

มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติระดับโมเลกุลของเซลล์ร่างกาย และมีขบวนการหรือขั้นตอนในการเกิดโรคหลายขั้นตอนกว่าที่เซลล์ร่างกายปกติจะกลายไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ เรียกว่า multistep carcinogenesis ซึ่งจากการทดลองชักนำให้เกิดมะเร็งโดยสารเคมีในสัตว์ทดลองพบว่า ขั้นตอนต่างๆในการเกิดมะเร็งมีดังนี้

1. Tumor initiation เป็นขั้นตอนแรกที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรม (gene) ในเซลล์ร่างกายอย่างถาวร โดยถูกชักนำโดยปัจจัยทางกายภาพภายนอก เช่น สารเคมี การติดเชื้อไวรัส รังสีเป็นต้น สิ่งเหล่านี้ไปมีผลทำให้เซลล์ร่างกายมีความผิดปกติในระดับโมเลกุลโดยอาจไปกระตุ้นยีนก่อมะเร็ง (oncogene) หรือยับยั้งการทำงานของยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) ทำให้เซลล์นั้นมีความผิดปกติในการเจริญเติบโตและแบ่งตัว

2. Tumor promotion step ในระยะนี้เซลล์ที่มีความผิดปกติในระดับโมเลกุลมีการเพิ่มการเจริญเติบโตและแบ่งตัว เมื่อมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มากขึ้นจะทำให้โครโมโซมและยีนที่มีความผิดปกติในระยะแรกมีความผิดปกติมากขึ้นเรื่อยๆ เรียกว่ามี genetic instability มากขึ้น จนมีความผิดปกติทางพันธุกรรมมากถึงระดับหนึ่งเซลล์นั้นก็เข้าสู่ระยะที่ 3

3. Conversion step มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างจากเซลล์ธรรมดากลายเป็นเซลล์ระยะก่อนมะเร็ง (pre-malignant lesions) และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

4. Tumor progression เริ่มมีการแสดงคุณลักษณะของการเป็นเซลล์มะเร็ง คือมีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงและแพร่กระจายไปยังที่อื่นๆในร่างกาย (metastasis)

ความผิดปกติในระดับโมเลกุลของการเกิดมะเร็งนั้นได้หลายแบบ ตั้งแต่มีการเพิ่มหรือลดจำนวนของชุดของโครโมโซม การแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมระหว่างคู่ (translocation) การสูญเสียชิ้นส่วนของโครโมโซม (deletion) ความผิดปกติจากการผ่าเหล่าเฉพาะจุด (point mutation) ของยีนที่มีการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ ซึ่งยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งมี 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. ยีนก่อมะเร็ง (oncogene) คือยีนที่เมื่อเกิดความผิดปกติจะทำให้ยีนที่มากขึ้นและจะทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงไปกลายเป็นเซลล์มะเร็ง โดยเริ่มแรกเกิดจากยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตแบบปกติของร่างกาย (proto-oncogene)

2. ยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) ในสภาวะปกติยีนต้านมะเร็งจะทำหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์ หากยีนนี้มีความผิดปกติจะทำให้เกิดมะเร็งได้

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่ามะเร็งนั้นเกิดจากเซลล์ปกติของร่างกายที่เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมระดับโมเลกุลสะสมมากขึ้นเรื่อยๆ และมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์จากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์ระยะก่อนมะเร็ง และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด มะเร็งที่เป็นแบบจำลองที่ทำให้เราสามารถเห็นภาพการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางรูปร่างของเซลล์ที่ดีที่สุดคือ ขบวนการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ที่ทราบขั้นตอนของความผิดปกติระดับโมเลกุลที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ธรรมดา (normal colon epithelium) กลายเป็นก้อนเนื้ออกในในระยะก่อนมะเร็ง (adenoma) จนไปเป็นมะเร็งในที่สุด

คุณลักษณะที่สำคัญของเซลล์มะเร็ง

1. Proliferation เซลล์มะเร็งมีความสามารถในการแบ่งตัวที่อยู่นอกเหนือความควบคุมของร่างกาย เรียกว่า autonomy การเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งไม่ได้รวดเร็วเท่ากับเซลล์ร่างกายปกติที่เป็นเซลล์ที่แบ่งตัวได้ เช่น เยื่อบุลำไส้ ไชกระดูก ในความเป็นจริงรอบในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่เรียกว่า cell cycle ของเซลล์มะเร็งนั้นใช้เวลานานกว่าเซลล์ธรรมดาประมาณ 3-4 เท่า แต่ที่มะเร็งเป็นก้อนขึ้นมาได้รวดเร็วขึ้นเป็นเพราะมีเซลล์ที่มีความสามารถที่จะเข้าสู่ cell cycle ได้ตลอดเวลาทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์มากขึ้นเรื่อยๆ เรียกว่ามี high growth fraction

2. Loss of differentiation คือคงสภาพความเป็นเซลล์ตัวอ่อนที่คงคุณสมบัติและความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ตลอดเวลา ไม่สามารถที่จะเจริญเติบโตเป็นเซลล์ตัวแก่หรือเป็นเซลล์เป้าหมายได้

3. Invasion and metastasis คุณสมบัติอันนี้ใช้ในการจำแนกระหว่างเนื้องอกชนิดธรรมดา กับเนื้องอกชนิดร้ายหรือมะเร็ง เพราะการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงหรือการแพร่กระจายอวัยวะอื่นซึ่งไกลออกไป เช่น ต่อมน้ำเหลือง ตับ ปอด เป็นคุณสมบัติจำเพาะที่พบเฉพาะในมะเร็งเท่านั้น

อาการและอาการแสดงที่เกิดจากโรคมะเร็ง

ขึ้นอยู่กับว่าเป็นมะเร็งในตำแหน่งใดของร่างกายและขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็ง โดยทั่วไปสามารถแบ่งอาการและอาการแสดงของมะเร็งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

1. อาการและอาการแสดงเฉพาะที่ตรงอวัยวะที่เกิดมะเร็ง เช่น มะเร็งปอด ก็จะมีอาการไอ เจ็บหน้าอก หายใจไม่สะดวก มะเร็งตับมีอาการจุกเสียดแน่นใต้ชายโครงขวา ตัวเหลืองตาเหลือง มะเร็งของสมองมีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน ชัก อ่อนแรง เดินเซ มะเร็งปากมดลูกมีเลือดออกผิดปกติทางปากช่องคลอดเป็นต้น

2. อาการและอาการแสดงที่เกิดจากมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่อวัยวะเริ่มต้น เนื่องจากมะเร็งสามารถที่จะแพร่กระจายไปได้ 3 ทางใหญ่ๆ คือ ทางหลอดเลือด ทางหลอดน้ำเหลือง และแพร่กระจายไปตาม coelomic space เช่น ช่องท้อง ช่องเยื่อหุ้มปอด มะเร็งที่ขอบแพร่กระจายไปตามหลอดเลือด เช่น มะเร็งไต มะเร็งเนื้อเยื่อ (sarcoma) เซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปทางนี้จะไปติดอยู่กับอวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก คือ ที่ตับ และที่ปอด มะเร็งที่แพร่กระจายไปตามหลอดน้ำเหลือง อาจจะทำให้มีต่อมน้ำเหลืองในร่างกายโต มะเร็งที่แพร่กระจายทาง coelomic space เช่น มะเร็งรังไข่ จะทำให้มีอาการน้ำคั่งในช่องท้อง ท้องโตขึ้น เป็นต้น

3. อาการและอาการแสดงของระบบอื่นที่ไม่ใช่อวัยวะเริ่มต้น และไม่ใช่อวัยวะที่เกิดจากการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งโดยตรง แต่เกิดอาการขึ้นมาได้เนื่องจากเซลล์มะเร็งผลิตสารที่เรียกว่า antibody ไปทำปฏิกิริยากับ antigen ที่เป็นเซลล์ร่างกาย และทำให้เกิดพยาธิสภาพได้ เช่น ภาวะ Lambert-Eaton syndrome ที่เป็นภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อชนิดหนึ่ง มักเกิดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก เกิดเนื่องจากมะเร็งกระตุ้นให้มีการสร้าง antibody ต่อ receptor ที่อยู่บนบริเวณ post synaptic ของเซลล์ประสาท ทำให้ไม่สามารถส่งผ่านกระแสประสาทได้ หรืออาการและอาการแสดงที่เกิดจากมะเร็งผลิตฮอร์โมนออกมาโดยตรง เช่น ภาวะ Cushing's syndrome จากการหลั่งฮอร์โมน ACTH มากผิดปกติที่พบในผู้ป่วยมะเร็งชนิดคาร์ซินอยด์ อาการและอาการแสดงกลุ่มที่ 3 นี้ มีชื่อเรียกเฉพาะว่า paraneoplastic syndrome

