วารสารสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

"มะเร็งวิวัฒน์"

ISSN 0859 - 2616

Journal of the Society of Radiation Oncology of Thailand

ปีที่ 1 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2538

Vol.1 No.2 May-August 1995

สมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

The Soceity of Radiation Oncology of Thailand

คณะกรรมการ (Executive Committee)

นายก (President)	สุรีย์ ฐิตะฐาน
อุปนายก (Vice President)	ไพรัช เทพมงคล พวงทอง ไกรพิบูลย์
เลขาธิการ (Secretary General)	ยงยุทธ คงธนารัตน์
เหรัญญิก (Treasures)	ลักษณา โพชนุกูล
ปฏิคม (House Master)	เอกชัย วิเศษศิริ
ทะเบียน (Registrar)	สุพัตรา แสงรุจิ
ประธานวิชาการ (Chairman of Scientific Section)	พิทยภูมิ ภัทรนุธาพร
กรรมการกลาง (Officer)	วิชาญ หล่อวิทยา พรศรี คิดชอบ
กรรมการที่ปรึกษา (Advisory Committee)	สิริศักดิ์ ภูริพัฒน์ พิสมัย อร่ามศรี สายสงวน อุณหนันทน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย "มะเร็งวิวัฒน์"

Journal of the Society of Radiation Oncology of Thailand

วารสาร สมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 1 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2538

- วารสารรังสีรักษาสมาคม มะเร็งวิวัฒน์ เป็นนิตยสารราย 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ
- อัตราค่าบำรุง ปีละ 90 บาท (3 ฉบับ)
  ตลอดชีพ 1000 บาท
  ฉบับละ 30 บาท
  (สมาชิกปัจจุบันของสมาคมไม่ต้องเสียค่าบำรุง)
- ต้องการส่งบทความลงพิมพ์ในวารสาร จดหมายติดต่อ หรือลงโฆษณาในวารสาร สมัครเป็นสมาชิกวารสาร ต้องการวารสารฉบับย้อนหลัง สมาชิกที่ไม่ได้รับวารสารตามกำหนด สมาชิกที่เปลี่ยนชื่อ หรือที่อยู่ กรุณาติดต่อโดยตรงที่บรรณาธิการ
- สำนักงาน สาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลศิริราช
  โทร. 411-0269 FAX 412-9169

สมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

The Soceity of Radiation Oncology of Thailand

ใบสมัครเป็นสมาชิกวารสาร

วันที่.....

ข้าพเจ้ามีความยินดีสมัครเป็นสมาชิก ตลอดชีพ/รายปี
ตั้งแต่ฉบับที่ ..... ถึงฉบับที่ .....
ชื่อ .....นามสกุล .....
ที่อยู่ .....
โทร. .....
ที่ทำงาน .....
โทร. .....

ข้าพเจ้าได้ส่งค่าบำรุงเป็น .....
เลขที่ .....
สั่งจ่ายในนาม สมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

ลายเซ็น.....(สมาชิก)
(.....)

วารสารสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

Journal of the Society of Radiation Oncology of Thailand

ปีที่ 1 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2538

ISSN 0859-2616

สารบัญ

บรรณาธิการแถลง

ฉบับที่ 2 ของวารสารสมาคมรังสีรักษาที่ท่านถืออ่านอยู่นี้ ได้ให้ความรู้สึกที่ดีต่อคณะผู้จัดทำเป็นอย่างมาก นั่นคือ การรักษาโรคมะเร็งที่นับว่ายาก การทำวารสารแต่ละฉบับให้สำเร็จยังยากยิ่งกว่า อย่างไรก็ตาม ด้วยความร่วมมือของทุกท่าน เริ่มจาก อาจารย์ทองปลิว เปรมปรี ที่กรุณาส่งบทความจากอเมริกามาให้ความรู้ทางรังสีในการรักษามะเร็งทางนรีเวช อาจารย์นรินทร์ วรวุฒิ ที่ตั้งใจเขียนบทความเรื่องการให้ chemotherapy ใน colo-rectal cancer ซึ่งจะเป็นการต่อเนื่องจาก "รังสีรักษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย" ในฉบับที่แล้ว ขณะเดียวกัน อาจารย์วิชัยวุฒิ เลี้ยงสว่างวงศ์ หนุ่มกำลังสำคัญในอนาคตของรังสีรักษาได้เขียนเรื่อง radiosurgery ซึ่งกำลังมีบทบาทสำคัญ และเริ่มใช้รักษาแล้วในประเทศไทย รวมทั้งอยู่ในแผนงานของอีกหลายสถาบัน นอกจากนี้ ยังมีรายงานจากแพทย์บังคลาเทศที่เขียนรายงานการดูงานในโรงพยาบาลศิริราช

แม้จะยากเพียงใด แต่ด้วยคุณค่าของสิ่งที่จะได้นำเสนอต่อทุกท่าน ทำให้เรามีความพยายามที่จะทำต่อไป และจะยินดีเป็นอย่างยิ่งหากท่านจะกรุณาเสียสละเวลาในการถ่ายทอดความรู้ของท่านสู่ผู้อ่านท่านอื่น ๆ ด้วย โดยเฉพาะในบทจดหมายถึงบรรณาธิการนั้น ขอได้โปรดแสดงความคิดเห็น รวมทั้งคำถามต่าง ๆ ซึ่งผมยินดีที่จะติดตามหาคำตอบจากท่านผู้เชี่ยวชาญในปัญหานั้น ๆ เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้อ่านทุกท่าน

บรรณาธิการ

สารสนเทศสำหรับผู้เขียน

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความเห็นทางวิชาการ หรือแนวทางการรักษา ศึกษาค้นคว้า วิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่

2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) และรายงานผู้ป่วย (Case report) ซึ่งเป็นผลงานการศึกษาหรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ

3. บทฟื้นฟูวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง

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

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ หรืออยู่ในระหว่างการตีพิมพ์ในวารสารเล่มอื่น

2. บทความและนิพนธ์ต้นฉบับ รวมทั้งการแสดงความคิดเห็นทั้งหมดเป็นของผู้เขียนเองทั้งสิ้น คณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับควรพิมพ์หน้าเดียว อาจเป็นภาษาไทยหรืออังกฤษก็ได้

2. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยจะต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

3. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย บทฟื้นวิชาการ จะต้องมีเอกสารอ้างอิงสำหรับข้อมูลที่อ้างถึงในบทความนั้น

4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขยกระดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง และเอกสารที่ใช้อ้างอิง ให้ใช้ระบบแวนคูเวอร์ดังนี้

วารสาร

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

วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่งให้ใช้ชื่อ นามสกุลเต็ม และชื่อวารสารเต็ม

หนังสือ

ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง พิมพ์ครั้งที่ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

การอ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่งในหนังสือ ให้เริ่มชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง In : ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

5. ตารางหรือรูปภาพประกอบบทความควรชัดเจนและพิมพ์หรือติดบนกระดาษแยกต่างหาก พร้อมกับคำบรรยายไว้ข้างใต้ ส่วนในเนื้อเรื่องให้เว้นที่ว่าง และเขียนแจ้งกำหนดบริเวณที่ควรใส่ตารางหรือรูปที่ต้องการ

บทบรรณาธิการ

โครงการจัดตั้งศูนย์รังสีรักษาของรัฐ

รศ.นพ.พิทยภูมิ ภัทรนุธาพร
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

วัตถุประสงค์

1. พัฒนาการศึกษาและวิจัย ในการรักษาโรคด้วยรังสี
2. ให้การบริการแก่ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยเครื่องมือและเทคโนโลยีที่มีประสิทธิภาพสูง
3. ประหยัดงบประมาณและเศรษฐกิจโดยรวมของประเทศชาติ

หลักการและเหตุผล

1. สาขารังสีรักษา เป็นสาขาที่ต้องใช้เครื่องมือที่มีเทคโนโลยีจำเพาะ ซึ่งร้อยละ 90 ต้องอาศัยการสั่งซื้อจากต่างประเทศ รวมทั้งสารรังสีที่ต้องสั่งซื้อทดแทนเป็นระยะ ๆ

2. สภาพความเป็นจริงของสังคมการแพทย์ไทย ที่แบ่งแยกออกเป็นโรงเรียนแพทย์, โรงพยาบาลศูนย์ฯ และโรงพยาบาลในส่วนกรุงเทพมหานคร ที่ต่างก็มีความประสงค์จะพัฒนาประสิทธิภาพในการรักษา เพื่อชื่อเสียงของแต่ละสถาบัน จึงมีความจำเป็นจัดหาเครื่องมือและอุปกรณ์ที่เหมือนกัน คล้ายกัน หรือเหนือกว่าทั้ง ๆ ที่ปริมาณผู้ป่วยก็มีจำนวนน้อย และบุคลากรก็ขาดความพร้อมในเครื่องมือที่มีเทคโนโลยีสูงนั้น

3. โรงพยาบาลเอกชนใหญ่ ๆ ในกรุงเทพมหานครได้พัฒนาการรักษาทางรังสี โดยสั่งเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าของรัฐที่มีอยู่ในปัจจุบัน สร้างแรงจูงใจให้บุคลากรทางสาธารณสุขที่ต้องการพัฒนาทางด้านวิชาการหลั่งไหลออกสู่ระบบเอกชนกันมาก เพื่อหลีกเลี่ยงการจมปลักอยู่กับเครื่องมือและการรักษาแบบพื้นฐานที่มีข้อจำกัดต่อการพัฒนาทางวิชาการแต่อย่างเดียว ทำให้สถาบันของรัฐต้องขาดแคลนบุคลากรแทบทุกแห่ง

4. เครื่องมือที่มีเทคโนโลยีสูงที่ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องจนเป็นที่ยอมรับในต่างประเทศและกำลังเป็นที่สนใจของแพทย์ไทย รวมทั้งการทำตลาดของบริษัทเครื่องมือเหล่านี้ เช่น เครื่องมือในการรักษาทางด้านสมอง หรืออวัยวะอื่น ๆ ที่รู้จักกันดี คือ X-knife และ Gamma knife เริ่มมีใช้ในโรงพยาบาลเอกชน และเป็นจุดแข่งขันกันมากขึ้น มีผลกระทบต่อโรงพยาบาลของรัฐที่ต้องเร่งวางงบประมาณในเครื่องมือที่มีราคาสูงเช่นนี้ในหลายโรงพยาบาลพร้อม ๆ กัน ทั้ง ๆ ที่พื้นที่การให้บริการอยู่ในเขตเดียวกัน โดยเฉพาะในกรุงเทพมหานคร ความคุ้มค่าในเครื่องมือนั้น จะเป็นอย่างไร เมื่อเทียบกับงบประมาณนับพันล้านที่ต้องสูญเสีย

ทำไมเราต้องแข่งขันกันมีเครื่องมือ ?

ประสิทธิภาพและราคาของเครื่องมือเป็นอย่างไร ?

เรามีการเตรียมบุคลากรที่มีความพร้อมพอแล้วหรือยัง ?

เราควรจะเตรียมบุคลากรก่อนเครื่องมือ หรือซื้อเครื่องมือมารอบุคลากร ?

ทำอย่างไรเราจึงจะมีการประสานงานระหว่างมหาวิทยาลัย หรือ โรงพยาบาลของรัฐ ให้มีศูนย์รวมเพื่อการจัดซื้อเครื่องมือที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพสูง เป็นศูนย์รวมอิสระที่ไม่ใช่ศูนย์ของโรงพยาบาลใด ๆ ในการบริการทางเทคโนโลยีขั้นสูงแก่ผู้ป่วย โดยแพทย์จากโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งสามารถมาทำการรักษาผู้ป่วยของตนเองโดยเครื่องมือเหล่านี้ได้ ในขณะที่โรงพยาบาลนั้น ๆ จะได้เหลืองบประมาณเพื่อใช้ในการพัฒนาทางด้านอื่น ๆ โดยวิธีนี้เท่านั้น จึงจะคุ้มค่ากับเงินงบประมาณของชาติ

ถึงเวลาหรือยัง ที่กระทรวงสาธารณสุข ทบวงมหาวิทยาลัย สำนักงบประมาณ และรัฐบาลควรจะเข้ามาดูแลในเรื่องเหล่านี้ จัดตั้งศูนย์เทคโนโลยีทางรังสีรักษา เพื่อการพัฒนาความก้าวหน้าทางการศึกษา การวิจัยและการให้บริการแก่ผู้ป่วยของประเทศ ไปสู่ความเป็นเลิศอย่างแท้จริงโดยประหยัดงบประมาณ และลดการสูญเสียเงินตราที่จะรั่วไหลไปยังต่างประเทศ รวมถึงกำไรมหาศาลของตัวแทนจำหน่ายเครื่องมือเหล่านั้น

โครงการนี้เขียนขึ้น สนองความฝัน แม้ศูนย์รังสีรักษาจะไม่เกิด ก็หวังว่าคงจะมีศูนย์การแพทย์ หรือ ศูนย์ทางเทคโนโลยีอื่น ๆ เกิดขึ้น เพื่อเป็นการประหยัดงบประมาณของรัฐ สร้างความเจริญแก่ประเทศชาติ สร้างศูนย์กลางที่แท้จริง อย่าให้เป็น "สูญ" อย่างที่กำลังจะเป็น

THE SIGNIFICANCE OF BRACHYTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF RECURRENT UTERINE CANCER

THONGBLIEW PREMPREE, M.D., PH.D.,*
RUMPA AMORNMARN, M.D.,*
*ROBERT C. NUSS, M.D.**,*
*AND GUY I. BENRUBI, M.D.***

INTRODUCTION

Vaginal recurrence following the surgical management of endometrial cancer occurred at the rate of 20% in many series[1-9]. The mechanism accounting for these recurrences was thought to include tumor seeding during surgery or microscopic residual cancer not detected at the time of surgery[1,6]. This led to the protocol of post-operative irradiation of the upper vagina following surgery. In many series, the incidence of vaginal recurrence had dropped to less than 5%[6,7]. Vaginal recurrence following the surgical management of the cancer of the cervix, on the other hand, occurs frequently with distant metastasis[10,11,12] The treatment is, therefore, palliative, at best. In spite of the introduction of the post-operative whole pelvis irradiation protocol to the overall management of cancer of the cervix and endometrium, the criteria of patient selection for post-operative irradiation may not be uniformly used. There still are many vaginal recurrences occurring after surgical treatment of cervical and endometrial cancer.

We wish to present the results of radiation treatment to a group of patients with vaginal recurrences from endometrial cancer and cervical cancer following the up-to-date surgical management.

*DEPARTMENT OF RADIATION ONCOLOGY
**DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, UNIVERSITY MEDICAL CENTER JACKSONVILLE, FLORIDA

MATERIALS AND METHODS

Clinical Materials

In the Radiation Oncology Department, University Medical Center at Jacksonville, from 1983 to 1990, 54 patients were diagnosed as having vaginal recurrence and were evaluated for radiation treatment. 19 patients had vaginal recurrence from endometrial cancer treated by TAH and BSO and lymph node sampling. 35 patients had vaginal recurrence from cancer of the cervix treated by radical hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy.

Age Distribution

Vaginal Recurrent Endometrial Cancer occurs in the older age group. 19 patients had an age ranging from 55 to 88 years old, with a mean age of 70.

Vaginal Recurrent Cervical Cancer occurs in a much younger age group. 35 patients had an age ranging from 27 to 50 years old, with a mean age of 41.

Work-Ups

One of the most important work-ups for these patients with vaginal recurrence is to make sure that we are not dealing with distant disease. Choosing and identifying cases with local disease only in the vaginal canal for aggressive radiation treatment will dictate the plan of treatment. Those who have proven cancer spread beyond the vaginal recurrence (distant metastasis) should not undergo the aggressive radiation treatment with a curative aim, but should opt for palliative treatment only.

Work-ups should include :

1) Chest x-ray for general information and to exclude the possibility of lung metastasis. CT of the chest may be indicative if the chest x-ray findings warrant the need.

2) G.I. series/Barium Enema - Patients who had a hysterectomy, either for endometrial cancer or cervical cancer should undergo an upper and lower G.I. series to study the free movement of the small intestine. The patients with post-operative fibrosis and scar tissue intraabdominally will have limited mobility of the small intestine, and therefore, will not tolerate the radiation treatment well. A Barium Enema study will help in identifying the conditions such as diverticulosis, polyps, or colitis, so that the external beam radiation may be modified in the course of radiation treatment.

3) CT of the abdomen and pelvis - This study is very essential, not only to find out the extent of the cancer in the pelvis and paraaortic area, but also to serve as a baseline for future reference follow-up.

4) Cystoscopy and proctoscopy will be indicated following the findings of #2 or #3.

Treatment Planning - For curative intent only

External Beam Therapy - All patients, without exception, should undergo external beam treatment to the entire pelvis encompassing the lower vagina and pelvic lymphatics. Vaginal marker should be used to identify the lower extent of the tumor. We use the 20 MeV linear accelerator, and parallel opposing portals, with the daily dose of 180 cGy/F, to the level of 5040 cGy/28 Fractions. A parametrial boost could be added in some cases that require same, with an additional dose of 180 cGy/F, to the level of 900 cGy/5 Fractions. The portal of the whole pelvis irradiation field is usually 15×15 cm^2.

Brachytherapy should be planned from day one in order to achieve the best possible result. The policy to remember is that the dose of 5000 cGy/5-5 1/2 weeks from external beam therapy to the entire pelvis is only for microscopic disease, and not for any vaginal or parametrial recurrence. Additional radiation should come from brachytherapy. The treatment planning follows the thinking of brachytherapy in many previous reports[14-20]

1) Intracavitary Brachytherapy - We use the Delclos vaginal afterloader applicator. The size (diameter) will depend on the size of the vagina. The entire length of the vagina should be treated. The original tumor with a thickness less than 0.5 cm. would be a good candidate for intracavitary brachytherapy alone (Figure 1). The surface dose of 2000-3000 cGy/2-3 days is usually adequate to control the tumor.

2) Intracavitary and Interstitial Brachytherapy - Interstitial brachytherapy is used in conjunction with intracavitary (Delclos Vaginal

Applicator) brachytherapy in the clinical situation that the tumor is thicker than 0.5 cm. (Figure 1). The cesium needles implant (interstitial brachytherapy) into the tumor itself will contribute an additional amount of radiation to the tumor. The additional amount of radiation contributed by interstitial implant not only plays a significant role in controlling the tumor recurrence, but also minimizes the overexposure of the entire vaginal canal and its surrounding normal tissues. The balance between the dose contributed by the Delclos vaginal applicator and the dose contributed by the interstitial implant dictates the tumor control and complication. The dose contributed by brachytherapy should be around 2000-2500 cGy/48 hours[13-17].

a) Combination of Delclos Vaginal Applicator and Cesium Needles in the Lateral Vaginal Wall[13] - This implant is designed to treat recurrence of the lateral vaginal wall. The external beam therapy was given prior to brachytherapy, as usual. The brachytherapy consisted of cesium needles implant into the lateral vaginal wall about 0.5 cm. from the vaginal surface (Figure 2). The diagram of the implant in Figure 2 will illustrate this point very well. The distance from one needle to the other is about 1 cm. As shown in Figure 2, the tumor involves the vaginal cuff and right lateral wall with the dimensions of 2.5 × 10 and 0.5 cm. thick. External beam, whole pelvis XRT was given first to the dose of 5040 cGy/28 Fractions, and followed by interstitial and intracavitary brachytherapy. Brachytherapy consisted of four cesium needles, each containing 1.5 mg. of cesium, implanted at the right lateral vaginal wall (Figure 2). AP and lateral x-rays of the pelvis showed good position of the cesium needles and the vaginal applicator. The loading of the Delclos vaginal applicator was 20-10 mg. of cesium, with a good isodose pattern. 2500 cGy/48 hours was given. The patient survived the cancer and has now been in a disease-free status for over 5 years.

b) Posterior Vaginal Wall Implant[13-16] - Figure 3 showed the recurrence of squamous cell cancer of the cervix to the posterior vaginal wall. The tumor was about 1 cm. thick, and had the following width and length ; 2×3 cm. The key to success in this example case is the interstitial brachytherapy treatment. As usual, external beam therapy was given first, and followed by the implant. The cesium needles implant was done by the guidance of the operator's rectal finger. Each needle should be placed in the center of the recto-vaginal septum, and allowed the distance of 1 cm. or less between the cesium needles. In Figure 3, the diagram showed 5 cesium needles were implanted into the posterior vaginal wall and followed by the Delclos vaginal applicator. The loading of the vaginal applicator was 20-10 mg. of cesium and the isodose at the mid-implant showed good isodose pattern. This patient survived her disease and lived in a cancer-free status beyond 5 years after the recurrence.

c) Upper Vagina and Parametrial Implant[14] - Figure 4 shows the technique of the implant when the upper vagina (vaginal cuff) and parametrium were involved by the recurrence. The implant was done after having finished the external beam therapy treatment. This technique requires a precise assessment of the tumor over the cuff and parametrium. The operator's rectal finger is also essential in the guidance of the positioning of the cesium needles into the tumor tissue. Figure 4 showed the x-rays of a successful implant to the vaginal recurrence of the cancer of the cervix. The cesium needles implant was complimented by a single source vaginal cylinder. The patient survived the disease, and lived in a cancer-free status beyond 5 years after the recurrence.

