

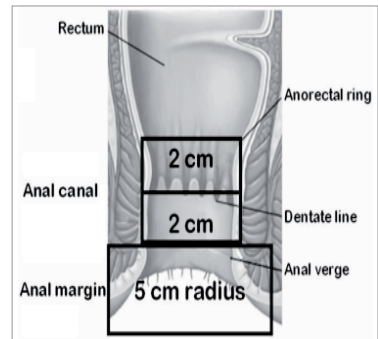
ทบทวนของรังสีรักษา และเคมีบำบัดในมะเร็งรูทวาร

นายแพทย์ทัศนพงศ์ รวยยวา

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูทวารคือบริเวณระหว่าง Anorectal ring และ Anal verge ยาว 4 เซนติเมตร มักพบการกลายเป็นมะเร็งชนิด Squamous cell carcinoma ซึ่งลุกลามเฉพาะที่และแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงบริเวณ Inguinal, External iliac, Internal iliac โดยพบการแพร่กระจายตามกระแสเลือดค่อนข้างน้อย ดังนั้นการรักษาจึงเป็นการรักษาเฉพาะที่ด้วยรังสีรักษาและเคมีบำบัด

นอกจากนั้นสามารถพบการกลายเป็นมะเร็งรูทวารชนิด Adenocarcinoma ได้ ซึ่งรักษาเช่นเดียวกับมะเร็งทวารหนัก ส่วนมะเร็งบริเวณรอบรูทวารจะรักษาเช่นเดียวกับมะเร็งผิวหนัง



การผ่าตัด

ในอดีตการผ่าตัดด้วยวิธี Abdominoperineal resection (APR) ถือเป็นวิธีการรักษาหลัก ผู้ป่วยจะมีทวารเทียมชนิดถาวรบริเวณหน้าท้อง ซึ่งรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ปัจจุบันการผ่าตัดลดบทบาทเหลือเพียง Biopsy และ Salvage surgery

รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด

ในอดีตการฉายรังสีเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ ซึ่งอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกับการผ่าตัด แต่ผู้ป่วยไม่ต้องมีทวารเทียมชนิดถาวรบริเวณหน้าท้อง

งานวิจัยของ Nigro ND^(1, 2, 3) เป็นจุดเริ่มต้นของการให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด ตามด้วยการผ่าตัด พบว่ามี pCR 5 ราย จาก 6 รายแรก จึงเปลี่ยนการผ่าตัดจาก APR เป็น Biopsy และรายงานล่าสุดปี 1985 ในผู้ป่วย 45 ราย พบ pCR 84 % และ DFS 84 %

งานวิจัยแบบสุ่ม ACT I⁽⁴⁾ และ EORTC 22861⁽⁵⁾ เปรียบเทียบรังสีรักษากับรังสีเคมีบำบัด พบว่ารังสีเคมีบำบัดให้ผลดีกว่าในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่, อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค, อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากทวารเทียม แต่ผลข้างเคียงจากการรักษาที่มากขึ้นเช่นกัน

	ACT I	EORTC 22861
Patients	577	110
Stage	Except T ₁ N ₀	Except T ₁₋₂ N ₀
Arm 1	RT	RT
Arm 2	RT + 5-FU + MMC	RT + 5-FU + MMC
Pathologic CR (%)	30 → 39	54 → 80
Locoregional control (%)	39 → 61	50 → 58
Relapse-free survival (%)	28 → 39	-
Colostomy-free survival (%)	37 → 47	40 → 72
Overall survival (%)	58 ~ 65	54 ~ 58
Acute side effect (%)	39 → 48	

สูตรเคมีบำบัด

เคมีบำบัดที่ใช้ในงานวิจัยเริ่มแรก คือ 5-FU + MMC ซึ่ง MMC มีผลข้างเคียง เช่น leukopenia, thrombocytopenia, fever, anorexia, nausea / vomiting, stomatitis, diarrhea, alopecia, hemolytic uremic syndrome, nephropathy, pneumonitis, congestive heart failure

งานวิจัยแบบสุ่ม RTOG 8704⁽⁶⁾ พบว่าการตัด MMC ออกจากสูตรเคมีบำบัด ให้ผลดีน้อยกว่าในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่, อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค, อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากทวารเทียม

งานวิจัยแบบสุ่ม RTOG 9811⁽⁷⁾ พบว่าการใช้ 5-FU + Cisplatin แทน 5-FU + MMC ให้ผลดีน้อยกว่าในด้านอัตราทวารเทียม ขณะที่งานวิจัยแบบสุ่ม ACT II⁽⁸⁾ พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่ผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยกว่า

