

รังสีรักษา และ เคมีบำบัด

Irradiation and Chemotherapy

ชวลิต เลิศบุญยานุกูล พบ.

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย พบ.

บทนำ

การรักษาด้วยการผ่าตัด เคมีบำบัด หรือรังสีรักษา วิธีใดวิธีหนึ่งเพียงอย่างเดียว มักจะไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจากโรคมะเร็งได้ เห็นได้จาก การใช้รังสีรักษาแต่เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่นอกบริเวณฉายรังสี มะเร็งบางตำแหน่งไม่สามารถให้ปริมาณรังสีในขนาดสูง เพราะจะเกิดผลแทรกซ้อนต่อเนื้อเยื่อปกติซึ่งอยู่ข้างเคียง เซลล์มะเร็งบางชนิด หรือ บางช่วงชีวิตของเซลล์ (cell cycle) ไม่ไวต่อรังสีรักษาเป็นต้น เช่นเดียวกับการผ่าตัดอย่างเดียวไม่สามารถกำจัดก้อนมะเร็งซึ่งมองไม่เห็นด้วยตาเปล่า หรือการใช้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ก็ไม่สามารถกำจัดก้อนมะเร็งขนาดใหญ่หรืออาจเกิดการดื้อยาเคมีบำบัดได้ นอกจากนี้ ปัจจุบันมีความต้องการที่จะให้การรักษาผู้ป่วยแบบสงวนอวัยวะ เช่น มะเร็งเต้านม ภาวะเพาะปัสสาวะ ทวารหนัก กล่องเสียง เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ผู้ป่วยบางรายมีสุขภาพไม่แข็งแรงพอที่จะผ่าตัดได้ (medical inoperable) หรือเป็นมะเร็งขนาดใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้หมด เหตุผลต่างๆ เหล่านี้ทำให้การใช้การรักษาแบบผสมผสานเป็นทางเลือกที่ดีในการรักษามะเร็งให้ได้ผลที่ดีขึ้น

การรักษามะเร็งมีเป้าหมายเพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และป้องกันการแพร่กระจายของโรค (distant metastasis) ในอดีต การรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ, ปากมดลูก, สมอง โดยใช้การรักษาวิธีหนึ่งวิธีเดียว ได้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local failure) จึงมีความพยายามเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ด้วยการใช้การรักษาแบบผสมผสาน (combined-modality therapy) อาทิ การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด

ในปี ค.ศ. 1905 มีการใช้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยใช้ Benzene ร่วมกับการฉายรังสี ต่อมาในปลายทศวรรษที่ 1950 เริ่มมีการใช้ 5FU ร่วมกับการฉายรังสี หลังจากนั้นยาปฏิชีวนะ เช่น Bleomycin, Mitomycin C และ Doxorubicin รวมถึง Antimetabolite เช่น Methotrexate และ Cisplatin จึงเริ่มมีบทบาทในการให้ร่วมกับรังสีรักษา งานวิจัยในยุคแรกเริ่ม อาทิ การศึกษาของ Nigro โดยใช้รังสีรักษาร่วมกับ 5FU และ Mitomycin C ในการรักษามะเร็งทวารหนัก⁽¹⁾ (ซึ่งต่อมาถือเป็นการรักษามาตรฐาน^(2,3)) งานวิจัยเบื้องต้นนี้นำไปสู่การศึกษารังสีเคมีบำบัดในมะเร็งชนิดอื่น ๆ อย่างกว้างขวาง อาทิ มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งภาวะเพาะปัสสาวะ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งหลังโพรงจมูก และ มะเร็งปากมดลูก เป็นต้น

ทำไมการรักษาวิธีเดียว (Single Modality) จึงล้มเหลว ?