RESULTS

Endometrial Cancer Vaginal Recurrence

Of 19 patients who have undergone radiation treatment ; 2 patients received the treatment by a Delclos vaginal applicator only, with the dose of 5000-5600 cGy/48-50 hours ; 2 patients received external beam, whole pelvis radiation only with a total dose of 5040 cGy/28 fractions-days ; and 15 patients received whole pelvis irradiation to the dose of 5040 cGy/28 fractions, plus a Delclos vaginal cylinder with or without cesium needle implants (2000 cGy/48 hours).

The survival rate was (15/19) 79%, 5 years disease-free survival (Table 1).

Cervical Cancer Vaginal and Parametrial Recurrence

All 35 patients with vaginal and parametrial recurrences from cervical cancer received whole pelvis irradiation and brachytherapy. 30 patients were treated by a combination of a Delclos vaginal applicator and cesium needle implants. 5 year survival disease-free patients were 16/35 (46%) (Table 1). The analysis of success and failure was performed in reference to tumor volume and time of recurrence. As shown in Table 2, the successful group had a tumor volume of 6 cm. in diameter or less ; and likewise, the failure group had a larger tumor volume. When 5 years survival was studied in respect to tumor volume ; patients with recurrences smaller than 2 cm. in diameter had a 75% chance of being a long-term disease-free survivor (Table 3). Likewise, patients with a tumor size of 2-6 cm. had a 40% chance of being successful, and when the recurrence size was over 6 cm. in diameter, there were no long-term survivors. Time of recurrence, as shown in Table 4, appeared to indicate that if the tumor recurred less than 1 year after surgery, the results were expected to be poor. 5 year survival was studied with respect to time of recurrence (Table 5), and it showed that survival was only 13% if the cancer recurred within 1 year. Survival was better if the recurrence occurred beyond 1 year (70%), and even better if it was beyond 5 years (78%).

DISCUSSION

In spite of aggressive surgical management of endometrial and cervical cancer, there will still be a loco-regional failure that requires radiation treatment. Radiation treatment of vaginal and parametrial recurrence requires special attention from evaluating and selecting the patients, to radiation treatment planning in order to achieve a respectable success.

Recurrence from Cervical Cancer

Most radiation treatment series reported in the literature showed a rather poor result, with a 5 year cure rate of about 18% or less[11,12,18]. There are many reasons for this poor outcome. One may be due to patient selection for radiation treatment, and the other may be due to inadequate brachytherapy. Post-operative radiation treatment for recurrence faced the dilemma that brachytherapy suitable for vaginal and/or parametrial recurrence is only the vaginal applicator. Tandem and ovoids are no longer available to offer the best possible effective dose to the tumor. The limitation of external beam therapy to the pelvis is obvious without radiation injury to the vital organs (bladder and rectum). Delclos vaginal applicator and cesium needle implant (interstitial) would be better suited to offer a high dose to the recurrence, and yet to minimize the dose to the rectum and bladder at the same time. Our results showed the overall survival rate of 46% (Table 1).

Given the best possible treatment, we still failed to achieve the cure by 50% (Table 1). Tumor volume and time of recurrence are the main reasons for failure (Table 2,3). We appeared to do best when the tumor volume was less than 2 cm. in size, with a 75% survival (Table 3), and a 41% survival when the tumor was 2-6 cm. This is not surprising. Large volume tumors appeared to respond to radiation slower, perhaps due to the compromised blood supply and/or poorly differentiated cell type. There has been a new interest in applying Californium-252 as a source of brachytherapy to overcome the problem of hypoxic tumor cells with promising results[19]. This requires the understanding of the dosimetry of neutron therapy and radiation protection. Furthermore, the current interstitial brachytherapy technique now involves transperineal implants with complete afterloading and remote control devices to obtain a better uniform dose distribution to the tumor, and at the same time, achieve radiation protection for the operator and personnel[20,21]. Time of recurrence also played an important role in contributing to the success and failure of the treatment. Table 4 showed very well that those with recurrence occurring shorter than 1 year after surgery, did not fare well at all. If the recurrence occurred after 1 year, and beyond 5 years, the patients seemed to do well (without) treatment (Table 5). Also observed among the failure

group, most of the patients were in a young age group (below 39 years), with the tumor of poorly differentiated type or undifferentiated type[22]. The recurrence of cancer among the yound age group usually appeared to be large tumor, and appeared to respond to the radiation treatment poorly. Distant metastasis would soon occur within a short period of time, even before the completion of radiation treatment.

The five-year disease-free survival from this group of patients was very good 79% (15/19). Those who failed the treatment had a large tumor volume, and developed distant metastasis soon afterward (usually lung metastatis). We recently placed the patients with vaginal recurrence from endometrial cancer on Megestrol (Megace), or Depo Provera, in conjunction with local radiation treatment. The results appeared to be very good.

Has Chemotherapy a Place in the Management of Vaginal Recurrence ?

a) Patients with Proven Distant Metastasis - For this group of patients, chemotherapy and/or radiation treatment for palliative purposes seems reasonable. The survival is expected to be short.

b) Patients with Local Vaginal and Parametrial Recurrence Without Distant Metastasis - This is debatable. For limited recurrence with a tumor size diameter of 2 cm. or less, our results showed that radiation treatment alone appears to be most effective, and able to achieve a long-term cure. However, in a group of patients of young age, or with a tumor size of 6 cm. in diameter or larger, chemoradiation may be the answer. A recent trial from our own group appeared to offer the solution. Cisplatinum given in conjunction with local radiation as a radiation potentiator offers an encouraging response. No long-term follow-up is available for the evaluation. There were many reports[23,24], such as one from M.D. Anderson, showing Carboplatin intravenously for recurrent endometrial cancer, with the dose of 360 mg./m^2 every 28 days, with a response rate of 6/33 (18%). Recurrent cervical cancer, on the other hand, showed a poor response to chemotherapy[24,25]. Most of the responses were partial and expected to be palliative.

Conclusion

1) For vaginal recurrence from adenocarcinoma of the endometrium, local irradiation, either external beam therapy alone, or external beam therapy plus brachytherapy appeared to be most effective. The patients could be placed on Megastrol (Megace), or Depo Provera, at the same time.

2) For vaginal or parametrial recurrence from cervical cancer with a small lesion less than 2 cm., and 2-6 cm., radiation alone in the form of external beam, whole pelvis radiation therapy and appropriate brachytherapy appeared to be most effective.

3) For vaginal or parametrial recurrence from cervical cancer with a large tumor over 6 cm. in diameter, chemoradiation may offer an alternative treatment other than radiation alone.

4) For vaginal recurrence with distant metastasis, either from endometrial or cervical cancer, local radiation therapy and/or chemotherapy, may offer the best possible palliative measures.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to thank Mrs. Tyke C. Burns for the preparation of this manuscript.

Table 1. *Recurrent Uterine Cancer : Cancer-Free Survival*

Disease	5 Year Cancer-Free Survival
Vaginal Recurrent Endometrial Cancer	
#Cases	
19	**15 (79%)**
Vaginal Recurrent Cervical Cancer	
#Cases	
35	**16 (46%)**

Table 2. *Recurrent Cervical Cancer : Tumor Volume-vs-Success and Failure*

	Tumor Volume		
Cases	**Less Than 2 cm.**	**2-6 cm.**	**Over 6 cm.**
Successful Cases 16	9 (56%)	7 (44%)	0
Failure Cases 19	3 (16%)	10 (53%)	6 (31%)

Table 3. *Recurrent Cervical Cancer : Tumor Volume-vs-Survival*

	5 Year Survival	
Tumor Volume	**Patients**	**% Survival**
Less Than 2 cm. in Diameter	12	9 (75%)
Tumor 2-6 cm. in Diameter	17	7 (41%)
Over 6 cm. in Diameter	6	0 (0%)
All	35	16 (46%)

Table 4. *Recurrent Cervical Cancer : Time of Recurrence*

	Time of Recurrence in Years		
Cases	**Less Than 1 yr.**	**1-5 yrs.**	**Over 5 yrs.**
Successful Cases 16	2	7	7
Failure Cases 19	14	3	2

Table 5. *Recurrent Cervical Cancer : Time of Recurrence-vs-Survival*

	5 Year Survival	
Time of Recurrence	**Patients**	**% Survival**
Less Than 1 Year	16	2 (13%)
1-5 Years	10	7 (70%)
Over 5 Years	9	7 (78%)
All	35	16 (46%)

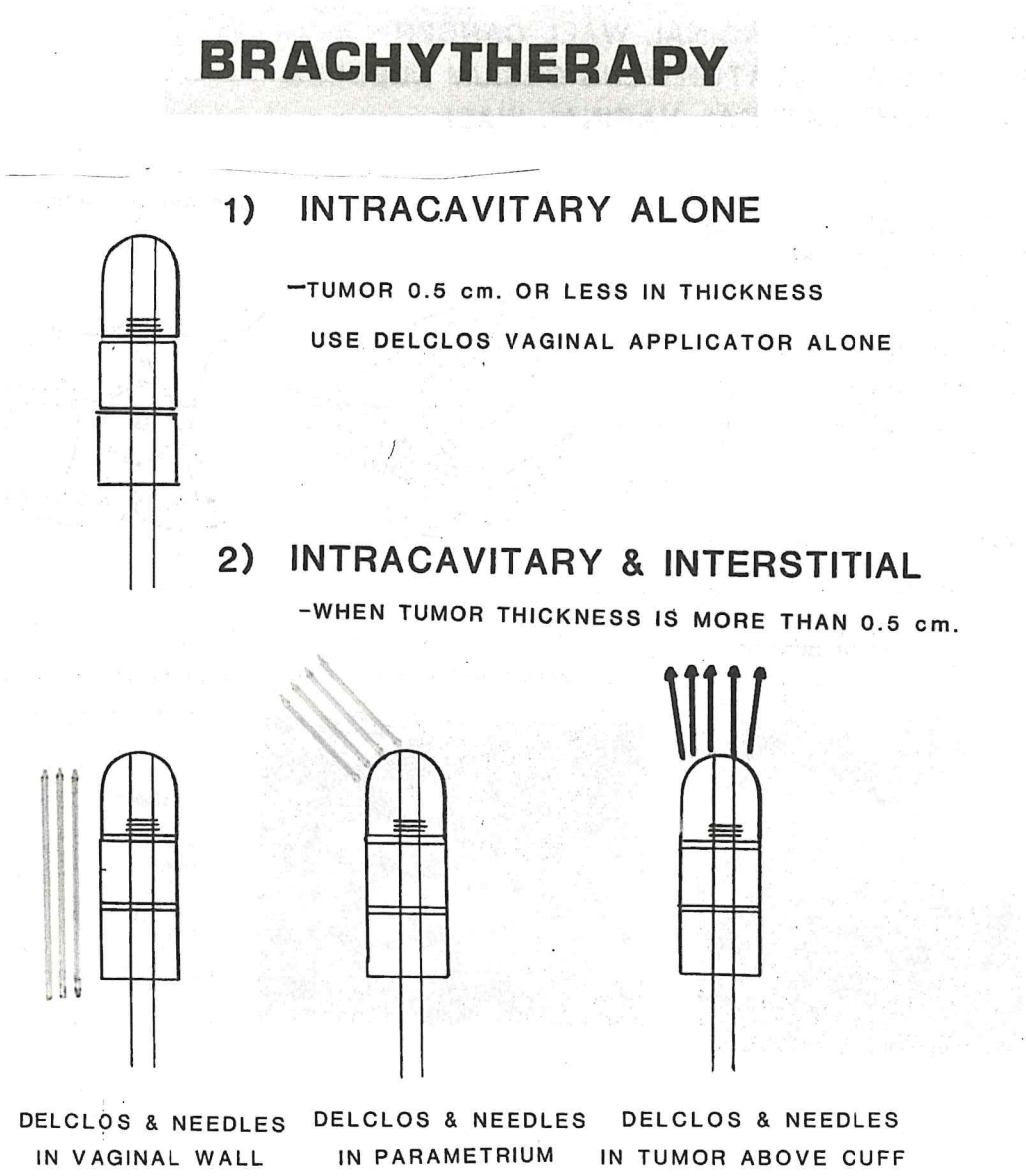


Figure 1.

Diagram 1. *Shows Delclos vaginal applicator consisting of the dome segment and 2 vaginal segments.*

Diagram 2. *Shows a combination of Delclos vaginal applicator and cesium needle implants.*

a) A combination of Delclos vaginal applicator and 3 cesium needles in the vaginal wall.

b) Delclos vaginal applicator and 4 cesium needles implanted into the parametrium

c) Delclos vaginal applicator and 5 cesium needles implanted into the vaginal cuff area.

RIGHT LATERAL VAGINAL WALL CANCER DELCLOS APPLICATOR PLUS CESIUM NEEDLES INTO RIGHT LATERAL VAGINAL WALL

66 year old white female with recurrent endometrial cancer involving cuff and right lateral wall of vagina. Tumor size 2.5 cm x 1.0 x 0.5 cm

TREATMENT:

Whole pelvis XRT 5040 rad/5½ weeks

BRACHYTHERAPY:

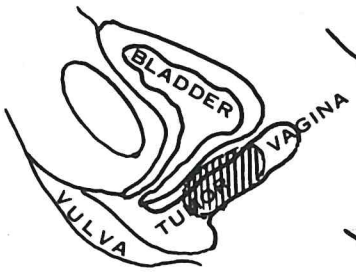
Delclos vaginal applicator with 20-10 mg cesium loading plus 4 x 1.5 cm cesium needles

Dose 2500 rad/48hrs.

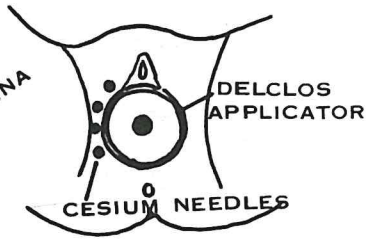
RESULT:

- Cancer free survival more than 3 years.

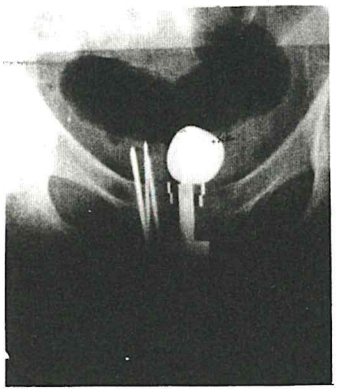
DIAGRAM OF TUMOR



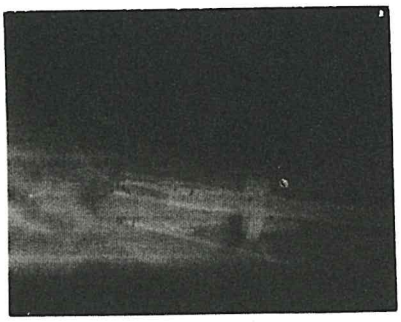
IMPLANT TECHNIQUE



AP X-RAYS OF IMPLANT



LATERAL X-RAYS OF IMPLANT



ISODOSE AT THE MID IMPLANT

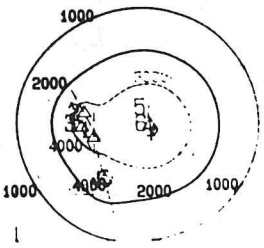


Figure 2.

Example of brachytherapy of recurrent endometrial cancer involving vaginal cuff and right lateral wall of the vagina. External beam whole pelvis irradiation was given to the dose of 5040 cGy/28 F/and followed by brachytherapy.

Figure showed diagram of the tumor involving the vaginal cuff and right vaginal wall. Brachytherapy consisted of Delclos vaginal applicator with 20-10 mg. of cesium loading and 4 × 1.5 mg. of cesium needles implanted into the right lateral vagina (see diagram).

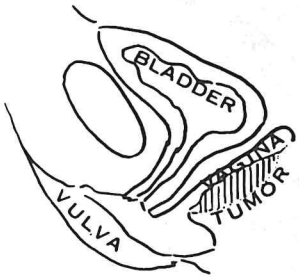
Isodose was displayed to deliver 2500 cGy/48 hr. by brachytherapy.

The total tumor dose was 5040 + 2500 = 7540 cGy.

The patient survived more than 5 years in a cancer-free status.

POSTERIOR VAGINAL WALL CANCER
DELCLOS VAGINAL APPLICATOR PLUS
CESIUM NEEDLES INTO POST. VAGINAL WALL

DIAGRAM OF TUMOR



69 year old white female had recurrent squamous cell cancer cervix involving posterior vaginal wall 2 x 3 cm and 1 cm thick.

TREATMENT:

Whole pelvis XRT 5040 rad/5½ weeks

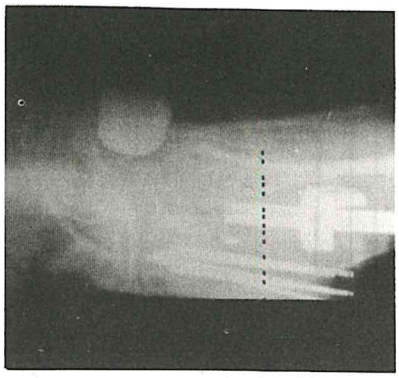
BRACHYTHERAPY:

Delclos vaginal applicator and 5 x 1.5 mg cesium (4.5 cm Active length) inserted through RV septum.
Dose 2000 rad/48 hrs.

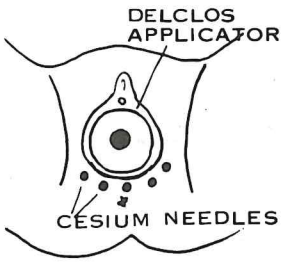
RESULT:

Cancer-free survival more than 3 years.

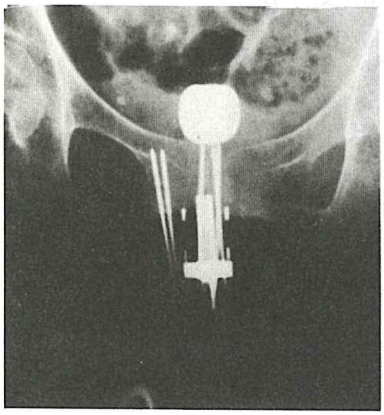
LATERAL X-RAYS OF IMPLANT



IMPLANT TECHNIQUE



AP X-RAYS OF THE IMPLANT



ISODOSE AT THE MID IMPLANT

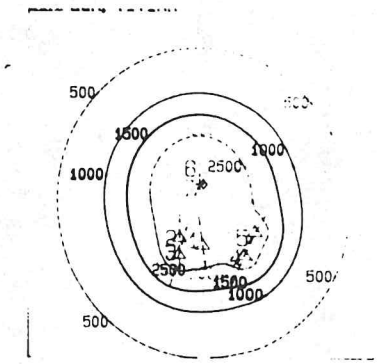


Figure 3.

Example of intracavitary and interstitial brachytherapy of a patient with posterior vaginal wall recurrence from squamous cell cancer of the cervix treated by radical hysterectomy earlier.

Brachytherapy consisted of posterior vaginal wall implant by 5 long cesium needles (4.5 cm. active length) and a Delclos vaginal applicator.

The tumor dose generater by this brachytherapy was 2000 cGy/48 hr.

Excellent result.

