

แนวทางการขอรับค่าบริการสาธารณสุข กรณีโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2566



แนวทางการขอรับค่าบริการสาธารณสุข
กรณีโรคมาเร็งในผู้ใหญ่ ปี พ.ศ. 2566

ISBN (e-Book) 978-616-490-097-4

จัดทำโดย : สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
120 หมู่ 3 ชั้น 2-4 อาคารรวมหน่วยงานราชการ
“ศูนย์ราชการเฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา 5 ธันวาคม 2550”
ถนนแจ้งวัฒนะ แขวงทุ่งสองห้อง เขตหลักสี่ กรุงเทพฯ 10210
โทรศัพท์ 0-2141-4000 www.nhso.go.th

ออกแบบโดย : บริษัท สหมิตรพรินติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด
59/4 หมู่ 10 ถนนกาญจนาภิเษก ตำบลบางม่วง
อำเภอบางใหญ่ จังหวัดนนทบุรี 11140
โทรศัพท์ : 02-903 8257-9
โทรสาร : 02-921 4587

คำนำ

แนวทางการขอรับค่าบริการสาธารณสุขกรณีโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ ปี พ.ศ. 2566 ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จัดทำโดย คณะทำงานพัฒนาแนวทางการจ่ายชดเชยค่าบริการโรคมะเร็ง ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้พัฒนาและจัดทำขึ้นเพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเข้าถึงระบบบริการ การดูแลรักษาที่จำเป็น ได้รับการรักษาที่มีคุณภาพตามมาตรฐานแนวทางการรักษาอย่างมั่นใจ และมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันได้มีการปรับปรุงแก้ไขเพิ่มเติมจากปีงบประมาณ 2561 เป็นจำนวน 20 กลุ่มโรค 93 โปรโตคอล โดยแนวทางการขอรับค่าบริการสาธารณสุขกรณีโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ ปี พ.ศ. 2566 ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและทวารหนัก มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งตับอ่อน มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งโลหิตวิทยา มะเร็งกระดูก และมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน คณะทำงานฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าคู่มือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติให้ได้รับบริการที่มีคุณภาพและเหมาะสมตามมาตรฐานการรักษาต่อไป

คณะทำงานพัฒนาแนวทางการจ่ายชดเชยค่าบริการโรคมะเร็ง
ผู้จัดทำ

สารบัญ

บทที่ 1	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม (Breast cancer)	5
บทที่ 2	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer)	19
บทที่ 3	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer)	36
บทที่ 4	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมดลูก (Uterine cancer)	60
บทที่ 5	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ (Nasopharyngeal cancer)	80
บทที่ 6	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด (Lung cancer)	157
บทที่ 7	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ทวารหนัก และไส้ติ่ง (Colo-Rectal cancer, Anus and appendix cancer)	184
บทที่ 8	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร (Esophageal cancer)	210
บทที่ 9	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (Stomach cancer)	225
บทที่ 10	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ท่อน้ำดี และมะเร็งตับอ่อน (Liver & Cholangiocarcinoma and Pancreatic cancer)	235
บทที่ 11	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งไต (Bladder and Kidney cancer)	263
บทที่ 12	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate cancer)	275
บทที่ 13	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบลิมโฟยด์ในผู้ใหญ่ (Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL))	286
บทที่ 14	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ในผู้ใหญ่ (Acute Myeloid Leukemia (AML))	301
บทที่ 15	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในผู้ใหญ่ (Acute Promyelocytic Leukemia: APL)	310
บทที่ 16	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ในผู้ใหญ่ (Chronic Myeloid Leukemia)	318
บทที่ 17	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่ (Lymphoma)	327
บทที่ 18	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีโลมา (Myeloma) และภาวะโรค Myelodysplastic Syndrome	371
บทที่ 19	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (Bone sarcoma หรือ Malignant bone tumor)	397
บทที่ 20	แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (Soft tissue sarcoma)	422
ภาคผนวก		434
รายนามคณะทำงานพัฒนาแนวทางการจ่ายชดเชยค่าบริการโรคมะเร็งในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ		

บทที่

1

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยฮอร์โมน (Adjuvant hormonal therapy)

1. Tamoxifen

- 1.1 ในผู้ป่วย invasive carcinoma ที่มี hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR-positive)
- 1.2 ให้เป็นระยะเวลา 5-10 ปีขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยง โดยถ้าเป็นกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ควรพิจารณาให้ยา 10 ปี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปีแล้ว
- 1.3 อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วย ductal carcinoma in situ (DCIS) ที่มี hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR positive) เพื่อประโยชน์ในการป้องกันการเกิดมะเร็งข้างตรงข้าม แต่ไม่มีข้อมูลเพิ่มอัตราการอยู่รอด โดยให้เป็นระยะเวลา 5 ปีเท่านั้นและไม่ให้ในผู้ป่วยที่มี ER และ PR negative

2. ยากลุ่ม Aromatase Inhibitors (AI) (letrozole หรือ anastrozole)

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีผล Hormone receptor เป็นบวก (ER and/or PR-positive) โดยมีรายละเอียดดังนี้

- 1.1 ควรให้ยา AI แบบ sequential คือให้ AI 2 ปีต่อด้วย tamoxifen 3 ปี หรือ Tamoxifen 3 ปีต่อด้วย AI 2 ปี
- 1.2 ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ Tamoxifen และ/หรือทนต่อการใช้ Tamoxifen ไม่ได้ ให้ใช้ AI ได้ไม่เกิน 5 ปี
- 1.3 ในผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง หมดประจำเดือนตามเกณฑ์การหมดประจำเดือน หลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี อาจพิจารณาให้ AI ต่อเป็นเวลาไม่เกิน 2-5 ปี
- 1.4 ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (1-3 ต่อมน) พิจารณาให้ AI ต่ออีก 2 ปีหลังได้ sequential AI ครบ 5 ปี
- 1.5 ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมนขึ้นไป สามารถใช้ยา AI นาน 5-7 ปี

3. GnRH agonist (Leuprorelin)

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ยังมีประจำเดือนที่มีข้อห้ามใช้ Tamoxifen และ/หรือทนต่อการใช้ Tamoxifen ไม่ได้ โดยให้ทุก 3 เดือนเป็นระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี (รวมเวลาที่ใช้ tamoxifen ด้วย) โดยอาจให้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับ aromatase inhibitors

สำหรับภาวะหมดประจำเดือน ควรพิจารณาดังนี้

- 1) อายุน้อยกว่า 60 ปี หมดประจำเดือนตามธรรมชาติอย่างน้อย 1 ปี ร่วมกับการตรวจระดับ hormone (FSH และ estradiol) ตาม criteria (ไม่ใช่ Chemotherapy-induced menopause)
- 2) อายุมากกว่า 60 ปี หรือหมดประจำเดือนจากผลของการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant Chemotherapy)

1. กลุ่ม triple negative (ER, PR และ HER2 negative) ที่มีขนาดก้อน ≥ 0.5 เซนติเมตร
2. กลุ่ม HER2 enriched tumor (HER2 positive) ที่มีขนาดก้อน ≥ 0.5 เซนติเมตร
3. กลุ่ม ER และ/ หรือ PR positive ที่มี High risk ได้แก่ (ข้อใดข้อหนึ่ง)
 - 3.1 กรณีที่ไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับ low ER/PR positivity หรือ grade II-III tumor หรือ HER 2 positive หรือ Ki-67 $> 20\%$ หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ > 5 เซนติเมตร (อย่างใดอย่างหนึ่ง)
 - 3.2 กรณีที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว 1-3 ต่อมน ร่วมกับ low ER/PR positivity หรือ grade II-III tumor หรือ HER 2 positive หรือ Ki-67 $> 20\%$ หรือก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ > 2 เซนติเมตร (อย่างใดอย่างหนึ่ง)
 - 3.3 มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รักรั้ว ≥ 4 ต่อมน

