

หลักการและเหตุผลของการรักษาแบบผสมผสาน (multimodality treatment)

อ.พญ.สาริน กิจพาณิชย์

1. หลักการและเหตุผลของการรักษาแบบผสมผสาน (multimodality treatment)

การผ่าตัด การฉายรังสี และการรักษาด้วยยา เป็น 3 การรักษาหลักในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน มีการศึกษามากมายในมะเร็งศีรษะและลำคอที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้การรักษาแบบผสมผสาน โดยเฉพาะการเพิ่มขึ้นของอัตราการรอดชีวิต¹⁻³ ซึ่งการรักษาทั้งสามแบบช่วยส่งเสริมซึ่งกันและกันในข้อจำกัดของการรักษาอีกแบบหนึ่ง โดยการผ่าตัดและการฉายรังสีมุ่งเน้นการกำจัดรอยโรคเฉพาะที่ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเทคโนโลยีด้านการผ่าตัดและการฉายรังสีได้ก้าวหน้าไปมาก แต่ก็ยังมีข้อจำกัดต่างๆ ที่ทำให้การรักษาโดยใช้วิธีใดวิธีหนึ่งไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ จำเป็นต้องใช้หลายวิธีผสมผสานกัน เพื่อก้าวข้ามข้อจำกัดของการรักษาต่างๆ เช่น ข้อจำกัดในการตรวจพบก้อนมะเร็ง (tumor detection) ด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ซึ่งในปัจจุบัน ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography (CT)), ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรือภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging (MRI)), และการตรวจทางรังสีวินิจฉัยอื่นๆ เช่นการทำเพ็ทซีที (positron emission tomography (PET)/ computed tomography (CT)) และ single photon emission computed tomography (SPECT) มีบทบาทเป็นอย่างยิ่งในการตรวจพบก้อนมะเร็งตั้งต้น (primary tumor) และก้อนมะเร็งที่อื่นๆ แต่การตรวจเหล่านี้จะพบรอยโรคที่ตาเปล่ามองเห็นเท่านั้น, มีข้อจำกัดในการตรวจพบรอยโรคที่มีขนาดเล็ก โดยเฉพาะขนาดเล็กกว่า 5 มิลลิเมตรในภาพ PET⁴ จึงทำให้เราไม่สามารถตรวจพบรอยโรคที่มีขนาดเล็กที่ตาเปล่ามองไม่เห็น และ/หรือมี microscopic extent หรือ micrometastasis จึงไม่สามารถผ่าตัดหรือฉายรังสีกำจัดรอยโรคได้ทุกที่ การให้ยาจึงมีส่วนช่วยในการกำจัด micrometastasis เหล่านี้ นอกจากนี้ ยังมีข้อจำกัดเรื่องการผ่าตัดก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่หรืออยู่ติดอวัยวะสำคัญข้างเคียง ทำให้ไม่สามารถทำการผ่าตัดออกได้หมด และข้อจำกัดในการฉายรังสีการฉายรังสีในก้อนมะเร็งบางตำแหน่งทำได้ยาก เนื่องจากก้อนมะเร็งอยู่ติดกับอวัยวะสำคัญที่ทนปริมาณรังสีได้น้อยกว่าปริมาณรังสีที่ต้องใช้เพื่อกำจัดก้อนมะเร็ง ตัวอย่างเช่น ก้อนมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal tumor) ที่ลุกลามเข้าไปติดกับก้านสมอง (brainstem) ซึ่งต้องใช้ปริมาณรังสี 70 เกรย์เพื่อทำให้ก้อนมะเร็งยุบหมด แต่ก้านสมองที่อยู่ติดกันทนปริมาณรังสีได้ 54 เกรย์ ซึ่งการให้ปริมาณรังสีที่เกินอวัยวะข้างเคียงทนได้จะทำให้มีโอกาสผลข้างเคียงรุนแรง จึงอาจต้องใช้ยาเคมีบำบัดนำ เพื่อลดขนาดก้อนมะเร็งและการฉายรังสีทำได้โดยปลอดภัยมากขึ้น

