

Principle of oncology

เรียบเรียงโดย พญ.ทิชกร พานิช

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.นพ.จิตรภาณุ วงศ์ยงศิลป์

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของคนทั่วโลก องค์การอนามัยโลกพบว่าในปี พ.ศ. 2551 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งใหม่ถึง 12.7 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งราว 7.6 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 13 จากสาเหตุการเสียชีวิตของคนทั่วโลก

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันมีหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การให้ยาต้านมะเร็ง และการให้รังสีรักษา ซึ่งมะเร็งแต่ละชนิดนั้นก็มียารักษาเฉพาะตัวแตกต่างกัน ดังนั้นศัลยแพทย์ที่รักษามะเร็งควรจะเข้าใจทั้งธรรมชาติของตัวโรค การเลือกลำดับวิธีการรักษา และการผ่าตัดของมะเร็งชนิดนั้นได้อย่างถูกต้อง เพื่อเพิ่มโอกาสการหาย ลดโอกาสเป็นซ้ำ ลดภาวะแทรกซ้อน รวมถึงเพิ่มโอกาสการเก็บอวัยวะเพื่อคุณภาพชีวิตหลังการผ่าตัดให้ได้

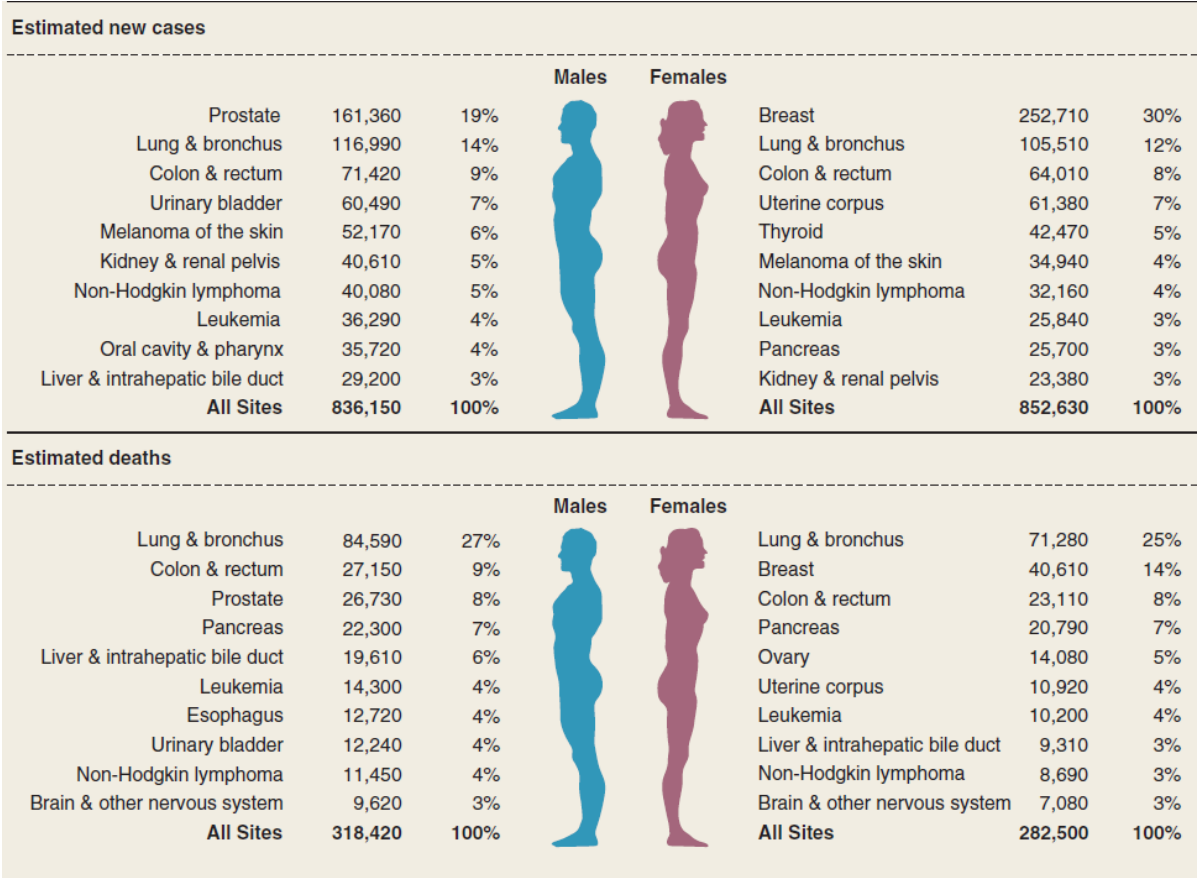


Fig. 1 Etiology of cancer

Carcinogenesis

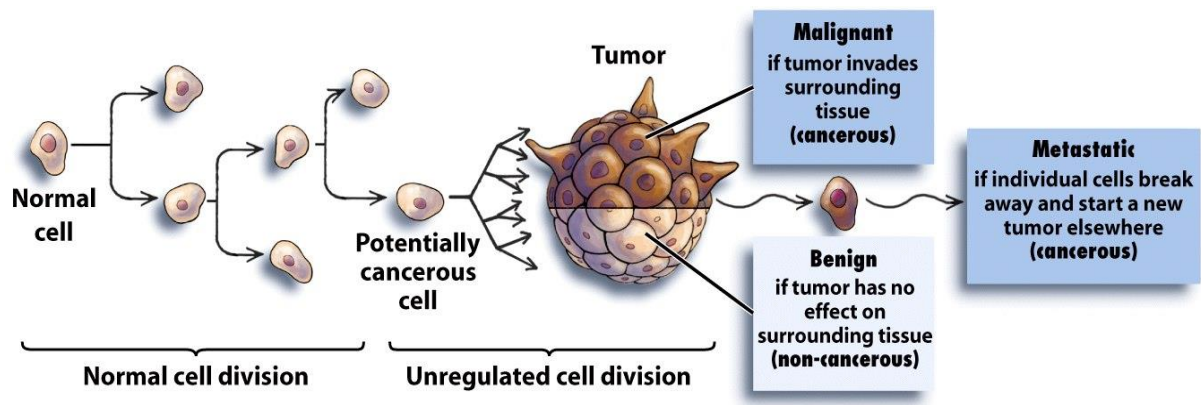


Fig. 2 Carcinogenesis

เซลล์แต่ละเซลล์ หลังจากที่เกิดเป็นเซลล์ ใหม่ จะเข้าสู่กระบวนการพัฒนาไปจนกระทั่งเป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อ หรือ ระบบอวัยวะซึ่งมีหน้าที่เชิงสรีรวิทยา เช่น เป็นเซลล์บุผิว เซลล์ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน หรือเซลล์ซึ่งทำหน้าที่จำเพาะเช่นเซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อ เซลล์ในต้นทาง ของกระบวนการในการแบ่งตัวในวงจรเซลล์ และศักยภาพ ดังกล่าวจะลดลงต่อเนื่องเมื่อเซลล์มีการพัฒนาในระดับใกล้เคียงเนื้อเยื่อเป้าหมาย เมื่อมีเหตุแห่งความเสี่ยง เช่น มีความเสียหายของสารพันธุกรรมในระดับที่เกินจะ ซ่อมแซม หรือหมดหน้าที่ เซลล์จะเข้าสู่กลไกการกำจัดตนเองผ่านกระบวนการ apoptosis หรือถูกกำจัดทิ้งโดยระบบภูมิคุ้มกัน การมีชีวิตอยู่และการดับลงของเซลล์เหล่านี้ทำให้เกิดดุลยภาพของระบบการทำงานของ homeostasis

