

หลักการในการรักษาด้วยรังสีในมะเร็งหลอดอาหาร

ชวลิต เลิศบุษยานุกูล

สาริน กิจพาณิชย์

แนวทางเวชปฏิบัติทั่วไป

1. การวางแผนการรักษาควรมีการตกลงร่วมกันด้วยการประชุมในที่ประชุมสหสาขาซึ่งประกอบไปด้วย ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง รังสีแพทย์ และพยาธิแพทย์
2. แพทย์รังสีรักษาควรใช้ข้อมูลที่มีอยู่ตั้งแต่เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า endoscopic ultrasound (EUS), PET/CT Scan และการส่องกล้อง
3. แพทย์รังสีรักษาควรใช้ข้อมูลที่มีอยู่เพื่อกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งอย่างถูกต้อง
4. การฉายรังสีมะเร็งหลอดอาหารบริเวณคอ (cervical esophagus) ให้ใช้หลักการเกี่ยวกับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ
5. ก้อนมะเร็งที่อยู่ได้รอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารมากกว่า 5 ซม. ควรได้รับการรักษาเหมือนมะเร็งกระเพาะอาหาร

การจำลองการฉายรังสีและวางแผนการรักษาด้วยรังสี

1. ผู้ป่วยควรได้รับการจำลองการฉายรังสีด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulator)
2. อย่างน้อยควรใช้เทคนิคการฉายรังสี 3 มิติ สำหรับการฉายรังสีปรับความเข้มช่วยให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ปอด หัวใจ เส้นประสาทไขสันหลัง เป็นต้น
3. ผู้ป่วยควรได้รับการจัดท่าที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถฉายรังสีได้อย่างมีประสิทธิภาพหากมีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าอาจจำเป็นต้องใส่หน้ากากยึดตรึงโดยให้แขนข้างลำตัว ควมไม่ฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าแนะนำให้นอนหงายใช้เครื่องมือยึดตรึงวางแขนเหนือศีรษะเพื่อลดความคลาดเคลื่อนระหว่างการฉายรังสีแต่ละครั้ง
4. ผู้ป่วยควรได้รับการอดอาหารก่อนทำการจำลองการฉายรังสี
5. ในขณะที่จำลองการฉายรังสี ควรฉีดสารทึบรังสีเพื่อให้เห็นก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

6. ก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณรอยต่อกับกระเพาะอาหารอาจมีการเคลื่อนที่ตามการหายใจ แพทย์รังสีรักษาอาจใช้เครื่องจำลองการฉายรังสี 4 มิติเพื่อตรวจสอบว่าก้อนมะเร็งเคลื่อนที่ตามการหายใจมากน้อยเพียงใด การเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งควรได้รับการวาดขอบเขตครอบคลุมใน ITV (internal target volume)
7. การฉายรังสีปรับความเข้มจำเป็นที่จะต้องวาดขอบเขตของก้อนมะเร็งอย่างระมัดระวัง อวัยวะข้างเคียง เช่น ปอด หัวใจ เส้นประสาทไขสันหลัง หลอดลม กระเพาะอาหาร ตับ หรือไต ควรได้รับการประเมินปริมาณรังสีด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งว่าอยู่ใกล้เคียงกับอวัยวะใดบ้าง

การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง

1. GTV (gross target volume) การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งปฐมภูมิและต่อมน้ำเหลือง แพทย์รังสีรักษาควรใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพทางการแพทย์อื่น ได้แก่ endoscopic ultrasound และผลจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร เพื่อช่วยกำหนดขอบเขตได้ดียิ่งขึ้นอาจใช้ภาพ PET/CT ร่วมด้วย (ถ้ามี)
2. CTV (clinical target volume) ควรกำหนดขอบเขตเพิ่มจากก้อนมะเร็งปฐมภูมิบริเวณหลอดอาหารยาว 3-4 ซม. ในแนวบนล่าง และ 1 ซม. ในแนวขวาง สำหรับการกำหนดขอบเขตต่อมน้ำเหลืองให้ขยาย 0.5 ถึง 1 ซม. นอกจากนี้อาจพิจารณากำหนดขอบเขตต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงที่มีความเสี่ยงสูงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งปฐมภูมิเป็นสำคัญ ต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงสูง เช่น supraclavicular, paratracheal, paraesophageal, subcarinal, right hilar, gastrohepatic, lesser curvature, celiac lymph node เป็นต้น กรณีที่ผู้ป่วยมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองควรกำหนดขอบเขต CTV ต่อมน้ำเหลืองถัดไป 1 ระดับ (higher echelon node)
3. PTV (planning target volume) ควรขยายขอบเขต 0.5 ถึง 1 ซม. จาก CTV ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอุปกรณ์ยึดตรึงและประสิทธิภาพของแต่ละสถาบัน

การกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีของอวัยวะข้างเคียง

การวางแผนการฉายรังสี 3 มิติช่วยให้แพทย์สามารถทราบปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงที่สำคัญต่างๆ เช่น หัวใจ ปอด เส้นประสาทไขสันหลัง ตับไต เป็นต้น แพทย์รังสีรักษาควรให้ความสำคัญต่อปอดเป็นพิเศษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่วางแผนการผ่าตัดหลอดอาหารภายหลังการให้รังสีเคมีบำบัดครบ

ปริมาณรังสีที่แนะนำต่ออวัยวะข้างเคียงต่างๆมีดังนี้

1. ปอด

$V40Gy \leq 10\%$, $V30Gy \leq 15\%$, $V20Gy \leq 20\%$, $V10Gy \leq 40\%$, $V5Gy \leq 50\%$, Mean < 20 Gy

2. เส้นประสาทไขสันหลัง

Max ≤ 45 Gy

3. ลำไส้

$D5cc \leq 45$ Gy

4. หัวใจ

$V30Gy \leq 30\%$, Mean < 30 Gy

5. ไตแต่ละข้าง

$D33\% < 18$ Gy, Mean < 18 Gy

6. ตับ

$V20Gy \leq 30\%$, $V30Gy \leq 20\%$, Mean < 25 Gy

7. กระเพาะอาหาร

Mean < 30 Gy, Max < 54 Gy

ปริมาณรังสีต่อ PTV ที่แนะนำ

1. กรณีให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด : 41.4-50.4 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง)
2. กรณีให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด : 45-50.4 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง)
3. กรณีให้รังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว โดยไม่ผ่าตัด : 50-50.4 Gy (1.8-2 Gy/ครั้ง)

การให้รังสีปริมาณสูงกว่า 50 เกรย์ อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยภูมิภาคเอเชียจากรายงานการศึกษาย้อนหลัง^[1-3] แพทย์รังสีรักษาควรเลือกใช้ปริมาณรังสี 50-50.4 Gy ในการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ในกรณีผู้ป่วยมีตัวโรคที่ผ่าตัดได้ แต่มีโรคประจำตัวมาก และ/หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจทำให้ไม่ได้รับการผ่าตัด

การฉายรังสี

การฉายรังสีเพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้มะเร็งหลอดอาหารหายขาดได้ โดยปกติมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 0-10 ต่อมารายงานวิจัย RTOG 8501^[4] ได้รายงานผลการรักษาด้วยรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าการฉายรังสีอย่างเดียว ตั้งแต่นั้นมารังสีเคมีบำบัดถือเป็นมาตรฐานในการรักษา

มะเร็งหลอดอาหารที่ผ่าตัดไม่ได้ ในเวลาต่อมา มีงานวิจัยศึกษาผลการรักษาระหว่างการรักษาแบบผสมผสาน ได้แก่การผ่าตัดการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าการรักษาแบบผสมผสานให้อัตราการรอดชีวิตสูงกว่าการผ่าตัดอย่างเดียวหรือการให้รังสีเคมีบำบัด

การให้รังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักเปรียบเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว

งานวิจัย RTOG 8501^[4] เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียวด้วยปริมาณรังสี 64 เกรย์ เปรียบเทียบกับการให้รังสีเคมีบำบัดด้วยยา cisplatin และ 5-FU ร่วมกับการฉายรังสี 50 เกรย์ ในผู้ป่วยระยะตาม TNM เป็น T1-3, N 0-1 จำนวน 129 คน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงขึ้นจากร้อยละ 0 เป็นร้อยละ 27 ค่ามัธยฐานการรอดชีวิตเพิ่มจาก 9 เดือนเป็น 14 เดือน และจากรายงานล่าสุดในปี 1999 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 8 ปีร้อยละ 22^[5] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดยังมีการกำเริบเฉพาะที่สูงถึงร้อยละ 44 ที่ 1 ปี ต่อมาจึงมีผู้พยายามเพิ่มปริมาณรังสีเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ดังรายงาน RTOG 9405 หรือ INT 0123^[6] โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยระยะ T1-4, N0-1 จำนวน 218 คนให้ปริมาณรังสี 64.8 เกรย์เปรียบเทียบกับปริมาณรังสี 50.4 เกรย์ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาเคมี cisplatin และ 5-FU เหมือนในงานวิจัย RTOG 8501 พบว่าการเพิ่มปริมาณรังสีให้อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีไม่แตกต่างกัน และอัตราการกำเริบเฉพาะที่ยังคงสูงมากกว่าร้อยละ 50 ทั้งสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับรังสี 64.8 เกรย์มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษาจำนวน 11 คนเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับรังสี 50.4 เกรย์คือ 2 คน จากงานวิจัย 2 รายงานนี้ทำให้อัตราปริมาณรังสี 50.4 เกรย์เป็นมาตรฐานในการให้รังสีควบคู่กับเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่าผู้ป่วย 7 จาก 11 คนที่เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับรังสี 64.8 เกรย์ เสียชีวิตตั้งแต่ได้รับรังสีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50.4 เกรย์

การให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว

การรักษาด้วยเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดมีเป้าหมายเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมเฉพาะที่ มีการศึกษาแบบ meta analysis 3 การศึกษา^[7-9] พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 3 ปีและลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ ตลอดจนสามารถลดขนาดของก้อนมะเร็งทำให้การผ่าตัดง่ายขึ้นเมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารอีกด้วย

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ CROSS study^[10] ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารและรอยต่อระหว่างหลอดอาหาร (esophagogastric junction) ระยะที่ผ่าตัดได้จำนวน 368 ราย โดยร้อยละ 75 มีผลพยาธิวิทยาเป็นชนิด adenocarcinoma และร้อยละ 23 เป็นชนิด squamous cell carcinoma ศึกษาเปรียบเทียบ

ระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัด ให้ยาเคมี carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ทุกสัปดาห์ จำนวน 5 รอบ ร่วมกับการฉายรังสี 41.4 เกรย์ใน 23 ครั้ง (1.8 เกรย์ต่อครั้ง, 5 ครั้งต่อสัปดาห์) พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดสามารถเพิ่มค่ามัธยฐานการรอดชีวิตจาก 24 เดือน เป็น 49 เดือน โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีและ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 58 และ 47 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวคือร้อยละ 44 และ 34 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดมีการตอบสนองแบบขุบหมด (complete response) ร้อยละ 29 และมีอัตราการผ่าตัดแบบ R0 resection สูงถึงร้อยละ 92 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งเท่ากับร้อยละ 69 ทั้งนี้อัตราการตอบสนองแบบขุบหมดในชั้นเนื้อชนิด squamous cell carcinoma สูงกว่าในชั้นเนื้อชนิด adenocarcinoma คิดเป็นร้อยละ 49 เปรียบเทียบกับร้อยละ 23 หลังจากการติดตามผลการรักษาที่ 5 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดนำอัตราการปลอดความก้าวหน้าของโรค (progression free survival) ร้อยละ 44 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 27 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดนำยังมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ (locoregional progression) ที่ 5 ปี น้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวอย่างมีนัยยะสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 22 เปรียบเทียบกับร้อยละ 38 ตามลำดับ ^[11]

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ FFCD 9901 ^[12] ทำการศึกษาคล้าย CROSS study แต่เลือกเฉพาะผู้ป่วยระยะที่ 1-2 จำนวน 195 คน ให้รังสีเคมีบำบัดด้วยยา cisplatin และ 5FU ร่วมกับการฉายรังสี 45 เกรย์ใน 25 ครั้งตามด้วยการผ่าตัด เปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีวิตและอัตราการผ่าตัดหมดไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 47.5 และ 53 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดมีอัตราเสียชีวิตหลังการผ่าตัดสูงขึ้น จึงสรุปได้ว่าการให้รังสีและเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดไม่มีประโยชน์ในมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 1-2

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ CALGB 9781 ^[13] ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดนำด้วยยาเคมี cisplatin และ 5-FU 2 รอบร่วมกับฉายรังสี 50.4 เกรย์ใน 28 ครั้ง ตามด้วยการผ่าตัด เปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 1-3 การศึกษานี้ปิดการศึกษาไปก่อนเนื่องจากได้ผู้ป่วยเพียง 56 ราย อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามการรักษาไป 6 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดมีมัธยฐานอัตราการรอดชีวิต 4.5 ปีเปรียบเทียบกับ 1.8 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 39 เปรียบเทียบกับร้อยละ 16 ตามลำดับ

