

## การรักษาเสริมการผ่าตัดสำหรับโรคมะเร็งของเรคตัม

นนท์ โรจน์วชิรนนท์\* ธนิต วัชรพุกก์\*

ประเสริฐ เลิศสงวนศิลป์\*\* นรินทร์ วรวิทย์\*\*\*

**Rojvachiranond N, Vajrabukka T, Lertsanguansinchai P, Voravud N. Adjuvant therapy for rectal cancer. Chula Med J 1995 Feb;39(2): 137-158**

*The risk of recurrence after curative resection of rectal cancers is related to both disease extension beyond the rectal wall and to nodal involvement. Adjuvant therapy plays an important role to decrease local or systemic failure of patients with rectal cancer who have a moderate to high risk of relapse after surgical resection. Irradiation diminished the rate of local recurrence in two prospective trials, but this has not translated into an improvement in overall survival in view of a lack of impact on distant metastasis. Combined modality adjuvants of radiotherapy and chemotherapy demonstrated efficacy of local and systemic control of disease in two prospectively randomized trials. (GTSG 7175 and Mayo/NCC TG 794751). Therapeutic gains achieved with combination treatment programs might be offset by an unnecessary increase in complications unless physicians select patients that have definite indications for treatment, and work closely to optimize delivery of the combined modalities.*

**Key words :** Rectal neoplasm, Adjuvant therapy, Chemotherapy, Radiotherapy.

Reprint request : Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. January 3, 1995.

\* ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งของลำไส้ใหญ่เป็นโรคที่ทราบกันดีว่าก่อให้เกิดความสูญเสียมากมาย แนวโน้มของโรคก็กำลังพบมากขึ้น ในประเทศไทยเรามีความชุกของโรคประมาณ 4-7% ของมะเร็งทั้งหมด จัดเป็น 1 ใน 10 อันดับแรก<sup>(1-5)</sup> เฉพาะในส่วนของมะเร็งของเรคตัม ซึ่งมีลักษณะการดำเนินโรคและการดูแลรักษาแตกต่างไปจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนอื่นเป็นอย่างมาก ปัญหาที่สนใจกันมากในปัจจุบันเห็นจะได้แก่ วิธีการรักษาที่ดีที่สุดที่จะทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุดโดยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด แม้ว่า การผ่าตัดซึ่งเป็นการรักษาหลักมานานกว่า 30 ปี จะมีการพัฒนาจนดีขึ้นกว่าในอดีตมาก ก็ยังพบว่าผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ได้รับการผ่าตัดไปแล้ว ประสบกับปัญหาเรื่องการกลับเป็นซ้ำ การแพร่กระจายของโรค หรือแม้แต่เสียชีวิตผลการรักษาที่ยังไม่เป็นที่น่าพอใจนี้ เกิดขึ้นแม้แต่กับการผ่าตัดที่หวังให้หายขาดในผู้ป่วยที่ยังอยู่ในระยะต้นๆซึ่งโดยมากรายงานมาจากการศึกษาวิจัยในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาในต่างประเทศ ทำให้เกิดแนวโน้มในการนำเอาวิธีการอื่นๆ อันไม่ใช่การผ่าตัดมาเสริม หรือที่เรียกว่า “Adjuvant therapy” (การรักษาเสริมการผ่าตัด)

ในปัจจุบันการใช้การรักษาเสริมการผ่าตัดสำหรับโรคมะเร็งของเรคตัมเป็นสิ่งที่กำลังมีบทบาทที่จำเป็นยิ่งขึ้น และเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป ในขณะที่การศึกษาวิจัยที่เกิดขึ้น ในประเทศไทยเรากลับมีน้อยเต็มที<sup>(6)</sup> สมควรที่แพทย์ของไทยเราจะได้เข้าใจและติดตามอยู่ตลอดเวลา

### ความหมายของ Adjuvant therapy

Adjuvant therapy ก็คือ การรักษาเสริมสำหรับการเกิดการแพร่กระจายชนิดที่ยังมองไม่เห็น แต่คาดว่าได้เกิดขึ้นแล้ว “presumed micrometastasis” ดังกล่าวอาจจะเกิดในบริเวณเดียวกับเนื้องอกเดิม (loco-regional) หรือบริเวณอื่นที่ห่างออกไป (distant) ก็ได้ ดังนั้นการรักษาเสริมการผ่าตัดสำหรับโรคมะเร็งของเรคตัม จึงอาจจะเป็นไปได้ทั้งการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด บทความความฝันวิชาการฉบับนี้จะขอทบทวนถึงบทบาทการรักษาเสริมของเรคตัม โดยวิธีการอื่นๆ นอกเหนือ

ไปจากการผ่าตัด ที่เรียกว่าการรักษาเสริมการผ่าตัด ซึ่งนับวันจะมีความสำคัญยิ่งขึ้น

### ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาเสริมการผ่าตัด

ถึงแม้การผ่าตัดจะยังเป็นวิธีหลักของการรักษา มะเร็งของเรคตัม แต่สิ่งที่เรียกว่า “relapse” ก็อาจจะเกิดขึ้นได้เสมอในผู้ป่วยมะเร็งของเรคตัมที่ได้รับการผ่าตัดโดยหวังให้หายขาด โดยอาจจะเป็น 1) การเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม (Local tumor recurrence) หรือ 2) การแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น (Distant metastasis) ก็ได้

สำหรับการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม เกี่ยวข้องโดยตรงกับข้อจำกัดทางกายวิภาค ในขณะที่ทำการผ่าตัด อันเนื่องมาจากตำแหน่งที่ติดกับอวัยวะข้างเคียง รวมถึงความยากลำบากในการเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานออก ส่วนของเรคตัมทางด้านปลายเองก็ไม่มีชั้นนอกสุด (serosa) ที่จะคอยป้องกันการลุกลามของเซลล์มะเร็ง

นอกจากนี้ภายหลังจากการผ่าตัด หากเกิดการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งมักจะเป็นที่ presacral space และมีการลุกลามสู่กระดูกและเส้นประสาท ทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมานจากอาการปวดอย่างรุนแรง อาจจะมีอาการของทางเดินปัสสาวะ หรือแม้แต่การติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน 5-yr survival หลังจากมีการกลับเป็นซ้ำแล้วก็ตามต่ำมากเพียง 3% โดยมีโอกาสที่จะทำผ่าตัดซ้ำได้เพียง 8%<sup>(7)</sup> อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนก็สูงและเกือบจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้เลย

สำหรับการแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น ทั้งทางท่อน้ำเหลืองและไปตามเยื่อเมอซอหน้าท้อง ก็เป็นปัญหาอย่างชัดเจน เนื่องจากไม่มีการรักษาใดๆ ที่ได้ผลดี ผู้ป่วยก็จะเสียชีวิตไปในที่สุด

ด้วยเหตุผลของการยังคงมีการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม และการแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแล้วดังกล่าวข้างต้น ทำให้เกิดแนวคิดในการให้การรักษาเสริมการผ่าตัดที่ได้มีการพัฒนามามากแล้ว ด้วยการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด

อย่างไรก็ตาม คงไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่เป็นมะเร็งของเรคตัม แล้วจะต้องรับการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดด้วยเสมอไป ด้วยเหตุผลเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในการรักษา ผลเสียที่จะเกิดจากการรักษา และเป็นหลักการทั่วไปในการให้การรักษาเสริมการผ่าตัด ที่จะเลือกพิจารณาเฉพาะผู้ที่มีโอกาสหรือความเสี่ยงสูงที่จะมีการแพร่กระจายชนิดที่ยังมองไม่เห็น ตั้งแต่ก่อนจะได้รับการผ่าตัดทั้งนี้ก็เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะมีการกลับเป็นซ้ำหรือการแพร่กระจาย

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงสำหรับมะเร็งแต่ละชนิดก็จะแตกต่างกันออกไป และจะทราบได้ ก็โดยดูจากผลการศึกษาที่เกี่ยวกับธรรมชาติของโรคและการพยากรณ์โรคในอดีต คำถามก็คือ ผู้ป่วยมะเร็งของเรคตัม รายใดที่จัดว่ามีความเสี่ยงสูง

### การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยด้วยมะเร็งของเรคตัม

เมื่อพบผู้ป่วยรายหนึ่งมีก้อนในเรคตัม และวินิจฉัยได้ว่าเป็น adenocarcinoma เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยขึ้นกับระยะของโรค (stage) เป็นสำคัญ ระยะของโรคนั้นหมายความรวมไปถึง ความลึกในผนังของลำไส้ การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง การกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ เป็นต้น

ระบบ staging ของมะเร็งของเรคตัม ที่มีผู้อ้างถึงมากที่สุดในปัจจุบันก็ยังคงเป็นวิธีการแบ่งของ Dukes' ซึ่งมีมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1932 ทั้งยังมีการพัฒนาปรับปรุงไปอีกหลายๆ แบบ นอกจากนี้ยังมีระบบ TNM โดย American Joint Committee on Cancer (AJCC) และ International Union Against Cancer (UICC) ซึ่งกำลังได้รับความนิยมและถูกนำไปใช้มากในงานวิจัยต่างๆ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบ staging systems แบบต่างๆ ในปัจจุบัน

Dukes'		TNM			Modified Astler-Coller (MAC)
A	I	$T_{is}$	$N_0$	$M_0$	A
		$T_1 T_2$	$N_0$	$M_0$	$B_1$
B	II	$T_3 T_{4a}$	$N_0$	$M_0$	$B_2$
		$T_4 b$	$N_0$	$M_0$	$B_3$
C	III	$T_1 T_2$	$N_1 N_2 N_3$	$M_0$	$C_1$
		$T_3 T_{4a}$	$N_1 N_2 N_3$	$M_0$	$C_2$
		$T_{4b}$	$N_1 N_2 N_3$	$M_0$	$C_3$
D	IV	Any T	Any N	$M_1$	D