การที่เซลล์ใดเซลล์หนึ่งจะหลุดออกจากการควบคุม และเจริญอย่างผิดปกติกระทั่งเกิดเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งจึงไม่อาจเกิดจากพยาธิสภาพภายในเซลล์เพียงอย่างเดียว หรือสิ่งแวดล้อมภายนอกเซลล์เพียงอย่างเดียว แต่ต้องประกอบทั้งสองจะต้องเอื้ออำนวย ต่อการเจริญเติบโตมากพอที่จะให้เซลล์ขยายขนาดและแบ่งตัวอย่างต่อเนื่อง กระทั่งทะลุกรอบของการควบคุมและเข้าสู่สถานะที่สามารถเติบโตอย่างเป็นอิสระ

The Hallmark of Cancer

กลไกของการเกิดมะเร็ง 6 ประการในมุมมองเชิง heterotypic biology กล่าวคือ มองพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดมะเร็งเป็นพยาธิสภาพซึ่งไม่ได้เกิดเฉพาะ เซลล์มะเร็งเอง หากเป็นกลไกร่วมซึ่งเกิดพร้อมกันทั้งเซลล์มะเร็ง องค์ประกอบแวดล้อมทางจุลภาค ประกอบด้วย

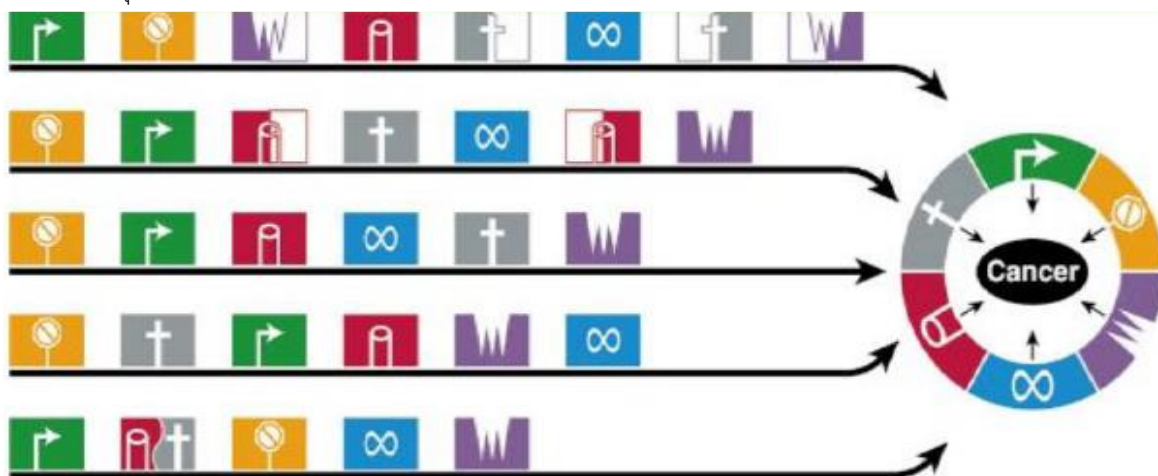


Fig. 3 Heterotypic biology of cancer

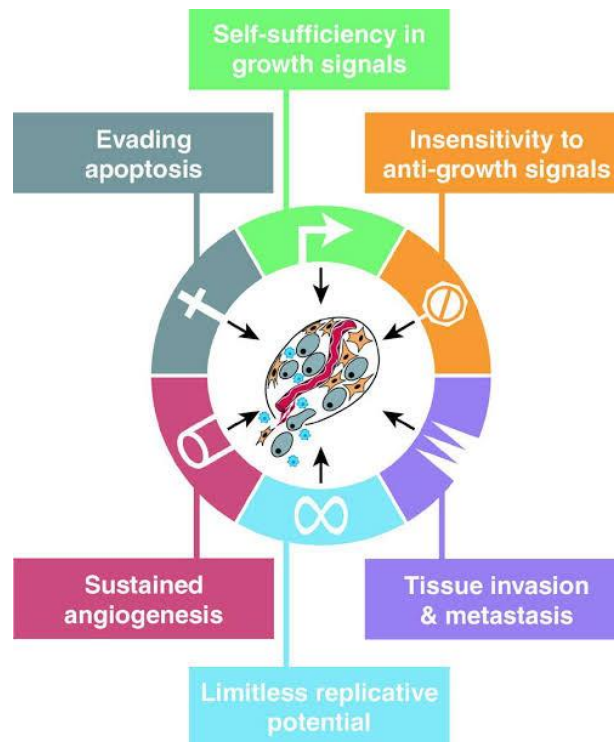


Fig. 4 Hallmark of cancer: heterotypic biology of cancer

1. Self-sufficiency to growth signals

Epidermal growth factor receptor (EGFR) โดย EGFR เป็นโปรตีนรับสัญญาณในกลุ่ม tyrosine kinase receptor (TK) ซึ่งเมื่อได้รับการกระตุ้นจะส่งสัญญาณผ่านโมเลกุล RAS, RAF ไปยัง MAP kinase และเหนี่ยวนำการแสดงออกของกลุ่มยีนซึ่งเกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์ การกลายพันธุ์ของ EGFR ส่งผลให้ตัวรับสัญญาณส่งสัญญาณเซลล์ซึ่งมีการกลายพันธุ์บน TK domain ก่อให้เกิดการส่งสัญญาณเข้าสู่เซลล์อย่างต่อเนื่องโดยไม่อาศัยการกระตุ้นจากภายนอกเซลล์ กลไกทำนองเดียวกันเกิดขึ้นกับการกลายพันธุ์ของโมเลกุลนำส่งสัญญาณภายในเช่น KRAS ซึ่งพบได้ร้อยละ 40 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ นำเซลล์บุผิวปกติจากภาวะ paracrine สู่ภาวะocrine ซึ่งหมายถึงภาวะที่เซลล์เป็นอิสระต่อสัญญาณกระตุ้นจากภายนอก และในที่นี้ EGFR หรือ KRAS ซึ่งมีการกลายพันธุ์ ทำหน้าที่เป็นยีนก่อมะเร็ง (oncogene) และเซลล์ซึ่งกลายพันธุ์เป็นมะเร็งผ่านการทำงานของยีนก่อมะเร็งดังกล่าวอยู่ในภาวะ oncogene addiction

