผ่าตัด

การให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด (Postoperative/ Adjuvant chemotherapy)

การรักษาเสริมในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ได้รับการสนับสนุนจาก Meta-analysis ซึ่งเป็นการรวบรวมข้อมูลจากหลายการศึกษาที่น่าเชื่อถือ เช่น Meta-analysis ของ Panzini และคณะ รวบรวมข้อมูลจาก 17 randomized clinical trials จำนวนผู้ป่วย 3,118 ราย พบว่า odds ratio ของการให้ adjuvant chemotherapy เท่ากับ 0.72 (95% confidence interval [CI], 0.62-0.84)^[31] สอดคล้องกับ Meta-analysis ของ Janunger และคณะ จาก 21 randomized clinical trials จำนวนผู้ป่วย 3,962 ราย พบว่า odds ratio ของการให้ adjuvant chemotherapy เท่ากับ 0.84 (95% CI, 0.74-0.96)^[32] และล่าสุด Meta-analysis ของ Paoletti และคณะ จาก 17 trials จำนวนผู้ป่วย 3,838 ราย พบว่า hazard ratio ของการให้ adjuvant chemotherapy เท่ากับ 0.82 (95% confidence interval [CI], 0.76-0.90) และ 5Y OS เพิ่มจาก 49.6% เป็น 55.3% (p=0.001) เมื่อได้รับ adjuvant chemotherapy^[33]

การศึกษา phase III randomized controlled trial จากประเทศญี่ปุ่น (ACTS-GC group) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร stage II-IIIb จำนวน 1,034 ราย โดยทุกรายได้รับการผ่าตัดและเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 dissection ทั้งหมด จากนั้นเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้ยาเคมีบำบัด S1 ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน ประกอบด้วย tegafur, gemiracil และ oteracil นานเป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดเสริมช่วยเพิ่มทั้งอัตราการรอดชีวิต (3Y OS) และอัตราการปลอดโรคที่ 3 ปี (3Y RFS) จาก 70% เป็น 80% และจาก 59% เป็น 72% ตามลำดับ โดยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (local relapse) และการกลับเป็นซ้ำของต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง (lymph node relapse) เท่ากับ 1.3% และ 5.1% ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับ 2.8% และ 8.7% ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการกลับเป็นซ้ำที่เยื่อช่องท้องหรือ carcinomatosis ก็ลดลงจากการให้ยาเคมีบำบัดเช่น

กัน คือ 11.2% เทียบกับ 15.8% แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในเรื่องของการกระจายของโรคไปตามกระแสน้ำเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ประมาณ 10% เท่าๆ กัน)^[34] ซึ่งจะเห็นว่า pattern of recurrence ของผู้ป่วยจากการศึกษานี้น้อยกว่าในการศึกษา INT0116 ดังจะกล่าวต่อไป โดยคาดว่าจะ เป็นผลของการผ่าตัดมากที่สุด

ต่อมา การศึกษา CLASSIC trial จากประเทศเกาหลี จีน และได้หวัน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร stage II-IIIb จำนวน 1,035 ราย ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 gastrectomy จากนั้นเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ได้แก่ capecitabine 1000 mg/m² twice daily วันที่ 1-14 ร่วมกับ oxaliplatin 130 mg/m² วันที่ 1 ทุก 3 สัปดาห์ รวมทั้งหมด 8 cycles เป็นเวลานาน 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดเพิ่ม 3Y OS จาก 78% เป็น 83% และ 3Y RFS จาก 59% เป็น 74% สอดคล้องกับการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น^[35]

การให้รังสีเคมีบำบัด

การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพซึ่งกันและกัน โดยมักให้ภายหลังการผ่าตัด (adjuvant chemoradiation) เพื่อหวังให้โรคหายขาด โดยจะพิจารณาตามระยะของโรค และผลของชิ้นเนื้อภายหลังการผ่าตัด หรืออาจให้ก่อนการผ่าตัด (preoperative chemoradiation) เพื่อให้สามารถผ่าตัดได้ง่ายขึ้นก็ได้

การให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด (Postoperative/ Adjuvant chemoradiation)

Mayo clinic ได้ทำการศึกษาแบบ prospective randomized trial ในผู้ป่วย 62 ราย เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับ การผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัด โดยให้ปริมาณรังสี 37.5 Gy ใน 24 fractions และ 5FU 15 mg/kg/day IV bolus ในวันที่ 1-3 ของการฉายรังสี ผลการศึกษาพบว่า การให้รังสีเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (OS) และอัตราการปลอดโรค (RFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[36]

Intergroup 0116 โดย Macdonald และคณะ ได้ทำการศึกษา phase III randomized controlled trial ในผู้ป่วย

โรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 556 ราย ที่อยู่ในระยะ T2-4N0 หรือ T1-4N1-3 เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับ การฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด โดยปริมาณรังสีที่ให้เท่ากับ 45 Gy ใน 25 fractions ร่วมกับ 5FU และ leucovorin (LV) จำนวน 1 cycle ก่อนเริ่มการฉายรังสี และอีก 2 cycles ในสัปดาห์และสามวันสุดท้ายของการฉายรังสี ตามด้วย adjuvant 5FU/LV ครั้งละ 5 วัน ห่างกัน 4 สัปดาห์ อีก 2 cycles ผลการศึกษาพบว่า การให้การรักษาเสริมด้วยรังสีเคมีบำบัดช่วยเพิ่ม 3Y OS จาก 41% เป็น 50% (Hazard ratio=1.35) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มัชฌิมการรอดชีวิต (median survival, MS) เพิ่มขึ้นจาก 27 เป็น 36 เดือน และเพิ่ม 3Y-RFS จาก 31% เป็น 48% (Hazard ratio=1.52) โดยการกลับมาเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (local recurrence) พบได้ 29% และ 19% ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเคมีบำบัดร่วมด้วย ตามลำดับ การกลับมาเป็นซ้ำของโรคในบริเวณข้างเคียง (regional recurrence) โดยเฉพาะ carcinomatosis พบได้มากที่สุดเท่ากับ 72% และ 65% ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ มีผู้ป่วยเพียง 10% เท่านั้นที่ได้รับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลือง แบบ D2 dissection (36% D1 dissection และ 54% D0 dissection) และมีผู้ป่วยเพียง 64% เท่านั้นที่ได้รับการรักษาครบตาม protocol^[37] ล่าสุดได้มีการ update INT 0116 โดยมีระยะเวลาติดตามนานถึง 10 ปี พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดยังคงช่วยเพิ่มทั้ง OS (Hazard ratio=1.32) และ RFS (Hazard ratio=1.51) โดยผลข้างเคียง รวมทั้งการเกิด secondary malignancy เป็นที่ยอมรับได้ ทางคณะผู้วิจัยจึงสรุปว่าการผ่าตัดตามด้วยรังสีและเคมีบำบัดเป็นการรักษามาตรฐานของโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่อยู่ในระยะ T3 ขึ้นไป และ/หรือ N+^[38]