1. การรักษาเข้าถึงเซลล์มะเร็งได้ยาก (Inaccessibility)

การรักษาเซลล์มะเร็งด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งเข้าถึงเซลล์มะเร็งได้ยาก เช่น ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่มีเซลล์ที่เป็น Hypoxic cell ซึ่งมักจะดื้อต่อรังสีรักษา ในขณะที่เดียวกันเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์บริเวณนั้นก็จะมีปริมาณน้อย ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงได้ไม่ดี จึงต้องใช้การฉายรังสีหลาย ๆ ครั้ง (fractionated radiation therapy) เพื่อช่วยให้ก้อนมะเร็งยุบตัว และยาเคมีบำบัดเข้าถึงดีขึ้น

การผ่าตัดก่อให้เกิด Fibrosis ซึ่งทำให้เลือดไปเลี้ยงบริเวณดังกล่าวไม่ดี เปรียบได้กับการมีภาวะ hypoxia การใช้รังสีเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant radiochemotherapy) ทำให้การใช้รังสีรักษา และเคมีบำบัดเข้าถึงเซลล์ดีกว่า

การใช้ยาเคมีบำบัดถือเป็น Systemic treatment ช่วยกำจัด Clonogenic tumor cell ซึ่งอยู่ในกระแสเลือดหรืออยู่ในอวัยวะอื่น เช่น ปอด, ตับ ทำให้ช่วยลดการกระจาย และช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต เรียกการรักษาเช่นนี้ว่าการรักษาเสริม (adjuvant treatment) เช่นการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านม

2. ภาวะดื้อต่อการรักษา (Insensitivity)

การใช้รังสีเคมีบำบัด ช่วยลดอัตราการดื้อต่อการรักษาดีกว่าใช้การรักษาวิธีใดวิธีหนึ่ง และช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น การวินิจฉัยได้แต่เนิ่น ๆ ตลอดจนการรักษาก่อนที่จะมีเซลล์มะเร็งปริมาณมาก และการลดระยะเวลาการรักษา (short treatment time) โดยให้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน (concurrent radiochemotherapy) ดีกว่าให้การรักษาแบบ Sequential ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเร็ว

3. ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่

มะเร็งระยะ locally advance มักจะมีก้อนมะเร็งใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้หมด และเป็นภาวะที่จะมี tumor emboli นำไปสู่มะเร็งระยะแพร่กระจาย การผ่าตัดอย่างเดียว, การฉายรังสีอย่างเดียวหรือการใช้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวนั้น ยากที่จะกำจัดก้อนมะเร็งได้หมด นอกจากนี้หากได้รับการรักษาแล้ว ถ้ามะเร็งยุบตัวไม่หมด (มี residual tumor) ก้อนมะเร็งที่เหลือนี้จะมีการแบ่งตัวเร็ว (doubling time ลดลง) เพราะมีอาหารและออกซิเจนดี ดังนั้นเทคนิคการควบคุมก้อนมะเร็งที่โตเร็วนี้อาจใช้เทคนิคทางรังสี เช่น accelerated fractionation หรือใช้รังสีเคมีบำบัด

4. ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาสูง

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

นอกจากนี้ การใช้ยาเคมีบำบัดยังสามารถช่วยลดปริมาณรังสีที่จะให้ต่อก้อนมะเร็ง (total tumor dose) เช่น มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งรูทวารหนัก

5. ผู้ป่วยไม่แข็งแรงพอที่จะรับการรักษา

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

ผลทางชีววิทยาและประโยชน์ของรังสีเคมีบำบัด

1. การป้องกันการเกิด clone ที่ดื้อต่อการรักษา (Resistant clone)

Goldie-Coldman⁽⁴⁾ ตั้งสมมติฐานว่า เซลล์มะเร็งจะมีการดื้อต่อยาหรือรังสี เนื่องจากในขณะที่เซลล์มีการแบ่งตัวจาก Clone หนึ่ง ๆ มีการเกิด mutation ตลอดเวลาการใช้การรักษาวินิจฉัย จึงอาจเกิด resistant clone ได้ง่าย การรักษาเสริมอีกวิธีหนึ่งสามารถช่วยป้องกันการดื้อต่อการรักษาได้ และหากสามารถกำจัด resistant clone ได้เร็วเท่าใดก็ย่อมป้องกันการเกิดความเสี่ยงจากการรักษาได้มากเท่านั้น อย่างไรก็ตาม การเกิด cross-resistance ระหว่างการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัดก็ยังพบได้