นอกจากการ activating mutation ดังตัวอย่าง ข้างต้น กลไกการเข้าสู่การเป็นเนื้องอกยังอาจเป็นผลจาก overexpression ของโปรตีนตัวรับ ตัวอย่างเช่นการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของตัวรับ HER2/neu ในกรณีของมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะอาหารอันเนื่องมาจาก genomic amplification หรือการสร้าง GF ด้วยตัวเซลล์มะเร็งเองเพื่อกระตุ้นตนเอง และเซลล์ข้างเคียงในลักษณะ autocrine และ paracrine

การควบคุมการส่งสัญญาณกระตุ้นการแบ่งตัวในมะเร็งบางชนิดได้รับ การกำกับโดยโมเลกุลต้านมะเร็ง เช่น PTEN ทำหน้าที่ในการยับยั้งสัญญาณซึ่งส่งจากวิสัญญิน PI3K/AKT ไปยัง mTOR ซึ่งมีบทบาทในการกระตุ้นการแบ่งตัว การสร้างโปรตีน การสร้างหลอดเลือดใหม่ รวมถึงกระบวนการ autophagy

2. Insensitivity to anti- growth signals

Cell cycle ขับเคลื่อนวัฏจักรเซลล์ผ่านแต่ละระยะ กระทำโดยกลุ่มโมเลกุล cyclins, CMyc และ Cyclin dependent kinases (CDKs) ในทางตรงข้าม การหมุนของวัฏจักรเซลล์ถูกยับยั้งที่ด้านระหว่างระยะ G1 และ S ซึ่งมีโมเลกุลทำหน้าที่ในการควบคุมการผ่านด่าน ตัวอย่างเช่น pRB และ TP53 ในทางเดียวกัน TGF β จะลดการเคลื่อนผ่านระยะ G1 ผ่านการยับยั้ง cMyc และ cyclin:CDK complex เซลล์มะเร็งพัฒนาศักยภาพในการผ่านด่านด้วย การหลบหลีกโมเลกุลเหล่านี้ การกลายพันธุ์ในลักษณะสูญเสียการทำงานที่ (loss of function mutation) ของ pRB, TP53 หรือ TGF β เป็นส่วนหนึ่งซึ่งอธิบายกลไก การหลบหลีกดังกล่าว

3. Evading apoptosis

Apoptosis เป็นสรีรภาพในการเข้าสู่ความตายของเซลล์เมื่อมีอยู่ในสภาวะซึ่งไม่อำนวยให้มีชีวิตอยู่ต่อไปได้ มีความเสียหายของสารพันธุกรรมมาก เกินไปกว่าที่จะซ่อมแซม หรือได้รับการเหนี่ยวนำให้ตายจากสัญญาณภายนอก ผ่านตัวรับความตาย (death receptor) ในกระบวนการตายแบบ apoptosis ถูกยับยั้งด้วย Bcl-2 ซึ่งทำหน้าที่ pro-survival ในขณะที่สัญญาณกระตุ้นจากภายนอกเซลล์ผ่านตัวรับ EGFR ก็อาจมีบทบาทในการยับยั้ง Bid ผ่านโมเลกุล PI3K/AKT ได้

เซลล์มะเร็งใช้พยาธิสภาพบนสารพันธุกรรมเพื่อหลบหลีกการตายแบบ apoptosis ตัวอย่างเช่น ใช้การกลายพันธุ์ในระบบตัวรับ EGFR เพื่อให้เกิดสัญญาณผ่าน PI3K/AKT ไประงับการทำงานของโมเลกุลกลุ่ม pro-apoptotic การกลายพันธุ์ของตัวรับความตาย ได้แก่ TRAILs พบในมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งศีรษะลำคอ

4. Limitless replication

ทุกรอบวัฏจักรของการจำลองแบบสารพันธุกรรมและการแบ่งเซลล์ จะเกิดการกร่อนสั้นลงของส่วนปลายสุดของโครโมโซม (telomere) บริเวณดังกล่าว ซึ่งเชื่อว่าจะทำหน้าที่ในการปกป้องโครโมโซมในการจำลองแบบแต่ละครั้ง ปลายโครโมโซมจะกร่อนสั้นไปราว 50-100 เบส และเมื่อเซลล์แบ่งตัวต่อเนื่องและความยาวของ telomere เข้าสู่วิกฤติ โครโมโซมต่างคู่จะ เข้าเชื่อมกันจนกระทั่งการจำลองแบบไม่สามารถเกิดขึ้นอีกต่อไป เซลล์ซึ่งหยุด การแบ่งตัวเข้าสู่ระยะพัก (quiescent, G0) บนวัฏจักรเซลล์ และเนื่องด้วยสรีรภาพดังกล่าวมักพบในเซลล์หรือเนื้อเยื่อซึ่งมีอายุมาก ซึ่งเรียกว่ากระบวนการชราภาพหรือ senescence

กลไกซึ่งเซลล์มะเร็งใช้ในการหลบหลีกการเข้าสู่ senescence คือการรักษาความยาวของ telomere มิให้กร่อนสั้นจนถึงระดับความยาววิกฤติ เช่นการแสดงออกของเอนไซม์ hTERT telomerase ซึ่งเร่งปฏิกิริยาเติมปลาย telomere ในความเร็วที่มากพอที่จะเอาชนะกระบวนการกร่อนสั้นในขณะการจำลองแบบกลไกอีกประการคือใช้การแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมระหว่างโครโมโซมเพื่อรักษา ความยาวของ telomere

5. Sustain angiogenesis

เซลล์มะเร็งเริ่มแบ่งตัวเป็นกลุ่มก้อนมากขึ้นจนทำให้มีเลือดมาเลี้ยงบริเวณกลางก้อนไม่พอ จะมีการกระตุ้นให้หลั่ง vascular growth factor กระตุ้นให้เกิด neovascularization คือการสร้างหลอดเลือดใหม่มาเลี้ยงก้อนมะเร็ง ต่อมาเกิด trans-endothelial migration ของเซลล์มะเร็งหลุดมาในกระแสเลือดไปยังอวัยวะต่าง ๆ แล้วเกิด extravasation เกิดการแบ่งตัวรวมกลุ่ม (colonization) และเจริญเติบโตเป็น tumor ต่อไป ปัจจุบันพบว่าเซลล์มะเร็งสามารถแพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือด ได้แม้เป็นระยะต้น

