

การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก (ตอนที่ 2) ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สอง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่สำคัญบางชนิด

ประสาร ขจรรัตนเดช*

นรินทร์ วรวิทย์*

Kachonrattanadet P, Voravud N. Second cancer (Part II) : second cancers caused by some important primary cancers. Chula Med J 2002 Jul; 46(7): 571 - 93

Some second cancers that caused by treatment of the first cancer are established or suspected. Incidences of secondary ANLL, NHL and lung cancer are increasing in the variation of time after treatment of primary Hodgkin's disease. Chemotherapy is the major cause of treatment – induced secondary leukemia. The other cofactors for secondary ANLL after treatment of primary Hodgkin's disease are splenectomy, age at exposure, acute and chronic bone marrow toxicity from treatment. While the cause of secondary solid tumors after primary Hodgkin's disease is suspected to be radiation, the cause of secondary NHL is still uncertain. Secondary ANLL after treatment of primary NHL is related to low doses of radiation to large volume of active bone marrow and high dose of some alkylating agents. Only some of the reported second cancers following treatment of primary testicular cancer are treatment-related, include gastrointestinal tract cancer (especially gastric cancer and pancreatic cancer) lung cancer from radiotherapy, and ANLL from etoposide-containing chemotherapy. Contralateral testicular cancer is attributed to common predisposing factors. Secondary breast cancer following treatment of primary breast cancer can be related to radiotherapy together with younger age at exposure. Secondary ANLL is associates with the use of melphalan or high cumulative dose of cyclophosphamide. Radiation-induced lung cancer can also be found. While tamoxifen gives rise to an increase of endometrial cancer risk, its proven benefit in controlling second primary breast cancer far outweighs the excess morbidity from endometrial cancer.

Key words : *Second cancer, Hodgkin's disease, Non-Hodgkin's lymphoma, Testicular cancer, Breast cancer, Radiotherapy, Chemotherapy.*

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

Received for publication. January 15, 2002.

วัตถุประสงค์

1. มีความเข้าใจอย่างถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลักการรักษาโรคมะเร็งบางชนิด ซึ่งสามารถรักษาได้ผลดีมาก
2. ทราบถึงวิธีการหลีกเลี่ยงหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สอง และสามารถนำไปปฏิบัติได้อย่างถูกต้อง

ในบทความตอนนี้จะกล่าวถึงการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรกบางชนิด ซึ่งล้วนแต่เป็นโรคมะเร็งกลุ่มที่สามารถให้การรักษาได้ดีในปัจจุบัน ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ได้นานหรือหายขาดได้ ทำให้พบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองมากกว่าในกลุ่มประชากรทั่วไปได้ โดยจะเน้นเฉพาะ การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาที่ได้รับสำหรับโรคมะเร็งชนิดแรกเท่านั้น

ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วยโรคมะเร็งบางชนิด

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's

มีรายงานที่ยืนยันชัดเจนถึงการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จากยาเคมีบำบัดและการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors จากการฉายรังสีรักษาใน

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ตามหลังการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's นั้นได้แสดงไว้ในตารางที่ 1⁽¹⁻³⁾

จากตารางที่ 1 โรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงสัมพัทธ์สูงสุดหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's คือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL และตามมาด้วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's (NHL) ซึ่งโดยปกติโรคมะเร็งทั้งสองชนิดนี้เป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์ต่ำในกลุ่มประชากรทั่วไป ดังนั้นแม้จะมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เทียบกับประชากรทั่วไปที่สูงแต่ก็จะมีจำนวนผู้ป่วยจริงไม่มากในขณะเดียวกันผู้ป่วยโรคมะเร็งจากการรักษาโรคมะเร็งชนิด Hodgkin's ที่มีอุบัติการณ์สูงจะเป็นชนิด solid tumors มากกว่า ในกรณีนี้ค่าความเสี่ยงสัมบูรณ์จะเป็นวิธีการที่ดีกว่าในการบอกความเสี่ยงของผู้ป่วย

ตารางที่ 1. ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's

โรคมะเร็ง	ความเสี่ยงสัมพัทธ์	ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95	ความเสี่ยงสัมบูรณ์ต่อผู้ป่วย 10,000 รายต่อปี
ทุกชนิด	3.5	3.1 - 3.8	56.2
เม็ดเลือดขาว	32.4	25.5 - 40.6	16.8
ชนิด ANLL	70.8	55.0 - 89.8	15.5
ต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's	18.6	13.8 - 24.6	10.7
Solid Tumors	2.4	2.1 - 2.7	29.3
ปอด	4.2	3.3 - 5.2	13.5
ปากและลำคอ	7.6	2.8 - 16.5	1.5
กระเพาะอาหาร	2.1	1.1 - 3.8	1.4
ลำไส้ใหญ่	2.9	1.8 - 4.5	3.0
ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย	1.3	0.4 - 2.9	
กระดูก	12.2	3.3 - 31.4	0.8
เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	7.0	2.3 - 16.3	1.0
ผิวหนังชนิด melanoma	4.2	1.9 - 8.0	1.6
เต้านมในผู้หญิง	2.5	1.8 - 3.4	11.3
กระเพาะปัสสาวะ	1.8	0.7 - 3.6	
ต่อมธัยรอยด์	4.7	1.0 - 13.7	0.5
ทุกชนิดยกเว้นมะเร็งปอด	1.9	1.6 - 2.3	15.8

จากตารางที่ 1 แสดงว่าโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวยังคงเป็นโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงสุดจาก การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ตามมาด้วยโรคมะเร็งปอดและโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตามลำดับ

ช่วงเวลาในการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองนั้นแตกต่างกันไปตามชนิดของโรคมะเร็ง โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะเริ่มมีอุบัติการณ์สูงกว่าประชากรทั่วไปหลังการให้ยาเคมีบำบัดรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ครั้งแรกนาน 2 ถึง 4 ปี และจะมีความเสี่ยงสูงสุดที่เวลา 5 ถึง 9 ปีหลังการรักษา^(2,5) ระยะเวลาที่ยังคงมีความเสี่ยงสูงกว่าปกติของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวขึ้นกับระยะเวลาของการติดตามผู้ป่วยในการศึกษาแต่ละแห่ง ผลจากรายงานที่ติดตามผู้ป่วยนานที่สุดพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวยังคงสูงอย่างมีนัยสำคัญนานเป็นเวลาถึง 15 ปีหลังการรักษาจึงจะลดลงสู่ระดับปกติ⁽²⁾ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ก็เริ่มมีค่าสูงขึ้นภายใน 5 ปีแรกหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's เช่นเดียวกัน ในบางรายงานความเสี่ยงดังกล่าวจะมีค่าสูงคงที่⁽³⁾ แต่บางรายงานกลับพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL จะมีค่าสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาหลังการรักษา⁽¹⁻²⁾ ส่วนความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดรวมทั้งโรคมะเร็งชนิด solid tumors อื่น ๆ มักจะยังไม่สูงขึ้นภายใน 5 ปีแรกหลังการรักษา^(1-3,6) แต่จะมีค่าสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาหลังจาก 5 ปี นอกจากนี้สำหรับโรคมะเร็งบางชนิด ได้แก่ โรคมะเร็งเต้านมและโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์ ความเสี่ยงในการเกิดโรคจะสูงอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษา 10 ถึง 15 ปีขึ้นไป รายงานบางฉบับที่ศึกษาผู้ป่วยที่รอดชีวิตนานถึง 20 ปีหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors ยังคงมีค่าสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตลอดเวลา 15 ถึง 20 ปีของการติดตามผู้ป่วย^(2,5,6,19) ดังนั้นค่าความเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วยที่รอดชีวิตถึง 10 ปีขึ้นไปหลังการรักษาจึงแตกต่างจากค่าที่พบในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด โดยพบว่าโรคมะเร็งปอด

จะเป็นโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงสุดโดยพบได้ 34 รายต่อผู้ป่วย 10,000 รายต่อปีตามมาด้วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามลำดับ แต่ถ้าพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยเพศหญิงจะพบว่าความเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมจะมีค่าสูงสุดในผู้ป่วยที่รอดชีวิตนาน 10 ปีขึ้นไป ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งของประเทศเนเธอร์แลนด์ซึ่งติดตามผู้ป่วยนาน 20 ปีขึ้นไปหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์สะสมของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สอง (cumulative risk) สูงถึงร้อยละ 20 ซึ่งมากกว่าค่าความเสี่ยงสะสมในกลุ่มประชากรทั่วไปที่เป็นร้อยละ 5.3 อยู่มาก โดยเป็นความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors โดยรวมร้อยละ 13.1 ความเสี่ยงของโรคมะเร็งปอดเป็นร้อยละ 3.9 โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวร้อยละ 4.0 และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ร้อยละ 4.1

โรคมะเร็งชนิดที่สองที่เกิดจากการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ที่ได้รับการศึกษามากที่สุดคือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว การฉายรังสีรักษานั้นมีความสัมพันธ์น้อยมากหรือไม่สัมพันธ์กันเลยกับการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent มีรายงานจำนวนมากที่เปรียบเทียบการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดสูตรต่าง ๆ และพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสูตร MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisolone) จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นตามจำนวนครั้งที่ได้รับยา^(4,7,8) ความเสี่ยงดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรนี้ 10 ถึง 12 ครั้งจะสูงเป็น 3 ถึง 5 เท่าของผู้ที่ได้รับยาสูตรนี้ 6 ครั้ง^(4,7) ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด mechlorethamine ในปริมาณรวมไม่เกิน 110 มิลลิกรัมจะมีความเสี่ยงดังกล่าวเพิ่มขึ้น 60 ถึง 80 เท่า⁽⁷⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดดังกล่าวในปริมาณมากกว่านี้ จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นอย่างมาก หลังจากนั้นเมื่อมีการให้ยาเคมีบำบัดสูตร ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) ก็พบว่าเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

จากการให้ยาเคมีบำบัดมีรายงานที่น้อยลงไปมาก รายงานจากสถาบันมะเร็งแห่งเมืองมิลานพบว่าความเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ในระยะเวลา 15 ปี (15 – year cumulative risk) หลังให้ยาเคมีบำบัดสูตร ABVD เป็นเพียงร้อยละ 0.7 ซึ่งน้อยกว่าการให้ยาสูตร MOPP อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁹⁾ ในรายงานจำนวนน้อยยังพบว่าความสัมพันธ์ของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกับยาเคมีบำบัดเฉพาะบางชนิด ได้แก่ mechlorethamine⁽⁷⁾ lomustine⁽⁷⁾ chlorambucil⁽⁴⁾ procarbazine การให้ mechlorethamine ร่วมกับ procarbazine⁽⁴⁾ และการให้ cyclophosphamide ร่วมกับ procarbazine⁽⁴⁾ นอกจากนี้ก็มีรายงานจำนวนน้อยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นตามจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด^(3,7) และในกรณีที่ให้ยาเคมีบำบัดชนิดและปริมาณเท่ากันแล้วก็จะพบว่าในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสองครั้งขึ้นไปจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นเป็น 40 เท่าของรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งเดียว⁽⁷⁾

