Chula Med J Vol. 47 No. 8 August 2003

หลักการรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

ชวลิต เลิศบุษยานุกูล*
ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย*

Lertbutsayanukul C, Lertsanguansinchai P. Basic concept of radiation therapy combined with chemotherapy. Chula Med J 2003 Aug; 47(8): 501- 11

Irradiation is the most important nonsurgical treatment for cancer. However, significant numbers of patients treated with curative aim fail either local or distant metastasis. To improve the treatment outcomes of radiation therapy, combination of radiation therapy with systemic therapy is investigated. The interactions of combined modality is explored in vivo and in vitro to maximize lethal effect to tumor cells but minimize the normal tissue toxicity to acceptable level.

This article provided the basic concept of integrating chemotherapy and irradiation. Potential mechanisms of failure, postulated mechanisms of specific radiation-drug interaction and adverse reaction of combined treatment were reviewed.

Keywords: *Irradiation, Chemotherapy, Interaction.*

Reprint request : Lertbutsayanukul C, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 20, 2003.

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เข้าใจที่มาและสาเหตุของการใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด
2. เพื่อให้เข้าใจกลไกการออกฤทธิ์เมื่อให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด
3. เพื่อให้สามารถนำหลักการให้รังสีเคมีบำบัดไปประยุกต์ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็ง โดยมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด

*ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษาด้วยการผ่าตัด เคมีบำบัด หรือรังสีรักษาวิธีใดวิธีหนึ่งเพียงอย่างเดียว มักจะไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากโรคมะเร็งได้ เห็นได้จากการใช้รังสีรักษาแต่เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่นอกบริเวณฉายรังสี มะเร็งบางตำแหน่งไม่สามารถให้ปริมาณรังสีในขนาดสูง เพราะจะเกิดผลแทรกซ้อนต่อเนื้อเยื่อปกติซึ่งอยู่ข้างเคียง เซลล์มะเร็งบางชนิด หรือ บางช่วงชีวิตในวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) ไม่ไวต่อรังสีรักษา เป็นต้น เช่นเดียวกับการผ่าตัดอย่างเดียว ไม่สามารถกำจัดก้อนมะเร็งซึ่งมองไม่เห็นด้วยตาเปล่า หรือการใช้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ก็ไม่สามารถกำจัดก้อนมะเร็งขนาดใหญ่หรืออาจเกิดการดื้อยาเคมีบำบัดได้ นอกจากนี้ปัจจุบันมีความต้องการที่จะให้การรักษาผู้ป่วยแบบสงวนอวัยวะ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งทวารหนัก หรือมะเร็งกล่องเสียง เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ผู้ป่วยบางรายมีสุขภาพไม่แข็งแรงพอที่จะผ่าตัดได้ (medical inoperable) หรือเป็นมะเร็งขนาดใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้หมด เหตุผลต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้การใช้การรักษาแบบผสมผสานเป็นทางออกที่ดีในการรักษามะเร็งให้ได้ผลที่ดีขึ้น

การรักษามะเร็งมีเป้าหมายเพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และป้องกันการแพร่กระจายของโรค (distant metastasis) ในอดีตการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งสมอง โดยใช้การรักษาวิธีหนึ่งวิธีเดียวได้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local failure) จึงมีความพยายามพัฒนาการรักษาเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ด้วยวิธีการรักษาแบบผสมผสาน (combined-modality therapy) อาทิเช่น การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีรักษาและการให้ยาเคมีบำบัด

ในปี ค.ศ. 1905 มีการใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยใช้ Benzene ร่วมกับการฉายรังสี ต่อมาในปลายทศวรรษที่ 1950 เริ่มมีการใช้ 5FU ร่วมกับการฉายรังสี หลังจากนั้นยาปฏิชีวนะ เช่น Bleomycin, Mitomycin C และ Doxorubicin รวมถึง Antimetabotite เช่น Methotrexate ระยะต่อมา Cisplatin เริ่มมีบทบาทในการให้ร่วมกับรังสีรักษา งานวิจัยในยุคแรกเริ่ม เช่น การศึกษาของ Nigro และคณะโดยใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด 5FU และ Mitomycin C ในการรักษามะเร็งทวารหนัก[1] (ซึ่งต่อมาถือเป็นการรักษามาตรฐาน[2,3]) งานวิจัยเบื้องต้นนี้นำไปสู่การศึกษารังสีเคมีบำบัดในมะเร็งชนิดอื่น ๆ อย่างกว้างขวาง เช่นมะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งหลังโพรงจมูก และมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น

ทำไมการรักษาวิธีเดียว (Single Modality)จึงล้มเหลว ?

1. การรักษาเข้าถึงเซลล์มะเร็งได้ยาก (Inaccessibility)

การรักษาเซลล์มะเร็งด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งเข้าถึงเซลล์มะเร็งได้ยาก เช่น ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่มีเซลล์ที่ขาดออกซิเจน (hypoxic cell) ซึ่งมักจะดื้อต่อรังสีรักษา ในขณะเดียวกันเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์บริเวณนั้นก็มีปริมาณน้อย ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงได้ไม่ดี จึงต้องใช้การฉายรังสีหลาย ๆ ครั้ง (fractionated radiation therapy) เพื่อช่วยให้ก้อนมะเร็งยุบตัว และยาเคมีเข้าถึงรอยโรคได้ดีขึ้น

การผ่าตัดก่อให้เกิดพังผืด (fibrosis) ซึ่งทำให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณดังกล่าวไม่ดี เปรียบได้กับการมีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) การใช้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant radiochemotherapy) ทำให้การใช้รังสีรักษาและเคมีบำบัดเข้าถึงเซลล์มะเร็งได้ดีกว่า