Glynne-Jones R⁽⁹⁾ วิจัย RTOG 9811 ว่าเป็นผลจาก Neoadjuvant ในกลุ่ม 5-FU + Cisplatin ทำให้ Tumor shrinkage และ Reproliferate ร่วมกับ Delayed RT ขณะที่งานวิจัยแบบสุ่ม ACCORD 03⁽¹⁰⁾ พบว่าการให้ Neoadjuvant ไม่มีผลต่อการรักษา

	RTOG 8704	RTOG 9811	ACT II
Patients	291	682	940
Stage	T _{any} N _{any}	Except T1	T _{any} N _{any}
Arm 1	RT + 5FU (Con)	RT + 5-FU + Cisplatin (Neo + Con)	RT + 5-FU + Cisplatin (Con ± Adj)
Arm 2	RT + 5-FU + MMC (Con)	RT + 5-FU + MMC (Con)	RT + 5-FU + MMC (Con ± Adj)
Pathologic CR (%)	85 ~ 92	No Bx	95 ~ 94.5
Locoregional control (%)	39 → 61	67 ~ 75	87 ~ 89
Relapse-free survival (%)	51 → 73	54 ~ 60	75 ~ 75
Colostomy-free survival (%)	59 → 71	-	-
Colostomy rate (%)	-	19 → 10	4 ~ 4
Overall survival (%)	71 ~ 78	70 ~ 75	84 ~ 84
Acute side effect (%)	7 → 23	42 → 61	13 → 25

สรุปสูตรเคมีบำบัดจาก 6 งานวิจัยแบบสุ่ม ดังตาราง

	5-FU (mg/m ² /d)		MMC (mg/m ²)	
ACT I, II	1000 x 4 days	2 cycles	12	1 cycles
	or 750 x 5 days	2 cycles		
EORTC 22861	750 x 5 days	2 cycles	15	1 cycles
RTOG 8704, 9811	1000 x 4 days	2 cycles	10	2 cycles
	5-FU (mg/m ² /d)		Cisplatin (mg/m ²)	
ACT II	1000 x 4 days	2 cycles (± 2 adj)	60	2 cycles (± 2 adj)
ACCORD 03	800 x 4 days	2 cycles (± 2 neo)	80	2 cycles (± 2 neo)
RTOG 9811	1000 x 4 days	2 cycles (+ 2 neo)	75	2 cycles (+ 2 neo)

สรุปสูตรเคมีบำบัดอื่นๆ จากงานวิจัยระยะที่ 1-2 ดังตาราง

EORTC 22011 ⁽¹¹⁾	Cisplatin 25 mg/m ²	weekly
	MMC 10 mg/m ²	2 cycles
EORTC 22953 ⁽¹²⁾	5-FU 200 mg/m ² /d	continuous infusion
	MMC 10 mg/m ²	2 cycles
EXTRA ⁽¹³⁾	Capecitabine 825 mg/m ² /d	bid Mon-Fri
	MMC 12 mg/m ²	1 cycle
MDACC ⁽¹⁴⁾	Capecitabine 825 mg/m ² /d	bid Mon-Fri
	Oxaliplatin 50 mg/m ²	weekly
Brazil ⁽¹⁵⁾	5-FU 800 mg/m ² /d x 4 days	2 cycles
	Cisplatin 80 mg/m ²	2 cycles
	Cetuximab 400 → 250 mg/m ²	weekly

ปริมาณรังสี

งานวิจัยแบบสุ่ม ACT I, EORTC 22861, ACCORD 03 ให้ปริมาณรังสี 45 Gy พัก 3-6 สัปดาห์ แล้วฉายรังสีต่อถึง 60-70 Gy ส่วนงานวิจัยแบบสุ่ม RTOG 8704, RTOG 9811, ACT II ให้ปริมาณรังสี 45-50.4 Gy ขณะนี้ยังไม่ม้งานวิจัยแบบสุ่มเทียบระหว่างการให้รังสีทั้งสอง

วิธี มีเพียงแต่งานวิจัยระยะที่ 2 ของ RTOG 9208 ⁽¹⁶⁾ ให้ปริมาณรังสี 59.4 Gy โดยมีช่วงเวลาพัก 2 สัปดาห์ ซึ่งให้ผลไม่แตกต่างกับ RTOG 8704 ที่ให้ปริมาณรังสี 45-50.4 Gy ในด้านอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่, อัตราการรอดชีวิต, อัตราทวารเทียม

	RT dose (Gy)	Gap (wk)	Boost (Gy)
ACT I	45 → 60 - 70	6	CR, PR : 15 - 25
EORTC 22861	45 → 60 - 65	6	CR, PR : 15 - 20
ACCORD 03	45 → 60 - 70	3	Any case : 15 - 25
RTOG 8704	45 - 50.4	(4 - 6)	Residual : 9
RTOG 9811	45	-	Residual T ₂ , T ₃₋₄ , N+ : 10 - 14
ACT II	50.4	-	-