จะเห็นได้ว่าการรักษาแบบผสมผสาน มีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่มการรอดชีวิต เพิ่มอัตราการควบคุมโรค โดยที่ เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด จากประโยชน์ที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นทำให้การรักษาแบบผสมผสานเข้ามามีบทบาทในการรักษามะเร็งในปัจจุบัน นำมาสู่การรักษาแบบสงวนอวัยวะ (organ preservation) ในมะเร็ง

หลายๆ ชนิด ซึ่งในอดีตอาจต้องทำการผ่าตัดอวัยวะนั้นออกทั้งหมด เช่น การรักษาแบบสงวนกล่องเสียง (laryngeal preservation) ในมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่ ดังจะกล่าวโดยละเอียดในบทถัดไป, การรักษาแบบสงวนเต้านมในมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น, การรักษาแบบสงวนรยางค์ (limb sparing) ในมะเร็งชนิดเนื้อเยื่ออ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (soft tissue sarcoma) เป็นต้น อย่างไรก็ตามการลำดับของการรักษาแบบผสมผสาน (sequence of treatment) ยังคงเป็นคำถามของการวิจัยว่าควรให้ควบคู่กัน (concurrent/concomitant), ให้ยานำ (induction/neoadjuvant), หรือให้ยาตามหลัง (adjuvant/consolidate) จึงจะมีประสิทธิภาพสูงสุด มีงานวิจัยหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้การรักษาแบบผสมผสานที่เหนือกว่าการใช้การรักษาเพียงอย่างเดียวในมะเร็งศีรษะและลำคอ โดยตารางที่ 1 ได้สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งกล่องเสียง

ตารางที่ 1 แสดงงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้การรักษาแบบผสมผสานในมะเร็งศีรษะและลำคอ

Study	Population	Treatment regimen	Outcomes*
INT 0126 Adelstein et al (2003) ¹	N=271 (larynx 9.2%)	RT vs concurrent CT-RT vs concurrent CT-split RT	Concurrent CT-RT: - Superior OS (37% vs 23-27%) - Higher severe acute toxicities (89 vs 52-77%)
RTOG 9111 Forastiere et al (2003,2012) ^{5, 6}	N=547 (larynx 100%)	RT vs sequential CT-RT vs concurrent CT-RT	Concurrent CT-RT: - Superior LRC (10-yr: 65 vs 47-48%) - Superior organ preservation rate (10-yr: 81 vs 63-67%) - No difference in OS
MACH-NC meta-analysis (2009,2021) ^{2, 3}	101 trials, 18,951 LA- HNSCC patients (larynx N=3724, 18%)	Effect of CT (concurrent vs induction vs adjuvant) on RT	Absolute benefit of any CT vs concurrent vs induction: - OS 4.5 vs 6.5 vs 2.2% at 5 years (HR 0.81, p<0.0001) - Only concurrent CT improved OS

			at 10 years (absolute benefit 3.6%, HR 0.83, p<0.0001)
Bonner et al (2006,2010) ^{7,8}	N=424 (larynx 25%)	RT vs concurrent cetuximab-RT	Concurrent cetuximab-RT: - Superior MS (49 vs 29.3 months) - Superior OS (5-yr: 45.6 vs 36.4%) - No difference in severe toxicity except rash and infusion reaction

*All differences shown in this column were statistically significant defined by p-value less than 0.05.

ตัวย่อ: INT=Intergroup, RTOG=Radiation Therapy Oncology Group, N=numbers of patients, LA-HNSCC=locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, CT=chemotherapy, RT=radiation therapy, OS=overall survival, LRC=loco-regional control, HR=hazard ratio.