$T_{is}$  = carcinoma in situ

$T_1$  = tumor invades submucosa

$T_2$  = tumor invades muscularis propria

$T_3$  = tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into nonperitonealized pericolic or perirectal tissues

$T_{4a}$  = tumor perforates the visceral peritoneum

$T_{4b}$  = tumor is adherent to or directly invades other organs or structures

$N_0$  = no regional lymph node metastasis

$N_1$  = metastasis in 1-3 pericolic or perirectal lymph node

$N_2$  = metastasis in 4 pericolic or perirectal lymph node

$N_3$  = metastasis in any lymph node along the course of the named vascular trunk

ตารางที่ 2. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคและผลการรักษา ถ้าได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว

Stage	TNM	Modified Astler-Coller	Local failure(%)	5-year survival(%)
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	A	0-14	80-100
	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	B <sub>1</sub>	8-15	61-100
II	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	B <sub>2</sub>	23-35	43-71
	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	B <sub>3</sub>	11-35	29-67
III	T <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	10-50	33-90
	T <sub>3</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	24-63	17-39
	T <sub>4</sub> -N <sub>1</sub> -N <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	22-62	0-17

นอกเหนือไปจากระยะของโรคแล้ว ยังมีปัจจัยเสี่ยงอีกหลายประการที่เป็นที่ยอมรับและกำลังอยู่ในระหว่างศึกษา เช่น ตำแหน่งของเนื้องอก, ลักษณะทาง

พยาธิสภาพ, ขอบเขตของการตัดเนื้องอก, จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจาย, ปริมาณ DNA ภายในเซลล์ของเนื้องอก, การถ่ายเลือด เป็นต้น

ตารางที่ 3. Potential Prognostic Indicators.

Age	Shape	Lymphatic invasion
Gender	Presence of lymph nodes	Grade
Duration of symptoms	Oncogene expression	Cell type
Obstruction	Stage	Ploidy
Perforation	Blood product use	Number of lymph nodes
Location	Perineural invasion	Preop CEA level
Site	Vascular invasion	

โดยสรุปแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งของเรคตัมที่ถือว่ามีความเสี่ยงสูง และเหมาะสำหรับการให้การรักษาเสริมการผ่าตัดสำหรับโรคมะเร็งของเรคตัม จึงได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ II และ III รวมทั้งผู้ป่วยในระยะที่ I ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วย

### Adjuvant irradiation

การฉายรังสีรวมกับการผ่าตัดมีมานานกว่า 30 ปี ก่อนวิธีอื่นๆ ทั้งที่เดิมมีความเข้าใจผิดว่ามะเร็งของเรคตัมไม่ไวต่อการใช้รังสีรักษา แต่การฉายรังสีสำหรับมะเร็งของเรคตัมเองก็มีหลายแบบ หลายเทคนิค ทั้งใน

เรื่องของปริมาณรังสีทั้งหมดที่ใช้ (total dose), ปริมาณรังสีที่ใช้แต่ละครั้ง (fraction), ระยะเวลาการฉายรังสี (treatment time), ขอบเขตการฉายรังสี (field size หรือ volume) ตัวอย่างเช่น

Total dose ที่ใช้มีตั้งแต่ 5-50 Gy คืออาจจะเป็น

- low = 500-2,500 cGy
- moderate = 2,500-4,000 cGy
- high = > 4,000 cGy

Fractionation มีทั้งที่ให้ครั้งเดียวหรือให้นานถึง 4-5 สัปดาห์ โดยมี fraction ขนาดมาตรฐานเท่ากับ

180-200 cGy/วัน (5 วัน/สัปดาห์)

Interval to surgery ก็อาจจะสั้นเพียงไม่กี่ ชั่วโมงจนถึง 6-8 สัปดาห์ โดยมีข้อพิจารณาหลาย ประการ เช่น การบวมของเนื้อเยื่อระยะเวลาการถดถอย (regression time) ของเนื้องอก การเจริญขึ้นใหม่ของ เนื้องอก เป็นต้น

Field design หรือ volume ที่จะให้ในเบื้องต้น จะต้องคลุมได้ทั้งตัวเนื้องอกและต่อมน้ำเหลืองในบริเวณ ใกล้เคียง แต่ที่ใช้กันมีแบบทั้งที่ครอบคลุมบริเวณเนื้องอก, ทั้งอุ้งเชิงกราน, อุ้งเชิงกรานส่วนหลังหรือแม้แต่ครอบคลุม ไปถึงต่อมน้ำเหลืองบริเวณ paraaortic ระดับ L2 (ซึ่ง จะมีผลต่อลำไส้เล็กมากขึ้น)

Techniques ทำนองหนทางหรือคือว่า กระเพาะ ปัสสาวะเต็มหรือไม่ การใช้ AP/PA four-field technique, high-energy photons, computerized dosimetry มาช่วยในการวางแผนการรักษา

### การฉายรังสีก่อนผ่าตัด

ข้อดีของการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด

\*ลดโอกาสที่จะมีมะเร็งเหลืออยู่ในอุ้งเชิงกราน บริเวณที่ติดกับเนื้องอกหลังการผ่าตัด

\*การตอบสนองต่อรังสีดีกว่าเนื่องจาก ไม่มี ปัญหาเรื่องภาวะการขาดเลือดของเนื้อเยื่อจากการผ่าตัด

\*ขอบเขตของการฉายแสงน้อยกว่ากรณีของการฉายรังสีหลังการผ่าตัด เช่น ถ้าทำ AP resection ก่อน ก็จำเป็นต้องฉายแสงตามหลังให้ครอบคลุมบริเวณ ที่ผ่าตัดไว้

\*ลดโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อลำไส้เล็ก เมื่อเทียบกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด (การผ่าตัดจะทำให้มีพังพืดและเกิดการติดของลำไส้ในอุ้งเชิงกราน)

\*อาจจะสามารถเปลี่ยนเนื้องอกที่ตัดไม่ได้ (un-resectable) เป็นตัดได้ (resectable) ได้ หรือแม้แต่ สามารถทำ sphincter-saving procedure ในผู้ป่วย บางราย

\*การฉายรังสีหลังผ่าตัด จำเป็นจะต้องรอให้ ผู้ป่วยมีการฟื้นฟูสภาพเป็นระยะเวลาหนึ่งก่อน ซึ่งก็คือ โอกาสให้เซลล์เนื้องอกที่เหลืออยู่สามารถมีการเพิ่มจำนวน ขึ้นมาใหม่ได้ และถ้าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด หรือมีสภาพทั่วไปที่ไม่ดี ก็จะไม่สามารถฉายรังสีได้

\*ในกรณีที่เกรงกันว่า จะมีการใช้การฉายรังสี ให้กับผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอย่างไม่เหมาะสม เช่น ผู้ป่วย ระยะที่ 1 ซึ่งมีโอกาสกลับเป็นซ้ำต่ำ หรือระยะที่ 4 ซึ่งมีการแพร่กระจายไปทั่วร่างกายแล้ว ก็มีผู้คัดค้านว่า การ ประเมินผู้ป่วยทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางรังสีต่างๆ รวมทั้งการใช้ transrectal ultrasonography ในปัจจุบัน สามารถแยกผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวออกมาได้เป็นอย่างดี<sup>(9,9)</sup>

\*การฉายรังสีในปริมาณสูงเป็นเวลาสั้นๆ ก่อน การผ่าตัด (short-course intensive preoperative radiotherapy) แล้วตามด้วยการผ่าตัดภายในเวลาอันสั้น อาจจะไม่ได้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง staging ทางพยาธิ สภาพอย่างที่เคยกล่าวกัน<sup>(10)</sup>

### การวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการฉายรังสี ก่อนผ่าตัด

Nonrandomized trial ที่ใช้การฉายรังสีก่อน ผ่าตัดมีเป็นจำนวนมาก ส่วนใหญ่พบว่าสามารถ down-stage ต่อมน้ำเหลืองในเชิงกราน ตัวเนื้องอกเองพบมี pathologic complete response rate ในประมาณ 5-10% อัตราการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิมก็ลดลง เหลือประมาณ 5-20% และมีบางการศึกษาที่พบว่า มี อัตราการรอดชีวิตมากขึ้นด้วย

### Low dose irradiation<sup>(11,12)</sup>

การฉายรังสีในขนาดที่เรียกว่า "low dose" คือ การใช้ total dose น้อยกว่าประมาณ 3,000 cGy เช่น 500 cGy ใน 1 fraction จนถึง 2,500 cGy ใน 5-10 fractions เท่าที่ผ่านมา ส่วนใหญ่จะไม่พบว่าให้ผลดีไป กว่า การผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กล่าวคือ ไม่ได้ประโยชน์ เลยในแง่อัตราการรอดชีวิตส่วนผลที่ได้จากการควบคุม มะเร็งไว้เฉพาะที่ก็น้อยเกินกว่าจะแนะนำให้เป็นการรักษา ร่วมสำหรับผู้ป่วยทุกราย (ตารางที่ 4)

#### ตารางที่ 4. ผลการรักษาด้วย Low-Dose Preoperative Radiation

Randomized	Dose(cGy)	5-yr survival(%)	
		RT	Surgery
Rider	500	39	35
MRC	500	42	38
	2000	40	38
MSKCC	2000	52	59
VASAG I	2500	40	32
VASAG II	3150	35	35
Stockholm Trial	2500	45	45

