

## บทที่ 5

### การรักษาโรคมะเร็ง

#### วัตถุประสงค์

1. อธิบายวิธีการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการผ่าตัดคร่าวกับการใช้รังสีรักษาได้
2. เปรียบเทียบการตอบสนองต่อรังสีของ tumor cells, renewing cells, expanding cells และ static cells ได้
3. จำแนกความแตกต่างระหว่างการรักษาด้วยรังสีแบบ brachytherapy กับ teletherapy ได้
4. อธิบายผลการฆ่าเซลล์มะเร็งใน phase ต่าง ๆ ของวัฏจักรเซลล์ด้วยรังสีได้
5. อธิบายความหมายของคำว่า fractionated dose, reoxygenation, dose response effect, dose-limiting toxicity, maximum tolerated dose และ schedule dependent drugs ได้
6. อธิบายได้ว่าภาวะที่มีอ กซิเจนจะช่วยส่งเสริมการรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีได้
7. เปรียบเทียบความเหมือนและความแตกต่างระหว่างการรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสี และยาเคมีบำบัดได้
8. อธิบายการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งแบบ Gompertzian ได้
9. เพียงกราฟ Gompertzian แสดงการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้
10. เปร่บประเททของยาเคมีบำบัดตามกลไกการออกฤทธิ์และการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์ได้
11. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง cell cycle-specific agents กับ cell cycle-nonspecific agents ได้
12. อธิบายการทำงานของยาเคมีบำบัดกั่น alkylating agents, antimetabolites, antibiotics และ mitotic inhibitors ได้
13. อธิบายเกี่ยวกับการคุณค่าของยา การกระชายตัวของยา และการขับยาออกจากร่างกายได้
14. อธิบายหลักการใช้ยาเคมีบำบัดทางนานาครั้งกันได้
15. อธิบายความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดต่อไขกระดูก พิษต่อระบบทางเดินอาหาร ผมร่วง และพิษต่อผิวหนังได้
16. อธิบายวิธีการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธี neoadjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy และ adjuvant chemotherapy ได้

# เค้าโครงเรื่อง

## การรักษาโรคมะเร็ง

### 5.1 การผ่าตัด

### 5.2 รังสีรักษา

#### 5.2.1. การตอบสนองของเซลล์ต่อรังสี

##### 5.2.1.1 เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้เร็ว

##### 5.2.1.2 เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้ช้า

#### 5.2.2 วิธีการรักษาด้วยรังสี

##### 5.2.2.1 Brachytherapy

##### 5.2.2.2 Teletherapy

#### 5.2.3 หลักการใช้รังสีรักษา

### 5.3 ยาเคมีบำบัด

#### 5.3.1 ประเภทของยาเคมีบำบัด

##### 5.3.1.1 ประเภทของยาเคมีบำบัดแบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์

##### 5.3.1.2 ประเภทของยาเคมีบำบัดแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์

#### 5.3.2 ข้อควรคำนึงในการใช้ยาเคมีบำบัด

##### 5.3.2.1 ขนาดของยา

##### 5.3.2.2 เวลา

##### 5.3.2.3 การคุกซึมของยา

##### 5.3.2.4 การกระจายตัวของยา

##### 5.3.2.5 การขับยาออกจากร่างกาย

#### 5.3.3 การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชานร่วมกัน

##### 5.3.3.1 Independent activity

##### 5.3.3.2 Different mechanism of action

##### 5.3.3.3 Non cross - resistant

### **5.3.3.4 Different dose – limiting toxicity**

#### **5.3.4 ความเป็นพิษของยาเคมีบำบัด**

##### **5.3.4.1 พิษต่อไขกระดูก**

##### **5.3.4.2 พิษต่อระบบทางเดินอาหาร**

##### **5.3.4.3 ผนร่วงและพิษต่อผิวหนัง**

#### **5.3.5 การใช้ยาเคมีบำบัดรักษาร่วมกับรักษา**

##### **5.3.5.1 Neoadjuvant chemotherapy**

##### **5.3.5.2 Concurrent chemoradiotherapy**

##### **5.3.5.3 Adjuvant chemotherapy**

## **การรักษาโรคมะเร็ง**

การมีสุขภาพดีเป็นปัจจัยที่สำคัญของชีวิต ดูจะสำคัญกว่าที่ว่าความไม่มีโรคเป็นถ้าก้อนมะเร็งอย่างไรก็คันเป็นเรื่องยากยิ่งที่จะหลีกพ้นจากภาวะนี้ได้ เพราะการเกิดแก่เจ็บและตายเป็นของธรรมชาติ แต่เมื่อเจ็บไข้ได้ป่วยขึ้น ก็จะต้องพยายามหาวิธีการรักษา โรคบางโรคอาจจะรักษาให้หายได้ด้วยวิธีการง่าย ๆ ใช้ระยะเวลาอันสั้น บางโรคอาจจะรักษาได้ยาก และใช้เวลายาวนาน บางโรคอาจจะรักษาไม่ได้ และอาจจะถึงแก่ชีวิต แต่ไม่ว่าจะเจ็บไข้ได้ป่วยด้วยโรคอะไรก็ตาม ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนแอด้วยต้องการความช่วยเหลือ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ารู้ด้วยว่าเป็นโรคมะเร็ง ซึ่งนับได้ว่าเป็นโรคที่น่ากลัวมากที่สุดในโลกนี้ในยุคนี้ ผู้ป่วยจะรู้สึกตกใจ ตกตะลึงไม่เชื่อ ไม่ยอมรับ จะรู้สึกสับสนวุ่นวายไปหมด ต่อมารู้สึกหวาดกลัว วิตกกังวล ซึ่งคร่าหัวใจ หมดความสามารถของยาในชีวิต และรู้สึกถึงความตายที่รออยู่ข้างหน้า เพราะในความรู้สึกของคนทั่วไป จะคิดเสมอว่าโรคมะเร็งคือโรคร้ายแรงที่ทุกความต้องชีวิต เมื่อในปัจจุบันวิทยาการทางการแพทย์จะก้าวหน้าไปมากแล้วก็ตาม แต่โดยส่วนใหญ่ก็ยังไม่สามารถรักษาโรคมะเร็งให้หายขาดได้เหมือนโรคอื่น ๆ พบว่าสังคมผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งจำนวนไม่น้อยที่เสียชีวิต และนับวันโรคมะเร็งจะถูกความชีวิตของคนเรามากขึ้นทุกที โรคมะเร็งซึ่งถูกยกเป็นทั้งโรคร้ายแรง และโรคเรื้อรัง (chronic disease) นองานกันซึ่งมีการคาดคะเนว่าประชากรโลกทุก ๆ 1 คนใน 3 คน ไม่ว่าจะเป็นเพศหญิง หรือชาย เด็ก ผู้ใหญ่ หรือคนชรา อาจมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งได้ในช่วงใด

ช่วงหนึ่งของชีวิต นักวิทยาศาสตร์จึงขังมีการศึกษาทันครัว และทำการวิจัยกันอย่างไม่หยุดยั้ง เพื่อหาทางพิชิตโรคร้ายนี้ให้ได้

การรักษาโรคมะเร็งมีดูประสังค์ 2 ประการ ดูประสังค์หลักคือ ทำให้ก้อนเนื้อมะเร็งนี้ ขนาดเล็กลงและหายไป เป็นการรักษามะเร็งเพื่อการหายขาด (curative) การรักษาจะทำได้ก็ต่อเมื่อโรคมะเร็งอยู่ในระยะเพียงเริ่มเป็นเท่านั้น ส่วนดูประสังค์รอง เป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งในระยะที่เป็นมากแล้ว ซึ่งในประเทศไทยเรา ผู้ป่วยโรคมะเร็งประมาณ 90 % เป็นการรักษาด้วยดูประสังค์รอง นั่นคือทำการรักษาเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ในช่วงสุดท้ายอย่างไม่เจ็บปวดทรมาน หรือยืดอายุผู้ป่วยออกไปได้อีกเล็กน้อย ในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็ง ส่วนใหญ่จะใช้การรักษาอยู่ 3 วิธี คือ การผ่าตัด (surgery) รังสีรักษา (radiotherapy) และยาเคมีบำบัด (chemotherapy)

## 5.1 การผ่าตัด

การรักษาด้วยการผ่าตัด (surgery) เป็นการรักษาโดยการผ่าตัดเอา去ก้อนเนื้อมะเร็งออก การผ่าตัดมักเป็นวิธีแรกในการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็ง ถือเป็นการรักษาเฉพาะที่ (localized cancer therapy) และจะใช้การผ่าตัดในการผิวที่ก้อนมะเร็งอยู่ในอวัยวะส่วนที่ผ่าตัดได้ และมุ่งหวังการรักษาให้หายขาด ส่วนใหญ่จะทำให้ได้ผลดี 100 % ในกรณีที่ก้อนมะเร็งยังอยู่เฉพาะที่ (benign tumors) ยังไม่สุกตานหรือเพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ซึ่งกรณีเช่นนี้การผ่าตัดนับเป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุด และมีโอกาสหายขาดได้ เพราะถ้าเป็นมากถึงขั้น malignant tumors การรักษาด้วยการผ่าตัดจะสำเร็จหรือไม่ ขึ้นอยู่กับการผ่าตัดว่าสามารถเอา去ก้อนเนื้อมะเร็งออกมาได้ทั้งหมดหรือไม่ กล่าวคือถ้าผ่าตัดแล้วไม่สามารถตัดเอา去ก้อนเนื้อมะเร็งออกมาได้ทั้งหมด เช่นถ้ามีมะเร็งที่เหลืออยู่ก็สามารถเจริญเติบโต และอุดตาน (invade) หรือแพร่กระจาย (metastasis) ได้อีก ทั้ง ๆ ที่ผ่าตัดเอา去ก้อนมะเร็งส่วนใหญ่อยู่ออกมานอกตัวกัน นี้เป็นเหตุผลสำคัญที่ว่าทำไมการตรวจวินิจฉัยของ ก้อนมะเร็งในระยะเริ่มต้นจึงเป็นสิ่งสำคัญมาก เพราะถ้ามีใจที่มีมะเร็งอุดตาน (invade) ไปยังอวัยวะใกล้เคียงแล้ว เป็นการยากที่จะบอกได้ว่าการผ่าตัดได้นำเอา去ก้อนมะเร็งออกจากบริเวณดูเร็นตัน (primary tumor) และเนื้อเยื่อใกล้เคียงออกได้ทั้งหมดหรือไม่ ในบางกรณีนอกจากจะผ่าตัดเอา去ก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อใกล้เคียงออกแล้ว ยังต้องผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองในบริเวณที่คาดว่าเซลล์มะเร็งจะกระจายไปถึงออกคัว เพื่อให้แน่ใจว่าสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งออกได้ทั้งหมด

ซึ่งทำได้ยากมาก อย่างไรก็ต้องเป็นมะเร็งงานกระทั้งถังขึ้นแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังอวัยวะอื่น ๆ ที่อยู่ไกลออกไปแล้ว จะไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเพียงวิธีเดียวได้ และผู้ป่วยจะมีโอกาสครองชีวิตน้อยลง นี่เป็นสาเหตุหนึ่งที่ผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งมักเสียชีวิต เพราะพบว่าประมาณ 70 % ของคนที่เป็นโรคมะเร็ง มักจะป่วยด้วยอาการและ nanopath เมื่อผู้ป่วยเป็นมะเร็งอยู่ในขั้น malignant tumors แล้ว ดังนั้นการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดจึงมีโอกาสสนับสนุนมาก ในบางกรณีแม้ไม่สามารถผ่าตัดเอา去ก้อนมะเร็งออกได้ทั้งหมด แต่ถึงกระนั้นผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็ง อาจจะต้องได้รับการผ่าตัด เพราะการผ่าตัดเอา去ก้อนมะเร็งบางส่วนออก จะช่วยลดความเจ็บปวดทรมาน และบรรเทาอาการซึ้งเกิดขึ้น ๆ ของผู้ป่วยลงไปได้อีกด้วย นอกจากนั้นการผ่าตัดมีใช้มีเป้าหมายเพียงแต่จะเอา去ก้อนเนื้อมะเร็งออกมากเท่านั้น บางครั้งจึงเป็นจะต้องผ่าตัดเพื่อนำชิ้นเนื้อไปตรวจอันนับเป็นขั้นตอนสำคัญในการวินิจฉัยโรคมะเร็ง และเป็นประโยชน์อีกว่าช่วงสำหรับแพทย์ใช้เป็นข้อมูลในการนำไปรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการอื่น ๆ ต่อไป นอกจากนี้แม้การผ่าตัดในบางครั้งจะประสบผลสำเร็จ แต่อาจส่งผลอื่น ๆ ตามมา (consequences of surgery) เช่นผลกระทบด้านจิตใจทั้งต่อตัวผู้ป่วยเองหรือสมานซิกภายในกรอบครัว เช่น การผ่าตัดเต้านม (mastectomy) การผ่าตัดต่อมถุงท่อนาก (prostatectomy) เป็นต้น