ต่อมา ภายหลังจากที่มีการรายงานผลการศึกษาของ MAGIC trial ถึงประสิทธิภาพของ ECF regimen จึงมีการศึกษาของ CALGB 80101 ตั้งสมมติฐานว่าการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดจาก 5FU/LV เป็น ECF regimen ควบคุมการฉายรังสีจะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้หรือไม่ ในผู้ป่วย gastric และ gastroesophageal junction adenocarcinoma จำนวน 546 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับการรักษาตาม standard INT 0116

regimen และในผู้ป่วยกลุ่มที่สองจะได้รับยาเคมีบำบัด ECF ทดแทน 5FU/LV ใน INT 0116 กล่าวคือ จะได้รับ ECF 1 cycle จากนั้น RT 45 Gy concurrent with continuous 5FU แล้วตามด้วย ECF อีก 2 cycles ผลการศึกษาพบว่า การให้ ECF ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับการให้ bolus 5FU/LV โดยมี 3Y-OS เท่ากับ 52% และ 50% ตามลำดับ (Hazard ratio = 1.03) 3Y-DFS เท่ากับ 47% และ 46% ตามลำดับ (Hazard ratio=1.0) Median survival เท่ากับ 38 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ ECF และ 37 เดือน ในกลุ่ม 5FU/LV^[39]

นอกจากนี้ ได้มีการศึกษา randomized phase II trial ของ RTOG-0114 เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดที่มี cisplatin และ paclitaxel ทดแทนการให้ 5-FU และ LV เนื่องจากการศึกษา INT 0116 นั้น แม้ว่าการให้ 5-FU/LV ควบคู่กับ CRT จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่อัตราการเสียชีวิตและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นยังสูงซึ่งทำให้ compliance ของผู้ป่วยค่อนข้างต่ำ ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะปรับเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้น โดยการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 78 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้ยาเคมีบำบัดเป็น paclitaxel 175 mg/m² ในวันที่ 1 และ 29 ร่วมกับ cisplatin 15 mg/m²/day และ CI 5-FU 600 mg/m²/day วันที่ 1-5 และ 29-33 (PCF regimen) ส่วนกลุ่มที่ 2 ให้ยาเคมีบำบัดเป็น paclitaxel 175 mg/m² ร่วมกับ cisplatin 75 mg/m²/day ในวันที่ 1 และ 29 (PC) รวม 2 cycles จากนั้นตามด้วย RT 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยในกลุ่มที่ได้ PCF จะให้ CI 5-FU 300 mg/m²/day ในวันที่ฉายรังสี และ paclitaxel 45 mg/m² สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ส่วนกลุ่มที่ได้ PC จะให้ RT ร่วมกับ paclitaxel 15 mg/m²/day ในวันที่ฉายรังสี และ cisplatin 30 mg/m²/day สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ซึ่งการศึกษานี้ได้ปิดไปก่อนกำหนด เนื่องจาก planned interim analysis ของผู้ป่วย 22 รายพบว่าในกลุ่ม PCF มีผลข้างเคียง GI toxicity grade 3 ขึ้นไป มากถึง 59% จึงหยุด regimen นี้ไป แต่ยังคงศึกษาต่อใน PC arm ซึ่งจากการวิเคราะห์เบื้องต้นพบว่า 2Y-DFS เท่ากับ 52% ซึ่งน้อยกว่าของ INT 0116 ดังนั้นจึงไม่ recommend ให้ใช้เป็น standard regimen^[40]

จากข้อมูลเกี่ยวกับ adjuvant treatment ดังที่ได้กล่าวมา จะเห็นได้ว่าแนวทางการพิจารณา adjuvant treatment

มี 2 แนวทางหลักๆ ได้แก่ chemoradiation (CRT) หรือ chemotherapy alone การศึกษา INT 0116 ได้สนับสนุนแนวคิด postoperative CRT ในขณะการศึกษาของ ACTS-GC group และ CLASSIC trial แสดงให้เห็นประโยชน์ของ postoperative chemotherapy ซึ่งความแตกต่างของการศึกษาทั้งสองกลุ่มนี้ได้แก่ การผ่าตัด กล่าวคือ ในกลุ่มที่ให้ postoperative CRT มีผู้ป่วยเพียง 10% เท่านั้นที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ดังนั้นการให้รังสีร่วมด้วยจึงได้ประโยชน์ชัดเจน ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ postoperative chemotherapy นั้น ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection อยู่แล้ว ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวจึงเพียงพอ ในทางกลับกัน ก็ได้มี observational study จากประเทศเกาหลี แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ postoperative CRT ภายหลังการผ่าตัดแบบ D2 dissection โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 544 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D2 dissection โดยผู้ป่วย 446 รายได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว แต่อีก 98 รายได้รับรังสีเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัด (adjuvant CRT) แบบ INT 0116 regimen ผลการศึกษาพบว่า median overall survival ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CRT เท่ากับ 95.3 เดือน ซึ่งมากกว่าของกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว 62.6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio=0.80)^[41] อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบผลของรังสีเคมีบำบัด (postoperative CRT) กับผลของยาเคมีบำบัด (postoperative chemotherapy) โดยตรง นำไปสู่อีกหลายงานวิจัยที่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ postoperative CRT กับ postoperative chemotherapy ใน D2 dissection ได้แก่

การศึกษาในประเทศเกาหลี ชื่อว่า The ARTIST trial ทำในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะ IB-IV ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ R0 gastrectomy with D2 lymph node dissection จำนวน 458 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยให้เป็น cisplatin 60 mg/m² ในวันที่ 1 ร่วมกับ capecitabine 1,000 mg/m² bid ในวันที่ 1-14 ทุกๆ 3 สัปดาห์ จำนวน 6 cycles (XP regimen) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่สอง ได้รับ CRT เป็น XP 2 cycles ตามด้วย RT 45 Gy/ 25 fractions ร่วมกับ capecitabine 825 mg/m² bid จากนั้นให้ XP ต่ออีก 2

cycles ผลการศึกษาพบว่า primary endpoint คือ disease-free survival (DFS) ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดย 3Y-DFS เท่ากับ 74.2% และ 78.2% ในกลุ่มที่ได้รับ chemotherapy และ CRT ตามลำดับ ($p=0.0862$) แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มี nodal metastasis (N+) พบว่าการให้ CRT เพิ่ม 3Y-DFS จาก 72.3% เป็น 77.5% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0365$) อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยต่อไปในระยะยาว ^[42] และจากข้อสรุปนี้จึงได้มีการศึกษาต่อ ได้แก่ ARTIST-II trial เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว กับ การให้รังสีเคมีบำบัด ภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ทำ D2 lymph node dissection และมี pathologic node-positive disease เพื่อยืนยันผลดังกล่าวให้ชัดเจน