การใช้ non-cross-resistant regimens มีหลายรูปแบบ เช่น การใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม หรือการใช้รังสีเคมีบำบัด เป็นต้น ในความเป็นจริงการทำ non-cross-resistant agents ที่แท้จริงนั้นยังต้องรอผลการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกอีกมาก

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

2. การร่วมกันกำจัดเซลล์มะเร็งในตำแหน่งต่างกัน (Spatial Cooperation)^(5,6)

หลักการนี้อาศัยความร่วมมือ โดยรังสีรักษามีบทบาทในการกำจัดเซลล์มะเร็งเฉพาะที่ (local therapy) และยาเคมีบำบัดมีบทบาทในการกำจัดเซลล์มะเร็งบริเวณอื่น (บริเวณที่ไม่ได้รับการฉายรังสี) ซึ่ง Spatial Cooperation นี้ไม่กล่าวถึงปฏิกริยาระหว่างการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด (drug and radiation reaction) ตัวอย่างของ spatial cooperation เช่น การรักษาเม็ดเลือดขาวในเด็ก ใช้ยาเคมีบำบัด เพื่อรักษา systemic แต่ใช้รังสีรักษาเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งในสมอง หรือการใช้ 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 น้อยกว่าผลรวมของการตอบสนองจากรังสีรักษา และเคมีบำบัด โดยอาศัยการคำนวณจากหลักการของ Isobologram Analysis⁽⁶⁾ หรือ Median effect Principle Analysis⁽⁷⁾ แม้ว่าเป็น subadditive enhancement effect ก็อาจจะมีประโยชน์มากกว่าให้การรักษาได้อย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้ ยกตัวอย่าง

เช่น ผลจากรังสีรักษาต่อก่อนมะเร็งเท่ากับ 3+ และจากเคมีบำบัดในก่อนมะเร็งชนิดเดียวกันเป็น 2+ และเมื่อให้รวมกันเป็น 4+ ซึ่งเป็น subadditive ก็ยังดีกว่าการรักษาด้วยวิธีเดียว ในตัวอย่างเดียวกัน additive effect จะได้ผลตอบสนองเท่ากับ 5+ และ supra-additive effect เช่นได้ผล 7+ เป็นต้น

อย่างไรก็ดีบางครั้งการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับรังสีรักษา อาจให้ผลตอบสนองของก่อนมะเร็งน้อยกว่าการให้การรักษาดูด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง เรียกปฏิกิริยาดังกล่าวว่า “Diminution”

4. ปฏิกิริยาทางชีววิทยาจากการให้รังสีเคมีบำบัด (Biologic Mechanisms of Interaction)

การให้ยาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อรังสีรักษา โดยปฏิกิริยาทางชีววิทยา ดังนี้

4.1 ปฏิกิริยาในระดับโมเลกุล

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

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⁾ และ การแตกออกของ 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 การร่วมกันทำลายเซลล์ในระยะต่างๆของวงจรชีวิตของเซลล์ (Cytokinetic Cooperation)

เซลล์ในระยะ G2 และ M เป็นระยะที่ไวต่อรังสีที่สุด^(14,15) แต่เซลล์ในระยะ S คือต่อรังสีที่สุด ยาเคมีบำบัดซึ่งออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในระยะ S ช่วยทำลายเซลล์ซึ่งไม่ไวต่อรังสี ยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ระยะ S เช่น camptothecin⁽¹⁶⁾