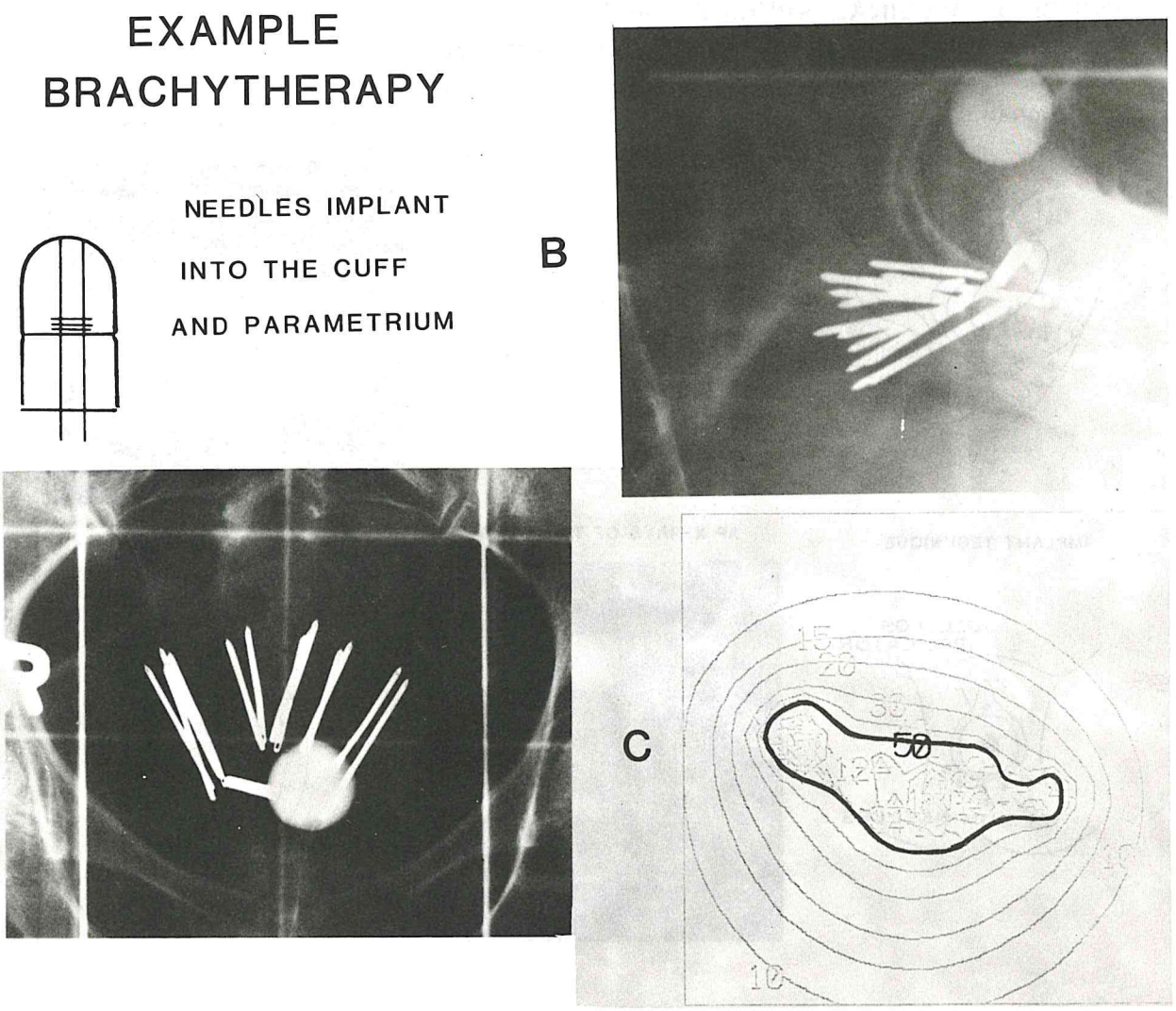


Figure 4.

Example of a patient with upper vaginal and parametrial recurrence from squamous cell cancer of the cervix treated previously by radical hysterectomy.

A. Showed AP x-ray film of Delclos vaginal applicator (2 sources) and 12 short cesium needles implanted in tumor substance at the upper vagina and proximal parametrium.

B. Showed lateral projection of the implant.

C. Effective isodose to the tumor so cGy/Hr dose rate

REFERENCES

1. Brady, L.W., Lewis, G.C., Antoniandes, J., Prasasvinichai, S., Torpie, R.J., Asbell, S.O., Glassburn, J.R., Schatanoff, D., and MacMurray, T. : Evolution of Radiotherapeutic Technique Gynecol. Oncol. 1974 ; 2 : 314-323.
2. Brown, J.M., Dockerty, M.D., Symmonds, R.E., and Banner, E.A. : Vaginal Recurrence of Endometrial Cancer Am. J. Obstet. Gynecol. 1968 ; 100 : 544-549.
3. Creasman, W.T., Boronow, R.C., Morrow, C.P., Disaia, P.J., and Blessing, J. : Adenocarcinoma of the Endometrium ; Its Metastatis Lymph Node Potential - A Preliminary Report Gynecol. Oncol. 1976 ; 4 : 239-243.
4. Delclos, L., Fletcher, G.H., Gutierrez, A.G., and Rutledge, F.M. : Adenocarcinoma of the Uterus Am. J. Roentgen. 1969 ; 105 : 603-608.
5. Gusberg, S.B., and Yannopoulos, D. : Therapeutic Decision in Corpus Cancer Am. J. Obstet. Gynecol. 1964 ; 88 : 157-162.
6. Leibel, S.A., and Wharam, M.D. : Vaginal and Paraaortic Lymph Node Metastasis in Carcinoma of the Endometrium Int. J. Radio. Oncol. Biol. Phys. 1980 ; 6 : 893-896.
7. Price, J.J., Hahn, G.A., and Rominger, C.J. : Vaginal Involvement in Endometrial Carcinoma Am. J. Obstet. Gynecol. 1965 ; 91 : 1060-1065.
8. Rutledge, F.N., Tan, S.R., and Fletcher, G.H. : Vaginal Metastasis from Adenocarcinoma of the Corpus Uteri Am. J. Obstet. Gynecol. 1958 ; 75 : 167-174.
9. Way, S. : Vaginal Metastasis of Carcinoma of the Body of the Uterus J. Obstet. Gynecol. Br. 1971 ; 58 : 558-578.
10. Van Nagell, J.R., Rayburn, W., Donaldson, E.S., Hanson, M., Gay, E.C., Yoneda, J., Marayuma, Y., and Powell, D.F. : Therapeuric Implications of Patterns of Recurrence in Cancer of the Uterine Cervix Cancer 1979 ; 44 : 2354-2361.
11. Haas, T., Buchbaum, H.J., and Lifshitz, S. : Nonresected Recurrent Pelvic Neoplasm : Outcome of Patients Explored for Pelvic Exenteration Gynecol. Oncol. 1980 ; 9 : 177-181.
12. Munnell, E. : Can Recurrent Cervical Carcinoma Be Successfully Managed ? JAMA 1965 ; 194 : 275.
13. Prempree, T., Viravathana, T., Slawson, R.G., Wizenberg, M.J., and Cuccia, C.A. : Radiation Management of Primary Carcinoma of the Vagina Cancer 1977 ; 40 : 109-118.
14. Prempree, T., Patanaphan, V., and Scott, R.M. : Radiation Management of Carcinoma of the Cervical Stump Cancer 1979 ; 43 : 1262-1273.
15. Prempree, T., and Scott, R.M. : Treatment of Stage III B Carcinoma of the Cervix Cancer 1978 ; 42 : 1105-1113.
16. Prempree, T., Patanaphan, V., Sewchand, W., and Scott, R.M. : Parametrial Implant in the Treatment of Stage III B Carcinoma of the Cervix Cancer 1980 ; 46 : 1485-1491.
17. Prempree, T. Amornmarn, R., VillaSanta, U., Kwon, T., and Scott, R.M. : Retreatment of Very Late Recurrent Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix with Irradiation Cancer 1984 ; 54 : 1950-1955.
18. Prasasvinichai, S., Glassburn, J.R., Brady, L.W., and Lewis, G.C. : Treatment of Recurrent Carcinoma of the Cervix Int. J. Radio. Oncol. Biol. Phys. 1978 ; 4 : 957-961.
19. Boys, J., Maruyama, Y., and Van Nagell, J.R. : Californium-252 Parametrial Implantation Feasibility Study Endocurietherapy/Hyperthermia Oncol. 1988 ; 4 : 163-169.
20. Feder, B.H., Syed. A.M.N., and Neblett, D. : Treatment of Extensive Carcinoma of the Cervix with the Transperineal Parametrial Butterfly Int. J. Radio. Oncol. Biol. Phys. 1978 ; 4 : 735-742.
21. Martinez, A., Edmundson, G.K., Cox, R.S., Gunderson, L.L., and Howes, A.E. : Combination of External Beam Irradiation and Multiple Site Perineal Applicator (MUPIT) for Treatment of Locally Advanced or Recurrent Prostatic, Anorectal and Gynecologic Malignancies Int. J. Radio. Oncol. Biol. Phys. 1985 ; 11 : 391-398.
22. Prempree, T., Patanaphan, V., Sewchand, W., and Scott, R.M. : The Influence of Patient's Age and Tumor Grade on the Prognosis of Carcinoma of the Cervix Cancer 1983 ; 51 : 1764-1771.
23. Burke, T.W., Munkarah, A., Kavanagh, J.J., Morris, M., Levenback, C., Tornos, C., and Gershenson, D.M. : Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Single-Agent Carboplatin Gynecol. Oncol. 1993 ; 51 : 397-400.
24. Chen. J.T., Hirai, Y., Shimizu, Y., Hasumi, K., and Masubuchi, K. : New Cisplatin Schedule in Combination with Aclarubicin (ACR) with High Response Rate in Recurrent Gynecological Adenocarcinoma Gynecol. Oncol. 1990 ; 38 : 1-5.
25. Look, K.Y., Blessing, J.A., Muss, M.B., Partridge, E.E., and Malfetano, J.H. : 5-Fluorouracil and Low-Dose Leucovorin in the Treatment of Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Am. J. Clin. Oncol. 1992 ; 15 : 497-499.

การรักษา

COLORECTAL CANCER

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์นรินทร์ วรวุฒิ

การรักษาขึ้นกับว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วน Colon หรือ Rectum ระยะของโรคที่เป็นว่าเป็นเฉพาะที่หรือเป็นระยะแพร่กระจาย และผู้ป่วยมีเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงหรือไม่

การรักษา Colon Carcinoma

การผ่าตัด มีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

1. ระยะที่เป็นเฉพาะที่ การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาที่สำคัญสามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้

2. เมื่อมีภาวะแทรกซ้อน เช่น การอุดตัน การแตกหรือเลือดออกจากก้อนมะเร็ง อาจพิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

3. ระยะแพร่กระจาย ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่บางรายแม้จะเป็นระยะแพร่กระจายแล้ว ถ้ามีรอยโรคของการแพร่กระจายเพียงตำแหน่งเดียว (Isolated Metastasis) เช่น รอยโรคที่ตับหรือปอด อาจพิจารณาทำผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกที่แพร่กระจาย (Metastatectomy) นั้นออก[1,2]

สำหรับภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ CEA ในเลือดโดยตรวจไม่พบรอยโรคของมะเร็งในผู้ป่วยลำไส้ใหญ่ การผ่าตัดช่องท้องเพื่อตรวจหารอยโรคของมะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วย

Adjuvant Radiation Therapy

การรักษาด้วยรังสีรักษาหลังผ่าตัดในผู้ป่วย Colon Carcinoma ไม่มีประโยชน์ชัดเจน ที่มีประโยชน์คือในผู้ป่วย Rectal Carcinoma หลังการผ่าตัดก้อนที่พบว่าการแพร่กระจายของมะเร็งไปสู่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง (Dukes'C)[3,4] ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

Adjuvant Systemic Chemotherapy

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่สมควรให้ Adjuvant Systemic Chemotherapy คือระยะ Dukes'C ตามคำแนะนำของสถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้ 5-FU 450 mg/m/day IV 5 วันในครั้งแรกตามด้วยอาทิตย์ละครั้งอีก 48 อาทิตย์ และให้ Levamisole 50 mg po tid ติดต่อกัน 3 วัน อาทิตย์เว้นอาทิตย์ วิธีการรักษาแบบนี้คือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ Colon Carcinoma ระยะ Dukes'C[5,6]

สำหรับวิธีการรักษาแบบอื่นที่ให้ผลดีใกล้เคียงกับวิธีแรก ดังกล่าวขึ้นข้างต้น คือ การใช้ 5-FU และ Levamisole อย่างไรก็ตามเนื่องจากการติดตามผลการรักษาแบบ Adjuvant Therapy ด้วย 5-FU และ Leucovorin ยังไม่นานเพียงพอ จึงแนะนำให้ใช้ 5-FU และ Lavamisole เป็นวิธีการรักษามาตรฐาน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ Colon Cancer ระยะ Duke'C ไปก่อนจนกว่าจะมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ 5-FU และ Leucovorin มากเพียงพอ

Adjuvant Portal Vein Infusion of 5-FU

จากการศึกษาพบว่าการฉีด 5-FU เข้าไปใน Portal Vein โดยตรงหลังจากการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ดีวิธีนี้ในทางปฏิบัติค่อนข้างยุ่งยาก และไม่พบว่าสามารถลดการแพร่กระจายของมะเร็งลำไส้ใหญ่ไปที่ตับได้[7,8] จึงยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่นอกจากกระทำในการวิจัยทางคลินิกเท่านั้น

การรักษา Rectal Carcinoma

การผ่าตัด Rectal Carcinoma[9]

มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วน Rectum จะอยู่ต่ำในอุ้งเชิงกราน ทำให้บางครั้งถ้ามะเร็งต่ำจำเป็นต้องทำ Colostomy ที่หน้าท้อง ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากไม่ชอบที่จะมีอุจจาระมาออกที่หน้าช่อง Colostomy ดังนั้นการผ่าตัดจึงจำเป็นต้องใช้วิธีที่ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคที่เป็น และในขณะเดียวกันก็ไม่ทำคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเสียไปด้วย วิธีการผ่าตัดที่นิยมในปัจจุบันนี้มีดังนี้

1. Upper Thrid Rectum ทำ Low Anterior Resection ตามด้วย Primary Anastomosis
2. Middle Third Rectum ทำ Sphincter-saving Surgery ซึ่งอาจเป็น Low Anterior Resection Abdominosacral Resection หรือ Coloanal Resection
3. Lower Third Rectum ทำ Abdomino-perineul Resection ตามด้วย Colostomy

การทำ Sphincter-saving Surgery เป็นความพยายามที่จะให้ลักษณะทางกายวิภาคของ Rectum ทำหน้าที่ได้เหมือนเดิม ให้ผู้ป่วยสามารถอุจจาระทางทวารหนักได้หลังการผ่าตัด ซึ่งมักจะต้องใช้การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีหรือให้ยาเคมีบำบัด หรือให้ทั้งเคมีบำบัดและการฉายรังสีร่วมกับการผ่าตัด

Radiotherapy

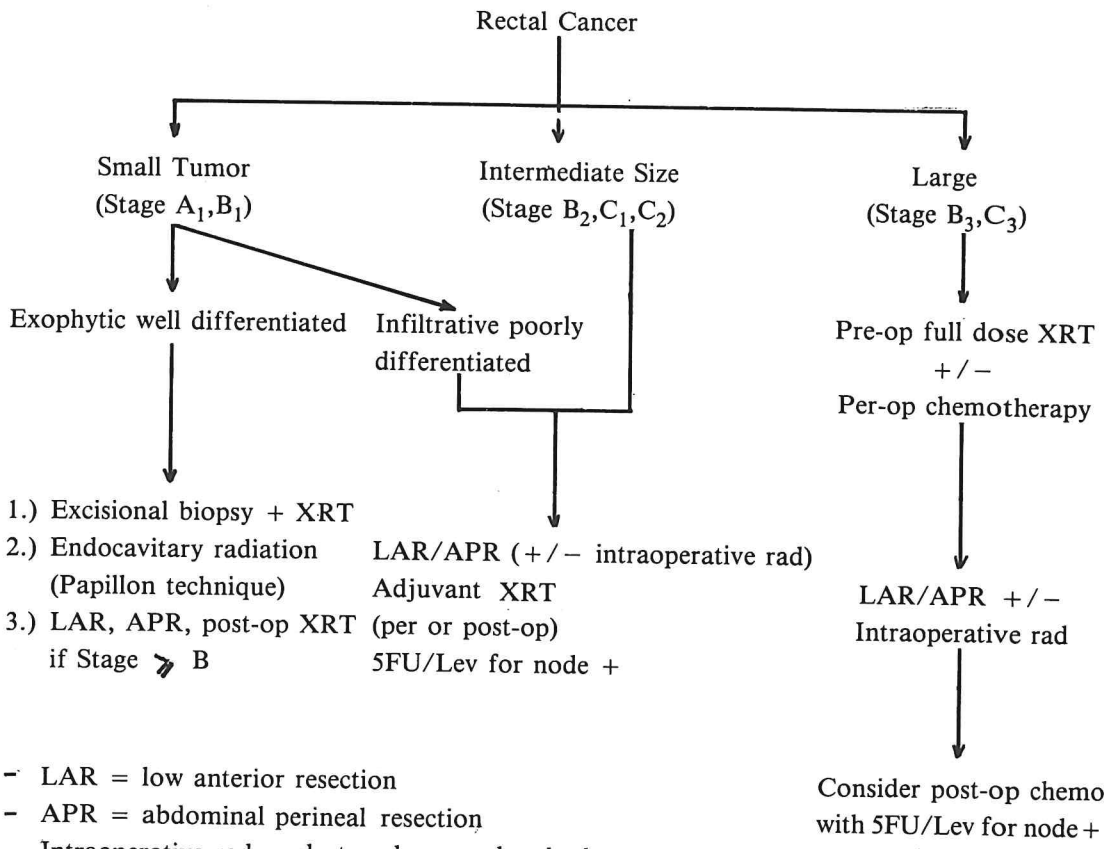
ถ้าเป็น Rectal Cancer ระยะ Dukes'C ซึ่งมะเร็งลามมาถึงต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงแล้ว ต้องพิจารณาให้ Adjuvant Radiotherapy และอาจให้ร่วมกับเคมีบำบัด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค[10,11] (รูปที่ 1)

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Rectal Cancer) ระยะที่ผ่าตัดได้ด้วยการฉายรังสีก่อนผ่าตัด (Pre-operative Radiotherapy) สามารถลดขนาดของก้อนมะเร็งได้ ลดขนาดของมะเร็งที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน ลดการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่และอาจเพิ่มอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยได้[12] อย่างไรก็ตามแม้ว่าการศึกษาวิธีการรักษาแบบนี้ในผู้ป่วยชี้บ่งว่าการรักษาแบบนี้อาจได้ประโยชน์ แต่เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษายังมีไม่เพียงพอ จึงยังไม่แนะนำให้เป็นวิธีการรักษาทั่วไป และถ้าจะให้การรักษาแบบนี้ควรทำภายในขอบเขตของงานวิจัยทางคลินิกเพื่อวัดผลการตรวจสอบต่อการรักษาแบบนี้

การฉายรังสีรักษาหลังการผ่าตัด (Adjuvant Postoperative Radiotherapy) สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของโรคได้ การศึกษาเปรียบเทียบแบบ Randomization ระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว และการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าการให้การฉายรังสีและยาเคมีบำบัดร่วมด้วยสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้เมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว[13-15]

ในรายที่เป็นมากเฉพาะที่ (Locally Advanced Rectal Cancer) ซึ่งผ่าตัดไม่ได้ จากการศึกษาพบว่า 45-65% ของผู้ป่วยเหล่านี้ สามารถให้การรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนผ่าตัดได้[16,17] แต่ปัญหาที่ยังเกิดขึ้นคือการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

สำหรับการใช้ยาเคมีบำบัดสำหรับระยะแพร่กระจายของ Rectal Cancer มีหลักการแบบเดียวกับที่ใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon Cancer) ระยะแพร่กระจายดังกล่าวในตอนต่อไป



- LAR = low anterior resection
- APR = abdominal perineal resection
- Intraoperative rad = electron beam or brachytherapy
- 5FU/Lev = 5-Fluorouracil/ Levamisole
- XRT = Extemal beam radiation

รูปที่ 1 *แสดงถึงวิธีการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ตอนปลาย* ***(Rectal Cancer)*** *ซึ่งประกอบด้วยการผ่าตัด, การฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด การเลือกวิธีการรักษาขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่ผู้ป่วยเป็น*

Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer

Single Agent Chemotherapy

ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่มีอยู่หลายชนิด และให้ผลตอบสนองประมาณ 10-15% ถ้าใช้เพียงยาชนิดเดียวในการรักษา ได้แก่ 5-FU, BCNU, CCNU, Methyl-CCNU, และ Mitomycin C แต่เนื่องจากยาส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่ม Alkylating Agent ซึ่งมีผลแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ Acute Leukemia และมีผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาระยะยาวหลายประการ เช่น Myelodysplastic Syndrome, Preleukemia และ Acute Nonlymphocytic Leukemia ในผู้ป่วย 2,067 รายที่รักษาด้วย Methyl-CCNU พบว่ามีโอกาสเกิด Leukemia Syndrome ดังกล่าวได้ถึง 12.4 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น[18] และยาเหล่านี้ยังทำให้เกิดการกดไขกระดูกแบบเรื้อรัง รวมทั้งทำให้ไตวายได้จากยาบางตัว เช่น Mitomycin C ดังนั้นจึงไม่นิยมนำมาใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ ยกเว้นยา 5-FU ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Antimetabolites ซึ่งไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น

Combination Chemotherapy

ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีเพียงไม่กี่ชนิดนอกเหนือไปจากยา 5-FU ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงมีการพยายามนำยาเคมีบำบัดเหล่านี้มาใช้ร่วมกัน เพื่อหวังผลในการเสริมฤทธิ์การรักษาโรค และการป้องกันการดื้อยา ตัวอย่างของการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ MOF Regimen ซึ่งประกอบด้วย Methyl-CCNU, Vincristine (Oncovin) และ 5-FU เพียงตัวเดียวเพิ่มขึ้นเป็น 43% เมื่อใช้ยา 3 ชนิดดังกล่าวร่วมกัน ถึงแม้ว่าการตอบสนองต่อ MOF Regimen จะเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่เพิ่มอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วย[19] เมื่อมีการนำวิธีการให้ยาแบบนี้มาใช้ไม่ว่าจะเป็น Methyl-CCNU ร่วมกับ 5-FU (MF) หรือ MOF Regimen จากรายงานการศึกษา 8 รายงาน พบว่า อัตราตอบสนองมีตั้งแต่ 4% ถึง 40%[20-22] การตอบสนองต่อการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันดังกล่าวมักเป็นเพียง Partial Response กล่าวคือ รอยโรคที่เป็นหายไปมากกว่า 50% จากเดิม และเป็นอยู่นานมากกว่า 1 เดือน แต่ไม่พบ Complete Response ซึ่งหมายถึงการที่รอยโรคของมะเร็งระยะแพร่กระจายหายไปหมดหลังการรักษา จึงเป็นที่แน่นอนว่าโรคจะกำเริบหลังการรักษาแม้ว่าจะได้ Partial Response เนื่องจากยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในร่างกายหลังการรักษา ดังนั้นจึงมักพบว่าระยะที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดมักจะน้อยกว่า 6 เดือน หลังจากนั้นโรคก็จะกำเริบและแพร่กระจายมากขึ้นอีก จึงเป็นคำอธิบายที่ว่าทำไมแม้ว่าผลตอบสนองต่อการรักษาจะเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่พบอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิดเพิ่มขึ้นด้วย