การใช้ยาเคมีบำบัดถือเป็น Systemic treatment ช่วยกำจัด Clonogenic tumor cell ซึ่งอยู่ในกระแสเลือดหรืออยู่ในอวัยวะอื่น เช่น ปอดหรือตับ ทำให้ช่วยลดการแพร่กระจายโรค และช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต เรียกการรักษาเช่นนี้ว่าการรักษาเสริม (adjuvant treatment) เช่น การรักษาเสริมในมะเร็งเต้านม

2. ภาวะดื้อต่อการรักษา (Insensitivity)

การใช้รังสีเคมีบำบัด ช่วยลดอัตราการดื้อต่อการรักษาดีกว่าใช้การรักษาวิธีใดวิธีหนึ่ง และช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น การวินิจฉัยได้แต่เนิ่น ๆ ตลอดจนการรักษาก่อนที่จะมีเซลล์มะเร็งปริมาณมาก และการลดระยะเวลาการรักษา (short treatment time) โดยให้รังสีเคมีบำบัด

พร้อมกัน (concurrent radiochemotherapy) ดีกว่าให้การรักษาแบบเรียงลำดับ (sequential radiochematherapy) ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเร็ว

3. ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่

มะเร็งระยะเป็นมากเฉพาะที่ (locally advanced disease) มักจะมีก้อนมะเร็งใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้หมด และเป็นภาวะที่จะมี tumor emboli นำไปสู่มะเร็งระยะแพร่กระจาย การผ่าตัดอย่างเดียว การฉายรังสีอย่างเดียว หรือการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวนั้น ยากที่จะกำจัดก้อนมะเร็งได้หมด นอกจากนี้หากได้รับการรักษาแล้ว ถ้ามะเร็งยุบตัวไม่หมด (มี residual tumor) ก้อนมะเร็งที่เหลือนี้จะมีการแบ่งตัวเร็ว (doubling time สั้นลง) เพราะมีอาหารและออกซิเจนดี ดังนั้นเทคนิคการควบคุมก้อนมะเร็งที่โตเร็วนี้อาจใช้เทคนิคทางรังสีรักษา เช่น ฉายแสงรังสีรักษาเร่งหลายครั้ง (accelerated fractionation) หรือใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

4. ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาสูง

บางครั้งการฉายรังสีให้กับก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ แม้ว่าผู้รักษาจะหวังผลให้หายขาด (radical treatment) พบว่าการฉายรังสีบริเวณกว้าง และใช้ปริมาณรังสีที่สูง มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อเนื้อเยื่อปกติได้สูง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนนี้ แพทย์รังสีรักษาจำเป็นต้องให้มีระยะพักระหว่างการฉายรังสี (treatment break) ทำให้มะเร็งมีการแบ่งตัวใหม่ในช่วงพักนั้น (repopulation) จึงมีความพยายามที่จะใช้การรักษาอื่นที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาต่างกันไปมาเสริม เช่น ยาเคมีบำบัด เพื่อช่วยในการกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจเจริญเติบโตระหว่างที่หยุดฉายรังสี

นอกจากนี้ การใช้ยาเคมีบำบัดยังสามารถช่วยลดปริมาณรังสีทั้งหมดที่จะให้ต่อก้อนมะเร็ง (total tumor dose) เช่น มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งทวารหนัก

5. ผู้ป่วยไม่แข็งแรงพอที่จะรับการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งบางรายอายุมาก มีโรคประจำตัว หรือมีโรคอื่นอยู่แล้ว ทำให้ไม่สามารถให้การรักษาได้เต็มที่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้แพทย์มักจะให้การรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment) อย่างไรก็ตาม บ่อยครั้งแพทย์สามารถช่วยรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้หายได้ด้วยการใช้บริเวณฉายรังสีขนาดเล็กลง ร่วมกับการฉีดยาเคมีบำบัดในปริมาณน้อย (low-dose infusion) ซึ่งอาจจะอยู่ในรูปแบบให้สลับกัน (alternating) หรือให้แบบเรียงลำดับ (sequential) ก็ได้

ผลทางชีววิทยาและประโยชน์ของรังสีเคมีบำบัด

1. การป้องกันการเกิด clone ที่ดื้อต่อการรักษา (Resistant clone)

Goldie และ Coldman [4] ตั้งสมมติฐานว่า เซลล์มะเร็งจะมีการดื้อต่อยาหรือรังสี เนื่องจากในขณะที่เซลล์มีการแบ่งตัวจาก clone หนึ่ง ๆ มีการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ตลอดเวลา การใช้การรักษาวิธีเดียว จึงอาจเกิด resistant clone ได้ง่าย การรักษาเสริมอีกวิธีหนึ่งสามารถช่วยป้องกันการดื้อต่อการรักษาได้ และหากสามารถกำจัด resistant clone ได้เร็วเท่าใดก็ย่อมป้องกันการเกิดความล้มเหลวจากการรักษาได้มากเท่านั้น อย่างไรก็ตาม การเกิด cross-resistance ระหว่างการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัดก็ยังพบได้

การใช้ non-cross-resistant regimens มีหลายรูปแบบ เช่น การใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม หรือการใช้รังสีเคมีบำบัด เป็นต้น ในความเป็นจริงการหา non-cross-resistant agents ที่แท้จริงนั้นยังต้องรอผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกอีกมาก

บางครั้งรังสีรักษามีบทบาทเป็น systemic non-cross resistant regimen ด้วย เช่น การทำการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเริ่มต้นด้วยยาเคมีบำบัด และเสริมด้วยการฉายรังสีทั่วตัว (total body irradiation) เพื่อรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยา ในกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่รุนแรงและดื้อยา (refractory diffuse aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma)

2. การร่วมกันกำจัดเซลล์มะเร็งในตำแหน่งต่างกัน (Spatial Cooperation) [5,6]