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด anthracycline

ยาที่ใช้ ได้แก่ สูตร doxorubicin/ cyclophosphamide (AC) หรือ FAC โดยให้ AC 4 รอบการรักษา หรือ FAC ไม่เกิน 6 รอบการรักษา พิจารณาในรายที่มีข้อบ่งชี้ของการให้ยาเคมีบำบัด หากไม่มีข้อห้ามของการใช้ยา anthracycline

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยยาเคมีบำบัด Taxane (Taxane-based adjuvant chemotherapy)

1. ยากลุ่ม Taxane ได้แก่ การให้ Paclitaxel ในสูตรยาที่ 4 (Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC) ตามด้วย Paclitaxel): กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว ดังนี้

1.1 กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว 1-3 ต่อมน และ HER2 positive หรือ ER and PR negative

1.2 กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว ≥ 4 ต่อมน

ยาสูตร TC (Docetaxel + cyclophosphamide) ให้ใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการให้ doxorubicin ได้แก่ เคยได้รับ doxorubicin มาก่อน หรือ LVEF < 50% หรือมีประวัติหัวใจวาย หรือกรณี triple-negative ที่ไม่มีหรือมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง 1-3 ต่อมน หรือกรณี HER2-positive ที่ไม่มีมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

ข้อบ่งชี้การให้ Neoadjuvant chemotherapy

1. ใช้ในผู้ป่วยระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced breast cancer) ได้แก่ระยะ T3-T4 หรือมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง
2. ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้ และต้องการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservation การใช้ neoadjuvant chemotherapy พิจารณาใช้ยาเช่นเดียวกับ adjuvant chemotherapy โดยพิจารณาใช้ยา Capecitabine เป็นการรักษาเสริมในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) ชนิด triple negative ที่ได้รับ neoadjuvant chemotherapy สูตร AC และ taxane มาก่อน ร่วมกับมีชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดที่ไม่ได้ pathological completed response (ยังมี residual invasive disease ในตัวก้อนมะเร็ง และหรือในต่อมน้ำเหลือง)

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งเต้านมระยะแรกด้วยการให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง (Targeted Therapy)

ด้วยยา Trastuzumab

1. ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (Terminally ill) และ ECOG performance status 0-1
2. ไม่มีมีการกระจายของโรคมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น หลังจากที่มีการตรวจภาพรังสีที่เหมาะสม
3. กรณีที่ใช้รักษาเสริมหลังผ่าตัด ใช้ในกรณีผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่รั้งแล้ว โดยใช้ trastuzumab ร่วมกับ taxane
4. HER2 by IHC 2+ และมีการยืนยันด้วยการตรวจ ISH เช่น FISH, DISH เป็นผลบวกหรือ 3+ by IHC

5. มีการทำงานของหัวใจ ตรวจโดย 2D echocardiogram หรือ MUGA ได้ LVEF \geq 50% โดยควรตรวจและประเมินการทำงานของหัวใจระหว่างการให้ยาเป็นระยะๆ ทุก 3-6 เดือน
6. พิจารณาใช้พร้อมกับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด (กลุ่ม Taxane) หรือ ตามหลังการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายไม่เกิน 3 เดือน แต่ห้ามใช้พร้อมกับยากกลุ่ม Anthracycline
7. สูตรยาที่ใช้
 - 7.1 กรณี adjuvant setting
 - กรณีที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ให้ยา AC 4 cycles ตามด้วย trastuzumab/ taxane อีก 4 cycles และตามด้วย trastuzumab อีก 13-14 cycles
8. ขนาดยาและการบริหารยา
 - 8.1 loading dose 8 mg/kg IV หลังจากนั้น 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ หรือ
 - 8.2 loading dose 4 mg/kg IV หลังจากนั้น ให้ 2 mg/kg ทุกสัปดาห์ อาจพิจารณาในกรณีที่ให้ weekly paclitaxel

ข้อกำหนดในกรณีต้องหยุดยา Trastuzumab

- Symptomatic Heart failure ให้หยุดยา และงดใช้ยาต่อไป
- เมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF \leq 50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยาชั่วคราว และจะกลับมาใช้ได้ใหม่เมื่อ LVEF \geq 50 % ภายในเวลา 4-8 สัปดาห์

ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ผล ER และ/หรือ PR เป็นบวก
2. ไม่มี visceral crisis หรือ rapidly progressive disease

หลักเกณฑ์การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยฮอร์โมน

1. ให้ครั้งละ 1 ชนิด ไม่ให้หลายชนิดพร้อมกัน โดยชนิดของยาที่ใช้ขึ้นกับภาวะประจำเดือน
2. ไม่ให้พร้อมยาเคมีบำบัด
3. เปลี่ยนชนิดฮอร์โมนเมื่อโรคลุกลามเท่านั้น
4. ใช้เป็นยาลำดับแรกหรือการรักษาหลัก ยกเว้น ในกรณีที่มีการลุกลามที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต
5. ใช้เป็นการรักษาแบบ maintenance ภายหลังโรคคงที่ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งในกรณีนี้ให้ใช้เป็นยาเดี่ยว
6. ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นวัยก่อนหมดประจำเดือนหรือวัยหลังหมดประจำเดือน
 - 6.1 ผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ยังมีหรือประจำเดือนอยู่หรือประจำเดือนหมดไปตามธรรมชาติไม่เกิน 1 ปี
 - 1) ฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้ คือ tamoxifen และควรพิจารณาทำ ovarian ablation (Bilateral oophorectomy เป็นหลัก)
 - 2) ฮอร์โมนตัวที่สองที่ใช้ ให้พิจารณาตามยาด้านฮอร์โมนเช่นเดียวกับผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน ดังข้อ 6.2
 - 6.2 ผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน

- 1) ยาด้านฮอร์โมนตัวแรกที่ใช้คือ aromatase inhibitor หากยังไม่เคยได้ยามาก่อนหรือหยุดยาการรักษาหลังผ่าตัดเกิน 1 ปี หรือ ในกรณีที่เคยได้ aromatase inhibitor มาแล้วในการรักษาหลังผ่าตัดและหยุดยาน้อยกว่า 1 ปี หรือมีข้อห้ามใช้ aromatase inhibitor ให้พิจารณาใช้ยาลำดับถัดไป non-steroidal aromatase inhibitor เช่น letrozole หรือ anastrozole เป็นการรักษา ลำดับแรก เฉพาะในกรณีที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด ER+/HER2-neg
- 2) ยาด้านฮอร์โมนลำดับถัดไปที่ใช้ในกรณีที่มีโรคกระดูกมากขึ้นหลังจากที่มีการตอบสนองต่อยา ลำดับแรกกระษะหนึ่ง ได้แก่ tamoxifen หรือ megestrol acetate

ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายด้วยยาเคมีบำบัด

1. ผู้ป่วยที่มีผล Hormone receptor (ER และ PR) เป็นลบ (Endocrine non-responsive)
2. ผู้ป่วยที่โรคกระดูกหรือต้องการรักษาด้วยฮอร์โมน
3. ผู้ป่วยที่โรคแพร่กระจายอย่างรวดเร็วและอาจมีอันตรายถึงชีวิต

ข้อบ่งชี้การใช้สูตรยา ยกเว้นมีข้อห้ามการใช้ยา (แต่ละสูตรให้ได้ไม่เกิน 6 รอบต่อครั้ง ยกเว้น capecitabine ให้ได้ 8 รอบต่อครั้ง)