Medical Research Council = MRC

Memorial Sloan Kettering Cancer Center = MSKCC

Veteran's Administration Surgical Adjuvant Group = VASAG

#### Moderate dose irradiation<sup>(10,13-15)</sup>

การฉายรังสีในขนาด 3,000-4,000 cGy ก่อนผ่าตัด อาจจะเรียกได้ว่าเป็นวิธีการที่ใช้กันบ่อยที่สุด และมีการศึกษาเปรียบเทียบมากพอ (Randomized trial ใหญ่ๆ) ที่เกี่ยวกับเรื่องนี้ก็มีมาแล้วอย่างน้อย 7 แห่ง ครอบคลุมจำนวนผู้ป่วยมากกว่า 3,000 คน) ที่ทำให้เชื่อได้ว่ามีประโยชน์ คือ มีการควบคุมมะเร็งไว้เฉพาะที่ ที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว แต่สำหรับการลดการเป็นซ้ำนอกอวัยวะเชิงกรานหรืออัตราการรอดชีวิตโดยรวมก็เป็นที่รู้กันว่าได้ผลไม่ค่อยดีนัก

ในทางตรงข้าม ก็มีผลการศึกษาจากบางสถาบันซึ่งไม่สนับสนุนประโยชน์ของการใช้การฉายรังสีก่อนผ่าตัด อาทิเช่น randomized trial โดย Veterans Administration Surgical Oncology Group (VASOG II) ในปี 1986 พบว่าการฉายรังสีในขนาด 3,150 cGy 18 fractions ครอบคลุมเชิงกรานไปถึง L2 มีทั้ง การเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม และอัตราการรอดชีวิตเท่าๆ กันกับการผ่าตัดอย่างเดียว<sup>(16)</sup> (ตารางที่ 5)

(ตาราง) Randomized trial ในช่วงนั้นเกือบทั้งหมดจะใช้รังสีในขนาด low หรือ moderate (<40 Gy) อีกไม่ถึง 4 สัปดาห์ต่อมา ก็นำผู้ป่วยไปผ่าตัด (ซึ่งอาจจะไม่นานพอที่จะมี maximal downstaging และ recovery of normal tissue) นอกจากนี้ radiation technique ก็ไม่เหมาะสมอันอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้พบมีภาวะแทรกซ้อนสูง เช่น ใช้ AP/PA technique แทนที่จะเป็น multiple field technique, superior border ขึ้นไปถึง L2 เป็นต้น

#### High dose radiotherapy<sup>(11,17-19)</sup>

เนื่องจากการใช้ปริมาณรังสีทั้งหมดมากกว่า 4,000 cGy ขึ้นไป (หรือ fractional dose มากกว่า 180-250 cGy) ในทางทฤษฎีแล้ว จะสามารถลดขนาดของเนื้องอกและกำจัดเซลล์มะเร็งที่มองไม่เห็นซึ่งอยู่ในทางเดินน้ำเหลืองในอวัยวะเชิงกรานสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่ลึกในเชิงกรานส่วนล่างและการผ่าตัดเข้าไม่ถึง จนบางครั้งอาจจะสามารถทำ sphincter-saving surgery ได้แม้จะมีขอบเขตที่ปลอดภัยทางด้านข้างและด้าน

ตารางที่ 5. รวบรวมผลการรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนผ่าตัดที่ผ่านมาในอดีต

Study	Year	No. of Patients	Total Dose (cGy)	Fraction Size (cGy)	Results
Toronto	1977	125	500	500	Improved survival in Dukes' C
MRC	1982	824	500	500	No benefit
	1984	824	2000	200	No benefit
Menorial	1980	347	2000	200	No benefit
VASAG I	1975	700	2000	200	No benefit
VASAG II	1986	262	3150	175	No benefit
Mainz	1984	175	3450	230	Reduced cancer deaths
New Haven	1975	31	4500	189	Improved survival
Stockholm	1987	373	2500	500	Reduced local recurrence
EORTC II	1988	446	3450	230	Reduced local recurrence
Leningrad	1975	242	3000(alternate days)	600	Reduced local recurrence
Kiev	1976	500	3000	500	Reduced local recurrence Improved survival
Moscow	1975	154	2500	500	Reduced local recurrence Improved survival
San Paulo	1989	68	4000	200	Reduced local recurrence Improved survival
North West	1989	186	2000	500	Reduced local recurrence

ปลายน้อยๆ จนเป็นความหวังว่าจะทำให้มีการควบคุม มะเร็งไว้เฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นกว่าการใช้ moderate-dose radiotherapy

ด้วยเหตุผลข้างต้น การวิจัยทางคลินิกในเวลา ต่อมา โดยเฉพาะที่ทำได้ในสถาบันใหญ่ๆ จึงหันมาใช้ ขนาดรังสีที่มากขึ้น ซึ่งทั้ง nonrandomized และ randomized trial ที่เคยรายงานผลการศึกษาในเรื่องนี้ ส่วนใหญ่ใช้รังสีขนาด 40-60 Gy กับผู้ป่วยที่มีมะเร็ง ลุกลามมากในอุ้งเชิงกราน คือมีการกระจายออกนอก เรคตัม มีการติดกับอวัยวะข้างเคียง หรือมีการแพร่ กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้ว และพบว่าสามารถลด การเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม เหลือไม่ถึง 20% แม้ ว่าอัตราการรอดชีวิตจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม (ตารางที่ 6)

ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรมภายหลังการฉาย รังสี<sup>(12,17-20)</sup>

อุปสรรคสำคัญต่อการใช้การฉายรังสีก่อนผ่าตัด คงหนีไม่พ้น ความกลัวต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากการ ฉายรังสีนั่นเอง ปัญหาสำคัญที่เกี่ยวข้องกับทางศัลย- กรรมมากที่สุด ก็คือ การรั่วที่รอยต่อ (anastomotic leakage) ถัดไปได้แก่ wound infection, wound disruption ความสนใจในเรื่องนี้มีมานานกว่า 20 ปี และรายงานส่วนใหญ่พบว่ากรณีที่ทำการผ่าตัดอย่างเดียว อัตราการรั่วตรงรอยต่อก็พบได้ถึง 30% อยู่แล้ว ถ้าทำ colorectal anastomosis ภายหลังการฉายรังสีใน equivalent dose น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 Gy นั้น ถือ ได้ว่าค่อนข้างปลอดภัยไม่พบว่าอัตราการรั่วตรงรอยต่อมี มากกว่าการผ่าตัดโดยไม่ได้ฉายรังสี ทั้งยังพบว่า การทำ

ตารางที่ 6. ผลการรักษาด้วย High-Dose Preoperative Radiation

Study	No of Patient	Dose(Gy)	Local Recurrence (%)		5-yr Survival (%)	
			RT	Surgery	RT	Surgery
<b>Nonrandomized</b>						
Mendenhall	71	3-4.5	8	-	71	41
Fortier	60	4.5	16	40	52	48
Stevens	57	5.6	0	-	53	38
Kodner	112	4.5	22	-	86	-
Mohiuddin	220	4.5-7	15	-	72	-
<b>Randomized</b>						
Kligerman	33	4.5	-	-	41	25
EORTC	466	3-4.5	15	35	69	59

routine protective colostomy ก็ไม่ได้ช่วยอัตราการร่วมตรรกซ้อนน้อยลงแต่อย่างใด

ดังนั้น การที่จะระบุว่าการฉายรังสีก่อนผ่าตัดทำให้อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงขึ้น คงไม่ถูกต้องนัก น่าจะมีปัจจัยอื่นๆ ประกอบด้วย โดยจะต้องเข้าใจก่อนว่า ผลเสียที่เกิดจากการฉายรังสีนั้น จะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับผลรวมระหว่างปัจจัยต่าง เช่น ขอบเขตการฉายรังสี, ระยะเวลาในการฉายรังสี, ขนาดของรังสีในแต่ละครั้ง, ชนิดของ radiation energy, ปริมาณรังสีทั้งหมดที่ใช้, เทคนิคการฉาย เป็นต้น ผู้ป่วยที่ใช้ปริมาณรังสีรวมมากๆ ขอบเขตการฉายกว้างและคลุมลำไส้เล็ก ใช้ AP/PA technique ใช้ orthovoltage หรือ low-energy megavoltage radiation หรือมีโรคอื่นๆ ด้วยเช่น การติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน, ความดันโลหิตสูง, โรคอ้วน, การผ่าตัดบริเวณอุ้งเชิงกรานในอดีต ก็ย่อมจะต้องมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ มากกว่า

**การฉายรังสีหลังผ่าตัด**

ข้อดีของการฉายรังสีหลังผ่าตัด

\*ได้ histopathologic staging จากการผ่าตัด

ทำให้สามารถตัดผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นจะได้รับรังสีรักษาร่วมผ่าตัดออก เช่น ผู้ป่วยระยะที่ 1 ซึ่งมีโอกาสน้อยที่จะมีการกลับเป็นซ้ำ (พบได้ประมาณ 22-37%) หรือผู้ป่วยระยะที่ 4 ซึ่งมีการกระจายสู่วัยวะอื่นแล้ว (พบได้ประมาณ 8-14%) รวมๆ แล้ว 30-50%

\*ได้ข้อมูลเกี่ยวกับขอบเขตของเนื้องอกมากขึ้นจากการผ่าตัด การเลือกวิธีการรักษาต่อไปจึงเหมาะสมมากขึ้น เช่น สามารถวาง metallic clips ในขณะที่ผ่าตัดสำหรับฉายรังสีต่อไป การฉายรังสีก็สามารถปรับไปตามขอบเขตของโรค

\*การทราบระยะของโรคที่ถูกต้องยังทำให้การเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยการรักษาวิธีต่างๆ เป็นไปอย่างถูกต้อง

**การวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการฉายรังสีหลังผ่าตัด<sup>(16)</sup>**

ประโยชน์ของการฉายรังสีหลังผ่าตัดพบได้จาก nonrandomized studies โดยสถาบันต่างๆ อาทิเช่น จาก Massachusetts General Hospital (MGH) ในปี 1981 และ 1985,<sup>(21)</sup> จาก Mayo clinic ในปี



1989, โดย Vigliotti A et al ในปี 1987 เป็นต้น ซึ่งต่างก็ได้ข้อสรุปว่า การฉายรังสีหลังผ่าตัดสามารถลด อัตราการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม ได้มากกว่าการ ผ่าตัดอย่างเดียว