อีกการศึกษาหนึ่งในประเทศเกาหลี โดย Kim และคณะ ได้ทำการศึกษาในทำนองเดียวกันในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

กระเพาะอาหารระยะที่ III-IV จำนวน 90 ราย (planned 140 ราย แต่ closed due to low accrual) เปรียบเทียบระหว่างการให้ bolus 5-FU/LV ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 5 cycles กับ การให้ CRT แบบ INT 0116 regimen ผลการศึกษา พบว่า DFS ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม แต่ locoregional recurrence-free survival ในกลุ่มที่ได้รับ CRT สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหากวิเคราะห์แบบ per-protocol analysis พบว่าการให้ CRT ได้ประโยชน์กว่า chemotherapy alone เฉพาะใน stage III disease ^[43]

การศึกษา randomized controlled multicenter study จากประเทศจีน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy จำนวน 380 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือให้รังสีเคมีบำบัด ภายหลังการผ่าตัด โดยใช้ chemotherapy เป็น 5-FU/LV

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบ clinical outcome ของการศึกษา adjuvant chemotherapy และ adjuvant CRT

		INT-0116 (5FU/LV)	Japan (S-1)	CLASSIC (XELOX)	ARTIST (XP)	Korea (5FU/LV)	China (5FU/LV)
		3Y	3Y	3Y	3Y	5Y	5Y
OS	CT arm	-	80%	83%	NA	54.6%	41.8%
	CRT arm	50%	-	-	NA	65.2%	48.4%
	Surgery arm	41%	70%	78%	-	-	-
RFS/ DFS	CT arm	-	72%	74%	74.2%	62.7%	35.8%
	CRT arm	48%	-	-	78.2%	84.4%	45.2%
	Surgery arm	31%	59%	59%	-	-	-
Compliance	CT arm	-	65.8%	67%	75.4%	93.2%	NA
	CRT arm	64%	-	-	81.7%	87%	NA
	Surgery arm	NA	NA	NA	-	-	-
Toxicity Grade 3-5	CT arm	-	H 1.2% GI 6%	H 22% GI 7%	H 35% GI 12%	36.4%	H 7% GI 0%
	CRT arm	H 54% GI 33%	-	-	H 43% GI 12%	30.4%	H 7% GI 2.7%
	Surgery arm	NA	H 0.8% GI 1.9%	<1%	-	-	-

Abbreviation: OS=overall survival; RFS=relapse-free survival; DFS=disease-free survival; CT=chemotherapy; CRT=chemoradiation; NA=not available; H=hematotoxicity; GI=gastrointestinal toxicity

เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Kim จากประเทศเกาหลี แต่แตกต่างกันที่การใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ผลการศึกษาพบว่า primary endpoint คือ OS ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน 5Y-OS เท่ากับ 48.4% ในกลุ่มที่ได้รับ CRT และ 41.8% ในกลุ่มที่ได้รับ chemotherapy alone ($p=0.122$) แต่ 5Y-RFS และ 5Y-local recurrence (LR) ในกลุ่มที่ได้รับ CRT สูงกว่ากลุ่มที่ได้ chemotherapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[44]

อย่างไรก็ดี จากทั้งสามการศึกษาที่ได้กล่าวมา กลุ่มที่ได้รับ chemotherapy alone นั้นไม่ได้ใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็น standard สำหรับ adjuvant treatment อันได้แก่ S-1 จาก ACTS-GC trial และ capecitabine/oxaliplatin (XELOX) จาก CLASSIC trial ดังนั้น outcome จากกลุ่ม chemotherapy จึงอาจไม่ดีเท่าที่ควร ดังตารางที่ 2 นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ CRT ก็ยังไม่สามารถเพิ่ม DFS ได้ ดังนั้น จึงอาจสรุปได้ว่าการให้ CRT ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด R0 gastrectomy with D2 lymph node dissection ยังไม่ได้ประโยชน์ชัดเจนเมื่อเทียบกับการให้ adjuvant chemotherapy alone ทำให้ S1 และ XELOX ยังคงเป็น standard adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (Preoperative/ Neoadjuvant chemoradiation)

การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด มีวัตถุประสงค์เหมือนกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด โดยมุ่งเน้นการลดขนาดก้อนเพื่อเพิ่มโอกาสการผ่าตัด โดยการให้รังสีเคมีบำบัดนี้มีที่ใช่มากในมะเร็งหลอดอาหาร แต่ยังไม่มีการศึกษา randomize study ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชัดเจน อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาทำใน adenocarcinoma (ACA) ของหลอดอาหารส่วนปลาย รอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction, EGJ) และกระเพาะอาหารส่วนต้น (gastric cardia) ด้วยเช่นกัน

ใน Dublin trial ของ Walsh และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย ACA ของ esophagus และ gastric cardia เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้ preoperative CRT โดย RT 40 Gy/15 fractions ร่วมกับ cisplatin 75 mg/m² ในวันที่ 1 และ 5-FU 600 mg/m²/day ในวันที่ 1-5 จากนั้นจึงผ่าตัดในอีก 8 สัปดาห์ต่อมา ผลการศึกษาพบว่า การ

ให้ combined modality therapy เพิ่ม median survival จาก 11 เดือน เป็น 32 เดือน 3Y-OS จาก 7% เป็น 37% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ กลุ่ม control มี survival rate ที่ต่ำกว่าการศึกษาอื่นอย่างชัดเจน^[45]

Urba และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดอย่างเดียว กับการให้ preoperative CRT เป็น RT 45 Gy/30 fractions โดยให้ 1.5 Gy/fraction bid ร่วมกับ cisplatin, 5-FU, vinblastine พบว่า 3Y-OS ไม่แตกต่างกัน คือ 16% และ 30% ($p=0.15$) ตามลำดับ^[46] แต่จากการศึกษาของ CALGB 9781 ในผู้ป่วยทั้ง esophageal และ EGJ adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma พบว่าการให้ preoperative CRT เพิ่ม median survival จาก 21.6 เดือน เป็น 54 เดือน และ 5Y-OS จาก 16% เป็น 39% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$)^[47]