อาการเตือน 7 ประการที่ควรระวัง

เพราะเป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยว่าเกิดจากมะเร็ง คือ

1. Change in bowel and bladder habits คือการเปลี่ยนแปลงของระบบขับถ่าย เช่น ท้องผูกสลับท้องเสียและอาการเปลี่ยนแปลงทางระบบปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะยาก ปัสสาวะไม่สุด เป็นต้น
2. A sore that does not heal แผลที่เป็นเรื้อรังไม่ยอมหาย
3. Unusual bleeding or discharge เลือดหรือสารคัดหลั่งที่ออกผิดปกติตามทวารต่างๆของร่างกาย เช่น เลือดกำเดา เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ถ่ายหรือปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น
4. Thickening of lump in breast or elsewhere คือคลำได้ก้อนผิดปกติที่บริเวณเต้านม หรือที่อวัยวะอื่นๆในร่างกาย
5. Indigestion or difficulty in swallowing เกิดอาการอาหารไม่ย่อย จุกเสียดท้อง หรือกลืนลำบาก
6. Obvious change in wart or mole การเปลี่ยนแปลงของขนาด รูปร่าง ขอบเขต ของไฝหรือปานที่เคยมียในร่างกาย
7. Nagging cough or hoarseness ไอเรื้อรัง เสียงแหบ

ขั้นตอนและแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง

1. ขั้นตอนในการวินิจฉัย เป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญมากที่สุด เพราะถ้าการวินิจฉัยไม่ถูกต้องตั้งแต่แรกจะทำให้เกิดผลเสียกับผู้ป่วยอย่างรุนแรง ขบวนการในขั้นตอนนี้ประกอบด้วย

1.1 วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง เนื่องจากการแสดงของโรคมะเร็งไม่ใช่อาการที่จำเพาะและสามารถที่จะพบได้ในภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่โรคมะเร็งดังนั้นการวินิจฉัยมะเร็งจึงจำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อตรงจุดที่เป็นโรคมารวทางพยาธิวิทยา ยืนยันว่าเป็นมะเร็ง (histopathologic diagnosis) ไม่สามารถที่ใช้การวินิจฉัยวิธีอื่น เช่น ใช้เฉพาะลักษณะทางรังสีวิทยา หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นได้ ยกเว้นโรคมะเร็ง 2 ชนิดที่อาจวินิจฉัยได้โดยไม่ต้องได้ชิ้นเนื้อมายืนยัน คือ โรคมะเร็งตับปฐมภูมิ (hepatocellular carcinoma) ในบริเวณที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูง เช่น ในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และไต้หวัน ที่สามารถใช้ลักษณะทางรังสีคือการพบก้อนในตับ ร่วมกับการตรวจพบค่า alpha-fetoprotein ที่สูงมากกว่า 500 U/ml และโรคมะเร็งชนิด primary extragonadal germ cell ที่เราสามารถใช้อัตลักษณ์ทางคลินิก คือ ผู้ชายอายุระหว่าง 35-50 ปี และมาพบแพทย์ด้วยเรื่องก้อนบริเวณอวัยวะที่อยู่กึ่งกลางของร่างกาย เช่น ช่องอก ช่องท้อง และตรวจพบว่ามียกระดับของ tumor markers คือ beta-hCG และ/หรือ alpha-fetoprotein ขึ้นสูงมากก็สามารถให้การวินิจฉัยได้

1.1.1 Histopathologic diagnosis มีวิธีการหลายอย่างที่ใช้เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมายืนยันทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็ง

a) Surgical biopsy or Excisional biopsy คือการตัดชิ้นเนื้อส่วนหนึ่งส่วนใด หรือตัดออกมาทั้งหมดของบริเวณที่สงสัย เป็นวิธีการที่เชื่อถือได้มากที่สุดเพราะได้ชิ้นเนื้อมากพอที่พยาธิแพทย์จะวินิจฉัยและทำการตรวจเพิ่มเติมได้ในกรณีที่การดูทางจุลทรรศน์อย่างเดียวมีความไม่แน่ใจ แต่มีข้อเสีย คือ ต้องอาศัยผู้ที่มีความชำนาญเฉพาะด้าน และชิ้นเนื้อในบางที่อาจจะอยู่ในบริเวณที่การผ่าตัดเล็กทำไม่ได้ อาจต้องผ่าตัดใหญ่ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงจากการผ่าตัด แต่มีข้อดีตรงที่การทำการตัดออกมาทั้งก้อน (excisional biopsy) ในบางโรคสามารถใช้เป็นวิธีการรักษามะเร็งนั้นให้หายขาดได้โดยตรง

b) FNA (fine needle aspiration) คือการเจาะดูดชิ้นเนื้อมาตรวจ ทำได้โดยใช้เข็มเบอร์ไม่ใหญ่มากนักเจาะเข้าไปในบริเวณที่ต้องการและดูดเอาเซลล์ในบริเวณนั้นมาตรวจทางเซลล์วิทยา ข้อดีคือ วิธีการทำไม่ยุ่งยากมากนัก

คนไข้เจ็บน้อยเพราะไม่ต้องผ่าตัด แต่มีข้อเสียคือต้องมีพยาธิแพทย์ผู้ที่มีความชำนาญทางอ่านเซลล์โดยตรงจึงจะ
ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องเชื่อถือได้ และในบางที่การเจาะดูดก็ไม่สามารถทำได้โดยง่ายและอาจมีอันตรายข้างเคียง
เกิดขึ้นได้ เช่น เกิดลมคั่งในช่องอกในกรณีเจาะดูดก้อนเนื้อที่อยู่ในปอดเป็นต้น และเซลล์หรือชิ้นเนื้อที่ได้มีขนาดเล็ก
มาก จึงไม่ค่อยมีเซลล์หรือชิ้นเนื้อเหลือพอที่จะไปทำการตรวจพิเศษเพิ่มเติมได้ ทำให้บางที่ผู้ป่วยต้องได้รับการ
เจาะหลายครั้ง

1.1.2 Tumor markers เป็นสารที่ผลิตออกมาจากเซลล์มะเร็งสามารถตรวจพบได้ในกระแสโลหิต ดังนั้น
ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งบางชนิดที่มีการผลิตสารเหล่านี้ ถ้าเราเจาะตรวจจะพบว่ามีความผิดปกติได้ แต่อย่างไรก็ดี
serum tumor markers นี้ไม่สามารถจะมาใช้แทนที่ลักษณะทางพยาธิวิทยาในการวินิจฉัยได้ เพราะบางที่เซลล์
ปกติธรรมดาของร่างกาย หรือภาวะที่ไม่ใช่มะเร็งก็อาจจะมีค่าสารเคมีนี้สูงได้ คือมันไม่จำเพาะกับมะเร็งเท่านั้น
และไม่สามารถใช้ในการตรวจคัดกรองได้ เพราะโดยมากค่าของ tumor markers จะสัมพันธ์กับระยะของโรค
ดังนั้นรอยโรคที่เป็นระยะแรกค่าเหล่านี้จึงไม่สูง แต่จะมีประโยชน์ในกรณีที่เรารู้การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิด
นั้นๆเรียบร้อยแล้ว และเราใช้ tumor markers ในการช่วยการพยากรณ์โรค ในการติดตามการรักษา และการ
ติดตามว่าโรคนี้อาจกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ในรายที่เราสามารถรักษามะเร็งให้หายขาดได้

1.1.3 Oncologic imaging คือการใช้วิธีการทางรังสีวิทยาหลายๆชนิด มาช่วยประกอบการวินิจฉัย เช่น
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ CT scan (Computerize tomography) หรือMRI (Magnetic rasonance imaging)
วิธีการทางรังสีนี้โดยมากมีประโยชน์ในเรื่องการบอกระยะของโรค บอกขอบเขตและการกระจายของโรค แต่
ไม่สามารถนำมาใช้เป็นวิธีการอย่างเดียวในการวินิจฉัยโรคได้