ในส่วนของการ randomized trials ที่เชื่อถือได้ก็มี อย่างน้อย 4 แห่งที่ดำเนินการโดย cooperative groups

เช่น NSABP, NCCTG, GITSG แต่มีเพียง 2 แห่ง คือ NSABP protocol R-01<sup>(22)</sup> และ GITTSG ที่ ทำ randomized study โดยมีการผ่าตัดอย่างเดียวเป็น กลุ่มควบคุม นอกเหนือไปจากนี้ randomized trials ต่างๆ มักจะมีการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยและไม่มีการ ผ่าตัดเป็นกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 7. ผลการรักษาโดยการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีหลังผ่าตัด สำหรับผู้ป่วย stage B2 and C

Study	Total dose(Gy)	Local recurrence (%)		5-yr survival (%)	
		Surgery	Surg+RT	Surgery	Surg+RT
Cooperative group studies					
NSABP (R-01)	46-47	25*	16*	43	41
GITSG (G1-7175)	40-48	24	20	47	58
Odense University	45-50	6	6	-	-
	split	9	6	67(2yr)	82(2yr)
Single institution studies					
TJUH				11*	78*
MD ANDERSON	1978	25*	9*	no difference	
MGH	1981	48*	8*	39	57
MGH	1985	45-50	39*	9*	
Vigliotti 1987			14		55

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

GITSG: Gastrointestinal Tumor Group Study.

MGH: Massachusetts General Hospital.

TJUH : Thomas Jefferson University Hospital.

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

การฉายรังสีหลังผ่าตัดที่มีการศึกษากันมา มัก จะใช้ปริมาณรังสีรวมในช่วงประมาณ 40-60 Gy แต่ จริงๆ แล้วยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาไปข้างหน้าที่มา ช่วยทำให้สามารถกำหนดขนาดของรังสีที่เหมาะสม จะ มีบ้างก็เป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาย้อนหลังเช่นที่ศึกษา

โดย Brizel HE และ Tepperman BS พบว่าการเป็น ซ้ำในอุ้งเชิงกรานจะมีเพียง 10% ถ้าใช้ขนาดรังสีมากกว่า 4,500 cGy และเท่ากับ 50% ถ้าใช้ขนาดรังสีน้อยกว่า 4,500 cGy<sup>(23)</sup>

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาแบบ nonrandomized studies จากสถาบันต่างๆ ที่ผ่านมา มักจะมีการควบคุมมะเร็งไวเฉพาะที่ดีกว่า randomized studies จาก cooperative national studies แม้แต่ในส่วนของอัตราการรอดชีวิต ก็มีผู้ที่เคยรายงานไว้บ้าง<sup>(24,25)</sup> สาเหตุตรงนี้อาจจะเกิดจาก 1) การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาที่เฉพาะเจาะจงกว่าในสถาบันต่างๆ ผลที่ได้จึงอาจไม่ได้เป็นผลมาจากวิธีการรักษาก็ได้ หรือ 2) การเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิมที่ว่านั้น พูดถึง “first site failure” หรือ “cumulative failure” เพราะพบว่า ในขณะที่ nonrandomized trials มักจะรายงานความล้มเหลวในการรักษาเป็น cumulative failure Randomized trials กลับรายงานเป็น “first site failure”

### ข้อเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีก่อนหรือหลังการผ่าตัด<sup>(26,27)</sup>

ข้อสงสัยว่า การฉายรังสีก่อนหรือหลังผ่าตัดจะให้ประโยชน์มากกว่ากัน เป็นคำถามที่มีมาจนถึงปัจจุบัน แต่การเปรียบเทียบระหว่างการรักษา 2 วิธีนี้ กลับมีข้อจำกัดอันเนื่องจากการเปรียบเทียบระยะของโรค (stage) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแตกต่างกัน กล่าวคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีก่อนผ่าตัด อาจมี downstaging ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก่อน จะได้ surgical staging และอาจทำให้มีผู้ป่วยบางคนไม่ได้รับการฉายรังสีหลังผ่าตัดต่อ ดังนั้น การจะเปรียบเทียบผลการรักษาและสรุปให้ได้ว่าการฉายรังสีแบบใดดีกว่ากันจึงเป็นไปได้

### *Comparison between Preoperative and Postoperative Radiotherapy*

preoperative radiotherapy	Postoperative radiotherapy
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Better tumor response to irradiation.</li> <li>- Lower risk of injury to small bowel.</li> <li>- Proper dose may turn an unresectable into a resectable lesion. histopathologic staging.</li> <li>- Shincter-saving procedure can be possible.</li> <li>- Proper clinical assessment and imaging techniques can make a satisfactory staging.</li> <li>- Short-course intensive preoperative radiotherapy with immediate surgery may not significantly change histopathologic staging.</li> <li>- The only contraindication are complicated tumor and 2) patient with postoperative 2) the very elderly, extremely frail patients.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stage I+IV patients can be excluded from an unnecessary adjuvant irradiation by accurate</li> <li>- More information about the tumor extent makes proper further clinical management e.g. intraoperative placement of metallic clips, accurate volume of radiation according to the tumor extent.</li> <li>- Accurate staging allows good comparison between and treatment 1) tumors regimens.</li> <li>- The only contraindications are 1) unresectable by bowel obstruction or fistula and complications or in poor general condition</li> </ul>

### การฉายรังสีทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด (“Sandwich technique”)

วิธีการนี้เกิดขึ้นด้วยความหวังว่า จะสามารถนำเอาข้อดีของทั้งการฉายรังสีก่อนและหลังผ่าตัด มาทำให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้วิธีใดวิธีหนึ่ง รายงานในเรื่องนี้มีทั้งที่ไม่ได้ผลดีเลย เช่น จาก randomized study ของ Sause WT et al ตาม protocol RTOG 81-15 ECOG

83-23 ในปี 1990 และที่ได้ผลดีมาก เช่น จาก Thomas Jefferson University Hospital ค.ศ. 1985<sup>(28)</sup> และ 1994,<sup>(12,29)</sup> Botti C et al ที่ Italy ในปี 1994<sup>(30)</sup>

โดยรวมๆ แล้ว การฉายรังสีแบบนี้ยังไม่เป็นที่ยอมรับหรือนำไปใช้อย่างแพร่หลาย โดยศัลยแพทย์ทั่วไป แต่ก็มีความโน้มที่นำจะดีกว่าการฉายรังสีก่อนหรือหลังผ่าตัดอย่างเดียว และยังคงต้องการประเมินอีกระยะหนึ่ง

### บทบาทในขนาดของ Adjuvant radlotherapy

ตั้งแต่ปี 1980 ที่ Miles WE เสนอวิธีการผ่าตัดมะเร็งของเรคตัม ที่เรียก "Abdominoperineal resection" การผ่าตัดแบบนี้ก็กลายเป็นมาตรฐานเรื่อยมา อย่างไรก็ตาม ความพยายามของศัลยแพทย์บางกลุ่มในปัจจุบันกำลังเปลี่ยนแปลงวิธีการบางประการเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตจากการทำ AP resection มาเป็นวิธีการผ่าตัดที่อนุรักษ์กว่า ซึ่งจะต้องอาศัยการฉายรังสีเพื่อเพิ่มการควบคุมมะเร็งไว้เฉพาะที่ แต่วิธีการเหล่านั้นก็ดูว่ายังเป็นของใหม่ กำลังอยู่ระหว่างการศึกษากันมากใน phase I-II<sup>(20,31-33)</sup> และอาจกลายเป็นมาตรฐานใหม่ในอนาคตสำหรับการผ่าตัดมะเร็งของเรคตัมในระยะแรกก็ได้

### ตารางที่ 8. Criteria for local excision of rectal carcinoma.

- 
- Tumor is not amenable to low anterior resection.
  - Tumor is well or moderately differentiated and does not have a mucinous component.
  - Tumor is freely mobile on palpation.
  - No perirectal lymph nodes are palpable.
  - Tumor is ideally posterior or posterolateral.
  - Tumor ideally involves no more than 35% to 40% of circumference of bowel.
- 

### ตารางที่ 9. Unfavorable histologic criteria in local excision of rectal carcinoma.

- 
- Poorly differentiated
  - Mucinous component
  - Tumor present at peripheral margin
  - Tumor penetration beyond muscularis propria
  - Vascular or lymphatic invasion
  - Lymph node involvement
- 

### บทสรุปสำหรับ Adjuvant radiotherapy

โดยสรุปแล้ว ในปัจจุบันส่วนใหญ่เชื่อว่าการฉายรังสีก่อนผ่าตัดในขนาดที่เหมาะสม สามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิมได้ โดยมีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างน้อย และแม้ว่าจะยังไม่มีแบบแผนการรักษาที่เป็นสากล โดยทั่วไปจะแนะนำว่าปริมาณรังสีรวมที่ใช้ต้องค่อนข้างสูง หรือที่เรียก "moderate dose radiotherapy" โดยแบ่งให้แบบ "conventional fractionation" (2 Gy/day, 5 times/week) ตัวอย่างเช่น อาจจะให้ 2,500 cGy 5-10 fractions ในเวลา 1 สัปดาห์ หรือ 3,450 cGy 15 fractions ในเวลา 3 สัปดาห์ เป็นต้น ในขณะที่เดียวกันการฉายรังสีก่อนผ่าตัดในลักษณะนี้ ก็สรุปไม่ได้ว่าสามารถเพิ่ม disease-free หรือ overall survival

ส่วน high dose preoperative radiotherapy ยังไม่อาจเชื่อได้ว่าสามารถทำให้อัตราการรอดชีวิตมากขึ้น แม้ว่าจะมีแนวโน้มเป็นอย่างนั้น การควบคุมมะเร็งไว้เฉพาะที่ที่ได้ก็อาจจะไม่แตกต่างจากการใช้ moderate dose ทั้งยังต้องเสี่ยงกับภาวะแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้น จึงเป็นเหตุให้ single adjuvant high-dose radiotherapy ไม่มีการใช้อย่างแพร่หลาย และมีความสนใจเรื่องนี้ลดลง