ส่วนการฉายรังสีรักษานั้นมีรายงานจำนวนมากพบว่ามีส่วนทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมากขึ้นเมื่อใช้รวมกับการให้ยาเคมีบำบัด^(6,9,10) แต่ก็มีรายงานจำนวนมากไม่พบว่าการฉายรังสีรักษาจะทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นกว่าการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว^(1-5,7) สาเหตุที่ผลการศึกษาไม่สอดคล้องกันนี้เชื่อว่ามาจากความแตกต่างของสูตรการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรายงานที่ศึกษาเป็นสำคัญ รายงานที่สำคัญในเรื่องนี้มาจากการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (case-control study) ขนาดใหญ่โดย Kaldor และคณะ⁽⁴⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 163 รายที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's พบว่าถ้าแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีที่ไขกระดูกต่างกัน 3 กลุ่มคือน้อยกว่า 10 เกรย์ 10 ถึง 20 เกรย์ มากกว่า 20 เกรย์แล้ว ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเพิ่มจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ในทางตรงข้ามถ้าเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการให้ยาเคมีบำบัดในจำนวน

ครั้งที่เท่า ๆ กันกลับพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวไม่ได้สูงขึ้นตามปริมาณรังสีที่ไขกระดูกได้รับอย่างชัดเจน จากรายงานนี้จึงเชื่อว่าการฉายรังสีรักษาน่าจะไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมากขึ้นกว่าการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ขณะนี้กำลังมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องนี้

การศึกษาหลายฉบับก็รายงานกว่าการตัดม้ามเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระอีกประการหนึ่งของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว^(4,6,9) ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการตัดม้ามนี้แตกต่างกันไปตามรายงานฉบับต่าง ๆ ตั้งแต่ความเสี่ยงสัมพันธ์เป็น 1.3 ถึง 14 เท่า สาเหตุที่อธิบายความสัมพันธ์ของการตัดม้ามกับการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกิดจากการ สูญเสียการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของม้ามก็ได้⁽⁷⁾ และก็ยังไม่มีใครทราบเช่นกันว่าการฉายรังสีรักษาที่ม้ามซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานของม้ามเช่นกัน⁽¹²⁾ จะทำให้ความเสี่ยงดังกล่าวเพิ่มขึ้นด้วยหรือไม่⁽⁷⁾

รายงานหลายฉบับกล่าวถึงอายุและเพศว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's เช่นกัน รายงานบางฉบับพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ขณะอายุมากกว่า 40 ปีมีโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามมามากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 3 ถึง 4 เท่า^(2,6,9) อย่างไรก็ตามสาเหตุส่วนหนึ่งอาจเกิดจากอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ในผู้สูงอายุที่สูงกว่าในคนอายุน้อยอยู่แล้ว ในรายงานจำนวนน้อยที่ทำการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามหลังโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's โดยปรับค่าความสัมพันธ์สัมพัทธ์ตามอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในกลุ่มอายุเดียวกันแล้วก็ไม่พบความแตกต่างของความสัมพันธ์ในผู้ป่วยกลุ่มอายุต่าง ๆ⁽¹¹⁾ และรายงานบางฉบับยังพบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์จะสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าขณะได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ด้วย⁽¹¹⁾ รายงานที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเรื่อง

เพศต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีอยู่น้อยโดยมีรายงานว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงกว่าผู้ป่วยเพศชาย^(4,11) แต่ผลที่ได้นี้ไม่สอดคล้องกับผลจากการศึกษาขนาดใหญ่อื่น ๆ

ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่มีการศึกษาได้แก่ผลข้างเคียงเฉียบพลันต่อไขกระดูกจากการรักษา (acute bone marrow toxicity) และการเสื่อมสมรรถภาพในระยะยาวของไขกระดูกจากการรักษา⁽⁷⁾ โดยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีปริมาณเกร็ดเลือดต่ำทั้งในระยะหลังการให้ยาเคมีบำบัดและในระยะติดตามผู้ป่วยหลังจากให้การรักษาครบแล้ว เมื่อทำการปรับค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ตามชนิดและปริมาณของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับแล้วก็ยังคงพบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเกร็ดเลือดต่ำลงร้อยละ 70 หรือมากกว่าหลังการให้ยาเคมีบำบัดจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นประมาณ 5 เท่า ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของผู้ป่วยที่พบว่าปริมาณเกร็ดเลือดต่ำกว่า 75×10^6 ต่อมิลลิลิตร เป็นเวลานานครั้งปีขึ้นไปจำนวนสองครั้งหรือมากกว่าก็สูงขึ้นประมาณ 5 เท่าเช่นกัน สาเหตุของเรื่องนี้เชื่อว่า เกิดจากความแตกต่างระหว่างบุคคลในด้านเภสัชจลนศาสตร์และการสันดาปยาเคมีบำบัด alkylating agent การตรวจพบปริมาณเกร็ดเลือดต่ำอาจแสดงถึงปริมาณยาสะสมในร่างกายมากซึ่งทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นด้วยนั่นเอง คำอธิบายอีกประการหนึ่งเชื่อว่าปริมาณเกร็ดเลือดต่ำแสดงถึงชนิดของการทำลายไขกระดูกที่จำเพาะบางอย่างต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามมาด้วย

ส่วนการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตามหลังการเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's นั้นแม้จะมีรายงานยืนยันถึงอุบัติการณ์นี้จริง แต่ยังไม่มีความชัดเจนในเรื่องนี้ เนื่องจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's อาจจะทำให้เกิดพร้อมกับภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ซึ่งเป็นภาวะที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL มากขึ้นอยู่แล้ว ดังนั้นจึงเชื่อว่าโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่เกิดขึ้นตามหลัง

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's อาจเกิดจากตัวโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's เองก็ได้โดยไม่เกี่ยวข้องกับการรักษา รายงานหลายฉบับก็พบว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตามหลังการเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's นั้นไม่ได้แตกต่างกันตามการรักษาที่ได้รับ^(1,3) แต่ก็มีรายงานบางฉบับพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL จะต่ำที่สุดในรายที่รักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ด้วยการฉายรังสีรักษาอย่างเดียว และสูงที่สุดในรายที่ได้รับการรักษาแบบเข้มข้นด้วยการฉายรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (intensive combined modality treatment) ทั้งในระยะเริ่มรักษาและในระยะที่โรคกลับเป็นซ้ำ^(2,6,13) ความแตกต่างของผลการศึกษานี้อาจเกิดจากการวินิจฉัยชนิดของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทางพยาธิวิทยาผิดพลาดจากชนิด NHL เป็นชนิด Hodgkin's ตั้งแต่แรก ซึ่งมีเพียงการศึกษาจำนวนน้อยเท่านั้นที่ได้มีการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาขณะทำการรักษา^(2,3) โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่เกิดตามหลังการรักษาโรคมะเร็งชนิด Hodgkin's นี้มักเป็นชนิด diffuse large cell ที่มีวิวัฒนาการของเซลล์ต่ำหรือปานกลาง (intermediate or high grade malignancy)^(2,14) และมีสัดส่วนของการพบรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองมากกว่าในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่เกิดขึ้นเอง (de novo NHL)⁽¹³⁾ รายงานบางฉบับยังพบว่าโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ที่มีเซลล์ชนิดลิมโฟซัยท์มาก (lymphocyte-predominant type) เป็นชนิดที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตามมาได้มากกว่าชนิดอื่น^(6,11,14) แต่ก็มีรายงานอื่นไม่สนับสนุนผลการศึกษานี้⁽²⁾ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ามะเร็งชนิดที่มีลิมโฟซัยท์มากนี้มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของเซลล์มะเร็งเป็นมะเร็งชนิด NHL อยู่แล้วตามธรรมชาติของการดำเนินโรคเช่นกัน

รายงานของการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors ตามหลังการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's นั้นโดยทั่วไปมักเป็นรายงานที่ให้การรักษาด้วยการฉายรังสีรักษา^(1,3,5,6,19) อย่างไรก็ตามการเกิดโรคมะเร็งผิวหนัง

ชนิด melanoma นั้นน่าจะสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ จากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's เองหรือจากการรักษามากกว่าเนื่องจากความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งผิวหนังชนิดนี้จะสูงขึ้นตั้งแต่เวลา 1 ถึง 4 ปีหลังการรักษา⁽¹⁵⁾ โรคมะเร็งชนิด solid tumors อื่นที่มีอุบัติการณ์สูงในการเกิดตามหลังโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ตามตารางที่ 1 นั้นก็เป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงจากการฉายรังสีรักษาอยู่แล้ว⁽¹⁶⁾ การศึกษาแบบมีกลุ่มทดลอง และควบคุมจากสถาบันมะเร็งแห่งประเทศไทยแลนด์เพื่อศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดที่สัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ปอดได้รับและปัจจัยแทรกซ้อนเรื่องการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย⁽¹⁷⁾ พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเพิ่มปริมาณรังสีโดยมีความเสี่ยงสัมพันธ์เป็น 9.6 สำหรับผู้ที่ได้รับปริมาณรังสีที่ปอดเป็น 9 เกรย์ขึ้นไปเทียบกับผู้ที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 1 เกรย์ ความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงขึ้นอีกอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่สูบบุหรี่ หลังการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's รายงานแบบไปข้างหน้า (cohort) จากโครงการศึกษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแห่งชาติของประเทศอังกฤษ (British National Lymphoma investigation)⁽³⁾ พบว่าการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวก็สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปอดได้โดยมีความเสี่ยงสัมพันธ์เป็น 4.2 ซึ่งใกล้เคียงกับความเสี่ยงสัมพันธ์ในรายที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาอย่างเดียวหรือได้รับการรักษาทั้งสองวิธีร่วมกัน การเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดนี้ยังคงพบได้ในการรายงานข้อมูลเพิ่มเติมของการศึกษาฉบับเดียวกันในเวลาต่อมา ส่วนในการศึกษาอื่น ๆ กลับไม่พบการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว^(12,6) แต่อย่างไรก็ตามในรายงานทั้งหมดที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้ทุกรายก็มีค่าประมาณจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในเวลาเกินกว่า 10 ปีขึ้นไปหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 1 คนทั้งสิ้น จึงเป็นไปได้ที่จะปฏิเสธโอกาสของการเพิ่มความเสี่ยงของ

