

หลักฐานทางการแพทย์ในการใช้รังสีเคมีบำบัด รักษามะเร็งตับอ่อน

ชวลิต เลิศนุชยานุกูล*

Lertbutsayanukul C. Radiochemotherapy in treatment of pancreatic cancer, evidenced based.

Chula Med J 2004 Mar; 48(3): 171 - 88

The incidence of pancreatic cancer in King Chulalongkorn Memorial Hospital was 10-17 cases per year in the year 2000-2001. Most of the patients present with locally advanced stage in which the main surgical option is palliative surgery. Only 5-22 % of cases are in resectable stage. Although Whipple's operation can be successfully performed in this early stage, the 5-year survival rate hardly reach 24 %. Multimodality treatments have been widely explored to overcome this dismal prognosis. Radiochemotherapy plays an important role in adjuvant setting to promote local control and overall survival. This modality can also be used for palliation of unresectable disease. This article provides the evidences supporting the aforementioned role of radiochemotherapy in treatment of pancreatic cancer.

Keywords : Radiation, Chemotherapy, Pancreatic cancer.

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

Received for publication. February 5, 2004.

วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อให้ทราบบทบาทของการใช้รังสีเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งตับอ่อน
2. สามารถนำความรู้ไปประยุกต์ใช้ในการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน

* ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งตับอ่อนพบในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2543-2544 ประมาณปีละ 10-17 ราย⁽¹⁾ ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนมักมาพบแพทย์เมื่อมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่เนื่องจากอาการในระยะแรกมักไม่จำเพาะ เช่น ปวดท้อง ประกอบกับแพทย์ผู้ดูแลเบื้องต้นอาจไม่ได้ส่งเอกซเรย์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ บางกรณีผู้ป่วยอาจไม่มีอาการเลย จนกระทั่งเป็นมากแล้ว จึงจะแสดงอาการ อาทิ ปวดท้อง เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ตัวเหลือง ตาเหลือง อาการปวดท้องมีลักษณะเหมือนถูกมีดแทงบริเวณลิ้นปี่และปวดร้าวไปข้างหลัง

ผู้ป่วยเพียง 5-22 % เท่านั้นที่ก้อนมะเร็งอยู่ในระยะที่ผ่าตัดได้⁽²⁻⁴⁾ การรักษาหลักของมะเร็งตับอ่อนส่วนหัวคือ การผ่าตัดแบบ Whipple ซึ่งพบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival rate) ประมาณ 4-24 %^(5,6) และมีฐานเวลาการรอดชีวิต (median survival rate) ประมาณ 15 - 19 เดือน⁽⁷⁾ อัตราการกำเริบเฉพาะที่ (local recurrent rate) และการแพร่กระจาย (distant metastasis rate) สูง ผู้ป่วย 80 - 85 % อยู่ในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้ การทำการผ่าตัดเพื่อระบายน้ำดีสามารถช่วยประคับประคองผู้ป่วยและลดอาการของภาวะตับวาย การทำ celiac block สามารถป้องกันอาการปวดซึ่งอาจจะเกิดขึ้นในอนาคต ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเสียชีวิตใน 1 ปี และหากไม่ได้รับการรักษาจะมีมีฐานเวลาการรอดชีวิตเพียง 3 - 6 เดือน

การวินิจฉัย

การประเมินผู้ป่วยและลักษณะก้อนมะเร็งมีเป้าหมายเพื่อให้ทราบว่าสามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งได้หรือไม่ นอกจากนี้การพิสูจน์ผลชิ้นเนื้อและการประเมินภาวะทางเดินน้ำดีอุดตันยังเป็นสิ่งจำเป็นในการวางแผนการรักษา การใช้เทคโนโลยี ทาง Imaging ได้แก่การทำ CT Scan โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำ helical CT และฉีดสารทึบรังสีสามารถตรวจพบก้อนมะเร็ง ซึ่งมีขนาดเล็ก ๆ ได้ และยังสามารถบอกว่าก้อนมะเร็งติดหรือลุกลามเข้าไปใน

หลอดเลือดหรือไม่ การใช้ CT-guided fine-needle aspiration (FNA) สามารถช่วยในการพิสูจน์เซลล์มะเร็งได้ แต่วิธีการนี้ต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ทางรังสีร่วมรักษา (interventional radiologist)

การพิสูจน์ชิ้นเนื้อที่มีประสิทธิภาพคือการตัดชิ้นเนื้อผ่าน endoscope (ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography) วิธีนี้ยังสามารถช่วยให้ได้ภาพทางรังสี ซึ่งแสดงถึงการอุดตันของท่อน้ำดี และท่อตับอ่อน และช่วยในการรักษาแบบประคับประคองโดยการใส่ endobiliary stent เพื่อลดอาการดีซ่าน ปัจจุบันมีการใช้ endoscopic ultrasound และการใช้ endoscopic ultrasound-directed FNA เพื่อทำให้การวินิจฉัยแม่นยำขึ้น

MRI มีบทบาทในมะเร็งตับอ่อนน้อยกว่า CT scan แต่มีข้อได้เปรียบคือสามารถทำ MR cholangiography เพื่อช่วยในการดูทางเดินน้ำดีได้โดยไม่ต้องทำ ERCP แต่ข้อเสียคือใช้เวลาในการทำ (image acquisition) ค่อนข้างนาน

หาก Imaging ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าก่อนมะเร็งอยู่ในระยะผ่าตัดได้หรือไม่ การทำ laparoscope หรือทำ laparotomy เลยเป็นสิ่งที่ช่วยดูก้อนมะเร็งได้ดีที่สุด

การแบ่งระยะของมะเร็ง

ใช้วิธีการแบ่งตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) ปี 2002 ดังตารางที่ 1 และรูปที่ 1⁽⁸⁾ ซึ่งบอกการพยากรณ์โรคได้ดี

การแบ่งระยะโรคมะเร็งโดย Kawarada⁽⁹⁾ มีประโยชน์ในการวางแผนการรักษามากกว่า โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกระยะที่ผ่าตัดก้อนมะเร็งได้ (resectable disease) กลุ่มที่สองระยะเป็นมาเฉพาะที่ (locally advanced disease) และกลุ่มที่สามารถระยะมะเร็งแพร่กระจาย (metastatic disease) เกณฑ์ในการวินิจฉัยมะเร็งระยะผ่าตัดได้คือ 1. ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง 2. ก้อนมะเร็งไม่โอบรอบเส้นเลือดแดง celiac หรือ superior mesenteric 3. ก้อนมะเร็งไม่โอบรอบเส้นเลือดเส้นเลือดดำ superior mesenteric และ portal

ตารางที่ 1. TNM Classification ของมะเร็งตับอ่อน

Primary tumor (T)	
Tx :	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension
T2	Tumor limited to pancreas, more than 2 cm in greatest dimension
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)
Regional lymph node (N)	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
Distant metastasis (M)	
Mx	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

	T1	T2	T3	T4
N0	1A	1B	1C	3
N1	2B			
M1	4			

รูปที่ 1. AJCC Stage grouping ของมะเร็งตับอ่อน

การพยากรณ์โรค

ขนาดของก้อนมะเร็ง การลุกลามของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง⁽¹⁰⁻¹²⁾ การลุกลามไปยังปลายประสาท การผ่าตัดเพื่อให้ได้ขอบเขตที่เพียงพอ การสูญเสียเลือดระหว่างผ่าตัด⁽¹³⁾ และผลทางพยาธิวิทยา⁽¹⁴⁾ มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยตามตารางที่ 2⁽¹⁴⁾

มะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดได้ (resectable pancreatic cancer)

เนื่องจากการกำเริบเฉพาะที่และการแพร่กระจายของโรคมะเร็งยังคงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว จึงมีความพยายามปรับปรุงการรักษาโดยหวังผลเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิต เช่น การผ่าตัดกว้างขึ้น (extended surgical resection) การฉายรังสีระหว่างผ่าตัด (intraoperative radiotherapy; IORT) การให้รังสีเคมีบำบัดการให้ยาเคมีบำบัดในช่องท้อง (intraperitoneal chemotherapy) และการให้รังสีป้องกันการลุกลามบริเวณตับ (prophylactic hepatic irradiation) แต่พบว่าแม้เพียงการให้รังสีเคมีบำบัด และ IORT เท่านั้นที่มีการศึกษามากในงานวิจัยแบบเปรียบเทียบจะได้กล่าวถึงดังนี้