มีการนำยาเคมีบำบัดหลายชนิดที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่มาใช้ร่วมกัน ซึ่งมักจะเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม Alkylating Agents ได้แก่ Methyl-CCNU, Streptozocin และ Mitomycin C จากการศึกษา Randomized Trials เปรียบเทียบผลของการรักษาของการใช้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวร่วมกันไม่พบว่าดีกว่าการใช้ยา 5-FU เพียงตัวเดียว[23] (ตารางที่ 1)

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าในปัจจุบันนี้การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจายจึงยังไม่ควรใช้ทั่วไป นอกจากจะเป็นงานวิจัยเพื่อศึกษาพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย ยาเคมีบำบัดที่เป็นหลักในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือยา 5-FU แต่เนื่องจากยา 5-FU ตัวเดียวมีฤทธิ์การรักษาโรคเพียง 10-15% จึงมีการพยายามที่จะคิดค้นวิธีการใช้ยา 5-FU ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนวิธีการให้ยา (Scheduling of 5-FU) การฉีดยาเข้าไปที่บริเวณรอยโรคโดยตรง (Regional Chemotherapy) หรือการเปลี่ยนคุณสมบัติทางชีวเคมีของยา 5-FU (Biochemical Modulation) ดังจะกล่าวถึงในตอนต่อไป

ตารางที่ 1 *การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิด Combination Chemotherapy ให้ร่วมกับ 5-FU ไม่ได้ผลดีกว่าการใช้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย*

OTHER COMBINATION REGIMENS THAT APPEAR TO BE NO MORE EFFECTIVE IN COLORECTAL CANCER THAN 5-FU ALONE

AUTHOR	REGIMEN
Engstrom et al.	DTIC/methyl-CCNU.
Engstrom et al.	DTIC/mitomycin C
Falkson et al.	FU/BCNU/DTIC/vincristine
Lavin et al.	5-FU/cyclophosphamide
Haller et al.	5-FU/doxorubicin/mitomycin C (FAM)
Lavin et al.	5-FU/DTIC
Lavin et al.	5-FU/DTIC/methyl-CCNU
Lavin et al.	5-FU/DTIC/methyl-CCNU/vincristine
Lavin et al. Engstrom et al.	5-FU/hydroxyurea
Richards et al.	5-FU/methly-CCUN/mitomycin C
Buroker et al.	5-FU/mitomycin C
Windschitl et al.	5-FU/razoxane
Lavin et al.	5-FU/6-thioguanine
Windschitl et al.	5-FU/triazinate
Engstrom et al.	Methyl-CCNU/razoxane
Wnidschitl et al.	Methyl-CCNU/triazinate
Windschitl et al.	Razoxane/triazinate

5-FU for Metastatic Colorectal Cancer

เนื่องจากผลตอบสนองของมะเร็งลำไส้ใหญ่ต่อ 5-FU อยู่ในระดับที่ต่ำเพียง 10-15% และยังไม่มียาอื่นที่ดีกว่านี้ จึงได้มีการพยายามปรับปรุงให้ยา 5-FU มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะที่แพร่กระจายโดยวิธีต่าง ๆ พอสรุปได้ดังนี้

1. **Regional Chemotherapy** เป็นวิธีการฉีดยาเคมีเข้าไปสู่บริเวณที่เป็นตำแหน่งของมะเร็งที่แพร่กระจายไปโดยตรง เช่น การฉีดยา 5-FU เข้าไปที่ตับผ่านทาง Hepatic Artery โดยตรง ซึ่งผลการตอบสนองมีได้ตั้งแต่ 40-60% เมื่อเทียบกับการให้ยาทางเส้นเลือดดำ ซึ่งจะได้ผลประมาณ 10-20%[23,24] ซึ่งถึงแม้การตอบสนองจะดีกว่า แต่ไม่พบอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากวิธีการรักษาดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 *การใช้ Regional Chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายไปที่ตับ*

Inveatigations	Drug	Mode	NO.of Patients	Dose	Objective Response Rate (%)	Survival (mo)
Kemeny et al.[22]	FUDR	I.V.	51	0.125 mg/kg/d × 14 d q 28 d	20	12
		IA	48	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	50	17
Hohn et al.[25]	FUDR	I.V.	72	0.075 mg/kg/d × 14 d q 28 d	10	16.1
		IA	64	0.20 mg/kg/d × 14 d q 28 d	42	16.7
Chang et al.[26]	FUDR	I.V.	32	0.125 mg/kg/d × 14 d q 28 d	17	12
		IA	32	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	62	17
Martin et al.[27]	5-FU	I.V.	33	500 mg/kg/d × 14 d q 28 d	21	10.5
		IA	36	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	48	12.6
Rougier et al.[24]	5-FU	I.V.	82	500 mg/kg/d × 14 d q 28 d	-	10
		IA	81	0.3 mg/kg/d × 14 d q 28 d	-	14

5-FU, 5-Fluorouracil ; FUDR, floxuridine : I.V. ; intraveous ; IA, intraarterial.

2. Infusional Schedules เนื่องจากยา 5-FU เป็น Antimetabolites Chemotherapy ซึ่งเป็น Cell Cycle-Specific, Phase- Specific Chemotherapy ดังนั้นการบริหารยาแบบต่อเนื่องเพื่อรักษาระดับยาให้คงที่ในกระแสเลือด จะช่วยทำให้เซลล์มะเร็งได้รับยาเคมีบำบัดตลอดเวลา ทำให้เมื่อเซลล์ที่ไม่แบ่งตัวซึ่งจะไม่ตอบสนองต่อยา (Kinetic Resistance) เมื่อเข้าสู่ Cell Cycle จะตอบสนองต่อยาได้

Lockich และคณะ[28] ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย 174 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา 5-FU แบบ Protracted Infusional FUra (PIF) โดยให้ยา 5-FU 300 mg/m^2/วัน ทางเส้นเลือดดำเป็นครั้ง ๆ (IV Bolus) 500 mg/m^2/วัน เป็นเวลา 5 วัน พบว่าการให้แบบ PIF มีการตอบสนอง 30% ในขณะที่การให้แบบเป็นครั้ง ๆ มีการตอบสนองเพียง 8% (ตารางที่ 3) ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ Mucositis และ 5-25% ของผู้ป่วยจะเกิด Hand-foot Syndrome การให้ยาแบบต่อเนื่องแบบ Protracted Infusional 5-Fluorouracil มีการตอบสนองตั้งแต่ 8-44% ดังแสดงในตารางที่ 4 เนื่องจากความไม่สะดวกในการที่จะต้องใช้ Catheter หรือ Port พิเศษในการให้ยา ตลอดจนต้องใช้ Portable Pump ในการบริหารแบบผู้ป่วยนอก ทำให้ค่าใช้จ่ายของการให้ยาแบบนี้จะมีราคาสูงกว่าการฉีดยาเป็นครั้ง ๆ จึงยังไม่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทยในปัจจุบันนี้

ตารางที่ 3 *แสดงถึงผลการใช้ Protracted Infusional 5-FU เปรียบเทียบกับการให้ยาแบบ IV Bolus ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย*

	PIF (300 mg/m2/day)	Bolus FUra (500 mg/m2 × 5)	p Value
Evaluable patients	87	87	
Complete responses	4 (5%)	0	
Partial responses	22 (25%)	7 (8%)	
Complete and partial responses	26 (30%)	7 (8%)	<0.001
98% Confidence interval	(21%, 41%)	(3%, 14%)	

ตารางที่ 4 *แสดงถึงผลของการใช้ Protracted Infusional 5-fluorouracil ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะแพร่กระจาย*

Reference	Responses/Trial Size	Percentage
Wade et al.[29]	53/100	53
Hansen et al.[30]	31/81	38
Molina et al.[31]	11/25	44
Lokich et al.[28]	21/25	38
Belt et al.[32]	10/26	8
Leichman et al.[33]	5/16	31
Benedetto et al.[34]	3/9	33

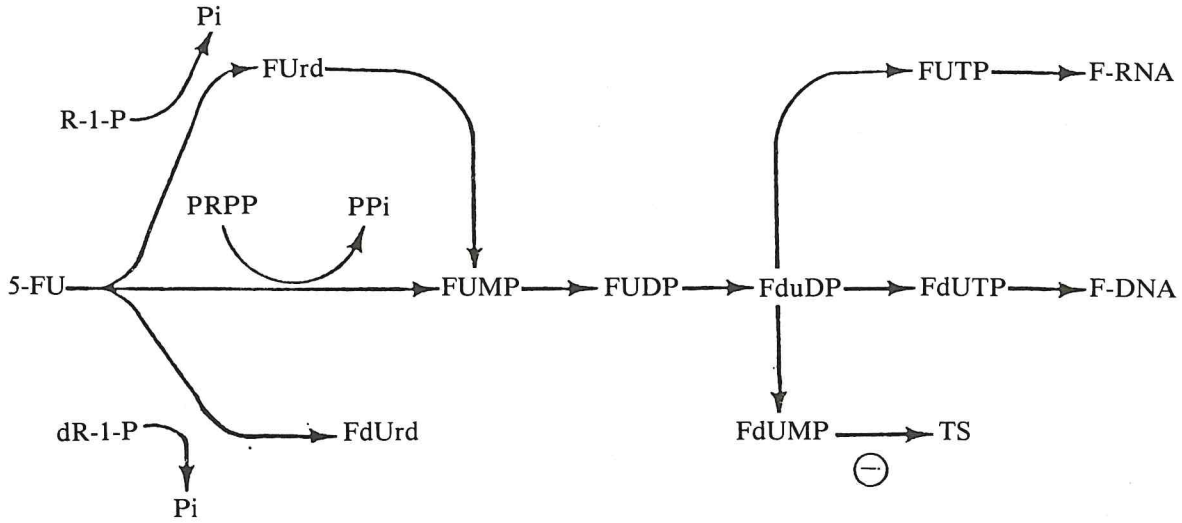
3. Biochemical Modulation of 5-FU

5-FU เป็นยาในกลุ่ม Antimetabolite Chemotherapy เมื่อเข้าไปในเซลล์จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น Fluorodeoxyuridine Monophosphate (FdUMP) ซึ่งจะจับกับเอ็นซัยม์ที่ใช้ในการสร้าง DNA ชื่อ Thymidylate Synthetase (TS) เอ็นซัยม์นี้ทำหน้าที่สร้าง Thymidylate ซึ่งเป็น Precursor ของ Deoxythymidine Triphosphate ซึ่งเป็น Nucleotide ที่จำเป็นในการสร้าง DNA เมื่อมีการยับยั้งการทำงานของเอ็นซัยม์นี้ จึงทำให้การสร้าง DNA ถูกยับยั้งไปด้วย[35,36]

กลไกที่สองที่ 5-FU ยับยั้งเซลล์มะเร็งคือ 5-FU จะเปลี่ยนจาก Fluorodeoxyuridine Diphosphate (FdUDP) กลายเป็น Fluorodeoxyuridine Triphosphate (FdUTP) ซึ่งจะจับกับสายของ DNA (DNA Incoporation) ทำให้เกิดการแตกแยกของสาย DNA (DNA Strand Break)[37,38]

นอกจากนี้ 5-FU ยังถูกเปลี่ยนแปลงจาก FdUDP กลายเป็น Fluorouridine Triphosphate (FUTP) ซึ่งจะจับกับ RNA ทุกชนิด ทำให้เซลล์สร้าง RNA ที่ผิดปกติ ส่งผลให้ไม่มีการสร้างโปรตีนหรือเกิดการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ ทำให้หน้าที่ของเซลล์เสียไป (ตามรูปที่ 2) จะเห็นได้ว่า 5-FU สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ โดยยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA โดยผลิตภัณฑ์ของ 5-FU ที่เกิดขึ้นเมื่อยาเข้าไปในเซลล์เป้าหมาย[39]

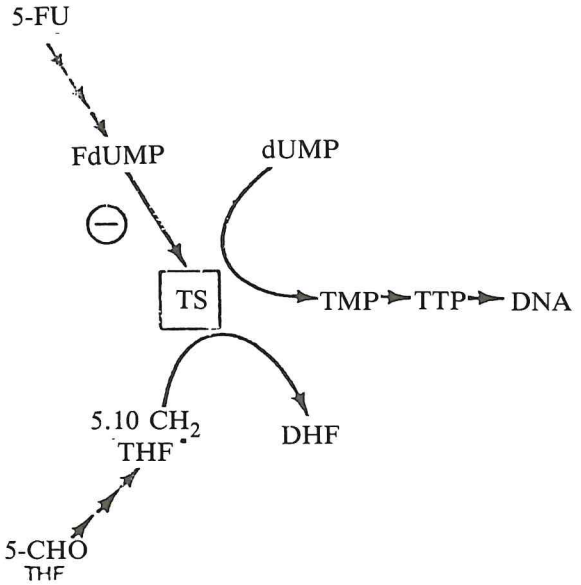
รูปที่ 2 *แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของ 5-FU ภายในเซลล์*



Metabolism of 5-fluorouracil (5-FU). R-1-P indicates ribose-1-phosphate ; dR-1-P, deoxyribose-1-phosphate ; Pi, inorganic phosphate ; PRPP, Phosphoribosylpyrophosphate ; FUrd, Fluorouridine ; PPi, inorganic pyrophosphate ; FdUrd, fluorodeoxyuridine ; FUMP, fluorouridine monophosphate ; FUDP, fluorouridine diphosphate ; FdUMP, fluorodeoxyuridine monophosphate ; FduDP, fluorodeoxyuridine diphosphate ; TS, thymidylate synthase ; FUTP, fluorouridine triphosphate ; and FdUTP, fluorodeoxyuridine triphosphate.

Reduced Folates เป็น Cofactors สำหรับปฏิกิริยาทางเคมีของ Thymidylate Synthetase เมื่อเอ็นซัยม์ทำปฏิกิริยากับ Deoxyuridine Monophosphate (dUMP) หรือ FdUMP เพื่อเปลี่ยนเป็น Thymidylate และ Stabilization ของ Thymidylate Synthetase (รูปที่ 3) Cofactor นี้จำเป็นสำหรับการจ่ายคาร์บอนโมเลกุล (One-carbon Transfer) สำหรับปฏิกิริยาเคมีของกรดอะมิโนและการสร้าง Purine และ Pyrimidine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการสร้าง DNA Reduced Folates ในฟอร์มของ 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-CH_2THF) จะให้คาร์บอนโมเลกุลสำหรับ 5-methyl Group ของ Thymidylate เวลาที่ Folates เข้าไปในเซลล์จะถูกเปลี่ยนเป็น Polyglutamates ซึ่ง Glutamate Residues จะจับผ่าน Gamma-carboxyl Groups[40] การเปลี่ยนแปลงนี้จะทำให้เพิ่มการจับกับ Thymidylate Synthetase และลดอัตราที่ Nucleotides แยกออกจากเอ็นซัยม์[41-43]

รูปที่ 3 *แสดงถึงการยับยั้งการสร้าง DNA ภายในเซลล์โดย 5-FU*



Thymidylate synthase (TS) catalyzes the conversion of deoxyuridine monophosphate (dUMP) to thymidylate (TMP).
Inhibition of TS by fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) leads to inhibition of DNA synthesis. 5-CHO-THF indicates 5-formyl-tetrahydrofolate (folinic acid) ; 5,10-CH_2-THF,5, 10-methylenetetrahydrofolate ; DHF, dihydrofolate ; and TTP, thymidine triphosphate.

เมื่อให้ Folic Acid กับเซลล์ เซลล์จะรับเข้าไปในเซลล์และเปลี่ยนแปลงเป็น 5,10-CH_2-THF และ Polyglutamation เมื่อมีการเปลี่ยนขึ้นของ 5,10-CH_2-THF ภายในเซลล์ Reduced Folate Cofactor ดังกล่าว จะจับกับ FdUMP และ Thymidylate Synthetase เกิดเป็น Ternary Complex ขึ้นทำให้เอ็นซัยม์ Thymidylate Synthetase ไม่สามารถทำงานได้ เกิดการยับยั้งการสร้าง DNA และเกิดการทำลายเซลล์มะเร็ง (Cytotoxicity) ในที่สุด[39-44]

จะเห็นได้ว่าการจะเพิ่มฤทธิ์ของการทำลายเซลล์มะเร็งของ 5-FU สามารถทำได้โดยเปลี่ยนแปลงที่ปฏิกิริยาทางชีวเคมีของ 5-FU ภายในเซลล์ โดยการใช้สารต่าง ๆ ร่วมกับ 5-FU เช่น Leucovorin Calcium ซึ่งเป็น Folic Acid ที่ออกฤทธิ์โดยจับกับเอ็นซัยม์ Thymidylate Synthetase และ Active Metabolites ของ 5-FU ภายในเซลล์ คือ FdUMP นอกจากนี้ยังมียาหรือสารอีกหลายชนิดที่จะเพิ่มฤทธิ์ของ 5-FU ประกอบด้วย Methotrexate, N-phosphocetyl-L-aspartate (PALA), Thymidine, Allopurinol, Hydroxyurea, Pyrimidine, Purines, L-histidinol, และ Recombinant Interferon สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของยาหรือสารต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นได้สรุปไว้แล้วในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 *การเพิ่มฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของ 5-FU ด้วยวิธีการทางชีวเคมี (Biochemical Modulation)*

Modulating Agent	Increased Cytotoxicity	Decreased Toxicity	Mechanism
Methotrexate	X		Augments FUTP formation by expanding intracellular PRPP pools ; increases FUTP incorporation into RNA
PALA	X		Augments FUTP formation by expanding intracellular PRPP pools ; increases FUTP incorporation into RNA ; decreases dUMP formation
Hydroxyurea	X		Inhibits ribonucleotide reduction and prevents tumor rescue by normal nucleotides
Interferon	X		Enhances accumulation of FdUMP ; inhibits overexpression of TS
Thymidine		X	Prolongs half-life of 5-FU by decreasing 5-FU breakdown ; increases 5-FU incorporation into RNA
Purine bases		X	Increases R-1-P, which leads to increased 5-FU catabolism
L-histidinol		X	Causes a reversible arrest in normal cell cycle

*PALA indicates N-phosphonacetyl-L-aspartate ; FUTP, fluorouridine triphosphate ; PRPP, phosphoribosylpyrophosphate ; dUMP, deoxyuridine monophosphate ; FdUMP, fluorodeoxyuridine monophosphate ; TS, thymidylate synthase ; 5-FU, 5-fluorodeoxyuridine ; and R-1-P, ribose-1-phosphate.