6. Tissue invasion & metastasis

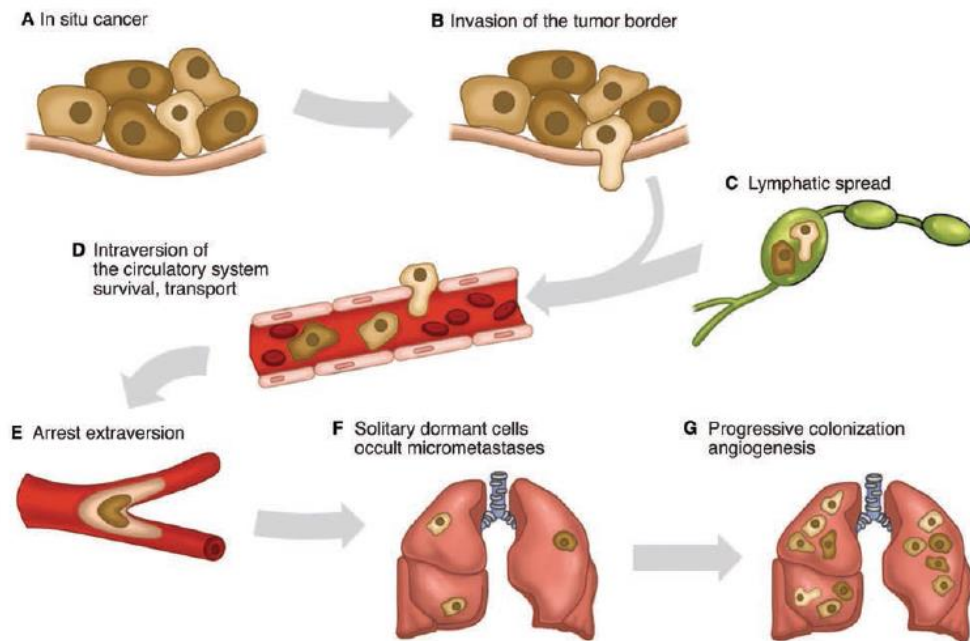


Fig. 5 Diagram show invasion and metastasis of cancer

การรุกรานของเนื้อเยื่อมะเร็งออกจากอวัยวะต้นกำเนิดโดยลุกล้ำเข้าสู่อวัยวะข้างเคียง (tissue invasion) หรือกระจายตามระบบไหลเวียนไปยังอวัยวะเบื้องไกล (metastasis) เป็นสมบัติจำเพาะของเนื้อร้าย มะเร็งบางชนิดเช่น adrenocortical carcinoma การตัดสินใจว่าเป็น malignant หรือ benign อาศัยพฤติกรรมของมะเร็งมากกว่าการพิจารณาจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเพียงอย่างเดียว เซลล์มะเร็งกระจายสู่อวัยวะเบื้องไกลได้หลายช่องทาง ได้แก่ ผ่านช่องว่างของร่างกายโดยตรง ผ่านทางระบบน้ำเหลือง และมะเร็งบางชนิดอาจกระจายผ่านช่องทางอื่นเช่น เนื้องอกในสมองกระจายตามทางเดินของน้ำหล่อสมอง (leptomeningeal seeding)

เซลล์มะเร็งซึ่งหลุดออกจากก้อนมะเร็ง เซลล์ส่วนหนึ่งตายและสลายตัวไปในกระแสเลือดในลักษณะ anoikis เซลล์ส่วนหนึ่งแม้จะประสบความสำเร็จในการแทรกตัวเข้าสู่อวัยวะใหม่ กบดาน (dormant form) เพื่อรอกระทั่งระบบนิเวศภายนอกเซลล์มีการเปลี่ยนแปลง มีการเปลี่ยนแปลงในการแสดงออก ของโปรตีนบนเซลล์มะเร็งเอง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน จึงมีการแบ่งเซลล์ และเติบโตเป็นก้อนมะเร็งขึ้นที่อวัยวะใหม่ ภาวะ dormant นี้เอนออธิบายการกลับเป็นซ้ำหลังจากมะเร็งปฐมภูมิได้รับการรักษาไปเป็นเวลานาน พยาธิสภาพระดับโมเลกุลของมะเร็งทุติยภูมิจึงอาจมีความแตกต่างจากเซลล์มะเร็งปฐมภูมิอันเนื่อง มาจากการปรับตัว และเซลล์ซึ่งมี plasticity สูง

ความเข้าใจในพยาธิสภาพเชิงชีววิทยาเหล่านี้เป็นศาสตร์พื้นฐานของการออกแบบการรักษามะเร็งในเชิงชีวภาพ (biological therapy) เช่น การใช้แอนติบอดี cetuximab เพื่อจับและระงับการทำงานของตัวรับ EGFR ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอด การใช้ trastuzumab เพื่อเป็นยาต้าน HER2/neu ในมะเร็งเต้านม หรือการใช้ everolimus ซึ่งเป็นยาต้านวิถีสัญญาณ mTOR ในมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma เป็นต้น

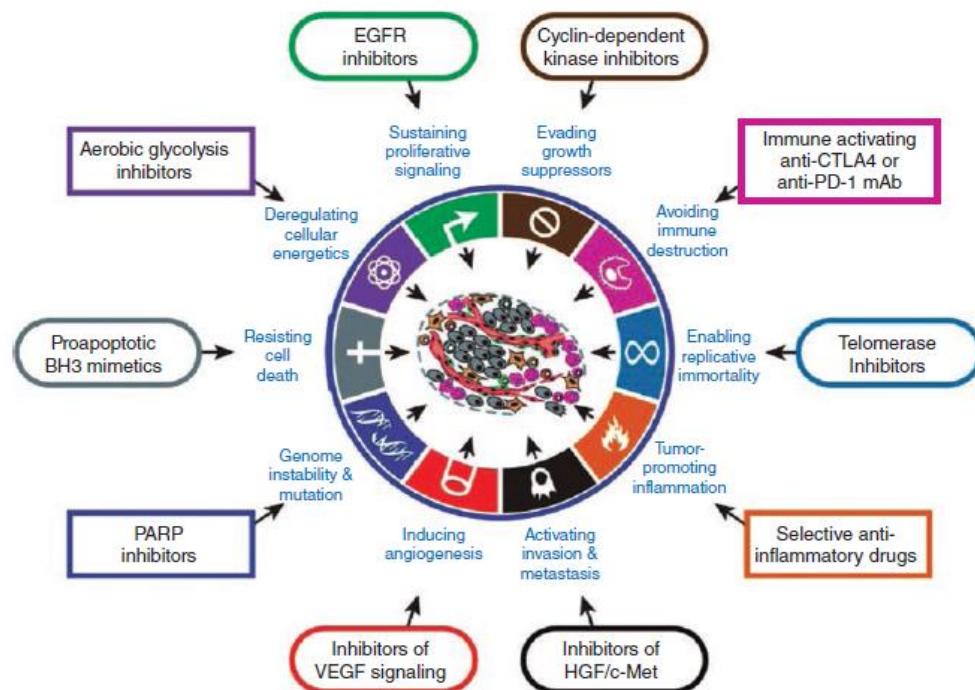


Fig. 5 Theory of biotherapy for treatment of cancer

Carcinogenic factors (carcinogen)

ในขณะที่ Hallmarks of cancer กล่าวถึงกลไกในระดับเซลล์ซึ่งมีส่วนในการสร้างความได้เปรียบในการแบ่งเซลล์ ปัจจัยซึ่งมีอิทธิพลต่อกลไกดังกล่าวอีกชั้นหนึ่งในทางส่งเสริมให้เกิดการเติบโตประกอบด้วยทั้ง ปัจจัยภายในอันได้แก่ลักษณะทางพันธุกรรมแต่กำเนิด และปัจจัยภายนอกไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทาง ฟิสิกส์ ปัจจัยทางชีวภาพซึ่งหมายถึงจุลชีพก่อมะเร็ง แม้กระทั่งปัจจัยเชิงพฤติกรรม ได้แก่ พฤติกรรมการบริโภคและการออกกำลังกาย เป็นต้น