การเกิดโรคมะเร็งปอดที่มีความเสี่ยงสัมพันธ์ปานกลางจากรายงานเหล่านี้ ในรายงานบางฉบับที่กลุ่มผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีรักษาร่วมด้วยนั้นไม่พบว่าจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัดและปริมาณรวมของยาเคมีบำบัดบางอย่าง ได้แก่ mechlorethamine และ procarbazine จะสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอด^(17,18) ซึ่งเป็นการขัดแย้งกับความเชื่อที่ว่ายาเคมีบำบัดมีผลต่อการก่อโรคมะเร็งปอด ในเรื่องนี้จึงยังต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's จะสูงขึ้นนั้นต้องใช้ระยะเวลาจนถึง 15 ปีขึ้นไปหลังการรักษา^(2,6,19) โดยมีอุบัติการณ์สูงขึ้นไปเป็น 13.6 เท่าของประชากรทั่วไป⁽¹⁹⁾ ความเสี่ยงนี้จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากถ้าผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีรักษาในขณะอายุน้อย ผู้ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ขณะอายุน้อยกว่า 20 ปีและมีชีวิตรอดนานกว่า 15 ปีพบว่าจะมีความเสี่ยงสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเป็น 38 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 12 ถึง 92) ผู้ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาขณะอายุ 20 ถึง 29 ปีจะมีความเสี่ยงสัมพันธ์เป็น 17 เท่า และค่าความเสี่ยงสัมพันธ์จะน้อยจนไม่มีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาขณะอายุ 30 ปีขึ้นไป ส่วนใหญ่ของโรคมะเร็งเต้านมที่เกิดขึ้นนั้นมักเกิดที่ภายในหรือบริเวณขอบของพื้นที่ฉายรังสีรักษา โดยเต้านมบริเวณนี้จะได้รับปริมาณรังสี 40 ถึง 46 เกรย์^(5,19) นอกจากนี้บริเวณด้านในของเต้านมเป็นบริเวณที่ได้รับรังสีมากที่สุดจากการฉายรังสีรักษาแบบ mantle field ดังนั้นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจากการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's จึงมีสัดส่วนของก้อนมะเร็งในบริเวณด้านในของเต้านมมากขึ้นถึงร้อยละ 40 ถึง 50 ของทั้งหมด⁽²⁾ ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมนี้จะสูงขึ้นเมื่อเต้านมได้รับรังสีรักษามากขึ้นอีก⁽⁵⁾ ซึ่งแสดงว่าเซลล์เต้านมถูกทำลายไปเพียงบางส่วนจากรังสีขนาด 20 ถึง 40 เกรย์

ส่วนโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์นั้นจากการติดตามผู้ป่วยนาน 19 ปีหลังการฉายรังสีรักษาที่คอพบว่ามีความ

เสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์รวมร้อยละ 1.7 ซึ่งมากกว่าความเสี่ยงในประชากรทั่วไป 16 เท่า โดยที่ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการฉายรังสีรักษาจะมีความเสี่ยงมากกว่ามากถึง 67 เท่า⁽²⁰⁾ ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์จะสูงขึ้นตามปริมาณรังสีรักษาที่ผู้ป่วยได้รับด้วย

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL

การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL นั้นไม่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางเหมือนกับการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's เนื่องจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL มักพบในผู้ที่มีอายุมากกว่าและมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเท่าโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's โรคมะเร็งชนิดที่สองที่พบว่ามีโอกาสเกิดตามหลังการเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL มากกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL^(21,23,24) โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ⁽²¹⁾ โรคมะเร็งปอด⁽²¹⁾ โรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma⁽²¹⁾ โรคมะเร็งไต⁽²¹⁾ และโรคมะเร็งสมอง⁽²¹⁾ ข้อมูลของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL นั้นมาจากการศึกษาแบบ cohort ขนาดใหญ่จากประเทศแคนาดา สหรัฐอเมริกา สวีเดน และเนเธอร์แลนด์⁽²¹⁾ โดยมีจำนวนผู้ป่วย 6171 คน ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL จำนวนนี้มีผู้ที่เป็นโรคมะเร็งชนิดที่สอง 541 คน ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 1.4 เท่าและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เป็น 1.3 ถึง 1.5 โดยมีโรคมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ โรคมะเร็งชนิด solid tumors (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 1.3) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 4.8) โรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 2.4) โรคมะเร็งปอด (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 1.4) โรคมะเร็งสมอง (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 2.3) โรคมะเร็งไต (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 2.1) และโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 1.8) ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 1000 คนที่รอดชีวิตนานเกิน 15 ปี พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สอง

โดยรวมยังสูงกว่าปกติคือเป็น 1.5 เท่า ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors เป็น 1.4 และความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็น 3.2 ความเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองในช่วงเวลา 3 ถึง 20 ปีหลังการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL เป็นร้อยละ 21 เปรียบเทียบกับในกลุ่มประชากรทั่วไปคือร้อยละ 15 ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL และโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะซึ่งเชื่อว่ามีส่วนจากการรักษานั้นจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังการเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL โดยเฉพาะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย ในการรายงานผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามหลังการเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL จึงจำเป็นต้องมีการตรวจสอบขึ้นเนื้องอกพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคเสมอ ผลการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จะสูงมากถึง 50 ถึง 100 เท่าในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบ maintenance เป็นเวลานาน⁽²²⁻²⁵⁾ และการฉายรังสีรักษาเป็นบริเวณกว้าง^(22,23,25) รายงานเหล่านี้ทำให้มีการสนใจค้นคว้าศึกษาการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL โดยการฉายรังสีรักษา การศึกษาของ Greene และคณะ⁽²²⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาแล้วเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามหลังนั้นจะเป็นการฉายรังสีรักษาแบบทั้งตัว (total body irradiation) แบบครึ่งตัว (hemibody irradiation) หรือแบบครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองทั้งตัว (total nodal irradiation) ทั้งสิ้น และส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีรักษาหลายครั้ง นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีรักษา จะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL สูงขึ้นถึง 6 เท่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้นพบว่าปริมาณรวมของยาเคมีบำบัดที่ได้รับเป็น

ปัจจัยสำคัญของการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL แต่ก็มีรายงานที่ได้ผลขัดแย้งกับการศึกษาของ Greene และคณะ^(24,76) โดยพบว่าการได้รับรังสีรักษาที่ไขกระดูกมีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent เพียงเล็กน้อยเท่านั้นและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁷⁶⁾ อย่างไรก็ตาม รายงานที่ได้ผลการศึกษาขัดแย้งกับรายงานของ Greene และคณะนั้นมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ได้รับการฉายรังสีรักษาเป็นบริเวณกว้าง ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าการฉายรังสีรักษาในปริมาณค่อนข้างต่ำที่ไขกระดูกในบริเวณกว้างจะก่อให้เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ได้มากกว่าการฉายรังสีรักษาขนาดสูงที่ไขกระดูกในบริเวณจำกัดได้มาก

การศึกษานานาชาติใหญ่ของ Travis และคณะ⁽⁷⁶⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ซึ่งใช้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ปริมาณรวมเพียง 12.5 กรัม โดยเฉลี่ยนั้นมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL มากกว่าคนปกติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น คือ 1.8 เท่าและความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จะไม่เพิ่มสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับและระยะเวลาในการรักษาถ้าได้รับยาในขนาดต่ำดังกล่าวด้วย ซึ่งตรงข้ามกับผลการศึกษาในอดีตที่มีการใช้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในขนาดสูงกว่าการศึกษานี้มาก^(22,24) การศึกษาของ Travis และคณะจึงช่วยยืนยันได้ดีว่ายาเคมีบำบัด cyclophosphamide นั้นมีผลต่ำในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยมีค่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL เพียง 4 รายต่อผู้ป่วย 10,000 รายภายในเวลา 10 ปีเท่านั้น⁽⁷⁶⁾ ทำให้ยาเคมีบำบัดชนิดนี้ยังคงเป็นยาที่นิยมในการใช้รักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL อยู่ในปัจจุบันนี้ ต่างจากยาเคมีบำบัดอื่น เช่น prednimustine ซึ่งมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ในกรณีดังกล่าวเป็น 13.4 เท่า ยาเคมีบำบัดสูตร MOPP ซึ่งมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 12.6 เท่า เป็นต้น ส่วนผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด chlorambucil ในปริมาณรวมตั้งแต่ 1300 มิลลิกรัมขึ้นไปนั้นจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL เป็น 6.5 เท่า

การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วยการให้ยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีรักษาในขนาดสูงร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกเป็นวิธีที่เริ่มใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหรือมีพยากรณ์โรคไม่ดีในช่วงทศวรรษล่าสุด รายงานหลายฉบับได้ผลตรงกันว่าวิธีการดังกล่าวนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL และกลุ่มอาการ myelodysplastic ตามมา⁽²⁸⁻³¹⁾ โดยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคใน 3 ปีหลังการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกประมาณร้อยละ 9⁽³¹⁾ และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคใน 6 ปีถึงร้อยละ 18⁽²⁹⁾ ความผิดปกติที่พบบ่อยในทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ได้แก่ความผิดปกติของโครโมโซมที่ 5 และ 7 เช่นเดียวกับการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent สาเหตุของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ในกรณีนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากปริมาณยาเคมีบำบัดรวมที่ผู้ป่วยได้รับจำนวนมากก่อนให้การรักษาด้วยวิธีนี้^(3,7,29) หรือปริมาณยาเคมีบำบัดที่ให้ในขนาดสูงจากการรักษาวิธีนี้ หรือแม้แต่ปัจจัยอื่นจากขั้นตอนการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก มีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนนั้นจะมีโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวต่ำมาก⁽³²⁾ แต่ก็มีรายงานพบว่าไขกระดูกที่เพาะเลี้ยงจากผู้ที่เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามหลังการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกนั้นมีลักษณะทางสัณฐานวิทยาและพันธุศาสตร์ (cytogenetics) ที่เป็นปกติ^(30,31) ซึ่งถ้าการตรวจทางพันธุศาสตร์ (cytogenetics) ถูกต้องก็แสดงว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกอาจจะมีผลต่อไขกระดูกที่เหลืออยู่ในร่างกายของผู้ป่วยเองได้ นอกจากนี้ก็มีรายงานหนึ่งฉบับพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกพร้อมกับการฉายรังสีรักษาแบบทั้งตัวจะมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวขึ้นอีก⁽²⁸⁾ แต่ไม่พบผลดังกล่าวในรายงานอื่น ๆ⁽³¹⁾

สำหรับการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งไตตามหลังการให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide

ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL นั้นการศึกษานานาชาติใหญ่ของ Travis และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจะสูงขึ้นตามปริมาณรวมของยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ที่ผู้ป่วยได้รับอย่างมีนัยสำคัญ โดยความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ปริมาณยารวมน้อยกว่า 20 กรัมเป็น 2.4 เท่าขณะที่ความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ปริมาณยารวมตั้งแต่ 50 กรัมขึ้นไปเป็น 14.5 เท่า นอกจากนี้ปริมาณรังสีที่กระเพาะปัสสาวะได้รับในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ก็เป็นปัจจัยสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide มากกว่า 20 กรัมถ้าได้รับการฉายรังสีรักษาด้วยจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียวหรือกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีทั้งสองวิธีอย่างมาก ผลการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะดังกล่าวเป็นแบบรวมกัน (additive effect) ในรายงานที่มีการติดตามผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนาน 15 ปีพบว่าผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ปริมาณรวม 20 ถึง 50 กรัมจำนวน 100 คนจะมีผู้เกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ 3 คนและผู้ที่ได้รับยาในปริมาณรวมมากกว่า 50 กรัมจะมีผู้เกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ 7 คน⁽²⁷⁾ ซึ่งความเสี่ยงดังกล่าวต่างจากความเสี่ยงในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในปริมาณรวมเท่า ๆ กันอย่างมาก

โรคมะเร็งอวัยวะ

ความสำเร็จในการรักษาโรคมะเร็งอวัยวะในรอบ 20 ปีที่ผ่านมาทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้อายุยืนยาวขึ้นมากทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งอวัยวะมีโอกาสเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองเพิ่มมากขึ้น โรคมะเร็งชนิดที่สองที่มีการรายงานไว้ได้แก่ โรคมะเร็งอวัยวะในด้านตรงข้าม^(33,34) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว^(33,35,38) โรคมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร^(33,36,37,39) โรคมะเร็งของระบบปัสสาวะหรือระบบสืบพันธุ์อื่น ๆ^(33,36,37) โรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน⁽³⁷⁾ และโรคมะเร็งปอด⁽⁴⁰⁾ ความเสี่ยง

ที่สูงขึ้นของการเกิดโรคมะเร็งอวัยวะในด้านตรงข้ามนั้นพบว่ามีสูงขึ้นตลอดระยะเวลาที่มีการติดตามผู้ป่วยในทุกรายงาน^(33,34) ขณะที่ความเสี่ยงที่สูงขึ้นของการเกิดโรคมะเร็งทางเดินอาหารและโรคมะเร็งระบบปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์นั้นจะสูงขึ้นเฉพาะผู้ที่มีชีวิตรอดนานถึง 10 ปี^(33,36,37) ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งประเทศเนเธอร์แลนด์⁽³³⁾ ซึ่งติดตามผู้ป่วยโรคมะเร็งอวัยวะที่ได้รับการรักษาครบถ้วนและติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 7.7 ปีพบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองโดยรวมเป็น 1.6 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เป็น 1.3 ถึง 2.1) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไปพบว่าโรคมะเร็งชนิดที่สองที่มีความเสี่ยงสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ โรคมะเร็งอวัยวะด้านตรงข้าม (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 35.7) โรคมะเร็งในทางเดินอาหารทั้งหมด (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 2.6) โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 3.7) โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 5.1) และโรคมะเร็งระบบปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์อื่นนอกเหนือจากโรคมะเร็งอวัยวะที่ด้านตรงข้าม (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.7) รายงานของ van Leeuwen ซึ่งติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 10 ปีพบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคมะเร็งบางตำแหน่งจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่รอดชีวิตได้ถึงเวลานี้ ได้แก่ โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 6.5) โรคมะเร็งตับอ่อน (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 6.0) โรคมะเร็งไต (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 5.2) และโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 4.4) เมื่อผู้ป่วยรอดชีวิตได้นานถึง 15 ปีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองโดยรวมจะเป็นร้อยละ 9.8 โดยมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งทางเดินอาหารเป็นร้อยละ 3.4 และความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งอวัยวะด้านตรงข้ามเป็นร้อยละ 2.4 ค่าความเสี่ยงสัมบูรณ์ของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งอวัยวะ 10,000 คนคือ 20 คนต่อปี ซึ่งน้อยกว่าค่าเดียวกันในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's มาก⁽²⁾

การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังโรคมะเร็งอวัยวะนั้นพบว่ามีอุบัติการณ์เพียงหนึ่งในสามของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ชนิด Hodgkin's และมีเพียงบางส่วนเท่านั้นที่เกิดจากการรักษาโรคมะเร็งอัณฑะ การเกิดโรคมะเร็งอัณฑะที่ด้านตรงข้ามนั้นเกิดจากการมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกันที่สำคัญได้แก่ภาวะลูกอัณฑะไม่เคลื่อนลงสู่ถุงอัณฑะ (cryptorchidism) และภาวะลูกอัณฑะฝ่อ (atrophic testis) รายงานของ van Leeuwen พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ platinum (platinum-based chemotherapy) นั้นจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งอัณฑะด้านตรงข้ามน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาและการผ่าตัด⁽³³⁾ ผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาของรายงานอื่น⁽³⁴⁾ เชื่อว่าเกิดจากการทำลายเซลล์มะเร็งที่มีอยู่แต่ยังไม่ก่อให้เกิดอาการในด้านตรงข้าม แต่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าผลการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งอัณฑะในด้านตรงข้ามนั้นจะคงอยู่เป็นเวลานานหรือไม่และนานเพียงใด⁽³³⁾

การเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งทางเดินอาหารโดยเฉพาะโรคมะเร็งกระเพาะอาหารและโรคมะเร็งตับอ่อนนั้นเชื่อว่าเกิดจากการฉายรังสีรักษา รายงานการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าวเป็นมะเร็งชนิดที่สองนั้นพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ได้รับการฉายรังสีรักษาครอบคลุมการแพร่กระจายของมะเร็งอัณฑะมาที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเส้นเลือดใหญ่เอออร์ตา (para-aortic lymph node) มาก่อน^(33,39) ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาดังกล่าวและมีชีวิตรอดนานกว่า 5 ปีมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 6.9 เท่าของประชากรทั่วไป คิดเป็นความเสี่ยงสะสมร้อยละ 3 ที่จะเกิดโรคมะเร็งทางเดินอาหารขึ้นในเวลาที่ดีติดตามผู้ป่วยนาน 5 ถึง 17 ปีหลังการรักษาโรคมะเร็งอัณฑะ⁽³³⁾ ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารนั้นจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับรังสีปริมาณมากขึ้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งอัณฑะชนิด seminoma ซึ่งมักได้รับการฉายรังสีรักษาขนาด 30 เกรย์และรอดชีวิตนาน 5 ปีนั้นจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเป็น 3.2 เท่า ขณะที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งอัณฑะชนิด nonseminoma ที่อาจจะจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีรักษานั้นและมักจะได้รับการฉายรังสีรักษาขนาด 40 ถึง 50 เกรย์นั้นจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็ง

กระเพาะอาหารสูงถึง 26 เท่า^(36,37) ในรายงานอีกฉบับหนึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดตามหลังการเป็นโรคมะเร็งอัณฑะนั้น 9 ใน 11 รายจะมีก้อนมะเร็งปฐมภูมิอยู่ที่ตำแหน่งกระเพาะอาหารส่วน antrum ซึ่งอยู่กลางพื้นที่ของการฉายรังสีรักษานั้นเอง⁽³³⁾ ยังไม่ทราบว่าการฉายรังสีรักษาในขนาด 20 ถึง 25 เกรย์ซึ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งอัณฑะในปัจจุบันจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งทางเดินอาหารมากขึ้นเพียงใดและลดลงจากรายงานกล่าวแล้วหรือไม่

การเกิดโรคมะเร็งปอดนั้นมียารายงานฉบับหนึ่ง⁽³⁹⁾ กล่าวว่าสัมพันธ์กับการฉายรังสีรักษาที่ทรวงอกซึ่งไม่ได้เป็นวิธีการรักษาที่ถูกต้องสำหรับโรคมะเร็งในตำแหน่งนี้แล้วในปัจจุบัน การเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งระบบปัสสาวะก็เชื่อว่าเกิดจากการฉายรังสีรักษาเช่นกัน เมื่อพิจารณาจากความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเทียบกับระยะเวลาแต่ยังไม่มียารายงานที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาและไม่ได้รับอย่างชัดเจน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ platinum โดยไม่ได้รับการฉายรังสีรักษาก็ไม่พบว่ามี การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors เป็นโรคมะเร็งชนิดที่สอง^(33,35) อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาเหล่านี้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเท่านั้นในการรักษาโรคมะเร็งอัณฑะแล้วมีชีวิตรอดนานถึง 10 ปีก็มีอยู่จำนวนน้อยเกินไปด้วยเช่นกัน

มียารายงานจำนวนมากที่พยายามศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังการรักษาโรคมะเร็งอัณฑะ โดยทั่วไปความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังการเป็นโรคมะเร็งอัณฑะนั้นจะน้อยกว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งตามหลังการเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's การรักษาโรคมะเร็งอัณฑะด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวก็ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นได้ปานกลาง^(33,35,39,46) นอกจากนี้ก็อาจเป็นไปได้ว่าโรคมะเร็งทั้งสองชนิดเกิดจากสาเหตุเดียวกัน รายงานของ Nichols และคณะ⁽⁴¹⁾ พบว่าการเกิดโรค

มะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยมะเร็ง germ cell ชนิดที่มะเร็งปฐมภูมิอยู่ที่ทรวงอกนั้น (primary mediastinal germ cell tumor) อาจเกิดจากวิวัฒนาการของเซลล์มะเร็งชนิด germ cell ไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างเม็ดเลือดขาวก็ได้ ซึ่งแสดงว่าการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวอาจเป็นส่วนหนึ่งของการดำเนินโรคตามธรรมชาติของโรคมะเร็ง germ cell ชนิดที่มะเร็งปฐมภูมิอยู่ที่ mediastinum ก็ได้ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดตามหลังรักษาโรคมะเร็งอัณฑะมีลักษณะเฉพาะ ได้แก่ระยะเวลาในการก่อโรคสั้นหลังได้รับรังสีรักษา การพบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute megakaryoblastic leukemia ได้สูง และการพบความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็น isochromosome ของแขนข้างสั้นของโครโมโซมที่ 12 (isochromosome 12p) ซึ่งเป็นเครื่องหมายทางพันธุศาสตร์ (cytogenetics) ที่เป็นแบบฉบับที่จะเพาะของโรคมะเร็งอัณฑะแต่พบบนเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว⁽⁴²⁾ การศึกษาในปัจจุบันเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังการเป็นโรคมะเร็งอัณฑะจึงต้องตัดผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง germ cell ที่มีก้อนมะเร็งปฐมภูมิอยู่ที่ mediastinum ออกไปเสมอแม้ว่าจะมีอุบัติการณ์ต่ำก็ตาม