สำหรับการฉายรังสีหลังผ่าตัดก็มีประโยชน์ในลักษณะเดียวกับการฉายรังสีก่อนผ่าตัด กล่าวคือสามารถลดการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม ได้โดยไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตหรือลดการเป็นซ้ำนอกอุ้งเชิงกราน ถ้าใช้ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงคือ modified Astler-Coller B2-B3 และ C1-C3

การจะเลือกกระหว่างการฉายรังสีก่อนหรือหลังผ่าตัด จะต้องพิจารณาถึงข้อได้เปรียบเสียเปรียบดังได้กล่าวแล้วข้างต้น และคงจะบอกไม่ได้ว่า ประการใดเหนือกว่ากันอย่างแน่นอน

ทางเลือกอีกทางหนึ่งสำหรับการฉายรังสี ก็คือ Sandwich technique ซึ่งมีใช้มากอยู่ในบางสถาบันเท่านั้น แม้ว่าผลการศึกษาที่ผ่านมาจะพบว่า ได้ประโยชน์ในเรื่องของอัตราการรอดชีวิตด้วยก็ตาม แต่เนื่องจากผลที่

ดีกว่าจากการใช้แนวทางการรักษาแบบใหม่ๆ อย่างการรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัด, biochemical modulation ทำให้การฉายรังสีวิธีนี้ได้รับความสนใจน้อยลงไป

### Adjuvant chemotherapy<sup>(13,34)</sup>

ด้วยเหตุที่การฉายรังสีไม่สามารถจะเป็นการรักษาพร้อมเพียงอย่างเดียวที่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเรื่องของการกลับเป็นซ้ำนอกอุ้งเชิงกราน การแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น และอัตราการรอดชีวิต ความสนใจในปัจจุบันจึงหันมาสู่วิธีการรักษาแบบอื่นๆ ที่จะช่วยในการป้องกันการแพร่กระจายของโรค โดยการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

ยาที่สำคัญที่สุดและใช้กันมาถึงปัจจุบันกว่า 30 ปี ได้แก่ Fluorouracil (5-FU) และโดยทางทฤษฎีแล้วการให้ยาเคมีบำบัดโดยเร็วที่สุดหลังตัดเนื้องอกออกน่าจะเป็นสิ่งที่ดีที่สุด ด้วยเหตุผลต่างๆ เช่นการแพร่กระจายชนิดที่ยังมองไม่เห็น มี cell cycle time สั้นกว่า มี growth fraction มากกว่า และมีโอกาสเกิดการดื้อยาน้อยกว่า เพื่อที่จะให้ได้ผลดีที่สุด การใช้ 5-FU ในช่วงแรกจึงมักจะให้แบบ bolus ในช่วงหลังผ่าตัดทันที แต่ผลก็คือมีภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ทำให้มีการศึกษาถึงผลของ 5-FU โดยสถาบันต่างๆ และพบว่าการให้ยาหลังผ่าตัดไประยะหนึ่งแล้วไม่ได้แตกต่างไปจากการให้ยาทันทีหลังผ่าตัด

ถ้านับรวมผู้ป่วยที่ผ่านการศึกษาวิจัยมาแล้วมากกว่า 3,000 คน ในช่วงเวลา 19 ปี ปรากฏว่า 5-FU ที่ฉีดแบบ bolus ไม่ค่อยได้ผลดีนัก อีกทั้งยังพบว่าในกรณี advanced colorectal cancer การใช้ 5-FU เพียงลำพังก็ได้ objective remission rate แบบชั่วคราวเพียง 15-20% ดังนั้น บทบาทของการใช้ bolus 5-FU เป็นการรักษาร่วมเพียงอย่างเดียวสำหรับมะเร็งของเรคตัม จึงได้รับความนิยมน้อยลงเรื่อยๆ

5-FU เป็นยาที่มีเวลาครึ่งชีวิตสั้นมากประมาณ 11 นาทีและมีผลต่อเซลล์ที่ S phase เป็นหลัก จึงมีความเป็นไปได้ว่า การฉีดยาแบบ bolus คงจะได้ผลกับเซลล์

บางกลุ่มเท่านั้น วิธีที่ดีกว่าจึงน่าจะเป็นการฉีดแบบที่นิยมกันมากในปัจจุบัน คือ แบบ “continuous infusion”

เมื่อเปรียบเทียบกับ “conventional” bolus 5-FU ขนาดประมาณ 300 mg/m<sup>2</sup>/day แบบทุกวันนาน 5 วัน หรือแบบทุกสัปดาห์ นาน 5 สัปดาห์ ทั้ง randomized และ nonrandomized trials ต่างๆ ล้วนสนับสนุนว่า การให้ 5-FU แบบต่อเนื่องทางเส้นโลหิตมีอัตราการตอบสนอง ที่มากกว่า (ประมาณ 20-40%) มี maximum tolerated dose มากกว่า (อาจจะถึง 2.6 g/m<sup>2</sup>) ผลข้างเคียงก็น้อยกว่า (เช่น mucositis; ไม่พบการกดไขกระดูกเลย)<sup>(35)</sup> ในปัจจุบัน จึงเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า 5-FU ที่ให้แบบต่อเนื่องทางเส้นโลหิตได้ผลดีและมี therapeutic ratio ที่ดีกว่าการให้แบบ bolus

แม้ว่าความหวังในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดจะเป็นที่สนใจกันมาก แต่ด้วยประสิทธิภาพที่ไม่ดีพอของ 5-FU เพียงลำพัง ยาเคมีบำบัดที่หวังจะให้เป็นการรักษาร่วมจึงมีการเปลี่ยนแปลงเพื่อผลที่ดีกว่า โดย:-

1) Combined chemotherapy - มีการใช้ยาเคมีบำบัดอื่นๆ ร่วมไปกับ 5-FU อย่างแพร่หลาย อาทิ เช่น methyl CCNU, vincristine เป็นต้น

2) Combination of radiation and chemotherapy - เนื่องจากเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปแล้วว่าการฉายรังสีมีประโยชน์จริงสำหรับผู้ป่วยมะเร็งของเรคตัม โดยมีสถาบันใหญ่ๆ ที่ศึกษาเรื่องเหล่านี้มาแล้วจำนวนมาก เช่น GITSG 7175, NCCTG 79475 และ NSABP trials เป็นต้น นอกจากนี้ 5-FU เองก็เป็น “radiosensitizer” คือสามารถเพิ่มเสริมฤทธิ์การรักษาเฉพาะที่ของรังสีรักษา Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG 7175)

ในช่วงปี 1975-1985 ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งของเรคตัม Dukes' B หรือ C โดยสุ่มผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ผ่าตัดอย่างเดียว ฉายแสงหลังการผ่าตัด ให้ยาเคมี

ตารางที่ 10. Design of Trials of Postoperative Adjuvant Treatment.

Trial	Treatment Regimen	Radiation Total Dose (Gy)	Chemotherapy Agents	Chemotherapy Sequence	Interval from Surgery to Adjuvant Treatment (days)
GITSG-7175	S alone	-	-	-	-
	XRT	40 or 48	-	-	60
	CT	-	5-FU,mCCNU	-	60
	XRT+CT	40 or 44	5-FU,mCCNU	C,PT	60
Mayo/NCCTG-794751	XRT	50.4	-	-	21-70
	XRT+CT	50.4	5-FU,mCCNU	PR,C,PT	21-70
NSABP-R01	S alone	-	-	-	-
	XRT	46-47	-	-	<75
	CT	-	5-FU,mCCNU,V CR	-	21-42
BCOG-4276	XRT	45 or 51	-	-	-
	XRT+CT	45 or 51	5-FU,mCCNU	PT	-
	CT	-	5-FU,mCCNU	-	-
GITSG-7180	XRT-CT	43.2	5-FU	C,PT	-
	XRT+CT	43.2	5-FU,mCCNU	C,PT	-

S = Surgery  
5-FU = Fluorouracil  
mCCNU = MethylCCNU  
XRT = Radiotherapy  
VC = Vincristine  
PT = Postoperative radiotherapy  
CT,C = Chemotherapy  
PR = Preoperative radiotherapy

บำบัดหลังการผ่าตัด หรือการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงหลังการผ่าตัด โดยใช้ 5-FU และการฉายแสง (4,000-4,400 cGy) ตามด้วย 5-FU ร่วมกับ semustine ซึ่งให้นานถึง 18 เดือน พบว่าทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับการรักษาเสริมมีระยะการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ, disease-free survival และ 5-yr survival ดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.009 และ 0.005) และเพิ่มระยะที่ไม่มีโรค (disease-free survival) เมื่อเทียบกับการฉาย

แสงอย่างเดียว แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ (p=0.06) อุบัติการณ์ของการเป็นซ้ำเฉพาะลดลง เมื่อได้รับการฉายแสงหลังการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว (p=0.08) และเมื่อให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีพบอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เพียง 11% ในขณะที่ถ้าฉายแสงหลังผ่าตัดอย่างเดียวมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 20% การให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวหลังการผ่าตัดพบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงถึง 27% การให้ยาเคมีบำบัดหรือให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงหลังผ่าตัดลดการแพร่กระจายของโรค (distant metastasis) ได้ดีกว่าการผ่าตัดหรือ