- Chemical
- Physical
- Infection

IARC Classification

No	Agents and groups of agents/mixtures/ the exposure circumstance	
Group 1	definitely carcinogenic	sufficient evidence of carcinogenicity to humans, epidemiologic evidence, occupational exposure, and animal studies; strong evidence that the agent acts through relevant mechanisms of carcinogenicity to humans
108		chlorambucil, cyclophosphamide, chlornaphazine, melphalan, tamoxifen, thiotepa, sulfur mustard, ultraviolet radiation (UV-A, UV-B, UV-C), X-radiation, γ-radiation, radiation, radionuclides, neutron radiation, solar radiation
Group 2A	probably carcinogenic	limited evidence of carcinogenicity to humans, 66 but sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals; strong evidence that the carcinogenesis is mediated by mechanisms that are also operate in humans
66		azacitidine, cisplatin, nitrogen mustard, doxorubicin
Group 2B	possibly carcinogenic	limited evidence in humans; less than sufficient evidence in experimental animals; inadequate evidence in humans but sufficient or limited in experimental animals
284		aziridine, dacarbazine, daunomycin, thioracil, bleomycin
Group 3	not classifiable as carcinogenic	inadequate evidence in humans; inadequate or limited to experimental animals; mechanisms of carcinogenesis in animals does not operate in humans.
515		ifosfamide, isophosphamide, actinomycin D
Group 4	probably not carcinogenic	negative evidence of carcinogenicity, not used
1		caprolactam

Anticancer Drug Discovery. 2013



Table 1 Virus related carcinogen

Virus	Predominant Tumor Type
Epstein-Bar virus	Burkitt's lymphoma Hodgkin's disease Immunosuppression-related lymphoma Sinonasal angiocentric T-cell lymphoma Nasopharyngeal carcinoma
Hepatitis B virus	Hepatocellular carcinoma
Hepatitis C virus	Hepatocellular carcinoma Non-Hodgkin's lymphoma
Human papilloma virus 16 and 18	Cervical cancer Anal cancer
Human T-cell lymphotropic viruses	Adult T-cell leukemia/lymphoma

IARC class 1

- Aflatoxin
- Arsenic
- Estrogen replacement
- Vinyl chloride
- Tamoxifen
- Tobacco

การคัดกรองโรคมะเร็ง (Cancer screening)

การคัดกรองมะเร็งนั้นเป็นการตรวจหาโรคมะเร็งในคนที่ไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ โดยมีความเชื่อว่าหากตรวจพบและทำการรักษาในระยะต้นๆ จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า หรือมีโอกาสหายขาดได้

การตรวจคัดกรองนั้นเมื่อมีผลบวกแล้วโดยมากหมายถึงผู้ถูกตรวจมีโอกาสเป็นโรคนั้น ไม่ใช่การบ่งชี้ชัดว่าเป็นแน่นอน มักจะต้องส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันโรคอีกที ดังนั้นเครื่องมือตรวจคัดกรองควรมีความไว (sensitivity) การตรวจคัดกรองนั้นเมื่อมีผลบวกแล้วโดยมากหมายถึงผู้ถูกตรวจมีโอกาสเป็นโรคนั้น ไม่ใช่การบ่งชี้ชัดว่าเป็นแน่นอน มักจะต้องส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันโรคอีกที ดังนั้นเครื่องมือตรวจคัดกรองควรมีความไว (sensitivity) ที่สูงเพื่อให้สามารถมีโอกาสตรวจพบได้มากขึ้น ต่างจากการตรวจวินิจฉัยยืนยันซึ่ง ต้องมีความ จำเพาะ (Specificity)

Tumor markers

การตรวจคัดกรองมะเร็งโดยใช้ tumor marker จากการเจาะเลือดนั้นเป็นสิ่งที่ต้องพึงระวัง เพราะค่า tumor marker หลายชนิดมีความไวและความจำเพาะ ค่อนข้างต่ำ และมี false positive ค่อนข้างสูงในโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น CEA สูงได้ในโรคปอดอักเสบ ลำไส้อักเสบ และสามารถขึ้นในมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้นอกจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ ส่วน CA19-9 สามารถขึ้นได้จากภาวะทางเดินน้ำดีอุดตัน เป็นต้น จึงไม่ถูกแนะนำให้ใช้ในการคัดกรองมะเร็ง เพราะนอกจากก่อให้เกิดความไม่สบายใจทั้งต่อแพทย์และผู้ป่วยแล้ว ยังทำให้ต้องส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโดยไม่จำเป็น

Table 2 American Cancer Society recommendations for early detection of cancer in average-risk, asymptomatic individuals

CANCER SITE	POPULATION	TEST OR PROCEDURE	FREQUENCY
Breast	Women age 40 and above	Mammography	Women with an average risk of breast cancer should undergo regular screening mammography starting at age 45 years. Women age 45 to 54 years should be screened annually. Women 55 years and older should transition to biennial screening or have the opportunity to continue screening annually. Women should continue screening mammography as long as their overall health is good and they have a life expectancy of 10 years or longer. The ACS does not recommend clinical breast examination for breast cancer screening among average-risk women at any age.
Cervix	Women, age 21–65 y	Pap test and HPV DNA test	Cervical cancer screening should begin at age 21 y. For women age 21–29 y, screening should be done every 3 y with conventional or liquid-based Pap tests. For women age 30–65 y, screening should be done every 5 y with both the HPV test and the Pap test (preferred), or every 3 y with the Pap test alone (acceptable). Women age >65 y who have had ≥3 consecutive negative Pap tests or ≥2 consecutive negative HPV and Pap tests within the last 10 y, with the most recent test occurring within the last 5 y, and women who have had a total hysterectomy should stop cervical cancer screening.
Colorectal	Men and women age ≥50 y	gFOBT, or FIT, or sDNA with a high sensitivity for cancer	Annual, starting at age 50 y.
		FSIG, or	Every 5 y, starting at age 50 y. FSIG can be performed alone, or consideration can be given to combining FSIG performed every 5 y with a highly sensitive guaiac-based FOBT or FIT performed annually.
		DCBE, or	Every 5 y, starting at age 50 y.
		Colonoscopy	Every 10 y, starting at age 50 y.
		CT colonography	Every 5 yr, starting at age 50 y.
Endometrial	Women, at menopause		At the time of menopause, women at average risk should be informed about the risks and symptoms of endometrial cancer and strongly encouraged to report any unexpected bleeding or spotting to their physicians.
Lung	Current or former smokers age 50–74 in good health with at least a 30 pack/year history	LDCT	Clinicians with access to high-volume, high-quality lung cancer screening and treatment centers should initiate a discussion about lung cancer screening with apparently healthy patients age 55–74 y who have at least a 30 pack-y smoking history, and who currently smoke or have quit within the past 15 y. A process of informed and shared decision-making with a clinician related to the potential benefits, limitations, and harms associated with screening for lung cancer with LDCT should occur before any decision is made to initiate lung cancer screening. Smoking cessation counseling remains a high priority for clinical attention in discussions with current smokers, who should be informed of their continuing risk of lung cancer. Screening should not be viewed as an alternative to smoking cessation.
Prostate	Men, age ≥50 y	DRE and PSA	Men who have at least a 10-y life expectancy should have an opportunity to make an informed decision with their health care provider about whether to be screened for prostate cancer, after receiving information about the potential benefits, risks, and uncertainties associated with prostate cancer screening. Prostate cancer screening should not occur without an informed decision-making process. Men at average risk should receive this information beginning at age 50 years. Men in higher risk groups should receive this information before age 50 years. Men should either receive this information directly from their health care providers or be referred to reliable and culturally appropriate sources. Patient decision aids are helpful in preparing men to make a decision whether to be tested.