โดยทั่วไปวิธีการผ่าตัด แพทย์จะใช้มีค่าตัดธรรมชาติ แต่ปัจจุบันเครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัดมีวิวัฒนาการขึ้นมาก จากเดิมซึ่งใช้แต่มีค่าตัดธรรมชาติ เป็นสิ่งมาใช้มีค่าไฟฟ้า และใช้แสงเลเซอร์แทนมีค่าตัด ซึ่งนอกจากจะทำให้แพทย์สามารถตัดก้อนมะเร็งออกได้ง่ายขึ้น และใช้เวลาอีกน้อยลงแล้ว ผู้ป่วยยังเสียพลังน้อยลงด้วย

## 5.2 รังสีรักษา

รังสีรักษา (radiotherapy) เป็นการรักษาโรคมะเร็งโดยการใช้รังสีมีหลักการคล้าย ๆ กับการผ่าตัด กล่าวคือมักจะเป็นการรักษาเฉพาะที่ (localized cancer therapy) ซึ่งการรักษาจะได้ผลดีที่สุดเมื่อยังเป็นมะเร็งที่เกิดอยู่กับที่ (benign tumors) ยังไม่ถูกความหรือแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ในกรณีเช่นนี้แพทย์อาจจะเลือกใช้วิธีการผ่าตัดหรือใช้รังสีรักษาได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับบริเวณที่เป็นมะเร็ง หรือชนิดของมะเร็งต้องดูถูกทางร่างกายของผู้ป่วย นอกจากนี้มะเร็งบางชนิดอาจถูกทำลายได้ง่ายด้วยรังสี (sensitive to radiation) ดังนั้นการจะเลือกใช้วิธีการรักษาจึงอยู่ในศุลกากร

ของแพทย์ อย่างไรก็คือโรคมะเร็งหกถุงชนิดที่แพทย์ใช้รังสีรักษาควบคู่ไปกับการผ่าตัด โดยมักจะผ่าตัดเอาไว้ก่อนเนื่องจากมะเร็งที่ต่ำ (primary tumors) ออกเสียก่อน แล้วใช้รังสีทำลายเซลล์มะเร็งที่ขึ้นคงเหลืออยู่ หรือเซลล์มะเร็งที่เริ่มอุดตันไปยังเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบ ๆ ก้อนมะเร็งนั้น เช่น ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านม (breast cancer) ใน การรักษาโดยทั่วไปจะผ่าตัดเอาไว้ก่อนมะเร็ง และต่อมาแล้วด้วยบริเวณใกล้เคียง ซึ่งมักจะเป็นต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ หลังจากนั้นจะขยายรังสีเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งที่ขึ้นคงเหลืออยู่ เป็นต้น การใช้รังสีรักษาร่วมกับการผ่าตัด นิยมใช้ในการรักษาโรคมะเร็งกันอย่างแพร่หลายและได้ผลดี เพราะการผ่าตัดอย่างเดียวมักจะเอามะเร็งออกได้ไม่หมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งที่มีอยู่เล็กน้อยของด้วยตาเปล่าไม่เห็น หรือมะเร็งที่แพทย์ไม่ได้ออกศึกษาการผ่าตัดอันเนื่องมาจากการผ่าตัดอื่น ๆ อย่างไรก็ตามมะเร็งเหล่านี้หลังการผ่าตัดแล้วมักเหลืออยู่เป็นจำนวนน้อย จึงทำให้สามารถรักษาด้วยรังสีในปริมาณที่ไม่สูงนัก และมักจะได้ผลดี สำหรับมะเร็งบางชนิดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ในตอนเริ่มนั้น หรือถ้าผ่าตัดแล้วจะทำให้มะเร็งแพร่กระจายได้ง่าย ในการผนึ่งแพทย์อาจพิจารณาให้รังสีรักษา ก่อนการผ่าตัดก็เป็นได้

### 5.2.1 การตอบสนองของเซลล์ต่อรังสี

ในบทที่ 3 ได้กล่าวถึงการเกิดมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากการรังสี โดยเฉพาะรังสีที่มีคุณสมบัติเป็น ionizing radiation สามารถทำลาย DNA ได้ท่ามญูปแบบ ซึ่งการทำลาย DNA ด้วยรังสีดังกล่าว ถ้ารังสีมีปริมาณมากพอจะสามารถฆ่าเซลล์ได้ด้วย อันเป็นหลักการง่าย ๆ ในการนำรังสีมาใช้รักษาโรคมะเร็ง แต่การรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีมีข้อจำกัด เนื่องจากรังสีสามารถฆ่าเซลล์ได้ทุกชนิด ไม่差别จะทางด้านความแตกต่างระหว่างเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งได้ อย่างไรก็ต้องว่าการตอบสนองของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ต่อรังสี จะมีความแตกต่างกัน สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้เร็ว (early responder) กับเซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้ช้า (late responder)

### 5.2.1.1 เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้เร็ว

เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้เร็ว (early responder) หมายถึงเซลล์ที่ไวต่อการถูกทำลายด้วยรังสี จะแสดงออกของอาการบาดเจ็บได้เร็ว เพียง 3 วันจนถึง 3 เดือนหลังการได้รับรังสี เซลล์พวกนี้จะเป็นกลุ่มเซลล์ที่มีอัตราเร็วของการแบ่งตัวสูง อันเป็นคุณสมบัติเฉพาะตัวของเซลล์มะเร็ง โดยทั่วไปอยู่แล้ว แต่เซลล์ปกติของร่างกายกลุ่มนี้เรียกว่า renewing cells (กรุ๊ปที่ 1.4) ก็มีศักยภาพในการแบ่งตัวสูงเช่นกัน เซลล์กลุ่มนี้จึงจัดเป็น early responder

### 5.2.1.2 เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้ช้า

เซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้ช้า (late responder) หมายถึงเซลล์ที่ช้าต่อการถูกทำลายด้วยรังสี จะมีการแสดงออกของอาการบาดเจ็บหลังการได้รับรังสีช้า อาจกินเวลาไม่ต่ำกว่า 6 เดือนหรือนานเป็นปีก็ได้ late responder ได้แก่เซลล์ 2 กลุ่ม คือ static cells ซึ่งเป็นเซลล์กลุ่มที่เมื่อพัฒนาเติบโตแล้วจะไม่มีการแบ่งตัวอีกเลย และ expanding cells กลุ่มนี้เป็นเซลล์ที่เมื่อพัฒนาเติบโตแล้ว จะมีการแบ่งตัวอย่างมาก ดังกล่าวแล้วในบทที่ 1 (กรุ๊ปที่ 1.4) สำหรับเซลล์มะเร็งที่อยู่ใน hypoxic zone จัดเป็น late responder เช่นกัน

ดังนั้นจะพบว่าในการทำลายเซลล์ด้วยรังสี ไม่ว่าจะเป็นการทำลายโดยทางตรง (direct action) หรือการทำลายโดยทางอ้อม (indirect action) ดังกล่าวแล้วในบทที่ 3 การทำลายจะเกิดขึ้นได้ดีกับเซลล์ที่มีอัตราเร็วของการแบ่งตัวสูง จะนั้นเซลล์มะเร็งย่อมจะมีความไวต่อรังสีมากกว่าเนื้อเยื่อปกติ อย่างไรก็ได้กลุ่มเซลล์ปกติที่มีอัตราการแบ่งตัวสูง อันได้แก่เซลล์ไขกระดูก เซลล์ผิวหนัง เซลล์เส้นผม เซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ ตลอดจนเซลล์ของอวัยวะสืบพันธุ์ ก็จะได้ผลกระทบต่อการใช้รังสีรักษาโรคจะเร็งเช่นกัน ในบางครั้งแม้รังสีจะไม่ทำลายเซลล์ปกติเหล่านี้โดยตรง แต่จะก่อให้เกิดผลข้างเคียง (side effects) โดยอาจเกิดอาการต่าง ๆ เหลาร้าบ้านชื้นได้ เช่น โลหิตจาง (anemia) โรคผิวหนัง (skin damage) ผู้ร่วง (hair loss) เวียนศีรษะ (nausea) อาเจียน (vomiting) ท้องร่วง (diarrhea) ตลอดจนเป็นหมัน (sterility) อาการเหล่านี้อาจเกิดมาก ก่อให้เกิด ชื้นอยู่กับบริเวณต่าง ๆ ของร่างกายที่ถูกฉายรังสี และปริมาณของรังสีที่ได้รับ ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อเซลล์ต่าง ๆ ว่ามากน้อยเพียงใด

## 5.2.2 วิธีการรักษาด้วยรังสี

รังสีที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งอาจเป็น x - rays หรือรังสีที่เกิดจากการถลายตัวของชาตุภัณฑ์มันตรังสี เช่น อิรีเดียม – 192 ( $^{192}_{\text{Ir}}$ ) ซีเซียม – 137 ( $^{137}_{\text{Cs}}$ ) เรเดียม – 226 ( $^{226}_{\text{Ra}}$ ) โกลบัล – 60 ( $^{60}_{\text{Co}}$ ) หรือไอโอดีน – 125 ( $^{125}_{\text{I}}$ ) เป็นต้น โดยทั่วไปการให้รังสีแบ่งเป็น 2 วิธีคือ ผู้ กับระยะทางระหว่างต้นกำเนิดของรังสีกับบริเวณที่จะรักษา ถ้าระยะห่างระหว่างต้นกำเนิดของ รังสีและบริเวณที่รักษามีระยะทางใกล้ เรียกว่า brachytherapy ถ้าระยะห่างระหว่างต้นกำเนิดของ รังสีและบริเวณที่รักษามีระยะทางไกลเรียกว่า teletherapy

### 5.2.2.1 Brachytherapy

Brachytherapy เป็นการรักษาด้วยรังสีจากแหล่งกำเนิดรังสีที่อยู่ห่างจากตัวแทนง รักษาไม่เกิน 2 – 3 เซนติเมตร เป็นเทคนิคการรักษาด้วยรังสีรัศมีไกส์ ด้วยการใส่แหล่งกำเนิด รังสีในช่องปีคของร่างกาย เรียกว่า intracavitary เช่น การสอดใส่เรติเดียมในการรักษามะเร็ง ปากมดลูก (รูปที่ 5.1) เป็นต้น อีกวิธีหนึ่งรักษาโดยการใช้เข็มที่มีสารรังสีฝังลงไปบริเวณเนื้อเยื่อที่ เป็นมะเร็ง เรียกว่า interstitial ซึ่งวิธีนี้จะเริงจะรับรังสีได้มากที่สุด