- 4.2.2 การให้ยาเคมีบำบัด ช่วยให้เกิดการเคลื่อนตัวของเซลล์มะเร็งไปสู่ mitotic phase ซึ่งเป็นช่วงที่ไวต่อรังสีรักษา (cell phase distribution changes)
- 4.2.3 ผลต่อขนาดก้อนมะเร็งและ vascular supply เมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจากการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัด ทำให้มีหลอดเลือดไปเลี้ยงดีขึ้น และยาเคมีบำบัดเข้าถึงก้อนมะเร็งได้มากขึ้น ในขณะที่เดียวกันภาวะออกซิเจนที่สูงขึ้น (re-oxygenation) ทำให้ก้อนมะเร็งตอบสนองต่อรังสีรักษาได้ดีขึ้นไม่ว่าเซลล์นั้นจะอยู่ในระยะ G2 หรือ M หรือไม่ก็ตาม⁽¹⁷⁾
- 4.2.4 ผลต่อเซลล์ซึ่งขาดออกซิเจน (Hypoxic cell) กล่าวได้ว่า เซลล์ที่ขาดออกซิเจนเป็นสาเหตุหนึ่งของความล้มเหลวจากการรักษามะเร็งด้วยรังสีรักษา⁽¹⁸⁾ Mitomycin C และ Cisplatin มีฤทธิ์ที่จำเพาะต่อเซลล์ที่ขาดออกซิเจน จึงมักจะถูกเลือกใช้ร่วมกับรังสีเคมีบำบัด โดยออกฤทธิ์ทั้งแบบ additive และ Supraadditive effect⁽¹⁹⁾ ยาที่จัดเป็น radiosensitizer ผ่านทางเซลล์ที่ขาดออกซิเจนนั้นนอกจากยาเคมีบำบัด เช่น Nimorazole⁽²⁰⁾ ซึ่งใช้ในมะเร็งศีรษะและลำคอ
- 4.2.5 การเปลี่ยนแปลงการเกิด apoptosis
Apoptosis คือ กระบวนการตายของเซลล์ซึ่งเกิดหลังจากเซลล์ได้รับอันตราย เช่น รังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ซึ่งกลไกนี้ส่วนหนึ่งถูกควบคุมโดย p53 gene ยาเคมีบางชนิด เช่น Anthracycline, Paclitaxel และ Cyclophosphamide สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นให้เกิด Apoptosis เพิ่มขึ้น⁽²¹⁾
- 4.2.6 การป้องกันการแบ่งตัวใหม่ของเซลล์มะเร็งระหว่างการฉายรังสี (Inhibition of tumor repopulation during fractionated radiation therapy)
การฉายรังสี ซึ่งมักใช้เวลา 4-7 สัปดาห์ อาจเกิดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในระหว่างการฉายรังสี ยาเคมีบำบัดช่วยลดอัตราการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งและนำไปสู่ผลการควบคุมมะเร็งที่ดีขึ้น
กลไกที่ทำให้เกิดการเติบโตขึ้นใหม่ (regrowth)⁽²²⁾ ยังสามารถอธิบายได้จาก growth factor⁽²³⁾ ยาที่ยับยั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) สามารถช่วยลดการเติบโตของเซลล์มะเร็ง การซ่อมแซม DNA⁽²⁴⁾ และยับยั้ง tumor angiogenesis^(25,26) นอกจากนี้ยังช่วยกระตุ้นการเกิด apoptosis หลังจากได้รับการฉายรังสี การยับยั้ง EGFR สามารถยับยั้งโดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase หรือออกฤทธิ์เป็น monoclonal antibody ต่อ EGFR เช่น C225
- 4.2.7 การยับยั้ง angiogenesis
การสร้างหลอดเลือดมีความจำเป็นในการเติบโตของก้อนมะเร็ง จึงมีความพยายามหาสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือด เช่น angiostatin, combetastatin และ TNP-470 เป็นต้น^(27,28)

5. การรักษาแบบผสมผสาน (Multimodality treatment) ช่วยให้สามารถลด toxicity จากอีก modality หนึ่ง (Protection of normal tissue from irradiation damage)