1.2 การตรวจระยะของโรค (staging classification) เป็นขั้นตอนหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิด
ใดเรียบร้อยแล้ว ขั้นตอนนี้ประกอบด้วยการดูขอบเขตของรอยโรคตรงบริเวณนั้นอย่างละเอียดโดยวิธีการทางรังสี
หรืออาจเป็นการผ่าตัดเข้าไปดูโดยตรง และตรวจดูอวัยวะอื่นที่ห่างไกลออกไป แต่เราทราบว่าเป็นอวัยวะที่มะเร็ง
ชนิดนั้นชอบแพร่กระจายไป ประโยชน์ของการดูรอยโรค คือ

1. ช่วยในการตัดสินใจวางแผนการรักษา
2. มีประโยชน์ในการช่วยพยากรณ์โรค (prognosis)

วิธีการที่ใช้เป็นมาตรฐานในการตรวจระยะของโรค คือ ระบบ TNM system ซึ่งจะแบ่งแยกการตรวจย่อย
ออกเป็น 3 แบบตาม anatomy คือ T สำหรับ primary tumor คือการบ่งบอกโรคตรงตำแหน่งนั้น N สำหรับ
regional lymph node คือการตรวจดูการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และ M สำหรับ metastasis คือการ
ตรวจดูว่ามีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่อยู่ห่างไกลออกไปจากตำแหน่งแรกของเนื้องอก และในแต่ละอย่างยัง
แบ่งย่อยลงไปตามการลุกลามและขอบเขตของรอยโรค เช่น T stage ถูกแบ่งย่อยออกเป็น T_1, T_2, T_3 และ T_4 N
stage ถูกแบ่งย่อยออกเป็น N_0, N_1, N_2, N_3 และ M stage แบ่งออกเป็น M_0 และ M_1

T categories สิ่งสำคัญที่ใช้บ่งบอกรอยโรคตรงตำแหน่งแรก (primary tumor) มี 3 ประการ คือ ความ
ลึกของมะเร็ง (depth of invasion) ขอบเขตของการแพร่กระจายด้านผิว (superficial spread) และขนาดของ
ก้อนมะเร็ง (size)

N categories ถูกแบ่งย่อยออกไปตามระบบการถ่ายเทของหลอดน้ำเหลือง ขนาดของต่อมน้ำเหลือง
จำนวนและการยึดติดกับเนื้อเยื่อข้างได้

M categories มักจะถูกแบ่งย่อยออกไปแค่มี (M_1) หรือไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะที่ห่างไกล
ออกไป (M_0)

การตรวจระยะของโรคแบ่งออกได้เป็น 3 แบบใหญ่ๆตามวิธีการที่ใช้ คือ

1.2.1 Clinical staging system โดยจะอาศัยรายละเอียดจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการตรวจทางรังสีวิทยาเท่านั้น ดังนั้นการบอกระยะของรอยโรคด้วยวิธีนี้จึงเชื่อถือไม่ได้ 100% ในความเป็นจริงมะเร็งอาจมีระยะในการแพร่กระจายน้อยกว่าหรือมากกว่าก็ได้

1.2.2 Surgical staging system อาศัยข้อมูลที่ได้จากการดูรอยโรคโดยตรงจากการผ่าตัด วิธีการบอกระยะของโรคโดยวิธีนี้ใช้กับมะเร็งที่อยู่ในบริเวณที่ไม่สามารถใช้ข้อมูลจากการตรวจร่างกายธรรมดา เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งไต เป็นต้น

1.2.3 Pathologic staging system อาศัยข้อมูลจากชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัด และนำมาตรวจดูโดยละเอียด ถึงความลึก ขนาด และการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง วิธีการนี้สามารถบอกระยะของโรคได้แน่นอนที่สุด

2. การวางแผนการรักษา โดยมากหลังขั้นตอนการดูระยะของโรคแล้ว เราสามารถแบ่งโรคมะเร็งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. Localized disease คือโรคที่จำกัดอยู่เฉพาะที่ ดังนั้นวิธีการที่เป็นวิธีหลักในการรักษา คือ การรักษาเฉพาะที่ (local therapy) ซึ่งประกอบไปด้วย 2 วิธีหลักๆ คือ การผ่าตัด (surgery) และการฉายรังสีเฉพาะที่ (radiotherapy) แต่อย่างไรก็ตามในมะเร็งบางชนิดที่มีลักษณะเป็น systemic disease คือมักจะมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นในร่างกายตั้งแต่ระยะแรกๆ แต่เราไม่สามารถตรวจพบได้จากการวินิจฉัยทางรังสีธรรมดา ซึ่งต้องมีรอยโรคอย่างน้อย 1 เซนติเมตร หรือมีตั้งแต่ 10⁹ เซลล์เป็นต้นไป และสามารถก่อให้เกิดปัญหาในภายหลัง คือทำให้มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งอาจจะเป็นการกลับมาของโรคตรงบริเวณเดิม (local recurrence) หรือกลับมาเป็นในบริเวณอื่นและมีการแพร่กระจายได้ (distant metastasis) มะเร็งที่มีลักษณะเช่นนี้คือ มะเร็งเต้านม ซึ่งพบว่าหากให้การรักษาทตามหลัง local treatment ด้วยยาเคมีบำบัดหรือการรักษาด้วยฮอร์โมน จะสามารถชะลอการกลับเป็นซ้ำของโรค (prolong disease free survival) ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (decrease recurrence rate) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้

2. Locally advanced disease คือตัวโรคยังจำกัดอยู่เฉพาะที่และยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น แต่ขนาดของรอยโรคเป็นมาก เช่นมีขนาดใหญ่มาก มีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง เป็นต้น รอยโรคในระยะนี้ ถ้าใช้การรักษาโดยวิธี local treatment อย่างเดียว มักจะไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งออกไปได้หมด หรืออาจจะต้องผ่าตัดใหญ่ และตัดอวัยวะต่างๆไปมากจนเสียรูปทรง เสียหน้าที่ของอวัยวะนั้น หรือเสียอวัยวะนั้นไปเลย และเนื่องจากไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งออกไปได้หมด เซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่ก็จะค่อยๆเติบโตและแบ่งตัวในที่สุดก็มีการกลับเป็นซ้ำของโรคและเสียชีวิตจากมะเร็งในที่สุด ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีหลักการของการนำเอายาเคมีบำบัดมาใช้ก่อนในระยะแรก (neoadjuvant chemotherapy) เพื่อลดขนาดของรอยโรค กำจัดเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายไปที่อื่นก่อนแล้วค่อยตามด้วยการผ่าตัด พบว่าในโรคมะเร็งหลายๆชนิด การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถช่วยลดการสูญเสียอวัยวะหรือรูปทรงของอวัยวะ และสามารถเพิ่มอัตราการหายขาดของมะเร็ง เพิ่มระยะปลอดโรค ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งได้

3. Metastatic diseases คือมีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นแล้ว เมื่อโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปแล้วมีน้อยมากที่จะสามารถรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการรักษาผู้ป่วยระยะนี้ คือ การประคับประคองให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด ลดความทุกข์ทรมาน และในบางชนิดของมะเร็งที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดค่อนข้างดี การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะช่วยยืดชีวิตของผู้ป่วยได้

จะเห็นได้ว่ามีวิธีการรักษาหลายประการที่นำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ขึ้นอยู่กับจุดประสงค์ในการรักษา ชนิดของมะเร็ง ระยะของโรค และสภาพของผู้ป่วยขณะนั้นๆ และในบางโรคก็ต้องการรักษาหลายๆวิธีร่วมกัน เพื่อให้ได้ผลของการรักษาที่ดีที่สุด วิธีการรักษาโรคมะเร็ง มี 3 วิธีการใหญ่ๆ ดังต่อไปนี้

- 1.การรักษาด้วยการผ่าตัด (surgery)
- 2.การรักษาด้วยวิธีรังสีรักษา (radiotherapy)
- 3.การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy)

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgery)

บทบาทของการผ่าตัดในโรคมะเร็ง

1. เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง (prevention of cancer) มีโรคหรือภาวะบางอย่างที่ถ้าปล่อยทิ้งไว้จะก่อให้เกิดมะเร็งตามมาในอนาคตได้ การผ่าตัดกำจัดภาวะนั้นไปจะสามารถช่วยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งได้ โรคหรือภาวะที่กล่าวถึงแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การผ่าตัดที่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งได้