Table 2 American Cancer Society recommendations for early detection of cancer in average-risk, asymptomatic individuals (cont.)

CANCER SITE	POPULATION	TEST OR PROCEDURE	FREQUENCY
Cancer-related checkup	Men and women age ≥ 20 y		On the occasion of a periodic health examination, the cancer-related checkup should include examination for cancers of the thyroid, testicles, ovaries, lymph nodes, oral cavity, and skin, as well as health counseling about tobacco, sun exposure, diet and nutrition, risk factors, sexual practices, and environmental and occupational exposures.

Table 3 Tumor marker of cancer

Marker	Cancer	Sensitivity	Specificity
PSA	Prostate	57-93%	55-68%
CEA	Colorectal	40-47%	90%
	Breast	45%	81%
	Recurrent disease	84%	100%
AFP	Hepatocellular	98%	65%
CA 19-9	Pancreatic	78-90%	95%
CA 27-29	Breast	62%	83%
CA 15-3	Breast	57%	87%

การตรวจชิ้นเนื้อ

1. Fine needle cytology
2. Core needle biopsy
3. Surgical open biopsy: incisional biopsy และ excisional biopsy



Fig. 6 FNA (left), Core needle biopsy (right)

การวินิจฉัย (cancer staging)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Union International Cancer Control (International Union Against Cancer, UICC)

3 components:

- Primary tumor (T)
- Nodal metastases (N)
- Distant metastases (M)

**Clinical staging (cTNM or TNM), Pathologic staging (pTNM), re-treatment (rTNM) or autopsy staging (aTNM).

การรักษา

การรักษาโรคมะเร็งมีหลายวิธีด้วยกัน เช่น การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา และการให้ยาทั้งเคมีบำบัด การใช้ยาตรงเป้าหมาย และวิธีการทางภูมิคุ้มกันมะเร็งวิทยา โดยแต่ละวิธีการรักษาจะมีบทบาทหน้าที่แตกต่างกันไป การรักษาแต่ละวิธีมีความเหมาะสมกับแต่ละระยะของตัวโรคดังนี้

1. Localized disease

หมายถึง ตัวโรคนั้นยังไม่แพร่กระจายไปตามระบบกระแสเลือดและอวัยวะต่าง ๆ มีรอยโรคเฉพาะบริเวณอวัยวะนั้น และต่อมน้ำเหลืองโดยรอบ การรักษาใน ระยะนี้ได้แก่

- การผ่าตัด
- การฉายรังสี การฝังแร่

2. Systemic disease

หมายถึง ระยะที่มีการแพร่กระจายของตัวโรคไปยังกระแสเลือดและระบบต่าง ๆ แล้ว การรักษาหลักที่มีบทบาทสำคัญในระยะนี้ได้แก่

- การให้เคมีบำบัด
- การให้ยาตรงเป้าหมาย (Targeted therapy)

การผ่าตัด

ถือเป็นวิธีการรักษาหลักที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษามะเร็ง เป็นการกำจัดเนื้อร้ายและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่บริเวณโดยรอบออก โดยมีหลักการคือ

1. การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก (primary tumor resection)

ปกติก้อนมะเร็งทั่วไปมักจะมีเซลล์มะเร็งลุกลามเนื้อเยื่อข้างเคียงบริเวณรอบก้อนมะเร็ง โดยอาจมีศัพท์เรียกต่างกันตามชนิดมะเร็ง เช่น peritumoral infiltration, intramural spreading เป็นต้น ดังนั้นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกที่คลำได้หรือเห็นด้วยตาเปล่าออกนั้นมักจะยังเหลือเซลล์มะเร็งอยู่ในเนื้อเยื่อโดยรอบ ส่งผลให้เกิดการกลับเป็นซ้ำบริเวณอวัยวะนั้น (local recurrence) ตามมาได้ หลักการคือต้องมีการผ่าตัดเพิ่มขอบเขตเอาเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบก้อนมะเร็งออกให้หมดพร้อมกับก้อนมะเร็งไปด้วย (adequate margin) เช่น rectal cancer ควรได้ margin 2 เซนติเมตร, well differentiated gastric cancer ควรได้ 3 เซนติเมตร, gastrointestinal stromal tumor (GIST) ควรได้ 2 เซนติเมตร เป็นต้น โดยตามปกติแล้วหากก้อนมะเร็งอยู่ใน soft tissue ก็มักต้องการ margin โดยรอบก้อน ส่วนในกรณี hollow viscus organ ที่ลักษณะเป็นท่อลอยอยู่ในช่องว่าง เช่น ช่องท้อง margin ที่ต้องการจึงมักเป็น proximal และ distal margin อย่างไรก็ตามในกรณีที่ก้อนมะเร็งมีการลุกลามเข้าอวัยวะหรือเนื้อเยื่อข้าง ก็ต้องมีการตัดชิ้นเนื้อหรืออวัยวะข้างเคียงโดยรอบไปพร้อมกัน (en bloc resection) เพื่อให้ได้ circumferential margin นำไปสู่การลดอัตราการแพร่กระจาย และการตายได้

นอกจากนี้ ในปัจจุบันยังมีวิธีการรักษาแบบผสมผสาน (multimodality) เพื่อช่วยลดขนาดก้อนมะเร็งก่อนการผ่าตัด ทำให้การผ่าตัดง่ายขึ้น เพิ่มโอกาสการได้ circumferential margin ได้ดีขึ้น และสามารถรักษาอวัยวะเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ เช่น การให้ preoperative concurrent chemoradiation ในมะเร็งลำไส้ตรง เพื่อให้ได้ circumferential margin อย่างน้อย 2 มิลลิเมตร, การให้ neoadjuvant chemotherapy ในมะเร็งเต้านม เป็นต้น