จากการศึกษา RTOG 9904 phase II study ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 49 ราย โดยให้ preoperative chemotherapy เป็น cisplatin และ 5-FU/LV 2 cycles ตามด้วย CRT with infusional 5-FU ร่วมกับ weekly paclitaxel จากนั้นจึงเข้ารับการผ่าตัดในอีก 5-6 สัปดาห์ต่อมา ผลการศึกษาพบว่า R0 resection เท่ากับ 77% โดยมี pathological complete response (pCR) เท่ากับ 26% และ median survival 23 เดือน 1Y OS 72% โดยในกลุ่มที่ pCR จะมี 1Y-OS สูงถึง 82%^[48]

จากการศึกษา randomized study ของ gastric oesophageal cancer study group ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายและกระเพาะอาหารส่วนต้น (esophagogastric junction, gastric cardia) เปรียบเทียบการให้ induction chemotherapy ด้วยยา cisplatin และ 5-FU/LV (PLF) ก่อนการผ่าตัด กับการให้ induction chemotherapy PLF ตามด้วย CRT 30 Gy/ 15 fractions ร่วมกับ cisplatin และ etoposide แล้วจึงผ่าตัดในอีก 3-4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 119 ราย (planned 354 ราย เนื่องจาก poor accrual) เข้าร่วมการศึกษา โดยมี R0 resection rate ประมาณ 70% เท่ากัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับ CRT มี pCR rate สูงกว่า คือ 15.6% เทียบกับ 2% ในกลุ่มที่ได้ induction PLF เพียงอย่างเดียว และ 3Y-OS เพิ่มจาก 27.7% เป็น 47.4% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard

ratio=0.67; P=0.07) โดยที่ postoperative mortality ไม่ได้เพิ่มขึ้นในกลุ่ม CRT (10.2% v 3.8%; P =0.26) อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่มากขึ้นต่อไป [49]

ล่าสุดจากการศึกษา CROSS trial ซึ่งเป็น randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร และรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction) ที่สามารถผ่าตัดได้ จำนวน 366 ราย โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด โดยให้เป็น carboplatin (AUC 2) ร่วมกับ paclitaxel (50 mg/m²) ทุกสัปดาห์ จำนวน 5 ครั้ง ร่วมกับการฉายรังสี 41.4 Gy in 23 fractions พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดสามารถเพิ่ม median OS จาก 24 เดือน เป็น 49.4 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.03) โดยมี 3Y-OS และ 5Y-OS เท่ากับ 58% และ 47% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว คือ 44% และ 34% ตามลำดับ (HR = 0.657 และ 0.665) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัด มี complete response เท่ากับ 29% และมีอัตราการผ่าตัด R0 resection สูงถึง 92% และมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งเท่ากับ 69% (p-value <0.001) [50]

นอกจากนี้ ยังมี pilot study จากประเทศอิตาลี ในผู้ป่วย adenocarcinoma of esophagogastric junction จำนวน 41 รายที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ด้วยยา FOLFOX4 (oxaliplatin 85 mg/m² on day 1, leucovorin 200 mg/m² followed by bolus 5FU 400 mg/m² and 22-hour infusional 5FU 600 mg/m² on day 1 and 2 every 2 weeks) จำนวน 4 cycles ร่วมกับการฉายรังสี 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) 45 Gy in 25 fractions พบว่ามี partial clinical response rate 78%, stable disease 17% และ disease progression 5% แต่มี pathologic complete response rate เพียง 10% Median OS เท่ากับ 26 เดือน อย่างไรก็ตามยังไม่ใช้เป็น standard treatment [51]

จะเห็นได้ว่าบทบาทของรังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ใน esophagogastric junction นั้นค่อนข้างชัดเจนกว่าใน

locally advanced gastric cancer ล่าสุด มีการศึกษา pilot study จากประเทศเกาหลี โดย Chung และคณะ โดยให้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ด้วยยา S-1 60 mg/m² BID รับประทานเป็นเวลา 21 วัน พัก 7 วัน และ cisplatin 70 mg/m² ฉีดเข้าเส้นเลือดดำในวันที่ 1 ของการฉายรังสี ร่วมกับฉายรังสี 45 Gy in 25 fractions ในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย พบว่า clinical complete response rate เท่ากับ 88.9% และมีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (77.8%) สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ โดยเป็น R0 resection ทั้งหมด ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบว่ามี total regression ในผู้ป่วย 1 ราย (14.3%), near total regression 2 ราย (28.6%), moderate regression 3 ราย (42.9%) และ minimal regression 1 ราย (14.3%) โดยผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบเป็น grade III/IV ได้แก่ anemia (44.4%), neutropenia (33.3%) และ thrombocytopenia (22.2%) อย่างไรก็ตามก็จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นต่อไป [52]

การรักษาโรคกระเพาะอาหารชนิดผ่าตัดไม่ได้

(Unresectable gastric carcinoma)

การผ่าตัด

แม้ไม่มุ่งหวังการรักษาแบบหายขาด การผ่าตัดก็สามารถช่วยบรรเทาอาการของผู้ป่วยได้ (palliative surgery) โดยศัลยแพทย์อาจพิจารณาผ่าตัดกระเพาะอาหาร ออกบางส่วนหรือทั้งหมด (subtotal หรือ total gastrectomy) ในกรณีที่ภาวะเลือดออกจากก้อนมะเร็งในกระเพาะอาหาร (hemorrhage) ภาวะการอุดตันทางเดินอาหาร (obstruction) ภาวะกระเพาะอาหารมีแผลทะลุ (perforation) หรือภาวะความปวดจากก้อนมะเร็ง (cancer pain) เป็นต้น หรืออาจใช้เลเซอร์ทำลายก้อนมะเร็งบางส่วน หรือใส่ขดลวด (stent) ซึ่งสามารถถ่างขยาย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้ หรืออาจเพียงผ่าตัดเพื่อใส่สายยางให้อาหารทางช่องท้อง (gastrostomy/ jejunostomy) เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้ ร่างกายแข็งแรงพอที่จะเข้ารับการรักษาแบบอื่นๆ ต่อไป

การให้ยาเคมีบำบัด

ในทำนองเดียวกับ resectable gastric cancer การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่ม

resectability และ survival แต่ยังไม่มีการศึกษาใน unresectable gastric cancer ที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ neoadjuvant chemotherapy ต่อการผ่าตัดอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม initially unresectable gastric cancer ที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy ก่อนการผ่าตัด มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ค่อนข้างสูง ดังนั้นการฉายรังสีร่วมด้วย (preoperative CRT) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้ประโยชน์มากขึ้นดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