ตารางที่ 2. แสดงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนหลังการทำผ่าตัด
pancreaticoduodenectomy

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการรอดชีวิต		มัธยฐาน เวลาการรอดชีวิต (เดือน)	P-value
		1 ปี	5 ปี		
Margin					
Negative	423	69	21	19	< 0.0001
Positive	184	49	6	12	
ต่อมน้ำเหลือง					
Negative	166	68	22	20	< 0.006
Positive	441	61	14	16	
ขนาดของก้อนมะเร็ง					
< 3 ซม.	268	72	22	21	< 0.0001
≥ 3 ซม.	325	56	12	14	
Poorly differentiation					
No	380	67	18	19	0.0003
Yes	216	56	13	14	
ปริมาณเลือดที่สูญเสีย					
< 750 มล.	294	71	20	20	0.003
≥ 750 มล.	295	55	14	14	

การใช้รังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมภายหลังการทำ Whipple's operation มีการศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) รายงานตั้งแต่ปี 1985 โดย Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)⁽¹⁵⁾ ทำการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ผ่าตัดแล้ว โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มแรกจำนวน 22 ราย เป็นกลุ่มควบคุมให้การผ่าตัดอย่างเดียว และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 21 รายได้รับการผ่าตัดตามด้วยฉายรังสี 40 Gy (2 Gy ต่อครั้ง 10 ครั้ง พัก 2 สัปดาห์ แล้วฉายรังสีต่ออีก 2 Gy 10 ครั้ง) ร่วมกับยาเคมี 5FU ปริมาณ 500 มก/ตร.ม/วัน ใน 3 วันแรกของการฉายรังสีแต่ละรอบ และให้ยาเคมี 5FU เสริมสัปดาห์ละครั้งจนครบ 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดเสริมมีอัตราการอยู่รอดที่ 2 ปี และ 5 ปี เท่ากับ 43 % และ 19 % (อัตราดังกล่าวในกลุ่มแรกเท่ากับ

15 % และ 5 % ตามลำดับ)(P < 0.05) และมัธยฐานเวลาการอยู่รอด 20 เดือน (เปรียบเทียบกับ 11 เดือน ในกลุ่มแรก) อย่างไรก็ตาม 71 % ของผู้ป่วยทั้งหมดมีการกำเริบของโรค และครึ่งหนึ่งเป็นการกำเริบที่ตับ ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ว่าการให้รังสีเคมีบำบัดอาจจะมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอในการควบคุมโรคเฉพาะที่ หลังจากนั้น GITSG⁽¹⁶⁾ ทำการวิจัยเพิ่มโดยใช้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยอีก 30 ราย พบว่า อัตราการอยู่รอดที่ 2 ปี และ 5 ปี เท่ากับ 43 % และ 17 % ตามลำดับ โดยมีมัธยฐานเวลาการอยู่รอด 18 เดือน สิ่งที่น่าสนใจในตอนนี้ไม่ได้ตอบคำถามคือการให้ยาเคมี 5FU เสริมอีก 2 ปีจะมีประโยชน์มากขึ้นเพียงไร อย่างไรก็ตามจากความรู้ในปัจจุบันพอจะอนุมานได้ว่าการให้ยาเคมี 5FU เสริมไม่น่าจะมีผลในการรักษามากนัก เพราะงานวิจัยเปรียบเทียบรายงานโดย Burris ในปี 1997⁽¹⁷⁾ ซึ่ง

ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา 5FU สัปดาห์ละครั้ง และการใช้ gemcitabine สัปดาห์ละครั้งในมะเร็งตับอ่อน ระยะแพร่กระจาย ไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 5FU จะมีการตอบสนองต่อการรักษา

ผลการวิจัยชิ้นที่ 2 รายงานโดย Klinkenbji⁽¹⁸⁾ ในปี 1999 มีผู้ป่วย 207 ราย เป็นมะเร็งตับอ่อนหรือมะเร็งบริเวณรอบรูเปิดทางเดินน้ำดี (perampulla cancer) ได้รับการรักษาเสริมโดยแบ่งเป็น ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 103 ราย ไม่ได้รับการรักษาเสริม และผู้ป่วยกลุ่มที่สอง 104 รายได้รับรังสีเคมีบำบัด โดยฉายรังสี 40 Gy (แบ่งฉายเป็น 2 รอบ รอบละ 20 Gy ใน 10 ครั้ง ระยะพัก 2 สัปดาห์ระหว่างรอบ) พร้อมกับยาเคมี 5 FU 25 มก/กก/วัน แต่ไม่ได้ให้ยา 5FU เสริมเหมือนกับการวิจัยของ GITSG ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 20% ไม่ได้รับรังสีเคมีบำบัด เนื่องจากผู้ป่วยปฏิเสธ มีโรคทางอายุรกรรมหรือก่อนมะเร็งกำเริบขึ้นเร็ว พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาเสริมมีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 24.5 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มแรก 19 เดือน (P = 0.2) เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน 104 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาเสริมมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี 37% (23% ในกลุ่มควบคุม) และมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 17.1 เดือน (12.6 เดือน ในกลุ่มควบคุม) (P = 0.09) ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ ทั้งนี้เชื่อว่าความไม่แตกต่างเกิดจาก poor compliance ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดและงานวิจัยไม่มีกำลัง (power) พอที่จะตรวจพบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน

การศึกษาที่ 3 รายงานโดย Neoptolemos และคณะ (ESPA-1)⁽¹⁹⁾ มีผู้ป่วยทั้งหมด 541 ราย เป็นการศึกษาเพื่อตอบคำถามว่าการให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดเสริมอย่างเดียว หรือการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยยาเคมีบำบัดเสริมดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียวหรือไม่ ตารางการให้รังสีเคมีบำบัดคือ ฉายรังสี 20 Gy ใน 10 ครั้ง ร่วมกับยาเคมี 5FU 500 มก./ตร.ม./วัน ในวันที่ 1-3 ของการฉายรังสี หลังจากนั้นพัก 2 สัปดาห์ แล้วให้ซ้ำด้วยตารางเดิม (รวมได้รับรังสีรักษา 40 Gy) สำหรับยาเคมีบำบัดให้ยา 5FU 425 มก./ตร.ม./วัน และ Leucovorin

20 มก./ตร.ม./วัน เดือนละ 5 วัน เป็นเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าการใช้รังสีเคมีบำบัดเสริมไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยมีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 15.5 เดือน เปรียบเทียบกับ 16.1 เดือน ในกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีเคมีบำบัด (P = 0.24) ในขณะที่การให้ยาเคมีบำบัดเสริมมีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 19.7 เดือนเปรียบเทียบกับ 14 เดือน ในกลุ่มที่ไม่ได้ยาเคมีบำบัดเสริม (P = 0.0005) อย่างไรก็ตาม งานวิจัย ESPAC-1 นี้ ได้รับการวิจารณ์ว่ากระบวนการสุ่ม (randomization) เปิดโอกาสให้ผู้ป่วยและแพทย์มีโอกาสเลือกกลุ่มของการรักษาเสริมและวิธีการทางการแพทย์วิเคราะห์ข้อมูลทำให้มีความลำเอียงและทำให้ผลการวิจัยไม่น่าเชื่อถือ⁽²⁰⁾ แม้กระนั้นผลการวิจัย ESPAC-1 ทำให้คณะผู้วิจัยจากทวีปยุโรป เริ่มทำการศึกษาถึงชนิดของยาเคมีบำบัดเสริมในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ผ่าตัดแล้ว งานวิจัยมีชื่อโครงการว่า ESPAC-3 ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 ให้ยาเคมี 5FU ร่วมกับ leucovorin กลุ่มที่สองให้ยา Gemcitabine และกลุ่มที่สามเป็นกลุ่มควบคุมไม่ให้การรักษาเสริม ขณะนี้กำลังทำการศึกษาอยู่