การผ่าตัดตามด้วยการฉายแสง กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงหรือยาเคมีบำบัดอย่างเดียวมีการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยทำให้เพิ่มผลข้างเคียงมากขึ้นด้วย เช่น การกดไขกระดูก, ลำไส้อักเสบ, ท้องเสีย (แต่มีภาวะแทรกซ้อนระยะหลังเท่ากับ 5% ไม่แตกต่างจากกลุ่มอื่น และทำให้เสียชีวิต 2%) มีการเบี่ยงเบนจากการรักษาถึง 39% ต้องยุติการศึกษาก่อนกำหนด กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงมีผลข้างเคียง 35% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงอย่างเดียวมีผลข้างเคียง 16% ทำให้การให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันนี้ไม่ได้รับความนิยมเท่าที่ควร และเกิดความสงสัยว่า 1) การให้ยาพร้อมด้วยจะมีประโยชน์จริงหรือไม่ แทนที่จะฉายรังสีอย่างเดียวและมีการเบี่ยงเบนจากการรักษาน้อยกว่า เพียงแต่เพิ่มปริมาณรังสีรวม 2) การให้ semustine นานถึง 16 เดือนมีประโยชน์จริงหรือไม่<sup>(14)</sup> Mayo-North Central Cancer Treatment Group (NCCTG 794751)

ระหว่างปี 1979-1986 มีการเปรียบเทียบการรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัด (5-FU ร่วมกับ semustine และการฉายรังสี) กับการฉายรังสีหลังผ่าตัด (4,500-5040 cGy) ในผู้ป่วย Dukes' B2 และ C จำนวน 204 คนที่ติดตามนานถึง 7 ปี โดยที่ปริมาณแสงรังสีรักษาที่ให้มากกว่าการศึกษา GITSG 7175 พบมีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่, การแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น, อัตราตายจากมะเร็งและอัตราตายโดยรวมน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการเป็นซ้ำเฉพาะที่ลดลงจาก 25% เป็น 13.5% ( $p=0.04$ ) อัตราการแพร่กระจายของโรคลดลงจาก 46% เป็น 29% ( $p=0.01$ ) disease free survival ที่ 5 ปี เป็น 59% ในกลุ่มได้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงในกลุ่มฉายแสงอย่างเดียว 37% ( $p=0.002$ ) อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปี เพิ่มขึ้นจาก 48% เป็น 58% ( $p=0.025$ ) สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัด พบมีผลข้างเคียงทางโลหิตและทางเดินอาหารมากกว่ากลุ่มอื่น ปฏิบัติการระยะหลังที่

รุนแรงเท่ากับ 6.7% พอๆ กันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และทำให้เสียชีวิต 2%<sup>(36)</sup>

### National Surgical Adjuvant Bowel Project (NSABP R-01)

randomized trial นี้ ถือเป็นการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีหลังผ่าตัดที่ใหญ่ที่สุดในช่วงปี 1977-1986 มีการติดตามผู้ป่วยนานกว่า 5 ปี เปรียบเทียบผู้ป่วย 528 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงหลังการผ่าตัด 47 cGy 26 ครั้ง และกลุ่มที่สามได้รับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด ไม่มีการเปรียบเทียบกับการรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัด กลุ่มที่ได้รับการฉายแสงหลังการผ่าตัดสามารถเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะได้ โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.06$ )และไม่เพิ่ม disease free survival และอัตราการรอดชีวิต เมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว ในส่วนของยาเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วย 5-FU ร่วมกับ methyICCNu และ vincristine ให้ disease-free survival ( $p=0.006$ ) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม ( $p=0.05$ ) ที่ดีกว่า<sup>(15)</sup>

### Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 4276)

รายงานในปี 1991 และไม่มีมีการผ่าตัดอย่างเดียวเป็นกลุ่มควบคุม ผลการติดตามผู้ป่วยนานเกือบ 5 ปีกลับไม่พบว่าอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นด้วยการรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัด เมื่อเทียบกับการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดอย่างเดียว แต่การให้การรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัดในการศึกษานี้ไม่ได้ฉายรังสีและให้เคมีบำบัดไปพร้อมๆ กันอย่างใน GITSG และ NCCTG trials

### Patterns of Care Study Survey

ภายหลังการรายงานผลของ randomized trials ต่างๆ ข้างต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในการใช้รักษาเสริมการผ่าตัด สำหรับมะเร็งของเรดัม เป็นที่ยอมรับกันมากกว่า การใช้ทั้งการฉายรังสีและยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มะเร็งลุกลามผ่านผนัง และ/

หรือ กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะสามารถลดการเกิดเป็นซ้ำบริเวณรอยโรคเดิม ลดการแพร่กระจายและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างที่การฉายรังสีหรือยาเคมีอย่างใดอย่างหนึ่งไม่สามารถทำได้

Patterns of Care Study (PCS) ซึ่งเป็นผล การสำรวจ รวบรวมและวิเคราะห์เกี่ยวกับการรักษา มะเร็งชนิดต่างๆ ที่พบบ่อยในสหรัฐอเมริกา ได้สรุป รวบรวม และวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษามะเร็งของ เรคตัมทั่วประเทศในช่วงปี 1988-1989 เป็นครั้งแรก<sup>(37)</sup>

#### Patient and Tumor Characteristics.

Characteristics	%
Total no	408
Age (median)	64
Sex	
male	61
female	39
Histology	
well differentiated	14
moderately differentiated	62
poorly differentiated	12
unknown	12
MAC Stage	
A	0.6
B1	4.4
B2	23.5
B3	5.1
C1	6.9
C2	30.1
C3	6.6
Unknown	22.8
Tumor location	
Sigmoid	12.5
Rectum	82.8
Unknown	4.7

#### Type of Surgical Procedure

Procedure	%
AP resection	43
Low anterior resection	43
Other bowel resection	5
Local curative procedure	8
Local excision	2.6
Endoscopic resection	3.7
Fulguration	0.2
Contact radiation	1.2

#### Scheduling of Surgery and Radiation.

Schedule	%
Preop radiation only	25
Postop radiation only	69
Preop and postop radiation	4
Radiation only	2
Preop radiation (any)	29
> 40 Gy	20
40 Gy	9
Postop radiation (any)	73

#### Radiation Treatment

Total dose (Gy)	
Pelvis (modal)	45
range	5-63.9
Boost (modal)	5.4
range	1.8-50.4
Dose/fraction (Gy)	
Modal	1.8
range	1.42-5

**Administration of Chemotherapy.**

Parameter	%
Chemotherapy given	44
Agents used	
5-FU	35
5-FU+levamisole	4
5-FU+other	13
Technique	
Bolus	15
Infusion	57
Unknown	28
Concurrent with radiation 37	
Preop chemotherapy+radiation > 40 Gy	3
Postop chemotherapy+radiation	32

ข้อมูลข้างต้นชี้ให้เห็นภาพรวมของการรักษามะเร็งเรคตัมระยะ MAC stage A+B+C ช่วงปี 1988-1989 ซึ่งผลของทั้ง nonrandomized และ randomized trial ต่างๆ เป็นที่ทราบกันทั่วไป และเป็นช่วงเวลาก่อนที่จะมี NIH consensus ดังจะได้กล่าวถึงต่อไป

**The 1990 NIH consensus development conference<sup>(34)</sup>**

ตั้งแต่ปี 1990 เป็นต้นมา ถือได้ว่าการเปลี่ยนแปลงในด้านการรักษามะเร็งของเรคตัมเป็นอย่างมาก จากผลการประชุมประกาศบทสรุปและข้อแนะนำในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ของ National Institutes of Health

- The TNM system, based on a complete pathological description, can effectively describe risk groups for recurrence and should be used in clinical trial research and clinical practice.

- Patients with colon and rectal cancer should be studied separately when defining adjuvant strategies.

- Patients with stage III colon cancer or stage II/III rectal cancer are at high risk for recurrence and warrant adjuvant therapy.

- No adjuvant therapy is recommended for stage I patients; in contrast to stage II colon cancer, we recommend adjuvant treatment of stage II rectal cancer.

- Combined postoperative chemotherapy and radiation therapy improves local control and survival in stage II and III patients and is recommended.

- At the present time, the most effective combined-modality regimen appears to be fluorouracil plus methyl-CCNU and high-dose pelvic irradiation (45 to 55 Gy), but long-term toxicity considerations of methyl-CCNU militate against using this regimen outside ongoing clinical trials.

- Current clinical trials of combined-modality therapy are designed to improve the prognosis of stage II and III patients. Entry of patients into their clinical trials is highly encouraged.

- The highest priority for future adjuvant trials in rectal cancer will be to integrate radiation therapy with newer fluorouracil-modulated regimens such as fluorouracil and levamisole, fluorouracil and leucovorin, or other combinations with demonstrated activity in advanced disease.