1. สูตรยา anthracycline based regimen (AC หรือ FAC)
พิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ Adjuvant chemotherapy สูตร FAC, AC หลังผ่าตัด
2. สูตรยากลุ่ม taxane ได้แก่ paclitaxel หรือ docetaxel
ในกรณีที่ได้ยา FAC, AC (Anthracycline-containing regimen) เป็นสูตรแรกหรือมีข้อห้ามในการใช้ Anthracycline-containing regimen ให้พิจารณาเริ่มด้วยยา paclitaxel (ลำดับที่ 2) ก่อนและเมื่อโรค progress สามารถใช้ยา docetaxel ได้ (กรณีไม่มีข้อห้าม) (ลำดับที่ 3)
3. capecitabine
พิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้ anthracycline หรือ taxane มาก่อน หรือ มีข้อห้ามในการใช้ยาดังกล่าว (ให้ได้ไม่เกิน 8 รอบต่อครั้ง)
4. CMF พิจารณาให้ในกรณีที่ไม่เคยได้รับ CMF มาก่อน
5. gemcitabine เป็นยาเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับยา carboplatin
พิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้รับ anthracycline, taxane และ capecitabine มาก่อน
6. carboplatin
พิจารณาให้ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายชนิด triple negative ที่ได้รับ anthracycline มาก่อน

หมายเหตุ ในการให้ยาภาพรวมถ้าโรคกำเริบขึ้นใหม่หลังหยุดยา ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ในกรณีที่เคยมีการตอบสนองดี (PR, SD) ระหว่างให้ยา อาจพิจารณาให้ยาสูตรเดิมที่เคยตอบสนองดีนั้นๆ ได้อีก 1 ครั้ง ยกเว้น Anthracycline-containing regimen

ข้อบ่งชี้การใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

1. Post mastectomy Radiotherapy (PMRT)

- 1.1 Four or more positive axillary lymph nodes
- 1.2 T3, T4 tumor
- 1.3 Positive or closed (<1 mm) surgical margin
- 1.4 One to three positive axillary nodes (T1-2, N1) โดยเฉพาะถ้ามีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งได้แก่ ER/PR negative/triple negative/HER2+ tumor, young age/premenopause, large tumor >2 cm, nodal extracapsular extension, LVSI positive, high grade/high Ki67, inadequate axillary lymph node surgery, sentinel LN+ แต่ไม่ได้ทำ axillary lymph node dissection
- 1.5 T2N0 with multiple high-risk recurrence factors ได้แก่ large central/medial tumors >2 cm with <10 axillary nodes removed ร่วมกับเป็น high-grade, hormone receptor negative, หรือ LVSI positive
- 1.6 PMRT after neoadjuvant chemotherapy (NAC) ในกรณี ypN+, initial locally advanced disease (clinical stage IIb, III), clinical N1 ypN0 ที่ hormone receptor negative โดยฉายรังสีหลังเคมีบำบัดครบแล้ว 3-4 สัปดาห์หรือหลังผ่าตัด 4-12 สัปดาห์ สามารถให้รังสีพร้อมกับยาต้านฮอร์โมนและยาต้าน HER2 ครอบคลุม chest wall ± regional LN (RNI) ได้แก่ supraclavicular LN, axillary LN, internal mammary LN (เลือกฉายตามข้อบ่งชี้) dose 45-50 Gy in 25-28 fractions หรือ 40-42.5 Gy in 15-16 fractions ± boost scar/chest wall ใน T4 lesion หรือ gross/residual tumor

พิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีที่สามารถครอบคลุมบริเวณที่ต้องการฉายได้อย่างเหมาะสมและลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติได้แก่ ปอด หัวใจ เส้นประสาท brachial plexus ให้ได้มากที่สุด ถ้าสามารถทำได้ เช่นการใช้ 3D, intensity modulated radiotherapy (IMRT), deep inspiratory breath hold (DIBH) technique

พิจารณาการใช้เทคนิคการฉายรังสีที่มีการถ่ายภาพรังสีผู้ป่วย ขณะอยู่ในห้องฉายรังสี (Image-guided radiation therapy (IGRT)) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสี เช่น การใช้ portal image, electronic portal imaging device (EPID), การใช้ภาพ two-orthogonal view เทียบกับภาพ DRR, CT on rail, Cone beam CT (CBCT), surface imaging, electromagnetic transponders, inroom-MRI หรือ advanced techniques อื่น ๆ ที่ต้องการทำเพื่อจุดประสงค์ของการตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสี

2. Breast conservation therapy (BCT)

มีข้อบ่งชี้ในการให้ adjuvant radiation ตามหลัง breast conservative surgery ใน DCIS และ invasive mammary carcinoma โดยให้รังสีหลังผ่าตัด 4-12 สัปดาห์ ถ้าไม่ได้ให้ยาเคมีบำบัด หรือหลังเคมีบำบัดครบแล้ว 3-4 สัปดาห์ สามารถให้รังสีพร้อมกับยาต้านฮอร์โมนและยาต้าน HER2 ครอบคลุมเต้านม ± regional LN (RNI) ได้แก่ supraclavicular LN, axillary LN, internal mammary LN (เลือกฉายตามข้อบ่งชี้) dose 45-50 Gy in 25-28 fractions หรือ 40-42.5 Gy in 15-16 fractions ± boost tumor bed 10-16 Gy in 4-8 fractions

อาจพิจารณาใช้ ultra-hypofractionated whole breast RT without regional nodal irradiation 26 Gy in 5 fraction ในเวลา 1 สัปดาห์ \pm tumor bed boost in selected T1-3 patients ที่มีข้อจำกัดในการมารับการฉายรังสีต่อเนื่องเป็นเวลานาน (ยังไม่มีข้อมูลระยะยาว ใช้ด้วยความระมัดระวัง)

พิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีที่สามารถครอบคลุมบริเวณที่ต้องการฉายได้อย่างเหมาะสมและลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติได้แก่ ปอด หัวใจ เส้นประสาท brachial plexus ให้ได้มากที่สุด ถ้าสามารถทำได้ เช่น การใช้ 3D, intensity modulated radiotherapy (IMRT), deep inspiratory breath hold (DIBH) technique

พิจารณาการใช้เทคนิคการฉายรังสีที่มีการถ่ายภาพรังสีผู้ป่วย ขณะอยู่ในห้องฉายรังสี (Image-guided radiation therapy (IGRT)) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสี เช่น การใช้ portal image, electronic portal imaging device (EPID), การใช้ภาพ two-orthogonal view เทียบกับภาพ DRR, CT on rail, Cone beam CT (CBCT), surface imaging, electromagnetic transponders, inroom-MRI หรือ advanced techniques อื่น ๆ ที่ต้องการทำเพื่อจุดประสงค์ของการตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสี

Accelerated partial breast irradiation (APBI) คือการให้รังสีเฉพาะบริเวณ tumor bed

พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่เหมาะสมตาม ASTRO evidence-based consensus statement 2017 suitable patient ได้แก่ อายุ ≥ 50 ปี, negative surgical margin ≥ 2 mm, T1N0 invasive ductal carcinoma ที่ hormone receptor positive/LVSI negative/unifocal/BRCA negative หรือ good-risk DCIS (screen-detected, low-intermediate nuclear grade, size ≤ 2.5 cm, margin ≥ 3 mm) โดยเทคนิคที่ใช้ในการทำ APBI ได้แก่

- Interstitial or balloon-based brachytherapy 34 Gy in 10 fractions BID
- External beam radiation (EBRT): 38.5 Gy in 10 fractions BID, 40 Gy in 15 fractions หรือ 30 Gy in 5 fractions QOD in 2 weeks using IMRT (preferred technique)
- Intraoperative radiotherapy (IORT): KV/orthovoltage X-ray (TAGIT trial) 20 Gy หรือ Electron beam (ELIOT trial) 21 Gy