Yeo และคณะ⁽⁷⁾ จาก John Hopkins Medical Institution รายงานผลการวิจัยไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนส่วนหัว คอ หรือ uncinat process ซึ่งได้รับการผ่าตัด pancreaticoduodenectomy แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกมีผู้ป่วย 99 ราย ให้รังสีรักษา 40-50 Gy ร่วมกับยาเคมี 5FU bolus 3 วันแรกและ 3 วันสุดท้ายของการฉายรังสีด้วยยาเคมี 5FU เสริม 500 มก./ตร.ม./สัปดาห์ เป็นเวลา 4 เดือน กลุ่มที่สองมีผู้ป่วย 21 ราย ให้รังสีรักษา 50.4 - 57.6 Gy ที่บริเวณตับอ่อนและฉายรังสีป้องกันบริเวณตับ (prophylactic hepatic irradiation) 23.4-27 Gy ร่วมกับยาเคมี 5FU (200 มก./ตร.ม./วัน) และ leucovorin (5 มก./ตร.ม./วัน) เป็นเวลา 4 เดือน และกลุ่มที่สามเป็นกลุ่มควบคุม มีผู้ป่วย 53 รายไม่ให้การรักษาเสริม พบว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดเสริม (กลุ่มแรก + กลุ่มที่ 2) มีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 19.5 เดือน ซึ่งดีกว่า 13.5 เดือนในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P = 0.003) แต่มัธยฐานเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มแรกและกลุ่มที่

2 ไม่แตกต่างกันคือ 21 เดือน และ 17.5 เดือน ตามลำดับ รายงานการศึกษาย้อนหลัง^(21,22) ในสถาบันเดียวที่ใหญ่ที่สุด ในการให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด ได้แก่ รายงานของ Sohn และคณะจาก John Hopkins University มีผู้ป่วย 366 รายได้รับรังสีเคมีบำบัดเสริม ในขณะที่ 132 รายไม่ได้รับการรักษาเสริมจากหลายสาเหตุ พบว่าการให้การรักษาเสริมสามารถเพิ่มเวลาการรอดชีวิตจาก 11 เดือน เป็น 19 เดือน ($P < 0.0001$)

Foo และคณะจาก Mayo Clinic⁽²³⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ผ่าตัดออกได้หมด 29 ราย ซึ่งได้รับรังสีเคมีบำบัดเสริม โดยมีมัธยฐานของปริมาณรังสี 54 Gy ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 9 ราย ได้รังสีแบบ split course และที่เหลือได้รับการฉายรังสีแบบปกติ ผู้ป่วย 27 รายได้รับยาเคมี 5FU Bolus พร้อมกับการฉายรังสี พบว่ามีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 22.8 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี, 3 ปี และ 5 ปี เท่ากับ 48 %, 24 % และ 12 % ตามลำดับ มีการกำเริบของโรคที่ตับหรือเยื่อช่องท้อง 59 %

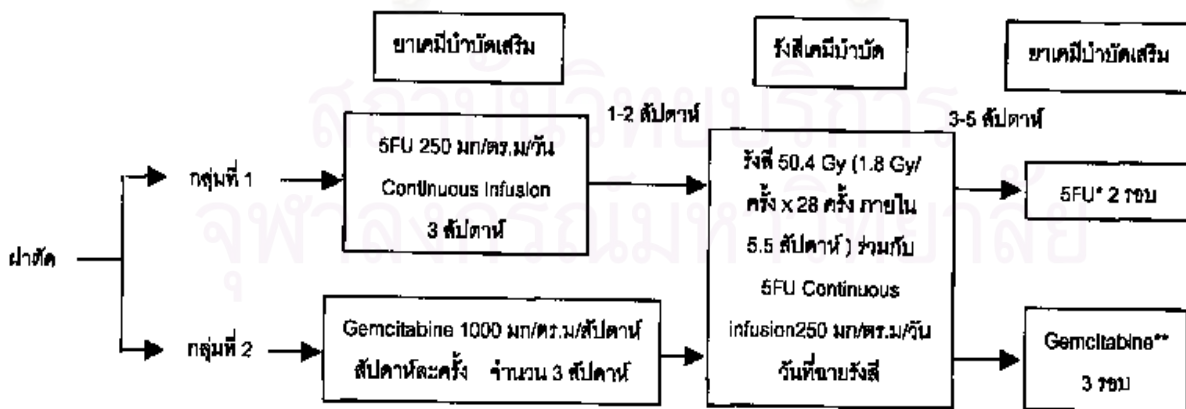
ในปี 2000 Nukui และคณะ⁽²⁴⁾ รายงานการศึกษาเปรียบเทียบระยะ 2 โดยให้การรักษาเสริมหลังจากทำการผ่าตัด pancreaticoduodenectomy ในผู้ป่วย 33 ราย

โดยผู้ป่วยกลุ่มแรก 16 รายใช้รังสีรักษา 45 - 54 Gy พร้อมกับยาเคมี 5FU และผู้ป่วยกลุ่มที่สอง 17 รายได้รังสีรักษา 45-54 Gy พร้อมกับยาเคมี 5FU 200 มก/กก/วัน, Cisplatin 30 มก/ตร.ม/สัปดาห์ และ Interferon-alpha 3×10^6 ยูนิต / วัน วันเว้นวัน พบว่ากลุ่มที่สองมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 84 % ในขณะที่กลุ่มแรกเท่ากับ 54 % ($P = 0.04$)

ถึงแม้ไม่อาจกล่าวได้ว่าการให้รังสีเคมีบำบัดเสริม จะเป็นที่ยอมรับโดยสากล แพทย์ทางทวีปยุโรปยอมรับการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริม แต่ในทวีปอเมริกาเหนือเชื่อว่าการให้รังสีเคมีบำบัดมีประโยชน์

รายงานของ Poen และคณะ⁽²⁵⁾ พบว่าการฉายรังสีแบบต่อเนื่อง และการใช้ 5FU continuous infusion ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีสูงขึ้นประมาณ 2.5 เท่า และมีผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันน้อยกว่าการให้ 5FU bolus และฉายรังสีแบบ split course

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ทำการศึกษาระยะที่ 3 (Phase III) (RTOG 97-04) ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ผ่าตัดแล้ว โดยให้การรักษาเสริมภายใน 3-8 สัปดาห์ ดังรูปที่ 2 และได้ปิดการรับผู้ป่วยแล้ว ขณะนี้กำลังติดตามผลอยู่ โดยผลการศึกษาจะออกมาในไม่ช้า



* 5FU 1 รอบ เท่ากับ 5 FU 250 มก/ตร.ม/วัน continuous infusion x 4 สัปดาห์ พัก 2 สัปดาห์

** Gemcitabine 1 รอบ เท่ากับ Gemcitabine 1000 มก/ตร.ม/สัปดาห์ x 3 สัปดาห์ เว้น 1 สัปดาห์

รูปที่ 2. แสดงการแบ่งกลุ่มและการรักษาในการศึกษาของ RTOG เกี่ยวกับการให้การรักษาเสริม ในมะเร็งตับอ่อนระยะผ่าตัดได้

จากรายงานการศึกษาที่กล่าวแล้วข้างต้น (ตารางที่ 3) ซึ่งให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังจากทำการผ่าตัดว่าสามารถช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ แต่การกระจายของมะเร็งไปที่ตับยังเป็นสาเหตุสำคัญของความล้มเหลวในการรักษา ซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาวិธีการป้องกันการแพร่กระจายในอนาคต

Poen⁽²⁶⁾ แนะนำว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริม (maintenance) ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง, ไม่ได้ขอบเขตของการผ่าตัด (positive margin) และรายที่มี CA 19-9 สูงขึ้นหลังผ่าตัด

มะเร็งตับอ่อนที่ก้ำกึ่งว่าจะผ่าตัดได้หรือไม่ (Marginally unresected tumor)