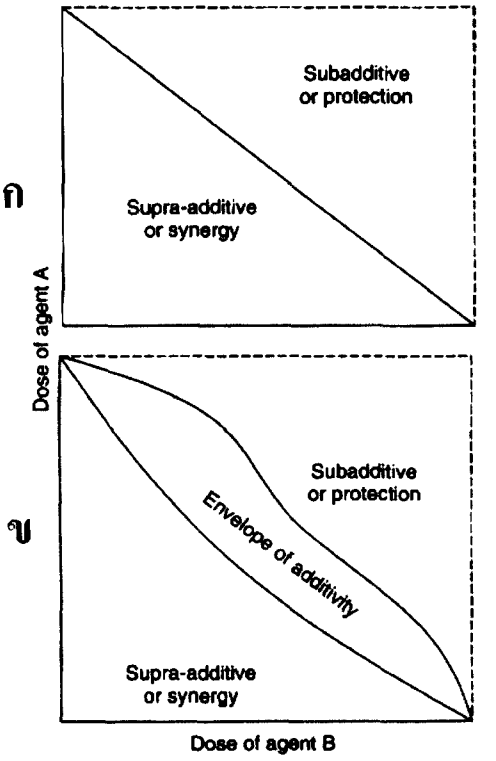
หลักการนี้อาศัยความร่วมมือโดยรังสีรักษามีบทบาทในการกำจัดเซลล์มะเร็งเฉพาะที่ (local therapy)

และยาเคมีบำบัดมีบทบาทในการกำจัดเซลล์มะเร็งบริเวณอื่น (บริเวณที่ไม่ได้รับการฉายรังสี) ซึ่ง Spatial Cooperation นี้ไม่กล่าวถึงปฏิกิริยาระหว่างการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด (drug and radiation reaction) ตัวอย่างของ spatial cooperation เช่น การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กใช้ยาเคมีบำบัด เพื่อรักษา systemic แต่ใช้รังสีรักษาเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งในสมอง หรือการใช้ยา Goserelin เป็นฮอร์โมนบำบัด สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมากและใช้รังสีรักษาเป็นการรักษาเฉพาะที่ต่อมลูกหมาก ตัวอย่างข้างต้นชี้ให้เห็นถึง spatial cooperation แต่ไม่อาจปฏิเสธได้ว่าอย่างน้อยยังมีผลของฮอร์โมนบำบัดต่อมะเร็งต่อมลูกหมากโดยตรงด้วย

3. **การเพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็ง** (Enhance tumor response)

การเพิ่มการตอบสนอง (enhancement effect) สามารถแยกเป็น 3 ชนิด คือ supraadditivity, additivity และ subadditivity ซึ่งสังเกตจากการตอบสนองของก้อนมะเร็งหรือเนื้อเยื่อปกติ ว่าการตอบสนองนั้นมากกว่า เท่ากับ หรือ น้อยกว่าผลรวมของการตอบสนองจากรังสีรักษาและเคมีบำบัด โดยอาศัยการคำนวณจากหลักการของ Isobologram Analysis [6] ดังรูปที่ 1 หรือ Median Effect Principle Analysis [7] ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้ แม้ว่าเป็น subadditive enhancement effect ก็อาจจะมีประโยชน์มากกว่าให้การรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้ ยกตัวอย่างเช่น ผลจากรังสีรักษาต่อก้อนมะเร็งเท่ากับ 3+ และจากเคมีบำบัดในก้อนมะเร็งชนิดเดียวกันเป็น 2+ และเมื่อให้ร่วมกันเป็น 4+ ซึ่งเป็น subadditive ก็ยังดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเดียว ในตัวอย่างเดียวกัน additive effect จะได้ผลตอบสนองเท่ากับ 5+ และ suppra-additive effect เช่นได้ผล 7+ เป็นต้น

อย่างไรก็ดีบางครั้งการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับรังสีรักษา อาจให้ผลตอบสนองของก้อนมะเร็งน้อยกว่าการให้การรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง เรียกปฏิกิริยาดังกล่าวว่า "Diminution"



รูปที่ 1. แสดง Isobologram ของยา A และ B โดยรูป ก แสดงปฏิกิริยาของยา A และ B แบบเส้นตรง และรูป ข แสดง ปฏิกิริยาแบบไม่เป็นเส้นตรงโดยปฏิกิริยาอยู่ในรูปแบบ supra-additive และ sub-additive

4. **ปฏิกิริยาทางชีววิทยาจากการให้รังสีเคมีบำบัด** (Biologic Mechanisms of Interaction)

การให้ยาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อรังสีรักษา โดยปฏิกิริยาทางชีววิทยาดังนี้

4.1 ปฏิกิริยาในระดับโมเลกุล

4.1.1 ยาเคมีบำบัดทำลาย DNA โดยตรง และเสริมฤทธิ์การทำลาย DNA จากการฉายรังสี การฉายรังสีกระตุ้นให้เกิดการทำลาย DNA โดยทำลายเบส ทำลาย alkalilabile site ทำให้เกิด single strand break และ double strand break การทำลายดังกล่าวกระตุ้นให้เซลล์ซ่อมแซมตัวเอง ถ้าหากซ่อมไม่ได้ย่อมทำให้เซลล์ตายในที่สุด ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีทำให้ DNA ถูกทำลายหลายตำแหน่งและทำให้เซลล์ตายได้ง่ายขึ้น

4.1.2 ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ยับยั้งกลไกการซ่อมแซมของเซลล์หลังได้รับรังสี (sublethal และ potential lethal damage repair) เช่น Cisplatin, Hydroxyurea และ Nitrosourea สามารถยับยั้งกระบวนการซ่อมแซมดังกล่าวหลังจากได้รับรังสี [8]

กระบวนการสร้างและซ่อมแซม DNA มักจะใช้ pathway เดียวกัน ยาเคมีบำบัดซึ่งยับยั้งกระบวนการสร้าง DNA กล่าวคือเป็น DNA Synthesis inhibitors มีผลต่อ nucleoside หรือ nucleotide metabolisms เมื่อให้ร่วมกับการฉายรังสีย่อมทำให้เซลล์มะเร็งซ่อมแซมตัวเองไม่ได้ ยกตัวอย่างเช่น