ล่าสุดในปี 2018 การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ NEOCRTEC5010 ^[14] ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

ระยะลุกลามเฉพาะที่ชนิด squamous cell carcinoma จำนวน 451 ราย โดยให้รังสี 40 เกรย์ใน 20 ครั้งร่วมกับการให้ยาเคมี cisplatin และ vinorelbine พบว่าการให้รังสีเคมีบำบัดนำมื่ออัตราการรอดชีวิตและอัตราอยู่รอดปลอดโรค (disease free survival) ดีกว่าการผ่าตัดอย่างเดียวอย่างมีนัยยะสำคัญ นอกจากนี้มีอัตราการยุบหมดถึงร้อยละ 43.2 และมีอัตราการผ่าตัดได้หมด (R0 resection) สูงถึงร้อยละ 98.4 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 91.2 (ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว) ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตคิดเป็น 100.1 เดือนเปรียบเทียบกับ 66.5 เดือน และค่ามัธยฐานระยะเวลาการปลอดโรคคิดเป็น 100.1 เดือนเปรียบเทียบกับ 41.7 เดือน

การให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับการให้รังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว

Stahl ^[15] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 ในผู้ป่วย 172 รายเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสีเคมีบำบัดและการผ่าตัดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 ให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียวพบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการปลอดความก้าวหน้าของโลกที่ 2 ปีร้อยละ 64.3 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียวที่ร้อยละ 40.7 แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว (ร้อยละ 12.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3.5 ตามลำดับ) เมื่อติดตามผลที่ 10 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ^[16]

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มระยะที่ 3 คือ FFCD 9102 ^[17] รายงานผลว่าการให้รังสีเคมีบำบัดตามด้วยการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิต ไม่ได้แตกต่างกับการให้รังสีเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma ระยะลุกลามเฉพาะที่ซึ่งตอบสนองได้ดีกับการให้รังสีเคมีบำบัดนำ

ข้อนำสังเกตสำหรับ 2 งานวิจัยนี้คือกลุ่มที่ให้รังสีเคมีบำบัดนำได้ปริมาณรังสี 60 เกรย์

การให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด

ผลงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการให้รังสีเคมีบำบัดหลังผ่าตัดมาจากการศึกษาชื่อว่า INT 0116 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adenocarcinoma หรือมะเร็งบริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหารผู้ป่วยที่เข้าร่วมเป็นมะเร็งระยะที่ 1 ถึง 4 ตาม AJCC 1988 โดยให้รังสี 50.4 เกรย์ใน 28 ครั้งร่วมกับยาเคมี leucovorin และ 5-FU พบว่ากลุ่มที่ให้รังสีเคมีบำบัดเสริมมีค่ามัธยฐานอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นจาก 27 เดือน เป็น 36 เดือนและมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 41 เป็นร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว นอกจากนี้การให้รังสีเคมีบำบัดยังสามารถลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ได้จากร้อยละ 29 เหลือร้อยละ 19 เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 10 ปีพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดตามหลังผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า

กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวก งานวิจัยนี้เป็นพื้นฐานของการแนะนำให้การรักษาด้วยรังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งรอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัดที่ให้พร้อมกับรังสีเคมีบำบัดนั้นมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงรุนแรงค่อนข้างมากจึงควรใช้ความระมัดระวังเมื่อต้องให้ยาเคมีบำบัดสูตรนี้

สำหรับการให้รังสีหลังการผ่าตัด มีผลการศึกษาระบบย้อนหลังในผู้ป่วย 1046 คนทำโดย Schreiber^[18] พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 3 ทั้งชนิด squamous cell carcinoma และ adenocarcinoma มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม 2 งานวิจัยโดยทั้ง 2 งานวิจัยทำการศึกษาเฉพาะในกลุ่มมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma เท่านั้น งานวิจัยแรกทำโดย Teniere^[19] เปรียบเทียบการผ่าตัดอย่างเดียวกกับการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี 45-55 เกรย์โดยไม่ให้ยาเคมีบำบัด ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่อัตราการกำเริบเฉพาะที่ในกลุ่มที่ได้รับรังสีตามหลังการผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวย่างมีนัยยะสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 65 เปรียบเทียบกับร้อยละ 90 ตามลำดับ งานวิจัยที่ 2 ทำโดย Xiao^[20] พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ไม่แตกต่างกัน แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองและได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด คิดเป็นร้อยละ 34 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวก คิดเป็นร้อยละ 17 นอกจากนี้การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่และลดการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า (supraclavicular lymph node)