นอกจากรังสีเคมีบำบัดสามารถใช้เป็นการรักษาเสริม ยังมีประโยชน์ในการให้การรักษาเสริมก่อนผ่าตัด (Neoadjuvant radiochemotherapy) ทั้งในผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งน่าจะผ่าตัดได้ และก้อนมะเร็งใหญ่เกินกว่าจะผ่าตัดได้ ซึ่งการให้การรักษาเสริมก่อนผ่าตัดมีข้อได้เปรียบคือ

1. ทำให้ก้อนมะเร็งยุบตัวลงและอาจทำให้ผ่าตัดได้ง่ายขึ้น
2. ก้อนมะเร็งมีเลือดหล่อเลี้ยงดี ซึ่งทำให้รังสีรักษาได้ผลดี

ตารางที่ 3. แสดงการศึกษาผลการให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัดเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดอย่างเดียว

ผู้วิจัย	กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วย	ปริมาณรังสี (Gy)	ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา	ยาเคมีบำบัดเสริม	มัธยฐานเวลาการรอดชีวิต (เดือน)
Kalser ⁽¹⁵⁾ (GITSG)	Sx + Adj*	21	40 Gy (Split course)	5 FU	5FU	20 (P < 0.05)
	Sx Alone	22	-	-	-	11
Klinkenbijn ⁽¹⁸⁾ (EORTC)	Sx + Adj	60	40 Gy (Split course)	5 FU	-	17.1 (P = 0.09)
	Sx Alone	54	-	-	-	12.6
Neoptolemos ⁽¹⁹⁾ (ESPAC-1)	Sx + Adj	175	40 Gy (Split course)	5 FU+LV	5FU+LV	16.1 (P = 0.24)
	Sx Alone	178	-	-	-	15.5
Yeo ⁽²²⁾	Sx + Adj	99	40-50 Gy	5 FU	-	21
	Sx + Adj	21	50.4-57.6 Gy	5 FU+LV	-	17.5 (P = 0.003)
	Sx Alone	53	-	-	-	13.5
Foo ⁽²³⁾	Sx + Adj	29	54 Gy	5 FU	-	22.8
Nukui ⁽²⁴⁾	Sx + Adj	16	45-54 Gy	5 FU	-	2Yr os 54%
		17	45-54 Gy	5FU + Cis+ IFN-2**	-	2Yr os 84%¶ (P = 0.04)

* Sx + Adj = ผ่าตัด + ให้รังสีเคมีบำบัดเสริม

** 5FU – 5 fluorouracil; LV – Leucovorin ; Cis – Cisplatin ; IFN-2 - interferon -alpha

¶ 2 yr os – อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี

3. สามารถป้องกันการกระจายหรือการฝังตัวในบริเวณที่จะได้รับการผ่าตัด

4. ผู้ป่วยประมาณ 25 % อาจมีการแพร่กระจายของมะเร็งหลังจากได้รับรังสีเคมีบำบัดนำ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี และอาจไม่จำเป็นต้องทำผ่าตัด⁽²⁷⁾

5. การให้รังสีเคมีบำบัดสามารถให้ได้เต็มที่ไม่มีข้อเสียเหมือนดังกรณีให้รังสีเคมีบำบัดหลังผ่าตัด ซึ่งต้องรอให้ผู้ป่วยฟื้นตัวจากผ่าตัดก่อน

Evans และคณะ⁽²⁷⁾ จาก M.D. Anderson Cancer Center รายงานผลการรักษาในผู้ป่วย 28 ราย โดยให้รังสีเคมีบำบัดแล้วตามด้วยการผ่าตัด โดยปริมาณรังสีที่ใช้เท่ากับ 50.4 Gy (1.8 Gy/ครั้ง x 28 ครั้ง) พร้อมกับยาเคมีบำบัด 5FU 300 มก/ตร.ม/วัน (ให้ทุกวันที่ฉายรังสี) พบว่ามีผลข้างเคียงเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลประมาณหนึ่งในสาม ผู้ป่วย 5 ราย พบการแพร่กระจายของมะเร็งก่อนการผ่าตัดและมีผู้ป่วยเพียง 17 ราย ที่สามารถทำผ่าตัด pancreaticoduodenectomy ได้ ในขณะที่ Staley⁽²⁸⁾ จากสถาบันเดียวกัน รายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวิธีเดียวกันนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี เท่ากับ 19 % มีมาตรฐานเวลาการรอดชีวิต 19 เดือน และพบการกำเริบเฉพาะที่เพียง 11% แต่มีการกระจายไปที่ตับถึง 53 %

Hoffman⁽²⁹⁾ ทำการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะต้น 53 ราย โดยให้รังสี 50.4 Gy (1.8 Gy/ครั้ง) พร้อมกับยาเคมีบำบัด mitomycin C 10 มก/ตร.ม/วัน ในวันที่ 2 และ 5FU 100 มก/ตร.ม/วัน วันที่ 2-5 และ 29-32 ผู้ป่วย 51 % จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลในระหว่างการฉายรังสี ผู้ป่วย 12 รายไม่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วย 24 รายได้รับการผ่าตัดก่อนมะเร็งออกได้ มีมาตรฐานเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับ 9.7 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีมาตรฐานเวลาการรอดชีวิต 15.7 เดือน

Pister และคณะ⁽³⁰⁾ ใช้วิธีการฉายรังสีระยะต้น 30 Gy (3Gy/ครั้ง x 10 ครั้ง ใน 2 สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมี

5FU 300 มก/ตร.ม/วัน (ทุกวันที่ฉายรังสี) แล้วตามด้วยการผ่าตัดและการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด (IORT) พบว่ามีอัตราการกำเริบเฉพาะที่เพียง 10 % มีมาตรฐานเวลาการอยู่รอด 25 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับ 23 %

Breslin และคณะ⁽³¹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 132 ราย โดยแบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม (non randomized) กลุ่มแรกผู้ป่วย 44 ราย ได้รับรังสีรักษาแบบมาตรฐาน (45-50 Gy) ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 88 ราย ได้รับรังสีรักษาระยะต้น (30 Gy; 3 Gy/ครั้ง) ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาเคมี 5FU 105 ราย, Paclitaxel 18 ราย, และ Gemcitabine 9 ราย ผู้ป่วย 74 รายได้รับการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด (intraoperative radiation therapy) ร่วมด้วย พบว่ามีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ 10 % มีมาตรฐานเวลาการอยู่รอด 21 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 23 % และไม่พบความแตกต่างระหว่างการฉายรังสีแบบมาตรฐาน และการฉายรังสีระยะต้น หรือชนิดของยาเคมีที่ให้

Spitz⁽³²⁾ และคณะ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 142 ราย เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดนำและการให้รังสีเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด โดยใช้ตารางการฉายรังสีมาตรฐาน 50.4 Gy ในผู้ป่วย 27 ราย และใช้การฉายรังสีแบบเร่ง 30 Gy ในผู้ป่วย 14 ราย พบว่าไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ให้รังสีเคมีบำบัดนำจะต้องเลื่อนการผ่าตัดออกไป (delay surgery) ในขณะที่ผู้ป่วย 24 % ในกลุ่มที่ผ่าตัดก่อนไม่สามารถรับรังสีเคมีบำบัดเสริมได้ และอัตราการกำเริบเฉพาะที่เท่ากับ 10 % และ 21 % ในกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัดตามลำดับ

ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ randomization เพื่อจะได้ทราบว่า การให้รังสีเคมีบำบัดเสริมก่อนหรือหลังการผ่าตัดจะดีที่สุด ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะต้น แต่จากข้อมูลที่กล่าวไปแล้วทำให้ทราบถึงข้อได้เปรียบของการให้รังสีเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ซึ่งแพทย์ควรพิจารณาเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาวิธีนี้เป็นราย ๆ

มะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable Pancreatic Tumor)

ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ได้แก่ก่อนมะเร็งซึ่งมีการลุกลามไปยังเส้นเลือดแดงและเส้นเลือดดำที่อยู่ใกล้เคียงและบริเวณ mesenteric root ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่เป็นกลุ่มที่ทนายวิทยาทฤษฎีทางการแพทย์ การใช้รังสีปริมาณสูงถึง 65-75 Gy โดยการฉายรังสีแบบปกติไม่สามารถกระทำได้อีกเนื่องจากอวัยวะสำคัญ ซึ่งอยู่ข้างเคียงไม่สามารถที่จะทนต่อรังสีปริมาณสูงได้ จึงมีความพยายามหาวิธีการรักษาวิธีต่าง ๆ คือ การใช้รังสีเคมีบำบัด การฉายรังสี 3 มิติ (conformal radiation therapy) การฉายรังสีในท้องผ่าตัด (IORT) การฝังแร่ระยะใกล้ (brachytherapy) เพื่อให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีสูงและเกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะข้างเคียงน้อยที่สุด ซึ่งจะได้อ้างถึงในรายละเอียดต่อไป

GITSG⁽³³⁾ ทำการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบในผู้ป่วย 194 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกฉายรังสีอย่างเดียว 60 Gy กลุ่มที่สองฉายรังสี 40 Gy พร้อมกับยาเคมี 5FU และกลุ่มที่สามฉายรังสี 60 Gy พร้อมกับยาเคมี 5FU โดยการฉายรังสี ใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ split course (พัก 2 สัปดาห์ ทุก 20 Gy; 2 Gy ต่อครั้งใน 10 ครั้ง) พบว่ากลุ่มที่ฉายรังสีอย่างเดียวมีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 5.5 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ 2 และ 3 เท่ากับ 8.3 และ 11.3 เดือน ตามลำดับ งานวิจัยฉบับนี้ทำให้การใช้รังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้

ในทางตรงกันข้าม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁽³⁴⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ผ่าตัดไม่ได้ 91 ราย ระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัด (ปริมาณรังสี 40 Gy พร้อมกับ 5FU) 600 มก./ตร.ม/วัน ใน 3 วันแรกที่ฉายรังสี และให้ยาเคมี 5FU เสริมหลังฉายรังสีครบ 600 มก./ตร.ม/สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด 5FU 600 มก./ตร.ม/สัปดาห์อย่างเดียว พบว่ามัธยฐานเวลาการอยู่รอดเท่ากันคือประมาณ

8.2 เดือน ซึ่งได้รับการวิจารณ์ว่าเป็นผลจากจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาน้อยและปริมาณรังสีที่ให้ไม่เพียงพอ

ECOG⁽³⁵⁾ ทำการวิจัยระยะที่ 1 เพื่อหาปริมาณยาเคมี 5FU ที่เหมาะสมเมื่อให้รวมกับการฉายรังสี 59.4 Gy (ใน 33 ครั้ง ; ระยะเวลา 6-7 สัปดาห์) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนและท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้ ผ่าตัดก้อนมะเร็งได้ไม่หมดหรือรายที่มีการกำเริบเฉพาะที่ จำนวน 25 ราย พบว่าขนาดของยาเคมี 5FU infusion ที่เหมาะสมคือ 250 มก./ตร.ม/วัน

การศึกษาแบบ nonrandomization โดยให้การฉายรังสีพร้อมกับยาเคมีบำบัด 5FU และการเพิ่มยาเคมีบำบัดชนิดอื่น เช่น Adriamycin, Mitomycin, Cisplatin, Epirubicin⁽³⁶⁻³⁸⁾ ยังไม่พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

เนื่องจากงานวิจัยเกี่ยวกับรังสีเคมีบำบัด โดยใช้ยา 5FU มีผลในการเป็น radiosensitizer ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว จึงมีการศึกษาโดยใช้ยา gemcitabine ร่วมกับการฉายรังสี โดยหวังผลเป็น radiosensitizer เช่นกัน การวิจัยแบ่งเป็น 2 วิธี คือ วิธีแรก การฉายรังสีด้วยขอบเขตคลุมก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองแบบที่ทำกันอยู่ในปัจจุบัน แล้วหาปริมาณยาเคมี gemcitabine ที่เหมาะสม และวิธีที่สอง การใช้ยา gemcitabine ในขนาดปกติ แต่เปลี่ยนขอบเขตของการฉายรังสีหรือเปลี่ยนตารางการฉายรังสี ซึ่งรายละเอียดงานวิจัย มีดังนี้

ในปี 1996 มีการวิจัยระยะที่ 1 จำนวน 2 ฉบับ^(39,40) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ โดยการฉายรังสี 50.4 Gy (ใน 28 ครั้ง) บริเวณที่ฉายรังสีคลุมก้อนมะเร็งและขอบเขต 3 ซม. จนถึง 39.6 Gy แล้วลดขอบเขตเหลือ 2 ซม. ถึง 50.4 Gy พร้อมกับให้ยา gemcitabine สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เพื่อหาปริมาณยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ (maximal tolerated dose; MTD) พบว่า ที่ขนาดยา 700 มก./ตร.ม/สัปดาห์ มีผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาและทางเดินอาหาร และขนาดยา 600 มก./ตร.ม/สัปดาห์ พบผลข้างเคียงระยะยาวโดยเกิด duodenal stricture ในผู้ป่วย 2 ใน 6 ราย และขณะนี้ยังไม่ได้ตีพิมพ์ผลว่า MTD

เป็นเท่าไร⁽⁴¹⁾

ในปี 2001 Wolff⁽⁴²⁾ และคณะทำการวิจัยระยะที่ 1 เพื่อหาปริมาณยาเคมี gemcitabine เพื่อให้รวมกับการฉายรังสีแบบเร่ง 30 Gy (ใน 10 ครั้ง) พบว่า ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารสูงขึ้นมากเมื่อให้ยา gemcitabine ≥ 400 มก/ตร.ม/สัปดาห์ โดยขอบเขตการฉายรังสีในการวิจัยนี้คลุมก้อนมะเร็งและขอบเขต 3-5 ซม. รวมถึงต่อมน้ำเหลือง porta hepatis และ celiac ตารางการฉายรังสีและให้ยาเคมีเป็นไปตามรูปที่ 3

Talamonti⁽⁴³⁾ รายงานผลการวิจัยระยะที่ 1 เพื่อหาปริมาณยา gemcitabine เมื่อให้ร่วมกับยาเคมี 5FU infusion 200 มก/ตร.ม/วัน ตลอดระยะเวลาการฉายรังสี

59.4 Gy (ใน 33 ครั้ง) โดยขอบเขตของการฉายรังสีคลุมก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง พบว่าแม้จะลดขนาดยา gemcitabine เหลือเพียง 50 มก/ตร.ม/สัปดาห์ ก็ยังพบผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยมากถึง 3 ใน 7 ราย งานวิจัยระยะที่ 1 และ 2 อื่น ๆ ดูตารางที่ 4

งานวิจัยต่อไป⁽⁴⁴⁾ เป็นการให้ยาเคมี gemcitabine ขนาด 1000 มก/ตร.ม/สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดซึ่งให้ผลเป็น radiosensitizer มากที่สุด⁽⁴⁵⁾ โดยให้ในวันจันทร์ร่วมกับการฉายรังสี 3 มิติ (3-D Conformal radiation therapy) ขอบเขตการฉายรังสีคือ ก้อนมะเร็งและขอบเขต 1 ซม. โดยไม่ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง การศึกษาทำในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ 34 ราย และผ่าตัดไม่หมด

Dose	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7
	F S S	M T W T F S S	M T W T F S S				
30 Gy in 10 fractions		XRT	XRT				
350-500 mg/m ²	G	G	G	G	G	G	G

* G = Gemcitabine

รูปที่ 3. แสดงตารางการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในงานวิจัยของ Wolff

ตารางที่ 4. แสดงงานวิจัยระยะที่ 1 และ 2 โดยใช้รังสีเคมีบำบัด (gemcitabine) ในมะเร็งตับอ่อน

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	ปริมาณรังสี	ปริมาณยาสูงสุดที่ทนได้	ระยะเวลาการให้ยา (สัปดาห์)
Wolff ⁽⁴²⁾	18	30 Gy ใน 10 ครั้ง	350 (weekly)	7
Epelbaum ⁽⁴⁶⁾	20	50.4 Gy ใน 28 ครั้ง	400 (weekly)	12 ⁺
Abad ⁽⁴⁷⁾	6	45 Gy ใน 25 ครั้ง + 22.5 Gy	200 (weekly)	12
Kudrimoti ⁽⁴⁸⁾	9	40 Gy ใน 20 ครั้ง	125 (weekly)*	5