อาจพิจารณาไม่ฉายรังสีหลังจาก breast conservative surgery (omit RT) ในกรณีต่อไปนี้

- Invasive breast cancer: T1-2 (≤ 3 cm) N0 hormone receptor positive ไม่ใช่ grade 3 และ LVSI+ ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป และได้ endocrine therapy
- Good-risk DCIS: low to intermediate nuclear grade tumor ที่ขนาดไม่เกิน 2.5 cm ตรวจพบจาก mammogram, surgical margin ≥ 3 mm โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยอายุมาก มีโรคร่วมอื่น ๆ poor performance status/short life expectancy

3. Inoperable tumor

4. Palliative radiation therapy

เป็นการให้รังสีเพื่อบรรเทาอาการต่าง ๆ จากมะเร็ง ได้แก่ ความปวด เป็นแผลเลือดออก การกดเบียดหรืออุดกั้นอวัยวะ การกดทับไขสันหลัง (spinal cord compression) การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ (SVC obstruction) การแพร่กระจายไปที่สมอง (brain metastasis) เป็นต้น

โดยปริมาณรังสี จำนวนครั้งของการฉายแสง เทคนิคที่ใช้จะพิจารณาตาม สภาวะของโรค prognosis, life expectancy, สภาพร่างกายของผู้ป่วย, socio-economic status, และความพร้อมของโรงพยาบาล

ผู้รักษา เทคนิคที่ใช้ได้แก่

- 2D/3D/IMRT dose 8 Gy single fraction, 20-25 Gy in 4-5 fractions, 30 Gy in 10 fractions หรือมากกว่านี้
- Stereotactic radiotherapy (SRS/SRT/SBRT) ในผู้ป่วย oligometastasis ที่มี good performance status, long life expectancy

5. Locoregional recurrence ที่ยังไม่มี distant metastasis และไม่เคยได้ radiation เทคนิคการฉายแสงคล้ายกับ adjuvant RT ส่วน ipsilateral breast recurrence after whole breast RT ถ้ายังสามารถผ่าตัดแบบสงวนเต้านมได้ อาจพิจารณาใช้ APBI

6. Ovarian castration สำหรับ metastatic disease ที่เป็น premenopause, hormone receptor positive ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัด

1) ผู้ป่วยที่คลำไม่ได้ก่อนแต่ตรวจพบความผิดปกติด้วยภาพรังสีหรืออัลตราซาวด์ จากการคัดกรองโรค

ผู้ป่วยเหล่านี้อาศัยเกณฑ์ ACB-BIRADS (American College of Radiology - Breast Imaging Recording And Data System) ในการตัดสินใจว่าจะต้องตรวจเนื้อเยื่อหรือไม่ หากเป็น ACB-BIRADS 4a ขึ้นไป จะแนะนำให้มีการตรวจเนื้อเยื่อ (tissue diagnosis) มีเข็ม 2 แบบ แบบใช้ระบบสปริงธรรมดา หรือ ระบบอัตโนมัติแบบสูญญากาศช่วย (Mammotome) ซึ่งใช้กับหินปูนที่ผิดปกติ และหากเนื้อเยื่อมีความผิดปกติได้แก่ มี atypical cell หรือ malignancy ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดรักษาต่อไป

2) ผู้ป่วยที่คลำก้อนได้ชัดเจน (palpable breast mass)

หากมีการตรวจพบก้อนเต้านมที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งเต้านม ควรมีการส่งตรวจทางรังสีแมมโมแกรม และอัลตราซาวด์เต้านม เพื่อดูว่ามีความผิดปกติจริงหรือไม่ (ACB-BIRADS 4,5) หากพบว่ามีความผิดปกติจริง ควรทำการเจาะชิ้นเนื้อส่งตรวจเซลล์วิทยาหรือเพื่อส่งพยาธิวิทยา ซึ่งมี 3 วิธี คือ

- (1) เจาะด้วยเข็มขนาดใหญ่ 14,16 gauge (Core needle biopsy)
- (2) เจาะด้วยเข็มขนาดเล็ก 21 หรือ 22 gauge (Fine Needle Biopsy: FNA)
- (3) การทำผ่าตัด (excision)

และหากผลการตรวจเซลล์ (cytopathology) หรือผลชิ้นเนื้อ (histopathology) บ่งบอกว่ามะเร็ง ก็ควรวางแผนการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อไป

แผนการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านมจะมี 2 ส่วนคือ ส่วนของเต้านม และส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

1. ส่วนของเต้านม

มีการผ่าตัดรักษาได้ 3 แบบใหญ่ โดยจะใช้วิธีใดขึ้นกับระยะ ชนิด การกระจายของมะเร็งในเต้านม ข้างนั้น และความประสงค์ของผู้ป่วย

- A. การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (การผ่าตัดเนื้อเต้านมบางส่วนร่วมกับการฉายแสง)
- B. การผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้านม

C. การผ่าตัดเนื้อเต้านมออกแต่สงวนผิวหนังไว้และเสริมสร้างขึ้นมาใหม่ด้วยเต้านมเทียม (breast prosthesis) หรือใช้เนื้อเยื่อผู้ป่วยเอง (autologous tissue) หรือใช้ทั้งเต้านมเทียม (breast prosthesis) ร่วมกับเนื้อเยื่อผู้ป่วยด้วย

2. ส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้

หากมีก้อนต่อมน้ำเหลืองรักแร้โตหรือมีความผิดปกติ ควรแนะนำให้เจาะตรวจถ้าคลำได้ชัดเจน แต่ถ้าคลำไม่ได้ก็ควรส่งให้แผนกรังสีวินิจฉัยเจาะตรวจโดยใช้อัลตราซาวด์ช่วยการเจาะ

ส่วนกรณีที่ทราบแน่ชัดว่ามะเร็งนั้นมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว อาจทราบได้จาก การตรวจร่างกาย อัลตราซาวด์ หรือแมมโมแกรม หรือแม้กระทั่งทราบจากการเจาะตรวจต่อมน้ำเหลือง ด้วยเข็ม แสดงว่าผู้ป่วยนั้นควรรับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้ทั้งระดับ 1 และ 2 (axillary lymph node dissection)

แต่ในปัจจุบันพบว่ามะเร็งเต้านมมักตรวจพบได้เร็วขึ้น พบระยะที่ 1,2 จำนวนมากขึ้น และมักไม่มี หลักฐานแน่ชัดว่าต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้มีเชื้อมะเร็งหรือไม่ ไม่ว่าจะดูจากแมมโมแกรม อัลตราซาวด์เต้านม ที่พบลักษณะต่อมน้ำเหลืองปกติ หรือเจาะตรวจก็ไม่พบเชื้อมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง สมควรเลือกผ่าตัด ตรวจต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้แบบ Sentinel lymph node biopsy โดยวิธีฉีดสี (1% isosulfan blue) หรือสารกัมมันตรังสีนำทางไปหาต่อมน้ำเหลืองเพื่อตัดไปตรวจ ไม่จำเป็นต้องตัดต่อมน้ำเหลืองระดับ 1 และ 2 ทั้งหมดออกก็ได้ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนคือ lymphoedema ที่อาจเกิดขึ้นในอนาคตได้

ข้อบ่งชี้ในการใช้เต้านมเทียม (breast prosthesis) เพื่อการเสริมสร้างเต้านมทดแทน (breast reconstruction)

1. เป็นมะเร็งเต้านมที่ศัลยแพทย์วางแผนที่จะตัดเนื้อเต้านมออกทั้งเต้านมและทดแทนเนื้อเต้านมด้วยเต้านมเทียม (breast prosthesis) (Immediate breast reconstruction)
2. ต้องเป็นมะเร็งที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีรักษา (Adjuvant radiation) ภายหลังการผ่าตัด
3. ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ถูกตัดเต้านมไปแล้วแต่ต้องการสร้างเต้านมขึ้นมาใหม่ด้วยเต้านมเทียม (delayed breast reconstruction)
4. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะเป็นมะเร็งเต้านมสูงมากหรือพันธุศาสตร์ผิดปกติซึ่งมีหลักฐานทางการแพทย์แนะนำให้ผ่าตัดเนื้อเต้านมออกก่อนจะเกิดโรคมะเร็งเต้านม (prophylactic mastectomy)