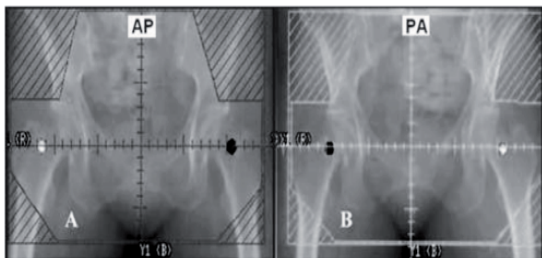
จากงานวิจัยในมะเร็งบริเวณศีรษะลำคอและมะเร็งปากมดลูก พบว่า Overall treatment time (OTT) ที่เพิ่มขึ้นส่งผลลบต่อผลการรักษาและอาจจะต้องเพิ่มปริมาณรังสีเพื่อชดเชยระยะเวลาดังกล่าว สำหรับมะเร็งรูทวารนั้นพบว่า OTT มากกว่า 2 เดือน จากงานวิจัย ACT I⁽¹⁷⁾ หรือ OTT มากกว่า 53 วัน จากงานวิจัย RTOG 8704-9811⁽¹⁸⁾ ส่งผลลบต่ออัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากทวารเทียม

ปริมาณรังสี 30 Gy จากงานวิจัยของ Nigro พบ pCR 84% และปริมาณรังสี 45-50.4 Gy จากงานวิจัยแบบสุ่ม RTOG 8704, RTOG 9811, ACT II พบ pCR 92-95% ซึ่งบ่งชี้ว่าปริมาณรังสีดังกล่าวอาจเพียงพอสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ในรายที่ก้อนขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตรหรือโรคกระจายไปต่อมน้ำเหลือง⁽¹⁹⁾ อาจจำเป็นต้องได้รับปริมาณรังสีเพิ่มรวมถึงเคมีบำบัดสูตรใหม่ๆ

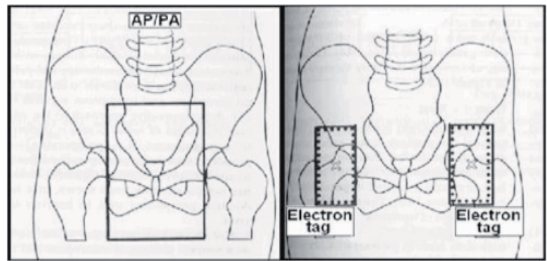
การฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองขาหนีบ

อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองขาหนีบในกรณีที่มิได้รับการฉายรังสี 5-25% ส่วนอัตราการถูกต้นขาหักจากการฉายรังสีด้วยวิธี Photon through-and-through (AP-PA) คือ 15% ที่ 10 ปี⁽²⁰⁾

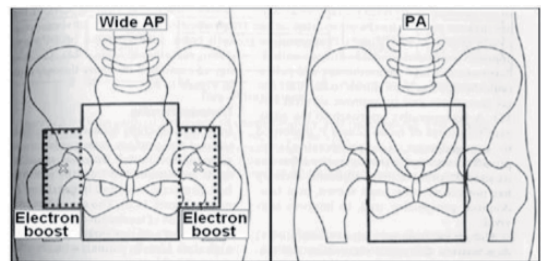
มีการพัฒนาเทคนิคต่างๆ ในการฉายรังสีเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าว (21-24) เช่น



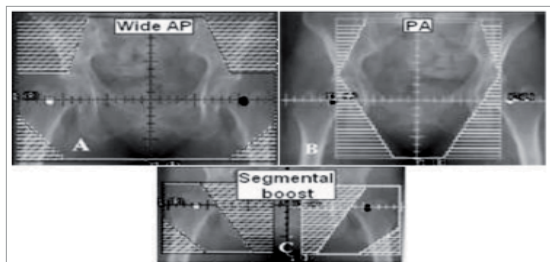
- *Electron tag* ฉายรังสีบริเวณเชิงกรานด้วย photon AP-PA และฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองขาหนีบด้วย anterior electron ทำให้กระดูกต้นขาได้รับรังสีน้อยมาก แต่บริเวณจุดต่อลำรังสีได้รับรังสีสูงมาก