* Gemcitabine 24-hour infusion ในวันแรกของสัปดาห์ ยกเว้นสัปดาห์ที่ 4

3 ราย พบว่าผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารเป็น dose limiting toxicity คืออาการคลื่นไส้ อาเจียน grade 4 ในผู้ป่วยที่ฉายรังสีปริมาณ 30 Gy (ใน 15 ครั้ง) 1 รายและที่ปริมาณรังสี 42 Gy (ใน 15 ครั้ง) 1 ราย ผู้ป่วยที่ได้รังสี 42 Gy (ใน 15 ครั้ง) อีก 1 รายมีแผลที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก เมื่อติดตามผู้ป่วยได้ 22 เดือนพบการกำเริบเฉพาะที่ 7 ราย การกำเริบบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง 3 ราย และการแพร่กระจายของโรค 25 รายจาก 37 ราย โดยมีผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่มีการกำเริบเฉพาะที่แต่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค ผู้วิจัยสรุปว่าการฉายรังสีเฉพาะบริเวณก่อนมะเร็ง เมื่อให้ร่วมกับยาเคมี gemcitabine ในขนาด 1000 มก/ตร.ม/สัปดาห์ สามารถทำได้ แต่ต้องระวังผลข้างเคียงของทางเดินอาหาร และขณะนี้กำลังดำเนินการวิจัยระยะที่ 2

การฉายรังสี 3 มิติ

บทบาทของการฉายรังสี 3 มิติ (3-D Conformal radiation therapy) ในการรักษามะเร็งตับอ่อนยังไม่ชัดเจน และยังไม่มียางานทางคลินิกซึ่งวิเคราะห์ถึงข้อได้เปรียบของการกระจายของปริมาณรังสีในตับอ่อนว่าจะดีกว่าการฉายรังสีแบบที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (conventional radiation therapy) อย่างไรก็ตามเชื่อว่าการฉายรังสี 3 มิติสามารถช่วยลดผลข้างเคียงของการรักษา⁽⁴⁹⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อให้รังสีเคมีบำบัด และอาจจะทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีให้กับก้อนมะเร็งได้ นอกจากนี้อาจทำให้บรรเทาอาการปวดได้ดีขึ้น⁽⁵⁰⁾ ปัจจุบันยังไม่มีการพิสูจน์ว่าการเพิ่มปริมาณรังสีในปริมาณสูงจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ทั้งส่วนหนึ่งเป็นเพราะผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตจากการแพร่กระจายของมะเร็ง

การเคลื่อนที่ของอวัยวะตามการหายใจหรือตามการขยายตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ เป็นปัญหาหนึ่งของการฉายรังสี 3 มิติ พบว่าบริเวณตับอ่อนส่วนหางเส้นเลือดแดง superior mesenteric⁽⁵¹⁾ ไต และตับมีการเคลื่อนไหวในแบบหัว-ท้าย (cranio-caudal) ได้ถึง 1.7-2.4 ซม.⁽⁵²⁾ การใช้วิธีการฉายรังสีปรับตามการหายใจ

(respiratory-gated radiation therapy) อยู่ระหว่างการพัฒนาเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว⁽⁵³⁾

การฝังแร่ระยะใกล้

ในการรักษามะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้โดยใช้การฝังแร่ระยะใกล้ (interstitial brachytherapy) ด้วยแร่ Iodine¹²⁵ และ palladium¹⁰³ แล้วตามด้วยการฉายรังสีภายนอก ช่วยให้แพทย์สามารถเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งได้สูงกว่า 70 Gy ซึ่งในทางทฤษฎีสามารถเพิ่มโอกาสที่จะควบคุมโรคเฉพาะที่ได้สูงขึ้น

Syed และคณะ⁽⁵⁴⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ จำนวน 18 ราย โดยการฝังแร่ iodine-125 ปริมาณ 100-160 Gy แล้วตามด้วยการฉายรังสี 30-50 Gy พบว่ามีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 14 เดือน และช่วยควบคุมอาการปวดได้ในผู้ป่วย 16 ราย

Dobelbower และคณะ⁽⁵⁵⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ 12 ราย โดยฝังแร่ iodine-125 ปริมาณ 120-210 Gy แล้วตามด้วยการฉายรังสี 48.6-63 Gy และให้ยาเคมี 5FU bolus เสริม ผู้ป่วย 11 รายได้รับการผ่าตัด gastrointestinal biliary bypass พบว่ามีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 15 เดือน สามารถควบคุมอาการปวดในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวด 6 ใน 10 ราย พบผลแทรกซ้อนจากการรักษาคือ pancreatic fistula 2 ราย เลือดออกในทางเดินอาหาร ท่อน้ำดีอักเสบ และ pulmonary embolism อย่างละ 1 ราย

Mohiuddin รายงาน⁽⁵⁶⁾ ประสิทธิภาพการฝังแร่จาก Thomas Jefferson University ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ 13 รายแรกได้รับการฝังแร่ iodine-125 ปริมาณ 120 Gy แล้วตามด้วยการฉายรังสี 50-60 Gy ผู้ป่วย 19 รายได้รับการฝังแร่และฉายรังสีเช่นเดียวกับกลุ่มแรกและให้ยาเคมีเสริม (5FU ± mitomycin ± CCNU) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการแพร่กระจายของมะเร็ง จึงปรับเปลี่ยนเป็นวิธีการฉายรังสีก่อนผ่าตัด 5 Gy ฝังแร่ 120 Gy และฉายรังสี 50 Gy ร่วมกับยาเคมี 5FU แล้วตามด้วยยาเคมีบำบัดเสริม (5FU, mitomycin C, CCNU) โดยมีผู้ป่วย

ตารางที่ 5. สรุปผลการศึกษาการฝังแร่ระยะใกล้ร่วมกับการฉายรังสีในการรักษามะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	Iodine-125(Gy)	ปริมาณรังสี(Gy)	ยาเคมีบำบัด	มัธยฐานเวลาการรอดชีวิต(เดือน)	อัตราการรอดชีวิต 2 ปี(เดือน)
Syed ⁽⁵⁴⁾	18	100-160	30-5	-	14	22
Dobelbower ⁽⁵⁵⁾	12	120-210	45-63	5FU	15	20
Mohiuddin ⁽⁵⁶⁾	86	120	50	5FU ± Mito C ± CCNU	12	21

กลุ่มสุดท้าย 54 ราย ผลการศึกษาพบว่ามัธยฐานเวลาการรอดชีวิต 5.5, 11.4 และ 12.5 เดือน ตามลำดับกลุ่ม และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 0, 15 และ 22 % ตามลำดับ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่โดยรวมเท่ากับ 84 % แต่การแพร่กระจายโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตับสูงถึง 64 % แม้ว่าจะได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ตารางที่ 5 สรุปผลการศึกษาการฝังแร่ระยะใกล้ร่วมกับการฉายรังสีในการรักษามะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้

การฉายรังสีระหว่างผ่าตัด (Intraoperative Irradiation)

การฉายรังสีระหว่างผ่าตัด มีข้อได้เปรียบคือสามารถเห็นก้อนมะเร็งและบริเวณข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการแพร่กระจาย ซึ่งทำให้แพทย์กำหนดบริเวณการฉายรังสีได้ถูกต้อง ในขณะที่เดียวกันยังสามารถใช้วัสดุกำบังรังสีกันอวัยวะที่ไม่ต้องการให้ถูกรังสี เช่น ลำไส้กระเพาะอาหาร