**ทางเลือกปัจจุบันในการให้การรักษาเสริมการผ่าตัดสำหรับโรคมะเร็งของเรคตัม**

ถึงแม้ว่าคำแนะนำจาก NIH จะนำไปถือเป็นหลักปฏิบัติได้ทั่วไปในการรักษาผู้ป่วยด้วยมะเร็งของเรคตัม แต่ก็ไม่ได้หมายความว่าการศึกษาในเรื่องนี้จะ



หยุดนิ่ง เพราะพบว่าตั้งแต่ปี 1990 เป็นต้นมา มีประเด็นหรือข้อสรุปต่างๆ ที่ NIH ประกาศไว้ ถูกค้นคว้าจนได้คำตอบ ซึ่งบางครั้งก็พบว่าตรงข้ามอย่างสิ้นเชิง ดังจะได้กล่าวต่อไป

### Combination chemotherapy

คำถามในความสนใจถัดไปในการให้ยาเคมีบำบัดก็คือ semustine (mythylCCNU) มีส่วนในการทำให้ได้ ผลการรักษาที่ดีขึ้นจริงอย่างที่รายงานจากการวิจัยต่างๆ หรือไม่ เพราะการใช้ยาตัวนี้เป็นเวลานานๆ ก็มีข้อเสียที่อันตรายมาก โดยอาจจะทำให้เกิด leukemia และทำอันตรายต่อไตได้

คำตอบเบื้องต้นในขณะนี้ได้จาก randomized trials ใหญ่ 2 แห่ง คือ GITSG 7180 และ NCCTG 86-47-51 ที่พบว่า methylCCNU ไม่ได้ให้ประโยชน์ใด ไม่ว่าจะเป็นการกลับเป็นซ้ำ, ระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำและอัตราการรอดชีวิต<sup>(39,40)</sup> และคำตอบที่กำลังจะได้รับอีกส่วนหนึ่งจะมาจาก randomized trial โดย NSABP (NSABP Ro2 study) ซึ่งมีการเปรียบเทียบระหว่างการใช้ standard MOF regimen กับการรักษาพร้อมรังสีเคมีบำบัดอื่นๆ

ดังนั้น แม้ว่าปัจจุบัน 5-FU จะยังเป็นยาหลักในการรักษาและใช้ร่วมกับยาอื่นๆ แต่ก็คงไม่มีการใช้ร่วมกับ methylCCNU นอกจากการวิจัยทางคลินิกต่างๆ อีก จะมีก็แต่สิ่งที่กำลังพูดถึงกันมากมีสุดขณะนี้คือ "Biochemical Modulation"

### Biochemical modulation

Biochemical modulation หมายถึง การเพิ่มผลทางชีวภาพต่อเซลล์มะเร็งของยาตัวหนึ่ง (cytostatic or effector agent) โดยยาอีกตัวหนึ่ง (biomodulating agent) ซึ่งตัวมันเองไม่มีหรือมีผลต่อต้านการเพิ่มจำนวนของมะเร็งน้อยมาก อาจจะโดยการเพิ่มผลการต่อต้านมะเร็งของยานั้น หรือไปเพิ่มกลไกการป้องกันตัวของผู้ป่วยต่อมะเร็ง<sup>(41)</sup>

ผลที่คาดว่าจะได้ก็คือ จะมีอัตราการตอบสนองของมะเร็งต่อยามากขึ้น ในขณะที่ผลข้างเคียง ซึ่งเป็นข้อจำกัดสำคัญในการใช้ ยาเคมีบำบัดลดลง ทำให้สามารถใช้ยาในขนาดที่มากขึ้นได้ ปัจจุบันมียาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวเมื่อใช้กับ 5-FU อยู่จำนวนหนึ่งที่มีความเป็นไปได้ในการรักษามะเร็งของเรคตัม และอยู่ในระหว่างการศึกษาใน phase II-III เป็นส่วนใหญ่ แต่ยาที่ต้องกล่าวถึงเนื่องจากได้รับการอนุมัติจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาแล้ว ก็คือ Leucovorin

ด้วยคุณสมบัติของ leucovorin (5-formyl tetrahydrofolate, citrovorum factor) ในการเป็น intracellular reduced folate ซึ่งจะไปกลายเป็น ternary complex ที่ประกอบด้วย thymidylate synthetase, reduced folate และ fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP; active metabolite ของ 5-FU) จึงทำให้ฤทธิ์ของยา 5-FU ที่เกิดจากการจับกับ thymidylate synthetase นานยิ่งขึ้น ทำให้ผลยับยั้งการสร้าง DNA ดียิ่งขึ้น และคุณสมบัติทางทฤษฎีอันนี้ก็ได้รับการยืนยันจากการวิจัยทางคลินิกว่ามีประโยชน์จริง เนื่องจากจนถึงปัจจุบันนี้มี randomized study เปรียบเทียบการใช้ยานี้ด้วยขนาดและวิธีการต่างๆ กันมาแล้วจำนวนมาก<sup>(42)</sup>

อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ leucovorin เป็นการรักษาเสริมการผ่าตัด สำหรับมะเร็งของเรคตัม นอกกระบวนของการศึกษาวิจัย เพราะผลจากการรักษามะเร็งของลำไส้ใหญ่ที่ลุกลามแล้วในขณะนี้ไม่พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมมากขึ้นการวิจัยทางคลินิกในส่วนของมะเร็งของเรคตัมเองมีน้อยและยังมีคำถามที่สรุปไม่ได้อีกหลายประการ ตัวอย่างเช่น ขนาดที่เหมาะสม กล่าวคือในขณะที่มีผลจากห้องปฏิบัติการหลายแห่งสนับสนุน high-dose leucovorin ก็เริ่มมีผู้ที่สนับสนุนการใช้ low-dose leucovorin เช่น 5-FU (300-350 mg/m<sup>2</sup>/day) ร่วมกับ low-dose LV (20 mg/m<sup>2</sup>/day)x5 วัน ให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ นานอย่างน้อย 6 เดือน เพราะเชื่อว่าได้ผลเท่ากับและมีอาการข้าง

เคียงน้อยกว่า,<sup>(43,44)</sup> การใช้ biomodulator อื่นๆ เช่น interferon, methotrexate, PALA ร่วมไปกับ 5-FU ซึ่งก็ได้ผลดี, การใช้ 5-FU ร่วมกับ levamisole, การใช้การฉายรังสีร่วมไปกับ 5-FU ร่วมกับ leucovorin, ลำดับของการให้ยา เช่น ก่อนหรือหลังผ่าตัด เป็นต้น

### Radiochemotherapy

เมื่อแรกเริ่มที่ใช้การฉายรังสีก่อนผ่าตัดและพบว่ามีความแทรกซ้อน โดยที่อัตราการรอดชีวิตไม่มากขึ้น ทำให้การวิจัยทางคลินิกในระยะนั้นหันไปใช้การฉายรังสีหลังผ่าตัดกันมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาร่วมรังสีเคมีบำบัด หรือที่เรียก “postoperative radiochemotherapy” และถ้าเป็นไปได้ การรักษาร่วมผ่าตัดที่จะดีที่สุดก็น่าจะเป็นการรักษาที่เลือกมาจากความเหมาะสมตามปัจจัยทางการแพทย์ ทางสังคม ทางจิตใจและทางเศรษฐกิจของผู้ป่วยมากที่สุด แต่ด้วยจุดด้อยของการฉายรังสีหลังผ่าตัดเองคือ ขาดโอกาสในการทำ sphincter preservation และต้องใช้ ยาเคมีบำบัดในขนาดที่น้อยลงเมื่อใช้ร่วมกันเป็นการรักษาร่วมรังสีเคมีบำบัดหลังผ่าตัด ซึ่งแม้ว่าจะได้อัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้น แต่ผลข้างเคียงก็มากด้วยเช่นกัน ตัวอย่างได้จาก GITSG trial ที่พบภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาและอื่นๆ ถึง 26% และ 35% ตามลำดับ จาก Mayo Clinic/NCCTG trial ที่พบท้องเสียถึง 41% และเม็ดเลือดขาวต่ำ 33% ในขณะที่ภาวะเป็นพิษที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ การฉายรังสีอย่างเดียวคือ ท้องเสีย มีเพียง 5% ทั้งยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถรับยาได้ครบกำหนดหรือแม้แต่ต้องออกจากการศึกษาเสียก่อน<sup>(27,28)</sup>

การรักษาร่วมรังสีเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดจึงกำลังถูกมองว่าน่าจะได้ประโยชน์มากกว่า ด้วยเหตุผลหลายๆ ประการ ทั้งทาง ชีวภาพ (ลดการแพร่กระจายมะเร็งจากการผ่าตัด และเพิ่มความไวต่อรังสี เนื่องจากเนื้อเยื่อต่างๆ ยังอยู่ในภาวะที่มี oxygenation ต่ำ), ทางกายภาพ (ไม่มีการยึดติดของลำไส้เล็กในอุ้งเชิงกราน) และโดยเฉพาะอย่างยิ่งผลทางหน้าที่ (ทำให้สามารถเปลี่ยนจากการทำ AP resection เป็น sphincter -

sparing procedure)

การรักษาร่วมรังสีเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดที่กำลังอยู่ในความสนใจในปัจจุบัน อาจจะใช้ 5-FU ร่วมกับ leucovorin หรือยาอื่น ๆ เช่น levamisole, mitomycin C<sup>(45)</sup> ผลในระยะแรกที่รายงานออกมา แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยยังมีจำนวนน้อยอยู่ แต่ก็แสดงแนวโน้มที่ดีในการ downstage เปลี่ยนแปลงให้สามารถทำผ่าตัดในรายที่ไม่สามารถตัดเนื้องอกออกไม่ได้ และทำ shincter-saving procedure ได้ในอัตราที่มากขึ้น<sup>(30,31)</sup>

### Adjuvant active specific immunotherapy

“Biologic therapy” หรืออาจจะเรียก biologic response modifier modifier therapy เป็นความพยายามที่จะเปลี่ยนจากการใช้การรักษาทางภูมิคุ้มกันแบบไม่เฉพาะ (nonspecific immunotherapy) ต่อเนื้องอก เป็นแบบเฉพาะ (specific immunotherapy) วิธีการหนึ่งที่เป็นไปได้ก็คือ การใช้เซลล์มะเร็งของผู้ป่วยเองมาเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ที่เรียกว่า ‘Active specific immunotherapy’ (ASI)

การประยุกต์มาใช้ในทางคลินิก อาศัยความรู้ที่ได้รับการยืนยันมาแล้วว่า มะเร็งในคนหลายๆ ชนิดที่มีสิ่งๆ ที่เรียกว่า tumor-associated antigen ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจง คือจะไม่พบในเซลล์ปกติ หลักการของ ASI จึงได้แก่ การกระตุ้นให้ภูมิคุ้มกันเพิ่มมากขึ้นโดยการใส่ tumor-associated antigen ของเนื้องอกนั้นๆ เข้าไปในผู้ป่วย ส่วนวิธีการทำให้ tumor-associated antigen มี immunogenicity มากยิ่งขึ้นที่มีการกล่าวถึงมากที่สุดได้แก่ การใช้ immunomodulating adjuvant อย่าง bacillus Calmette-Guerin (BCG)