### 5.2.2.2 Teletherapy

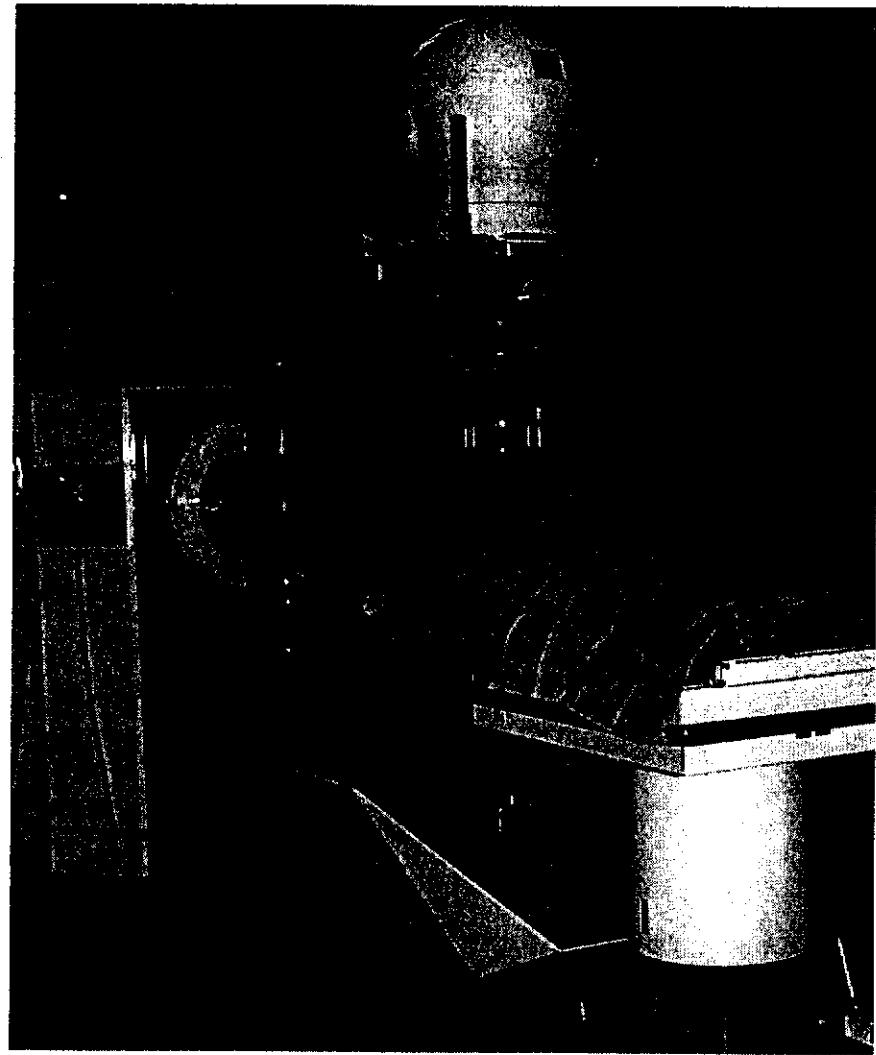
Teletherapy เป็นการรักษาด้วยรังสีจากแหล่งกำเนิดรังสีที่อยู่ห่างจากตัวแทนง รักษาประมาณ 80 – 100 เซนติเมตร จึงมักเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าการให้รังสีจากภายนอก (external beam therapy หรือ external beam irradiation) นั้นก็คือเป็นการรักษาด้วยรังสีที่ใช้เครื่องฉายรังสีอยู่ ภายนอกตัวผู้ป่วย เช่น เครื่องโคบัลท์ (cobalt) (รูปที่ 5.2) หรือเครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerator) เป็นต้น วิธีนี้เป็นวิธีที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่ การรักษาด้วยวิธีนี้ ถ้า สามารถจัดถูกแม่นได้ ตรงบริเวณก้อนเนื้อมะเร็งได้อย่างถูกต้อง (right on the spot) ผู้ป่วยจะได้ รับประโยชน์สูงสุด กล่าวคือ รังสีสามารถทำลายก้อนมะเร็งที่อยู่ในบริเวณที่มีปริมาณรังสีสูง ๆ ได้มาก และจะเกิดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ในบริเวณที่อยู่บริเวณรังสีน้อยลง ไม่เรื่อยๆ



รูปที่ 5.1 การสอดไส่เรغازเมมใน การรักษามะเร็งป่ากนดูก

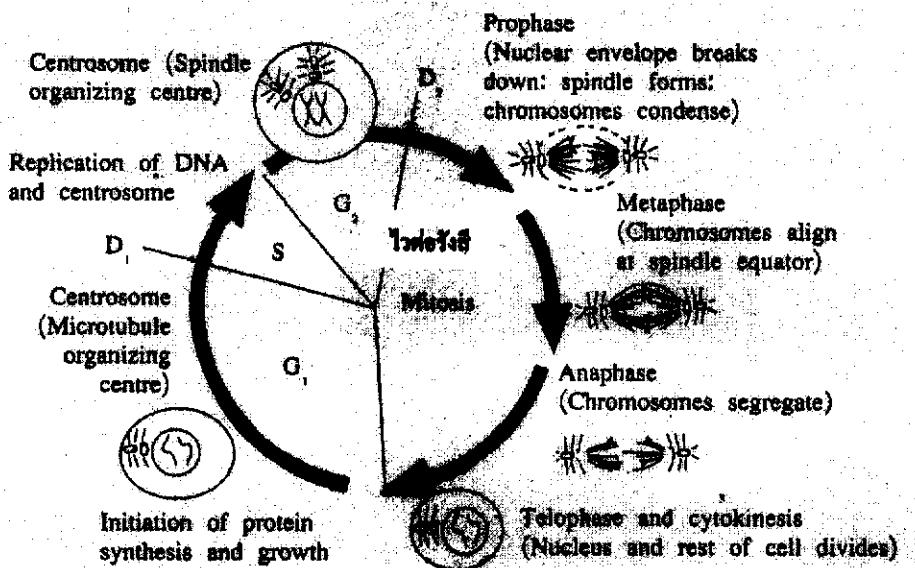
### 5.2.3 หลักการใช้รังสีรักษา

หลักการของการใช้รังสีเพื่อรักษาโรคมะเร็ง มีหลักการง่าย ๆ ที่ต้องคำนึงถึงกือ การ ขับของก้อนมะเร็ง การกลับมาใหม่ของโรคมะเร็งและผลต่อเนื้อเยื่อปกติ ซึ่งอยู่ในวินิจฉัยของ แพทย์ โดยทั่วไปในการรักษาด้วยรังสีนั้น การให้รังสีมากไม่ได้ทำด้วยวิธีการฉายรังสีปริมาณ มาก ๆ เพียงครั้งเดียว เพื่อทำลายมะเร็งทั้งก้อน เพราะจะเกิดผลข้างเคียงมาก many ดังนั้นในการ รักษาด้วยรังสี ปริมาณรังสีที่ให้แต่ละครั้งจะต้องไม่นานัก และต้องให้หลาย ๆ ครั้ง (fractionation) ทั้งนี้เพราะโดยปกติเซลล์แต่ละช่วงในวัฏจักรเซลล์จะมีความไวต่อรังสีต่างกัน พน ว่าเซลล์ในระยะ G<sub>1</sub> และ M จะไวต่อรังสีมากที่สุด (รูปที่ 5.3) รองลงมาคือ ระยะต้น ๆ ของ G<sub>1</sub>



รูปที่ 5.2 เครื่องโกบอลกใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง

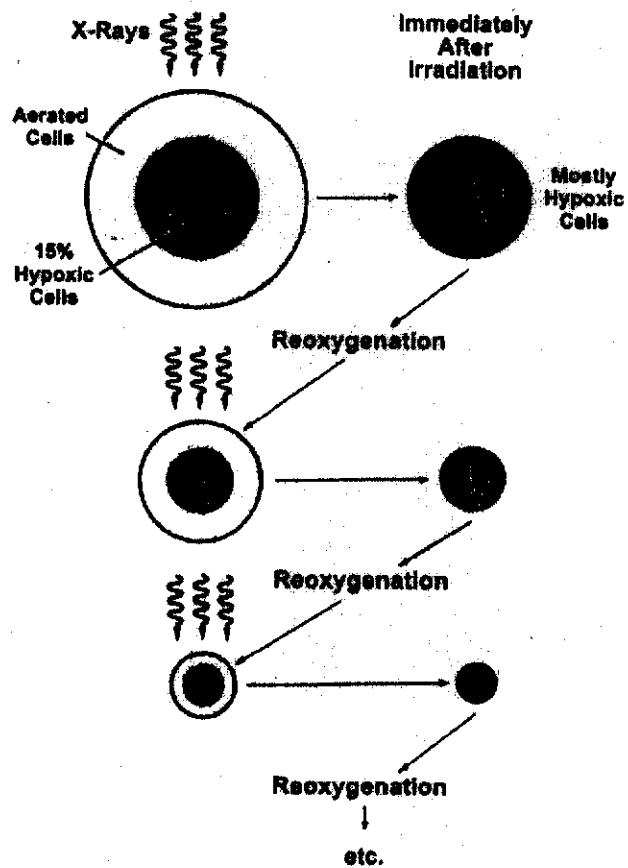
และสุดท้ายคือ ระยะหลัง ๆ ของ S ซึ่ง 2 ระยะหลังอาจกล่าวได้ว่าเป็นระยะที่เซลล์มีความดื้อต่อรังสีเป็นได้ อย่างไรก็ตามที่ให้รังสีแก่นะเรื่งนั้น จะมีเซลล์อยู่ทุกระยะในวัยจัดเซลล์ ดังนั้นหลังจากการให้รังสีครั้งที่ 1 เซลล์ที่ยังคงเหลืออยู่ส่วนใหญ่ จะเป็นเซลล์ในระยะ S และ G<sub>1</sub>



รูปที่ 5.3 ความไวต่อรังสีของเซลล์ในวัฏจักรเซลล์

จะนั้นการให้รังสีครั้งที่ 2 จะต้องทิ้งระยะห่างเพื่อให้เซลล์เหล่านี้ เข้าสู่วัฏจักรในระยะ G<sub>1</sub> และ M ซึ่งจะส่งผลสูงสุดในการทำลายเซลล์ การเคลื่อนที่ของเซลล์ในกระบวนการระยะ G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub>, M อีกครั้ง เรียกว่า cell cycle redistribution การลดขนาดของรังสีและการเว้นระยะห่าง นอกจากจะทำให้การฆ่าเซลล์ในระยะต่าง ๆ ของวัฏจักรเซลล์ได้ผลตัวระหว่างการให้รังสีแต่ละครั้ง (fractionated dose) แล้ว ยังเป็นการเปิดโอกาสให้เนื้อเยื่อปกติที่ได้รับผลกระทบจากการฉายรังสี สามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมโดยการซ่อมแซม (repair) ตัวเองได้ด้วย ในขณะที่เซลล์ส่วนจะเริ่งซึ่งได้รับรังสีโดยตรงจะตายมากกว่า แม้เซลล์ส่วนจะเริ่งบางส่วนจะพยายามซ่อนแซมตัวเอง แต่เมื่อความสามารถหรือกลไกในการซ่อมแซมตัวเอง แตกพื้นด้วยของเซลล์ส่วนจะเริ่งจะต้องกว่าเนื้อเยื่อปกติ ทำให้เซลล์ส่วนจะเริ่งได้ผลประโยชน์จาก fractionated dose น้อยกว่าเนื้อเยื่อปกติ หรือถ้าไวยาวิ่งว่า fractionated dose เป็นผลต่อเซลล์ปกติในการซ่อมแซมกระบวนการเชิงที่เกิดขึ้น โดยรังสีที่มีขนาดเล็กจะส่งผลต่อการ repairable damage ได้นากกว่ารังสีขนาดใหญ่ อย่างไรก็ครั้งสีที่ใช้ในการรักษาทั่วไป เป็นรังสีที่มีผลต่อการทำลายเซลล์ได้ระดับหนึ่ง และรังสีจะมีฤทธิ์ในการทำลายเซลล์ได้เพิ่มขึ้น ด้านข้าง