5 FU ยับยั้ง thymidylate synthase และลดปริมาณ nucleotide triphosphate pool ทำให้เกิด cell cycle redistribution [9] และการแตกออกของ DNA นำไปสู่การตายของเซลล์ในที่สุด [10] นอกจากนี้ 5FU ยังสามารถแทรกตัวเข้าไปใน DNA และ RNA ในรูปของ fluoro-deoxyuridine ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ [11,12] และทำให้กระบวนการซ่อมแซม DNA มีประสิทธิภาพลดลง

Gemcitabine เป็น pyrimidine analogue ซึ่งออกฤทธิ์โดยลดปริมาณ deoxynucleoside triphosphate pool และ แทรกตัวเข้าไปใน DNA เช่นเดียวกับ 5FU มีผลยับยั้งการซ่อมแซม DNA เช่นกัน[13]

4.2 ปฏิกิริยาในระดับเซลล์

4.2.1 การร่วมกันทำลายเซลล์ในระยะต่าง ๆ ของวงจรชีวิตของเซลล์ (Cytokinetic Cooperation) เซลล์ในระยะ G2 และ M เป็นระยะที่ไวต่อรังสีที่สุด [14] แต่เซลล์ในระยะ S ดื้อต่อรังสีที่สุด ยาเคมีบำบัดซึ่งออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในระยะ S ช่วยทำลายเซลล์ซึ่งไม่ไวต่อรังสี ยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ระยะ S เช่น camptothecin [15]

4.2.2 การให้ยาเคมีบำบัด ช่วยให้เกิดการเคลื่อนตัวของเซลล์มะเร็งไปสู่ mitotic phase ซึ่งเป็นช่วงที่ไวต่อรังสีรักษา (cell phase distribution changes)

4.2.3 ผลต่อขนาดก้อนมะเร็งและ vascular supply เมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจากการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัด ทำให้มีหลอดเลือดไปเลี้ยงดีขึ้น และยาเคมีบำบัดเข้าถึงก้อนมะเร็งได้มากขึ้น ในขณะเดียวกันภาวะออกซิเจนที่สูงขึ้น (re-oxygenation) ทำให้ก้อนมะเร็งตอบสนองต่อรังสีรักษาได้ดีขึ้นไม่ว่าเซลล์นั้นจะอยู่ในระยะ G2 หรือ M หรือไม่ก็ตาม [16]

4.2.4 ผลต่อเซลล์ซึ่งขาดออกซิเจน (Hypoxic cell) กล่าวได้ว่า เซลล์ที่ขาดออกซิเจนเป็นสาเหตุหนึ่งของความล้มเหลวจากการรักษามะเร็งด้วยรังสีรักษา [17] Mitomycin C และ Cisplatin มีฤทธิ์ที่จำเพาะต่อเซลล์ที่ขาดออกซิเจน จึงมักจะถูกเลือกใช้ในรังสีเคมีบำบัดโดยออกฤทธิ์ทั้งแบบ additive และ Supraadditive effect [18] ยาที่จัดเป็น radiosensitizer ผ่านทางเซลล์ที่ขาดออกซิเจนนี้นอกจากยาเคมีบำบัด เช่น Nimorazole [19] ซึ่งใช้ในมะเร็งศีรษะและลำคอ

4.2.5 การเปลี่ยนแปลงการเกิด apoptosis Apoptosis คือ กระบวนการตายของเซลล์ซึ่งเกิดหลังจากเซลล์ได้รับอันตราย เช่น รังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ซึ่งกลไกนี้ส่วนหนึ่งถูกควบคุมโดย p53 gene ยาเคมีบางชนิด เช่น Anthracycline, Paclitaxel และ Cyclophosphamide สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นให้เกิด Apoptosis เพิ่มขึ้น [20]

4.2.6 การป้องกันการแบ่งตัวใหม่ของเซลล์มะเร็งระหว่างการฉายรังสี (Inhibition of tumor repopulation during fractionated radiation therapy)

การฉายรังสี ซึ่งมักใช้เวลา 4-7 สัปดาห์ อาจเกิดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในระหว่างการฉายรังสี ยาเคมีบำบัดช่วยลดอัตราการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งและนำไปสู่ผลการควบคุมมะเร็งที่ดีขึ้น

กลไกที่ทำให้เกิดการเติบโตขึ้นใหม่ (regrowth) [21] ยังสามารถอธิบายได้จาก growth factor[22] ยาที่ยับยั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) สามารถช่วยลดการเติบโตของเซลล์มะเร็ง การซ่อมแซม DNA[23] และยับยั้ง tumor angiogenesis [24,25] นอกจากนี้ยังช่วยกระตุ้นการเกิด apoptosis หลังจากได้รับการฉายรังสี การยับยั้ง EGFR สามารถยับยั้งโดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase หรือ ออกฤทธิ์เป็น monoclonal antibody ต่อ EGFR เช่น C225

4.2.7 การยับยั้ง angiogenesis

การสร้างหลอดเลือดมีความจำเป็นในการเติบโตของก้อนมะเร็ง จึงมีความพยายามหาสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือด เช่น angiostatin, combetastatin และ TNP-470 เป็นต้น [26,27]

5. **การรักษาแบบผสมผสาน** (Multimodality treatment) **ช่วยให้สามารถลดผลข้างเคียง** (toxicity) **จากการรักษาอื่นที่ใช้ผสมผสานกัน** (Protection of normal tissue from irradiation damage)