โรคหรือภาวะผิดปกติ	โรคมะเร็งที่อาจเกิดขึ้นได้	การผ่าตัดที่ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็ง
Cryptorchidism	Testicular cancer	Orchiopexy
Polyposis coli	Colon cancer	Colectomy
Familial colon cancer	Colon cancer	Colectomy
Ulcerative colitis	Colon cancer	Colectomy
Familial breast cancer	Breast cancer	Mastectomy
Familial ovarian cancer	Ovarian cancer	Oophorectomy

2. เพื่อเป็นการรักษาโรค (treatment of cancer) การผ่าตัดสามารถรักษาโรคมะเร็งให้หายขาดได้ โดยเฉพาะในระยะเริ่มต้นที่ก้อนมะเร็งยังอยู่เฉพาะตรงบริเวณอวัยวะเริ่มแรก และเป็นวิธีการรักษาที่มีความสำคัญมากที่สุดในระยะนี้ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อคนไข้มาพบแพทย์และตรวจพบว่าอยู่ในระยะนี้ ร้อยละ 70 จะมีการแพร่กระจายไปนอกอวัยวะแล้วแต่ไม่สามารถตรวจพบได้ เรียกว่า micrometastasis ดังนั้นการรักษามะเร็งในปัจจุบันจึงมีคำว่า adjuvant treatment ซึ่งหมายความว่า การรักษาด้วยวิธีอื่นเสริมหลังการผ่าตัด ซึ่งอาจจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy) การฉายรังสีรักษา (adjuvant radiotherapy) เพื่อเพิ่มอัตราการหายขาด

บทบาทใหญ่ของการผ่าตัดในการรักษาโรคมะเร็งมี 7 ประการดังต่อไปนี้

1. *Definitive surgical treatment* คือการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่มีอยู่และต่อมน้ำเหลืองที่มีการถ่ายเทน้ำเหลืองจากก้อนมะเร็งออกให้หมด จุดประสงค์เพื่อการรักษาให้หายขาด
2. *Appropriate local therapy* ให้การรักษาด้วยการผ่าตัดเพื่อจะควบคุมก้อนเนื้ออกบริเวณนั้น และให้ได้สมดุลกันระหว่างผลของการควบคุมเนื้ออกและผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับจากการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

3. *Reduce tumor bulk or Cytoreductive surgery* คือลดขนาดของก้อนเนื้องอกลงบ้างโดยการผ่าตัดเอาบางส่วน ของก้อนเนื้องอกออกไป จุดประสงค์คือ เพื่อให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ผลดีขึ้น และการลดจำนวน เซลล์มะเร็งลงทำให้ลดโอกาสของการดื้อยาของเซลล์มะเร็งลงด้วย นอกจากนี้ในบางกรณีหลังการให้ยาเคมี บำบัดแล้วยังมีโรคบางส่วนเหลืออยู่ เราอาจใช้วิธีการผ่าตัดเอาส่วนที่หลงเหลือนี้ออกไปเพื่อลดจำนวนของ เซลล์มะเร็ง ก่อนที่จะทำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรต่อไป
4. *Metastatectomy* เป็นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกไปจนหมดสำหรับบางกรณีที่ถึงแม้ว่าโรคมะเร็งจะมีการ แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว แต่การแพร่กระจายจำกัดอยู่เฉพาะอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง (solitary metastasis) และรอยโรคที่อวัยวะแรกสามารถควบคุมได้ การผ่าตัดวิธีนี้จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้ โดยเฉพาะใน โรคมะเร็งชนิดที่ตอบสนองไม่ค่อยดีต่อยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีรักษา เช่น การแพร่กระจายไปที่ปอด, ตับ หรือสมอง ในโรคมะเร็งไต, มะเร็งลำไส้ใหญ่หรือมะเร็งปอดชนิด non small cell lung cancer
5. *การผ่าตัดในภาวะฉุกเฉินบางประการทางมะเร็งวิทยา* ในภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยามีบางสภาวะที่จำเป็นต้อง ได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนด้วยการผ่าตัด เช่น กรณีเลือดออกฉุกเฉิน มะเร็งที่อยู่บริเวณปลายลำไส้ทำให้มีการ แดกทะลุของลำไส้ หรือในมะเร็งบางชนิดที่มีการกดทับอวัยวะข้างเคียงทำให้อวัยวะข้างเคียงเสียการทำงานไป เช่น กดไตหลังทำให้เป็นอัมพาต เป็นต้น
6. *Palliative surgery* ใช้การผ่าตัดช่วยการรักษาแบบประคับประคอง ลดความเจ็บปวดของผู้ป่วยและเพิ่มคุณภาพ ชีวิต เช่น การผ่าตัดรักษาภาวะลำไส้อุดตัน หรือการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกบางส่วนออกไป เพื่อลดความ เจ็บปวดและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต
7. *Surgery for reconstruction and rehabilitation* เช่นการผ่าตัดที่ช่วยเหลือด้านความสวยงามแก่ผู้ป่วย เช่น การ ผ่าตัดทำเต้านมใหม่ (breast reconstruction) ในกรณีผู้ป่วยหญิงที่ถูกตัดเต้านมจากโรคมะเร็งเต้านม

การรักษาด้วยวิธีรังสีรักษา (Radiotherapy)

Radiotherapy คือการรักษาโดยการฉายรังสี เช่น X-beam, electron beam เข้าไปบริเวณที่มีก้อนมะเร็งอยู่ รังสีจะไปทำให้เซลล์บริเวณนั้นตายไป ทำใหขนาดของก้อนเนื้องอกลดลง และในบางโรคการใช้รังสีรักษาอย่าง เดียวสามารถรักษามะเร็งนั้นๆให้หายขาดได้ เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูก มะเร็งบริเวณศีรษะและคอ เป็นต้น แต่การ รักษาด้วยวิธีนี้มีข้อด้อยคือ ตรงบริเวณที่เป็นทางเข้าของรังสี (port) รังสีที่ผ่านไปจะมีผลต่อเซลล์เนื้อเยื่อปกติที่อยู่ บริเวณนั้นด้วย และทำให้เกิดผลข้างเคียงของการรักษา ดังนั้นการรักษาได้ผลดีหรือไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. *Tumor lethal dose* คือ ขนาดของรังสีรักษาที่มีโอกาสที่จะสามารถรักษามะเร็งนั้นๆให้หายขาด (cure) ได้ถึง 99% เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า TCD99 หรือ Curative doses ซึ่งมะเร็งต่างชนิดกันก็มีค่า TCD99 ที่ต่างกันออกไป โดย ความสามารถของรังสีที่จะรักษามะเร็งให้หายขาดได้นั้นจะมีมากขึ้นเรื่อยๆเมื่อเพิ่มขนาดของรังสี เพราะจะสามารถ ทำลายเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น และนอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ด้วยเพราะเซลล์ของร่างกายแต่ละชนิดมีความ ไวในการถูกทำลายด้วยรังสีไม่เท่ากัน เนื้องอกที่กำเนิดมาจากเซลล์ร่างกายที่มีความไวต่อรังสี เรียกว่า radiosensitive tumor และเซลล์เนื้องอกที่กำเนิดมาจากเซลล์ร่างกายที่มีความไวต่อรังสีน้อย และมีความต้านทานต่อ รังสีมาก เรียกว่า radioresistant tumor ปกติในร่างกายคนเราอวัยวะสืบพันธุ์ คือ รังไข่และอัณฑะจะมีความไวต่อ รังสีมากที่สุด ตามมาด้วยเซลล์ในระบบเม็ดเลือดขาว คือ เซลล์ lymphocyte และเซลล์ไขกระดูกทั้งหลาย คือ เซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ และเกร็ดเลือด นอกจากนั้นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอยู่เสมอ

(poliferating cells) จะมีความไวต่อรังสีมากกว่าเซลล์ร่างกายที่มีการเจริญเติบโตจนเป็นเซลล์ตัวแก่เรียบร้อยแล้วและไม่มีการแบ่งตัวต่อไป เช่น เซลล์ระบบประสาทในผู้ใหญ่ กระดูก และกระดูกอ่อน เป็นต้น