ถ้ารังสีมีอوكซิเจนอยู่ในเซลล์ด้วย ทั้งนี้เพราะอออกซิเจนสามารถทำให้เซลล์ตายเพิ่มมากขึ้น จากปฏิกิริยาของกิจกรรมอนุมูลอิสระ (free radicals) (ดูรูปที่ 3.24) ดังกล่าวแล้วว่าสภาวะการแบ่งตัวอย่างไม่หยุดยั่งของเซลล์จะเร่ง จะก่อให้เกิดสภาวะการขาดอาหารและออกซิเจนในบริเวณที่เรียกว่า hypoxic zone ดังนั้นในบริเวณนี้จะขาดออกซิเจนไปเกินทุกช่วงการทำลายของรังสี ต่อเมื่อการให้รังสีครั้งหนึ่ง ๆ ไปทำลายเซลล์จะเร่งใน oxic zone ซึ่งมีออกซิเจนมากด้วยไป ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง จะทำให้ออกซิเจนและอาหารสามารถแพร่กระจายไปยัง hypoxic zone ได้มากขึ้น เซลล์จะเร่งใน hypoxic zone จึงตอบสนองต่อการทำลายด้วยรังสีได้ดีขึ้น ทำให้ขอบเขตของ hypoxic zone เล็กลงทุกที ๆ เรียกปรากฏการณ์ว่า reoxygenation (รูปที่ 5.4)



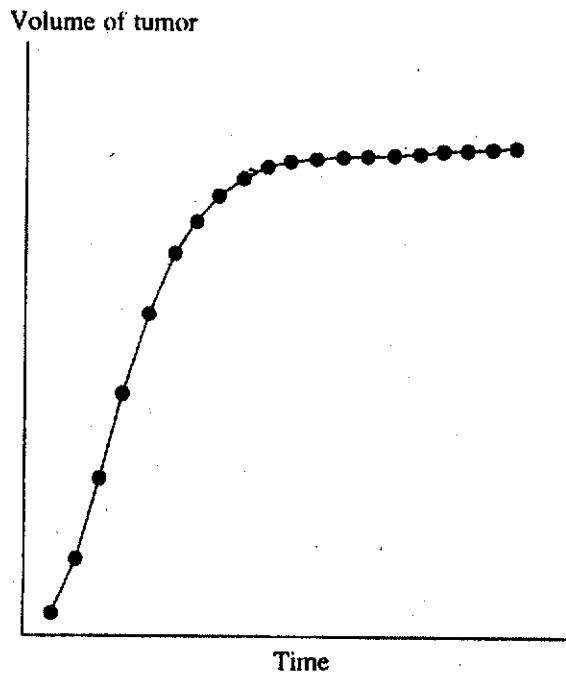
รูปที่ 5.4 การเกิดปรากฏการณ์ reoxygenation

### 5.3 ยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เป็นการรักษาโรคมะเร็งโดยใช้ยาเคมี แม้ว่าการรักยามะเร็งเฉพาะที่ (localized cancer) อาจจะประสบความสำเร็จด้วยการผ่าตัดหรือการฉายรังสี แต่ดังได้กล่าวแล้วว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็ง มักจะรู้ตัวว่าเป็นมะเร็ง เมื่อโรคมะเร็งมีการอุกลาม (invade) หรือแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกายแล้ว แม้การแพร่กระจายจะเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย (micrometastasis) ก็ตาม แต่ก็ยังมีผลต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการฉายรังสี ที่อาจจะทำลายเซลล์มะเร็งออกได้ในทั้งหมด จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาเคมีบำบัดซึ่งสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ทุกส่วนของร่างกาย (throughout the body)

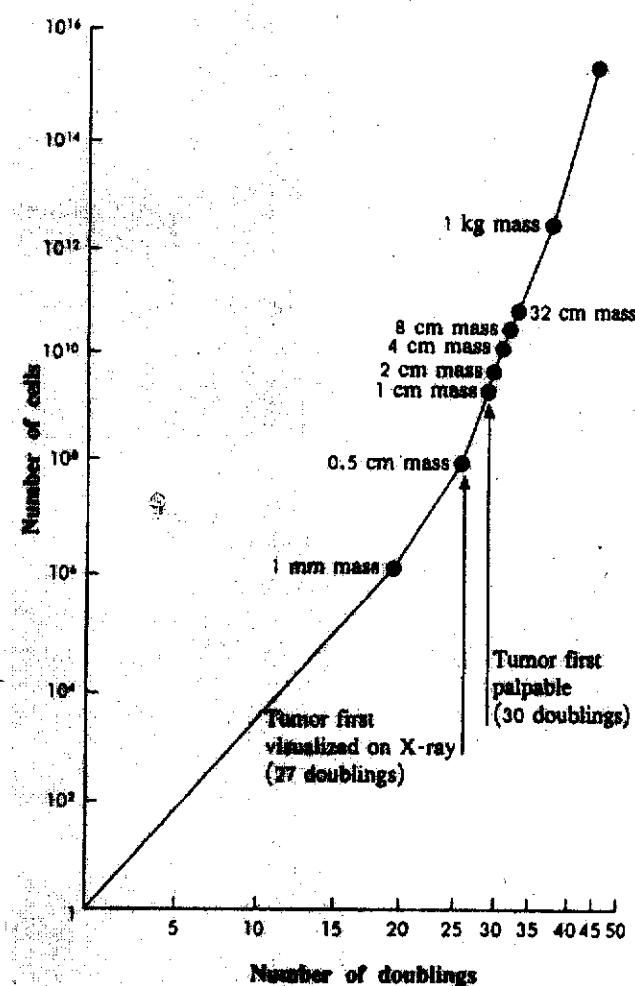
ยาเคมีบำบัดจะสามารถทำลายเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ให้เข่นเดียวกับการทำงานของรังสี จากคุณสมบัติพื้นฐานของเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ยาเคมีบำบัดจึงสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ อย่างไรก็ได้เซลล์ปกติของร่างกายก็ถูกที่มีการแบ่งตัวได้รวดเร็ว (renewing cells) ก็อาจถูกทำลายด้วยยาเคมีบำบัดได้เช่นกัน แต่ยาเคมีบำบัดอาจจะมีผลต่อเซลล์มะเร็งได้มากกว่า เพราะยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จะทำลายเซลล์ด้วยการทำลาย DNA โดยตรง หรืออาจจะขัดขวาง การทำลายการทำงานของ enzyme หรือสารที่เป็นองค์ประกอบในการสร้าง DNA ของเซลล์ และเนื่องจากกระบวนการตบ%! ของเอ็นไซม์ และอัตราเร็วของการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งมีมากกว่าเซลล์ปกติ จึงมีผลทำให้ยาสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีกว่า กล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่าเซลล์มะเร็งจะไวต่อยาเคมีบำบัดมากกว่าเซลล์ปกตินั่นเอง ในปัจจุบันแม้จะมีการศึกษาเรื่องยาเคมีบำบัดมาก่อน แต่ส่วนใหญ่ยาเคมีบำบัดที่พบยังมีคุณสมบัติในการทำลายเซลล์ที่มีการแบ่งตัวทุกชนิด ความพิเศษในการคิดกันยาที่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ โดยไม่ทำอันตรายหรือทำอันตรายต่อเซลล์ปกติของร่างกายให้น้อยที่สุด จึงยังคงดำเนินต่อไปอย่างไม่หยุดยั้ง

ดังกล่าวข้างต้นว่าหลักการทำลายเซลล์มะเร็งของยาเคมีบำบัด จะคล้าย ๆ กับการทำลายของรังสี ดังนี้ถ้าเซลล์มีขนาดเด็ก ยาเคมีบำบัดจะทำงานได้ผลดี เมื่อจากในขณะที่ก้อนมะเร็งยังมีขนาดเล็กอัตราการเจริญเติบโต (growth rate) จะเกิดขึ้นได้ หรือมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ในช่วงต้น ๆ (exponential pattern) นั่นเอง แต่เมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นระดับหนึ่ง อัตราการเจริญเติบโตจะลดลงเข้าสู่สภาวะที่ค่อนข้างคงที่ (plateau) ซึ่งลักษณะการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งนี้ Mr. Gompert นักสถิติชาวเยอรมันได้เขียนแสดงด้วยกราฟที่เรียกว่า Gompertzian



รูปที่ 5.5 กราฟ Gompertzian

(รูปที่ 5.5) นอกจากนี้ได้มีการศึกษาการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ในช่วงที่มีการเจริญเติบโตแบบ exponential นี้ พบว่าเมื่อเขียนกราฟระหว่างจำนวนเซลล์มะเร็งกับจำนวนครั้งที่เซลล์มีขนาดเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า (doubling) (รูปที่ 5.6) กราฟจะแสดงให้เห็นว่าเซลล์มะเร็งที่ผ่านการแบ่งตัวไป 27 doublings มีขนาดเพียง 0.5 เซนติเมตร ซึ่งเป็นขนาดที่แพทย์ังไม่สามารถดูภาพได้ แต่ถ้าตรวจสอบได้ด้วยวิธีการทางรังสีวินิจฉัยได้ และเมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นเป็น 1 เซนติเมตร ส่วนใหญ่นักจะยังไม่พบความผิดปกติภายในร่างกาย แต่จะมาพบแพทย์ เมื่อผ่านการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอีกไม่ถึง 1 doubling เท่านั้น เช่นจากก้อนมะเร็งขนาด 1 เซนติเมตรเปลี่ยนเป็นขนาด 4 เซนติเมตร จะใช้การแบ่งตัวเพิ่มขึ้นจาก 30 doublings เป็น 32 doublings เท่านั้น ซึ่งนับเป็นความน่ากลัวของโรคมะเร็ง เพราะช่วงที่ผู้ป่วยรู้ตัวว่าเป็นมะเร็งนั้นก้อนมะเร็งมักมีขนาดใหญ่ อาจถึงขั้นอุบัติ หรือแพร่กระจายไปได้แล้ว และขณะที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ การตอบสนองต่อยา



รูปที่ 5.6 การเกิด doublings ของเซลล์มะเร็ง

เคมีบำบัดจะลดน้อยลง ทั้งนี้ เพราะเมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น อัตราการเจริญเติบโตจะลดลง จากที่ทราบแล้วว่าเซลล์มะเร็งบางส่วนอยู่ใน oxic zone บางส่วนอยู่ใน hypoxic zone หรือกล่าวได้ว่าในก้อนมะเร็งก้อนหนึ่ง ๆ จะมีเซลล์ส่วนหนึ่งที่อ่อนน้อมถ่วงตัว (proliferating)

ส่วนที่เหลือจะอยู่ในระยะพัก และบางส่วนจะตายไป สัดส่วนของเซลล์มะเร็งที่อยู่ในระยะการแบ่งตัวในวัฏจักรเซลล์ เรียกว่า tumor growth fraction ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ tumor growth fraction และการตายของเซลล์มะเร็ง จะมีผลต่ออัตราการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งด้วย นั่นคือ เมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้น จะมี tumor growth fraction ลดลงนั่นเอง ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัดควรกระทำในขณะที่ก้อนมะเร็งยังมีขนาดเล็ก มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว จึงจะให้ผลดีที่สุด และหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยแล้ว จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามผลการใช้ยา จะทำให้ทราบทันท่วงที่ว่า ยาทำงานในการกำจัดเซลล์มะเร็งได้ผลดีแค่ไหน มีผลต่อเซลล์ปกตินาน้อยเพียงใด นอกจากนี้ยังทำให้ทราบว่าเซลล์มะเร็งเกิดการต้านทานต่อยาเคมีบำบัดหรือไม่

### 5.3.1 ประเภทของยาเคมีบำบัด

ปัจจุบันบทบาทของยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยโรคนะเริงจะเพิ่มมากขึ้น ในขณะเดียวกันชนิดของยาเคมีบำบัดต่อต้านหรือกำจัดเซลล์มะเร็ง ก็ทว่าเพิ่มจำนวนขึ้นมาเรื่องกัน แต่ส่วนใหญ่ถูกใช้หลักเกณฑ์ในการแบ่งประเภทของยาเคมีบำบัด (classification of chemotherapeutic drugs) อยู่ 2 วิธี คือ แบ่งประเภทของยาเคมีบำบัดตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์ และแบ่งประเภทตามกลไกการออกฤทธิ์