การลดปริมาณรังสีเมื่อใช้ Multimodality treatment ช่วยให้เกิด Toxicity ที่ไม่พึงประสงค์ของอีก Modality หนึ่ง หลักการนี้เห็นได้ชัดในมะเร็งในเด็ก เช่น การใช้ยาเคมีบำบัด สามารถช่วยลดปริมาณรังสีต่อสมองและไขสันหลังในผู้ป่วย ALL ที่ทำ CNS prophylaxis การลดปริมาณรังสีนี้อธิบายได้จากให้ยาเคมีบำบัดช่วยลดปริมาณเซลล์มะเร็ง เช่น จาก 100 กรัม เป็น 30 กรัม ซึ่งช่วยให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งโดยใช้ปริมาณรังสีน้อยลง นอกจากช่วยลดปริมาณรังสีแล้ว บริเวณที่ฉายรังสี (irradiation field) ยังมีขนาดเล็กลง เมื่อได้รับยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วย Bulky mediastinal Hodgkin's disease ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดแล้วจึงมาให้รังสีรักษาเป็น consolidation เฉพาะบริเวณที่มีก้อนเหลืออยู่ (residual tumor) หลักการนี้ยังใช้สำหรับการให้ neoadjuvant chemotherapy

6. ช่วยในการรักษาแบบสงวนอวัยวะ (Organ preservation regimens)

จากกลไกต่าง ๆ ดังได้กล่าวข้างต้น ช่วยทำให้การรักษาโดยไม่ต้องผ่าตัด หรือทำผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะได้ผลการรักษาดีเทียบเท่ากับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เช่น การรักษา มะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรก การรักษา มะเร็งรูทวารหนัก การรักษา มะเร็งลำไส้ตรง การรักษา มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และการรักษา มะเร็ง Soft tissue sarcoma เป็นต้น

ตารางเวลาที่เหมาะสมในการให้รังสีเคมีบำบัด

การฉายรังสีโดยปกติใช้ปริมาณรังสี 2 Gy ต่อครั้ง สัปดาห์ละ 5 ครั้ง ทั้งหมด 7 สัปดาห์ ซึ่งเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ในปริมาณและตารางการให้ปกติ อาทิ ทุก 3-4 สัปดาห์ อาจมีผลข้างเคียงจากการรักษาสูงขึ้น ดังนั้น การปรับเปลี่ยนตารางการฉายรังสี หรือปรับปริมาณยาเคมีบำบัดเพื่อช่วยลดผลข้างเคียงจึงเป็นสิ่งจำเป็น ในอดีตมีการให้รังสีรักษาและยาเคมีบำบัดสลับกันหรือต่อเนื่องกัน (Alternative, Sequential Radiochemotherapy) แต่อัตราการรอดชีวิตไม่ได้เพิ่มขึ้นจากวิธีดังกล่าว ระยะต่อมาจึงมีความพยายามปรับเปลี่ยนตารางโดยใช้รังสีเคมีบำบัดพร้อมกัน (concurrent radiochemotherapy) โดยลดปริมาณรังสีต่อครั้ง (dose/fraction) ลดปริมาณรังสีรวม (total dose) หรือลดปริมาณยาเคมีบำบัดต่อครั้ง เป็นต้น^(29,30) แม้ว่าจะมีผลการวิจัยหาตารางเวลาการให้รังสีเคมีบำบัด โดยอาศัยตัวอย่างเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง หรือในสัตว์ทดลอง หากแต่ในความเป็นจริงเซลล์มะเร็งในมนุษย์มีความหลากหลายระดับเซลล์ (cellular heterogeneity) สิ่งแวดล้อมในระดับเซลล์ (Microenvironment) ค่า pH หลอดเลือดที่เปลี่ยนแปลงและภาวะขาดออกซิเจน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการวิจัยทางคลินิกเพื่อยืนยันแผนการให้รังสีเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งแต่ละชนิด

ข้อเสียของการให้รังสีเคมีบำบัด

แม้ว่า การให้รังสีเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ดังได้อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์มาแล้วข้างต้น แต่ความล้มเหลวจากการรักษาโดยใช้รังสีเคมีบำบัดก็ยังคงพบได้ โดยสามารถอธิบายได้จาก