5-FU plus Leucovorin Calcium

การที่ Folinic Acid มีฤทธิ์จับกับเอ็นซัยม์ Thymidylate Synthetase และ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU เกิดเป็น Ternary Complex ยับยั้งการทำงานของเอ็นซัยม์ในการสร้าง DNA เป็นกลไกสำคัญทางชีวเคมีที่เสริมฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของยา 5-FU จึงมีผู้นำ Folinic Acid ในฟอร์มของ Leucovorin Calcium มาใช้ร่วมกับ 5-FU ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย Folinic Acid ที่มีขายอยู่ในประเทศไทยเป็นเกลือแคลเซี่ยมของ d และ l isomer ซึ่งจะเปลี่ยนไปเป็น 5,10-CH_2-THF และ Polyglutamation ภายในเซลล์

จากการศึกษาการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่เป็น Phase III Randomized Studies 9 รายการ เปรียบเทียบกับการให้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ยา 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium มีการตอบสนองของโรคสูงกว่าการใช้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว[45,53] ดังแสดงในตารางที่ 6 อย่างไรก็ตามขนาดของยาที่ใช้และวิธีการให้ยายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าวิธีใดจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด มีการ

ศึกษาที่น่าสนใจ 2 รายที่พบว่าการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium สามารถเพิ่มอัตรารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยได้ คือ การศึกษาของ Erlichman ใช้ 5-FU 370 mg/m^2/วัน IV ร่วมกับ Leucovorin Calcium 200 mg/m^2/วัน IV 5 วันติดต่อกัน และการศึกษาที่สองใช้ 5-FU 370 mg/m^2/วัน IV 5 วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 20 mg/m^2/วัน IV 5 วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำของ Leucovorin Calcium เปรียบเทียบกับ 5-FU 370 mg/m^2/วัน IV 5 วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 200 mg/m^2/วัน IV 5 วัน ซึ่งถือว่าเป็นขนาดที่สูงของ Leucovorin Calcium เปรียบเทียบกับการให้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว 500 mg/m^2/วัน IV 5 วัน ที่น่าสนใจคือการตอบสนองของโรคไม่ว่าจะเป็น Leucovorin Calcium ขนาดต่ำหรือขนาดสูง ได้ผลดีและดีกว่าการใช้ยา 5-FU เพียงอย่างเดียว และผลข้างเคียงของการใช้ Leucovorin Calcium ขนาดที่สูงร่วมกับ 5-FU จะมากกว่าขนาดต่ำ โดยพบอาการท้องร่วง ได้บ่อยถึง

ตารางที่ 6 *ผลการศึกษา Phase III Randomization ของการใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium (Folinic Acid) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย เปรียบเทียบกับการใช้ 5-FU เพียงอย่างเดียว*

Authar	5-Fluororracil Dose	Folinic Acid Dose	Response Rate (%)	
Petrele[45]	(A) 450 mg/m^2/d × 5 d	500 mg/m^2	11	p = 0.0009
	(B) 600 mg/m^2/wk × 6 wk	–	48	
Petrele[46]	(A) 500 mg/m^2/d × 5 d	–	21.1	P < 0.01
	(B) 600 mg/m^2/wk × 6 wk	500 mg/m^2	30.3	
	(C) 600 mg/m/wk × 6w wk	500 mg/m^2	18.8	
Noble[47]	(A) 600 mg/m^2/wk × 6 wk	500 mg/m^2	5	P = 0.05
	(B) 600 mg/m^2/wk × 6 wk	–	16	
Valone[48]	(A) 12 mg/kg/d × 5 d followed by 15 mg/kg/wk	–	18.8	NS
	(B) 400 mg/m^2/d × 5 d	100 mg/m^2	17.3	
Erlichman [49]	(A) 370 mg/m^2/d × 5 d	–	7	P> 0.0005
	(B) 370 mg/m^2/d × 5 d	200 mg/m^2	33	
Doroshow[50]	(A) 370 mg/m^2/d × 5 d	–	13	P = 0.0019
	(B) 370 mg/m^2/d × 5 d	200 mg/m^2	44	
Costanzo[51]	(A) 540 mg/m^2/d × 5 d	–	16	NS
	(B) 400 mg/m^2/d × 5 d	200 mg/m^2	15	
Labianca[52]	(A) 400 mg/m^2/d × 5 d	–	9	NS
	(B) 400 mg/m^2/d × 5 d	200 mg/m^2	23	
Poon[53]	(A) 400 mg/m^2/d × 5 d	–	10	P = 0.001
	(B) 370 mg/m^2/d × 5 d	20 mg/m^2	43	
	(C) 370 mg/m^2/d × 5 d	200 mg/m^2	26	

NS indicates not significant.
Survival difference : 41 vs 54 weeks (P = 0.05).
Survival difference : 34 vs 52 weeks (P = 0.05).

25% ในรายที่ได้ Leucovorin Calcium ขนาดที่สูง และมีอัตราตายจากการรักษาถึง 6.5% ในขณะที่ผลข้างเคียงของท้องร่วงหรือปากเปื่อย (Mucositis) จาก Leucovorin Calcium ขนาดต่ำพบน้อยกว่ามาก นอกจากนี้ราคาของยา Leucovorin Calcium ขนาดต่ำจะมีราคาถูกกว่าขนาดสูงมาก

5-FU plus Interferon

วิธีการเสริมฤทธิ์ของ 5-FU ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่อีกวิธีหนึ่ง คือการใช้ 5-FU ร่วมกับ Interferon-alpha จากการศึกษาใน Colon Cancer Cell Lines พบว่า Interferon เสริมฤทธิ์ 5-FU ในการทำลายเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่[54,55] (Synergistic Cytotoxicity) กลไลของการเสริมฤทธิ์ของยาทั้งสองไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าเกิดขึ้นจากกลไกทางชีวเคมีและเภสัชวิทยาดังต่อไปนี้

1. Interferon เพิ่มการเปลี่ยน 5-FU เป็น FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU[56]

2. Interferon ลดปริมาณของเอ็นซัยม์ Thymidylate Synthetase ภายในเซลล์[57]

3. Interferon ยับยั้ง Thymidine Salvage Pathway[58]

4. Interferon ลดการกำจัด 5-FU ออกจากร่างกาย (Reduced 5-FU Clearance)[59]

5. Interferon เพิ่ม Area Under the Curve ของ 5-FU[58]

นอกจากนี้ Interferon ยังมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของระบบอิมมูนของร่างกาย (Immunomodulation) มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง (Antitumor Activity) เชื่อว่าเกิดจากการที่ Interferon ทำให้มีการเพิ่มของ 2′ 5′ Oligoadenylate Synthetase ภายในเซลล์ เอ็นซัยม์นี้จะสร้าง Rnase H ซึ่งทำหน้าที่ทำลาย RNA เมื่อ RNA ถูกทำลาย ก็จะไม่มีการสร้างโปรตีนซึ่งเป็นสารสำคัญของการดำรงชีวิตของเซลล์ เซลล์มะเร็งจึงถูกทำลายไป Interferon ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (Antiangiogenesis) ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้

จากการศึกษา 5 รายงานที่ใช้ Interferon-alpha ร่วมกับ 5-FU ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย พบว่าอัตราการสอบสนองมีตั้งแต่ 26% จนถึง 63% โดยใช้ Interferon-alpha 9 ล้านยูนิตฉีดเข้าใต้ผิวหนังอาทิตย์ละ 3 ครั้ง ร่วมกับ 5-FU 750 mg/m^2/วัน IV เป็นเวลา 5 วัน และตามด้วยการฉีด 5-FU ขนาดดังกล่าวอาทิตย์ละครั้ง[59-63] ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 *การใช้ 5-FU ร่วมกับ Interferon-alpha ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย*

Investigations	No.of Patients	5-FU Dose	Interferon Dose	Response Rate (%)	Survival
Wadler and Wiernik[59]	32	750 mg/m^2/d × 5 then weekly	9 MU tiw	63	59% (at 1 year)
Pazdur et al.[52]	52	750 mg/m^2/d × 5 then weekly	9 MU tiw	35	16-month median
Kemeny et al.[61]	35	750 mg/m^2/d × 5 then weekly	9 MU tiw	26	Not reported
ECOG[62]	38	750 mg/m^2/d × 5 then weekly	9 MU tiw	42	18-month median
Huberman et al.[63]	42	750 mg/m^2/d × 5 then weekly	9 MU tiw	39	Not reported

tiw, three times a week.

Oral Chemotherapy

จะเห็นได้ว่ายาเคมีบำบัดที่กล่าวมาข้างต้นเกือบทั้งหมดเป็นยาฉีด มีผู้พยายามใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานแทนการฉีดยา แต่พบว่ายา 5-FU ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่มีการดูดซึมที่ไม่ดีและไม่แน่นอน ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ยาที่มีฤทธิ์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เป็นยากินที่ดูดซึมได้ดี คือ Methyl-CCNU แต่ยาชนิดนี้เป็น Alkylating Agent ซึ่งมีอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนที่สำคัญคือ มะเร็งเม็ดโลหิตขาว จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในการรักษา

ยารับประทานที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือ UFT ซึ่งเป็นยาที่ผลิตจากประเทศญี่ปุ่น ประกอบด้วย 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (ftorafur,FT หรือ Tegafur) และ Uracil ในอัตราส่วน Molar Ratio 1 : 4 ยา FT เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 5-FU การให้ 5-FU ร่วมกับ Uracil จะเพิ่มฤทธิ์การทำลายเซลล์มะเร็งของยา FT โดยที่ Uracil จะยับยั้งการสลายตัวของ 5-FU เป็น 2-fluoro-beta-alanine จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า UFT และ FT ในระดับของ 5-FU ในเลือดและเนื้อเยื่อปกติใกล้เคียงกัน แต่พบว่า UFT ให้ระดับของ 5-FU สูงถึง 5 ถึง 10 เท่าในเนื้องอก ใน Cell lines ชนิดต่าง ๆ เช่น Lewis Lung Carcinoma, B-16 Melanoma, Human Mammary Carcinoma, Gastric Carcinoma และ Pancreatic Carcinoma ซึ่งปลูกฝังในหนูทดลอง (Nude Mice) พบว่ายา UFT สามารถทำลายก้อนมะเร็งที่เกิดขึ้นได้ดี เนื่องจากยา UFT มีการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี และถูกเปลี่ยนเป็น 5-FU ในร่างกาย มี Uracil ที่เพิ่มระดับของ 5-FU โดยลดการสลายตัวของ 5-FU ที่เกิดขึ้น จึงได้มีการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งหลายชนิดในประเทศญี่ปุ่น[64-69] ในประเทศสหรัฐอเมริกา Pazdur และคณะได้ศึกษาถึง Maximal Tolerated Dose ของ UFT ในผู้ป่วยพบว่าเมื่อเพิ่มยาถึง 450 mg/m^2/วัน ทุก 28 วัน ผู้ป่วย 3 ใน 6 รายที่ได้รับยาในระดับนี้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง[70] จนต้องรับตัวไว้รักษาในโรงพยาบาล ประกอบด้วย Mucositis Grade III, Granulocytopenia Grade II, Nausea Grade II และ Fatique Grade I ดังนั้นขนาดของยาที่เหมาะสมที่ควรใช้เมื่อให้ยาตัวเดียวคือ 375 mg/m^2/วัน ให้รับประทานเป็นเวลา 28 วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ซึ่งยาขนาดนี้จะไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง (Grade III-IV Toxicities)

วิธีการที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของยา UFT มากขึ้นอีก คือการใช้วิธีการเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมี (Biochemical Modulation) ด้วยการใช้ร่วมกับ Leucovorin Calcium แบบรับประทาน จากการศึกษา Phase I/II ที่ MD Anderson Cancer Center และ Roswell Park Cancer Institue ใช้ Leucovorin Calcium 150 mg ต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา UFT พบว่าขนาดของยา UFT ที่เหมาะสมที่จะใช้แบบนี้ คือ UFT 300 mg/m^2/วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 28 วัน พัก 7 วัน จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย มีอัตราการตอบสนอง Partial Response 41% และที่ MD Anderson Cancer Center ได้ศึกษาการใช้ยา UFT ร่วมกับ Leucovorin Calcium ในผู้ป่วย 30 ราย พบว่ามีอัตราการตอบสนอง 42% ผลข้างเคียงที่สำคัญคืออาการท้องร่วงรุนแรง (Grade III-IV) ซึ่งพบ 4 ใน 8 ราย เมื่อให้ UFT 350 mg/m^2/วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 150 mg/วัน และลดลงเหลือเพียง 1 รายใน 11 ราย เมื่อลดขนาดของ UFT ลงเหลือ 300 mg/m^2/วัน ร่วมกับ Leucovorin Calcium 150 mg/วัน เป็นเวลา 28 วัน[71] ขณะนี้กำลังมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา UFT และ Leucovorin Calcium โดยการรับประทานเปรียบเทียบกับ 5-FU ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็น Phase II studies มีโรงพยาบาล 40 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริการ่วมการศึกษานี้ โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน

5-FU plus N-(phosphoacety)-L-aspartate (PALA)

PALA ออกฤทธิ์ยับยั้ง L-aspartic Acid Transcarbomoylase (ATCase) ป้องกันการสร้าง Pyrimidines เนื่องจากเอ็นซัยม์ดังกล่าวใช้ในการสร้าง Pyrimidines ทำให้ปริมาณของ Nonfluorinated Uracil Nucleotides ภายในเซลล์ลดลง มีผลให้ Uridine Triphosphate ลดน้อยลง และดังนั้นจึงสามารถทำให้ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU แย่งจับ Thymidylate Synthetase ได้มากกว่า dUMP ของเซลล์ ขนาดของ PALA เพียง 250 mg/m^2 สามารถยับยั้งการสร้าง Uracil ได้นานถึง 1 อาทิตย์ การให้ PALA อาทิตย์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ 5-FU ไม่พบว่าทำให้เกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น[72,73]

จากการศึกษาหา Maximum Tolerated Dose ของ 5-FU และ PALA ใน Phase I Study พบว่ามีการตอบสนองดีต่อยาชุดนี้ เมื่อใช้ขนาดของ PALA 250 mg/m^2 IV อาทิตย์ละครั้ง ร่วมกับการใช้ 5-FU 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ PALA โดยใช้ 5-FU 2.6 gm/m^2/24 hours จากการศึกษา Phase II ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 37 ราย พบการตอบสนองต่อยาชุดนี้ 43% (ผู้ป่วย 16 รายใน 37 รายตอบสนองต่อการรักษา) และ 2 รายมี Complete Remission[74]

Sequential Methotrexate and 5-FU

Methotrexate ไม่มีฤทธิ์รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยตรง แต่สามารถใช้เพื่อเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมีของ 5-FU ได้ การให้ Methotrexate ก่อน 5-FU ทำให้มีการเพิ่มการสร้าง Phosphoribosyl Pyrophosphate ภายในเซลล์ ซึ่งเพิ่มการเปลี่ยน 5-FU เป็น 5-FUTP และ FdUMP ซึ่งเป็น Active Metabolites ของ 5-FU ในเซลล์ จากการศึกษาใน HCT-8 Human Colon Cancer Cells พบว่าระยะห่างระหว่างการให้ Methotrexate และ 5-FU เพื่อให้เกิดการเสริมฤทธิ์ของ 5-FU สูงสุดควรเป็น 18 ถึง 24 ชั่วโมง ด้วยเหตุนี้จึงมีการนำ Methotrexate มาให้ร่วมกับ 5-FU โดยการให้ Methotrexate ก่อน 5-FU ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย โดยเปรียบขนาดต่าง ๆ ของ Methotrexate และ 5-FU รวมทั้งระยะเวลาที่ห่างกันระหว่างยาทั้งสอง (ตารางที่ 8) เนื่องจากข้อมูลของการให้ยาวิธีนี้ยังมีน้อยและไม่พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ Biochemical Modulation ด้วยวิธีอื่น ๆ[75-78] เช่น 5-FU และ Leucovorin Calcium จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีการรักษาแบบนี้ในผู้ป่วยทั่วไป นอกจากในงานศึกษาวิจัย

5-FU plus Hydroxyurea

Hydroxyurea ยับยั้ง Ribonucleotide Reductase ทำให้ลดการสร้าง Deoxyuridine Monophosphate (dUMP) ซึ่งจะแย่งที่กับ FdUMP (ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU) ในการจับเอ็นซัยม์เป้าหมายคือ Thymidylate Synthetase ที่ใช้ในการสร้าง DNA ถึงแม้ว่า Hydrosyurea จะเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมีของ 5-FU ดังกล่าวข้างต้น แต่เมื่อนำมาใช้ทางคลีนิคร่วมกับ 5-FU ไม่พบว่ามีการเสริมฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วย การตอบสนองที่มีรายงานจากการศึกษาต่าง ๆ พบตั้งแต่ 0-2% โดยมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ เม็ดเลือดขาวต่ำและท้องร่วง และอาจพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ผมร่วง และแผลในปาก

ในการศึกษา Phase I ในผู้ป่วย 22 ราย ให้ 5-FU แบบ Continuous IV Infusion 14 วัน (200 mg/m^2/วัน) และ Leucovorin Calcium 5 mg/m^2/วัน ร่วมกับ Hydroxyurea 0.5 mg/วัน ร่วมกับระยะพักยา 2 อาทิตย์ ผลข้างเคียงมีเพียงเรื่องแผลในปาก ซึ่งเกิดราว 24 ชั่วโมง ระหว่างวันที่ 7 และ 12 ของการรักษา (Median Day 10)[79-81]

5-FU plus Dipyridamole

Dipyridamole เป็นตัวยับยั้งการขนส่ง Nucleotide และยับยั้งการรับ Uridine และ Thymidine ของเซลล์ รวมทั้งยับยั้งการขับ Active Metabolite ของ 5-FU ออกจากเซลล์ ผลรวมคือเกิดการเพิ่มระดับของ FdUMP ภายในเซลล์ ซึ่งเป็น Active Metabolite ของ 5-FU ในการทำลายเซลล์มะเร็ง ซึ่ง FdUMP จะยับยั้งการทำงานของ Thy-

ตารางที่ 8 *การใช้ยา Sequential Methotrexate ร่วมกับ 5-FU ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย*

Author	No.of patients	Schedule	Complete and partial response (%)	Survival
Mackintosh et al.[75]	25	MTX 250 mg/M² bolus ; 5-FU 600 mg/M² bolus at 1 hr after MTX ; CF 15 mg/M² poq 6hr × 8 doses (at 24 hr after MTX)	28	5.1 mo
		VS	VS	VS
	30	5-FU 600 mg/M²bolus ; MTX 250 mg/M² bolus at 1 hr after MTX ; CF 15 mg/M² as above.	28 NS NS	6.1 mo p = 0.21
Nordic Group[76]	127	5-FU 600 mg/M² bolus days 1 and 2 q2wk × 8, then q3-4wk	2	6 mo
		VS	VS	VS
	122	MTX 250 mg/M² 2-hr infusion ; 5-FU 500 mg/M² bolus at hr 3 and 23 ; CF 15 mg poq 6hr × 7 (at hr 24) ; repeat q2wk × 8, then q3-4wk	17 p = 0.001	8.5 mo p < 0.02
Machiavelli et al.[77]	58	5-FU 1200 mg/M² IV over 2 hr q2wk	12	8.3 mo
		VS	VS	VS
	60	MTX 200 mg/M² bolus ; 5-FU 1200 mg/M² IV over 2 hr at hr 20 ; CF 25 mg/M² IM q6hr × 8 (start at hr 24 after MTX); erpcat q2wk	28 p < 0.05	11.2 mo p = NS
Marsh et al.[78]	76	MTX 200 mg/M over 30 min ; 5-FU 600 mg/M² bolus 24 hr fater MTX ; CF 10 mg/M² poq 6hr × 6 at 24 hr after MTX ; repeat q2wk	29 p = 0.026	15.3 mo p = 0.003
		VS	VS	VS
	83	Same as above except 1-hr interval between MTX and 5-FU	14.5	11.4 mo

midylate Synthetase ซึ่งใช้ในการสร้าง DNA ของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นถ้ามีการเพิ่มขึ้นของ FdUMP จาก Dipyridamole ก็จะเสริมฤทธิ์การยับยั้ง Thymidylate Synthetase โดย FdUMP และถ้าให้ Leucovorin Calcium ร่วมกับ Dipyridamole Leucovorin Calcium จะจับกับ Thymidylate ทำให้การทำลายเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มมากขึ้น จึงมีการศึกษาการใช้ 5-FU ร่วมกับ Dipyridamole หรือ 5-FU ให้ร่วมกับ Dipyridamole และ Leucovorin Calcium ผลว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาประมาณ 20% และผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ปวดศีรษะ, เม็ดเลือดขาวต่ำ, ปากเป็นแผล, คลื่นไส้, อาเจียน และท้องร่วง[82-84]

จากการศึกษาทางคลีนิคพบว่าเมื่อใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium และ Dipyridamole จะพบการตอบสนองประมาณ 20%[85] ดังนั้น การใช้ Dipyridamole ร่วมกับ 5-FU และ Leucovorin Calcium จึงไม่ควรใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย นอกจากให้ในรายที่ทำการศึกษาวิจัย ตรวจหาผลการตอบสนองของยาตาม Protocol เท่านั้น

จะเห็นได้ว่าความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ก้าวหน้าไปมากในระยะเวลาไม่กี่สิบปีมานี้ ไม่ว่าเป็นเรื่องพยาธิกำเนิดของโรคในระดับโมเลกุล จนสามารถทราบถึงการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม ยีนส์มะเร็งและยีนส์ต้านมะเร็ง จนถึงขั้นการรักษาทางยีนส์ (Gene Therapy)[86] เพื่อแก้ไขสิ่งที่ผิดปกติของโมเลกุลที่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง หรือให้หน้าที่ใหม่กับเซลล์ในการทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงหรือทางอ้อม ผ่านระบบอิมมูนของร่างกาย (Immunotherapy)

การศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรค และลักษณะทางพยาธิสภาพ ทำให้ทราบถึงวิธีการพยากรณ์โรค ทรงปัจจัยที่กำหนดการพยากรณ์โรคที่ดีหรือไม่ดีในผู้ป่วยแต่ละราย เมื่อนำความรู้ทางชีววิทยาโมเลกุลมาประยุกต์ใช้ร่วมด้วย โดยอาศัยพื้นฐานความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของระดับโมเลกุล ก็ยิ่งทำให้ได้วิธีการพยากรณ์โรคแบบใหม่หลายวิธี ทำให้ทราบถึงการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีการดำเนินโรคอย่างไรหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว ในรายที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค เช่น มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง มีปริมาณ DNA ที่ผิดปกติ จำเป็นต้องพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (Adjuvant Therapy)

ความก้าวหน้าอีกประการหนึ่งของการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ ได้มีการคิดค้นพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดทั้งในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่อัตราเสี่ยงสูง เช่น ระยะ Duke's C จนกลายเป็นวิธีการรักษามาตรฐาน ได้แก่ การใช้ยา 5-FU และ Levamisole ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ Duke's C การฉายรังสีรักษาสำหรับผู้ป่วย Rectal Cancer ระยะ Duke's C มีการเพิ่มประสิทธิภาพของยา 5-FU ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายด้วยวิธีการเสริมฤทธิ์ทางชีวเคมี (Biochemical Modulation) เช่น การใช้ 5-FU ร่วมกับ Leucovorin Calcium การให้ 5-FU ร่วมกับ Interferon-alpha และการใช้ยาเคมีบำบัดแบบรับประทาน ได้แก่ UFT และ Leucovorin Calcium ซึ่งการเลือกใช้ยาชนิดใดนั้นขึ้นอยู่กับอาการทั่วไปของผู้ป่วย อายุ ความพร้อมที่จะรับยา ผลข้างเคียงของยา ปัญหาเศรษฐานะ และความเข้าใจในการรักษาโรค เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับยาได้ตามหมายกำหนดการ และไม่ Loss Follow-up เนื่องจากการตอบสนองต่อยาแต่ละชนิดดังกล่าวใกล้เคียงกัน สิ่งที่เป็นปัจจัยในการตัดสินเลือกยา คือ ผลข้างเคียง ราคายา และความสะดวกในการให้ยา ซึ่ง 5-FU และ Leucovorin Calcium Low Dese เป็นวิธีการเหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป เพราะให้การตอบสนองต่อการรักษาที่ดีประมาณ 30% ยาราคาถูกกว่ายาชุดอื่น และผลข้างเคียงน้อยเมื่อเทียบกับวิธีการให้ยาแบบอื่น แม้แต่ในผู้ป่วยสูงอายุก็สามารถที่จะรับยาได้ดี ส่วนยารับประทาน UFT และ Leucovorin Calcium ถึงแม้ว่าจะสะดวกในการใช้เพราะผู้ป่วยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลและผลข้างเคียงน้อย และการตอบสนองต่อยาค่อนข้างดี แต่ราคายาในขณะนี้ยังค่อนข้างแพง และข้อมูลของผลการรักษายังไม่มากพอ จึงยังไม่เหมาะสมให้มีการใช้ทั่วไป

Reference

1. Niederhuber JE, Ensminger WD : Treatment of Metastatic cancer to the liver. In : Cancer : Principles and Practice of Oncology. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds, Pliiladelphia, JB Lippincott, 1933, 2201-2224.
2. Pass HI : Treatment of metastatic cancer to the lung. In :Cancer : Principles and Practice of Oncology. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds, Philadelphia, JB Lippincott, 1993, 2186-2220.