Abe⁽⁵⁷⁾ และคณะ รายงานผลการรักษาโดยการฉายรังสีระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้โดยใช้รังสีอิเล็กตรอน โดยแบ่งกลุ่มเป็น กลุ่มแรกผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว 41 รายเป็นกลุ่มควบคุมกลุ่มที่ 2 มีผู้ป่วย 20 ราย ได้รับการผ่าตัด, ฉายรังสีระหว่างผ่าตัด 10-25 Gy และฉายรังสีภายนอก 35-50 Gy กลุ่มที่ 3 มีผู้ป่วย 49 รายได้รับการผ่าตัดและการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด 25-40 Gy และกลุ่มที่ 4 มีผู้ป่วย 34 รายได้รับการผ่าตัดและการฉายรังสีภายนอก 55-60 Gy พบว่ามีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 5.5, 12, 5.5 และ 9 เดือน

ตามลำดับ ผลข้างเคียงรุนแรงคือ ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดพบได้ 30 % ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีระหว่างผ่าตัดมากกว่า 25 Gy ผู้ป่วย 10 % มีแผลบริเวณ duodenum ผู้วิจัยแนะนำการรักษา มะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้โดยการผ่าตัด Bypass ร่วมกับการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด 20-25 Gy แล้วตามด้วยการฉายรังสีภายนอก 40-50 Gy

Roldan และคณะ⁽⁵⁸⁾ รายงานประสบการณ์จาก Mayo Clinic ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน 37 ราย โดยการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด 20 Gy ร่วมกับการฉายรังสีภายนอก 45-55 Gy เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 122 รายที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว 40-60 Gy พบว่า มัธยฐานเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 13.4 และ 12.6 เดือน ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 12 % และ 16 % ตามลำดับ ในขณะที่อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี เท่ากับ 66 % และ 20 % (P = 0.0005) การควบคุมโรคเฉพาะที่ซึ่งสูงไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นเพราะผู้ป่วยมีการลุกลามบริเวณช่องท้องถึง 54 % และ 56 % ตามลำดับ

Garton และคณะ⁽⁵⁹⁾ จาก Mayo Clinic รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้ 27 ราย โดยการฉายรังสีก่อนผ่าตัด 50-54 Gy พร้อมกับยาเคมี 5FU bolus แล้วตามด้วยการผ่าตัดและการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด 20 Gy พบว่ามัธยฐานเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 14.9 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 27 % อัตราการกำเริบเฉพาะที่ 22 % ปัญหาการแพร่กระจายที่ตับและผนังหน้าท้องยังสูงถึง 52 %

Tepper และคณะ⁽⁶⁰⁾ (RTOG 85-05) รายงานผล

การศึกษาระยะที่ 1-2 ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ผ่าตัดไม่ได้จำนวน 86 ราย โดยการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด 20 Gy และฉายรังสีภายนอก 50.4 Gy ร่วมกับเคมี 5FU bolus ในจำนวนนี้ผู้ป่วยเพียง 51 รายที่สามารถวิเคราะห์ผลการรักษาได้ พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ 9 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 1.5 ปี เท่ากับ 9 %

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนส่วนใหญ่มารับแพทย์เมื่อก่อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ และมักจะไม่สามารถผ่าตัดก่อนมะเร็งออกได้ รังสีเคมีบำบัดมีบทบาทในการช่วยควบคุมโรคเฉพาะที่และช่วยในการรักษาแบบประคับประคอง ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานเมื่อให้ร่วมกับรังสีรักษาคือ 5FU สำหรับยาเคมี gemcitabine ซึ่งมีบทบาทในมะเร็งตับอ่อนระยะลุกลามกำลังได้รับการศึกษาเพื่อนำมาใช้ร่วมกับรังสีรักษา

ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งอยู่ในระยะผ่าตัดได้ ควรได้รับการรักษาเสริมโดยรังสีเคมีบำบัด เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรค และอัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตามทางยุโรปเชื่อว่า การให้ยาเคมีบำบัดเสริมอย่างเดียวเพียงพอ การแพร่กระจายไปที่ตับยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต และยังคงต้องการวิจัยถึงการรักษาเสริมเพื่อช่วยลดอุบัติการณ์ดังกล่าว

อ้างอิง

1. King Chulalongkorn Memorial Hospital. Tumor registry 2000 - 2001
2. Rosenberg JM, Welch JP, Macauley WP. Cancer of the head of the pancreas: an institutional review with emphasis on surgical therapy. *J Surg Oncol* 1985 Mar; 28 (3): 217 - 21
3. Funovics JM, Karner J, Pratschner T, Fritsch A. Current trends in the management of carcinoma of the pancreatic head. *Hepatogastroenterology* 1989 Dec; 36 (6):

450 - 5

4. Singh SM, Longmire WP Jr, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. *Ann Surg* 1990 Aug; 212 (2): 132 - 9
5. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resection without an operative mortality. *Ann Surg* 1990 Apr; 211 (4): 447 - 58
6. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991 Jan; 161(1): 120 - 5
7. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, Zahurak ML, Dooley WC, Coleman J, Sauter PK et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997 May; 225(5): 621 - 36
8. Exocrine pancreas. In : American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer, 2002; 157 - 64
9. Kawarada Y, Isaji S. Stage classifications of pancreatic cancer: comparison of the Japanese and UICC classifications and proposal for a new staging system. *Union Internationale Contre le Cancer. Pancreas* 1998 Apr; 16(3): 255 - 64
10. Takeuchi M, Kondos, Sugiura H, Katoh H. Pre-operative predictors of short-term survival after pancreatic cancer resection. *Hepatogastroenterology* 1998 Nov-Dec; 45(24):

2399 - 403

11. Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsuno S, Matsumoto Y, Nakatama T, Tsunoda T, Suzuki T, Monden M, Saitoh Y, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today* 1999; 29(1): 16 - 22
12. Birk D, Fortnagel G, Formentini A, Beger HG. Small carcinoma of the pancreas. Factors of prognostic relevance. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(4): 450 - 4
13. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg* 1999 Jul; 65(7): 618 - 24
14. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000 Nov-Dec; 4: 567 - 79
15. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985 Aug; 120(8): 899 - 903
16. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987 Jun 15; 59(12): 2006 - 10
17. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 Jun; 15(6): 2403 - 13
18. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennisman A, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999 Dec; 230(6): 776 - 84
19. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001 Nov 10; 358(9293): 1576 - 85
20. Abrams PA. Adjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma: what have we learned since 1985 ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4 suppl) 3: 9
21. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000 Nov-Dec; 4(6): 567-79
22. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in

- the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997 Sep;226(3):248-60
23. Foo ML, Gunderson LL, Nagorney DM, McLlraith DC, van Heerden JA, Robinow JS, Kvols LK, Garton GR, Martenson JA, Cha SS. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation +/- 5 fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jun 15; 26(3): 483 - 9
24. Nukui Y, Picozzi VJ, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy improves survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000 May; 179(5): 367 - 71
25. Poen JC, Collins HL, Niederhuber JE, Oberhelman HA, Vierra MA, Bastidas AJ, Young HS, Slosberg EA, Jeffrey BR, Longacre TA, et al. Chemo-radiotherapy for localized pancreatic cancer: increased dose intensity and reduced acute toxicity with concomitant radiotherapy and protracted venous infusion of 5-fluorouracil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jan; 40(1): 93 - 9
26. Poen JC, Ford JM, Niederhuber JE. Chemoradiotherapy in the management of localized tumor of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1999 Jan-Feb; 6(1): 117 - 22
27. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992 Nov; 127(11):1335 - 9
28. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, Evans DB. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996 Jan;171(1): 118 - 25
29. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB 3rd. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1): 317 - 23
30. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, Rich TA, Rajiman I, Wolff RA, Lenzi R, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998 Dec; 16(12): 3843 - 50
31. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, Wolff RA, Abbruzzese JL, Janjan NA, Crane CH, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001 Mar;8(2): 123 - 32
32. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, Cleary KR, Janjan NA, Goswitz MS, Rich TA, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997 Mar;15(3): 928 - 37
33. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ,

- Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981 Oct 15;48(8):1705 - 10
34. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985 Mar; 3(3): 373 - 8
35. Whittington R, Neuberg D, Tester WJ, Benson AB 3rd, Haller DG. Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995 Jan;13(1): 227 - 32
36. Wagener D, Rougier P, Wils J, et al. Combined chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 166.
37. Schein P, Smith F, Dritschillo A, et al. Phase I-II trial of combined modality FAM (5-fluorouracil, Adriamycin and mitomycin C) for locally advanced gastric and pancreatic cancer: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2: 126
38. Wagener DJ, van Hoesel QG, Yap SH, Hoogenraad WJ, Wobbles T, Strijk SP. Phase II trial of 5-fluorouracil, adriamycin and cisplatin (FAP) followed by radiation and 5-fluorouracil in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25(2): 131 - 4
39. McGinn CJ, Smith DC, Szarka CE, Pinover WH, Loehrer PJ, Morphis JG, Nicol S, Shewach DS, Lawrence TS, O'Dwyer PJ. A phase I study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 264a
40. Hoffman J, McGinn CJ, Szarka C, Morphis J, Cooper HS, Wilkes J, Nicol S. A phase I study of preoperative gemcitabine with radiation therapy followed by postoperative gemcitabine in patients with localized, resectable pancreatic adenocarcinoma. (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 283a.
41. McGinn CJ, Zalupski MM. Radiation therapy with once-weekly in pancreatic cancer: current status of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (4 Suppl): 10 - 5
42. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, Lenzi R, Pisters PW, Lee JE, Janjan NA, Chamsangavej C, Abbruzzese JL. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001 Aug; 7(8): 2246 - 53
43. Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ, Whittington R, Beauchamp RD, Berlin J, Benson AB 3rd. Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent

- radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000 Oct 1; 18(19): 3384 - 9
44. McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, Robertson JM, Eckhauser FE, Smith DC, Brown D, Hejna G, Strawderman M, Normolle D, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001 Nov 15;19(22): 4202 - 8
45. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Hertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Mar 1; 34(4): 867 - 72
46. Epelbaum R, Rosenblatt E, Nasrallah S, Muler E, Yardeni T, Faraggi D, Kopelman D, Mizrahi S, Kuten A. Phase II study of gemcitabine combined with radiation therapy in localized, unresectable pancreatic cancer. [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1029a.
47. Abad A, Arellano A, Burnet J, et al. Gemcitabine plus radiotherapy in stage II-III pancreatic cancer: a phase I trial.[abstract]. *Proc 23rd Congress Eur Soc Med Oncol* 1998: 253a.
48. Kudrimoti M, Regine W, John W, Hanna N, Mohiuboin M. Concurrent gemcitabine and radiation in the treatment of advanced unresectable GI malignancy : a phase I/II study. [abstract].*Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 242a.
49. Higgins PD, Sohn JW, Fine RM, Schell MC. Three-dimensional conformal pancreas treatment: comparison of four-to six-field techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Feb; 31 (3): 605 - 9
50. Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, Gonzalez Gonzalez D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000 Dec 1;89(11):2222 - 9
51. Horst E, Micke O, Moustakis C, Schuck A, Schafer U, Willich NA. Conformal therapy for pancreatic cancer: variation of organ position due to gastrointestinal distention—implications for treatment planning. *Radiology* 2002 Mar; 222(3): 681 - 6
52. Bussels B, Goethals L, Feron M, Bielen D, Dymarkowski S, Suetens P, Haustermans K. Respiration-induced movement of the upper abdominal organs: a pitfall for the three-dimensional conformal radiation treatment of pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2003 Jul; 68(1): 69 - 74
53. Ramsey CR, Scaperth D, Arwood D, Oliver AL. et al. Clinical efficacy of respiratory gated conformal radiation therapy. *Med Dosim* 1999 summer; 24(2): 115 - 9
54. Syed AM, Puthawala AA, Neblett DL. Interstitial iodine-125 implant in the management of unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1983 Sep 1; 52(5): 808 - 13
55. Dobelbower RR Jr, Merrick HW 3rd, Ahuja RK, Skeel RT. 125I interstitial implant, precision high-dose external beam therapy, and 5-FU for unresectable adenocarcinoma of pancreas and extrahepatic biliary tree. *Cancer* 1986 Nov 15; 58(10): 2185 - 95

56. Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W, Weiss SM, Barbot D, Rosato FE. Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Jan;14(1): 79 - 84
58. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, Martin JK, Ilstrup DM, Holbrook MA, Kvols LK, McIlrath DC. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988 Mar 15; 61(6): 1110 - 6
59. Garton GR, Gunderson LL, Nagorney DM, Donohue JH, Martin JK, McIlrath DC, Cha SS. High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Dec 1; 27(5): 1153 - 7
60. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, Thomson J, Owens J, Hanks GE. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Oct;21(5): 1145 - 9



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งประเทศไทย (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “**หลักฐานทางการแพทย์ในการใช้รังสีเคมีบำบัดรักษามะเร็งตับอ่อน**” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่า ถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

คำถาม - คำตอบ

- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับมะเร็งตับอ่อน
 - ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดก่อนมะเร็งได้มักเสียชีวิตในเวลา 15-19 เดือน
 - ผู้ป่วยมากกว่า 80 % มาพบแพทย์ในขณะที่ก้อนมะเร็งอยู่ในระยะที่ผ่าตัดได้
 - อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ผ่าตัดได้ สูงถึง 60 %
 - การแพร่กระจายไปที่ปอด เป็นปัญหาหลักที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนเสียชีวิต
 - การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในการรักษามะเร็งตับอ่อน
- ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตในมะเร็งตับอ่อน
 - ขอบเขตการผ่าตัด (margin)
 - การลุกลามบริเวณต่อมน้ำเหลือง
 - เพศ
 - ขนาดของก้อนมะเร็ง
 - พยาธิสภาพเป็นแบบ poorly differentiation
- ในการใช้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมะเร็งตับอ่อนออกได้หมด ข้อใดถูก ?
 - การฉายรังสีป้องกันการลุกลามบริเวณตับ (prophylactic hepatic irradiation) เป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการป้องกันการแพร่กระจายบริเวณตับ
 - ปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษาเสริม คือ 60 Gy
 - ยาเคมีที่ให้คู่กับรังสีรักษาที่ได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐานคือ gemcitabine
 - รังสีเคมีบำบัดสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิต
 - ไม่มีข้อใดถูก

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “**หลักฐานทางการแพทย์ในการใช้รังสีเคมีบำบัดรักษามะเร็งตับอ่อน**”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 3 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0403-(1004)

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) | 6. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ) |

4. การศึกษาถึงการให้รังสีเคมีบำบัดเสริมโดย Radiation Therapy Oncology Group (RTOG # 97-04) ใช้ยาเคมีบำบัดชนิดใด
- ก. Cisplatin
 - ข. 5FU
 - ค. Gemcitabine
 - ง. Leucovorin
 - จ. Interferon-alpha
5. การให้รังสีเคมีบำบัดเสริมก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant radiochemotherapy) มีข้อดีดังต่อไปนี้ **ยกเว้น**
- ก. ก่อนมะเร็งมือออกซิเจนดี ทำให้รังสีรักษาได้ผลดี
 - ข. ทำให้ก้อนมะเร็งยุบตัวลง และเพิ่ม resectability
 - ค. สามารถให้รังสีเคมีบำบัดได้เต็มที่ ไม่ต้องรอให้ผู้ป่วยฟื้นตัวก่อนผ่าตัด
 - ง. สามารถทำให้ก้อนมะเร็งยุบได้หมดถึง 50% ของผู้ป่วย ซึ่งทำให้ไม่จำเป็นต้องผ่าตัด
 - จ. สามารถป้องกันการฝังตัวของเซลล์มะเร็ง (implantation & seeding) ในระหว่างผ่าตัด
6. ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับอ่อนที่กำลังจะผ่าตัดได้หรือไม่ โดยการให้รังสีเคมีบำบัดนำก่อนการผ่าตัด พบว่าในระหว่างการรักษาอาจมีการแพร่กระจายไปที่ตับได้ถึงกี่เปอร์เซ็นต์ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด
- ก. 25 %
 - ข. 45 %
 - ค. 55 %
 - ง. 65 %
 - จ. 75 %

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0402-(1003)

1. จ 2. ค 3. จ 4. ง 5. จ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหลัง

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