จาก meta-analysis ในปี 2010 ซึ่งรวมรวบรวมข้อมูลจาก 35 trials จำนวนผู้ป่วย 5,726 ราย ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยาเคมีบำบัดที่ชัดเจนเมื่อเทียบกับ best supportive care เพียงอย่างเดียว และพบว่าทำให้ combination chemotherapy โดยเฉพาะ cisplatin-containing regimen ดีกว่าการให้ single agent ใน advanced gastric cancer แต่อย่างไรก็ดี ผลข้างเคียงก็สูงขึ้นเช่นกัน^[53]

ในอดีต ยาเคมีบำบัดที่ถือเป็นมาตรฐานสำหรับ advanced gastric cancer คือ 5-FU, doxorubicin และ methotrexate (FAMTX) เนื่องจากมีการศึกษาทั้ง phase II และ III พบว่า response rate เท่ากับ 41%-58% และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต จาก 3 เดือน เป็น 10 เดือน เทียบกับการให้เพียง best supportive care^[54] แต่ต่อมา มีการศึกษาจาก Royal Marsden Hospital พบว่าการให้ epirubicin, cisplatin และ infusional 5-FU (ECF regimen) ได้ overall response rate สูงถึง 71% (complete response rate 12%)^[55] นอกจากนี้ Webb และคณะ ยังได้ทำการศึกษา (EORTC GI213) ในผู้ป่วย advanced esophagogastric cancer จำนวน 274 ราย โดยเปรียบเทียบผลของยาเคมีบำบัดทั้งสอง regimen จำนวน 8 cycles พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ ECF มี median OS สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ FAMTX คือ 9 เดือน เมื่อเทียบกับ 6 เดือน และ 1Y-OS เท่ากับ 36% เทียบกับ 21% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[56] ดังนั้น ECF regimen จึงเป็น standard chemotherapy สำหรับ advanced gastric cancer ในปัจจุบัน

สำหรับการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่นๆ เช่น Taxane ก็เป็นที่น่าสนใจเช่นกัน โดยมี phase II study พบว่า combination

ระหว่าง paclitaxel หรือ docetaxel กับ cisplatin มี overall response rate สูงถึง 46%-56%^[57,58] จึงมีการศึกษา phase III trial (Multinational V325) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ docetaxel, cisplatin และ 5-FU (DCF) กับ cisplatin และ 5-FU (CF) ในผู้ป่วย advanced gastric หรือ EGIJ cancer จำนวน 445 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้ DCF มี response rate สูงกว่า CF คือ 69% เทียบกับ 59% และ 2Y-OS เท่ากับ 18% และ 9% ตามลำดับ แต่ก็มีผลข้างเคียงจากยาสูงเช่นกัน ได้แก่ neutropenia, stomatitis, diarrhea และ lethargy โดย grade 3-4 toxicity ในกลุ่ม DCF เท่ากับ 69% และในกลุ่ม CF เท่ากับ 59% แต่จากการศึกษาในแง่ของ clinical benefit และ quality of life พบว่ากลุ่มที่ได้ DCF นั้นมี time-to-progression และ time-to-5% deterioration of global health status ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้ CF^[59-61]

การฉายรังสี หรือ รังสีเคมีบำบัด

การให้รังสี หรือ รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด จะช่วยลดขนาดก้อนมะเร็ง และทำให้สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งผลการรักษาจะดีกว่าในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยมีการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับ การผ่าตัดรวมกับการให้รังสีระหว่างผ่าตัด (intraoperative radiotherapy, IORT) 28-33 Gy single fraction ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะที่ 4 จำนวน 27 ราย พบว่า 5Y-OS เท่ากับ 15% สูงกว่าผู้ป่วยอีก 18 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่มีผู้รอดชีวิตที่ 5 ปี เลย (5Y-OS = 0%)^[62]

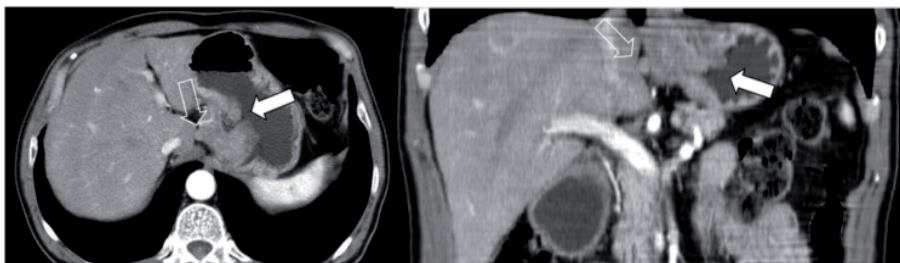
ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การให้รังสีเคมีบำบัด (definitive CRT) พบว่าได้ประโยชน์มากกว่าการฉายรังสีหรือให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว จากการศึกษาจาก Mayo clinic ทำให้ผู้ป่วย 48 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ RT 35-37.5 Gy ร่วมกับ 5-FU 15 mg/kg 3 วันในสัปดาห์แรกของการฉายรังสี มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (5Y-OS = 12% vs 0%)^[63] และจากการศึกษาของ Gastrointestinal tumor study group (GITSG) ในผู้ป่วย 90 ราย พบว่าการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด ช่วยเพิ่ม survival rate เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด 5-FU/semustine เพียงอย่างเดียว^[64]

นอกจากนี้ การศึกษาของ Matsuda และคณะ ในผู้ป่วย advanced gastric cancer จำนวน 9 ราย ที่ได้รับ preoperative chemoradiation ด้วยยา S-1 และ cisplatin ร่วมกับการฉายรังสี 40 Gy in 20 fractions พบว่ามี response rate 78% และผู้ป่วยจำนวน 8 รายสามารถผ่าตัดได้ โดย 1 รายมี pathological complete response (pCR) อย่างไรก็ดี เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาน้น้อย จึงจำเป็นต้องศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงในกลุ่มผู้ป่วยที่ใหญ่ขึ้นต่อไป [65]

เทคนิคการฉายรังสี (Radiotherapy technique)

การจัดท่าผู้ป่วย (Position and Immobilization)

ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบ (supine) มีอวัยวะเหนือศีรษะ และอาจใช้อุปกรณ์สำหรับจัดท่าทางบริเวณลำตัว เช่น vacuum lock, alpha cradle ร่วมด้วยก็ได้



ภาพที่ 8 การจำลองการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulation) ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

An irregular wall thickening on the proximal tract of the stomach (arrows) and few small peri-gastric lymph nodes are observed (empty arrows), at least T3N1 gastric carcinoma.