3. Duttenhaver JR, Hoskins RB, et al : Adjuvant postoperative radiation theray in the managent of adenocarcinoma of the colon Cancer 1986 ; 57 : 955-963.
4. Willet CG, Tepper JE, et al : Indications for adjuvant radiotherapy in extrapelvic colon carcinoma. Oncology 1986 ; 3 : 25-33.
5. Laurie FA, Moertel CG, et al : Surgical adjuvant of large bowel carcinoma : An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1447-1456.
6. Moertel CG, Flemming TR, et al : Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990 ; 322 : 352-358.
7. Taylor I, Machin D, et al : A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br J Surg 1985 ; 72 : 359-362.
8. Wolmark N, Rockette H, et al : Adjuvant therapy of Dukes' A, B and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion : Preliminary results of a National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-02. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1466-1475.
9. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA : Rectal cancer. In : Cancer : Principles and Practice of Oncology. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds, Philadelphia, JB Lippincott, 1993, 978-1005.
10. Papillon J : Present status of radiation therapy management of rectal cancer. Radiother Oncol 1990 ; 17 : 275-283, 1990.
11. Willet CG, Tepper JE, et al : Patterns of failure failure following local and local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1003-1008.
12. Minsky BD, Cohen AM, et al : Phase III trial of pre-oprative radiative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer. Int Radiat Oncol Biol Phys 1992 ; 23 : 387-392.
13. Douglas HO, Moertel CG, et al : Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 1986 ; 315 : 1294-1295.
14. Fisher B, Wolmark N, et al : Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer : Results from NSABP protocol R-01. JNCI 1988 ; 80 : 20-29.
15. Krook JE, Moertel CG, et al : Effective adjuvant surgical therapy for high-risk rectal carcinoma N Engl J Med 1991 ; 324 : 709-715.
16. Willet CG, Shellito PC, et al : Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 843-849.
17. Willet CG, shellito PC, et al : Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. Cancer 1991 ; 67 : 1504-1508.
18. Boice JD Jr, Greene MN, Ki.llen Jy, et al. Leukemia and preleukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). N Engl J Med 1983 ; 309 : 1079-1083.
19. Moertel CG, Schutt AJ, Hahn RG, et al. Therapy of advanced colorectal cancer with a combination of 5-fluorouracil, methyl 3-cis (2-chlorethy)-1-chlorethyl-1 nitrosourea and vincristine. JNCI 1975 ; 54 : 69-71.
20. Moertel CG. Chemotherapy of gastrointestinal cancer. N Engl J med 1978 ; 299 : 1049-1052.
21. Posey L, Morgan LR. Methyl CCNU versus methey CNU and 5-fluorouracil in arcinoma of large bowel. Carcinoma of the large bowel. Cancer Treat Rep 1977 ; 61 : 1453-1458.
22. Kemeny N, Yagoda A, Braun J. Metastatic colorectal carcinoma : A prospective trial of methyl CCNU, 5-fluorouracil (5-FU) and vincristine (MOF) versus MOF plus streptozotocin (MOF-Strep). Cancer 1983 ; 51 : 20-25.
23. Ahlgren JD. Chemotherapy. In : Wanebo HJ, ed. Colorectal Cancer. St. Louis, Mosby. 1993 ; 523-539.
24. Rougier P, Hay JM, Olivier JM, Olivier JM, et al. A controlled multicentric trial of intrahepatic artery chemotherapy vs. standard palliative treatment for colorectal liver metastases. Porc Am Soc Clin Oncol 1990 ; 9 : 104.
25. Hohn DC, Stagg RJ. Friedman MA, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver : The Northern California Oncology Group Trial. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1646-1654.
26. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al. A prospective randomized trial of regional vs systemic continuous 5-FU chemotherapy in the treatment of colorectal metastases. Ann Surg 1987 ; 206 : 685-693.
27. Martin JK, O' Connell MJ, Wieand HS, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1990 ; 125 : 1022-1027.
28. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A randoinized comparison of continuous infusion fluorouracil schedule in metastatic colorectal carcinoma : a Mid-Atlantic Program Study. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 45-432.
29. Wade JL, Herbst S, Greenburg A. Prolonged venous infusion (PVI) of 5-fluorouracil (5-FU) for metastalic colon cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1986 ; 5 : 88.
30. Hansen E. Qvebbeman R, Ausman R, etal. Continuous 5-fluouracil (5-FU). infusion in colorectal cancer : Update of the MCW experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1987 ; 6 : 80.

31. Molina R, Fabian C, Slavix M, et al. Reversal of palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) by B6 without loss of response in colon cancer patients receiving 200 mg/m^2/d continuous 5-FU (Abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1987 ; 6 : 74.
32. Belt RJ, Davidner ML,Myron MC, et al. Continuous low dose 5-fluorouracil (5-FU) for adenocarcinoma : Confirmation of activity. Proc Am Soc Clin Oncol 1985 ; 4 : 90.
33. Leichman L, Seichman CG, Kinzie J, et al. Long ter low dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced measurable colon cancer : No correlation beetween toxicity and efficacy. Proc Am Soc Clin Oncol 1985 ; 4 : 86.
34. Benedetto P. Davila E, Solomaon J. Chronic continous systemic infusion of 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic in treatment of metastatic colorectal carcinoma (CCA). Proc Am Soc Clin Oncal 1984 ; 3 : 142.
35. Lonn U, Lonn S. Interaction of 5-fluorouracil and DNA of human colon adenocarcinoma. Cancer Res. 1988 ; 44 : 3414-3418.
36. Sawyer R, Stolfi RL, Martin DS, et al. Incorporation of 5-fluorouracil into murine bone marrow DNA in vivo. Cancer Res. 1984 ; 44 :1947-1851.
37. Cory JG, Breland JC, Carter GL, et al. Effects of 5-fluorouracil in RNA metabolism in Novikoff hepatoma cells.
38. Spiegelman S, Sawyer R, Navak R, et al. Improving the antitumor activity of 5-fluorouracil by increasing its incorporation into RNA via metabolic modulation. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 ; 77 : 4966-4970.
39. Gomez J, Pazdur R Biochemical modulation of 5-fluorouracil by folinic acid : I by folinic acid : a pharmacologically designed approach to drug development. Cancer Bull 1991 ; 43(3) ; (3) : 259-264.
40. Waxman S, Buckner H. The enhancement of 5-fluorouracil antimetąbolic activity by leucovorin, menadione, and alpha-tocopherol. Eur J Cancer Clin Oncol. 1982 ; 18 : 685-692.
41. Keyomarsi K, Moran RG, Folinic acid augmentation on munrine and human lecukemic cells. Cancer Res. 1986 ; 46 : 529-5235.
42. Mini E, Moroson BA, Bertino JR, et al. Cytotoxicity of fluorouridine and 5-fluorouracil in human T-lymphoblast leukemia cells : enhancement by leucovorin. Cancer Treat Rep. 1987 ; 71 : 381-389.
43. Spears CP, Gustavsson BG, Mitchell MS, et al Thymidylate synthase inhibition in malignant tumors and normal liver of patients given bolus intravenous 5-fluorouracil. Cancer Res. 1984 ; 44 : 4144-4150.
44. Huennekens FM, Duffy Th, vitols KS. Folic acid and its disruption by pharmacologic agents. NCI Monograph. 1987 ; 5 : 1-8.
45. Petrelli N, Herrera L, Rustum y, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and highdose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1987 ; 5 : 1559-1565.
46. Petrelli N, douglass HO Jr, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma : a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol. 1989 ; 7 : 1419-1426.
47. Nobile MT, Vidili MG, Sobrero A, et al. 5-flurouracil alone or combined with high dose folii i acid in advanced colorectal cancer patients : a randomized trial.Proc Am Soc Clin Oncol. 1988 ; 7 : 97. Abatract.
48. Valone FH, Friedman MA, Wittlinger PS, et al. Treatment of patients with advanced colorectal carcinomal with fluorouracil alone, high-dose leucovorin plus fluorouracil or sequential methotrexate, fluorouracil, leucovorin : a randomized trial of the Northem California Oncology Group. J Clin Oncol. 1987 ; 7 : 1427-1436.
49. Erlichman C, Fine S, Wong A, et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 469-475.
50. Doroshow JH, Bertrand M, Multhauf P, et al. Porspective randomized trial comparing 5-FU versus 5-FU and high dose folinic acid for treatment of advanced colorectal cancer. Proc M Soc Clin Oncol. 1987 ; 6 : 96. Abstract.
51. Costanzo FD, Barolucci R, Sofra M, et al. 5-fluorouracil alone versus high dose folinic acid and 5-FU in advanced colorectal cancer : a randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. Proc AM Soc Clin Oncol. 1989 ; 8 : 106. Abtract.
52. Labianca R, Pancera G, Beretta G, et al. A randomized study of intravenous fluorouracil plus or minus folinic acid in adaced metastatic colorctal carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol. 1989 ; 8 : 118. Abstract.
53. Poon MA, O'connell MF, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil : evidence of significant improvement in survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1407.
54. Elias L, Crissman H : Interferon effects upon the adenocarcinama 38 and HL 60 cell lines : Antiproliferative responses and synergistic interaction with halogenated pyrimidine antimetabolites. Cancer Res 1988 ; 48 : 4868-50 : 4873.
55. Wadler S, Wersto R, Weinberg V, et al. Interaction of fluorouracil and inferferon and interferon in buman colon cancer cell lines : Cytotoxic and cytokinetic effects Cancer Res 1990 ; 50 : 5735-5739.
56. Elias L, Sandoval JM. Interferon efects upon fluorouracil metabolism by HL-60 cells. Biochem Biophys Res Commun 1989 ; 163 : 867-874.
57. Chu E, Zinn S, Boarman D, et al. The interaction of gamma interferon and 5-fluorouracilin the H 630 human colon carcinoma cell line. Cancer Res 1990 ; 50 : 5834-5840.

58. Grem JL, McAtee N, Murphy RJ, et al. A pilot study of interferon alfa-2a incombination with fluorouracil plus high dose leucovorin in metastatic gastrointesinal carcinoma. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1811-1820.
59. Wadler S, Wiemik PH. Clinical update on the role of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in the treatment of colorectal carcinoma. Sem in Oncol 1990 ; 17 (Suppl 1) : 16-21.
60. Pazdur R. Ajani JA, Patt YZ, et al. Phase II study of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in previously untreated advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 2027-2031.
61. Kemeny N, Younes A, Seiter K, et al. Interferon alfa-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma : Assessment of activity and toxicity. Cancer 1990 ; 66 : 2470-2475.
62. Wadler S. Lembersky B, Atkins M, et al. Phase II of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in patients with advanced colorectal carcinoma : An Eastem Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1806-1810.
63. Huberman M, McClay E, Atkins M, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil and recombinant interferon alpha-2a in advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1991 ; 10 : 153.
64. Ota K, Taguchi T, Kimura K. Report on nationwide pooled data and cohort investigation in UFT Phase II studies. Cancer Chemother Pharmacol 1988 ; 22 : 333-338
65. Suemasu K, Nomoto C, Higashi Y. concentration of 5-FU level in the tissue and blood of the patients with breast cancer by preoperative administration of UFT. Jpn J Cancer Chemother 1982 ; 9 : 667-671.
66. Tsujimoto T, Sakai S, Murata M, Sasaki R. Concentrations of 5-FU in the tissue and serum of the patients with head and neck malignant tumors by preoperative administration of UFT. Jpn J Cancer Chemother 1983 ; 10 : 78-83.
67. Murakami M, Ota K. Clinical results of UFT therapy for malignant tumors under cooperative study (phase II study). Jpn J Cancer Chemother 1980 ; 7 : 1579-1586. 304 : Murakami M, Ota K. Clinical results of UFT therapy for malignant tumors under cooperative study (phase II study). Jpn J cancer chemother 1980 ; 7 : 1579-1586.
68. Watanabe H, yamamoto S, Naito T. Clinical results of oral UFT therapy under cooperative study. Jpn J Cancer Chemother 1980-1596.
69. Shirakawa S, Uehara N, Kita K, Sasu K. Clinical trial on the effect of UFT. Jpn J Cancer Chemother 1981 ; 8 : 101-105.
70. Jaiyessimi I, Pazdur R, Rhodes V, et al. Phase I study of Tegaftur plus uracil coadministered with oral leucovorin. Proc Am Soc Clin Oncol 1994 ; 13 ; 164 (Abstract No 451)
71. Pazdur R, Rhodes V, Lassere B, et al. UFT plus leucovorin : a potentially effective oral regimen in colorectal carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1994 ; 13 : 201 (Abstract No 590)
72. Grem JL, King SA, O' Dwyer PJ, et al. Biochemistry and clinical activity of N-(phosponacetyl)-L aspartate : A review. Cancer Res 1988 ; 48 : 4441-4454.
73. Kensler T, Erlichman C, Jayaran HN, et al. Peripheral leucocytes as indicators of the enzymatic effects of N-(phosphoacetyl)-L-aspartic acid (PALA) on humon L-aspartate transcarbamoylase (ATCase) activity. Cancer Treat Rep 1980 ; 64 : 967.
74. Ardaland B, Singh G, Siberman H. A randomized phase I and II study of short-term infusion of high dose fluorouracil with or without N-(phosphohacetyl) -L-aspartic acid in patients with advanced pancreatic and colorecal cancers. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 1053-1058.
75. Mackintosh J, Coates a, Swanson C et al : Chemotherapy of advanced colorectal cancer : a randomized trial of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, Am J Clin Oncol 1987 ; 10 : 210.
76. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant study Group : Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma : a randomized trial. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1437.
77. Machiavelli M, Leone B, Romero A et al : Advanced colorectal carcinoma (CRCC) : a prospective randomized trial of sequential methotrexate (MTX)-5-fluorouracil (5-FU) vs. 5-FU alone. Proc Am Soc Cline Oncol 1992 ; 9 : 102.
78. March JC, Bertino J, Katz KH et al : The influence of drug interval on the effect of methotrexate and fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. J Cin Oncol 1991 ; 9 : 371.
79. Kao AK, Muggia FM, Dubin N et al : Evaluation of a sequential 5-FU and hydroxyurea combination in advanced bowel cancer. Cancer Treat Rep 68 : 1383, 1984.
80. Lokich JJ, Pitman SW, Skarin AT : Combined 5-fluorouracil and hydroxyurea therapy for gastroin testinal cancer, Oncology 1975 ; 32 : 34.
81. Lokich J, Anderson N, Bern M et al. : Dual modulation of 5-fluorouracil using leucovorin and hydroxy urea : a phase I trial, Cancermain 1991 ; 68 : 744.
82. Grem JL, fisher PH : Alteration of fluorourcil metabolism in human colon cancer cells by dipyridamole with a selective increase in fluorodeoxyuridine monophosphate levels, Cancer Res 1986 ; 46 : 6191.
83. Grem JL, Fisher PH : Alteration of fluorourail metabolism in human colon cancer cells by dipyridamole with a selective increase in fluorodeoxyuridine nonophosphate levels. Cancer Res 1986 ; 46 : 7206.
84. Remick SC, Grem JL, Fischer PH et al : Phase I rial of 5-fluorouracil and dipyridamole administered by 72-hour concurrent continuous infusion, Cancer Res 1990 ; 50 : 2667.
85. Budd GT, Jayaraj, Grabowski D et al. Phase I trial of dipyridamole with 5-fluorouracil and fluorouracil and folinic acid. Cancer Res. 1990 ; 50 : 7206.
86. Voravud N. Gene therapy of cancer. Ramathibodi Med J 1994 ; 17(2)Supp 1 : 129-173.