#### 5.3.1.1 ประเภทของยาเคมีบำบัดแบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์

การแบ่งประเภทของยาเคมีบำบัดตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ cell cycle – nonspecific agents กับ cell cycle – specific agents

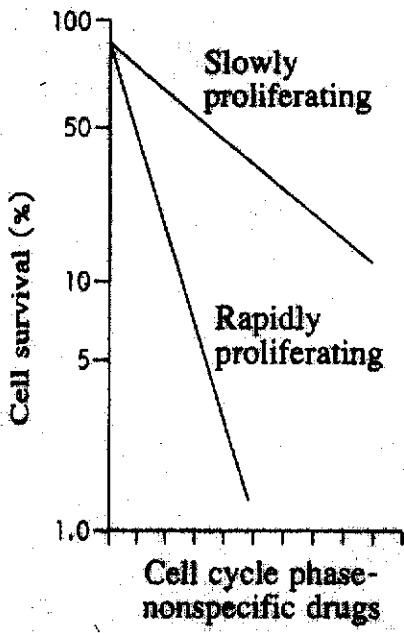
##### ก. cell cycle – nonspecific agents

ยาเคมีบำบัดที่อยู่ในกลุ่มนี้ (ตารางที่ 5.1) จะออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งได้ทุกระยะของวัฏจักรเซลล์ ไม่ว่าเซลล์มะเร็งจะอยู่ใน phase ใดก็ตาม ยากลุ่มนี้มีประโยชน์ในการรักยานะเริงได้ทั้งเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว (rapid proliferative activity) และเซลล์ที่มีการแบ่งตัวช้า

(slow proliferative activity) (รูปที่ 5.7) หากทราบเพิ่มว่า ตัวให้ยา dose สูงขึ้นเซลล์มะเร็งก็จะตายมากขึ้น อย่างไรก็คือยาเคมีบำบัดจะทำงานได้ดีกว่ากับเซลล์มะเร็งที่มีการเจริญเติบโตเร็ว จะเห็นได้จากความชันของกราฟในเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตเร็วจะชันกว่าในเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตช้า

Nonspecific	Cell cycle specific			
	G <sub>1</sub> phase specific	S phase specific	G <sub>2</sub> phase specific	M phase specific
Busulfan	Asparaginase	Cytosine arabinoside (ARA-C)	Bleomycin	Vinblastine
Carboplatin		Fluoxuridine	Etoposide (VP-16)	Vincristine
Carmustine		(FUdR)		
Chlorambucil		Fluorouracil		
Cisplatin		Hydroxyurea		
Cyclophosphamide		Mercaptopurine		
Dacarbazine (DTIC)		Methotrexate		
Dactinomycin		Thioguanine		
Daunorubicin				
Doxorubicin				
Hexamethyl-melamine				
Thiotepa				
Ifosfamide				
Lomustine (CCNU)				
Mechlorethamine				
Melphalan				
Mitomycin-C				
Mitotane				
Mitoxantrone				
Mithramycin				
Procarbazine				
Streptozotocin				

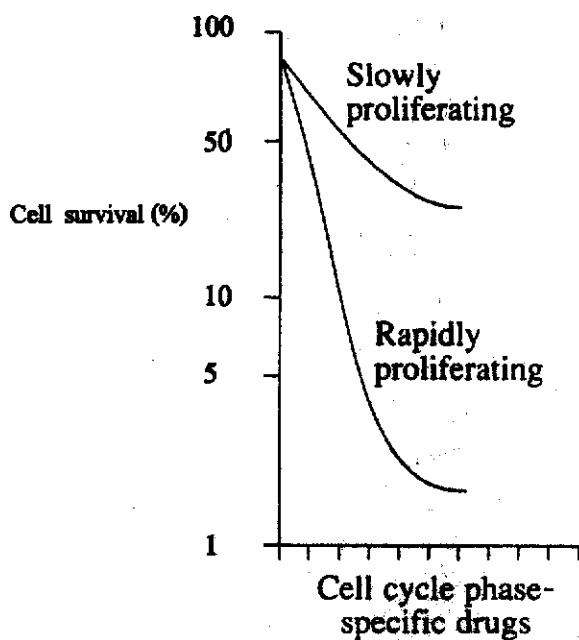
ตารางที่ 5.1 ยาเคมีบำบัดชนิดค้าง ๆ แบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์



รูปที่ 5.7 ผลของยา cell cycle – nonspecific agents ต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็วและช้า

#### บ. cell cycle – specific agents

ยาเคมีบำบัดที่อยู่ในกลุ่มนี้ จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็งอย่างเฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งในแต่ละ phase ของวัฏจักรเซลล์ (ดูตารางที่ 5.1) และพบว่าเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวช้ามักจะไม่ค่อยสนใจตอบต่อยากรุ่นนี้ (รูปที่ 5.8) ซึ่งจะเห็นได้จากการฟอนอกจากนี้ยังพบว่าสำหรับกลุ่มเซลล์ที่แบ่งตัวเร็ว เส้นกราฟก็จะเป็นเส้นตรงเดพะในช่วงแรกเท่านั้น ต่อมาเส้นกราฟจะเริ่มลดลงและเป็นเส้นโค้ง ทั้งนี้เพราะยาเคมีบำบัดจะสามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่อยู่ใน phase นั้น ๆ ได้อย่างจำกัดเจาะจงจนหมดไป แต่ก็ยังคงเหลือเซลล์มะเร็งที่อยู่ใน phase อื่น ซึ่งยาเคมีบำบัดชนิดนี้ไม่สามารถทำลายได้นั่นเอง



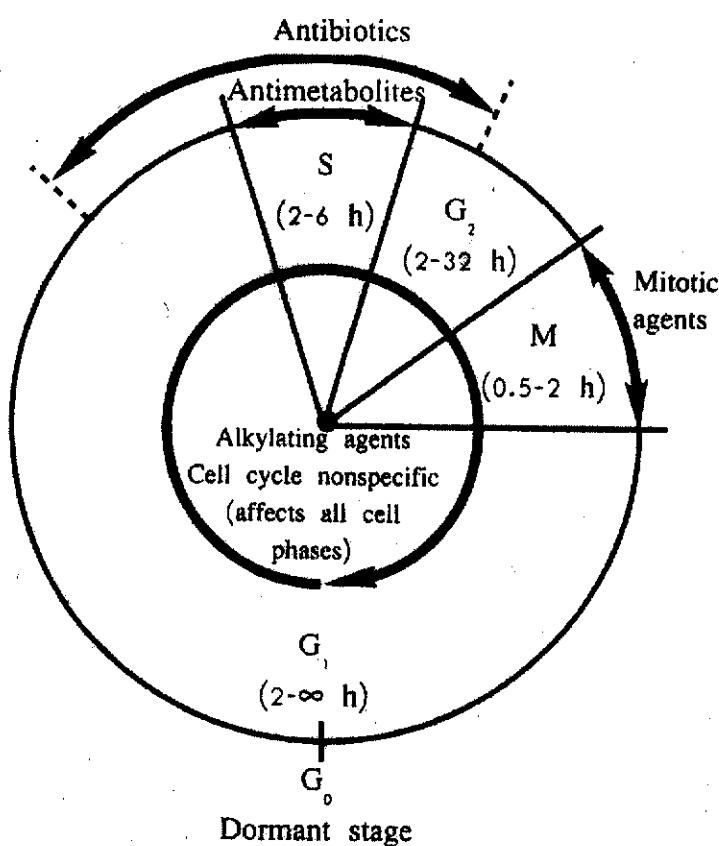
รูปที่ 5.8 ผลของยา cell cycle - specific agents ต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็วและช้า

### 5.3.1.2 ประเภทของยาเคมีบำบัดแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์

การแบ่งประเภทของยาเคมีบำบัดตามกลไกการออกฤทธิ์ (mode of action) แบ่งได้เป็น 5 ประเภท คือ Alkylating agents, Antimetabolites, Antibiotics, Mitotic inhibitors และ Miscellaneous agents

## ๑. Alkylating agents

ยาเคมีบำบัดกุ่นนี้เป็นยาต้านมะเร็งที่สังเคราะห์ขึ้น และเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้กันบ่อย ๆ มีผลขับขั้งหรือผ่าเซลล์มะเร็ง โดยไปออกฤทธิ์ต่อ DNA มีฤทธิ์ห้าม DNA synthesis โดยการสร้าง covalent bonds กับกรดนิวคลีอิก ทำให้เกิด DNA cross-link นั่นคือ DNA จะเสียสภาพในการทำหน้าที่เป็นแม่พิมพ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ RNA และอาจทำให้สาย DNA แตก (DNA strand breakage) แยกออกจากกัน ทำให้เซลล์ทำงานไม่ได้ และตายในที่สุด สารกุ่นนี้ ส่วนใหญ่เป็น cell cycle – nonspecific agents (รูปที่ 5.9) นั่นคือสามารถทำลายเซลล์ได้ทุก phase เช่น cis – platinum, procarbazine เป็นต้น



รูปที่ 5.9 การทำงานของยาเคมีบำบัดในวัฏจักรเซลล์

## **V. Antimetabolites**

ยาเคมีบำบัดก่อภัยนี้ มีผลต่อการสังเคราะห์ DNA และ RNA โดยเข้าไปแทนที่ metabolites ปกติ เนื่องจากมีโครงสร้างคล้ายแบบที่เป็นองค์ประกอบของกรดนิวคลีอิก หรือเป็น nucleoside analogues ซึ่งทำหน้าที่เป็น false substrates บานบางด้วยขั้นยังการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ nucleotide biosynthesis ยาเคมีบำบัดก่อภัยนี้ จึงมีผลต่อเซลล์ใน S phase (ดูรูปที่ 5.9) เช่น 6 – mercaptopurine, 6 – thioguanine, methotrexate, cytarabine, 5 – fluorouracil และ 5 – azacytidine เป็นต้น

## **VI. Antibiotics**

ยาเคมีบำบัดก่อภัยนี้ ส่วนใหญ่ได้มาจากจุลินทรีย์ต่าง ๆ ยากลุ่มนี้จะขับยั้งกระบวนการ transcription ของ RNA โดยการเข้ารวมตัวกับ DNA ที่เป็นเบสกวนนิ่น แต่ส่วนใหญ่จะมีบทบาทเป็นตัวขับยั้ง (inhibitors) การทำงานของเอนไซม์ topoisomerase II ส่งผลทำให้ DNA double strand แตกแยกออกจากกัน เช่น D actinomycin, daunorubicin, doxorubicin, bleomycins เป็นต้น ยาเคมีบำบัดก่อภัยนี้ ส่วนใหญ่จัดเป็น cell cycle – nonspecific agents แต่บางตัวอาจเป็น cell cycle active ได้ (ดูรูปที่ 5.9)

## **VII. Mitotic inhibitors**

ยาเคมีบำบัดก่อภัยนี้ส่วนใหญ่เป็นสารอัลคาโลイดจากพืช (plant alkaloids) ทำหน้าที่ขับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ metaphase โดยการจับกับ tubulin ขั้นยั้ง microtubule assembly ทำให้เซลล์แบ่งตัวไม่ได้ ซึ่งทำให้เซลล์ตาย จัดเป็น cell cycle – specific agents ที่ออกฤทธิ์ที่ M phase (ดูรูปที่ 5.9) เช่น vinblastine และ vincristine