ข้อบ่งชี้การตรวจพันธุศาสตร์เกี่ยวกับมะเร็งเต้านม (plasma BRCA mutation)

1. มะเร็งเต้านมอายุน้อยกว่า 35 ปี
2. มะเร็งเต้านมชนิด TNBC ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี
3. มะเร็งเต้านมพร้อมกัน 2 ข้าง
4. มีประวัติญาติใกล้ชิด first degree เป็นมะเร็งเต้านม 2 คนขึ้นไป
5. ประวัติญาติสายตรงใกล้ชิด first degree relative มี BRCA gene mutation

Protocol เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

Protocol 1 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	CMF (preferably oral regimen)	q 28 days	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day PO day 1-14	100	14	6	8,400
			Methotrexate	40 mg/m ² IV day1, 8	40	2	6	480
			5-fluorouracil	600 mg/m ² IV day1, 8	600	2	6	7,200
2	AC	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m ² IV day1	60	1	4	240
			cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
3	FAC (CAF)	q 21 days	cyclophosphamide	500 mg/m ² IV day1	500	1	6	3,000
			Doxorubicin	50 mg/m ² IV day1	50	1	6	300
			5-fluorouracil	500 mg/m ² IV day1	500	1	6	3,000
4	AC followed by paclitaxel as described	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m ² IV day1	60	1	4	240
			cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
			followed by paclitaxel	175 mg/m ² IV day1	175	1	4	700
		q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m ² IV day1	60	1	4	240
			cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400
		q 7 days	followed by paclitaxel	80 mg/m ² IV day1	80	1	12	960
5	TC*	q 21 days	Docetaxel	75 mg/m ² IV day1	75	1	4	300
			cyclophosphamide	600 mg/m ² IV day1	600	1	4	2,400

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
6	Capecitabine**	q 21 days	Capecitabine	1,000-1250 mg/m ² PO bid pc day1-14	2,000-2,500	14	8	240,000-280,000
7	Trastuzumab*** เป็นบิฎชียา จ.2	q 21 days	Trastuzumab	loading dose 8 mg/kg IV หลังจากนั้น 6 mg/kg	8 mg/kg IV หลังจากนั้น 6 mg/kg	1 1	1 17	8 mg/kg 102 mg/kg (1 ปี)
		Weekly	Trastuzumab	loading dose 4 mg/kg IV หลังจากนั้นให้ 2 mg/kg	4 mg/kg IV หลังจากนั้น ให้ 2 mg/kg	1 1	1 51	4 mg/kg 102 mg/kg (1 ปี)
		Weekly x 12	Trastuzumab	loading dose 4 mg/kg IV หลังจากนั้นให้ 2 mg/kg	4 mg/kg IV หลังจากนั้น ให้ 2 mg/kg	1	1 11	4 mg/kg 22 mg/kg 78 mg/kg

การให้ยาเคมีบำบัดระยะแรกเลือกสูตรใดขึ้นอยู่กับภาวะผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

* สูตร TC ใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ด้านบนเท่านั้น

* สูตร capecitabine ใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ด้านบนเท่านั้น

*** เป็นการให้ยาเจาะจงเซลล์มะเร็ง (Targeted Therapies) โดยระยะเวลาใช้ยาไม่เกิน 1 ปีในกรณีเกิด Symptomatic Heart failure ให้หยุดยา และงดใช้ยา หรือกรณีเมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF≤50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ใหม่ได้เมื่อ LVEF≥50 % ภายในเวลา 4-8 สัปดาห์

Protocol 2 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	CMF	q 28 days	cyclophosphamide	100 mg/m ² /day PO day 1-14	100	14	6	8,400
			Methotrexate	40 mg/m ² IV day1, 8	40	2	6	480
			5-FU	600 mg/m ² IV day1, 8	600	2	6	7,200
2	FAC (CAF)	q 21 days	5-FU	500 mg/m ² IV	500	1	6	3,000
			Doxorubicin	50 mg/m ² IV	50	1	6	300
			cyclophosphamide	500 mg/m ² IV	500	1	6	3,000
3	AC	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m ² IV	60	1	6	360
			cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	600	1	6	3,600
4	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² IV over 3 hours	175	1	6	1,050
5	Docetaxel	q 21 days	Docetaxel	75-100 mg/m ² IV over 1 hours	75-100	1	6	450-600
6	Capecitabine	q 21 days	Capecitabine	1,000-1,250 mg/m ² PO bid pc day 1-14	2,000-2,500	14	8	240,000-280,000
7	Carboplatin	q 21 days	Carboplatin	5 AUC D1	5	1	6	30

การใช้ยา ให้ใช้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ด้านบน

1. สูตร 1-5 และ 7 ใช้ยา 6 รอบการรักษา
2. สูตร 6 ใช้ยา 8 รอบการรักษา

Protocol 3 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก

ลำดับที่	กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/day)	Year	จำนวนที่ใช้รวม (เม็ด)*****
1	Antiestrogen: Tamoxifen*	20 mg/day per oral	20	5-10 ปี	1,825-3,650
2	Aromatase inhibitors (AI)**,**: Letrozole Anastrozole	2.5 mg/day per oral	2.5	5-7 ปี	1,825-2,555
		1 mg/day per oral	1	5-7 ปี	1,825-2,555

- * สำหรับ Tamoxifen ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมน 5-10 ปี (ในกรณีที่มีการแพร่กระจายไปในต่อมน้ำเหลือง ให้ 10 ปี)
- * ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนหากจำเป็นต้องใช้ AI แนะนำให้แบบ sequential คือให้ AI 2 ปีต่อด้วย tamoxifen 3 ปี หรือ tamoxifen 3 ปีต่อด้วย AI 2 ปี
- * ในผู้ป่วยที่มีประจำเดือนที่เป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วกลายเป็นผู้ป่วยหมดประจำเดือนหลังให้ Tamoxifen ครบ 5 ปี อาจพิจารณาให้ AI ต่อระยะเวลา 2-5 ปี (กรณีที่ไม่เคยได้ AI มาก่อน)
- *** ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (1-3 ต่อมน้ำ) พิจารณาให้ AI ต่ออีก 2 ปีหลังได้ sequential AI ครบ 5 ปี
- *** ในผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับมา ได้แก่ กลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมน้ำขึ้นไป สามารถใช้ยา AI นาน 5-7 ปี
- ***** การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือนใน 2 ปีแรก หลังจากนั้นจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 6 เดือน

Protocol 4 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	กลุ่มฮอร์โมน	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/day)	จำนวนที่ใช้รวม (mg/visit)*
1	Antiestrogen: Tamoxifen	20 mg/day per oral	20	Maximum \leq 1,800 mg/visit (\leq 90 days/visit)
2	Aromatase inhibitors: Letrozole Anastrozole	2.1 mg/day per oral 1 mg/day per oral	2.5 1	Maximum \leq 225 mg/visit (\leq 90 days/visit) Maximum \leq 225 mg/visit (\leq 90 days/visit)
3	Progestin: Megestrol acetate	160 mg/day per oral	160	Maximum \leq 14,400 mg/visit (\leq 90 days/visit)