Stereotactic Radiosurgery (SRS) : Gamma Knife Versus Linac-Based SRS

นพ.วิชัยวุฒิ เลี้ยงสว่างวงศ์

SRS เป็นวิธีการให้รังสีรักษากับผู้ป่วย โดยการใช้ multiple convergent external irradiation beams ต่อ small target volume radiation dose ที่ให้โดย SRS เป็น single high-dose การใช้เทคนิคของ SRS เพื่อให้รังสีรักษา เป็น multiple fractionated treatments เรียกว่า stereotactic radiotherapy (SRT) แต่ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะ SRS

มโนภาพของ SRS นั้นกำเนิดจาก Stereotaxis โดย Lars Leksell ใน ค.ศ. 1951 โดยในขั้นแรก Orthovoltage X-ray machine ได้ถูกนำมาใช้ เนื่องจากในเวลานั้น linear accelerator ยังอยู่ในระยะเริ่มต้น ต่อมา Leksell และ Larson จึงได้นำ Cobalt-60 มาใช้กับ SRS unit ใน ค.ศ. 1968[1] โดย Gamma Knife ในระยะแรกนี้ประกอบด้วย Cobalt-60 179 sources และได้เพิ่มจำนวนเป็น 201 sources ในปัจจุบัน ในระยะที่ใกล้เคียงกับการพัฒนา Gamma Knife Heavy charged particles เช่น proton helium ions หรือ carbon ก็ได้ถูกนำมาใช้กับ SRS ในการรักษา pituitary tumors และ arterio-venous malformation (AVM)[2] ในต้นปี ค.ศ. 1980 linear accelerator ได้ถูกนำมาใช้ใน SRS และได้รับการพัฒนามาเป็นลำดับ[3-5]

เนื่องจาก SRS เป็น stereotactic procedure ดังนั้นการให้รังสีรักษาไปยังรอยโรค จึงอาศัย coordinate system ที่สัมพันธ์กับ stereotactic frame เพื่อจะใช้เป็นระหว่าง intracranial target และ radiographic imaging เช่น digital subtraction angiography, CT หรือ MRI เพราะว่า SRS เป็นวิธีการให้ single high dose external irradiation target localization และ treatment delivery จึงต้องมีความแม่นยำอย่างมาก เพื่อป้องกันไม่ให้เนื้อเยื่อปรกติใกล้เคียงกับ รอยโรค ได้รับปริมาณรังสีมากเกินไป ขนาดของรอยโรคที่เหมาะสมกับ SRS อยู่ในระหว่าง 1 ซม.^{3} และ $<$ 100 ซม.^{3} หรือขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรคไม่มากกว่า 4 ซม. ลักษณะที่สำคัญอีกข้อหนึ่งของ SRS คือ มี steep dose gradient หรือ rapid dose fall-off ที่รอบของรอยโรค ทั้งนี้เพื่อจะลดเนื้อที่ของเนื้อเยื่อปรกติที่จะได้รับปริมาณรังสีสูงเกินไป ในขณะเดียวกัน dose distribution จะเป็น inhomogeneous distribution จึงทำให้มีความแตกต่างของ radiobiologic cell kill effect มากและแตกต่างไปจากรังสีรักษาปรกติทั่ว ๆ ไป[6]

SRS เทคนิคได้นำมาใช้กับรังสีรักษา 3 อย่าง คือ Gamma Knife, Linac-based SRS และ Heavy charged-particle beams (โดยใช้ cyclotron หรือ synchrotron) ในที่นี้จะกล่าวถึง Heavy charged-particle beam SRS โดยย่อ กล่าวคือ คุณลักษณะเฉพาะตัวทางฟิสิคส์ของ charged-particle beam ซึ่งมี sharp peak dose ที่ specific depth ใน tissue (Bragg peak) และทั้ง width และ depth ของ Bragg peak สามารถถูกดัดแปลงให้พอเหมาะกับตำแหน่งและขนาดของรอยโรคในสมองได้ ทำให้เป็นข้อได้เปรียบของ charged-particle beam แต่ราคาของเครื่อง cyclotron และการบำรุงรักษา (maintenance facility) สูงมาก รวมทั้ง treatment planning process ของ charged-particle beam

สาขาวิชารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

SRS ใช้เวลามากกว่าระบบของ Gamma Knife และ Linac SRS อีกทั้ง beam-modifying devices ต่าง ๆ จะต้องเตรียมเฉพาะสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน จึงทำให้ใช้เวลาในการเตรียมการรักษามาก และบุคลากรระดับต่าง ๆ ของ charged-particle beam ก็ซับซ้อนกว่าอีก 2 ระบบมาก[7]

ทั้ง Gamma Knife และ Linac SRS ต่างใช้ high energy photon ซึ่งเกิดจากสารกัมมันตรังสี Cobalt-60 และการเร่งอนุภาค electron ไปชน target ตามลำดับ Gamma Knife อาศัย Cobalt-60 ทั้งหมด 201 source ซึ่งจะให้พลังงานที่มีลักษณะของ depth-dose profile ใกล้เคียงกับ 4MV Linear accelerator เส้นผ่าศูนย์กลางของ Cobalt-60 source เท่ากับ 1 มม. และยาว 20 มม. โดยแกนยาวของแต่ละ source จะเรียงไปตามแนวรัศมีของวงกลม โดยมีจุดศูนย์กลางเป็น isocenter ในขณะนี้ Gamma Knife มี 2 models คือ model U ซึ่ง Cobalt-60 sources จะเรียงตัวในแบบครึ่งวงกลมและ central beam จะทำมุม 55° กับแนวราบ ทั้ง 201 sources จะเรียงตัวเป็น arc ±48° ในแนวเดียวกันและ ±80° ในแนวขวางกับเตียงนอนของผู้ป่วย จากแนว central beam[8] สำหรับ model B นั้น central beam จะอยู่ในแนวระนาบขนานไปกับเตียงผู้ป่วยและ Cobalt-60 sources จะเรียงตัวเป็นรูปวงแหวน 5 วง โดยมี angle spacing 7.5° secondary collimation ของ Gamma Knife ใช้หมวกครอบศีรษะซึ่งมี 4 ขนาด คือ 4 มม. 8 มม. 14 มม. 18 มม. โดยแต่ละหมวกครอบศีรษะมี 201 channels และแต่ละ channel สามารถปิดโดยใช้ occlusive plug เพื่อ modify dose distribution ไปตามขนาดและรูปร่างของรอยโรค ส่วนที่เคลื่อนที่ของ Gamma Knife Unit ได้แก่ treatment couch docking precision โดย mechanic precision ของ isocentric focus เท่ากับ ±0.1 มม. และ ±0.3 มม. ตามลำดับ[9] สำหรับ Linac SRS นั้นใช้หลักการของ multiple convergent beams โดย multiple non-coplanar arcs (นั่นคือการใช้ infinite numbers ของ irradiation beam) และจุดศูนย์กลาง หรือ focal spot ของทุก radiation arc อยู่ที่ isocenter ของ linear accelerator ในขณะนี้มี Linac SRS หลาย systems ที่ได้นำมาใช้ทางคลีนิคอย่างมีประสิทธิภาพ photon energy ที่ใช้ได้อยู่ในช่วง 4-20 MV การให้รังสีรักษาสามารถทำได้โดยการปรับตำแหน่งของ treatment couch สัมพันธ์กับการหมุนของ gantry เพื่อให้ arc therapy ตามแผนการรักษาโดยการใช้เครื่องคอมพิวเตอร์ทั้งหมด (computerized treatment planning) นอกจากนี้ทั้ง gantry และ treatment couch สามารถที่จะหมุนเลื่อนตำแหน่งไปพร้อม ๆ กันภายใต้การควบคุมของ computerized networking system[5,10,11] collimation system ของ Linac SRS มีทั้ง circular และ elliptical collimators นอกจากนี้ยังสามารถใช้ dynamic collimation devices เพื่อเปลี่ยนแปลงหรือปรับปรุงรูปร่างของ dose distribution ร่วมไปกับการเลือกใช้ลักษณะของแต่ละ radiation arc และ different beam weighting เพื่อให้ได้ dose distribution ที่เหมาะสมกับรอยโรครูปร่างต่าง ๆ (irregular target volume) ความเที่ยงของ isocentric focus อยู่ในช่วง ±0.5 มม. ด้วย mechanical modification ของ Linac SRS systems ที่ใช้ในคลีนิคขณะนี้ ความเที่ยงของ mechanical system เท่ากับ 0.2 ± 0.1 มม.[12]

ทั้ง Gamma Knife และ Linac SRS สามารถใช้ CT, MRI, DSA, PET และ SPECT เป็น imaging studies สำหรับวางแผนการรักษาซึ่งขณะนี้ softwares ของทั้งสองระบบได้พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว ดังที่กล่าวข้างต้นแล้วว่า SRS นั้นใช้ stereotactic technique ดังนั้น patient positioning ของ Gamma Knife และ Linac SRS systems จะอาศัย coordinates จาก head frames (เช่น Leksell, BRW, Fisher, etc) ซึ่งจะยึดติดกับศีรษะของผู้ป่วย รอยโรคที่จะรักษาจาก Gamma Knife และ Linac SRS เมื่อใช้ single isocenter จะมีลักษณะเป็นรูปกลม (spherical) หรือรูปรี (ellipsoidal) จะเห็นได้ชัดว่าการรักษารอยโรครูปร่างต่าง ๆ ด้วย single isocenter

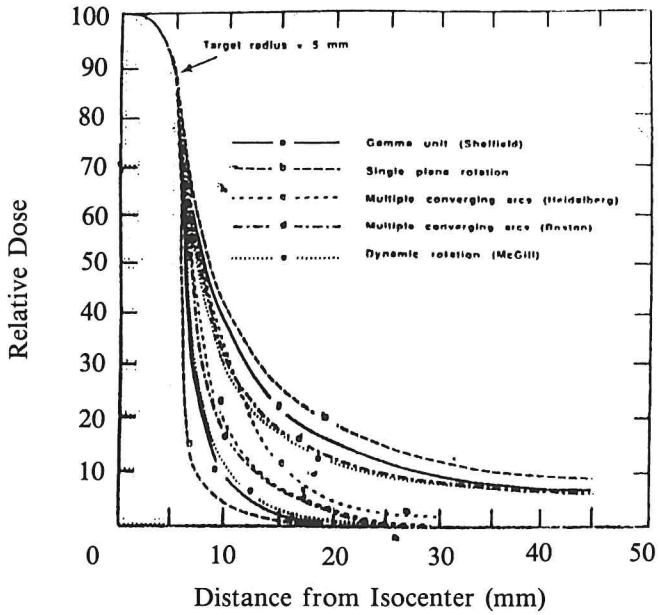
จะทำให้เนื้อเยื่อปรกติได้รับปริมาณรังสีสูงมากไปด้วย จึงจำเป็นต้องปรับรูปร่างของ dosimetric volume ให้เข้ากับรูปรอยโรคที่จะรักษาดังได้กล่าวไว้โดยย่อข้างต้น ความแม่นยำของการกำหนดพื้นที่รักษา (target localization) มีความสำคัญมากสำหรับ SRS และขึ้นอยู่กับ SRS system และ imaging modality ที่ใช้ ทั้ง Gamma Knife และ Linac-SRS สามารถให้ความแม่นยำในระดับ submillimeter ดังนั้นความแม่นยำของการกำหนดพื้นที่รักษาจึงขึ้นกับการกำหนดรอยโรคจากรังสีวินิจฉัย maximum error ของ CT study ขึ้นอยู่กับ pixel size และ slice thickness[10,13] และ maximum error อาจมากถึง 1.7 มม.[14] average error อยู่ในช่วง 0.8 ± 0.6 มม.[12] average error จาก angiography อยู่ในช่วง 0.3 ± 0.2 ถึง ±1.0 มม.[10,12]

ในการศึกษาเปรียบเทียบ dose distribution จาก Gamma Knife และ Linac SRS พบว่ามีความคล้ายคลึงกันอย่างมาก[10,15,17] รูปที่ 1 แสดงถึง shallowest และ steepest dose fall-offs ของเครื่อง Gamma Knife เปรียบเทียบกับเครื่อง Linac SRS ตารางที่ 1 และ 2 แสดงให้เห็นความใกล้เคียงกันในระยะที่ radiation dose ลดลงจาก 90% ถึง 50% และ 90% ถึง 20% ทั้งในส่วน steepest และ shallowest dose fall-offs ตามลำดับ[10] เนื่องจาก Linac SRS มี range ของ collimator sizes มากกว่า Gamma Knife (0.5-4.0 ซม. VS 0.4-1.8 ซม.) จึงสามารถได้ปริมาณรังสีที่ 80%-90% isodose volumes สำหรับ spherical target ซึ่งแตกต่างจาก Gamma Unit system ซึ่งปรกติจะให้ปริมาณรังสีที่ 50% isodose volumes รูปที่ 2 แสดง dose-volume isoeffect curves ของโอกาสเกิด radiation necrosis จากเครื่อง Gamma Knife และเครื่อง Linac SRS (6MV linear accelerator) จะเห็นได้ชัดว่าความทนต่อรังสีของเนื้อสมองปรกติ (brain tolerance) ต่อ single high radiation dose จาก SRS มีความสัมพันธ์แบบ inverse relationship กับปริมาณรังสีนั่นคือเมื่อรอยโรคมีขนาดใหญ่ขึ้น ปริมาณรังสีที่ใช้ต้องน้อยลงทำให้ผลของการรักษาลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการรักษาทางคลีนิค[18-20]

ทั้ง Gamma Unit และ Linac SRS ได้นำมาใช้รักษาทั้ง benign และ malignant lesions ตารางที่ 3 และ 4 แสดงถึง 2-year angiographic obliteration rate ของ AVMS จากเครื่อง Gamma Knife และเครื่อง Linac SRS ตามลำดับ ถ้าปริมาณรังสี 10-30 Gy ระยะ 2-year obliteration rate ของ AVMS เท่ากับ 75%-80% โอกาสเกิด brain necrosis อยู่ในช่วง 3%-4% และ 2.5%-5% จากเครื่อง Gamma Unit และเครื่อง Linac SRS ตามลำดับ[18-23] สำหรับ acoustic neuroma , meningioma,pituitary adenoma (growth hormone secreting tumor), cerebral metastases และ recurrent glioblastoma multiforme (GBM) นั้น ผลการรักษาก็ใกล้เคียงกันระหว่างการรักษาจากเครื่อง Gamma Unit และเครื่อง Linac SRS ดังในตารางที่ 5-7[24-37]

ดังนั้นจึงพอสรุปได้ว่า Gamma Unit และ Linac system มีความคล้ายคลึงกันในด้าน dosimetric profile และผลลัพธ์ทางการรักษา ทั้งการควบคุมโรคได้และผลข้างเคียง ในขณะนี้ราคาของเครื่อง Gamma Knife ยังสูงมากกว่าเครื่อง Linear accelerator และเนื่องจาก half life ของ Cobalt-60 ประมาณ 5.5 ปี จึงต้องมีการเปลี่ยน Cobalt-60 ทั้ง 201 sources เพื่อไม่ให้เวลาในการรักษานั้นยาวนานเกินไป สำหรับในแง่การปฏิบัติการ linear accelerator จะมีความซับซ้อนมากกว่า Gamma Unit เนื่องจากมีขั้นตอนของ quality assurance เข้ามาเกี่ยวข้องก่อนให้การรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษาในเรื่องต่าง ๆ ของทั้ง Gamma Knife และ Linac SRS ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง จึงทำให้ความแตกต่างในการปฏิบัติการน้อยลง นอกจากนี้การพัฒนาในด้าน dose-localization ของ SRS และ relocatable head frame ที่ใช้กับ linear accelerator ทำให้ linac-SRS มีขีดความสามารถในการพัฒนาและการวิจัยได้ดี เช่น dynamic collimation หรือ SRT เป็นต้น SRS เป็นเทคนิคที่น่าสนใจในสาขารังสีรักษา สามารถใช้

รักษาได้ทั้งใน benign และ malignant conditions ในขณะนี้ได้มีการศึกษาร่วมกันระหว่างสถาบันต่าง ๆ ซึ่งจะช่วยให้ทราบถึงปริมาณรังสีที่เหมาะสมตลอดจนชนิดของโรคต่าง ๆ และระยะต่าง ๆ ของโรคเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาอันจะนำมาซึ่งการควบคุมโรคได้สูง ผลข้างเคียงต่ำเพื่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย



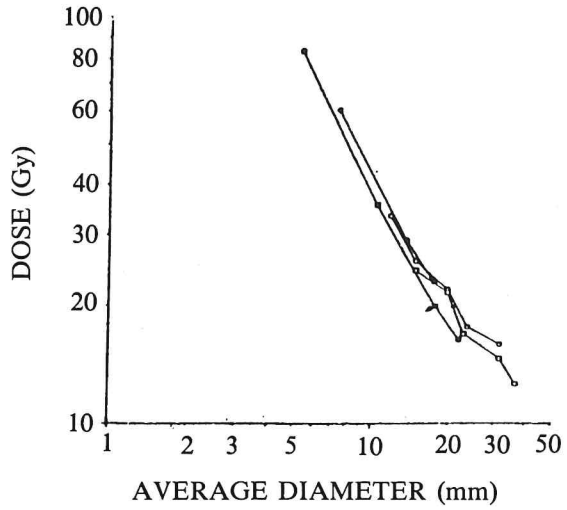
รูปที่ 1 *แสดงถึง steepest และ shallowest dose fall-offs ของ Gamma Unit และ Linac-SRS*

ตารางที่ 1 : *Steepest dose fall-off outside the target volume (10)*

RSR technique	Distance in mm for dose to fall from 90%-50%	95%-20%
Gamma Knife	2.0	3.5
Single plane rotation	2.0	2.5
Multiple converging arcs (Heidelberg)	2.3	4.6
Multiple converging arcs (Boston)	2.1	4.0
Dynamic rotation (McGill)	2.0	3.8

ตารางที่ 2 : *Shallowest dose fall-off outside the target volume (10)*

RSR technique	Distance in mm for dose to fall from	
	90%-50%	90%-20%
Gamma Knife	4.0	12.0
Single plane rotation	3.5	14.0
Multiple Converging arcs (Hlidelberg)	2.6	6.9
Multiple converging arcs (Boston)	2.9	8.0
dynamic rotation (McGill)	2.5	7.7



รูปที่ 2 *แสดงถึง dose-volume isoeffect curve สำหรับ 3% risk ของ brain necrosis ของ Gamma Knife* (o, □) *และ Linac SRS* (o, □)

ตารางที่ 3 : *Gamma Knife-2 yr angiographic obliteration rate of AVM (19,21-22)*

Insti tution	dose(Gy)	% obliterated	% necrosis
U. of Pittsburgh	18-25	71	3
Sheffield	25	76	4
Karolinska	10-30	81	3

ตารางที่ 4 : *Linac-SRS-2 yr angiographic obliteration rate of AVM (18,20,23)*

Institution	dose(Gy)	% obliterated	% necrosis
Harvard/JCRT	14-27.5	82	0
U. of Florida	10-25	80	2.5
Vicenza	19-40	80	5

ตารางที่ 5 : *SRS for brain metastases (31-34,37)*

SRS technique	dose(Gy)	% local control	median follow-up (months)
Gamma Knife	17.5-29	85-94	9
Linac	17-24.6	73-94	5-7

ตารางที่ 6 : *SRS for recurrent GBM (35,36)*

SRS technique	dose(Gy)	median survival (month)
Gamma Knife	15.0	9.0
Linac	13.0	10.0

ตารางที่ 7 : *Comparison of Gamma Knife and Linac SRS on treatment results (24-30)*

Tumor	SRS technique	% local control	follow-up (yr)
Acoustic neuroma	Gamma Knife	85-89	4-4.5
	Linac	100	2.25
Meningioma	Gamma Knife	95	4
	Linac	96-100	2-3
Growth hormone secreting pituitary adenoma	Gamma Knife	68	4.4
	Linac	64	3.5

Reference :

1. Leksell L : Stereotaxis and radiosurgery. An operative system. Springfield. IL. Charles C Thomas, 1971
2. Lawrence JH : Heavy particle irradiation of intracranial lesions. Neurosurgery. New York. NY. McGraw-Hill, 1985
3. Betti O, Munari C, Rosler R : Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator. Neurosurgy 24 : 311-321, 1989
4. Strum V, Kober B, Hover KH, et al : Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastasis with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13 : 279-282, 1987

5. Winston KR, Lutz W : Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. Neurosurgy 22 : 454-463, 1988
6. Desalles AAF, Goetsch SJ : Stereotactic surgery and radiosurgery. Medical Physics Publishing, 1993
7. Slater JM, Miller DW, Archambeau JO : Development of a hospital-based proton beam treatment center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 : 761-775, 1988
8. Wu A, Lindner G, Maitz A, et al : Physics of gamma knife approach on convergent beams in stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 941-949, 1990
9. Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, et al : Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 gamma knife. Neurosurgery 24 : 151-159, 1989
10. Podgorsak EB, Pike GB, Olivier A, et al : Radiosurgery with high energy photon beams. Int J radiat Oncol Biol Phys 16 : 857-865, 1989
11. Kooy HM, Nedzi LA, Loeffler JS, et al : Treatment Planning for stereotactic radiosurgery of intracranial lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 : 683-693, 1991
12. Friedman WA, Bova FJ : The University of Florida radiosurgery system. Surg Neurol 32 : 334-342, 1989
13. Hartmann GH, Barer-Kirpes B, Serago CF : Accuracy and test of accuracy at stereotactic convergent beam irradiation with a linear accelerator (in preparation)
14. Lutz W, Winston KR, Maleki N : A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14 : 373-381, 1988
15. Podgorsak EB, Pike GB, Pla M, et al : Radiosurgery with photon beams : physical aspects and adequacy of linear accelerators. Radiother Oncol 17 : 349-358, 1990
16. Pike B, Podgorsak EB, Peters TM, et al : Dose sistributions in dynamic stereotactic surgery. Med Phys 14 : 780-789, 1987
17. Pike B, Podgorsak EB, Peters TM, et al : Dose distributions in radiosurgery. Med Phys 17 : 296-304, 1990
18. Colombo F, Pozza F, Chierego G, et al : Linear accelerator radiosurgery for cerebral AVM. An update. Neurosurgery 34(1) : 14-21, 1994
19. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC : Gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations. McGraw-Hill, Inc. New York 1993
20. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhal NM : Linear accerelator radiosurgery for AVMS : the relationship of size to outcome. J Neurosurg 82 : 180-189, 1995
21. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al : Clinical outcome of radiosurgery for cerebral AVMS. J Neurosurg 77 : 1-8, 1992
22. Sutcliffe JC, Forster DM, Walton L, et al : Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial AVMS. Br J Neurosurg 6 : 177-185, 1992
23. Friedman WA, Bova FJ : Linear accelerator radiosurgery for cerebral AVMS. J Neurosurh 77 : 832-841, 1992
24. Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, et al : Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors : multivariate analysis of four year results. Radiother Oncol 27 : 91-98, 1993
25. Noren G, Greitz D, Hirsch A, et al : Gamma knife radiosurgery in acoustic neuroma. Raven Apress. New York, 1992
26. Mendenhall W, Friedman W, Bova F : Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for acoustic schwannomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 : 803-810, 1994
27. Kondziolka D, Lundsford LD, Coffey RJ, et al : Stereotactic radiosurgery for meningiomas. J Neurosurg 74 : 552-559, 1991
28. Enganhart R, Kimming BN, Hover KH, et al : Sterotactic single high dose radiation therapy of intracranial meningioma. Int J Radiat Onco Bilo Phys 19 : 1021-1026, 1990
29. Valentino V : Postoperative radiosurgery of pituitary adenoma. J Neurosurg Sci 35 : 207-211, 1991
30. Thoren M, Rahn T, Guo Wy, et al : Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. Neurosurgery 29 : 663-668, 1991
31. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al : A multi-institutional esperience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28 : 797-802, 1994
32. Kihlstrom L, Karlsson B, Lindquist C. Stereotactic radiosurgery for single and multiple cerebral metastases. Acta Neurochirurgia 122 : 158, 1993
33. Feller BG, Kaplan ID, Adler J, et al : Stereotactic radiosurgery for brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 : 413-418, 1992
34. Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, et al : Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24 : 619-625, 1992
35. Alexander E, Loeffler JS, Coffey RJ : Radiosurgery for gliomas. McGraw-Hill. Now York, 1993
36. Shrieve D, Alexander El, Wen P, et al : Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30 : 165, 1994
37. Engenhart R, Kimmig B, Hover K et al : Long term follow-up for brain metastases treated percutaneous single high dose radiation. Cancer 71 : 1353-1361, 1993

Two months experience on Radiation Oncology in Siriraj Hospital Bangkok, Thailand

Parveen Shahida Akhtar F.C.P.S. *

Abstract :

The most frequent cancer of this Institution was the carcinoma of uterine cervix presented at stage II and stage III in more than 80% of cases. Peak age was between 40 years and 59 years (more than 60%) and less common before 30. Radiotherapy was the first line of treatment in more than 90% of cases as suggested by gynecolog ical tumor clinic. The result of radiotherapy in cancer cervix was encouraging as shown in the follow up clinics.