## ๑. Miscellaneous agents

กลุ่มนี้เป็นยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ที่นอกเหนือจาก 4 หมู่ดังกล่าวข้างต้น เริ่งกว่า หมู่เบ็คเต็ค เช่น L-asparaginase ซึ่งจะเร่งการทำลาย L-asparagine ส่งผลทำให้ไม่มีการสร้างโปรตีน หรือ hydroxyurea ยาเคมีบำบัดที่มีข้อการทำงานของเอนไซม์ ribonucleotide reductase เป็นต้น

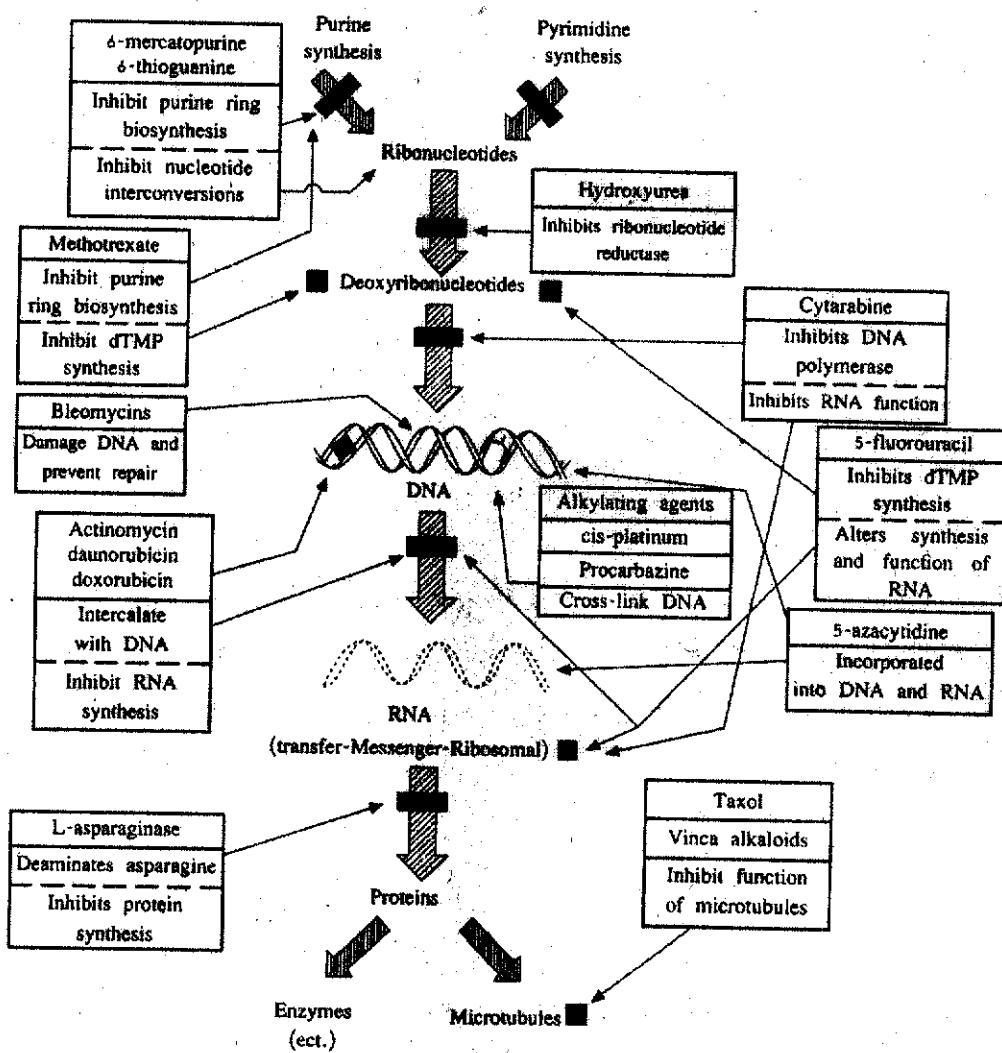
กลไกการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดทั้ง ๕ ประเภทจะแสดงไว้ในໄโละแกรนรูปที่ 5.10

### 5.3.2 ข้อควรคำนึงในการใช้ยาเคมีบำบัด

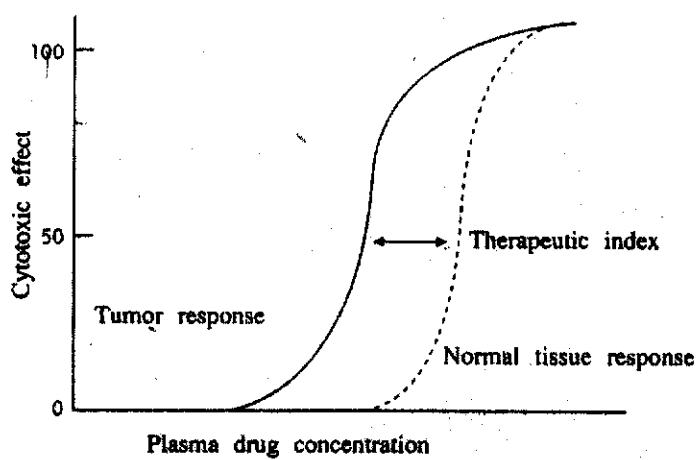
ในการใช้ยาเคมีบำบัดกับผู้ป่วย ต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการยักฆ่าเซลล์ มะเร็งว่าดีอย่างมากกว่าการทำลายเซลล์ของเนื้อเยื่อปกติเสมอ แม้ยาเคมีบำบัดหลายตัวจะมีฤทธิ์สมบัติเฉพาะตัว แต่ก่อตัวได้ชรุ่มแล้วการใช้ยาเคมีบำบัด นอยจากจะคำนึงถึงขนาดของยา (dose) และเวลา (schedule) แล้ว ยังต้องคำนึงถึงการดูดซึมของยา (drug absorption) การกระจายตัวของยา (drug distribution) และการขับยา (drug excretion) ของการร่างกาย เป็นต้น

#### 5.3.2.1 ขนาดของยา (Dose)

ขนาดของยา (dose) คือจำนวนยาที่ให้เข้าไปในร่างกาย เพื่อให้เกิดผลในการรักษาที่สุด แต่ปัจจัยและผลข้างเคียง (side effect) น้อยที่สุด ยาเคมีบำบัดโดยทั่วไปจะมี Dose – response effect กล่าวคือ ถ้าเพิ่มความเข้มข้นมากขึ้น ก็จะฆ่าเซลล์เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกัน จนกระทั่งถึงความเข้มข้นระดับหนึ่ง ผลของการฆ่าเซลล์จะเข้าสู่ plateau ในการใช้ยาเคมีบำบัด นอยจากจะคำนึงถึงการฆ่าเซลล์นั้นจะเริ่งแล้ว ยังต้องคำนึงถึงผลที่จะเกิดกับเซลล์ปกติด้วย เพราะเซลล์ปกติก็จะมี dose – response effect เช่นกัน (รูปที่ 5.11) จากรูปจะเห็นว่าระหว่างระหว่างเส้นกราฟทั้ง 2 คือ tumor response กับ normal tissue response จะเป็นตัวชี้วัดในการใช้ยา (therapeutic index) กล่าวคือ ถ้าร率为ห่างระหว่างเส้นกราฟทั้ง 2 กราฟ ก็สามารถเพิ่ม dose ของยาเคมีบำบัดได้ โดยไม่มีผลกระทบหรือมีผลกระทบต่อเซลล์ปกติน้อยมาก แต่ถ้าร率为ห่างระหว่าง



รูปที่ 5.10 โครงสร้างของยาเคมีบำบัดทั้ง 5 ประเภท



รูปที่ 5.11 กราฟแสดงตัวชี้วัดในการใช้ขนาดของยา

เส้นกราฟทั้ง 2 แกน ยิ่งแกบมากเท่าไหร่ จะเป็นข้อจำกัดในการใช้ยามากขึ้นเท่านั้น นั่นคือ จะไม่สามารถเพิ่ม dose ของยาได้ เพราะจะเกิดความเป็นพิษ (toxicity) ต่อเซลล์ปกติ เรียกว่า dose – limiting toxicity ขนาดของยาที่ทำให้เกิด dose – limiting toxicity เรียกว่า maximum tolerated dose ซึ่งหมายถึงขนาดของยาสูงสุดที่คนสามารถทนผลข้างเคียงของยาได้

### 5.3.2.2 เวลา (Schedule)

ยาเคมีบำบัดหลายตัว จะผ่าเซลล์มะเร็งได้ดีถ้ามีเวลาในการสัมผัสดยา (exposure time) ได้นานขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาในกลุ่ม cell cycle – specific agents กถาวคือ เมื่อเพิ่มเวลาในการสัมผัสดยา เท่ากับเป็นการเพิ่มโอกาสให้เซลล์เข้าสู่วัฏจักรเซลล์มากขึ้นด้วย ดังนั้นการให้ยาบ่อยครั้งขึ้น หรือให้ต่อเนื่องจะทำให้เซลล์มะเร็งเหล่านี้ถูกทำลายได้ง่ายขึ้น ยาในกลุ่มนี้จึงเรียกว่า schedule dependent drugs

### 5.3.2.3 การดูดซึมของยา (Drug absorption)

ยาเคมีบำบัดจะทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุดหรือไม่ ขึ้นอยู่กับว่ายาตัวนี้เดินทางไปยังเป้าหมายได้มากน้อยเพียงใด ก่อตัวคือการดูดซึมของยา (absorption) ขึ้นอยู่กับทางเดินทางที่ให้ยา (route) ซึ่งมีอยู่หลายทางด้วยกัน เช่น ให้รับประทาน ให้ทางหลอดเลือดดำ ทางหลอดเลือดแดง ให้ในช่องท้อง เป็นต้น ดังนั้นแพทย์จะต้องเป็นผู้เลือกว่าควรให้โดยวิธีใด โดยมีหลักการง่าย ๆ ว่าทาง (route) ที่ให้ยาเคมีบำบัดนั้น ๆ จะทำให้ยาเคมีบำบัดนั้นถูกดูดซึม (absorption) ไปยังตำแหน่งของก้อนมะเร็งได้มากที่สุด เป็นช่วงเวลานานที่สุด จึงจะช่วยลดผลกระทบของยาเคมีบำบัดทางชีวภาพ จะทำงานได้จะต้องถูกเปลี่ยนแปลง (biotransformation) จาก inactive form เป็น active form ที่ดับเสียก่อน ดังนั้นยาเคมีบำบัดประเภทนี้จำเป็นต้องให้ทางหลอดเลือดดำ เพื่อให้ผ่านไปทางตับก่อน จึงจะช่วยลดผลกระทบของยาเคมีบำบัด

### 5.3.2.4 การกระจายตัวของยา (Drug distribution)

เมื่อศูนย์ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด จะด้วยทาง (route) ใดก็ตาม ยาจะออกฤทธิ์หรือทำหน้าที่ช่วยเหลือเราได้ผลเต็มที่หรือไม่ ขึ้นอยู่กับการกระจายตัวของยาจนกว่าจะไปถึงตำแหน่งของก้อนมะเร็ง เนื่องจากยาเคมีบำบัดต้องเดินทางผ่านสิ่งกีดขวาง ซึ่งอาจจะเป็น ผนังเส้นเลือดฟอง หรือเยื่อเซลล์ (cell membrane) ขนาดตัวนี้จะต้องมีความสามารถในการละลายในไขมันได้ดี หรือไม่ถูกของยาต้องมีขนาดเล็ก จึงจะสามารถผ่านเยื่อเซลล์ได้ดี เป็นต้น ทั้งนี้เพราะยาเคมีบำบัดบางชนิดอาจผ่านเยื่อเซลล์นั้นได้ด้วยวิธีการ passively diffuse แต่จะมีหลักชนิดที่เข้าเซลล์นั้นได้ด้วยกระบวนการ active transport นอกจากนี้ในระหว่างการขนส่ง (transport) ไปยังเป้าหมาย บางบางชนิดอาจรวมตัวกับโปรตีนบางชนิดในเลือด ซึ่งการจับกับโปรตีนดังกล่าวจะส่งผลทำให้การกระจายตัวของยาลดลงได้ ดังนั้นจะเห็นได้วามีปัจจัยหลายอย่างที่ส่งผลต่อการกระจายตัวของยาเพื่อไปออกฤทธิ์ที่เป้าหมาย