ในกรณีที่เป็นการฉายรังสีหลังผ่าตัด ควรนำภาพ CT ก่อนผ่าตัด มาพิจารณาาร่วมด้วย เพื่อให้ทราบตำแหน่งที่แน่นอนของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง

เทคนิคการฉายรังสี

เทคนิคการฉายรังสีโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่นิยมคือ two-field technique (AP/PA) หรือ four-field (AP/PA/opposed lateral) แต่การใช้ four-field technique สามารถลด spinal cord dose และมี homogeneity ที่ดีกว่า โดยอาจใช้ conventional technique (2D) หรือ three-dimension conformal radiation therapy (3D-CRT) ก็ได้ ซึ่งทั้ง 2 เทคนิคนี้มีขอบเขตของลำรังสี (field) เหมือนกัน แต่แตกต่างกันที่การใช้ภาพในการจำลองการฉาย กล่าวคือ

การจำลองการฉายรังสี (Simulation)

ในวันที่ผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาจำลองการฉายรังสี และก่อนการฉายรังสีทุกวัน ควรให้ผู้ป่วยงดน้ำและอาหาร (NPO) อย่างน้อย 3 ชั่วโมง เพื่อให้กระเพาะอาหารมีขนาดเล็กที่สุด เนื่องจากกระเพาะอาหารสามารถขยายขนาดได้มากถึงลิตร ขึ้นกับปริมาณอาหารและน้ำที่รับประทาน ซึ่งกระเพาะอาหารที่มีขนาดใหญ่จะทำให้ขอบเขตการฉายแสงจะกว้าง อวัยวะสำคัญรอบๆ อาจได้รับรังสีไปด้วย เช่น ตับ ไต และลำไส้ เป็นต้น

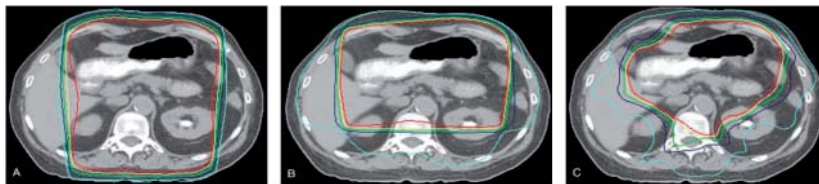
การจำลองการฉายรังสี ทำโดยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulation) ตัดภาพด้วยความหนาของสไลด์ 2.5-5 mm ก่อนและหลังการฉีดสารทึบรังสี (contrast) ในบางกรณีอาจใช้รับประทานสารทึบรังสี (oral contrast) ร่วมด้วยก็ได้ ดังภาพที่ 8

conventional technique จะใช้ภาพ orthogonal (2D) และกำหนดขอบ field โดยใช้ bony landmark โดยใช้ข้อมูลที่ได้จาก CT และอาจให้ผู้ป่วยกลืนสารทึบรังสี (barium swallowing) เพื่อให้เห็นตำแหน่งและรูปร่างของกระเพาะอาหารได้ชัดเจนขึ้น ส่วน 3D-CRT จะใช้ภาพจาก CT simulation ในการกำหนดขอบเขตการฉายรังสีเลย ซึ่งจะเห็นลักษณะและตำแหน่งของกระเพาะอาหาร รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงได้ชัดเจน และยังสามารถคำนวณปริมาณรังสีด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ได้ด้วย นอกจากนี้ ในผู้ป่วยบางรายที่ต้องการลดปริมาณรังสีไปที่อวัยวะสำคัญข้างเคียง เช่น ตับ ไต ไชล์สันหลัง หัวใจ และปอด อาจพิจารณาใช้เทคนิค intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ด้วย เนื่องจากมี conformality ที่ดีและสามารถ spare normal

organ ดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการใช้เทคนิคนี้ ต้องการความแม่นยำสูง แต่อุปสรรคของการฉายรังสีบริเวณนี้คือปริมาณอาหารคงค้างและตำแหน่งของกระเพาะอาหารในแต่ละวันไม่แน่นอน รวมทั้งได้รับอิทธิพลจากการหายใจด้วย เพราะกระเพาะอาหารอยู่ใต้ต่อกระบังลม ดังนั้นจึงต้องทำด้วยความระมัดระวัง^[66] ภาพที่ 9 แสดงตัวอย่างเทคนิคการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

ในปัจจุบัน การรักษาด้วยรังสีส่วนใหญ่จะใช้เครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerator) โดยพลังงานที่ใช้มักขึ้นกับขนาดตัวของผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยที่มีรูปร่างผอม สามารถใช้

พลังงาน 10 MV ก็พอเพียง แต่ในผู้ป่วยที่มีรูปร่างอ้วน มีความหนาของตัว (วัดจากหน้าท้องถึงหลัง) มากกว่า 15-20 ซม. อาจพิจารณาใช้พลังงานสูง 15 MV แทน ปริมาณรังสีที่ให้คือ 45-50.4 Gy (1.8 Gy/Fx) นอกจากนี้ การกำหนดขอบเขตลำรังสีในการฉายรังสีก็มีความสำคัญ แต่อย่างไรก็ดี เนื่องจากโรคมะเร็งกระเพาะอาหารสามารถเกิดขึ้นได้ทุกส่วนของกระเพาะอาหาร ซึ่งมีระบบเลือดและต่อมน้ำเหลืองแตกต่างกัน ดังนั้นขอบเขตของลำรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารแต่ละส่วนจึงแตกต่างกันด้วย นอกจากนี้ ระยะของโรคมะเร็งก็มีส่วนในการกำหนดขอบเขตของลำรังสี เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4



ภาพที่ 9 แสดงตัวอย่างเทคนิคการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

A. 2-field technique (AP/PA field) B. 4-field technique (AP/PA/Opposed lateral fields) C. IMRT

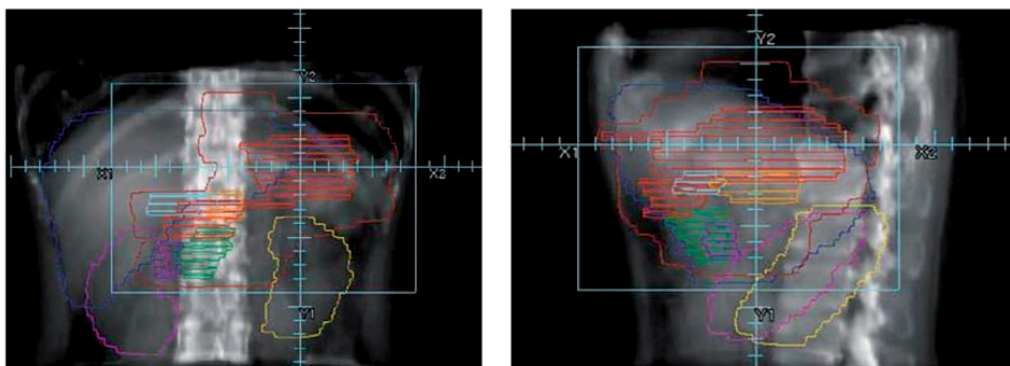
ตารางที่ 3 ขอบเขตทั่วไปของการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