In surgical tumor clinic,about 60% cases belonged to head neck region. Out of them nasopharyngeal cancer compriserd of 20%. Head neck cancer predom inated male. Breast cancer comprising of 12.72% was in the second position and predominated in female. Lung cancer comprised of 7.27%. About 80% of the cases were presented at stage III and stage IV. Radiotherapy was suggested in about almost all cases but in about 50% of them rediotherapy was adjuvanted with chemotherapy.

Introduction :

Radiation oncology division of Siriraj Hospital, Thailand has one linac, two Cobalt-60 Machines and one X-ray (55 Kv) machines for external therapy and caesium 137 (LDR). Radium (LDR), Co 60 (HDR) for brachytherapy associated with Hyperthermia machine, Simulator and computor planing.

Patients are registered in this division according to the suggestion of tumor clinics. There are two types of tumor clinic. One surgical tumor clinic which includes all malignancies except gynecological cancer and organized by Radiation Oncologist, Surgical Oncologist, Medical Oncologist and Pathologist. This clinic held twice weekly on Monday and Thursday. The another one is the gynecological tumor clinic. Clinical staging and plane of treatment are done jointly by Gynecological Oncologist and Radiation Oncologist. Gynecological cancers are presented in this clinic which helds once weekly on Friday.

* Assistant Professor. Department of Radiotherapy.
Dhaka Medical college. Dhaka, Bangladesh.

There is another clinic named "follow up clinic" in which the gynecological cancer cases who had completed Radiotherapy or Radiotherapy and other combination therapy are examined clinically and in suspected residual or recurence cases pap's smear or biopsy is taken.

First three months of completion of treatment is the monthly follow up. If no residual or recurence, then one follow up in two months upto one year, then follow up once in three months depending on clinical findings.

The patients who are on radiation therapy and who had completed Radiotherapy come to consult with Radiation oncologist in out patient department.

Concurrent use of Chemotherapy and radiotherapy is also practised in advanced cancers and there is also arrangement of chemotherapy for outdoor and indoor patients.

This division arranges morning clinical meeting thrice weekly with the participation of all staffs.

In two months from 1.6.95 to 31.7.95 I have participated 16 surgical tumor clinics, eight gynecological tumor clinics, eight follow up clinics, everyday treatment planning for external therapy in gynecological cancers, head neck cancer, breast cancers, brain tumor, lung cancer and brachytherapy in gynecological cancers with simulation, computor planning and dose calculation. I have also observed the treatment of cancer by hyperthermia and attended each radiation oncologist's clinic once weekly to know individual view and research protocoal.

Beside these, I had different programmes, one day visit in gynecology oncology division, two days in medical oncology division of same institution and two days visit to Vajira Hospital to see the Iridium 192 HDR machine and it's application in different malignant cases.

I have participated in three seminars, - 1. New trend of hormone therapy in prostatic cancer and breast cancer 2. Mushroom and it's medical use 3. Boron Neutron Capture Therapy in brain tumor.

Materials and methods :

From 1st June 95 to 31st July 95 I had been placed in the division of Radiation oncology of Siriraj Hospital, Bangkok Thailand. The patients who had been presented in surgical tumor clinics, gynecological tumor clinics, follow up clinics and the patients who had been treated by brachytherapy within this period were collected. Their age, sex, diagnosis, histopathology staging and the suggestion of the tumor clinics were noted. From the follow up clinics the patients age, stage of disease, treatment given, period of treatment and findings of clinical examination were documented. The cancer patients treated by hyperthermia were also noted. I had every day works in physics room for computer planing and dose calculation of brachytherapy cases and also some external therapy of head neck cancer, gynecological, breast cancer, brain tumor.

From one day visit of Gynecological Division I had seen patients in the ward and also the cancer cases in out patients department and I collected their diagnosis, treatment schedule and research protocol.

Two days visit in Vajira Hospital I was acquainted with cobalt 60 teletherapy and Iridium 192 (HDR) and its application in difference cancer cases which were also noted.

After completion of two months, all the datas are compilled.

Result

All collected patients regarding their age, sex histopothology treatment, clinical findings, are shown in table below. table below.

Table 1. *From Gynecological tumor clinic, total no. of pts 109 in two months. Distribution of patients according to age/stage/histophatology*

Age groups	ca.cx No. of pt. (%)	ca.body of ut. No. of pt. (%)	ca.vagina No. of pt. (%)	ca.vulva No. of pt. (%)
30-39	22(21.57%)			
40-49	35(34.31%)			
50-59	27(26.47%)	2(50%)		
60-69	12(11.76%)	2(50%)0	1(100%)	1(50%)
70-79	6(5.88%)			1(50%)
	102	4	1	2
Histopathology				
Sq. cell ca.	79(77.45%)		1(100%)	2(100%)
Adenocarcinoma	18(17.65%)	4(100%)		
Adeno. Sq.	5(4.90%)			
Stage I	10(9.80%) (S)			
II	50(49.02%) (R)	2(50%) (R)		
III	41(40.20%) (R)	2(50%) (R)	1(R)	2(R)
IV	1(00.98%) (R)			

R = Radiation S = Surgery (Suggesion of Gyne tumor clinic)

Table 2. *Gynecological cancer patients are treated by external therapy and Intacavitary Brachytherapy. Dose of external therapy 40 Gy in 4 wks to 50 Gy in 5 weeks. Usually after complete of 4000 cGy one ICRT in sertion by caeseum 137 (LDR) is followed. The gynecological cancer cases having ICRT in two months.*
total. No. of patients 68
Distribution of patients according to age and stage.

Age	Ca.cx. No. of pt. (%)	CA.corpus No. of pt. (%)
30-39	12(18.46%)	
40-49	22(33.85%)	2(66.67%)
50-59	18(27.69%)	
60-69	6(09.23%)	
70-79	5(07.69%)	1(33.33%)
80-89	2(03.08%)	
	65	3

Stage	Ca.cx.	Ca.corpus
I	7(10.77%)	2(66.67%)
II	33(50.77%)	1(33.33%)
III	25(38.46%)	
IV	0	
	65	3

Table 3. *In follow up clinic, the gynecological cancer patients who had completed Radiotherapy or Radiotherapy and other adjuvant therapy were examined clinically. Total number of patients attended in this clinic in two months (June and July) was 352. Distribution of patients according to site of lesion, age, stage and duration of treatment and clinical findings.*

Age (yrs.)	Ca.cx. No.pts. (%)	Ca.corpus No.pts. (%)	Ca.vagina No.pts. (%)	Ca.ovary No.pts. (%)
20-29	6(1.80%)			1
30-39	62(18.67%)			
40-49	114(34.34%)	4(23.53%)		
50-59	94(28.31%)	7(41.18%)	1	1
60-69	48(14.46%)	5(29.41%)		
70-79	8(02.41%)	1(5.88%)		
	332	17	1	2

stage	Ca.cx.	Ca.corpus	Ca.vagina	Ca.ovary
I	43(12.95%)	2(11.76%)		1
II	183(55.12%)	7(41.18%)	1	1
III	105(31.62%)	8(47.06%)		
IV	1(0.30%)			
	332	17	1	2

one case of ovarian malignancy of 20 years, granulosa cell tumor treated by surgery and radiotherapy 7 years back and the other case of 56 years, serous cyst adenocarcinoma treated by surgery and radiotherapy one year back. Now on follow up examination these patients have no evidence of recurrence.

Table 4. *Follow up clinic Patients are distrituted according to the duration of completion of treatment.*

Duration	No. of patients
within this year	69
1 "	65
2 "	40
3 "	33
4 "	27
5 "	20
6 "	13
7 "	14
8 "	18
9 "	10
10 "	10
1 "	5
"	7
13 "	3
14 "	2
15 "	4
16 "	3
17 "	3
18 "	3
19 "	1
20 "	0
21 "	1
22 "	1

Table 5. *Follow up clinic Findings of clinical examination. No. of ca. cervix 332, corpus 17. ca.vagina 1, ca.ovary 2.*

	ca.cx	ca.corpus	ca.vagina	ca.ovary
*Skin fibrosis	15(4.51%)	2(11.76%)		
*Vagina mucosal Agglutination	20(6.02%)	1(5.88%)		
*Necrosis in vagina/Fx/cx	8(2.41%)			
*Definite growth (local)	6(1.80%)			
*Rectal mucosal reaction	10(3.01%)	2(11.76%)		

Remianing cases were found well controlled.

* vaginal mucosal agglutination and necresis were seen ususally in the patients who have completed treatment within 6 months.
* Skin fibrosis were seen in old cases who had been treated by high dose/fraction (350 cGy/frac./and 3 frac/week) and radium insertion.

Table 6. *Surgical ENT Tumor clinic. Total No. of patient 110, Male 59, Femal 51. in two months.*

	Male	Female	Total
Head neck cancer	43 (72.88%)	25 (49.01%)	68 (61.82%)
Lip	0	5	5
Gum	1	3	4
Buccal mucosa	3	3	6
Floor of mouth	2	1	3
Hard palate	1	1	2
Tongue	5	3	8
Tonsil	5	2	7
Soft palate	2	0	2
Hypopharynx	4	0	4
Larynx	6	0	6
Nasopharynx	10	4	14
Salivary gland	3	2	5
Middle ear	0	1	1
Thyroid	1	0	1
Conjunctiva	1	0	1
Breast cancer	0	14 (27.45%)	14 (12.72%)
Lung cancer	6 (10.17%)	2 (3.92%)	8 (7.27%)
G.I.T. Cancer	3 (5.08%)	5 (9.80%)	8 (7.27%)
Rectum	1	3	4
Colon	1	0	1
stomach	0	1	1
Liver	1	1	2
Miscelleneous	7 (11.86%)	5 (9.80%)	12 (10.9%)
Ca osophggus	1	1	2
Ca penis	2	0	2
Soft tissue	1	1	2
Ca gall bladder	0	1	1
Thymus tumor	1	0	1
Ca U.Bladder	1	1	2
Mets. tumor	1	1	2

TaBle 7. *Surgical ENT tumor clinic (in 2 months) Stages of the diseases*

Stage	I	II	III	IV
Head Neck ca.	1 (1.47%)	5 (7.35%)	55 (80.88%)	6 (8.82%)
Breast ca.		2 (14.29%)	9 (64.28%)	3 (21.43%)
G.I.T. ca.		1 (12.5%)	5 (62.50%)	2 (25%)
Lung ca.			6 (75%)	2 (25%)
Misc.		1 (8.30%)	8 (66.67%)	3 (25%)

Table 8. *The patients who had been treated by Hyperthernmia in two months. (June$July) are shown. No. of patients 14*

Diagnosis	No.pt./sex/age (yr)	Schedule	Therapy
*Ca. scalp	1/F/86	once in a wk.	Electron therapy
*Ca. Fl. of mouth e mets. node	1/M//%	''	Photon therapy
*Ca. pyriform fossa e hard fixed node	1/M/70	''	''
*Parotid gland tumor recurrence after surgery 10cm size	1/M/17	''	''
*Benign prostatic Hypertrophy	1/M/70	one time	no radiotherapy
*Ca.rt.up.eyelid e mets. to neck node	1/F/43	one in a wk.	Photon therapy
*Ca. base of tongue e neck node	1/F/53	''	''
*Breast cancer e chest wall recurr.	4/F/50 40 34 44	''	''
*Ca. Larynx e mets. neck node	1/M/55	''	''
*Ca. nasopharynx e mets. to neck node	1/F/25	''	''
*Ca. nasopharynx e mets. neck node	1/F/44	once in 3 wks.	Chemotherapy

Discussion :

Cervical carcinoma represents the leading female cancer in underdeveloped and low socio-economic level population in the word[1]. In Thailand the most common female cancer was carcinoma of uterine cervix[2]. The disease is usually silent in early stage and many of the patients have stage II or stage III disease before P/V bleeding or foul smelling discharge bring them to a doctor[3]. Analysing the cases of cancer cercix in gynecological tumor clinic gynecological brachytherapy treatment, follow up clinics it had been found that stage II was 49.02%-55.12% and stage III 31.62%-40.20% (table 1,2,3). The 5 years survival rate in stage I,II,III and IV were 75-90%, 50-80%, 30-50% and 0% respectively[2]. Concurrent use of chemotherapy (cisplatin 30 mg./m wkly.) and radiotherapy improved the survival rate[4]. So in this institution, there are several protocol for chemotherapy and radiotherapy simultaneously in advanced ca.cervix.

1. Paraplatin weekly and radiation
2. Mitomycin c and 5 F.U. and radiation.
3. Mitomycin c and UFT and radiation
4. Medroxy progesterone acitate and radiotherapy

In gynecolgical oncology of the same institute have another protocol in stage II and stage III, one cycle of chemotherapy with mitomycin c 50 mg./m intra arterial (through femoral artery to internal iliac artery), then follow up after one month and then surgery. In one day visit to the gynecology oncology

division, I found that the most cases were of ovarian malignancies, then ca.cx.sq.cell advanced recurence cases after irradiation, adenoca. of ca.cx endometrial cancer, choriocarcinoma.

Surgical ENT tumor clinic suggest chemotherapy and radiotherapy. In advanced head neck cancer two cycles of chemotherapy (cisplatin + 5.F.U.) and then chemo-radiation. In GIT cancer two cycel of chemotherapy (5FU/5FU + levamisole) and then chemo-radiation. In breast cancer in node positive case chemotherapy (post operative) with CMF or CMF 6 cycle and radiation. In advanced ca-beast. chemq-threapy 6 cycle-surgery, -if surgery not possible - hyperthermia + radiation. I had abserved the treatment of an inoperable brain tumor of glioma by chemotherapy paraplatin and radiotherapy in hyperfraction simulteneously. Within a short period the patients relieved of symptoms like hemiplegia.

Brachytherapy of this institution intracavitary radiotherapy (ICRT) in gynecological cancer is done by Cs.137(LDR) following the Manchesters technique and use Fletcher suit Applicators. Dose at point "A" is calculated on TDF factor-total TDF (Ext. + ICRT) not exceed 160. Rectol dose is calculated by direct measuring. Usually recta; dose above 100 R/h is not allowed. In use of vaginal cylinder on only two ovoids dose is calculated 0.5 cm below the vaginal mucosa.

Radium still now is used in this institution for implantation. I had seen one cases of ca. lower lip (1.5 cm × 2 cm) 55 years female treated by radium. Treated area was 10 cm (2.5 × 4). Total dosè was 6000 cGy. Plan implant single plane, cross end.

Source	No. of needle
2 mg. Ra.	3
1 mg. Ra.	2

Total mg. of Ra.

= (2 mg. × 3) + (1 mg. × 2)

= 8 mg.

Treatment time

$= \frac{1500}{8}$

= 187.5 h = 7 days 19 hour

(250 mg for 10 Gy in .5 cm distance)

In Vajira Hospital, Thailand for two days. I had seen the brachtherapy with iridium 192 (HDR) ICRT in five cases of ca. cervix 2 cases of ca. vagina; implantation in one case of ca. tonsil (recurrence and residual) one cases of vaginal recurrence in post operative ca.cervix, one case of soft palate cancer; intraluminal in two cases of ca. oesophagus, two nasopharyngeal cancer. Dose at point "A" in ca.cervixe was 6.5 Gy/fract and one week interval 4 fraction was given during the treatment of external therapy. In intraluminal cases dose in single booster dose 6.5 Gy/frac. after completion of external therapy and dose is calculated at 0.5 cm depth of mucosa.

I found a patient of 30 years of acute lymphoblastic leukemia after complete bone marrow and paripheral remission got total body irradiation before bone marrow transplatation. Tumor dose was 1200 cGy in 6 fraction -200 cGy/fraction/day. Whole body was divided into four regions with sheilding of the both lungs and kidneys and treated by cobalt 60, SSD - 160 cm., direct measuring the skin dose by placing seven points in each field.

I have observed the treatment of 14 cancer cases by hyperthermia. In Siriraj Hospital medium frequency microwave hyperthermia machine is used, depth is 3-5 cm./muscle, soft tissue. So it is used for superficial tumor. Usually two probes are used, one in the middle of cancer and other over the skin whose record temperature. This machin has cooling system by air cooler. Temperature was increased gradually 1c/1 minute up to 43c for 60 minute and then rest for 30 minute before radiation.

Indication of hyperthermia.

1. Radiotherapy failed (a) Residual (b) Recurrence cases.
2. Concurrent use of hyperthermia and radiation in radioresistant cases.
3. Concurrent use of hyperthermia with chemotherapy
4. To prevent micrometastasis after surgery to reduce the dose of radiotherapy

I had everyday programe in physics room. There I had observed routine check up of machines. In linear accelerator everyday

dosimetry of 10 × 10 field size in phantom with pressure and temperature and nonthly check up of dose prophyle of maximum field up 30 × 30 and also observed the measuring dose, percentage depth dose, Isodose chart by radiation field analyser. I have done computer planing of brachytherapy and some cases of external therapy and observed the making of plasic mould for fixation of patient.

On the seminar "mushroom" I had learned that one type of mushroom stratum lucidum contains protein and minerals and has hypoglycemic, anti hypertensive, anti cancer effects.

On the seminar Boron Neutron Capture therapy (BNCT) I have learned about history, biology, application, and plane of BNCT in Thailand. This is the most mordern treatment of brain tumor. Boron is introducted by intra-arterial or intravenously and then Neutron-therapy (epithermal). Boron has tendency to reside in tumor cell and capture neutron. Interection of neutron causes tumor cell dealth.

There was a programme on sterio-tactic method of radiosurgery. Three methods 1. Partical therapy 2. Co60 gamma knife 3. Linac steriotactic ring for fixation. Single dose 20-30 Gy is prescribed, tumor size must be less than 4 cm. usually by 5 arches indication 1. Benign brain tumor 2. Malignant brain tumor 3. Brain stem tumor, 4. Tumor of the base of skull 5. AVM 6. Metastatic brain tumor 7. Head neck cancer 8. Liver cancer.

Conclusion :

The pattern of maligancy in Thailand 6. not much differ from that of Bangladesh 7. the resulf of treatment of malignancy in this division is more or less satisfactory.

Adknowledgement :

I render my scincerest tribute of Prof. Pairat Tepmongkol for reviewing and enriching the artical by giving his valuable openion. I on gratefull to all the staff of this division for their cordial help.

Reference :

1. Marcinal VA et al : Radiation therapy of cervical cancer; New developments Cancer, 1993 Feb. 15 : 71 (4 supple) 1438-1439.
2. Puangtong Kraiphibule, Yaowalak Chansilpa, Present status of carcinoma of the uterine cervix and standardisation of it's treatment in Thailand, j. of the society of Radiation Oncology of Thailand, 1995 vol.1, No.1, 6-9.
3. Rubin, P et al : Clinical Oncelegy : A multidisciplinary approach, sixth Edition, 1983, p-459.
4. Souhami L., Clark B., Seymoun R, et al ; External Irradiation, HDR Brachytherapy and cysplatin for advanced cancer, from McGill University, Montreal General Hospital, 1650, cedar Aveneue, Mentreal, Quebee Canada, H3G 1A4 Presented in the 7th International Brachytherapy conference, Baltimore Washington U.S.A. 6-8 Sep., 1992.
5. Arvins. Glicksman, Gus Slotman, Charlee Doolittle. et al ; Concurrent cisplatinum and Radiation with or without surgery for advanced head neck cancer, Int. J. Radiation Oncology Biology. Phy. 1994, vol. 30, No. 5 ; 1043-1050.
6. Pairat Tepmongkol, Tumor Registry, Cancer Institute Siriraj Hospital, Statistical Report, 1993.
7. Huq S.F. common Cancers of Bangladesh ; Their trends through last three decates, Bangladesh Medical Journal, 1988, 17 ; 55-63.