การลดปริมาณรังสีเมื่อใช้ Multimodality treatment ช่วยให้ลดผลข้างเคียง (Toxicity) ที่ไม่พึงประสงค์ของการรักษาอื่นที่ใช้ผสมผสานกัน หลักการนี้เห็นได้ชัดในมะเร็งในเด็ก เช่น การใช้ยาเคมีบำบัด สามารถช่วยลดปริมาณรังสีต่อสมองและไขสันหลังในผู้ป่วย ALL ที่ทำ CNS prophylasis การลดปริมาณรังสีนี้อธิบายได้จากให้ยาเคมีบำบัดช่วยลดปริมาณเซลล์มะเร็ง เช่นจาก 100 กรัม เป็น 30 กรัม ซึ่งช่วยให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งโดยใช้ปริมาณรังสีน้อยลง นอกจากช่วยลดปริมาณรังสีแล้ว บริเวณที่ฉายรังสี (irradiation field) ยังมีขนาดเล็กลง เมื่อได้รับยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วย Bulky mediastinal Hodgkin's disease ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดแล้วจึงมาให้รังสีรักษาเป็น consolidation เฉพาะบริเวณที่มีก้อนเหลืออยู่ (residual tumor) หลักการนี้ยังใช้สำหรับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนรังสีรักษา (neoadjuvant chemotherapy)

6. **ป้องกันการแบ่งตัวใหม่ของเซลล์มะเร็งระหว่างการฉายรังสี** (Inhibition of tumor repopulation during fractionated radiation therapy)

การฉายรังสีรักษา ซึ่งมักใช้เวลาประมาณ 4-7 สัปดาห์ อาจเกิดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในระหว่างการฉายรังสีรักษา ยาเคมีบำบัดอาจช่วยลดอัตราการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งและนำไปสู่ผลการควบคุมมะเร็งที่ดีขึ้น เช่น 5FU และ Actinomycin D [8]

7. **ช่วยในการรักษาแบบสงวนอวัยวะ** (Organ preservation regimens)

จากกลไกต่าง ๆ ดังได้กล่าวข้างต้น ช่วยทำให้การรักษาโดยไม่ต้องผ่าตัด หรือทำผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะได้ผลการรักษาดีเทียบเท่ากับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เช่น การรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรก การรักษามะเร็งทวารหนัก การรักษามะเร็งลำไส้ตรง และการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น

ตารางเวลาที่เหมาะสมในการให้รังสีเคมีบำบัด

การฉายรังสีโดยปกติใช้ปริมาณรังสี 2 Gy ต่อครั้ง สัปดาห์ละ 5 ครั้ง ทั้งหมด 7 สัปดาห์ ซึ่งเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในปริมาณและตารางการให้ปกติ อาทิ ทุก 3-4 สัปดาห์ อาจมีผลข้างเคียงจากการรักษาสูงขึ้น ดังนั้นการปรับเปลี่ยนตารางการฉายรังสี หรือปรับปริมาณยาเคมีบำบัดเพื่อช่วยลดผลข้างเคียงจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น ในอดีตมีการใช้รังสีรักษาและยาเคมีบำบัดสลับกันหรือต่อเนื่องกัน (Alternative, Sequential Radiochemotherapy) แต่อัตราการรอดชีวิตไม่ได้เพิ่มขึ้นจากวิธีดังกล่าว ระยะต่อมาจึงมีความพยายามปรับเปลี่ยนตารางโดยใช้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน (concurrent radiochemotherapy) โดยลดปริมาณรังสีต่อครั้ง (dose/fraction) ลดปริมาณรังสีรวม (total dose) หรือลดปริมาณยาเคมีบำบัดต่อครั้ง เป็นต้น [28,29] แม้ว่าจะมีผลการวิจัยหาตารางเวลาการให้รังสีเคมีบำบัดโดยอาศัยต้นแบบเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง หรือในสัตว์ทดลอง หากแต่ในความเป็นจริงเซลล์มะเร็งในมนุษย์มีความหลากหลายระดับเซลล์ (cellular heterogeneity) สิ่งแวดล้อมในระดับเซลล์ (Microenvironment) ค่าความเป็นกรดด่างของ (pH) หลอดเลือดที่มาเลี้ยงและภาวะขาดออกซิเจน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการวิจัยทางคลินิกเพื่อพัฒนาแผนการรักษาและตารางเวลาที่เหมาะสมในการให้รังสีเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งแต่ละชนิด

ข้อเสียของการให้รังสีเคมีบำบัด

แม้ว่า การให้รังสีเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ดังได้อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์มาแล้วข้างต้น แต่ความล้มเหลวจากการรักษาโดยใช้รังสีเคมีบำบัดก็ยังพบได้ โดยสามารถอธิบายได้จาก

1. เซลล์มะเร็งดื้อต่อทั้งเคมีบำบัดและรังสีรักษา ไม่ว่าจะเป็นตั้งแต่ก่อนการรักษาหรือเกิด mutation หลังการรักษา

2. การเกิดพังผืดที่เส้นเลือด (vascular fibrosis) จากรังสีรักษา ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงก้อนมะเร็งได้ยากขึ้น

3. การให้รังสีเคมีบำบัด อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติ และร่างกายของผู้ป่วยมากขึ้น ทำให้ผู้รักษาต้องลดปริมาณยาเคมีบำบัดหรือปริมาณรังสี เป็นผลให้โอกาสที่จะทำลายก้อนมะเร็งลดลง หรือผลข้างเคียงนี้อาจรุนแรงจนทำให้บดบังประโยชน์จากการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ผลของรังสีเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติ

1. ผลกระทบระยะเฉียบพลัน (Acute effects)

ผลของรังสีเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของยาเคมีบำบัด ปริมาณยาเคมีบำบัด การบริหารยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสีรักษาที่ได้รับต่อครั้ง ปริมาณรังสีรักษารวมที่ผู้ป่วยได้รับ ตารางการให้รังสีเคมีบำบัด (Schedule of Radiochemotherapy) และชนิดของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสีรักษา ดังเห็นได้จากตารางที่ 1 การฉายรังสีโดยวิธีการเปลี่ยนปริมาณรังสีต่อครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง hypofractionation ไม่ควรให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพราะจะมีผลข้างเคียงในระยะเฉียบพลันมาก