ตารางที่ 2 แสดงถึงความไวต่อรังสีรักษาของมะเร็งที่เกิดจากเซลล์ร่างกายชนิดต่างๆ

Tumor	Relative radiosensitivity	Tissue of origin
1. Lymphoma, Leukemia, Seminoma, Dysgerminoma	High	Lymphoid, Marrow, Spermatogenic epithelium, Ovarian follicular epithelium
2. Squamous cell cancer of the oropharyngeal, Glottis, Bladder, Skin, Cervical epithelial, Adenocarcinoma of alimentary tract	Fairly high	Oropharyngeal stratified epithelium, Urinary bladder epithelium, Gastric gland epithelium, Colon epithelium
Tumor	Relative radiosensitivity	Tissue of origin
3. Breast, Salivary gland tumor, Hepatomas, Renal cancer, Pancreatic cancer, Chondrosarcoma, Osteogenic sarcoma	Fairly low	Mature cartilage and bone tissue, Salivary gland epithelium, Renal epithelium, Hepatic epithelium, Chondrocyte and osteocytes
4. Rhabdomyosarcoma, Leiomyosarcoma and ganglioneurofibrosarcoma	Low	Muscle tissue and neuronal tissue

2. *Tumor size* คือถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากขึ้นจำเป็นต้องได้รับขนาดของรังสีมากขึ้น จึงจะสามารถควบคุมโรคได้

3. *ความทนทานของเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ในบริเวณที่ต้องโดนรังสี* เพราะถึงแม้ว่ามะเร็งนั้นจะตอบสนองดีเพียงใด แต่ถ้าผู้รักษาไม่สามารถให้รังสีได้ตามขนาดที่ต้องการ เนื่องจากเนื้อเยื่อปกตินั้นมีความทนทานต่อรังสีได้น้อย การรักษาก็จะไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร

ผลข้างเคียงที่เกิดกับเนื้อเยื่อข้างเคียงที่เป็นผลจากการได้รับรังสีรักษาในบริเวณนั้น แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ๆคือ

1. *Acute effect* คือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างที่ได้รับการฉายรังสีรักษาหรือภายหลังจากการรักษาภายในเวลาไม่นานนัก ผลข้างเคียงชนิดนี้มักจะเกิดกับเซลล์และเนื้อเยื่อที่ต้องมีการแบ่งเซลล์ขึ้นมาทดแทนเซลล์เก่าอยู่ตลอดเวลา เช่น เซลล์เยื่อบุผิวหนัง เยื่อบุช่องปาก ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ กระเพาะปัสสาวะ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิวหนังลอกแดงเหมือนถูกน้ำร้อนลวก มีแผลในช่องปาก แผลในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ ทำให้มีอาการปวดท้อง ถ่ายเหลว หรือถ่ายเป็นมูกเลือดได้ ปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น แต่ผลข้างเคียงชนิดนี้จะดีขึ้นเมื่อหยุดการฉายรังสีและให้เวลาเซลล์ปกติแบ่งตัวขึ้นมาทดแทนใหม่ได้

2. *Late effect* คือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังจากการฉายรังสีไปแล้วเป็นเวลานานพอสมควร ผลข้างเคียงชนิดนี้เป็นตัวกำหนดขนาดของรังสีที่จะใช้บริเวณอวัยวะนั้นไม่ให้มากเกินไป ผลข้างเคียงชนิดนี้เมื่อเกิดขึ้นแล้วมักจะไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ ผลข้างเคียงในกลุ่มนี้ คือ การเกิดพังผืด (fibrosis) เกิดรูระหว่างอวัยวะ 2 ชนิดที่อยู่ใกล้กัน (fistula formation) เป็นแผลชนิดที่ไม่สามารถหายได้ (non-healing ulceration) และเกิดความผิดปกติอย่างถาวร คือ อวัยวะบางประการเสียหายที่ไป เช่น ไขสันหลังพิการทำให้เป็นอัมพาต ตาบอดเป็นต้น ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นนี้ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งเซลล์อย่างรวดเร็วเท่านั้น แต่สามารถเกิดกับเนื้อเยื่อชนิดใดก็ได้ขึ้นอยู่กับขนาดของรังสีทั้งหมดที่ได้รับ คาดว่าผลข้างเคียงชนิดนี้เกิดเนื่องจากการที่เส้นเลือดในบริเวณนั้นถูกทำลายไป ทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นขาดเลือดไปเลี้ยง และตายไปในที่สุด หลังจากนั้นจึงเกิดเนื้อเยื่อพังผืดทดแทนขึ้นมา

การรักษาด้วยการฉายรังสีสามารถใช้ร่วมกับวิธีการรักษามะเร็งวิธีอื่นๆทำให้มีผลควบคุมโรคได้ดีขึ้น เช่น

1. การฉายรังสีรักษา ร่วมกับการผ่าตัด การใช้ 2 วิธีนี้ร่วมกัน โดยหลักการแล้วจะทำให้การรักษามะเร็งดียิ่งขึ้น เพราะข้อดีของการรักษา 2 วิธีนี้ต่างกัน คือ การฉายรังสีสามารถควบคุมและทำลายเซลล์มะเร็งบริเวณริมๆได้ดี เพราะเซลล์อยู่กันไม่หนาแน่น และได้รับเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงดี ในขณะที่การควบคุมมะเร็งตรงกลางก้อนเนื้อทำได้ยากเพราะเซลล์อยู่กันอย่างหนาแน่นและมีเลือดไปหล่อเลี้ยงไม่พอ แต่การรักษาด้วยการผ่าตัดจะสามารถตัดก้อนเนื้อออกบริเวณตรงกลางออกได้ดี แต่การควบคุมบริเวณส่วนริมทำได้ยากกว่าเพราะต้องระวังอวัยวะที่อยู่ข้างเคียง ดังนั้นการใช้การรักษา 2 วิธีนี้ร่วมกันจะทำให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น มีวิธีการรักษาร่วมกันที่สำคัญ 2 แบบ คือ

1.1 การให้การรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด (preoperative radiotherapy) ข้อดีคือ

- กำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่บริเวณขอบๆของก้อนมะเร็งที่อาจจะตัดออกไม่ได้หมด หรือหลุดกระจายไปในช่วงเวลาผ่าตัดได้
- ในบางกรณีที่ก้อนมะเร็งใหญ่มากๆ การฉายรังสีก่อนการผ่าตัดจะช่วยลดขนาดของก้อนเนื้องอกจนทำให้การผ่าตัดเป็นไปได้อย่างง่ายขึ้น หรือไปมีผลต่อความสวยงาม และบางกรณีจะป้องกันการสูญเสียอวัยวะหรือหน้าที่ของร่างกายได้ (preserve organ function)

แต่ก็มีข้อด้อยคือ

- ทำให้การรายงานผลของพยาธิแพทย์ของชิ้นเนื้องอกที่ได้จากการผ่าตัดหลังจากฉายรังสีรักษาไปแล้วมีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมทำให้มีผลต่อการประเมินระยะของโรค การพยากรณ์โรค เป็นต้น

1.2 การให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัด (postoperative radiotherapy) มีข้อดีคือ

- จะได้ข้อมูลเกี่ยวกับการแพร่กระจายของโรคหลังการผ่าตัดได้ถูกต้องตรงตามความเป็นจริง ทำให้มีผลต่อการพยากรณ์โรค และการตัดสินใจรักษาต่อไป
- หลีกเลี่ยงการให้การรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นได้
- ขนาดของรังสีรักษาที่ได้รับจะลดลงไปตามขนาดของมะเร็งที่เหลืออยู่ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่จะเกิดต่ออวัยวะปกติได้

2. การฉายรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (radiation and chemotherapy) ยาเคมีบำบัดบางชนิดเมื่อให้รวมไปกับการฉายรังสีรักษา จะมีผลทำให้รังสีรักษามีผลดียิ่งขึ้น เช่น ยาและทำลายเซลล์มะเร็งได้ดียิ่งขึ้น (radiosensitizer) และนอกจากนั้นยาเคมีบำบัดเองก็มีฤทธิ์ในตัวอยู่แล้วในการทำลายเซลล์มะเร็ง เพราะฉะนั้นเมื่อให้พร้อมกับรังสีรักษา ก็เหมือนได้อาวุธ 2 อย่างเข้าไปพร้อมกัน ทำให้การทำลายมะเร็งเป็นไปได้มากยิ่งขึ้น (additive effect) และยาเคมีบำบัดเมื่อเข้าไปแล้วจะกระจายและออกฤทธิ์ได้ทั่วร่างกายทำให้สามารถควบคุมและทำลายเซลล์มะเร็งที่อาจจะหลุดรอดออกไปจากก้อนมะเร็งได้ด้วย ในขณะที่การฉายรังสีรักษาจะควบคุมได้เฉพาะตรงบริเวณที่ฉายรังสีเท่านั้น

การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy)

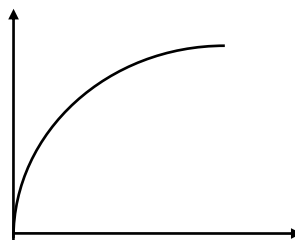
การรักษาด้วยวิธีนี้ คือ การบริหารยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการทำลายเซลล์มะเร็งเข้าไปในร่างกาย ซึ่งสามารถบริหารได้หลายวิธีคือ รูปแบบยาฉีด ยารับประทาน ยาที่ฉีดเข้าไปในช่องเยื่อต่างๆ เพื่อประโยชน์ในการรักษาเฉพาะที่เป็นต้น

ความรู้พื้นฐานทางด้านมะเร็งวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาเคมีบำบัด

1. Kinetic basis of chemotherapy

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วจากข้างต้นว่ามะเร็งเริ่มต้นเกิดขึ้นจากเซลล์เพียงเซลล์เดียว หรือโคลนเพียงโคลนเดียวที่มีความผิดปกติ (clonality) แล้วค่อยๆมีการแบ่งตัวและมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ โดยอัตราการเจริญเติบโตจะเร็วหรือช้าขึ้นขึ้นอยู่กับ doubling time ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง ก้อนมะเร็งขนาดเล็กที่สุดที่เราสามารถใช้วิธีการต่างๆ เช่น การตรวจร่างกาย หรือใช้วิธีการทางรังสีวินิจฉัยได้นั้น อย่างน้อยต้องมีขนาด 1 เซนติเมตร หรือมีจำนวนเซลล์อย่างน้อย 10^9 เซลล์ขึ้นไป และจุดที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือที่เรียกว่า lethal คือ 10^{12} เซลล์ หรือขนาดของก้อนมะเร็งเกิน 1 กิโลกรัมขึ้นไป และจุดที่เรียกว่าหายขาดคือเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ในร่างกายน้อยกว่า 10^3 เซลล์ ซึ่งจะถูกร่างกายกำจัดด้วยขบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันจนหมดไปในที่สุด ลักษณะการเจริญเติบโตของมะเร็งเป็นรูปโค้ง ดังรูปที่ 1 โดยจะมีการเจริญเติบโตรวดเร็วในช่วงแรกในตอนที่ยังมีเลือดและอาหารไปเลี้ยงอุดมสมบูรณ์ แต่พอเจริญเติบโตมาถึงจุดหนึ่งการแบ่งตัวก็จะเริ่มช้าลง เรียกูปโค้งการเจริญเติบโตแบบนี้ว่า Gompertzian growth curve

รูปที่ 1 Gompertzian growth curve



การตอบสนองของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะเป็นไปตามกฎที่เรียกว่า log-cell kill model ซึ่งมีหลักการพอที่จะสรุปได้ดังต่อไปนี้

1. เมื่อบริหารยาเคมีบำบัดเข้าไปในร่างกาย ยาจะฆ่าเซลล์มะเร็งเป็นสัดส่วนที่คงที่ไม่ว่าเซลล์เริ่มต้นจะมีขนาดเท่าใด คือจะฆ่าได้ครั้งละประมาณ 3 log เช่น ถ้าเริ่มต้นจากขนาด 10^9 เซลล์ การให้ยาเคมีบำบัด 1 ครั้งจะสามารถฆ่าได้ 10^3 เซลล์ จึงยังคงเหลือเซลล์มะเร็งประมาณ 10^6 เซลล์ แต่ถ้าเริ่มต้นจากขนาด 10^{12} เซลล์ หลังให้

ยาเคมีบำบัด 1 ครั้งจะเหลือเซลล์มะเร็งในร่างกายอีก 10^9 เซลล์ เป็นต้น ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายิ่งขนาดเริ่มต้นของมะเร็งน้อยเท่าไร โอกาสที่จะได้หายขาดจากการรักษาก็จะมีมากกว่าคนที่ tumor burden มากกว่า

2. ยาเคมีบำบัดบางชนิด ถ้าเพิ่มขนาดการบริหารยาจำนวนมากขึ้นจะสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้จำนวน log ที่มากขึ้นด้วย ดังนั้นประสิทธิภาพของยาจึงเพิ่มขึ้น

3. ถ้าใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน การฆ่าเซลล์มะเร็งได้จำนวน log เพิ่มขึ้น

แต่อย่างไรก็ตามหลังจากให้ยาเคมีบำบัดแต่ละครั้ง จะต้องมียาระยะพัก เพื่อให้เซลล์ร่างกายปกติที่ถูกทำลายจากยาเคมีบำบัดมีโอกาสฟื้นตัวขึ้นมาใหม่ เช่น เซลล์เยื่อช่องปาก, เซลล์ไขกระดูก เป็นต้น ดังนั้นในระยะนี้เซลล์มะเร็งก็มีระยะเวลาในการแบ่งตัวและเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนขึ้นมาด้วย แต่จำนวนเซลล์จะไม่มากนักเพราะความเป็นจริงแล้วเซลล์มะเร็งไม่ได้มีวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) ที่เร็วกว่าธรรมดา ดังนั้นการที่จะรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดให้หายขาดได้นั้น จำเป็นจะต้องใช้ยาให้หลายๆครั้ง จนเหลือเซลล์ขนาดน้อยกว่า 10^3 เซลล์ จึงจะถือว่าหายขาดได้

รูปที่ 2 แสดงถึงหลักการของ log cell kill model และ phase ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

หลักการต่อไปคือกฎของ Goldie and Coldman hypothesis ที่สามารถนำมาช่วยอธิบายว่าทำไมมะเร็งถึงมีการดื้อยาเคมีบำบัดเมื่อใช้ไปนานๆ เนื่องด้วยมะเร็งเป็นโรคที่มีความแตกต่างกันในระหว่างเซลล์ชนิดเดียวกันมาก (tumor heterozygosity) และเมื่อมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น ก็มีความผิดปกติของยีนและโครโมโซมที่เกิดจากการ mutation เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (genetic instability) มีการคำนวณไว้ว่า เซลล์มะเร็งจะมีอัตราการกลายพันธุ์ โดยมีเซลล์ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดตั้งแต่เริ่มมีเซลล์มะเร็งถึง $10^3 - 10^6$ เซลล์ ดังนั้นในความเป็นจริงทางคลินิก ก้อนมะเร็งเล็กที่สุดที่เราสามารถวินิจฉัยได้ คือ 10^9 เซลล์ หรือ 1 เซนติเมตร ดังนั้นจะต้องมี clone ที่มีการดื้อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 clone ในตอนแรกที่เริ่มรักษาด้วยยาจะพบว่าก้อนมะเร็งก็มีการตอบสนองโดยมีก้อนยุบลงไปดี จนในบางรายยุบจนได้ clinical remission (คือไม่สามารถตรวจวินิจฉัยว่ายังมีก้อนมะเร็งหลงเหลืออยู่ได้ด้วยวิธีการทางคลินิก) แต่จริงๆแล้วยังมีเซลล์หลงเหลืออยู่ในขนาดที่น้อยกว่า 10^6 เซลล์ และในจำนวนนั้นมีเซลล์ที่ดื้อยาด้วยซึ่งก็จะมีการเจริญเติบโตและแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมา จนในที่สุดก็จะกลายเป็นก้อนมะเร็งให้เห็นชัดเจน หรือทำให้ก้อนที่เคยมีอยู่เก่ามีขนาดโตมากขึ้น ซึ่งแสดงถึงว่ายาเคมีบำบัดสูตรเก่าไม่ได้ผล ดังนั้นจะเห็นได้ว่าถ้าเราเริ่มต้นการรักษาในขณะที่ยังมีเซลล์มะเร็งอยู่ในร่างกายจำนวนไม่มากนัก ผลของการรักษาจะดีกว่าเริ่มรักษาในตอนที่มีขนาดของรอยโรคในร่างกายจำนวนมากแล้ว ซึ่งเป็นที่มาของหลักการให้ยาเคมีบำบัดในแง่ของ adjuvant therapy คือให้ยาเคมีบำบัดเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจหลงเหลืออยู่แต่ไม่สามารถตรวจวินิจฉัยได้ทางคลินิก (micrometastasis) หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกจนหมดแล้ว