ระยะเวลาที่ให้ฮอร์โมนจนกว่าโรคกำเริบ

*การจ่ายยาครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

บทที่

2

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความก้าวหน้าของความรู้และด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์จนปัจจุบัน ทำให้เกิดนวัตกรรมการดูแลรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด ซึ่งผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกนี้เรียบเรียงขึ้นโดยอาศัยข้อมูลทางวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based) จากรายงานการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก ซึ่งส่วนใหญ่มีพยาธิวิทยาเป็น squamous cell carcinoma, adeno-squamous carcinoma และ adenocarcinoma (โดย WHO classification ฉบับปี 2020 แบ่งเป็น HPV associated non-HPV associated) และมะเร็งชนิดอื่นซึ่งพบน้อยกว่าแต่มีความรุนแรง เช่น มะเร็งชนิด neuroendocrine carcinoma (small cell และ large cell neuroendocrine tumor) ซึ่งการวินิจฉัยต้องได้รับการยืนยันพิเศษทางพยาธิวิทยา โดยได้คำนึงถึงความเหมาะสมที่จะนำมาปฏิบัติในประเทศไทย โดยใช้การแบ่งระยะของมะเร็งปากมดลูกตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018 (ตารางที่ 1) และ คำแนะนำ (level of recommendation) อยู่ที่ระดับ 2A นอกจากนี้จะระบุระดับอื่นไว้ในวงเล็บ แนวทางการรักษา ในเอกสารการจัดทำนี้ไม่ได้รวมถึงการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกตามหลังการผ่าตัดมดลูกโดยบังเอิญ (incidental cervical cancer) และไม่รวมการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระหว่างตั้งครรภ์

การประเมินระยะโรค

เมื่อวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกจากผลพยาธิวิทยาที่ได้จากชิ้นเนื้อ หรือการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (conization /LEEP /LEETZ) วิธีการรักษาจะพิจารณาตามระยะโรคที่ประเมินแบบ FIGO โดยใช้ผลตรวจทางคลินิก จากการตรวจร่างกายตรวจภายใน การตรวจภาพการแพทย์ (chest x-ray, ultrasound, CT scan หรือ MRI ของช่องท้อง, หรือ PET scan) การตรวจสอบกระดูกสันหลังและหรือลำไส้ใหญ่

การรักษาด้วยการผ่าตัด

ในกรณีที่พิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัด มีทั้งแบบ extrafascial hysterectomy อาจเลือกทำได้ทาง abdominal, vaginal หรือ laparoscopic ในส่วน modified radical hysterectomy (type 2) หรือ radical hysterectomy (type 3) นั้นอาจทำได้โดยวิธีเปิดหน้าท้อง (abdominal) หรือการผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic) อีกทั้งกรณี sentinel lymph node mapping โดยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญ และควรให้คำปรึกษาให้ข้อมูลด้านต่าง ๆ รวมถึงผลการรักษาการเพื่อให้ผู้ป่วยร่วมตัดสินใจ

ตารางที่ 1: การแบ่งระยะโรค (Staging) มะเร็งปากมดลูกตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded).
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion ≤ 5 mm ^a
IA1	Measured invasion of stroma ≤ 3 mm in depth.
IA2	Measured invasion of stroma > 3 mm and ≤ 5 mm in depth.
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter ^b
IB1	Clinical lesions > 5 mm depth of stromal invasion, and ≤ 2 cm in greatest dimension
IB2	Clinical lesions > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma ≥ 4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-function kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes

Stage	Description
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes (including micrometastases) ^c , irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^d
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent pelvic organs.
IVB	Spread to distant organs.

^a Imaging and pathology can be used, where available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages. Pathological findings supersede clinical and clinical findings.

^b The involvement of vascular/lymphatic spaces should not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

^c Isolated tumor cells do not change the stage but their presence should be recorded.

^d Adding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to Stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r, if confirmed by pathologic findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned.

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ PET scan

ผู้ป่วยที่ต้องการรักษาแบบอนุรักษ์ (fertility sparing)

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB3-IIIB ที่สงสัยการกระจายนอกช่องท้อง

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะกลับเป็นซ้ำแบบเฉพาะที่ (Locoregional recurrence) เพื่อพิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัด

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IA1

การวินิจฉัยจาก cervical conization ควรมี negative margins และ negative endocervical curettage (ECC) [ชิ้นเนื้อ cervical conization ควรเป็นชิ้นเดียวกัน (non-fragmented specimen) และ negative margins ควรมีระยะห่างของรอยโรคถึงขอบชิ้นเนื้ออย่างน้อย 3 mm.]

1.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร

1.1.1 ในกรณีที่ไม่มี lymphovascular space involvement (LVSI)

พิจารณาทำผ่าตัด extrafascial hysterectomy (abdominal, vaginal หรือ laparoscopic) หรือ พิจารณาให้ Observe ได้

ถ้า positive margin (dysplasia or carcinoma) ให้พิจารณาทำ cone biopsy ซ้ำ เพื่อแยกโรคจาก stage IA2 และ IB1 หรือในกรณีที่ positive margin เป็น carcinoma ให้พิจารณาทำเป็น extrafascial hysterectomy หรือ modified radical hysterectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน (category 2B for node dissection) โดยอาจพิจารณาทำ sentinel lymph node mapping ได้

1.1.2 ในกรณีที่พบมี LVSI อาจพิจารณาทำผ่าตัด modified radical hysterectomy (type 2) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน โดยอาจพิจารณาทำ sentinel lymph node mapping ได้

1.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตร

1.2.1 ในกรณีที่ไม่มี LVSI พิจารณาให้ Observe ได้ ยกเว้นในกรณีที่ positive margin พิจารณาทำ cone biopsy ซ้ำ หรือทำ trachelectomy

1.2.2 ในกรณีที่พบมี LVSI อาจพิจารณาทำผ่าตัด conization (with negative margins) หรือ radical trachelectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน (ระดับที่ 2B) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร มีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดมดลูกได้ (medically inoperable) ให้พิจารณารังสีรักษาเป็นทางเลือก

2. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IA2, IB1

2.1 พิจารณาทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และ/หรือสุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic (ระดับที่ 2B) หรือ

2.2 พิจารณาให้รังสีรักษา (Pelvic RT + brachytherapy)

2.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตรและพยาธิวิทยาเป็น squamous cell carcinoma หรือ adenocarcinoma (non-gastric type) อาจพิจารณาทำผ่าตัด radical trachelectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน (ระดับที่ 2B) โดยอาจพิจารณาทำ sentinel lymph node mapping ได้

3. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IB2, IIA1 (< 4 เซนติเมตร)

3.1 พิจารณาทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และ/หรือ สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic (ระดับที่ 1) หรือ

- 3.2 ให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred)
- 3.3 ในกรณีที่ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตร อาจพิจารณาทำผ่าตัด radical trachelectomy ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และหรือ สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic (ระดับที่ 1)

4. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IB3, IIA2 (> 4 เซนติเมตร)

- 4.1 ให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) (ระดับที่ 1) หรือ
- 4.2 พิจารณาทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และหรือ สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic (ระดับที่ 2B) หรือ
- 4.3 ให้ยาเคมีบำบัด (neoadjuvant chemotherapy) ถ้าโรคมะเร็งมีการตอบสนองหรือไม่มีการดำเนินของโรคเพิ่มมากขึ้น ให้ทำผ่าตัด radical hysterectomy (type 3) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และหรือ สุ่มตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic (ระดับที่ 2B)

หมายเหตุ การรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัดในมะเร็งปากมดลูกตั้งแต่ระยะที่ IA1 ถึง ระยะ IIA2 แสดงสรุปในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด

ระยะของโรค	ปัจจัยเสี่ยงที่พบ	การรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัด
IA1 IA2 IB1	พบ positive pelvic nodes และ/หรือ surgical margin และ/หรือ parametrium	ให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (CCRT, cisplatin-containing preferred) + vaginal brachytherapy
	พบ positive para-aortic nodes	ให้พิจารณาทำ CT scan ทรวงอก <ul style="list-style-type: none"> ถ้าผล CT scan negative ให้ pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา
IB2 IIA1 (≤ 4 ซม)	negative pelvic nodes แต่พบมี large primary tumor, deep stromal invasion หรือมี LVSI	พิจารณาให้รังสีรักษาเพิ่มบริเวณอุ้งเชิงกราน (adjuvant pelvic radiotherapy) เป็นราย ๆ ไป
	พบ positive pelvic nodes หรือ positive surgical margin	ให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (adjuvant CCRT, cisplatin-containing preferred) เพิ่ม (ระดับที่ 1)
	พบ positive para-aortic nodes	ให้พิจารณาทำ CT scan ทรวงอก <ul style="list-style-type: none"> ถ้าผล CT scan negative ให้ pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือรังสีรักษา

ระยะของโรค	ปัจจัยเสี่ยงที่พบ	การรักษาเพิ่มเติมหลังผ่าตัด
IB3 IIA2 (≥ 4 ซม)	negative pelvic nodes แต่พบมี large primary tumor, deep stromal invasion หรือมี LVSI	ให้รังสีรักษาเพิ่มบริเวณอุ้งเชิงกราน (adjuvant pelvic radiotherapy) เป็นราย ๆ ไป
	พบ positive pelvic nodes หรือ positive surgical margin	ให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (adjuvant concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) เพิ่ม (ระดับที่ 1)
	พบ positive para-aortic nodes	ให้พิจารณาทำ CT scan ทรวงอก ● ถ้าผล CT scan negative ให้ pelvic + para-aortic RT + brachytherapy แนะนำให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ถ้าผล CT scan positive ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา

5. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IIB, III, IVA

ทำการตรวจภาพการแพทย์ ได้แก่ ultrasound , radiologic imaging (X-ray, CT-scan, หรือ MRI, หรือ PET scan) เพื่อประเมินการกระจายของโรค โดยเฉพาะที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง (pelvic, para-aortic) และนอกช่องท้อง

- 5.1 ในกรณีที่ negative para-aortic LN และ negative/หรือ positive pelvic LN (จากภาพการแพทย์) พิจารณาให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred) (ระดับที่ 1)
- 5.2 ในกรณีที่มี positive para-aortic LN (จากภาพการแพทย์) ให้พิจารณาทำ CT-guided needle biopsy หรือ extraperitoneal หรือ laparoscopic lymph node dissection เพื่อยืนยัน#
 - 5.2.1 ถ้า negative para-aortic LN (จากผลพยาธิวิทยา) พิจารณา ให้รังสีรักษา pelvic radiation + brachytherapy ร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred)) (ระดับที่ 1)
 - 5.2.2 ถ้า positive para-aortic LN (จากผลพยาธิวิทยา) พิจารณาทำ CT scan ทรวงอก
 - ถ้าผล CT scan ทรวงอก negative ให้รังสีรักษา extended field RT (para-aortic RT) ร่วมกับ pelvic RT + brachytherapy + concurrent platinum-based chemotherapy, cisplatin-containing preferred)
 - ถ้าผล CT scan ทรวงอก positive (พิจารณาทำ biopsy ตำแหน่งสงสัย ถ้าทำได้) และให้ยาเคมีบำบัด หรือ เคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสีรักษาอุ้งเชิงกราน+ต่อมน้ำเหลือง
- # ในกรณีไม่มีผลพยาธิวิทยา para-aortic LN (จากที่ไม่ได้ทำ interventional radiology หรือทำการผ่าตัด) ให้พิจารณาทำการรักษาเหมือนมี positive para-aortic LN จากผลพยาธิวิทยา

- 5.3 ในกรณีที่มี distant metastasis (biopsy proven preferred) พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด และรังสีรักษา เฉพาะที่ แล้วแต่กรณี
- 5.4 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วย Stage IVA บางราย โดยเฉพาะที่มี vesico-vaginal หรือ recto-vaginal fistula

6. มะเร็งปากมดลูก FIGO Stage IVB

- 6.1 กรณีสภาวะผู้ป่วยมีความเหมาะสม (ECOG 0-1)
 - 6.1.1 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + รังสีรักษาในบางกรณี หรือ
 - 6.1.2 อาจพิจารณาใช้ targeted therapy*** ชนิด bevacizumab คู่กับยาเคมีบำบัดชนิด paclitaxel/ cisplatin หรือ carboplatin
- 6.2 ให้การรักษาแบบ palliative (ควบคุมอาการเจ็บปวด, supportive & symptomatic, รังสีรักษา เฉพาะที่ แล้วแต่กรณี)

*** ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. กรณีเมื่อมี local recurrence ตามหลังการผ่าตัด radical surgery

- 1.1 พิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือเคมีบำบัดอย่างเดียว ขึ้นกับสภาวะผู้ป่วย (ECOG 0-1) หรือ
- 1.2 ผู้ป่วยบางรายที่มี central recurrence ขนาด < 2 cm. พิจารณาให้รังสีรักษาอย่างเดียว หรือ
- 1.3 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วยบางราย (ECOG 0-1) (โดยเฉพาะที่มี fistula) ที่การกระจายของโรคไม่ถึงกระดูกเชิงกราน (pelvic side wall) (ระดับที่ 2B)

2. กรณีเมื่อมี local recurrence ตามหลังรังสีรักษา

- 2.1 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วยบางราย (ECOG 0-1) ที่ประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดตัวโรคออกได้ (ระดับที่ 2B) หรือ
- 2.2 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย) หรือ
- 2.3 พิจารณาให้รังสีรักษาซ้ำ (อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย) ขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับรังสีรักษาครั้งแรกและสภาพผู้ป่วย

3. กรณีเมื่อมี recurrent metastatic cancer

พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย) หรืออาจพิจารณาใช้ targeted therapy ควบคู่กับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel/ cisplatin หรือ carboplatin หรือ การให้รังสีรักษา (palliative radiation) และหรือให้การรักษาตามอาการ (supportive care)

ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการให้ Palliative Radiation Therapy

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก Stage IVB หรือ unresectable recurrent cancer สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาอาการปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึง ผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ external beam radiotherapy หรือ brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษารังสี ในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy สำหรับ unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy สำหรับ distant metastatic sites เช่น bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue และอื่น ๆ

หลักการทั่วไปของรังสีรักษาในมะเร็งนรีเวช

1. การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiotherapy, EBRT) อาจพิจารณาฉายรังสีเทคนิคของการฉายรังสีอาจจะเลือกใช้ได้ตั้งแต่ เทคนิคการฉายรังสีแบบ สองมิติ (2D radiotherapy) สามมิติ (3D conformal radiotherapy, 3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-modulated radiotherapy, IMRT)
2. รังสีรักษาระยะใกล้ (Brachytherapy) เป็นส่วนสำคัญของการรักษามะเร็งทางนรีเวชร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอกทั้งในกรณีที่ไม่ได้ผ่าตัด หรือเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด ซึ่งอาจจะใช้เทคนิค intracavitary หรือ interstitial ประกอบ และในการวางแผนและคำนวณปริมาณรังสี อาจจะใช้เทคนิค 2D หรือ 3D โดยใช้ภาพ CT scan หรือ MRI ร่วมด้วย
3. การรักษารังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรม (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) คือ การฉายรังสีกึ่งอัตโนมัติที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงมาก โดยให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อการฉายในแต่ละครั้ง จำนวนครั้งของการฉายประมาณ 1-5 ครั้ง อาจจะพิจารณาในกรณี ที่มีการแพร่กระจายของโรคร้อย่างจำกัด หรือกรณีการฉายรังสีซ้ำ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ทดแทน brachytherapy