ตารางที่ 1. แสดงปัจจัยและผลกระทบที่เกิดต่อเนื้อเยื่อปกติ

ปัจจัย	ผลต่อเนื้อเยื่อ
รังสีรักษา	
Hypofractionation	Increase late effects
Hyperfractionation	Increase acute effects, decrease late effects
Increased total radiation dose	Increase acute and late effects
Large field of radiation	Increase acute effects
ยาเคมีบำบัด	
Increased dose	Increase drug-specific acute and late toxicity
	Increase acute toxicity of radiotherapy
Duration of exposure	
Bolus	Increase toxicity of proliferative tissues
Infusion	Decrease acute toxicities in general
	Possible increase radiotherapy interaction on tumors and normal tissues
ชนิดของยา	
Cell-cycle dependent	Increase toxicity of proliferating tissue(eg. Alkylating agents, 5 FU, bleomycin)
Cell-cycle independent	Increase toxicity in all tissues(eg. Anthracyclines, actinomycin D)
Limited organ interaction	Vincristine- neuropathy
Multiple organ interaction	Doxorubicin-cardiac, gastrointestinal effects
ตารางเวลาของการรักษา	
Sequential	Decrease side effects
Concurrent (Simultaneous)	Increase acute and possible increase late effects
ชนิดของเนื้อเยื่อปกติ	
Critical	CNS, lung, heart, kidney, and liver toxicity
Noncritical	Skin, bladder, esophagus toxicities

ตารางที่ 2. แสดงชนิดของมะเร็งซึ่งมีหลักฐานของการใช้รังสีเคมีบำบัด

☑ มีหลักฐานสนับสนุน	ข้อบ่งชี้
Wilm's tumor	เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยระยะที่ 2-4
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's lymphoma	เป็นการรักษาหลักในกรณีผู้ป่วยระยะที่ 1-2 ซึ่ง และพยาธิสภาพแบบรุนแรงปานกลาง (intermediate grade lymphoma)
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's disease	เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 1A และ 2A หรือใช้ในก้อนมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่ (bulky mass)
มะเร็งปอดชนิด non small cell	เป็นการรักษาหลักกรณีผ่าตัดไม่ได้
มะเร็งปอดชนิด small cell ระยะต้น	เป็นการรักษาหลักและใช้ป้องกันการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง
มะเร็งเต้านมระยะอักเสบ (inflammatary breast cancer)	เป็นการรักษาหลักก่อน (neoadjuvant treatment) แล้วตามด้วยการผ่าตัด (ถ้ามีการตอบสนองต่อการรักษาดี)
มะเร็งเต้านมระยะต้น (early stage)	เป็นการรักษาเสริมเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำเฉพาะที่, ป้องกันการแพร่กระจาย และกรณีผ่าตัดรักษาแบบสงวนเต้านม
มะเร็งทวารหนัก	เป็นการรักษาหลัก, อาจให้การผ่าตัดเสริมกรณีก้อนมะเร็งยุบไม่หมด
มะเร็งปากมดลูก	เป็นการรักษาหลักสำหรับมะเร็งระยะ IB ถึง IVA
มะเร็งลำไส้ตรง Rectal cancer	เป็นการรักษาเสริม สำหรับมะเร็งระยะ 2 และ 3 ซึ่งอาจให้ก่อน (neoadjuvant) หรือหลังผ่าตัด (adjuvant)
มะเร็งหลังโพรงจมูก	เป็นการรักษาหลัก
มะเร็งศีรษะและลำคอบริเวณอื่น	เป็นการรักษาหลักกรณีผ่าตัดไม่ได้ เป็นการรักษาหลักกรณีต้องการรักษาแบบสงวนกล่องเสียง
มะเร็งหลอดอาหาร	เป็นการรักษาหลัก หรือเป็นการรักษาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment)
Childhood Medulloblastoma	เป็นการรักษาเสริมโดยฉายรังสีหลังผ่าตัด สำหรับการให้ยาเคมีบำบัดมีประโยชน์ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี ก้อนมะเร็งติดกับก้านสมอง ก้อนมะเร็งผ่าตัดได้ไม่หมด หรือ มีก้อนมะเร็งกระจายในระบบประสาทส่วนกลาง
มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (Soft tissue sarcoma)	เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยซึ่งต้องการการผ่าตัดแบบรักษาอวัยวะ (limb-sparing surgery) และอาจให้ยาเคมีเสริมในรายที่มีพยาธิสภาพแบบรุนแรง (high grade) เพื่อช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่
มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ	เป็นการรักษาหลักในกรณีผ่าตัดไม่ได้ เป็นทางเลือกในการรักษาหากผู้ป่วยไม่ต้องการทำ radical cystectomy
มะเร็งกระเพาะอาหาร	เป็นการรักษาเสริมในมะเร็งกระเพาะอาหาร ที่ได้รับการผ่าตัดออกได้หมด (complete resection)
มะเร็งตับอ่อน	ใช้เป็นการรักษาแบบประคับประคอง กรณีไม่สามารถทำการผ่าตัดแบบ radical ได้ หรือใช้เป็นการรักษาเสริมกรณีผ่าตัดได้หมดเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่
☑ - มีหลักฐานสนับสนุนไม่ชัดเจน	
มะเร็งลำไส้ใหญ่	ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมในมะเร็งระยะที่ 3 การฉายรังสีบริเวณที่เคยเป็นก้อนมะเร็งยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนแน่ชัด
มะเร็งสมอง	ใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งสมองหลังจากผ่าตัดมะเร็งสมองชนิด anaplastic glioma, anaplastic oligodendroglioma และ glioblastoma multiforme

2. ผลกระทบระยะยาว (Late effects)