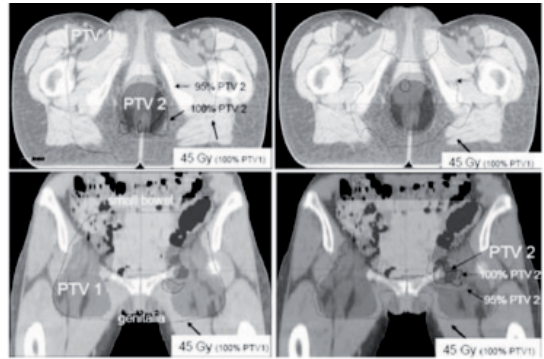
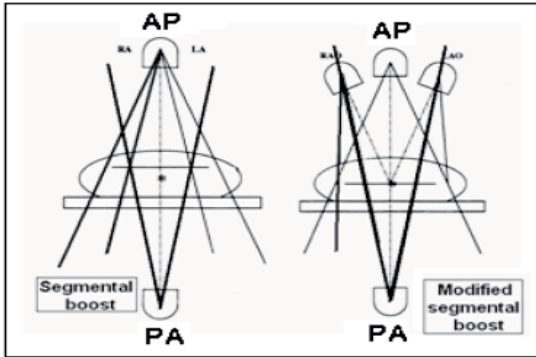
- *Electron thunderbird (RTOG 9811)* คือการฉายรังสีบริเวณเชิงกรานด้วย photon AP กว้างเพื่อให้คลุมต่อมน้ำเหลืองขาหนีบ และ photon PA แคบ แล้วฉายรังสีเพิ่มบริเวณต่อมน้ำเหลืองขาหนีบด้วย anterior electron



- *Photon thunderbird (segmental boost)* เปลี่ยน anterior electron เป็น anterior photon โดยใช้ isocenter เดียวกัน ทำให้สะดวกแก่เจ้าหน้าที่ฉายรังสี



- *Photon thunderbird (modified segmental boost)* เอียง gantry ของ anterior photon เพื่อต่อลำรังสีกับ photon PA ทำให้ลดปริมาณรังสีบริเวณจุดต่อลำรังสี



- Intensity-modulated radiotherapy กระดูกต้นขาได้รับรังสีน้อยมากและไม่มีปัญหาเรื่องจุดต่อลำรังสี นอกจากนี้ยังสามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงได้ เช่น อวัยวะเพศ กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้เล็ก ไชกระดูก เชิงกราน

	Femor dose	Matchline dose
Photon through-and-through	+++	+
Electron tag	+	+++
Electron thunderbird	++	++
Photon thunderbird (SB, MSB)	++	++
IMRT	+	+

เอกสารอ้างอิง

1. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum 1974;17:354-6.
2. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983;51:1826-9.
3. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. Am J Med 1985;78:211-5.
4. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). Br J Cancer 2010;102:1123-8.
5. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15:2040-9.

6. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527-39.
7. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-21.
8. James R, Wan S, Glynne-Jones R, et al. A randomised trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus. *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 2009;27:[abstract LBA-4009].
9. Glynne-Jones R, Mawdsley S. Anal cancer: the end of the road for neoadjuvant chemoradiotherapy? *J Clin Oncol* 2008;26:3669-71.
10. Conroy T, Ducreux M, Lemanski C. Treatment intensification by induction chemotherapy (ICT) and radiation dose escalation in locally advanced squamous cell anal canal carcinoma (LAAC): definitive analysis of the intergroup ACCORD-03 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:[abstract 4033].
11. Matzinger O, Roelofsen F, Mineur L, et al. Mitomycin C with continuous fluorouracil or with cisplatin in combination with radiotherapy for locally advanced anal cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II study 22011-40014). *Eur J Cancer* 2009;45:2782-91.
12. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA, et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer* 2003;39:45-51.
13. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:119-26.
14. Eng C, Chang GJ, Das P, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOX-XRT) for squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2009;27:[abstract 4116].
15. Olivatto LO, Meton F, Bezerra M, et al. Phase I study of cetuximab (CET) in combination with 5-fluorouracil (5FU), cisplatin (CP) and radiotherapy (RT) in patients with locally advanced squamous cell anal carcinoma (LAAC). *J Clin Oncol* 2008;26:[abstract 4609].

16. Konski A, Garcia M Jr, John M, et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:114-8.
17. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. "Mind the Gap"-The Impact of Variations in the Duration of the Treatment Gap and Overall Treatment Time in the First UK Anal Cancer Trial (ACT I). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. [Epub ahead of print]
18. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 2010;28:5061-6.
19. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010;116:4007-13.
20. Grigsby PW, Roberts HL, Perez CA. Femoral neck fracture following groin irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:63-7.
21. Gilroy JS, Amdur RJ, Louis DA, et al. Irradiating the groin nodes without breaking a leg: a comparison of techniques for groin node irradiation. *Med Dosim* 2004;29:258-64.
22. Dittmer PH, Randall ME. A technique for inguinal node boost using photon fields defined by asymmetric collimator jaws. *Radiother Oncol* 2001;59:61-4.
23. Moran M, Lund MW, Ahmad M, et al. Improved treatment of pelvis and inguinal nodes using modified segmental boost technique: dosimetric evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1523-30.
24. Menkarios C, Azria D, Laliberté B, et al. Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol* 2007;2:41.