Border		Anatomy to cover
<u>AP/PA field</u>		
Superior border	Bottom of T9	Celiac axis, EGJ, fundus, dome of left diaphragm
Inferior border	Bottom of L3	Gastroduodenal nodes, antrum
Left border	2/3 – 3/4 of left hemidiaphragm (ขึ้นกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง)	Fundus, suprapancreatic and splenic nodes
Right border	2-3 cm lateral to vertebral bodies (ขึ้นกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง)	Antrum, porta hepatis, gastroduodenal nodes
<u>Opposed lateral field</u>		
Anterior border	Anterior abdominal wall	
Posterior border	1/2 of vertebral bodies	
<u>Dose constraint</u> ^[66-67]		
	Partial volume dose limits	Whole-organ tissue tolerance
Liver	V30 <60%	30 Gy
Kidney	(at least) 2/3 of 1 kidney <20 Gy Left: V19.4 <20%; Right: V22.5 <33%	23 Gy
Spinal cord	V45 <10%	47 Gy
Small bowel	V55 <33%; V19 <48%	40 Gy
Heart	V40 <60%; V30 <50%	40 Gy

Abbreviation: EGJ=esophagogastric junction

ตารางที่ 4 ขอบเขตของการฉายรังสีในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารแต่ละส่วน

Primary site	Tumor bed / Remaining stomach	Regional nodal volumes
EGJ	Margin 3-5 cm into distal esophagus	(T2-3 N0) Optional
	Medial left hemidiaphragm	(T4 and/or N+) Perigastric, periesophageal, mediastinal, celiac
	Adjacent body of pancreas	
	(T4) + 3-5 cm margin at site of adherence	
	(N+) remaining stomach (preferable)	
Cardia (proximal 1/3)	Medial left hemidiaphragm	(T2-3 N0) Optional
	Adjacent body of pancreas ($\pm$ tail)	(T4) Perigastric, periesophageal, mediastinal, celiac
	(T4) + 3-5 cm margin at site of adherence	(N+) Perigastric, celiac, splenic, suprapancreatic nodes $\pm$ periesophageal, mediastinal, pancreaticoduodenal, porta hepatis
	(N+) remaining stomach (preferable)	
Body (mid 1/3)	Remaining stomach	(T2-3 N0) Optional
	Body of pancreas ($\pm$ tail)	(T4 and/or N+) Perigastric, celiac, splenic, suprapancreatic, pancreaticoduodenal, porta hepatis
	(T4) + 3-5 cm margin at site of adherence	
Pylorus (distal 1/3)	Head of pancreas ($\pm$ body)	(T2-3 N0) Optional
	First and second part of duodenum / duodenal stump	(T4 and/or N+) Perigastric, pancreaticoduodenal, celiac, porta hepatis $\pm$ suprapancreatic
	(T4) + 3-5 cm margin at site of adherence	
	(T4 and/or N+) remaining stomach (preferable)	



ภาพที่ 10 แสดงตัวอย่างขอบเขตของลำรังสีในการฉายรังสีโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)

ในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีการฉายรังสีไปมากขึ้น เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม หรือ intensity-modulated radiotherapy (IMRT) มีที่ใช้ในโรคมะเร็งหลายชนิด แต่ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารยังไม่มีการศึกษายืนยันถึงประโยชน์อย่างแน่ชัด ประกอบกับอุปสรรคที่เกิดจากการขยับของอวัยวะภายในช่องท้องที่เกิดจากการหายใจ และการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างและตำแหน่งของกระเพาะอาหารในแต่ละวัน และแต่ละช่วงเวลาทำให้ความแม่นยำลดลง

จากการศึกษา dosimetry เปรียบเทียบระหว่างการใช้เทคนิค 3D-conformal radiotherapy (CRT) และเทคนิค IMRT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังจากการผ่าตัด เช่น การศึกษาของ Ringash และคณะ ทำในผู้ป่วย 20 ราย พบว่าการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT จะมี planning target volume (PTV) coverage ที่ดีกว่า 3D-CRT และสามารถ spare organ at risks (OAR) เช่น spinal cord, kidney, liver, heart ได้ดี^[68] แต่บางการศึกษาที่พบเพียง marginal benefit ในการป้องกัน spinal cord และ kidney เท่านั้น โดย PTV coverage ไม่แตกต่างกัน^[69] ในทำนองเดียวกับ Ma และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับการผ่าตัดแบบ D1 resection จำนวน 15 ราย เปรียบเทียบ dose distribution ระหว่างการฉายรังสีแบบ 3D-CRT และ IMRT โดยพบว่า PTV coverage ของทั้งสองเทคนิคไม่แตกต่างกัน แต่ IMRT จะมีค่า conformity index (CI) และ heterogeneity index (HI) ดีกว่า ส่วน dose ต่อ OARs ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น mean liver dose จะน้อยกว่าหากใช้ 5-field IMRT ($p=0.001$)^[70] ล่าสุด ได้มีการศึกษา retrospective study จากประเทศจีน ในผู้ป่วย 12 ราย เปรียบเทียบระหว่าง 3D-CRT, IMRT และ single arc-volumetric arc therapy (sVMAT) พบว่าทั้งสามเทคนิคมี PTV coverage ไม่แตกต่างกัน แต่ dose conformity, mean liver และ kidney dose ของ IMRT และ sVMAT ดีกว่าของ 3D-CRT^[71]

ด้านการศึกษาทางคลินิก Milano และคณะ ศึกษาการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 7 ราย ด้วยเทคนิค IMRT ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเกิดผลข้างเคียง