การรักษาโรคมะเร็งอัณฑะในระยะแรกที่เพิ่งมีการค้นพบยาเคมีบำบัด cisplatin นั้นมักใช้สูตรยาเคมีบำบัดเป็น PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin) ซึ่งเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาขนาดใหญ่จำนวนมากยืนยันว่าทำให้เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามมาน้อยมาก^(33,43,44,46) รายงานจากสถาบันมะเร็งแห่งประเทศไทย เนเธอร์แลนด์⁽⁴⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวจำนวน 370 คนเมื่อติดตามเป็นเวลานานเฉลี่ย 6.1 ปีพบมีการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามมาเพียง 1 คนเท่านั้น⁽³³⁾ ตรงข้ามกับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาเคมีบำบัด etoposide เป็นส่วนประกอบซึ่งเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งอัณฑะในปัจจุบันนั้น ทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นกว่าปกติ รายงานฉบับแรกสุดเป็นของ Pedersen-Bjergaard⁽⁴⁶⁾ ซึ่งพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง

เม็ดเลือดขาวมีค่าสูงขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณรวมของยาเคมีบำบัด etoposide ที่ผู้ป่วยได้รับรายงานในเวลาต่อมา ซึ่งทำการศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังการให้ยาเคมีบำบัด etoposide ในขนาดปกติพบว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนั้นน้อยกว่าผลจากรายงานฉบับแรกดังกล่าวอยู่มาก โดยมีรายงานหลายฉบับ^(38,40) พบว่าความเสี่ยงสะสมในเวลา 5 ปีหลังการให้ยาเคมีบำบัด etoposide ปริมาณรวมไม่เกิน 2000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรนั้นมีเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 รายงานล่าสุด⁽³⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด etoposide ปริมาณรวม 700 ถึง 1500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรมีความเสี่ยงสะสมในเวลา 5 ปีเป็นร้อยละ 2.0 ถึง 2.5 นอกจากนี้ยังมีการค้นพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กที่สูงขึ้นจากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin นี้ขึ้นอยู่กับการจัดตารางเวลาในการบริหารยา (schedule of administration) อย่างมาก การศึกษาในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างตารางเวลาในการบริหารยาเคมีบำบัดกับการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการใช้ยาเคมีบำบัด epipodophyllotoxin เป็นเรื่องที่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับยาเคมีบำบัด cisplatin นั้นโดยทั่วไปเชื่อว่าไม่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่อาจมีผลเสริมฤทธิ์ (synergistic effect) ต่อการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวของยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin ได้นอกจากนี้ยังไม่ทราบว่าในระยะยาวการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin จะมีผลให้เกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors หรือไม่ เนื่องจาก cisplatin เป็นสารที่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagen) และมีฤทธิ์ก่อมะเร็งได้ในสัตว์ทดลอง การติดตามศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin ในระยะยาวจึงเป็นเรื่องที่ควรแก่การสนใจอย่างยิ่ง

โรคมะเร็งเต้านม

การศึกษาจำนวนมากพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมนั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งที่เต้านมด้านตรงข้ามสูงขึ้น 3 ถึง 4 เท่า⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ โรคมะเร็งอื่นที่มีความ

เสี่ยงเพิ่มขึ้นได้แก่โรคมะเร็งรังไข่^(46,49) โรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก^(46,50-52) โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย^(49,49,52) โรคมะเร็งของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน^(46,54-56) โรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์^(46,49,50) โรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma^(46,54) และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว^(49,54,57,58) สาเหตุบางส่วนหรือทั้งหมดของการพบโรคมะเร็งที่กล่าวถึงอันได้แก่ โรคมะเร็งเต้านมในด้านตรงข้าม โรคมะเร็งรังไข่ โรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก โรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma ที่พบตามหลังการเกิดโรคมะเร็งเต้านมนั้นเกิดจากสาเหตุร่วมที่เหมือนกัน เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรม ปัจจัยเสี่ยงทางฮอร์โมน เป็นต้น สาเหตุอื่นของการพบโรคมะเร็งเหล่านี้เป็นโรคมะเร็งชนิดที่สองอาจเกิดได้จากการรักษาโรคมะเร็งเต้านมซึ่งมีการใช้การรักษาแบบผสมผสานมากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน การรักษาดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมมีอายุขัยที่ยืนยาวขึ้นอย่างมาก จึงทำให้มีการศึกษาการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองหลังการรักษาโรคมะเร็งเต้านมขึ้น

โรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามพบได้เป็นร้อยละ 40 ถึง 50 ของโรคมะเร็งชนิดที่สองที่พบตามหลังการเกิดโรคมะเร็งเต้านมทั้งหมด^(46,47) ความเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมที่ด้านตรงข้ามในเวลา 15 ปีหลังการเกิดโรคมะเร็งเต้านมครั้งแรกคือร้อยละ 10 ถึง 13⁽⁶⁰⁾ การศึกษาแบบมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่เกี่ยวกับผลของการฉายรังสีรักษาต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามได้มีขึ้นที่มลรัฐคอนเนคตทิคัต (Connecticut) และในประเทศเดนมาร์กโดยมีจำนวนผู้ป่วย 655 และ 529 คนตามลำดับ ผู้ป่วยได้รับรังสีโดยเฉลี่ยที่เต้านมด้านตรงข้ามปริมาณรวม 2.8 และ 2.5 เกรย์ตามลำดับ^(61,62) ผลการศึกษาทั้งสองแห่งพบว่าการฉายรังสีรักษาไม่ได้ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 45 ปี การศึกษาในมลรัฐคอนเนคตทิคัตยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งเต้านมก่อนอายุ 45 ปีและมีชีวิตรอดนาน 10 ปีขึ้นไปจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามเป็น 1.9 เท่าโดยมีค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เป็น 1.2 ถึง

3.0 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶¹⁾ ผลการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมในด้านตรงข้ามจากการฉายรังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยนี้ไม่พบในการศึกษาจากประเทศเดนมาร์ก สาเหตุอาจเนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีอายุต่ำกว่า 45 ปี⁽⁶²⁾ Boice และคณะได้ใช้ข้อมูลจากการศึกษาในมลรัฐคอนเนคตทิคัตมาทำการศึกษาพบว่าประมาณร้อยละ 11 ของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้ามเป็นโรคมะเร็งชนิดที่สองในกลุ่มผู้ป่วยหญิงโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับการฉายรังสีรักษาขณะที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปีนั้นน่าจะเกิดจากการฉายรังสีรักษา

การศึกษาขนาดใหญ่จำนวนมากซึ่งทดสอบการรักษาด้วยวิธีฮอร์โมนบำบัดโดยใช้ยา tamoxifen ในผู้ป่วยหญิงโรคมะเร็งเต้านมหลังหมดประจำเดือนพบว่าการรักษาด้วยยา tamoxifen สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมที่ด้านตรงข้ามได้ร้อยละ 40^(61,52,59) แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการใช้ยา tamoxifen ในผู้ป่วยหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนจะได้ผลเช่นเดียวกันด้วยหรือไม่⁽⁶³⁾ และยังไม่ทราบชัดเจนเช่นกันว่าการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมที่ด้านตรงข้ามโดยยา tamoxifen นั้นจะมีผลได้นานเพียงใด รายงานบางฉบับก็พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดเต้านมสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมที่ด้านตรงข้ามได้เช่นกัน โดยเชื่อว่าเกิดจากการเสื่อมสมรรถภาพของรังไข่ก่อนกำหนดเนื่องจากยาเคมีบำบัด⁽⁶³⁾

รายงานหลายฉบับศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีรักษาหลังผ่าตัด Fisher และคณะ⁽⁶⁷⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจำนวน 8483 คนที่อยู่ในการศึกษาจำนวน 7 การศึกษาของโครงการการรักษาเสริมการผ่าตัดแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา (National Surgical Adjuvant Breast Project, NSABP) พบว่าความเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเวลา 10 ปีนั้นสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวเป็นร้อยละ 0.06 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่มประชากรทั่วไป สำหรับผู้ที่ได้รับการฉายรังสีรักษา

เฉพาะที่หลังผ่าตัดเป็นร้อยละ 1.37 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.06$) และสำหรับผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มียา melphalan เป็นส่วนประกอบหลังการผ่าตัดเป็นร้อยละ 1.54 ซึ่งต่างจากกลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.002$) แต่ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีรักษาเฉพาะที่อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.29$)

Curtis และคณะ⁽⁶⁵⁾ ได้ทำการศึกษาแบบมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเพื่อศึกษาผลของปริมาณยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับกับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจำนวน 82,700 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือกลุ่มอาการ myelodysplastic จำนวน 90 คน เมื่อใช้ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด alkylating agent และการฉายรังสีรักษาเป็นกลุ่มควบคุม พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาเฉพาะที่เป็น 2.4 เท่า สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent เป็น 10.0 เท่า และสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาทั้งยาเคมีบำบัด alkylating agent และการฉายรังสีรักษาเป็น 17.4 เท่า ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ทั้งหมดนี้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญและกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสมผสานด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีรักษาก็ต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL เพิ่มสูงขึ้นตามปริมาณรวมของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับด้วย ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ปริมาณรวมน้อยกว่า 20 กรัมจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ประมาณ 2 เท่าซึ่งไม่มีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ปริมาณรวมมากกว่า 20 กรัมจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 5.7 เท่า ขณะที่ยาเคมีบำบัด melphalan จะมีฤทธิ์ในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมากกว่ายา cyclophosphamide ถึง 10 เท่า และปริมาณรังสีที่ไขกระดูกของผู้ป่วยได้รับจากการฉายรังสีรักษาก็มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มความเสียหายของการเกิด

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL โดยสำหรับผู้ที่ได้รับรังสีที่ไขกระดูกปริมาณ 9 เกรย์ขึ้นไปจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 7 เท่าเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการฉายรังสีรักษา Curtis และคณะได้คำนวณพบว่าการให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ตามการศึกษานี้จะทำให้เกิดผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจำนวน 5 คนในผู้ที่ได้รับการรักษาจำนวน 10000 คนในระยะเวลาดิตตามผู้ป่วย 10 ปี

อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมในปัจจุบันนั้นมีความแตกต่างจากการรักษาที่ให้กับผู้ป่วยในการทดลองเหล่านี้อยู่มาก^(67,65) ยาเคมีบำบัด melphalan ก็ไม่ได้นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยแล้ว รวมทั้งปริมาณรวมของยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ที่ใช้ในสูตร CMF แบบมาตรฐานนั้นก็เพียงประมาณ 15 กรัม และการฉายรังสีรักษาเฉพาะที่ก็มีข้อบ่งชี้ที่น้อยลง ดังนั้นความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการรักษาจึงไม่น่าจะสูงเหมือนที่รายงานไว้ การศึกษาของสถาบันมะเร็งแห่งเมืองมิลาน⁽⁶⁶⁾ ได้ยืนยันความเชื่อนี้โดยพบว่าความเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CMF แบบมาตรฐานในเวลา 15 ปีเป็นเพียงร้อยละ 0.23 ซึ่งคิดเป็นจำนวนผู้ป่วย 9 รายสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม 10,000 คนในเวลา 10 ปี หรือคิดเป็นความเสี่ยงสัมพัทธ์ 2.3 เท่าซึ่งไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ ปริมาณรวมของยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในการศึกษานี้คือ 9.6 ถึง 34 กรัม ค่ามัธยฐานเป็น 15.5 กรัม ผู้ป่วยในการศึกษาที่เมืองมิลานนี้จำนวน 39 คนก็ได้รับยาเคมีบำบัด doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide แต่ก็ไม่พบว่าจะมีผลเสริมฤทธิ์กันในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแต่อย่างใด

ความพยายามในการเพิ่มความเข้มข้นของขนาดยา (dose intensity) ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในปัจจุบันอาจมีผลให้การก่อมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดสูงขึ้นได้โดยเฉพาะสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในขนาดสูงร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline และยาอื่นที่มีประสิทธิ

ภาพตีอีกหนึ่งชนิด การศึกษาของ Pedersen-Bjergaard และคณะ⁽⁶⁷⁾ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline ร่วมกับ cisplatin จะทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL สูงขึ้นมาก และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบก็มีลักษณะเหมือนเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin มากกว่า จึงเชื่อว่ายาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline อาจมีผลเสริมฤทธิ์กับยาเคมีบำบัด cisplatin ในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้⁽⁶⁷⁾

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CMF นั้นไม่เคยมีรายงานว่าทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors ใด ๆ สูงขึ้น⁽⁶⁶⁾ ในกรณีนี้ยังต้องการการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยเวลานานโดยเฉพาะมากกว่า 15 ปีขึ้นไปเพื่อพิสูจน์ปัญหานี้

การรักษาด้วยยา tamoxifen นั้นมีรายงานจำนวนมากได้ผลสอดคล้องกันว่าทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกสูงขึ้น^(51,52,68-70) เนื่องจากการออกฤทธิ์แบบเสริม (agonist effect) กับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เยื่อบุโพรงมดลูก⁽⁷¹⁾ แต่เนื่องจากการศึกษาในเรื่องนี้แต่ละรายงานมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อยดังนั้นความรุนแรงของฤทธิ์การก่อโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากยา tamoxifen จึงยังไม่สามารถสรุปได้ การศึกษาของ Scandinavian tamoxifen trial⁽⁵²⁾ พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในกลุ่มที่ได้รับยา tamoxifen เป็น 4 เท่าของกลุ่มที่ไม่ได้รับ โดยความเสี่ยงจะสูงขึ้นในการศึกษาจากกรุงสต็อกโฮล์มซึ่งมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 5.6 เท่า เชื่อว่าอาจเกิดจากการได้รับยา tamoxifen ขนาดวันละ 40 มิลลิกรัมเป็นเวลานาน 2 ถึง 5 ซึ่งเป็นปริมาณที่สูงและระยะเวลาที่ยาวนานกว่าแห่งอื่น การศึกษาของ NSABP B-14⁽⁵¹⁾ พบว่าการให้ยา tamoxifen ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันจะทำให้ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเป็น 7.5 เท่าเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา สำหรับความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ได้รับกับการก่อโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด การศึกษาจากประเทศเนเธอร์แลนด์ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยใน

การศึกษาน้อยนั้นพบว่าแนวโน้มของระยะเวลาในการก่อโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา tamoxifen ปริมาณ 40 มิลลิกรัมเทียบกับ 30 มิลลิกรัมและน้อยกว่านั้นไม่ได้แตกต่างกันเลย⁽⁶⁹⁾ การศึกษาในเรื่องนี้และการติดตามผลข้างเคียงอื่นในระยะเวลาที่ยาวนานยังคงต้องกระทำกันต่อไป การศึกษาจากกรุงสต็อกโฮล์มพบว่าความเสี่ยงสะสมของการก่อโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากยา tamoxifen ในระยะยาวนั้นจะมากขึ้นเรื่อย ๆ เทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยานี้ อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้รับจากยา tamoxifen ในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเต้านมที่ด้านตรงข้ามและประโยชน์ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมนั้นก็มากเกินกว่าโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการก่อโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมาก จึงควรให้ใช้ยานี้ต่อไปในปัจจุบัน^(51,59)

สำหรับความแตกต่างของอาการทางคลินิก ลักษณะทางพยาธิวิทยาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่เกิดจากยา tamoxifen และที่เกิดขึ้นเองนั้น มีรายงานจำนวนหลายฉบับ^(51,69) พบว่าระยะของโรคและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในทั้งสองกลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันชัดเจนส่วนรายงานของ Magriples และคณะ⁽⁷²⁾ พบว่าในกลุ่มที่เป็นโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากยา tamoxifen นั้นจะมีโอกาสพบลักษณะเซลล์มะเร็งที่มีวิวัฒนาการต่ำมากกว่าและมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเท่ากลุ่มที่เกิดขึ้นเอง ซึ่งปัญหาเหล่านี้ต้องการการศึกษานานใหญ่เพื่อพิสูจน์หาข้อเท็จจริงต่อไป

ยา tamoxifen สามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งตับได้ในหนูทดลอง^(73,74) แต่ในคนยังไม่พบว่ามีรายงานของการเป็นโรคมะเร็งตับสัมพันธ์กับยา tamoxifen^(51,52) ทั้งนี้อาจเนื่องจากโรคมะเร็งตับเป็นโรคที่พบได้น้อยในซีกโลกตะวันตกจึงยังไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ในกรณีที่ยานี้อาจมีฤทธิ์เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งตับไม่มากได้ การวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาเกี่ยวกับยา tamoxifen ของกลุ่มประเทศสแกนดิเนเวีย (Scandinavia)⁽⁵²⁾ พบว่ายานี้มีฤทธิ์เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์เป็น 1.9 ค่าความ

เชื้อมันร้อยละ 95 เป็นร้อยละ 1.2 ถึงร้อยละ 2.9 ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นพบในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่ไม่พบในโรคมะเร็งตับ ทั้งนี้ยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุและกลไกการก่อโรคมะเร็งทางเดินอาหารจากยานี้ได้

การเกิดโรคมะเร็งปอดตามหลังการรักษาโรคมะเร็งเต้านมเกิดจากการฉายรังสีรักษาเป็นสำคัญ^(53,75,77) ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปอดจะไม่สูงขึ้นอย่างชัดเจนภายใน 10 ปีหลังการรักษา แต่จะสูงเป็น 2 ถึง 3 เท่าในผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดนานกว่า 10 ปี^(53,54,77) โดยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจะสูงขึ้นมากกว่าที่ปอดข้างเดียวกับเต้านมที่ได้รับการฉายรังสีรักษา^(53,75) การศึกษาขนาดใหญ่โดย Inskip และคณะ⁽⁷⁷⁾ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมด้วยการฉายรังสีรักษาจำนวน 8976 คน ปริมาณรังสีที่ปอดได้รับโดยเฉลี่ยจะเป็น 15 เกรย์ที่ปอดข้างเดียวกัน และเป็น 4.6 เกรย์ที่ปอดด้านตรงข้าม ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจะสูงเป็น 3 เท่าถ้าได้รับรังสีปริมาณ 5 ถึง 10 เกรย์ ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดไม่สัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับอย่างชัดเจนแต่ความเสี่ยงจะลดลงถ้าได้รับรังสีในปริมาณมากกว่า 10 เกรย์ ซึ่งเหมือนกับที่พบในโรคมะเร็งปอดตามหลังโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's⁽¹⁷⁾ เมื่อนำมาคำนวณจะพบว่าในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจำนวน 10,000 คนด้วยการฉายรังสีรักษาที่ทำให้ปอดได้รับรังสีปริมาณเฉลี่ย 10 เกรย์และติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 10 ปีจะพบผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งปอด 9 คน การฉายรังสีรักษาในปัจจุบันที่ใช้เครื่องฉายรังสีรักษาพลังงานสูง (high-energy megavoltage) ในพื้นที่ฉายรังสีที่แคบนั้นจะทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดลดลงได้อีกเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้เครื่องฉายรังสีโคบอลต์ 60 แบบธรรมดาตั้งเช่นในการทดลองของ Inskip การศึกษาอีกฉบับหนึ่งซึ่งพยายามหาความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่กับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจากการฉายรังสีรักษาพบว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ถึง 33 เท่าเมื่อได้รับการฉาย

รังสีรักษาโรคมะเร็งเต้านม⁽⁷⁵⁾

การฉายรังสีรักษาสำหรับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมนั้นก็อาจทำให้เกิดโรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนได้เช่นเดียวกับการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งอื่น ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนจากการฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยที่รอดชีวิตนาน 10 ปีขึ้นไปเป็น 10 ถึง 20 เท่า แต่เนื่องจากโรคมะเร็งชนิดนี้เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำจึงมีค่าความเสี่ยงสะสมของการเกิดโรคต่ำด้วย⁽⁴⁶⁾ มีผู้รายงานว่า การฉายรังสีรักษาตามหลังการผ่าตัดแบบอนุรักษ์เต้านมก็อาจทำให้เกิดโรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนของเส้นเลือด (angiosarcoma) ในเต้านมที่ได้รับการรักษาแบบอนุรักษ์ไว้ได้ด้วย^(55,56) ระยะเวลาในการเกิดโรคหลังการฉายรังสีรักษาสำหรับโรคมะเร็งเส้นเลือดนี้ก็จะต้องสั้นกว่าการเกิดโรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนอื่น ๆ ความรุนแรงของความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเส้นเลือดและการตอบสนองต่อการรักษานั้นยังไม่มีใครทราบแน่ชัดเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่สามารถเก็บตัวอย่างผู้ป่วยได้มากเพียงพอนั่นเอง