ความสำเร็จของ ASI เริ่มต้นในสัตว์ทดลองอย่าง guinea pig line-10 hepatocarcinoma model ซึ่งมีการศึกษามากกว่า 8 ปี และพบว่า BCG ที่ผสมกับเซลล์มะเร็งที่ syngeneic สามารถทำให้มีภูมิคุ้มกันมากพอที่จะกำจัดมะเร็งได้ในจำนวนจำกัดความรู้จากสัตว์ทดลองเป็นผลนำมาสู่การทดลองใช้ในคน สำหรับมะเร็งของลำไส้ใหญ่ก็เป็นส่วนที่มีการศึกษากันมากขึ้นไปขณะนี้<sup>(46)</sup>

## บทส่งท้าย

ทราบเท่าที่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าจะมีแบบแผนการรักษาอะไรที่ดีที่สุดที่จะทำให้ผู้ป่วยด้วยมะเร็งของเรคตัมทุกคนหายขาดควรจะต้องตระหนักว่ามีผู้ป่วยบางกลุ่มที่สมควรและจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างอื่น ๆ นอกเหนือไปจากการผ่าตัด ที่เรียกว่า Adjuvant therapy แม้ว่าการรักษาร่วมหลาย ๆ ประเภทของการรักษาร่วมรังสีเคมีบำบัดหรือ biological modulation จะเป็นความหวังและออกมาอยู่เหนือวิธีการรักษาอื่น ๆ แต่ก็ไม่ได้หมายความว่ามันจะเป็นสิ่งที่เหมาะกับผู้ป่วยมะเร็งของเรคตัมคนหนึ่งที่มีความเสี่ยงสูงเสมอไป การเลือกรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยวิธีอย่างใดอย่างหนึ่งเป็นการสมควรอย่างยิ่งที่จะให้อยู่ในส่วนหนึ่งของการวิจัยทางคลินิกที่ดี

## อ้างอิง

1. Faculty of Medicine Chulalongkorn University and Chulalongkorn Hospital The Thai Red Cross Society. สถิติโรคมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2534 = Tumor registry statistical report 1990. Bangkok: Statistical Unit, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn Hospital, Chulalongkorn University, n.d.
2. Faculty of Medicine Chulalongkorn University and Chulalongkorn Hospital, The Thai Red Cross Society. สถิติโรคมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2535 = Tumor registry statistical report 1991. Bangkok: Statistical Unit, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn Hospital, Chulalongkorn University, n.d.
3. Faculty of Medicine Chulalongkorn University and Chulalongkorn Hospital, The Thai Red Cross Society. สถิติโรคมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2536 = Tumor registry statistical report 1992. Bangkok:

- Statistical Unit, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn Hospital, Chulalongkorn University, n.d.
4. Faculty of Medicine Siriraj Hospital Mahidol University. Tumor registry Cancer Institute Siriraj Hospital statistical report 1992. Bangkok: Cancer Institute Faculty of Medicine Siriraj Hospital Mahidol University, n.d.
  5. Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Faculty of Medicine Chiang Mai University. Tumor registry cancer unit statistical report 1989 vol.12. Chiang Mai: Faculty of Medicine, Chiang Mai University, 1991
  6. ประมุข พรหมรัตน์พงศ์. รูปแบบของการกลับมาเป็นใหม่อีกของ Adenocarcinoma ของ Rectum และ Rectosigmoid ภายหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว : ข้อบ่งชี้ถึงการใช้รังสีรักษาร่วมด้วยในการรักษา. วิทยาสารเสนารักษ์ 2529 ก.ย.-ต.ค.; 39(5): 313-8
  7. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after "curative" surgery with and without preoperative radiotherapy. Br J Surg 1994 Mar;81(3):452-5
  8. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Pre-operative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A retrospective randomized trial. Cancer 1990 Jul 1; 66(1):49-55
  9. Mohniuddin M, Lingareddy V, Rakinic J, Marks G. Reirradiation for rectal cancer and surgical resection after ultrahigh doses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 Dec 1; 27(5):1159-63

10. Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, Keane TJ, Thomas GM. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983 Jan; 26(1):30-6
11. Mohiuddin M, Marks G. Adjuvant radiation therapy for colon and rectal cancer. *Semin Oncol* 1992 Oct; 18(5):411-20
12. Lingareddy V, Mohiuddin M, Marks G. The importance of patient selection for adjunctive postoperative radiation therapy for cancer of the rectum. Patient selection in adjunctive
13. Kane MJ. Adjuvant systemic treatment for carcinoma of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991 Oct; 18(5):421-42
14. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free survival in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985 Jun 6;312(23):1465-72
15. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Dentsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988 Mar 2;80(1):21-9
16. Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, Roswit B, Lee LE Jr, Keehn RJ. Pre-operative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986 Jul 15; 58(2):352-59
17. Ahmad NR, Marks G, Mohiuddin M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum : impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Nov 15; 27(4):773-8
18. Berard P, Papillon J. Role of pre-operative irradiation for anal preservation in cancer of the low rectum. *World J Surg* 1992 May; 16(3):502-9
19. Coia LR, Hanks GE. The role of adjuvant radiation in the treatment of rectal cancer. *Semin Oncol* 1991 Dec; 18(6):571-84
20. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high dose radiation. *Ann Surg* 1995 Jan; 221(1):67-73
21. Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz DE, Rich TA, Galdabini J, Donaldson G, Cohen AM. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985 Jan 1; 55(1):61-71
22. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988 Mar; 80(1):21-9
23. Brizel HE, Tepperman BS. Postoperative adjuvant irradiation for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid. *Am J Clin Oncol* 1984 Dec; 7(6):679-85
24. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, Jacobsen NO, Overgaard J, Sell A, Bertelsen K, Hage E, Hansen L, Kronborg O, Hostrup H. Postoperative radiotherapy in

- rectosigmoid cancer Dukes' B and C: interim report for a randomized multi-centre study. *Br J Cancer* 1983 Oct; 46(4): 551-6
25. Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, Srensen FH, Bone J, Jacobsen NO, Overgaard J, Sell A, Bertelsen K, Hage E. Postoperative radiotherapy in Dukes's B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1986 Jul 1; 58(1):22-8
26. Pahlman L, Glimelius B. Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990 Feb; 211(2):187-95
27. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993 Jun; 36(6):564-72
28. Mohiuddin M, Derdel J, Marks G, Kramer S. Results of adjuvant radiation therapy in cancer of the rectum: Thomas Jefferson University Hospital Experience. *Cancer* 1985 Jan 15; 55(2):350-3
29. Mohiuddin M, Lingareddy V, Marks G. Long-term results of "selective sandwich" adjunctive radiotherapy for cancer of the rectum. *Am J Clin Oncol* 1994 Jun; 67(3):908-14
30. Botti C, Cosimelli M, Inpiomabto FA, Giannarelli D, Casaldi V, Wappner G, Consolo S, Casale V, Cavaliere R. et al. Improved local control and survival with the sandwich technique of pelvic radiotherapy for resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994 Feb 1; 37(2 Suppl): s6-s15
31. Minsky BD, Cohen AM, Endker WE, Mies C. Sphincter preservation in rectal cancer by local excision and postoperative radiation therapy. *Cancer* 1991 Feb 15; 67(4):908-14
32. Bailey HR, Huval WV, Max E, Smith KW, Butts DR, Zamora LF. Local excision of carcinoma of the rectum for cure. *Surgery* 1992 May; 111(5):555-61
33. Rosenthal SA, Yeung RS, Weese JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Coia LR, Hanks GE. Conservative management of extensive low-lying rectal carcinomas with transanal local excision and combined preoperative and postoperative radiation therapy: A report of a phase I-II trial. *Cancer* 1992 Jan 15; 69(2):335-41
34. Lopez M. Adjuvant therapy of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994 Feb; 37(2 Suppl):s86-s91
35. Wils JA. High-dose fluorouracil: a new perspective in the treatment of colorectal cancer? *Semin Oncol* 1992 Apr; 19(2 Suppl 3):126-30
36. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieaud HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC. Surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991 Mar 14; 324(11):709-15
37. Coia L, Wizenberg M, Hanlon A, Gunderson

- L, Haller D, Hoffman J, Kline R, Mohiuddin M, Russell A. Evaluation and treatment of patients receiving radiation for cancer of the rectum or sigmoid colon in the United States: Results of the 1988-1989 Patterns of Care Study Process Survey. *J Clin Oncol* 1994 May;12(5):954-9
38. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990 Sep 19;264(11):1444-50
39. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Rectal cancer. In: DeVita T, Hellman S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993:978-1005
40. O'Connell MJ, Gunderson LL. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992 May-Jan;16(3):510-5
41. Schkmoll HJ, Hiddemann W, Rustum Y, Kohen-Wompner CH. The emerging role for biomodulation of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1992 Apr;19(2 Suppl 3):1-3
42. Kemeny N, Lokich JJ, Anderson N, Ahlgren JD. Recent advances in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 1993 Jan 1;71(1):9-18
43. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, Levitt R, Kardinal CG, Mailliard JA. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991 Nov;9(11):1967-72
44. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993 Dec;11(12):2386-90
45. Picciocchi A, Coco C, Magistrelli P, Roncolini G, Netri G, Mattana C, Cellini N, Valentini V, DeFranco A, Vecchio FM. Concomitant preoperative radiochemotherapy in operable locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994 Feb;37(2 Suppl):s69-s72
46. Minsky B, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kenieny N, Ilson D, Guillem J, Saltz L, Frankel J, Conti J. Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer* 1994 Jan 15;73(2):273-80
47. Papillon J. Surgical adjuvant therapy for rectal cancer: present options. *Dis Colon Rectum* 1994 Feb;37(2):144-8
48. Hoover HC Jr, Brandhorst JS, Peters LC, Surdyke MG, Takeshita Y, Madariaga J, Muen LR, Hanna MG Jr. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial. *J Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):390-9