2. Adequate lymph node dissections

อย่างที่ทราบว่ามีมะเร็งส่วนใหญ่ โดยเฉพาะในกลุ่ม adenocarcinoma มักมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง ดังนั้น การผ่าตัดจึงจำเป็นต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองเหล่านี้ออกเพื่อที่จะสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งให้ออกไปจากร่างกายผู้ป่วยได้ทั้งหมด ทั้งนี้หากมีข้อบ่งชี้ว่ามะเร็งนั้นๆ ยังไม่มีการแพร่กระจายหรือมีโอกาสน้อยมากที่จะไปยังต่อมน้ำเหลืองก็สามารถ ละเว้นการทำ lymph node dissection ได้เพื่อลด morbidity

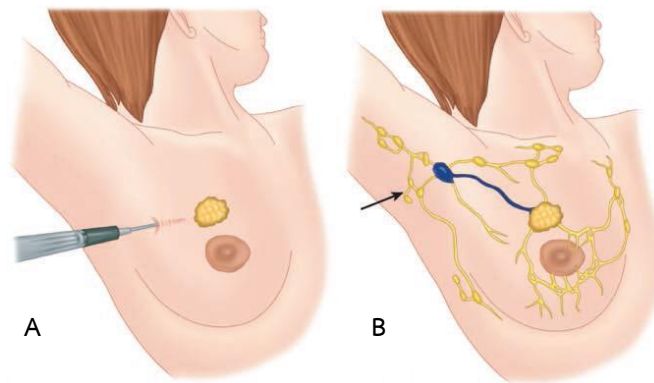


Fig. 7 Sentinel lymph node biopsy: Dye injection (A), Sentinel lymph node detected (B)

การทำ sentinel lymph node biopsy คือการนำต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกที่ได้รับน้ำเหลืองระบายออกมาจากก้อนมะเร็งไปตรวจ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหลีกเลี่ยงการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองตามมาตรฐานในการผ่าตัดมะเร็งชนิดนั้นๆ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น อันอาจทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง โดยถ้า Sentinel lymph node มาตรวจแล้ว ไม่พบเซลล์มะเร็ง ก็สามารถบอกได้ว่าเซลล์มะเร็งน่าจะยังไม่แพร่กระจายออก จากก้อนมะเร็งนั้นไปยังต่อมน้ำเหลืองต่อมอื่น ๆ ด้วย

ในการผ่าตัดสามารถจำแนกคุณภาพของการผ่าตัดเป็น

- R0 resection คือการที่สามารถเอามะเร็งและต่อมน้ำเหลืองออกได้หมด ทั้ง gross และ microscopic lesion
- R1 resection คือการที่สามารถเอา gross lesion ที่เห็นได้ด้วยตาออก หมด แต่ยังคงเหลือ microscopic lesion อยู่ในร่างกายผู้ป่วย เช่นกรณีที่ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาว่า not free margin
- R2 resection คือการที่เข้าไปผ่าตัดแล้วหลงเหลือ gross lesion ให้เห็น หลังการผ่าตัด ซึ่งมักเกิดในกรณีที่มีความผิดพลาดในการประเมินก่อนการผ่าตัด ว่าลุกลามน้อยกว่าลักษณะที่พบในขณะผ่าตัด หรือการตั้งใจทำ palliative resection เพื่อลดอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

Adjuvant therapy

หมายถึงการรักษาเสริม เป็นตัวช่วยลดการกลับมาเป็นซ้ำและลดการแพร่กระจายหลังการผ่าตัด

1. การฉายรังสี (radiation)

เป็นการใช้รังสีพลังงานสูงจากอนุภาคเช่น electron หรือ proton เข้าไป ทำลาย microscopic lesion ที่อยู่ในบริเวณที่ผ่าตัด โดยหลักแล้วมีหน้าที่ใน การช่วยลดการกลับเป็นซ้ำในบริเวณที่ทำการผ่าตัด (local control) โดยเฉพาะ ในกลุ่ม R1 resection ในปัจจุบันได้มีการให้เคมีบำบัดควบคู่ไปกับการฉายรังสี เพื่อเพิ่มการออกฤทธิ์ (concurrent chemoradiation) โดยมีทั้งการให้เคมีบำบัดทั้งก่อน หลัง และขณะฉายรังสี

2. การให้เคมีบำบัด (chemotherapy)

เป็นการให้สารเคมีเพื่อเข้าไปฆ่าเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่ในร่างกาย โดยเฉพาะที่อยู่ในกระแสเลือด ทำให้สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและการแพร่กระจาย ไปตามอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายได้

3. การให้ฮอร์โมนบำบัด (hormonal therapy)

CELL CYCLE NON SPECIFIC AGENTS (CCNSA)
 ■ ALKYLATING AGENTS ■ CYTOTOXIC ANTIBIOTICS ■ PLATINUM COMPOUNDS ■ NATURAL PRODUCTS

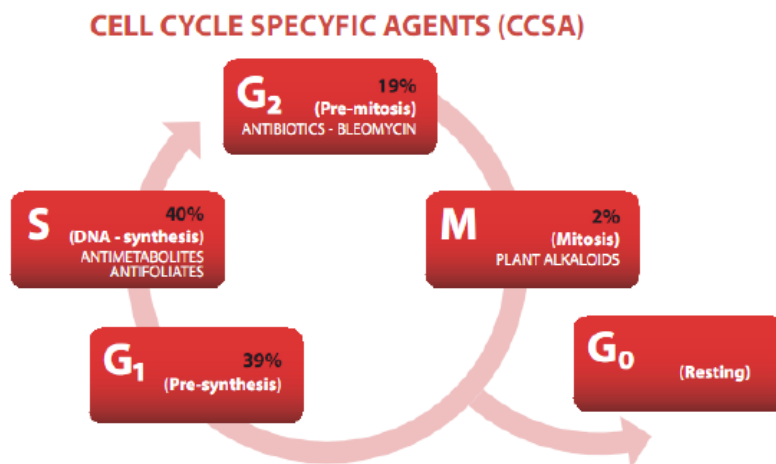


Fig. 8 Cell cycle for non-specific agent

มะเร็งบางชนิดมีฮอร์โมนเป็นปัจจัยสำคัญในการกระตุ้นการเจริญเติบโต และแพร่กระจาย เช่น มะเร็งเต้านม ในกลุ่ม hormone responsive, ต่อมาลูกหมาก ดังนั้นการให้ยาเพื่อยับยั้งการสร้างฮอร์โมนหรือยาที่เข้าไปแย่งจับ hormonal receptor จึงช่วยลดการเติบโตของเซลล์มะเร็งและลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำได้ตลอด

4. การรักษาทางภูมิคุ้มกันวิทยา (immunotherapy)

เป็นวิธีการที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้เข้าไปทำลายเซลล์ มะเร็งด้วยตัวเอง

5. การรักษาแบบตรงเป้าหมาย (targeted therapy)