2. ทฤษฎีของการรักษาแบบผสมผสานโดยใช้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

ในปี ค.ศ. 1979 Steel and Peckham⁹ ได้เสนอทฤษฎีของการรักษาแบบผสมผสานโดยใช้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา เพื่อเพิ่ม therapeutic ratio ดังนี้

2.1 Spatial cooperation

การใช้ความร่วมมือกันของรังสีและการให้ยาซึ่งออกฤทธิ์คนละตำแหน่งหรือเรียกว่ามี spatial cooperation จะทำให้สามารถกำจัดโรคเฉพาะที่ (โดยรังสีรักษา) และกำจัด micrometastasis (โดยการให้ยา) ได้ ตัวอย่างเช่น การรักษาแบบผสมผสานโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกที่ให้ รังสีรักษาควบคู่ยาเคมีบำบัดก่อน เพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ ประกอบกับการให้ยาเคมีบำบัดนำ (neoadjuvant) หรือ ให้ยาเคมีบำบัดตาม (adjuvant) เพื่อกำจัด micrometastasis หลักการนี้ยังได้ถูกนำมาใช้ในมะเร็งอื่นๆ ในกรณีที่มีตัวโรคตำแหน่งต่างๆ ที่ยาเข้าไม่ถึงโดยเฉพาะในสมองซึ่งมี blood brain barrier เช่น การฉายรังสีป้องกันการกระจายไปที่สมอง (prophylactic cranial irradiation) ในมะเร็งปอดชนิด small cell ภายหลังจากการให้ยาเคมีบำบัด

2.2 Enhancement of tumor response

การให้การทั้งรังสีรักษาและเคมีบำบัดจะทำให้เกิดปฏิริยาระหว่างกัน ในระดับเซลล์, โมเลกุล และพยาธิสรีรวิทยา รวมถึงเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใน tumor microenvironment ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งที่มากกว่าการให้การรักษาเพียงอย่างเดียวหนึ่ง ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ tumor response นี้ขึ้นกับหลายปฏิริยาระหว่างยาเคมีบำบัดและรังสี (รายละเอียดในข้อ 3)

2.3 Protection of normal tissue

การรักษาแบบผสมผสานโดยใช้เคมีบำบัดหรือยาชนิดอื่นๆ อาจช่วยป้องกันอวัยวะข้างเคียง และอาจช่วยลดผลข้างเคียงจากรังสีได้ อย่างไรก็ตามทฤษฎีข้อนี้เป็นการอนุมานมากจากการศึกษาในสัตว์ทดลองเท่านั้น ที่พบว่าการให้ยา cytotoxic agents ในหนูทดลองก่อนการฉายรังสี ช่วยกระตุ้นทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ hematopoietic stem cell ในไขกระดูกและช่วยลดอัตราการตายจากการฉายรังสี¹⁰

2.4 Independent toxicity

แม้การให้การรักษาแบบผสมผสานจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา แต่ผลข้างเคียงเป็นปัจจัยสำคัญที่อาจทำให้ผู้ป่วยต้องยุติการรักษา ดังนั้นจึงควรเลือกใช้ยาที่มีผลข้างเคียงไม่ซ้ำซ้อนกับผลข้างเคียงจากการฉายรังสี เพื่อไม่ให้เกิดผลข้างเคียงมากเกินไป

อย่างไรก็ตามทฤษฎีของ Steel and Peckham ได้ถูกพัฒนาขึ้นในยุคก่อนค.ศ. 1980 ซึ่งงานวิจัยด้านมะเร็งวิทยายังมีไม่มาก ส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจากการวิจัยในมนุษย์ ทำให้บางทฤษฎีข้างต้นไม่อาจนำมาใช้จริงได้ทางคลินิก เช่น แม้ทฤษฎี independent toxicity จะมุ่งหวังให้ยาที่ไม่มีผลข้างเคียงซ้ำซ้อนกับรังสีและผลข้างเคียงโดยรวมลดลง แต่งานวิจัยส่วนใหญ่ที่ใช้ radio-chemotherapy combination มักแสดงให้เห็นว่าการใช้การรักษาแบบผสมผสานทำให้เกิดผลข้างเคียงที่มากกว่าการใช้การรักษาแบบเดี่ยว¹¹ และทฤษฎี protection of normal tissue ที่เป็นการทดลองในสัตว์และอาจไม่สามารถปฏิบัติได้จริงทางคลินิก นอกจากนี้ทฤษฎีเดิมกล่าวถึง interaction กับยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ยาในปัจจุบันมีหลากหลายมากขึ้น ไม่ได้จำกัดเฉพาะ cytotoxic agents แบบยาเคมีบำบัดเสมอไป