1. เซลล์มะเร็งคือต่อทั้งเคมีบำบัดและรังสีรักษา ไม่ว่าจะเป็ตั้งแต่ก่อนการรักษาหรือเกิด mutation หลังการรักษา
2. การเกิด vascular fibrosis จากรังสีรักษา ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงก้อนมะเร็งได้ยากขึ้น
3. การให้รังสีเคมีบำบัด อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติ และร่างกายของผู้ป่วยมากขึ้น ทำให้ผู้รักษาต้องลดปริมาณยาเคมีบำบัดหรือปริมาณรังสี เป็นผลให้โอกาสที่จะทำลายก้อนมะเร็งลดลง หรือผลข้างเคียงนี้อาจรุนแรงจนทำให้บดบังประโยชน์จากการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

ผลของรังสีเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติ

1. ผลกระทบระยะเฉียบพลัน (Acute effects)

ผลของรังสีเคมีบำบัดต่อเนื้อเยื่อปกติขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย อาทิ ชนิดของยาเคมีบำบัด ปริมาณยาเคมีบำบัด การบริหารยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสีที่ได้รับต่อครั้ง ปริมาณรังสีรวม ตารางการให้รังสีเคมีบำบัด (Schedule of Radiochemotherapy) และ ชนิดของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี ดังเห็นได้จากตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยและผลกระทบที่เกิดต่อเนื้อเยื่อปกติ

Factor	Effect on Tissue
Radiotherapy	
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
Chemotherapy	
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
Type of drugs	
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
<u>Timing/scheduling of Modalities</u>	
Sequential	Decrease side effects
Concurrent (Simultaneous)	Increase acute and possible increase late effects
<u>Normal tissue type</u>	
Critical	CNS, lung, heart, kidney, and liver toxicity
Noncritical	Skin, bladder, esophagus toxicities

การฉายรังสีโดยวิธีการเปลี่ยนปริมาณรังสีต่อครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Hypofractionation ไม่ควรให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพราะจะมีผลข้างเคียงในระยะเฉียบพลันมาก

2. ผลกระทบระยะยาว (Late effects)

ผลกระทบระยะยาว เกิดจากผลของรังสีต่อระบบหลอดเลือดฝอย (microcirculation) และ fibroconnective tissue ทำให้การทำงานของอวัยวะนั้นเสียไป ขณะเดียวกันผลจากเคมีบำบัดมีผลต่อเซลล์ Parenchyma ตัวอย่างเช่น stem cell depletion ดังนั้น ผลกระทบต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง อาจเกิดจากกลไกแตกต่างกันไป เช่น ยา Doxorubicin มีผลต่อ 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 การให้ 5FU infusion ร่วมกับการฉายรังสี มีผลข้างเคียงต่อไขกระดูกน้อยกว่าแบบ bolus แต่อาจมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่า ดังนั้นหากมีการฉายรังสีบริเวณเชิงกราน และ กระดูกสันหลัง (ซึ่งกดไขกระดูกมาก) การเลือกใช้ 5FU infusion จึงเป็นทางเลือกที่ดีกว่าการใช้ bolus เป็นต้น

หลีกเลี่ยงยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะที่ถูกรังสี เช่น หลีกเลียง Doxorubicin หากมีการฉายรังสีถูกหัวใจ ถ้าใส่หรือผิวหนัง, หลีกเลียงยา Bleomycin และ Actinomycin D หากต้องฉายรังสีบริเวณเนื้อปอด, หลีกเลียง Vincristine หากต้องฉายรังสีบริเวณ CNS และ หลีกเลียงการใช้ Cisplatin เมื่อฉายรังสีบริเวณไต เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากดังกล่าว จะต้องลดปริมาณยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์คล้ายคลึงกัน แต่ไม่มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะนั้น เช่น เปลี่ยนจาก Cisplatin เป็น Carboplatin