2. วัฏจักรของเซลล์ (cell cycle)

เซลล์ในร่างกายทุกชนิดที่มีความสามารถในการแบ่งตัวสร้างเซลล์ใหม่ได้ ไม่ว่าจะเป็นเซลล์ปกติหรือเซลล์มะเร็งจะต้องผ่านกระบวนการเตรียมสารโปรตีนและสารพันธุกรรมที่เรียกว่า DNA และมีขบวนการแบ่งตัวให้เกิดเซลล์ใหม่ให้เหมือนกันทั้ง 2 ชนิด จะมีช่วงระยะ (phase) ที่สำคัญในการเตรียมขบวนการสร้างเซลล์ใหม่นี้เรียกว่า วัฏจักรของเซลล์ หรือ cell cycle ในวัฏจักรของเซลล์นี้ที่สำคัญมี 2 ช่วงใหญ่ๆ คือ

1. ระยะการเตรียมการ (preparation phase หรือ interphase) ในระยะนี้เซลล์มีการเตรียมตัวในการแบ่งตัวและเป็นช่วงเวลาที่ยาวนานที่สุดของ cell cycle ประกอบไปด้วย

G_1 phase หรือ Gap1 phase เป็นช่วงระยะของเซลล์ก่อนที่จะเข้าสู่ระยะการสร้างสารโปรตีนและ DNA ในระยะนี้จะมีการเตรียมสารประกอบต่างๆภายในเซลล์ที่มีความจำเป็นในการสังเคราะห์ DNA

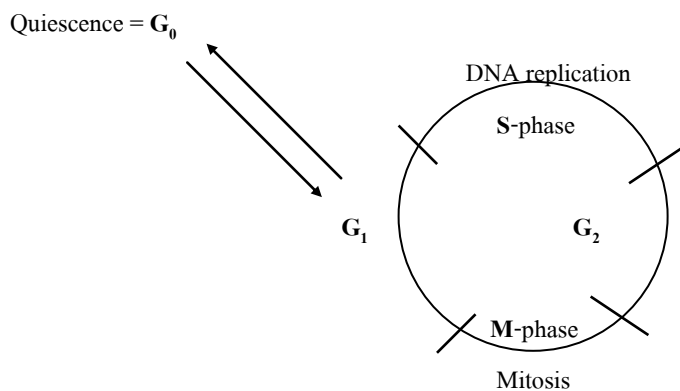
S phase หรือ *synthetic phase* ช่วงนี้เซลล์จะมีการสังเคราะห์สารโปรตีนต่างๆที่สำคัญที่จะใช้ในการสร้างเซลล์ใหม่ และมีการจำลอง DNA (DNA replication) ขึ้นมาอีกชุดหนึ่งโดยมีการจำลองตัวแบบ semiconservative

G₂ phase หรือ *Gap₂ phase* เป็นช่วงระยะก่อนที่เซลล์จะเข้าสู่ระยะแบ่งตัว ระยะนี้เซลล์จะพักและเตรียมความพร้อมเพื่อจะเข้าสู่ระยะแบ่งเซลล์ต่อไป

2. ระยะที่มีการแบ่งเซลล์ (Mitotic phase) ประกอบไปด้วย

Mitosis ระยะนี้เซลล์ที่ผ่านกระบวนการสร้างโปรตีนและ DNA แล้วจะมีการแบ่ง nucleus แบ่งสารพันธุกรรมที่อยู่ภายใน cell

Cytokinesis ระยะนี้เซลล์จะทำการแบ่ง cytoplasm ทำให้เซลล์มีการแบ่งออกเป็น 2 เซลล์ที่ชัดเจน รูปที่ 3 แสดงถึงวัฏจักรของเซลล์



นอกจากเซลล์ที่มีการเตรียมการในการแบ่งตัวสร้างเซลล์ใหม่แล้ว ยังมีเซลล์อีกกลุ่มหนึ่งในอวัยวะนั้นๆ หรือก้อนมะเร็งนั้นๆ ที่อยู่ในระยะสงบ คือ อยู่นิ่งไม่มีการเตรียมการเพื่อการแบ่งเซลล์เลย เรียกว่าเซลล์นั้นอยู่ในภาวะ quiescence เป็น non-cycling cell ซึ่งเซลล์ที่อยู่ในระยะนี้ถ้าถูกกระตุ้นโดยวิธีการใดๆก็ตาม ก็จะสามารถเข้าสู่ระยะ G₁ phase เพื่อแบ่งตัวสร้างเซลล์ใหม่ต่อไปได้ สัดส่วนเซลล์อยู่ในระยะ cycling และ non-cycling เรียกว่า growth fraction ในมะเร็งจะมีสัดส่วนของ growth fraction มากกว่าปกติ หมายความว่าเซลล์มะเร็งมีความสามารถในการเจริญเติบโตจนกลายเป็นก้อนขึ้นมาให้เราพบได้นั้นเกิดเนื่องจากมะเร็งมี growth fraction ที่มากกว่าปกติ ไม่ใช่เป็นเพราะว่าเซลล์มะเร็งแบ่งตัวเร็วกว่าปกติ

ความรู้เรื่องวัฏจักรของเซลล์นี้มีประโยชน์ในด้านการเลือกใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง เพราะยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดจะออกฤทธิ์ทำลายเซลล์ที่ระยะของเซลล์ที่แตกต่างกัน และบางชนิดทำลายเซลล์มะเร็งได้หมดไม่ว่าเซลล์นั้นจะอยู่ในช่วงของวัฏจักรเซลล์หรือไม่ ดังนั้นเราสามารถที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของสูตรยาเคมีบำบัดและลดอัตราการดื้อยาของเซลล์มะเร็งได้ โดยการเลือกยาที่ออกฤทธิ์ในระยะที่ต่างกันมาใช้ร่วมกัน

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด

ในทางคลินิกมีวิธีการใช้ยาเคมีบำบัด 4 วิธีใหญ่ๆ ดังนี้ คือ

1. *Induction chemotherapy* คือการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีการแรกในการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในระยะที่มีการแพร่กระจายไปแล้ว โดยอาจจะเนื่องมาจาก 2 เหตุผล เหตุผลแรกคือ โรคนั้นมีการกระจายไปในร่างกายแล้วก็จริง แต่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก ดังนั้นการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจจะมีหวังที่จะให้รอยโรคยุบลงไปจนหมด (clinical complete remission) ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตและระยะกึ่งกลางชีวิตดีขึ้นกว่าการไม่ได้รับการรักษาเลย เช่น โรคมะเร็งอวัยวะเพศ โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก เป็นต้น และถ้าได้ผลตอบสนองต่อการรักษาดีมากอาจจะทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ ส่วนเหตุผลที่สองคือ โรคมะเร็งนั้นๆมีการแพร่กระจายไปแล้ว และไม่สามารถใช้วิธีการรักษาวิธีอื่นได้ เพราะการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา ล้วนเป็นการควบคุมโรคได้เฉพาะที่เท่านั้น ดังนั้นยาเคมีบำบัดจึงถูกนำมาใช้โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต และถ้าในบางรายมะเร็งชนิดนั้นๆ ตอบสนองต่อยา จะสามารถทำให้มีอัตราการรอดชีวิต และระยะกึ่งกลางชีวิตเพิ่มขึ้นด้วย

2. *Adjuvant chemotherapy* คือการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆที่ทำให้รอยโรคหายไปแล้วซึ่งโดยมากเป็นการผ่าตัด จุดประสงค์ของการรักษาด้วยวิธีนี้คือ ควบคุมและกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจจะยังหลงเหลืออยู่ แต่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ในทางคลินิก (micrometastasis) ทำให้เพิ่มอัตราและระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยปลอดโรค (disease free survival) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent rate) การใช้ยาเคมีบำบัดในแง่ของ adjuvant treatment ในปัจจุบันที่ยอมรับว่าเป็นมาตรฐานคือ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแต่ยังไม่มีกระจายไปยังอวัยวะอื่น และในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองเป็นต้น

3. *Neoadjuvant chemotherapy* คือการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาอันแรกในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะที่แต่อาจจะมีความเสี่ยงที่จะลุกลามหรือมีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง ซึ่งการใช้การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดอาจจะทำได้ยาก และอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ หรือถ้าต้องการให้การผ่าตัดควบคุมโรคได้ดีจริง ๆ ต้องมีการสูญเสียอวัยวะหรือมีความพิการ ดังนั้นจุดประสงค์ของการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาด้วยวิธีการเฉพาะก็คือความพยายามที่จะลดขนาดของก้อนมะเร็งให้เล็กลงที่สุดเพื่อให้การรักษาเฉพาะที่ที่จะตามมาสามารถควบคุมโรคได้ดีที่สุด โดยมีความเจ็บป่วย ผลข้างเคียงหรือความพิการน้อยที่สุด