ในปี ค.ศ. 2007 Bentzen, Harari and Bernier¹² จึงได้เสนอทฤษฎีของกลไกการทำงานระหว่างการใช้ยาและการฉายรังสีที่พัฒนาขึ้นมาจากทฤษฎีเดิม ประกอบด้วยหลักการ 5 ข้อ คือ *spatial cooperation*, *cytotoxic enhancement*, *biological cooperation*, *temporal modulation* และ *normal tissue protection* ซึ่งทฤษฎี *spatial cooperation* ยังคงคล้ายกับของเดิม ที่ทั้งยาและรังสีมีเป้าหมายในการกำจัดมะเร็งคนละตำแหน่งคือ รังสีกำจัดมะเร็งเฉพาะที่ ส่วนยาเคมีบำบัดกำจัดมะเร็งที่อื่นๆ แต่มีการขยายความว่า *spatial cooperation* ของ drug-radiation ไม่ได้ต้องการปฏิริยาระดับเซลล์ จึงไม่ได้ให้ควบคู่กัน (concurrent/concomitant) แต่มักเป็นการให้แบบ sequential เพื่อสามารถการรักษาแต่ละชนิดแบบเต็มที่ได้ โดยไม่ต้องลดปริมาณยาหรือปริมาณรังสี ส่วน *cytotoxic enhancement* เป็นการเน้นปฏิริยาระดับเซลล์ที่ยาช่วยเสริมให้ผลการรักษาโดยรังสีเฉพาะที่ดีขึ้น จึงมักให้ยาและรังสีไปควบคู่กัน เพราะฉะนั้นการศึกษาที่ใช้ยาและรังสีที่เสริมฤทธิ์กันแบบ *spatial cooperation* จึงมักจะเป็นการใช้ disease free survival หรือ time to disease progression เป็นผลลัพธ์ของการศึกษา ในขณะที่การศึกษาที่ใช้ยาและรังสีที่เสริมฤทธิ์กันแบบ *cytotoxic enhancement* จึงอาจใช้ local หรือ loco-regional control เป็นผลลัพธ์ของการศึกษา

Biological cooperation คือการให้ยาที่ออกฤทธิ์โดยมุ่งเน้นบางกลุ่มของเซลล์มะเร็งแบบเฉพาะเจาะจง เช่น กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กับเซลล์มะเร็งที่ขาดออกซิเจน (hypoxic cells) ซึ่งมักเป็นกลุ่มของเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อรังสี การให้ยาที่มุ่งเน้น hypoxic cells จะช่วยทำให้เซลล์กลุ่มนี้ตอบสนองต่อรังสีได้ดีขึ้น ตัวอย่างของยากกลุ่ม hypoxic cell sensitizer ได้แก่ tirapazamine, ยาเคมีบำบัด mitomycin C เป็นต้น, กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กับเซลล์หลอดเลือด เช่น combretastatin or dimethylxanthenone acetic acid ซึ่งทำให้เกิด hemorrhagic necrosis นำไปสู่การตายของเซลล์มะเร็ง^{13, 14} สังเกตได้ว่าทฤษฎี biological cooperation ขยายความเพิ่มถึงยาชนิดอื่นๆ ด้วย ไม่ได้จำกัดเฉพาะยาเคมีบำบัด

Temporal modulation คือแนวทางการให้ยาที่ช่วยเสริมฤทธิ์ของรังสีในช่วงการฉายรังสีแบบแบ่งฉาย (fractionation) โดยที่กลไกของยาเคมีบำบัดที่เสริมฤทธิ์การฉายรังสีแบบ fractionation รวมถึงทฤษฎีการ fractionation ของรังสีรักษา ได้อธิบายโดยละเอียดในข้อ 3. อย่างไรก็ตามยาอื่นๆ นอกเหนือจากยาเคมีก็มีบทบาทในการเสริมฤทธิ์ของรังสีเช่นกัน เช่น การใช้ epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor ซึ่งช่วยยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งระหว่างฉายรังสี จึงอาจทำให้ลดการเกิด accelerated cell proliferation โดยเฉพาะในช่วงท้ายๆ ของการฉายรังสีได้¹⁵