ระหว่างการฉายรังสีที่รุนแรงมากกว่า grade 2 และเมื่อนำภาพไป replan เปรียบเทียบ dosimetric data ระหว่าง AP/PA, 3D-CRT และ IMRT พบว่า การฉายด้วย IMRT มี PTV coverage ที่ดี และช่วยลด liver และ kidney dose ได้ คล้ายคลึงกับการศึกษาอื่นๆ^[72] ต่อมา Minn และคณะ ก็ได้เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค 3D-CRT จำนวน 26 ราย กับผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบ IMRT จำนวน 31 ราย โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งหลอดอาหารส่วนปลายต่อกับกระเพาะอาหารจำนวนทั้งหมด 57 ราย พบว่า 2Y-OS และ 2Y-RFS ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงอัตราการเกิดผลข้างเคียง GI toxicity grade 2 หรือมากกว่า ด้วย แต่พบว่าการใช้ IMRT สามารถลด V30 ของ liver ได้จาก 28% เหลือ 16.1% ($p<0.001$) อย่างไรก็ดี mean liver and kidney dose และ V20 ของ kidney ไม่แตกต่างกันระหว่างสองเทคนิค^[73] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทดลองใช้ IMRT ในกรณี preoperative treatment ด้วย โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ตามหลังจาก induction chemotherapy ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 25 ราย โดยผลการศึกษาพบว่า good target coverage และมี pathologic complete response (pCR) rate =20% โดย V30 liver =26%; V20 right kidney=14%, left kidney =24%; V40 heart =18% และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ 3D-CRT พบว่า clinical tolerable ไม่แตกต่างกัน^[74]

การตรวจติดตามหลังการรักษา

การตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องมีวัตถุประสงค์เพื่อดูผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา และเพื่อประเมินผลการรักษา โดยแพทย์จะทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย รวมทั้งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวิทยาเป็นระยะๆ เพื่อตัดสินใจว่าจะให้การรักษาเดิม หยุดการรักษาหรือเปลี่ยนการรักษาไปเป็นชนิดอื่น นอกจากนี้ การตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอด้วยยังช่วยให้สามารถตรวจพบการเป็นซ้ำของโรคได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งในกรณีนี้ อาจพิจารณาส่งตรวจอย่างละเอียดเพื่อหาว่าโรคมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่นๆ หรือไม่ กระบวนการนี้เรียกว่า "การจัดระยะของโรคใหม่ (Re-staging)"

Reference

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- [2] American Cancer Society, "Global cancer Facts & Figures, 2008, 2nd edition". Atlanta:American Cancer Society; 2011.
- [3] Khuhaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangrajang. Cancer in Thailand Volume VII, 2007-2009.
- [4] Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, Lee SH, Shin N, Chae SH, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:508-15.
- [5] Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117:60-9.
- [6] Correa P, Houghton J: Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-72.
- [7] Fox J.G., Wang T.C. *Helicobacter pylori* — not a good bug after all! *N Engl J Med* 2001;345:829–32.
- [8] Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172:1280-5.
- [9] Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, Mitsuoka Y, Hara M, Kitadai Y, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging* 2005;30:518-23.
- [10] Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49:534-9.
- [11] Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002;122:1631-48.
- [12] Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-8.
- [13] Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15:S38-47.
- [14] Kumar RK, Raj SS, Esaki M, Ganapathy, Abdul S. Ebrahim and Shukkur M. Farooq, et al. Gastric Carcinoma: A Review on Epidemiology, Current Surgical and Chemotherapeutic Options. pp271-293.
- [15] Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010;251:417-20.
- [16] Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:561-9.
- [17] Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-8.
- [18] Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Chin J Dig Dis.* 2005;6:119-21.
- [19] Ahn JY, Jung HY, Choi KD. Endoscopic and oncologic outcome after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-93.

- [20] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-62.
- [21] Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000;89:2237-46.
- [22] Roukos DH, Kappas AM. Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2002;81:59-62.
- [23] Bonnenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al. Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-8.
- [24] Bonnenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-14.
- [25] Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-7.
- [26] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
- [27] Hundahl SA. Low maruyama index surgery for gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95:243-8.
- [28] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Engl J Med* 2006;355:11-20.
- [29] Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21.
- [30] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28:5210-8.
- [31] Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002;88:21-7.
- [32] Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic review of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-26.
- [33] Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-37.
- [34] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New Engl J Med* 2007;357:1810-20.
- [35] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21.

- [36] Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249-54.
- [37] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- [38] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-33.
- [39] Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Mamon HJ, Swanson R, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 2011 ASCO meeting;29suppl:4003.
- [40] Schwartz GK, Winter K, Minsky BD, Crane C, Thomson PJ, Anne P, et al. Randomized phase II trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). *J Clin Oncol* 2009;27:1956-62.
- [41] Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, 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 Radiation Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-85.
- [42] Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-73.
- [43] Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84:e585-92.
- [44] Zhu W, Xua D, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiotherapy and Oncology* 2012;104:361-6.
- [45] Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
- [46] Urba S, Orringer M, Turrissi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery in patients with locoregional esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:305-13.
- [47] Tepper JE, Krasna M, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-92.

- [48] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-8.
- [49] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6.
- [50] van Hagen P1, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
- [51] Orditura M, Galizia G, Martino ND, Ancona E, Castoro C, Pacelli R, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on outcome of patients with locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma-a pilot study. *Curr Oncol*. 2014;21:125-33.
- [52] Chung MJ, Kim H, Jung YS, Shin SK, Hyung WJ, Noh SH, et al. A pilot study for preoperative concurrent chemoradiation with S-1 and cisplatin for locally advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013;60:382-6.
- [53] Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;1-110.
- [54] Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
- [55] Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol* 1994;5:609-16.
- [56] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7.
- [57] Park SR, Oh DY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, et al. A multi-center, late phase II clinical trial of Genexol (paclitaxel) and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. *Oncol Rep* 2004;12:1059-64.
- [58] Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2000;11:301-6.
- [59] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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.
- [60] Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3205-9.

- [61] Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3210-6.
- [62] Takahashi M, Abe M. Intraoperative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:247.
- [63] Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7.
- [64] Schein PS, Novak J. Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer: the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1974;49:1771-7.
- [65] Matsuda S, Takahashi T1, Fukada J, Fukuda K, Kawakubo H, Saikawa Y, et al. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 plus biweekly cisplatin for advanced gastric cancer patients with lymph node metastasis: -KOGC04-. *Radiat Oncol* 2014;9:9.
- [66] Bockbrader M, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:637-47.
- [67] Emami B, Lyman A, Brown J, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
- [68] Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:732-8.
- [69] Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:562-6.
- [70] Ma H, Han J, Zhang T, Ke Y. Comparison of dosiology between three dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapies (5 and 7 fields) in gastric cancer post-surg ery. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013;33:759-64.
- [71] Wang X, Li G, Zhang Y, Bai S, Xu F, Wei Y, et al. Single-arc volumetric-modulated arc therapy (sVMAT) as adjuvant treatment for gastric cancer: Dosimetric comparisons with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Med Dosim* 2013;38:395-400.
- [72] Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 2006;79:497-503.
- [73] Minn AY, Hsu A, La T, Kunz P, Fisher GA, Ford JM, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer* 2010;116:3943-52.
- [74] Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, Mansfield PF, Briere TM, Beddar AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:581-6.