4. *การใส่ยาเคมีบำบัดเข้าไปเฉพาะจุดเพื่อผลในการรักษาเฉพาะที่* เช่นการใส่ยาเคมีบำบัดเข้าไปในช่องท้องเพื่อช่วยรักษาโรคมะเร็งที่มีการลุกลามเข้าไปในช่องท้อง (carcinomatosis peritonei) ที่เกิดจากโรคมะเร็งรังไข่หรือโรคมะเร็งของทางเดินอาหาร หรือใส่ยาเคมีบำบัดเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังเพื่อจุดประสงค์ในการรักษาภาวะที่มีการกระจายของมะเร็งเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง (carcinomatous meningitis)

จุดประสงค์ของการรักษาด้วยเคมีบำบัด

1. *ทำให้โรคลุกลามหายขาด (cure)* เป็นจุดประสงค์ที่สำคัญที่สุดของการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งในปัจจุบันโรคมะเร็งที่รักษาให้หายขาดได้โดยมากจะเป็นโรคในระยะต้นๆ เท่านั้น (early stage disease) แต่ถ้าในระยะที่โรคมีการลุกลามมาก (locally advanced disease) หรือมีการแพร่กระจายไปแล้ว (metastatic diseases) จะมีโรคเพียงไม่กี่โรคที่ตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด และสามารถทำให้หายขาดได้ โดยก่อนจะถึงระยะที่เราสามารถบอกคนไข้ได้ว่าหายขาดนั้น คนไข้นั้นจะต้องมีการตอบสนองของโรคต่อการรักษาแบบที่เรียกว่า complete remission เสียก่อน ซึ่ง complete remission นั้นหมายถึง รอยโรคเก่าที่เคยยุบลงไปจนหมด ไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้นและไม่

สามารถตรวจพบรอยโรคได้เลยไม่ว่าจะเป็นวิธีใดก็ตาม เช่น การตรวจร่างกาย (clinical complete remission) หรือจากการวินิจฉัยทางรังสีรักษา หรือแม้แต่จากการผ่าตัดที่ทำตามมาภายหลัง (pathological complete remission) ซึ่งโอกาสที่โรคใดๆจะสามารถตอบสนองถึงขั้นที่จะสามารถได้ complete remission หรือ cure ได้นั้น เราสามารถที่จะประเมินได้โดยดูจากอัตราการตอบสนองของโรคนั้นๆต่อยาเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราการตอบสนองของโรคมะเร็งชนิดต่างๆต่อยาเคมีบำบัด

Group I Cancer in which drugs have been responsible for patients achieving a normal life span	Group II Cancers in which responders to chemotherapy have demonstrated improvements in survival
Acute leukemia in children Hodgkin's disease Histiocytic lymphoma Skin cancer Testicular carcinoma Embryonal carcinoma Rhabdomyosarcoma Ewing's sarcoma Wilm's tumor Burkitt's lymphoma Retinoblastoma Choriocarcinoma	Ovarian carcinoma Breast cancer Adult acute leukemia Multiple myeloma Endometrial carcinoma Prostatic cancer Lymphocytic lymphomas Neuroblastoma Adrenal cortical carcinoma Malignant insulinoma Stomach cancer Cervical carcinoma
Group III Cancer responsible to drugs but clinically useful improvements in survival have not clearly demonstrated	Group IV Cancers only marginally responsive or unresponsive to chemotherapeutic agents
Head and neck cancers Gastrointestinal cancer Central nervous system cancer Endocrine gland tumors Malignant carcinoid tumors Osteogenic sarcomas Soft tissue sarcomas	Hypernephroma Bladder carcinoma Cancer of the esophagus Non-small cell lung cancer Pancreatic carcinoma Hepatocellular carcinoma Thyroid carcinoma

2. การตอบสนองต่อการรักษา (response) คือรอยโรคนั้นๆสามารถที่จะมีขนาดเล็ก หรือยุบลงไปได้หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในทางคลินิก หลังจากการให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว (ประมาณ 2-3 ครั้ง) เราจะต้องมีการประเมินการตอบสนองของโรคต่อการรักษา ซึ่งผลของการรักษาสามารถที่จะแบ่งออกได้เป็นกลุ่มใหญ่ 4 กลุ่มดังนี้

2.1 *complete remission* คือรอยโรคมีการตอบสนองต่อยาดีมาก โดยรอยโรคหายหายไปจนหมด และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้น แต่ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยจะหายขาด ในความเป็นจริงแล้วยังมีเซลล์มะเร็งที่ยังหลงเหลืออยู่ในระดับจุลภาค (micrometastasis) ซึ่งจะค่อยๆแบ่งตัวเพิ่มขึ้นมาทำให้มีรอยโรคกลับคืนมาภายหลังได้ แต่ถ้าผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่ได้ *complete remission* เป็นเวลานานๆและไม่มีอาการกลับคืนมาของโรค โดยมากถือเอาช่วงเวลาประมาณ 5 ปี จึงจะสามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายนั้นๆหายขาดจากโรคมะเร็ง (cure)

2.2 *partial remission* คือตอบสนองดีพอสมควร รอยโรคเดิมมีขนาดยุบลงไปมากกว่าร้อยละ 50 และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้น ซึ่งแสดงว่าโรคนั้นตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด แพทย์จะให้ยาเคมีบำบัดสูตรนั้นๆต่อไปจนได้การตอบสนองที่ดีที่สุด (maximum response) คือรอยโรคไม่ยุบหรือลดขนาดลงไปอีกแล้ว

2.3 *minimal response or stable disease* คือรอยโรคมีขนาดลดลงไปแต่มีขนาดลดลงไปน้อยกว่าร้อยละ 50 ของขนาดก่อนการรักษาเรียกว่าได้ *minimal response* หรือรอยโรคมีขนาดเท่ากับก่อนการรักษา หรือมีขนาดเพิ่มขึ้นแต่ไม่เกินร้อยละ 25 และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้น เรียกว่า *stable disease*

2.4 *progressive disease* คือโรคไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา โดยมีขนาดของโรคหลังการรักษาเพิ่มมากขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ของขนาดก่อนการรักษา หรือมีรอยโรคเกิดขึ้นใหม่ในระหว่างการรักษา แสดงว่าไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ให้ อาจจะต้องมีการเปลี่ยนยาเคมีบำบัดมาเป็น *second line* หรือ *salvage therapy* ต่อไป

ซึ่งการดูการตอบสนองนี้จะเป็นจุด ประสงค์ที่สำคัญในการให้ยาเคมีบำบัดแบบ *neoadjuvant* เพราะถ้ารอยโรคยุบไปได้ดี เราสามารถที่จะให้การรักษาเฉพาะที่ด้วยการผ่าตัดหรือฉายรังสีต่อ และสามารถทำให้โรคนั้นๆมี *complete remission* และอาจหายขาดได้ และนอกจากนั้นยังเป็นจุดประสงค์ที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ในระยะลุกลาม (*advanced and metastatic diseases*) เพราะในผู้ป่วยที่ได้การตอบสนองแบบ *complete remission* หรือ *partial remission* โดยมากจะมีอัตราการรอดชีวิต (*survival rate*) และระยะกึ่งกลางชีวิต (*median survival*) ที่ยาวนานกว่าคนที่ไม่ได้รับการรักษา หรือได้รับการรักษาแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

3. การดูอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (*recurrence rate*) เป็นจุดประสงค์ที่สำคัญในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบ *adjuvant therapy* คือ ระยะของการที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้โดยปราศจากรอยโรค (*disease free survival*) อัตราการมีชีวิตอยู่โดยปราศจากรอยโรคที่ 3 หรือ 5 ปีแล้วแต่ชนิดของมะเร็ง (*3 or 5 years survival rate*) และดู *overall survival rate* ซึ่งถ้าการรักษาแบบ *adjuvant therapy* นี้ได้ผล ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะต้องมี *disease free survival*, *overall survival*, *3 or 5 years survival rate* ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาต่ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาต่อ