ทฤษฎีข้อสุดท้าย คือ *normal tissue protection* แตกต่างจากข้ออื่นๆ ที่อธิบายปฏิกิริยาของการรักษาต่อ *เซลล์มะเร็ง* แต่ normal tissue protection ตามทฤษฎีของ Bentzen, Harari and Bernier เน้นอธิบายการใช้ยาที่เฉพาะเจาะจงต่อ *เซลล์ปกติ* เพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา และครอบคลุมถึงยาทุกชนิด แตกต่างจากทฤษฎีดั้งเดิมของ Steel and Peckham ที่ครอบคลุมเฉพาะยา cytotoxic agents ตัวอย่างของยาที่มีงานวิจัยทางคลินิก เพื่อหวังผล normal tissue protection เช่น amifostine ซึ่งเป็น free thiol metabolite กำจัด reactive oxygen species ในเซลล์ที่เกิดจากรังสี ซึ่งลดภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยที่ฉายรังสี¹⁶

3. กลไกและปฏิกิริยาระหว่างยาเคมีบำบัด (chemotherapy) และรังสีรักษา

การฉายรังสีแบบแบ่งฉายหรือ fractionation เกิดจากหลักการสำคัญทางรังสีรักษา 5 ข้อ ที่อธิบายถึงการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อรังสีรักษา ได้แก่ *repair, repopulation, redistribution, reoxygenation และ radiosensitivity* ซึ่งประโยชน์ของเคมีบำบัดในหลักการแต่ละข้อ อธิบายได้ดังต่อไปนี้

รังสีที่ใช้ในปัจจุบันคือรังสีเอ็กซ์พลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ ซึ่งสามารถทำลายเซลล์มะเร็งทั้งทางตรง (direct action) และทางอ้อม (indirect action) โดยที่ direct action คือการเข้าทำลายสารพันธุกรรมหรือ Deoxyribonucleic acid (DNA) ของมะเร็งโดยตรง ทำให้เกิดการขาดของสายจนเกินความสามารถของเซลล์ที่จะซ่อมแซมได้ เซลล์มะเร็งสูญเสียความสามารถในการแบ่งตัวและตายไปในที่สุด กลไกแบบ direct action นี้เกิดเพียงร้อยละ 30 ในขณะที่การทำลายเซลล์มะเร็งแบบ indirect action เกิดถึงร้อยละ 70 โดยที่ indirect action คือการที่รังสีทำปฏิกิริยากับน้ำ (H₂O) ในเซลล์ เกิดการ radiolysis ทำให้เกิด oxygen free radicals หลายชนิด

โดยเฉพาะ hydroxyl radical หรือ -OH ซึ่งออกฤทธิ์ทำลาย DNA ของเซลล์ ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้เกิดทั้งในเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ เพราะฉะนั้นการฉายรังสีจึงมีการแบ่งขายเป็นหลายๆ ครั้งหรือ fractionation เพื่อให้เซลล์ปกติทันได้และไม่มีผลข้างเคียงมากจนเกินไป โดยทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ไม่ได้ผ่าตัดและยังมีก้อนมะเร็งอยู่ มักใช้การฉายรังสีแบบมาตรฐานหรือ conventional fractionation คือ 33-35 ครั้ง ปริมาณรังสี 1.8-2.0 เกรย์ต่อครั้ง ฉายวันละ 1 ครั้งและฉาย 5 วันต่อสัปดาห์