สรุป

โรคมะเร็งชนิดบางชนิดที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีมากนั้นทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยาวนานมากขึ้น และอาจเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามมาได้ โรคมะเร็งชนิดที่สองซึ่งเกิดตามหลังโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ที่สำคัญได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL และโรคมะเร็งปอด โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent โดยเฉพาะยาเคมีบำบัดสูตร MOPP เป็นสำคัญ ส่วนการฉายรังสีรักษานั้นเชื่อว่า ไม่มีผลในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งดังกล่าว ส่วนสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตามหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's นั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจากการรักษาหรือไม่ สำหรับโรคมะเร็งปอดเกิดจากการฉายรังสีรักษา ร่วมกับการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุสำคัญ บทบาทของยาเคมีบำบัดในการก่อโรคมะเร็งปอดนั้นยังไม่แน่ชัด นอกจากนี้โรคมะเร็งเต้านมและโรคมะเร็ง

ต่อมัยยรอยด็กก็สามารถเกิดขึ้นได้จากการฉายรังสีรักษา เช่นกัน

โรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ที่พบบ่อยได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โรคมะเร็งไตและโรคมะเร็งปอด สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL นั้นนอกจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะกลุ่ม alkylating agent แล้วยังได้แก่การฉายรังสีในปริมาณไม่มากจนเกิดการทำลายเซลล์ปกติแต่ครอบคลุมในบริเวณกว้างการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกก็ทำให้โอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL สูงขึ้น ส่วนการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะมีสาเหตุสำคัญจากการได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในปริมาณรวมสูงร่วมกับการได้รับการฉายรังสีรักษาที่กระเพาะปัสสาวะ

โรคมะเร็งชนิดที่สองที่เกิดหลังการรักษาโรคมะเร็งอวัยวะที่พบบ่อยที่สุดคือโรคมะเร็งอวัยวะในด้านตรงข้ามสาเหตุมาจากการมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกับโรคมะเร็งอวัยวะครั้งแรก โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โรคมะเร็งตับอ่อนและโรคมะเร็งปอดตามหลังการรักษา โรคมะเร็งอวัยวะนั้นเกิดจากการฉายรังสีรักษาเป็นสำคัญ ส่วนโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL อาจเกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin หรือ etoposide หรืออาจเกิดจากการวิวัฒนาการของเซลล์มะเร็งชนิด germ cell ไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวก็ได้

โรคมะเร็งชนิดที่สองที่เกิดตามหลังโรคมะเร็งเต้านมที่พบบ่อยที่สุดคือโรคมะเร็งเต้านมในด้านตรงข้ามสาเหตุเกิดจากการมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน และการฉายรังสีรักษาที่เต้านมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปี โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด melphalan ซึ่งไม่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแล้วในปัจจุบันและการได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในปริมาณรวมที่สูง การรักษาด้วยยาฮอร์โมนบำบัด tamoxifen ก็ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกสูงขึ้น แต่มีน้ำหนักร้อยกว่าเมื่อเทียบกับประโยชน์ของยาที่ผู้ป่วย

ได้รับการเกิดโรคมะเร็งปอดมีสาเหตุจากการฉายรังสีรักษาเป็นสำคัญ โดยจะต่างกับการแพร่กระจายของโรคมะเร็งเต้านมเดิมที่จะพบอุบัติการณ์มากขึ้นหลังการฉายรังสีรักษาเป็นเวลานาน 10 ปีขึ้นไป

อ้างอิง

1. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988 Jan 14; 318(2): 76 - 81
2. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, von Kerkhoff EH, van Heerde P. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994 Feb; 12(2): 312 - 25
3. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, Hudson BV, Bennett MH, MacLennan KA. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *Br Med J* 1992 May 2; 304(6835): 1137 - 43
4. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Host H, Prior P. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990 Jan 4; 322(1): 1 - 6
5. Bhaïta S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati - Bellani F, Meadows AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996 Mar 21; 334(12): 745 - 51
6. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease.

- Ann Oncol 1992 Sep; 3(Suppl 4): 117 -28
7. van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, Hagenbuk A, Noyon R, van Kerkhoff EH, Pinedo HM. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994 May; 12(5): 1063 - 73
 8. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, Erbsall J, Struck J, Hansen MM, Hansen HH, Nissen NI. Risk of therapy-related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease: relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet* 1987 Jul 11; 2(8550): 83 - 8
 9. Valagussa PA, Bonadonna G. Carcinogenic effects of cancer treatment. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U, eds. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1995: 2348
 10. Tester WJ, Kinsella TJ, Waller B, Makuck CW, Kelley PA, Glabstein E, DeVita VT. Second malignant neoplasms complicating Hodgkin's disease: the National Cancer Institute experience. *J Clin Oncol* 1984 Jul; 2(7): 762 - 9
 11. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma Investigation: relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer* 1993 Nov; 68(5): 1006 - 11
 12. Coleman CN, McDougall IR, Dailey MO, Ager P, Bush S, Kaplan HS. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1982 Jan; 96(1): 44 - 7
 13. Prosper F, Robledo C, Cuesta B, Riton J, Borbolla JR, Pardo J, Rocha E. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in patients treated for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1994 Feb; 12(5-6): 457 - 62
 14. Bennett MH, MacLennan KA, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B. Non-Hodgkin's lymphoma arising in patients treated for Hodgkin's disease in the BNLI: a 20-year experience. British National Lymphoma Investigation. *Ann Oncol* 1991 Feb; 2(Suppl 2): 83 - 92
 15. Tucker MA, Misfeldt D, Coleman CN, Clark WH Jr., Rosenberg SA. Cutaneous malignant melanoma after Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1985 Jan; 102(1): 37 - 41
 16. National Research Council, Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRV). Washington DC: National Academy Press, 1990
 17. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Hagenbeek A, van den Belt - Dusebout AW, Noyon R, Boice JD Jr, Burgers JM. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995 Oct 18; 87(20): 1530 - 7
 18. Kaldor JM, Day NE, Bell J, Clarke EA, Langmark F, Karjalainen B, Band P, Pederson D, Chai W. Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study. *Int J Cancer* 1992 Nov 11; 52(5): 677 - 81
 19. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT, Breast cancer

- after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993 Jan 6; 85(1): 25 - 31
20. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr., Robinson LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Lubin JH, Baum ES. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991 Jan 1; 51(11): 2885 - 8
21. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Adami J, Gospodarowicz M. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1993 Dec 1; 85(23): 1932 - 7
22. Greene MH, Young RC, Merrill JM, DeVita VT. Evidence of a treatment dose response in acute nonlymphocytic leukemias which occur after therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1983 Apr; 43(4): 1891 - 8
23. Gomez GA, Aggarwal KK, Han T. Post-therapeutic acute malignant myeloproliferative syndrome and acute nonlymphocytic leukemia in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1982 Dec 1; 50(11): 2285-8
24. Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Sorensen HM, Keiding N, Larson SO, Phillip P, Larsen MS, Schultz H. Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med* 1985 Aug; 103(2): 195 - 200
25. Travis LB, Weeks J, Curtis RE, Chaffey JT, Stovall M, Banks PM, Boice JD Jr. Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996 Feb; 14(2): 565 - 71
26. Kaldor JM, Day NE, Hemminki K. Quantifying the carcinogenicity of antineoplastic drugs. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988 Apr; 24(4): 703 - 11
27. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Halowaty EJ, van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr 5; 87(7): 524 - 30
28. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WE, Morris ME, Reed EC. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994 Dec; 12(12): 2527 - 34
29. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, Takvorian T, Whelan M, Rabinowe JC, Leavitt P, Mauch P. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994 Dec; 12(12): 2535 - 42
30. Miller JS, Arthur DC, Litz CE, Neglia JP, Miller WJ, Weisdorf DJ. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood* 1994 Jun 15; 83(12): 3780 - 6
31. Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, Brynes

- RK, Niland JC, Forman SJ. Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994 Aug 1; 84(3): 957 - 63
32. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, Martin P, Sullivan KH, Sanders J, Deeg HJ, Doney K, Thomas D. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. (See comments) *N Engl J Med* 1989 Sep 21; 321(12): 784 - 9
33. van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, van Kerkhoff EH, Delemarre JF, Somers R. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11(3): 415 - 24
34. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, Hunck-Hansen J, Rasmussen LH. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991 Oct 2; 83(19): 1391 - 5
35. Boshoff C, Begent RH, Oliver RT, Rustin GJ, Newlands ES, Andrews R, Skelton M, Holden L. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1995 Jan; 6(1): 35 - 40
36. Moller H, Mellempgaard A, Jacobsen GK, Pedersen D, Storm HH. Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(5): 672 - 6
37. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF. Second malignancies after testicular cancer. (Letter) *J Clin Oncol* 1995 Feb; 13(2): 533 - 4
38. Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 1993 Jan 6; 85(1): 36 - 40
39. Fossa SD, Langmark F, Aass N, Andersen A, Lothe R, Borresen AL. Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1990 Apr; 61(4): 639 - 43
40. Kleinerman RA, Liebermann JV, Li FP. Second cancer following cancer of the male genital system in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985 Dec; 68: 139 - 47
41. Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, Griep J, Tricot G. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* 1990 May 17; 322(20): 1425 - 9
42. Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, Samaniego F, Rodriguez E, Geller NL, Chaganti RS. Isochromosome of the short arm of chromosome 12: clinically useful markers for male germ cell tumors. [published erratum appears in *J Natl Cancer Inst* 1990; 82(7): 627] (See comments) *J Natl Cancer Inst* 1989 Dec 20; 81(24): 1874 - 8
43. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, Williams SD, Einhorn LH. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1988 Aug; 6(8): 1239 - 47
44. Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, Jacob J, Ostchega Y, Young RC. A randomized trial of standard chemotherapy a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell

- tumors. *J Clin Oncol* 1988 Jun; 6(6): 1031 - 40
45. van Imhoff GW, Sleijfer DT, Breuning MH, Anders GJ, Mulder HN, Halie MR. Acute nonlymphocytic leukemia 5 years after treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for disseminated testicular cancer. *Cancer* 1986 Mar 1; 57(5): 984 - 7
46. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985 Dec; 68: 99 - 112
47. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80 *Br J Cancer* 1986 Sep; 54(3): 483 - 92
48. Adami HO, Bergstrom R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985 Feb 1; 55(3): 643 - 7
49. Teppo L, Pukkala E, Saxen E. Multiple cancer - an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1985 Aug; 75(2): 207 - 17
50. Schenker JG, Levinsky R, Ohel G. Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. *Cancer* 1984 Jul 1; 54(1): 145 - 50
51. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 (Prior annotation incorrect) *J Natl Cancer Inst* 1994 Apr 6; 86(7): 527 - 37
52. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. (See comments) *J Natl Cancer Inst* 1995 May 3; 87(9): 645 - 51
53. Neugut AI, Robinson E, Lee WC, Murray T, Karwoski K, Kutcher GJ. Lung cancer after radiation therapy for breast cancer. *Cancer* 1993 May 15; 71(10): 3054 - 7
54. Ewertz M, Mouridsen HT. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985 Dec; 68: 325 - 9
55. Pendlebury SC, Bilous M, Langlands AO. Sarcomas following radiation therapy for breast cancer: a report of three cases and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan 15; 31(2): 405 - 10
56. Zucali R, Merson M, Placucci M, Di Palma S, Veronesi U. Soft tissue sarcoma of the breast after conservative surgery and irradiation for early mammary cancer. *Radiother Oncol* 1994 Mar; 30(3): 271 - 3
57. Fisher B, Rockette H, Fisher ER, Wickerham DL, Redmond C, Brown A. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: the NSABP experience. (Scientific misconduct-data to be reanalyzed) *J Clin Oncol* 1985 Dec; 3(12): 1640 - 58
58. Curtis RE, Hankey BF, Myers MH, Young JL Jr. Risk of leukemia associated with the first course of cancer treatment : an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program experience. *J Natl Cancer*

- Inst 1984 Mar; 72(3): 531 - 44
59. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy : 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (See comments) *Lancet* 1992 Jan 4; 339(8784): 1 - 15
60. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, Halder M, Bulbrook RD, Cuzick J, Hayward JL. Bilateral primary breast cancer : a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984 Sep; 71(9): 711 - 4
61. Boice JD Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. (See comments) *N Engl J Med* 1992 Mar 19; 326(12): 781 - 5
62. Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr., Blettner M, Stovall M, Houridsen HT, Dombornowsky P, Rose C. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992 Aug 19; 84(16): 1245 - 50
63. The effect of adjuvant tamoxifen: the latest results from the Cancer Research Campaign Adjuvant Breast Trial. Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. *Eur J Cancer* 1992; 28A(4-5): 904 - 7
64. van Leeuwen FE, Noyon R, Somers R. Risk factors for second cancer after breast cancer. (Abstract) *Eur J Cancer* 1994; 30A(Suppl 2): S20
65. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, Schwartz AG, Weyer P. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992 Jun 25; 326(26): 1745 - 51
66. Valagussa P, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M, Bonadonna G. Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in respectable breast cancer. *Ann Oncol* 1994 Nov; 5(9): 803 - 8
67. Pedersen-Bjergaard J, Sigsgaard TC, Nielsen D, Gjedde SB, Philip P, Hansen M, Larson SO, Rorth M, Mouridsen H. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol* 1992 Sep; 10(9): 1444 - 51
68. Formander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas LI, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer : occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989 Jan 21; 1(8630): 117 - 20
69. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeneij LA, Gimpenhorst CH, Dtter R, Schouten LJ, Damhuis RA. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994 Feb 19; 343(8895): 448 - 52
70. Anonymous. Some pharmaceutical drugs. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 66. Lyon : IARC, 1996
71. De Muylder X, Neven P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991 Oct; 36(2): 127 - 30
72. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu

- ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11(3): 485 - 90
73. Greaves P, Goonetilleke R, Nunn G, Topham J, Orton T. Two-year carcinogenicity study of tamoxifen in Alderley Park Wistar-derived rats. *Cancer Res* 1993 Sep 1; 53(17): 3919 - 24
74. Williams GM, Iatropoulos MJ, Djordjevic MV, Kaltenberg OP. The triphenylethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat. *Carcinogenesis* 1993 Feb; 14(2): 315 - 7
75. Neugut AI, Murray T, Santos J, Amols H, Hayes MK, Flannery JT, Robinson E. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 1994 Mar 15; 73(6): 1615 - 20
76. Travis LB, Curtis RE, Stovall M, Holowaty EJ, van Leeuwen FE, Glimelius B, Lynch CF. Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1994 Oct 5; 86(19): 1450 - 7

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก (ตอนที่ 2) ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่สำคัญบางชนิด” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม แล้วใส่ซองพร้อมซองเปล่า (ไม่ต้องติดแสตมป์) จำนวนของถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณาธิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

จุฬาลงกรณ์เวชสารขอสงวนสิทธิ์ที่จะส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องอย่างเป็นทางการ ดังกล่าวแล้วข้างต้นสำหรับท่านที่เป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารเท่านั้น สำหรับท่านที่ยังไม่เป็นสมาชิกแต่ถ้าท่านสมัครเข้าเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารสำหรับวารสารปี 2545 (เพียง 200 บาทต่อปี) ทางจุฬาลงกรณ์เวชสารยินดีดำเนินการส่งเฉลยคำตอบจากการอ่านบทความให้ตั้งแต่ฉบับเดือนมกราคม 2545 จนถึงฉบับเดือนธันวาคม 2545 โดยสามารถส่งคำตอบได้ไม่เกินเดือนมีนาคม 2546 และจะส่งหนังสือรับรองชนิดสรุปเป็นรายปีว่าท่านสมาชิกได้เข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องที่จัดโดยจุฬาลงกรณ์เวชสาร จำนวนกี่กรณีในปีที่ผ่านมา โดยจะส่งให้ในเดือนเมษายน 2546

คำถาม - คำตอบ

- นายสมศักดิ์ป่วยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด ANCC และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจนหาย ข้อใดถูก
 - นายสมศักดิ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ANLL ตามมามากขึ้นอยู่แล้วตามธรรมชาติ การดำเนินโรคของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง
 - การฉายรังสีรักษาในขนาดสูงภายในบริเวณจำกัดมีโอกาสก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด ANLL มากกว่าการฉายรังสีรักษาในขนาดต่ำเป็นบริเวณกว้าง
 - ถ้านายสมศักดิ์ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ปริมาณรวม 15 กรัม นายสมศักดิ์มีความเสี่ยงมากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ
 - ถ้านายสมศักดิ์ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ปริมาณรวม 15 กรัม นายสมศักดิ์จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด ANCC มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ
 - การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ด้วยการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงตามด้วยการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด ANLL และกลุ่มอาการ myelodysplastic มากขึ้น

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก (ตอนที่ 2)

ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่สำคัญบางชนิด”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 46 ฉบับที่ 7 เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2545

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2000/0207-(1014)

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

ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาโรคมะเร็งอวัยวะ
 - ก. โรคมะเร็งชนิดที่สองที่มีโอกาสเกิดสูงสุดคือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว
 - ข. การให้ยาเคมีบำบัดมีผลทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งอวัยวะด้านตรงข้ามและโรคมะเร็งกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น
 - ค. ผู้ป่วยที่รักษาโรคมะเร็งอวัยวะหายนาน 5 ปี มีโอกาสเกิดโรคมะเร็งระบบสืบสาวะจากเคมีบำบัดมากกว่าคนปกติ
 - ง. สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังการรักษาโรคมะเร็ง germ cell ที่ mediastinum นั้นเกิดจากการให้ยาเคมีบำบัดเป็นสำคัญ
 - จ. ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะมากขึ้นถ้าได้รับยาเคมีบำบัด etoposide ปริมาณรวมมากกว่า 1500 – 2000 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร
3. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองตามหลังการรักษาโรคมะเร็งเต้านม
 - ก. สาเหตุสำคัญที่สุดของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองเกิดจากการให้ยาเคมีบำบัด และการฉายรังสีรักษา
 - ข. การให้ยาเคมีบำบัดมีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านตรงข้าม
 - ค. การให้ยาเคมีบำบัด Melphalan ในอดีตมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในปัจจุบันมาก
 - ง. การให้ยาเคมีบำบัด Doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide มีผลเสริมฤทธิ์กันในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว
 - จ. การให้ยาเคมีบำบัดสูตร CMF แบบมาตรฐานมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวไม่มากแต่มิ่นัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด solid tumor เลย
4. นางสาวศรี อายุ 55 ปี และหมดประจำเดือนมา 7 ปี เพิ่งเป็นโรคมะเร็งเต้านมด้านซ้าย ข้อใดถูกต้อง
 - ก. โอกาสที่นางสาวศรีจะเป็นโรคมะเร็งเต้านมด้านขวาในเวลา 15 ปี คือร้อยละ 40 – 50
 - ข. การฉายรังสีรักษาทำให้เกิดความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งเต้านมด้านขวามากขึ้น
 - ค. การให้ยา Tamoxifen จะช่วยให้นางสาวศรีมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านขวาลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญตลอดจนอายุขัยของนางสาวศรี
 - ง. ถ้านางสาวศรีเป็นโรคมะเร็งเต้านมก่อนหน้านี้นี้ 10 ปี การให้ยา Tamoxifen ในขณะนั้นก็สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านขวาได้ดีเท่าเทียมกับการให้การรักษาในขณะนี้
 - จ. การให้ยา Tamoxifen จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมด้านขวาได้ร้อยละ 40
5. นางสาวสมร เป็นโรคมะเร็งเต้านม ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ให้ยาเคมีบำบัดซึ่งมี cyclophosphamide ปริมาณรวม 12 กรัม เป็นส่วนประกอบ และการฉายรังสีรักษา แล้วให้ยา Tamoxifen 2 มิลลิกรัมต่อวัน ข้อใดถูก
 - ก. ถ้านางสาวสมรไม่ได้รับการฉายรังสีรักษา นางสาวสมรก็ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด ANLL สูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญจากยาเคมีบำบัด cyclophosphamide
 - ข. การฉายรังสีรักษาไม่ได้มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด ANLL จากยาเคมีบำบัด cyclophosphamide
 - ค. การให้ยา Tamoxifen มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกได้ และยังไม่ทราบแน่ชัดว่าโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่เกิดขึ้นนั้นมีพยาธิกำเนิดแตกต่างจากโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่เกิดขึ้นเองหรือไม่อย่างไร
 - ง. ถ้านางสาวสมรตรวจพบก้อนเนื้อในปอด 8 ปี หลังการรักษาโรคมะเร็งเต้านม ก้อนเนื้อนั้นมีโอกาสเป็น โรคมะเร็งปอดจากการฉายรังสีรักษามากกว่าการแพร่กระจายของโรคมะเร็งเต้านม
 - จ. ถ้านางสาวสมรตรวจพบก้อนเนื้อที่ผนังหน้าอกข้างเดิมใกล้แผลผ่าตัด นางสาวสมรควรได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีซ้ำอีกครั้ง

**ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330