เซลล์มะเร็งมักจะมีกลไกการกระตุ้นการเจริญเติบโตและแบ่งตัวที่ต่างจาก เซลล์ปกติ การรักษาวิธีนี้เป็นการให้ยาที่มีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งกลไกนั้นเพื่อลดการแบ่งตัวและการมีชีวิตของเซลล์มะเร็งนั้นได้ เช่น anti HER-2 ใน breast cancer, tyrosine kinase inhibitor ใน gastrointestinal stromal tumor, anti-vascular endothelial growth factor ใน colorectal cancer เป็นต้น

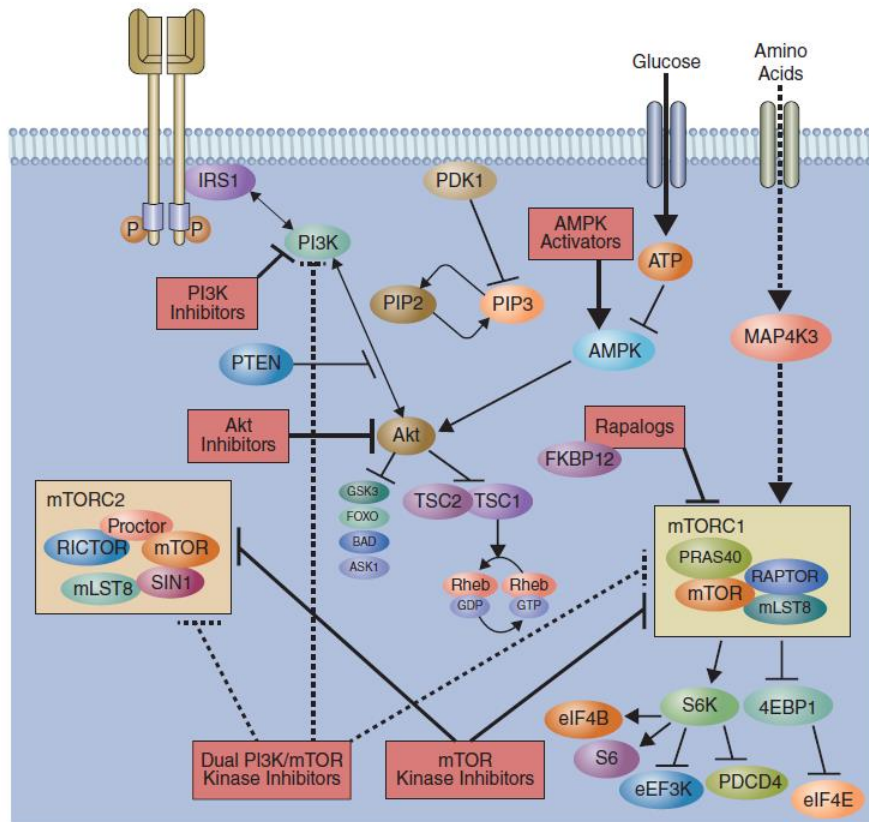


Fig. 9 Targeting P13K/Akt/mTOR signaling. This central pathway is altered in many tumor types and is being pursued as a therapeutic target through development of numerous pathway inhibitors targeting P13K, Akt, mTOR, and dual inhibitors as well as several upstream and downstream regulators

Neoadjuvant therapy

เป็นการเอา adjuvant treatment ที่ใช้หลังผ่าตัดมาให้ก่อนผ่าตัด โดยประโยชน์หลักของการให้การรักษาแบบนี้คือ เพื่อลดขนาดของมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองบริเวณโดยรอบ (downstaging) ทำให้สามารถเปลี่ยนจาก unresectable หรือ borderline resectable ให้สามารถกลับมาทำการผ่าตัดได้ เพิ่มโอกาสที่จะได้ R0 resection นอกจากนี้ในปัจจุบันยังนิยมนำมาใช้เพื่อลดการตัดอวัยวะ (preserve organ) เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว การให้ neoadjuvant therapy ยังมีข้อดีอื่นอีกหลายประการคือ

1. การได้ตรวจสอบการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (chemoresponsive)
2. ช่วยในการกำจัด circulating tumor cell ซึ่งถือเป็นตัวการสำคัญในการแพร่กระจายตั้งแต่ก่อนผ่าตัด (early eradicate micrometastasis) ในบางกรณีการรอให้ systemic treatment หลังการผ่าตัดอาจจะเข้าเกินไป โดยเฉพาะในกลุ่มที่ต้องผ่าตัดใหญ่ ซึ่งอาจจะฟื้นตัวได้ช้าหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดค่อนข้างสูง ซึ่งบางครั้ง เมื่อฟื้นตัวดีพอจะรับการรักษาต่ออาจต้องใช้เวลานานเป็นหลักเดือนและมีการกลับซ้ำของมะเร็งตั้งแต่ก่อนที่ได้รับ adjuvant therapy ได้
3. การที่เซลล์มะเร็งมีการตอบสนองดีมากจากการรักษาจนถูกทำลายหมดตั้งแต่ก่อนผ่าตัด (complete pathological response) เป็นตัวบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดีเช่นในมะเร็งเต้านม

อย่างไรก็ตาม การให้ neoadjuvant therapy ก็มีข้อพึงระวังที่อาจก่อผลเสีย ดังนี้

1. ผู้ป่วยอาจทรุดโทรมและมีภาวะทุพโภชนาการซึ่งเป็นผลข้างเคียง ของการรักษาก่อนผ่าตัด ทำให้เมื่อมาผ่าตัดมี โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง หรือ บางกรณีอาจทรุดโทรมจากการรักษาจนไม่สามารถผ่าตัดได้และกลายเป็นการ รักษาแบบประคับประคองแทน
2. โรคมะเร็งมีโอกาสที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ ทำให้กลุ่ม borderline resectable กลายเป็นผ่าตัดไม่ได้ (unresectable)
3. ในบางกรณีที่ตอบสนองต่อการรักษาดีมากจนก้อนมะเร็งหายไป ทำให้ไม่สามารถระบุตำแหน่งที่จะตัดได้ชัดเจน บางครั้งอาจต้องทำการผ่าตัดที่ใหญ่กว่าก่อนได้รับการรักษาแทนเพื่อให้ครอบคลุมส่วนที่เป็นออกไปทั้งหมด เช่น เปลี่ยนจาก wedge resection เป็น Segmentectomy แทนในเนื้องอกในตับหรือต้องทำ mastectomy แทนการ wide local excision ในมะเร็งเต้านม เป็นต้น
4. ในบางครั้งการตอบสนองต่อการรักษาอาจทำให้เกิด tumor necrosis ซึ่งก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนที่อันตรายต่อชีวิต ตามมาได้ เช่น เลือดออกในก้อนหรือ แตกทะลุในกลุ่มมะเร็งในทางเดินอาหาร ซึ่งพบได้บ่อยใน gastrointestinal lymphoma และในบางกรณีของ adenocarcinoma เมื่อเกิดแล้วอาจต้องทำการ ผ่าตัดฉุกเฉินซึ่งมีโอกาสเกิด ภาวะแทรกซ้อนได้สูงเพราะ healing process และ immune system ไม่ดีจากการได้รับเคมีบำบัด