ในขณะที่เดียวกัน เซลล์มะเร็งก็มีโอกาสจะซ่อมแซมตัวเอง (*repair*) ด้วยระหว่างวันหรือระหว่าง fraction อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ การใช้ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการซ่อมแซม DNA ของเซลล์ เช่น cisplatin หรือยาที่ขัดขวางการสร้างสารตั้งต้นที่ใช้ในการซ่อมแซม DNA เช่น 5-fluorouracil, gemcitabine จึงช่วยเสริมฤทธิ์ของการฉายรังสีในขั้นตอนนี้ ในสภาวะปกติ เซลล์ปกติของร่างกายที่ตายไป (cell loss) จะถูกสร้างทดแทนขึ้นใหม่ (cell proliferation) อย่างได้สมดุล แต่เซลล์มะเร็งมีความสามารถในการ proliferation ในอัตราส่วนที่มากกว่า cell loss ดังนั้นในสภาวะที่เซลล์มะเร็งถูกทำลายด้วยรังสีไปเรื่อยๆ ก็มักกระตุ้นให้เกิด cell proliferation นำไปสู่การแบ่งตัวที่มากขึ้น (*repopulation*) ในช่วงท้ายๆ ของการฉายรังสี โดยเฉพาะในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด squamous cell carcinoma มีหลักฐานว่าสามารถแบ่งตัวได้อย่างรวดเร็วในช่วงหลังสัปดาห์ที่ 4 ของการฉายรังสี¹⁷ เพราะฉะนั้นการใช้ยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์แบบ cytotoxic ควบคู่ไปด้วยจะช่วยต้านการเกิด repopulation และช่วยเสริมฤทธิ์ของรังสี

เซลล์มะเร็งในแต่ละช่วงของวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) มีการตอบสนองต่อรังสีไม่เท่ากัน โดยระยะ G2 และ M เป็นช่วงที่เซลล์มีโอกาสถูกทำลายจากรังสีมากที่สุด (*radiosensitive*) ส่วนระยะ S เป็นช่วงที่เซลล์ดื้อต่อรังสี (*radioresistant*) ดังนั้นยาบางชนิดที่สามารถคงเซลล์ให้อยู่ในระยะ radiosensitive หรือออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงกับเซลล์ในระยะ radioresistant ก็สามารเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาได้ ตัวอย่างของยาเคมีบำบัด เช่น ยากลุ่ม taxanes (paclitaxel, docetaxel) ซึ่งเป็น microtubule targeting agents ทำหน้าที่ stabilize microtubules, ส่งเสริมให้เกิด tubulin polymerization และยับยั้งการทำงานของ centrosome ทำให้เซลล์ไม่เกิดการแบ่งตัวต่อ และคงสภาพอยู่ในระยะ M¹⁸ ซึ่งเป็นระยะที่ radiosensitive นอกจากนี้การฉายรังสีแบบแบ่งขายหลายๆ ครั้ง ยังเอื้อต่อการขับเคลื่อนของเซลล์มะเร็งให้เปลี่ยนผ่านตามระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ (*redistribution*) ทำให้มีโอกาสที่เซลล์จะได้รับรังสีในระยะที่ radiosensitive มากขึ้น