ผลกระทบระยะยาว เกิดจากผลของรังสีต่อระบบหลอดเลือดฝอย (microcirculation) และ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibroconnective tissue) ทำให้การทำงานของอวัยวะนั้นเสียไป ขณะเดียวกันยาเคมีบำบัดมีผลต่อเซลล์ Parenchyma ตัวอย่างเช่นขาดเซลล์ตัวอ่อน (stem cell depletion) ดังนั้น ผลกระทบต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง อาจเกิดจากกลไกแตกต่างกันไป เช่น ยาเคมีบำบัด Doxorubicin มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium) แต่การฉายรังสีมีผลต่อหลอดเลือด ซึ่งนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวได้เช่นเดียวกัน

วิธีลดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติจากการให้รังสีเคมีบำบัด

เทคนิคทางรังสีรักษาเป็นวิธีหนึ่งที่ช่วยลดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติ โดยการใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งไม่เกิน 1.8 Gy การลดบริเวณการฉายรังสีให้ครอบคลุมเฉพาะบริเวณที่มีก้อนมะเร็ง เป็นต้น ไม่ควรใช้ hypofractionation หรือ hyperfractionation ร่วมกับยาเคมีบำบัด เพราะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงเฉียบพลันสูง หากมีความจำเป็นจะต้องปรับลดปริมาณและระยะเวลาให้ยาเคมีบำบัดด้วย

การบริหารยาเคมีบำบัด เช่น infusion หรือ bolus เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยลดผลข้างเคียงต่อการรักษา เช่น การให้ยาเคมีบำบัด 5FU infusion ร่วมกับการฉายรังสีมีผลข้างเคียงต่อไขกระดูกน้อยกว่าแบบ bolus แต่อาจมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่า ดังนั้นหากมีการฉายรังสีบริเวณเชิงกราน และ กระดูกสันหลัง (ซึ่งกดไขกระดูกมาก) การเลือกใช้ 5FU infusion จึงเป็นทางเลือกที่ดีกว่าการใช้ bolus เป็นต้น

หลีกเลี่ยงยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะที่ถูกรังสี เช่น หลีกเลี่ยง Doxorubicin หากมีการฉายรังสีถูกหัวใจ ลำไส้หรือผิวหนัง, หลีกเลี่ยงยา Bleomycin และ Actinomycin D หากต้องฉายรังสีบริเวณเนื้อปอด, หลีกเลี่ยง Vincristine หากต้องฉายรังสีบริเวณระบบประสาทกลาง (CNS) และ หลีกเลี่ยงการใช้ยา Cisplatin เมื่อฉายรังสีบริเวณไต เป็นต้น อย่างไรก็ดี ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าว จะต้องลดปริมาณยาลงหรือเปลี่ยนไปใช้ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์คล้ายคลึงกัน แต่ไม่มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะนั้น เช่นเปลี่ยนจาก Cisplatin เป็น Carboplatin

วิธีอื่น ๆ ซึ่งช่วยลดผลข้างเคียง เช่น เปลี่ยนตารางการให้รังสีเคมีบำบัดเป็นแบบ sequential, alternate แทนที่จะเป็นแบบรังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน (concurrent radiochemotherapy) เป็นต้น

ตารางที่ 2 แสดงชนิดของมะเร็งซึ่งและข้อบ่งชี้ในการให้รังสีเคมีบำบัดซึ่งใช้อยู่ในปัจจุบันโดยย่อ

สรุป

การใช้รังสีเคมีบำบัด เป็นวิธีหนึ่งเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเซลล์มะเร็ง การเข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ตลอดจนผลข้างเคียง และวิธีหลีกเลี่ยงผลข้างเคียง ช่วยให้แพทย์ทางด้านมะเร็งวิทยาสามารถเข้าใจประยุกต์ใช้โดยอาศัยข้อมูลที่เชื่อถือได้จากผลการวิจัยทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานผสมผสานกับการวิจัยทางคลินิก เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยมะเร็งและผลข้างเคียงของการรักษา

อ้างอิง

1. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum 1974 May-Jun; 17(3): 354 - 6
2. Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, Keane TJ, Thomas GM, Erlichman C, Fine S. Combined radical radiation therapy and chemotherapy for primary squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer Treat Rep 1982 Mar; 66(3): 489 - 92
3. Flam M, John M, Lovalvol LJ, Mills RJ, Romalho LD, Prather C, Mowry PA, Morgan DR, Lau PB. Definitive nonsurgical therapy of epithelial malignancies of the anal canal. A report of

12 cases. Cancer 1983 Apr 15; 51(8): 1378 - 87

4. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the durg sensitivity of tumor to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979 Nov-Dec; 63(11-12): 1727 - 33
5. Steel GG, Hill RP, Peckham MJ. Combined radiotherapy -chemotherapy of Lewis lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978 Jan - Feb; 4(1-2): 49 - 52
6. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechamisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979 Jan; 5(1): 85 - 91
7. Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984; 22:27 - 55
8. Fu KK. Interactions of chemotherapeutic agents and radiation. Front Radiat Ther Oncol 1992; 26: 16 - 30
9. Miller EM, Kinsella TJ. Radiosensitization by fluorodeoxyuridine:effects of thymidylat synthase inhibition and cell synchronization. Cancer Res 1992 Apr 1; 52(7):1687 - 94
10. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. J Clin Oncol 1988 Oct; 6(10):1653 - 64
11. Lawrence TS, Davis MA, Maybaum J. Dependence of 5-fluorouracil-mediated radiosensitization on DNA-directed effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Jun 15; 29(3): 519 - 23
12. McGinn CJ, Shewach DS, Lawrence TS. Radio-sensitizing nucleosides. J Natl Cancer Inst 1996 Sep; 88(17): 1193 - 203
13. Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. Cancer Res 1991 Nov 15; 51(22): 6110 - 7
14. Sinclair WK, Morton RA. X-Ray sensitivity during the cell generation cycle of cultured Chinese hamster cells. Radiat Res 1966 Nov; 29(3): 450 - 74
15. Hennequin C, Giocanti N, Balosso J, Favaudon V. Interaction of ionizing radiation with the topoisomerase I poison camptothecin in growing V-79 and HeLa cells. Cancer Res 1994 Apr 1; 54(7) :1720 - 8
16. Milas L, Hunter NR, Mason KA, Milross CG, Saito Y, Peters LJ. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radio-response by paclitaxel. Cancer Res 1995 Aug 15; 55(16): 3564 - 8
17. Hockel M, Schlenger K, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Hypoxia and radiation response in human tumor. Semin Radiat Oncol 1996 Jan; 6(1):3-9
18. Brown JM, Siim BG. Hypoxia-specific cytotoxins in cancer therapy. Semin Radiat Oncol 1996 Jan; 6(1):22 - 36
19. Overgaard J, Horsman MR. Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. Semin Radiat Oncol 1996 Jan; 6(1):10 - 21
20. Bresnick E. Biochemistry of cancer. In : Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR, eds. Cancer Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 121 - 37
21. Trott KR, Kummermehr J. What is known about