### 5.3.2.5 การขับยาออกจากร่างกาย (Drug excretion)

ยาที่เข้าสู่ร่างกายนั้น เมื่อยากระจาบไปออกฤทธิ์ที่เป้าหมายแล้ว จะมีกระบวนการต่าง ๆ เกิดขึ้นภายในร่างกายเพื่อทำให้ยานั้น ๆ หมดฤทธิ์และถูกขับออกจากร่างกายไป โดยทั่วไปจะเป็นอวัยวะที่มีการขัดขวางยาออกจากร่างกายในรูปเดิม (unchanged drug) ในขณะที่ตับมักจะเปลี่ยนแปลงยาที่ได้รับเข้าไป ให้อยู่ในรูป inactive metabolite เสียก่อนแล้วจึงขับออกจากร่างกาย เนื่องจากในตับมีเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยามากที่สุด พบว่ายาเคมีบำบัดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายทางตับและไต จะขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนน้อย ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาเกี่ยวกับการทำงานของตับและไต ในการเลือกใช้ยาเคมีบำบัดควรคำนึงถึงว่ายาเคมีบำบัดที่ใช้ในปัจจุบันส่วนใหญ่จะถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระแทน

### 5.3.3 การใช้ยาเคมีบำบัดหลายนานร่วมกัน (Combination chemotherapy)

ยาเคมีบำบัดชนิดหนึ่ง ๆ อาจจะไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็งได้ทั้งหมด ทั้งนี้อาจเกิดจากปัจจัยหลายประการ เช่น อาจเกิดจากขนาดของก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ทำให้ยาเคมีบำบัดเข้าถึงเซลล์ได้ไม่ทั่วถึง หรือเซลล์มะเร็งใน hypoxic zone มีการแบ่งตัวช้า หรือในก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่มักจะประกอบไปด้วยเซลล์ที่มีคุณสมบัติทางชีววิทยาและชีวเคมีที่แตกต่างกัน (tumor cell heterogeneity) หรือเซลล์มะเร็งอยู่ในช่วงต่าง ๆ ที่แตกต่างกันของวัฏจักรเซลล์ เหล่านี้จึงทำให้ยาเคมีบำบัดหลายนานร่วมกันมาใช้ร่วมกันในการรักษาโรคนะเร็งหลายชนิด และพบว่า การใช้ยาเคมีบำบัดหลายนานร่วมกัน ให้ผลดีในการรักษาโรคนะเร็งได้ดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดด้วยตัวเดียว เพราะการใช้ยาเคมีบำบัดด้วยเดียวจะขวางออกจากร่างกายทำให้เกิดการต่อตัวยาเคมีบำบัดได้ช้าและล้า ยังไม่สามารถให้ dose สูง ๆ ได้ เนื่องจากจะไปทำลายเซลล์ปักติดตัว ในขณะที่การใช้ยาหลายตัวร่วมกันจะเสริมฤทธิ์กัน ในการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะเซลล์มะเร็งที่มีความแตกต่างกัน (heterogeneity) ในก้อนเดียวกัน หลักการในการใช้ยาเคมีบำบัดหลายนานร่วมกันมีดังนี้ คือ

independent activity, different mechanism of action, non cross – resistant และ different dose – limiting toxicity

#### 5.3.3.1 Independent activity

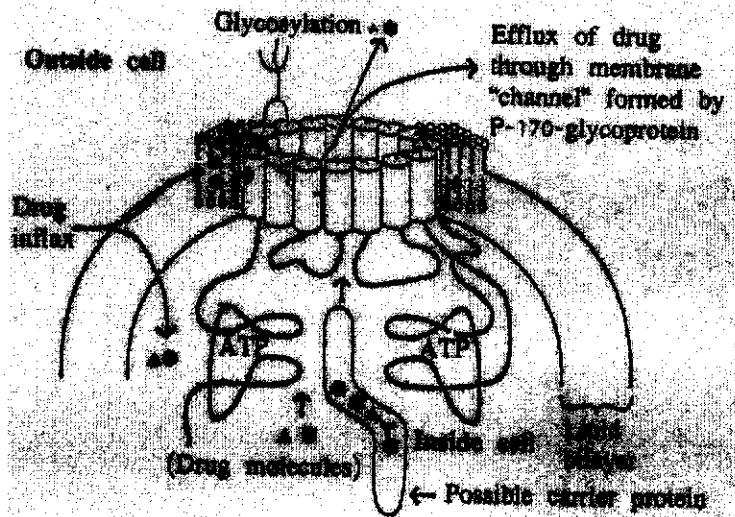
ยาเคมีบำบัดแต่ละตัวจะต้องมีความสามารถในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้ดีตัวตัวเอง ไม่เข้ากับยาเคมีบำบัดตัวอื่น นั่นคือไม่ใช่เป็นของมีมาตัวอื่น ก็สามารถออกฤทธิ์ในการทำงานได้ ซึ่งจะมีคุณสมบัติที่เรียกว่า independent activity อย่างไรก็ได้เมื่อยาเคมีบำบัดเหล่านี้มาใช้คู่กัน ก็จะเสริมฤทธิ์กัน (additive activity) การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดคู่กันถ้าใช้ได้ผลดี จะพบว่าหลังจากการให้ยาเคมีบำบัด อาจทำให้เกิดนมะเร็งหายหม่น เกิด complete response ได้

#### 5.3.3.2 Different mechanism of action

ยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคนะเร็งร่วมกัน ควรมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน (different mechanism of action) ซึ่งจะเสริมฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดได้ กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ในการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ยาเคมีบำบัดอาจจะทำลายเซลล์มะเร็งที่แตกต่างกันในก้อนมะเร็งได้ (overcome tumor cell heterogeneity) นี้เป็นเหตุผลสำคัญที่ควรเลือกใช้ยาเคมีบำบัดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน เพื่อใช้ทำลายเซลล์ที่มีคุณสมบัติทางชีววิทยาและชีวเคมีที่แตกต่างกันนั่นเอง เพราะเซลล์ที่ต่างกัน น่าจะมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดต่างกัน หรือกล่าวได้ว่ายาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน ย้อมทำงานในตำแหน่งหรือเป้าหมาย (target) ที่แตกต่างกัน เช่น ออกฤทธิ์ขับยั้งการทำงานของเอนไซม์กันด้วย เป็นต้น เพราะถ้ายาเคมีบำบัดมีเป้าหมายเดียวกัน แทนที่ยาเคมีบำบัดจะเสริมฤทธิ์การทำงานของกันและกัน อาจส่งผลทำให้การออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดแต่ละตัวลดลงไปได้ เมื่อจากไปแข่งขันกันเอง ทำให้ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดแต่ละตัวลดลงไปได้ด้วย

### 5.3.3.3 Non cross - resistant

ปกติในการใช้ยาเคมีบำบัด สิ่งที่ตามมาก็อ ปัญหาการต่อยาเคมีบำบัด ซึ่งนับเป็นอุปสรรคหรือเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดอย่างหนึ่งในการรักษาโรคนะเริง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปัญหาที่เซลล์มะเร็งมีการต่อยาเคมีบำบัดหลายนานาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน ที่เรียกว่า multiple drug resistance ซึ่งเป็นกรณีที่เกิดขึ้นได้น้อย เพราะโดยปกติการเลือกยาเคมีบำบัดหลายตัวที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันมาใช้ร่วมกัน พนวณเซลล์มะเร็งที่ต่อยาเคมีบำบัดชนิดหนึ่ง ไม่ควรจะต่อยาเคมีบำบัดอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน เรียกว่า non cross - resistant อย่างไรก็ต้องพนวณว่าเซลล์มะเร็งบางชนิดมีการต่อยาเคมีบำบัดที่มีโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน เมื่ອองจากเซลล์มะเร็งเหล่านี้มีโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีชื่อว่า p - 170 - glycoprotein อยู่ที่เยื่อเซลล์ (cell membrane) (รูปที่ 5.12) ซึ่งเป็นตัวที่ทำให้เกิดกระบวนการขับยาเคมีบำบัดออกจากเซลล์โดยอาศัย ATP จึงทำให้ยาเคมีบำบัดคงอยู่ในเซลล์มะเร็งได้น้อย แต่ถูกขับออกมากอย่างมาก ส่งผลให้เซลล์มะเร็งต่อต่อยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ต้องในการเลือกใช้ยาเคมีบำบัดมาใช้ร่วมกัน ก็ยังคงมีผลลัพธ์ในการมีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน เพื่อให้เกิด non cross - resistant



รูปที่ 5.12 การทำงานของ p - 170 – glycoprotein บนพิวเซลล์มะเริง

### 5.3.3.4 Different dose – limiting toxicity

ยาเคมีบำบัดแต่ละตัวที่นำมาใช้ร่วมกัน ควรมี dose – limiting toxicity ต่างกัน ก่อตัวคือความมี toxicity profile ต่างกัน ซึ่งสามารถให้ยาได้เต็มที่ (full dose) ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพของการใช้ยาเกิดขึ้นได้สูงสุด แต่ถ้าใช้ยาที่มี toxicity profile แบบเดียวกัน จะให้ยาแต่ละตัวได้ไม่เต็มที่ เพราะถ้าให้ full dose จะทำให้เกิด toxicity ที่รุนแรง จนสูญเสียงานไม่ได้ อาจกล่าวได้ว่ายาเคมีบำบัดที่นำมาใช้ร่วมกัน ถ้าจะมีกติกาการออกฤทธิ์ต่างกัน ย่อมทำให้เกิด toxicity ต่างกัน และเกิดผลข้างเคียงต่างกันด้วย

#### 5.3.4 ความเป็นพิษของยาเคมีบำบัด

ถ้ากล่าวแล้วว่ายาเคมีบำบัดชนิดจากจะฆ่าเซลล์มะเร็งแล้ว จะส่งผลต่อเซลล์ปกติที่มีการแบ่งตัวเร็วๆด้วย เช่น เซลล์ในกระดูก เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์เส้นผม และเซลล์ผิวนังค์ เป็นต้น จะนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด จึงมักจะหลีกเลี่ยงจากการเป็นพิษของยาเคมีบำบัดไม่ได้ เพราะยาเคมีบำบัดจะไปได้ทั่วทั่วทั่วทุกที่ อีกประการหนึ่งคือการใช้ยาเคมีบำบัดให้ได้ผลดีที่สุด มักจะอยู่ตรงเส้นที่กันอยู่ระหว่างการตายของเซลล์มะเร็ง และการอยู่รอดของเซลล์ปกติ (a fine line between cancer cell death and normal cell survive) ก่อตัวคือ ขนาดของยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็ง มักมีขนาดใกล้เคียงกับขนาดของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดพิษ หรือผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกตินั่นเอง เมื่อ用药ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ มักจะเกิดผลต่อเซลล์ในกระดูก และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งจะทำให้เกิดพิษต่อไขกระดูก (bone marrow toxicity) และความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxicity). ตามลำดับ แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงพิษที่เกิดต่อเซลล์เส้นผม แกะเซลล์ผิวนังค์ด้วย เนื่องจากยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ มักจะเป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็ง นักมีขนาดใกล้เคียงกับขนาดของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดพิษ หรือผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกตินั่นเอง เมื่อ用药ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ มักจะเกิดผลต่อเซลล์ในกระดูก และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งจะทำให้เกิดพิษต่อไขกระดูก (bone marrow toxicity) และความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxicity). ตามลำดับ แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงพิษที่เกิดต่อเซลล์เส้นผม แกะเซลล์ผิวนังค์ด้วย เนื่องจากยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่

##### 5.3.4.1 พิษต่อไขกระดูก

ความเป็นพิษที่เกิดต่อไขกระดูก (bone marrow toxicity) คือการกดไขกระดูกทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ จะนั้นในช่วงที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะเสื่อมต่อ