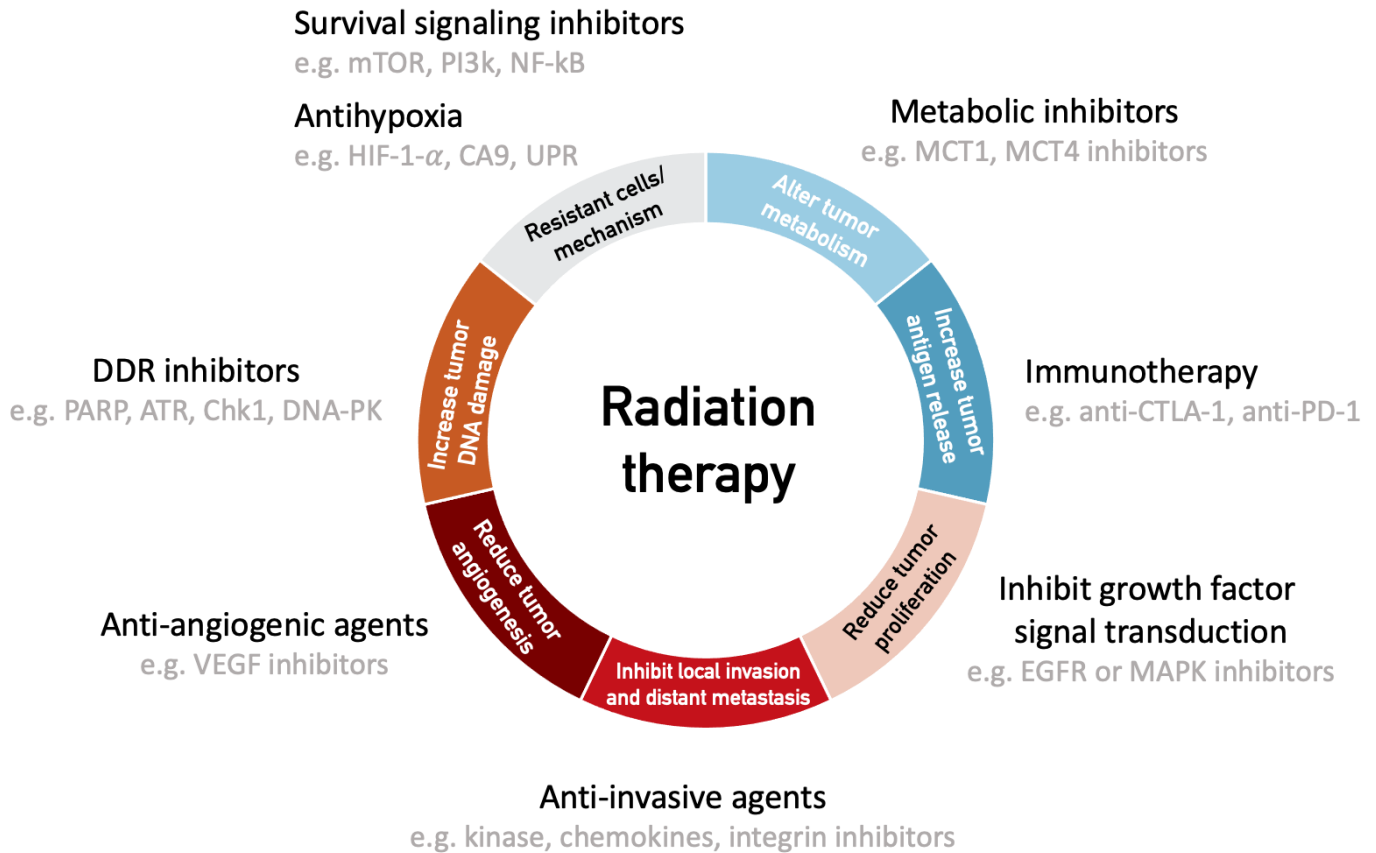
การมีออกซิเจนในสภาพแวดล้อมของเซลล์และการเกิด oxygen free radicals มีความสำคัญในการทำลายเซลล์มะเร็งด้วยรังสีดังที่ได้กล่าวไปในข้างต้น อย่างไรก็ตามก้อนมะเร็งมักมีภาวะขาดออกซิเจนหรือ hypoxia โดยเฉพาะตรงกลางของก้อนเรียกว่า hypoxic core เนื่องจากเส้นเลือดเข้าไปไม่ถึง ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ยังมี interstitial pressure สูงทำให้การแพร่ของออกซิเจนภายในตัวก้อนไม่ดี ซึ่งภาวะ hypoxia นี้เป็น

ภาวะที่มี radioresistant การฉายรังสีแบบ fractionation จะทำให้ก้อนขนาดเล็กลง เส้นเลือดเข้าถึงใจกลางก้อนมากขึ้น เกิดการ *reoxygenation* ทำให้ก้อนมะเร็งตอบสนองต่อรังสีดีขึ้น นอกจากนี้การใช้ยาเคมีบำบัดเสริม ยังช่วยลดขนาดก้อน ทำให้ interstitial pressure ลดลง

4. กลไกและปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นๆ (novel therapeutic drugs) และรังสีรักษา