tumour proliferation rates to choose between accelerated fractionation or hyperfractionation? Radiother Oncol 1985 Jan; 3(1):1 - 9

22. Bandyopadhyay D, Mandal M, Adam L, Mendelsohn J, Kumar R. Physical interaction between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells. J Biol Chem 1998 Jan; 273(3): 1568 - 73
23. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve By, Hicklin DJ, Radinsky R, Dinney CP. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. Clin Cancer Res 1999 Feb; 5(2): 257 - 65
24. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. Oncogene 2000 Dec;19(56): 6550 - 65
25. Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer, therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. Invest New Drugs 1999;17(3): 259 - 69
26. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA, Gorski DH, Staba ML, Stellato KA, Bigelow K, Heimann R, Gately S, Dhanabal M, et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumour therapy. Nature 1998 Jul 16; 394(6690): 287 - 91
27. Lund EL, Bastholm L, Kristjansen PE. Therapeutic synergy of TNP-470 and ionizing radiation: effects on tumor growth, vessel morphology, and angiogenesis in human glioblastoma multiforme xenografts. Clin Cancer Res 2000 Mar; 6(3): 971 - 8
28. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer 1995 Jan; 71(1): 83 - 91
29. El-Sayed, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randemized trials. J Clin Oncol 1996 Mar; 14(3): 838 - 47

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง **"หลักการรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด"** โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก http://www.ccme.or.th

---

คำถาม - คำตอบ

1. ข้อใดเป็นประโยชน์ของการรักษามะเร็งแบบผสมผสาน (Multimodality treatment)
   - ก. เพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่
   - ข. เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง
   - ค. เพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยวิธีเดียว (Single Modality)
   - ง. เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต
   - จ. ถูกทุกข้อ
2. การรักษามะเร็งแบบสงวนอวัยวะ (Organ Preserving Treatment) ด้วยการรักษาแบบผสมผสาน มีที่ใช้ในมะเร็งต่อไปนี้ <u>ยกเว้น</u>
   - ก. Breast cancer
   - ข. Anal cancer
   - ค. Glioblastoma Multiforme
   - ง. Soft tissue sarcoma of limb
   - จ. Bladder cancer
3. ข้อใดผิด
   - ก. การกระตุ้นให้เกิด apoptosis เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้การใช้รังสีเคมีบำบัดไม่ได้ผล
   - ข. การให้ยาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อรังสีรักษา
   - ค. เซลล์ซึ่งขาดออกซิเจน (Hypoxic cell) เป็นเซลล์ที่ได้ประโยชน์จากการให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด
   - ง. ยาเคมีบำบัดช่วยให้เซลล์มะเร็งเคลื่อนสู่วงจรชีวิต (cell cycle) ในระยะที่ไวต่อรังสีรักษา
   - จ. การให้รังสีเคมีบำบัดมีผลแทรกซ้อนจากการรักษาสูงกว่าการให้รังสีรักษาอย่างเดียว

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง **"หลักการรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด"**

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 47 ฉบับที่ 8 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2546

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-9010/0308-(1038)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit ..... เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. วิธีลดผลข้างเคียงจากการให้รังสีเคมีบำบัด ได้แก่วิธีต่อไปนี้ ยกเว้น
    ก. ให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งก่อนให้รังสีรักษา (Neoadjuvant chemotherapy)
    ข. ปรับตารางการฉายรังสีจาก Conventional fractionation เป็น hypofractionation
    ค. หลีกเลี่ยงยาเคมีบำบัดที่มีผลต่ออวัยวะที่ถูกฉายรังสี
    ง. ลดปริมาณยาเคมีบำบัดในระหว่างฉายรังสี
    จ. เปลี่ยนวิธีการบริหารยาเคมีบำบัด
5. การออกฤทธิ์ของรังสีเคมีบำบัดผ่านกลไก Spatial Cooperation คือ ?
    ก. ยาเคมีบำบัดช่วยป้องกันเซลล์ดื้อต่อรังสี
    ข. ยาเคมีบำบัดช่วยยับยั้ง Sublethal damage repair จากการฉายรังสี
    ค. การใช้การผ่าตัดเพื่อช่วยลดบริเวณที่ฉายรังสีและปริมาณยาเคมีบำบัด
    ง. รังสีรักษากำจัดเซลล์มะเร็งเฉพาะที่ เคมีบำบัดกำจัดเซลล์มะเร็งบริเวณอื่นที่ไม่ได้รับการฉายรังสี
    จ. ไม่มีข้อใดถูก

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2003/0307-(1036)

1. ก 2. ข 3. ข 4. ง 5. ง

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2003/0307-(1037)

1. จ 2. ข 3. ง 4. ก 5. ค

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอานันทมหิดล ชั้น 5
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330