การติดเชื้อต่าง ๆ ได้รับ เนื่องความเป็นพิษที่เกิดต่อไขกระดูก มักจะพบโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้อาจเกิดภาวะเกร็จเลือดค่า ซึ่งทำให้มีเลือดออกตามที่ต่าง ๆ ได้ ดังนี้ใน การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แพทย์จึงมักใช้ความรุนแรงที่เกิดต่อการกดไขกระดูกของผู้ป่วย เป็นเกณฑ์ในการพิจารณา dose ของยาเคมีบำบัด

#### 5.3.4.2 พิษต่อระบบทางเดินอาหาร

ความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxicity) เป็นอีกสภาวะหนึ่งที่ผู้ป่วยมักจะเกิดอาการเมื่อได้รับยาเคมีบำบัด โดยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน แต่จะมีอาการมากหรือน้อย ขึ้นอยู่กับชนิดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ส่วนใหญ่แพทย์มักจะให้ยาอะเจียนคลื่นไส้ อาเจียน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ดีขึ้น นอกจากนี้อาจมีอาการท้องเดิน ซ่องปากอักเสบเป็นแพด กระเพาะอักเสบเป็นแพด หรือถ้าได้ขึ้นเสนเป็นแพด เกิดขึ้นด้วย แต่เป็นปัญหาที่พบน้อย และแก้ไขด้วยการใช้ยาชาและน้ำยาบ้วนปาก แล้วรอเวลาให้แพดหาย

#### 5.3.4.3 ผู้ร่วงและพิษต่อผิวหนัง

โดยปกติผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง นักจากจะทนทุกข์ทรมาน ได้รับความเจ็บปวดจากโรคร้ายแส้ นักจะส่งผลกระทบจิตใจด้วย ปัญหานึงก็คือ ผู้ร่วง (alopecia) อันเกิดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นผู้หญิง ซึ่งจะก่อให้เกิดความกังวลอย่างยิ่ง ดังนี้แพทย์ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบ และเข้าใจถึงผลที่เกิดขึ้นว่าผู้จะออกขึ้นมาใหม่ได้ ถ้าหยุดให้ยาเคมีบำบัด อาจให้ผู้ป่วยเตรียมการใช้หมอนคลื่นซึ่งเป็นการช่วยบริหัน แต่มีผู้ป่วยบางคนรับสภาพไม่ได้ อาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไปเลยก็มี ปัญหาอีกอย่างหนึ่งก็คือ ยาเคมีบำบัดอาจมีผลต่อผิวหนัง (skin toxicity) ของผู้ป่วยด้วย ก่อตัวคือหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ผิวหนังอาจมีอาการขึ้นฟัน ผิวหนังอักเสบ และสีคล้ำขึ้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผิวหนังจะมีสีคล้ำ ได้รับขึ้น เนื่องจากผิวหนังจะไวต่อแสงมากขึ้น และผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการของเล็บผิดปกติร่วงด้วย ซึ่งปัญหาดังกล่าวอาจทำให้การดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วยบางคนเปลี่ยนแปลงไปได้

### **5.3.5 การใช้ยาเคมีบำบัดรักษาร่วมกับรังสีรักษา**

การรักษาโรคมะเร็งส่วนใหญ่มักจะใช้การรักษาร่วมกันหลายวิธี อาจจะเป็นการรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา การผ่าตัดร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาซึ่งจะถูกถ่วงในที่นี้ โดยปกติการให้ยาเคมีบำบัดมีหลายวิธี ขึ้นอยู่กับการแพร่กระจายของโรค และโอกาสลับศั้นมาของโรคที่กำลังรักษา เมื่อนำมาใช้ร่วมกับรังสีรักษา การรักษาสามารถแบ่งได้ 3 แบบคือ neoadjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy และ adjuvant chemotherapy

#### **5.3.5.1 Neoadjuvant chemotherapy**

การรักษาร่วมกันด้วยวิธีที่เรียกว่า neoadjuvant chemotherapy นี้เป็นการให้ยาเคมีบำบัดก่อนให้รังสีรักษา มักใช้รักษาเนื้องานที่เป็นเฉพาะที่ ซึ่งหากที่จะรักษาได้ผลต้องด้วยการใช้รังสีเพียงอย่างเดียว เป็นการใช้ยาเคมีบำบัดไปจำกัดการแพร่กระจาย (sterilize micrometastasis) ของเซลล์มะเร็ง และช่วยไปลดจำนวน clone ของเซลล์มะเร็งลงไป ก่อนที่จะใช้รังสีไปปั่นเซลล์

#### **5.3.5.2 Concurrent chemoradiotherapy**

การรักษาด้วยวิธี concurrent chemoradiotherapy เป็นการให้ยาเคมีบำบัดไปพร้อม ๆ กับการใช้รังสีรักษา ซึ่งอาจจะใช้วิธีให้ยาเคมีบำบัดสลับกับการใช้รังสีรักษา เรียกว่า alternating chemoradiotherapy เช่น การใช้รังสีรักษา 1 สัปดาห์สลับกับการให้ยาเคมีบำบัด 1 สัปดาห์ (weekly radiotherapy – weekly chemotherapy) วิธีการนี้จะได้ผลติดต่อเมื่อทั้งยาเคมีบำบัดและรังสี ใช้ได้ผลติดต่อเมื่อทั้งยาเคมีบำบัด และรังสีรักษา แต่หากยาเคมีบำบัดสามารถฆ่าเซลล์ที่ต้องการรักษาด้วยรังสี ถือวิธีหนึ่งเรียกว่า simultaneous chemoradiotherapy เป็นการใช้รังสีไปพร้อม ๆ กับการให้ยาเคมีบำบัด วิธีนี้จะทำให้เกิด toxicity ที่รุนแรงเรื่นเดียวกับการใช้ยาทางขนาดร่วมกัน จะนิยมหลักการในการเลือกใช้ยาเคมีรักษา ควรเลือกยาที่มี toxicity profile แตกต่างจาก toxicity profile ของรังสีที่นำมาใช้รักษา ไม่ใช้นั้นผู้ป่วยจะทนต่อ toxicity ทั้งของยาเคมีบำบัดและรังสีไม่ได้ วิธีนี้จึงนับว่าเป็น

วิธีที่มี toxicity ของการรักษามากที่สุด แต่จะได้ผลการรักษาตามต้องการถ้าให้การรักษาเพื่อที่ของทั้ง 2 วิธี เพราะการรักษาวิธีนี้โอกาสที่จะเกิดเซลล์มะเร็งที่คือต่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง ลดลง ลดลงของการให้ยาเคมีบำบัดก็มีผลต่อ micrometastasis ซึ่งแต่เริ่มต้น

#### 5.3.5.3 Adjuvant chemotherapy

การรักษาด้วยวิธี adjuvant chemotherapy เป็นการให้ยาเคมีบำบัด ต่อจาก การใช้รังสีรักษา การให้ยาเคมีบำบัดวิธีนี้ใช้ในการผีที่มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นข้าของโรคหลังจาก การใช้รังสีรักษาแล้ว เพราะรังสีอาจฆ่าเซลล์ที่อยู่นอกรากมีของรังสีได้ไม่หมด การให้ยาเคมีบำบัด หลังจากใช้รังสี จึงมีวัตถุประสงค์หลักก็เพื่อให้ไปทำลาย metastasis ที่รังสีทำลายได้ไม่หมดนั่นเอง

### สรุปสาระสำคัญ

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันส่วนใหญ่นักใช้การรักษา กันอยู่ 3 วิธี คือ การผ่าตัด รังสีรักษา และยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยการผ่าตัดจะได้ผลดีก็ต่อเมื่อเป็น benign tumor แต่ถ้าเป็น malignant tumor แล้วนักจะใช้การรักษาร่วมกัน อาจเป็นการรักษาร่วมกันระหว่างการผ่าตัดกับ รังสีรักษา การผ่าตัดกับยาเคมีบำบัด หรือยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ซึ่งวิธีหลังนี้แบ่งการรักษาออกได้เป็น Neoadjuvant chemotherapy, Concurrent chemoradiotherapy และ Adjuvant chemotherapy

การรักษาด้วยรังสี หรือ ยาเคมีบำบัดมีหลักการเหมือนกันคือ การรักษาทั้ง 2 วิธี จะผ่าเซลล์ที่มีอัตราการแบ่งตัวสูง ดังนั้นเซลล์มะเร็งจะเป็นเป้าหมายหลัก อย่างไรก็ต้องปกติซึ่งมี การแบ่งตัวสูง ก็ย่อมได้รับผลกระทบจากการไม่รุนแรง จนกระทั่งถึงก่อให้เกิดพิษ ต่าง ๆ ต่อผู้ป่วยได้ เช่น พิษต่อไขกระดูก พิษต่อระบบทางเดินอาหาร ผนร่วงและพิษต่อผิวนั้น เป็นต้น

การรักษาด้วยรังสีเป็นการใช้รังสีรักษา ซึ่งอาจเป็น x-rays หรือรังสีที่เกิดจากการ放疗 ด้วย ของธาตุกัมมันตรังสี การรักษาอาจใช้แบบ Brachytherapy ซึ่งเป็นการรักษาด้วยรังสีจากแหล่ง

กำเนิดรังสีที่อยู่ระหว่างไกลต่อกันตำแหน่งที่รักษา หรือ Teletherapy เป็นการรักษาด้วยรังสีจากแหล่งกำเนิดรังสีที่อยู่ระหว่างไกลจากตำแหน่งที่รักษา การใช้รังสีรักษาโดยทั่วไปมักให้รังสีในปริมาณที่ไม่สูงมากนัก แต่ให้หดหาย ๆ ครั้ง เพื่อผลในการทำลายเซลล์ในแต่ละ phase ของวัฏจักรเซลล์ รวมทั้งเป็นการเปิดโอกาสให้เซลล์ปักติดสามารถดซ่อนแซ่อนตัวเองกับทุ่สภาวะปกติได้ นอกจากนี้ ออกซิเจนจะเสริมฤทธิ์การทำลายเซลล์ด้วยรังสีได้มากยิ่งขึ้น ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า reoxygenation

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะได้ผลตีก่อเมื่อมีนาเดของเซลล์มะเร็งไม่ต่ำกว่านัก เช่นเดียว กับการใช้รังสีรักษา ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามีหลาภนิด อาจแบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อวัฏจักรเซลล์ ซึ่งมีทั้งชนิดที่สามารถฆ่าเซลล์ได้ทุก phase ของวัฏจักรเซลล์ หรือชนิดที่ฆ่าเซลล์อย่างจำเพาะ เจาะจงใน phase ใด phase หนึ่งของวัฏจักรเซลล์เท่านั้น ถ้าแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ จะแบ่งยาเคมีบำบัดออกได้ 5 ประเภทคือ Alkylating agents, Antimetabolites, Antibiotics, Mitotic inhibitors และ Miscellaneous agents แต่ไม่ว่าจะเป็นยาเคมีบำบัดชนิดใดก็ตาม ในกระบวนการใช้ บำบัด จำเป็นต้องคำนึงถึง dose, schedule, drug absorption, drug distribution และ drug excretion ซึ่งจะสามารถใช้ประโยชน์จากยาได้สูงสุด อย่างไรก็ต้องว่ายาเคมีบำบัดชนิดหนึ่งๆ มักไม่ สามารถทำลายเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็งได้ทั้งหมด จึงมักมีการนำยาเคมีบำบัดหลายขนาดมาใช้ ร่วมกัน เพื่อให้ผลการรักษาໄวกว่าเดิม โดยมีข้อคำนึงดังต่อไปนี้ ก่อนออกยาจะแต่ละตัวจะเสริม ฤทธิ์กันแล้ว ต้องมีคุณสมบัติต่างต่อไปนี้ด้วย ก็คือ Independent activity, Different mechanism of action, Non cross resistant และ Different dose – limiting toxicity