เทคนิคการฉายรังสี

การฉายรังสี 3 มิติ (3 dimensional conformal radiation treatment, 3D CRT) เป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากสามารถกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งได้แม่นยำมากกว่าการฉายรังสี 2 มิติ (conventional radiation treatment, 2D RT) โดยการฉายรังสี 3 มิติ ใช้การจำลองการฉายรังสีด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และ/หรือ PET scan ร่วมกับข้อมูลการทำ endoscopy และการทำ barium swallow ในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง ตลอดจนมีการใช้วัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator) เพื่อควบคุมพื้นที่และรูปร่างของลำรังสี (field aperture) ทำให้ลำรังสีกระชับรอบก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่เกี่ยวข้องมากขึ้น ซึ่งต่างจากการฉายรังสี 2 มิติที่ใช้เพียงภาพเอกซเรย์ (plain film) และขอบเขตของกระดูกในการฉายรังสี อย่างไรก็ตามมะเร็งหลอดอาหารมักจะอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญ เช่น ไขสันหลัง หัวใจ ปอดซึ่งในการฉายรังสี 3 มิติ ไม่สามารถเลี่ยงอวัยวะดังกล่าวได้ดี ทำให้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวหรือไม่สามารถให้ปริมาณรังสีสูงเพียงพอที่จะทำลายเซลล์มะเร็ง

การฉายรังสีปรับความเข้ม (intensity modulated radiation treatment, IMRT) มีข้อได้เปรียบกว่าการฉายรังสี 3 มิติ กล่าวคือสามารถกระจายปริมาณรังสี ครอบคลุมและกระชับกับก้อนมะเร็ง (dose conformity) ได้ดีขึ้น ปรับลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะปกติข้างเคียงได้ นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดความเข้มในจุดต่าง ๆ ของก้อนมะเร็งเพื่อให้ปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งได้สูงขึ้นและทำลายมะเร็งได้ดีขึ้น โดยแพทย์รังสีรักษาควรอาศัยภาพถ่ายทางรังสีและข้อมูลการส่องกล้องในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง และต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลาม และกำหนดความเข้มและทิศทางของลำรังสี (beam configuration) คำนวณการกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution calculation) และประเมินแผนการฉายรังสี (treatment plan evaluation) โดยอาศัยกราฟ dose-volume-histogram (DVH) เพื่อช่วยบอกความครอบคลุมของรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติข้างเคียง หากประเมินแล้วได้แผนการรักษาที่เหมาะสมจึงจะเริ่มฉายรังสีให้กับผู้ป่วยจริง

การศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบการฉายรังสี 3 มิติกับการฉายรังสีปรับความเข้มหลายรายงานให้ผลสอดคล้องกัน ว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มให้ปริมาณรังสีครอบคลุมก้อนมะเร็ง (dose conformity and homogeneity) ได้ดีกว่าการฉายรังสี 3 มิติ และสามารถลดปริมาณรังสีไปยังปอดและหัวใจได้ดีกว่าการฉายรังสี 3 มิติ^[21, 22] ต่อมาเป็นการศึกษาแบบ meta-analysis^[23] เปรียบเทียบการฉายรังสี 3 มิติกับการฉายรังสีปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 1156 คน จาก 7 งานวิจัย ปริมาณรังสีที่ใช้ 50.4-64 เกรย์ พบว่าการฉายรังสีปรับความเข้มลดค่าเฉลี่ยรังสีไปสู่ปอด (mean dose), ปริมาตรเนื้อปอดที่ได้รับรังสี 20 เกรย์ (V20) และ 30 เกรย์ (V30) ลดปริมาตรหัวใจที่ได้รับรังสี 50 เกรย์ (V50) และลดปริมาณรังสีสูงสุดไปสู่ไขสันหลัง นอกจากนี้การฉายรังสีปรับความเข้มยังสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสี 3 มิติ การศึกษาแบบย้อนหลังทางคลินิกในผู้ป่วย 93 คน^[24] พบว่าการฉายรังสีปรับความเข้มสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปสู่ก้อนมะเร็ง ซึ่งปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นทำให้ได้อัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่น้อยลง