ในปัจจุบันการให้ยา ไม่ได้ครอบคลุมถึงยาเคมีบำบัดเท่านั้น แต่ยังหมายรวมถึงยาชนิดใหม่ๆ นอกเหนือจากยาเคมีบำบัด ที่พัฒนาขึ้นจากรู้ความเข้าใจที่มากขึ้นเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เช่น ยามุ่งเป้า cetuximab ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ EGFR ซึ่งการให้ยา cetuximab ควบคู่กับการฉายรังสี พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่^{7, 8} (ตารางที่ 1), ยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) เช่น ยา pembrolizumab ออกฤทธิ์โดยจับกับ programmed cell death-1 (PD-1) receptor บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-cell ทำให้ T-cell ตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งได้ ซึ่งงานวิจัย KEYNOTE-048 ทำให้ยา pembrolizumab ได้ถูกรับรองให้เป็นส่วนหนึ่งของ first line treatment ในมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือมีการแพร่กระจาย¹⁹ สำหรับการให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดควบคู่กับการให้รังสีเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ ได้มีงานวิจัยระยะที่ 3 แบบสุ่ม Javelin Head and Neck 100 เปรียบเทียบการฉายรังสีควบคู่ยาเคมีบำบัดซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน กับการฉายรังสีควบคู่ยาเคมีบำบัดและยา avelumab โดยยา avelumab ออกฤทธิ์โดยจับกับ programmed cell death ligand-1 (PD-L1) receptor บนผิวเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถพรางตัวจากการถูกทำลายโดยเม็ดเลือดขาว T-cell ได้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาพบว่าอัตราการกำเริบของโรค (progression free survival) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ²⁰ การรักษาแบบผสมผสานจึงจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจในการรักษาแต่ละชนิด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงจากการรักษา อันจะเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย โดยข้อเสนอแนวทางการใช้ยาชนิดต่างๆ เพื่อเสริมฤทธิ์ของการรักษาด้วยรังสีดังแสดงตามภาพที่ 1

ภาพที่ 1. ข้อเสนอแนะแนวทางการรักษาแบบผสมผสานโดยการใช้ยาชนิดต่างๆ เพื่อเสริมฤทธิ์ของการรักษาด้วยรังสี (adapted from Sharma RA et al.²¹)



ตัวย่อ: ATR=ataxia telangiectasia and Rad3-related protein, CA9=carbonic anhydrase 9, Chk1=checkpoint kinase 1, CTLA-4=cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, DDR=DNA damage response, DNA-PK=DNA-dependent protein kinase, HIF-1- α =hypoxia-inducible factor 1-alpha, MCT1=monocarboxylate transporter 1, MCT4=monocarboxylate transporter 4, mTOR=mechanistic target of rapamycin, PARP=poly(ADP-ribose) polymerase, PD-1=programmed cell death protein 1, PI3K=phosphoinositide 3-kinase, NF- κ B=nuclear factor-kappa-B, UPR=unfolded protein response.

เอกสารอ้างอิง

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):92-8.
2. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14.
3. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281-93.
4. Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI, Christensen CR, et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med.* 2009;50(8):1205-13.
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-8.
6. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-52.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-78.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology.* 2010;11(1):21-8.

9. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(1):85-91.
10. Millar JL, Blackett NM, Hudspith BN. Enhanced post-irradiation recovery of the haemopoietic system in animals pretreated with a variety of cytotoxic agents. *Cell Tissue Kinet.* 1978;11(5):543-53.
11. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):93-8.
12. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nature Clinical Practice Oncology.* 2007;4(3):172-80.
13. Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels. *Nature Reviews Cancer.* 2005;5(6):423-35.
14. Tozer GM, Bicknell R. Therapeutic targeting of the tumor vasculature. *Seminars in Radiation Oncology.* 2004;14(3):222-32.
15. Harari PM, Huang S-M. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2001;49(2):427-33.
16. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(5):e95968.
17. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988;27(2):131-46.
18. Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(8):2086-95.
19. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-28.

20. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):450-62.
21. Sharma RA, Plummer R, Stock JK, Greenhalgh TA, Ataman O, Kelly S, et al. Clinical development of new drug-radiotherapy combinations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(10):627-42.