วิธีอื่นๆ ซึ่งช่วยลดผลข้างเคียง เช่น เปลี่ยนตารางการให้รังสีเคมีบำบัดเป็นแบบ sequential, alternate แทนที่จะเป็นแบบ concurrent radiochemotherapy เป็นต้น

สรุป

การใช้รังสีเคมีบำบัด เป็นวิธีหนึ่งเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเซลล์มะเร็ง การเข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ตลอดจนผลข้างเคียง และวิธีหลีกเลี่ยงผลข้างเคียง ช่วยให้แพทย์ทางด้านมะเร็งวิทยาสามารถเข้าใจประยুক্তิ์ใช้โดยอาศัยข้อมูลที่เชื่อถือได้จากผลการวิจัยทางคลินิก เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยมะเร็ง

References

1. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Sr. : Combined therapy for cancer of the anal canal : a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-356.
2. Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, Et al. Combined radical radiation therapy and chemotherapy for primary squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer Treat Rep.* 1982; 66:489-492.
3. Flam M, John M, Loyalvol : Definitive nonsurgical therapy of epithelial malignancies of the anal canal : A report of 12 cases. *Cancer* 1983; 51:1378-1387.
4. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumor to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727-1733.
5. Steel GG, Hill RP, Peckham MT: Combined radiotherapy -chemotherapy of lewis lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1978; 4: 49-52.
6. Steel GG, Peckham MJ: Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:85-91.
7. Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: The combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 22:27-55, 1984.
8. Fu KK: Interactions of chemotherapeutic agents and radiation. *Front. Radiat. Ther Oncol* 1992; 26: 16-30.
9. Miller EM, Kinsella TJ. Radiosensitization by flordeoxyuridine:effects of thymidylat synthase inhibition and cell synchronization .*Cancer Res* 1992,52: 1687 –1694.
10. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil:biochemistry and pharmacology . *J Clin Oncol* 1988; 6 :1653 –1664.
11. Lawrence TS, Davis MA, Maybaum J. Dependence of 5-fluoro-uracil-mediated radiosensitization on DNA-directed effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29 :519 –523.
12. McGinn CJ, Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitizing nucleoside. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 :1193 –1203.
13. Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2',2'-di fluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51 :6110 –6117.
14. Terasima T, Tolmach LJ. Variations in several responses of HeLa cells to X-irradiation during the division cycle. *Biophys J* 1963, 3 :11 –33.
15. Sinclair WK, Morton RA. X-Ray sensitivity during the cell generation cycle of cultured Chinese hamster cells. *Radiat Res* 1966,29 :450 –474.
16. 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* 1994,54 :1720 –1728.
17. Milas L, Hunter NR, Mason KA, Milross CG, Saito Y, PetersLJ. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. *Cancer Res* 1995,55 :3564 –3568.

18. Hockel M, Schlenger K, Mitze M, et al : Hypoxia and radiation response in human tumor. *Semin Radiat Oncol*. 1996; 6 :3-9.
19. Brown M, Siim BG: Hypoxia-specific cytotoxins in cancer therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6 : 22-36.
20. Overgaard J, Horsman MR: Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6:10-21.
21. Bresnick E: Biochemistry of cancer. In Holland JF, Frei E, Bast RC, et al, eds. *Cancer Medicine* 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 121.
22. Trott KR, Kummermehr J. What is known about tumour proliferation rates to choose between accelerated fractionation or hyperfractionation? *Radiother Oncol*. 1985;3 :1 –9.
23. Bandyopadhyay D, Mandal M, Adam L, Mendelsohn J, Kumar R: Physical interactions between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells . *J Biol Chem* 1998,273 ,1568 –1573.
24. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al: Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999;5 :257 –265.
25. Mendelsohn J, Baselga J: The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19 :6550–6565.
26. Huang SM, Harari PM: Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer, therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Invest New Drugs* 1999;17 :259 –269.
27. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA,et al.: Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumour therapy. *Nature* 1998; 394 :287 –291.
28. 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;6 :971–978.
29. Munro AJ: An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br. J Cancer* 1995; 71: 83-91.
30. 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 randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-847.