การฉายรังสีด้วยโปรตอน

รังสีโปรตอน (proton) มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์เฉพาะตัว โดยจะถ่ายทอครึ่งปริมาณสูงไปยังจุดปลายพิสัยในเนื้อเยื่อหรือจุดที่โปรตอนหยุดเคลื่อนที่ เรียกว่า Bragg peak หลังจากนั้นปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นเนื้อเยื่อปกติหรืออวัยวะข้างเคียงบริเวณด้านหน้าและด้านหลังของก้อนมะเร็งจึงได้รับปริมาณรังสีน้อยมาก ซึ่งแตกต่างจากรังสีเอกซเรย์พลังงานสูงที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันหรือโฟตอน (photon) มีรายงานการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนในมะเร็งหลอดอาหาร ว่าสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะสำคัญข้างเคียงได้ โดย Zhang^[25] ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีปรับความเข้มโดยใช้ลำรังสี 5 ทิศทางและการฉายรังสีโดยใช้โปรตอน พบว่าปริมาณรังสีต่อเส้นประสาทไขสันหลังลดลงจาก 41 เกรย์เหลือ 25.6

เกรย์เมื่อใช้โปรตอนลำรังสี 3 ทิศทาง นอกจากนั้นการใช้โปรตอน ยังสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดจาก 9.6 เกรย์เหลือ 4.5-6.6 เกรย์ และลดปริมาณรังสีต่อหัวใจได้อีกด้วย การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยจำนวน 19 คนที่ได้รับการฉายรังสีโปรตอนปรับความเข้ม (intensity modulated proton therapy, IMPT) พบว่าปริมาณรังสีเฉลี่ยไปสู่ปอดและหัวใจมีค่าเพียง 4.94 เกรย์และ 7.86 เกรย์ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 84 มีการตอบสนองแบบขุบหมด (clinical complete response) ภายหลังจากตรวจติดตาม 17 เดือน มีฐานอัตรารอดชีวิตเท่ากับ 39 เดือน^[26]

สรุปบทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งหลอดอาหาร

1. ให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด
2. ให้รังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
3. ให้รังสีรักษาเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่การผ่าตัดได้ขอบเขตไม่เพียงพอ(R1-2 resection) ในกรณีที่ไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน
4. ให้รังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งรอยต่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหารที่เป็นระยะ T 3 หรือN Positive ขึ้นไป
5. ให้รังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัดในกรณีที่ผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mediastinum ไม่เพียงพอ เช่นกรณีผ่าตัดชนิด transhiatal esophagectomy เป็นต้น
6. ใช้รังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการเช่นมีการอุดตันของหลอดอาหาร มีการแพร่กระจายของโรคไปต่อมน้ำเหลือง ปอด ตับ กระดูก เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Aleknavičius E, Atkočius V, Kuzmickienė I, Steponavičienė R. Postmastectomy internal mammary nodal irradiation: A long-term outcome. *Medicina* 2014;50:230-6.
2. Deng Y, Bian C, Tao H, Zhang H. Improved survival with higher radiation dose for esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2017;8:79662-9.
3. Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol* 2016;120:136-9.

4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (rtog 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-7.
6. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
7. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30.
8. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34.
9. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *American Journal of Surgery* 2003;185:538-43.
10. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
11. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-8.
12. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416-22.
13. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-92.

14. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2796-803.
15. Stahl M SM, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
16. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008;26:4530.
17. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8.
18. Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, Wortham A, Han P, Schwartz D, et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:244-50.
19. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1991;173:123-30.
20. Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, Wang LH, Yin WB, Gu XZ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:82-90.
21. Nutting CM, Bedford JL, Cosgrove VP, Tait DM, Dearnaley DP, Webb S. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001;61:157-63.
22. Wu VW, Sham JS, Kwong DL. Inverse planning in three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy of mid-thoracic oesophageal cancer. *Br J Radiol* 2004;77:568-72.
23. Xu D, Li G, Li H, Jia F. Comparison of IMRT versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7685.

24. Haefner MF, Lang K, Verma V, Koerber SA, Uhlmann L, Debus J, et al. Intensity-modulated versus 3-dimensional conformal radiotherapy in the definitive treatment of esophageal cancer: comparison of outcomes and acute toxicity. *Radiation Oncology* 2017;12:131.
25. Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, et al. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:278-87.
26. Prayongrat A, Xu C, Li H, Lin SH. Clinical outcomes of intensity modulated proton therapy and concurrent chemotherapy in esophageal carcinoma: a single institutional experience. *Adv Radiat Oncol* 2017;2:301-7.