ตารางที่ 3: สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

Protocol	Single agent therapy	Combination therapy
1. Concurrent chemo-radiation (CCRT)	Cisplatin Carboplatin	Cisplatin/ 5-FU Cisplatin/Etoposide (preferred)** Carboplatin/Etoposide**
2. Neoadjuvant chemotherapy (NACT)	Cisplatin Carboplatin	Cisplatin/ 5-FU (ระดับที่ 2B) Cisplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 2B) Carboplatin / Paclitaxel (ระดับที่ 2B) Cisplatin/Etoposide (preferred)** Carboplatin/Etoposide**
3. First-line chemotherapy for advanced / recurrent cervical cancer	Cisplatin Carboplatin Paclitaxel	Cisplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab*** (ระดับที่ 1) Cisplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1) Carboplatin / Paclitaxel Cisplatin/ 5-FU (ระดับที่ 2B) Cisplatin/Etoposide (preferred)** Carboplatin/Etoposide**
4. Second-line chemotherapy for advanced / recurrent cervical cancer (ระดับที่ 2B)	Mitomycin 5-FU Paclitaxel Ifosfamide*** (+ Mesna) Gemcitabine***	

** สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด neuroendocrine tumor

*** ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) ปี 2566

Protocol 1: Concurrent chemoradiation

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 7 days	Cisplatin	40 mg/m ² IV day 1	40	1	6	240
2	Cisplatin	q 21-28 days	Cisplatin	70-75 mg/m ² IV day 1	70-75	1	3	210-225
3	Cisplatin /5-FU	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	3	225
		q 21 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		12,000
4	Carboplatin*	q 7 days	Carboplatin	AUC [#] 2 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 300	1	5-6	1,500-1,800
5***	Cisplatin/ Etoposide	q 21-28 days	Cisplatin	60 mg/m ² IV day 1	60	1	3	180
			Etoposide	100 mg/m ² IV days1-3	100	1-3	3	900

Dose = AUC[#] (GFR + 25); GFR = [(140-age) x body wt. / 72 x Cr] x 0.85; Cr = mg/ml

* Carboplatin ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยสูงอายุ renal insufficiency, หรือมี cardiac disease, หรือ hypertensive disorders

** Be caution of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

*** for neuroendocrine tumor และสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในผู้ป่วยบางราย

Protocol 2: Neoadjuvant chemotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	1-2	75-150
2	Cisplatin /5-FU	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	3	225
		q 21 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		12,000
3***	Cisplatin/Etoposide	q 21-28 days	Cisplatin	60 mg/m ² IV day 1	60	1	3	180
		q 21-28 days	Etoposide	100 mg/m ² IV days 1-3	100	1-3	3	900

** Be caution of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

*** for neuroendocrine tumor และสามารถ ใช้ carboplatin แทน cisplatin ในผู้ป่วยบางราย

Protocol 3: First-line chemotherapy for Advanced / Recurrent cervical cancer

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ Paclitaxel	q 21-28 days	Cisplatin	50-75 mg/m ² , IV day 1	50-75	1	6	300-450
		q 21-28 days	Paclitaxel	135 mg/m ² , IV day 1	135	1		810
2	Carboplatin* / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 4-6 mg/ml/min, IV day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
		q 21-28 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , IV day 1	175	1		1,050
3	Cisplatin/ 5-FU	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	6	450
		q 21 days	5-FU**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		24,000
4	Cisplatin	q 21 days	Cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	6	450
5	Carboplatin*	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 4-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
6	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , 3hr IV day 1	175	1	6	1,050
7***	Cisplatin/Etoposide	q 21-28 days	Cisplatin	60 mg/m ² IV day 1	60	1	6	360
		q 21-28 days	Etoposide	100 mg/m ² IV days 1-3	100	1-3	6	1,800

* Carboplatin ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยสูงอายุ renal insufficiency, หรือ มี cardiac disease, หรือ hypertensive disorders

** Be caution of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

*** for neuroendocrine tumor และสามารถให้ carboplatin แทน cisplatin ในผู้ป่วยบางราย

Protocol 4: Second-line chemotherapy for Advanced / Recurrent cervical cancer

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Mitomycin	q 42-56 days	Mitomycin*	10 mg/m ² IV day 1	10	1	4	40
2	5-FU	q 28 days	5-fluorouracil**	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4	6	24,000
3	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² , 3hr IV day 1	175	1	6	1,050
4	Ifosfamide	q 21 days	ifosfamide	2,500 mg/m ² IV days 1-2	2,500	1-2	6	30,000
	Mesna	q 21 days	Mesna	1,500 mg/m ² IV days 1-2	1,500	1-2	6	18,000

** Be caution of severe side effects of fluorouracil with radiotherapy in this setting.

แนวทางการเลือกยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

กลุ่มยา	ตัวยา	ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน
High emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC ≥ 5 - Cisplatin $> 60 \text{ mg/m}^2$ - Cyclophosphamide $> 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $\geq 2 \text{ g/m}^2$ per dose 	<p>3-drug combination</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT₃ Receptor antagonist* - Olanzapine - Dexamethasone <p>Add NK1 Receptor antagonist **</p> <ul style="list-style-type: none"> - ควรพิจารณา 4 drug combination <p>ในกรณีที่เมื่อให้ 3 drugs แล้ว ยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไป</p>
Moderate emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC < 5 - Cyclophosphamide $\leq 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $< 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $< 2 \text{ g/m}^2$ per dose - Weekly low dose cisplatin 	<p>2 or 3-drug combination</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT₃ Receptor antagonist* - Dexamethasone - +/- Olanzapine
Low emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Liposomal doxorubicin - Gemcitabine - Paclitaxel - 5-FU 	<p>Single agent</p> <ul style="list-style-type: none"> - D₂ Receptor antagonist or - 5-HT₃ Receptor antagonist (ondansetron) or - Dexamethasone

- HT₃ Receptor antagonist: Ondansetron, Palonosetron

* เลือกใช้ ondansetron เป็นยาขนานแรกก่อน หากยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไปพิจารณาเปลี่ยนเป็น Palonosetron

- NK₁ Receptor antagonist: Aprepitant, Netupitant

** เพิ่มยา NK₁ Receptor antagonist ในกรณีที่เมื่อผู้ป่วยได้รับ 3 drugs combination แล้วผู้ป่วยยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป

- D₂ Receptor antagonist: Metoclopramide, Domperidone

ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

สูตร	สูตรที่	ความถี่	ขนาดและวิธีใช้	ขนาดและวิธีใช้	Day
High emetic risk	1	q 21 -28 days	Olanzapine	5-10 mg PO	7-1
			Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	10-12 mg PO/IV	1
			Dexamethasone	8 mg PO	2-4
Moderate emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	12 mg PO/IV	1
			Ondansetron	16 mg PO	2-3
Low emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
	2	q 21-28 days	Metoclopramide	10 mg IV	1
	3	q 21-28 days	Metoclopramide or Domperidone	10 mg PO tid	1

คำแนะนำการให้ยาแก้อาเจียน

- พิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงของการคลื่นไส้อาเจียน ว่าอยู่กลุ่มใด
- ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี High emetic risk แนะนำให้เลือกให้ยาแก้อาเจียนสูตรที่ 1 ก่อน ถ้าผู้ป่วยได้รับยาจากสูตรที่ 1 แล้วยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป จึงเปลี่ยนไปใช้ยาสูตรอื่น
ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา 3-drug combination จากสูตรที่ 1, 2 แล้วยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป ให้ใช้ยาสูตร 4-drugs combination
- ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี moderate emetic risk แนะนำให้เลือกให้ยาแก้อาเจียนสูตรที่ 1 ก่อน ถ้าผู้ป่วยได้รับยาจากสูตรที่ 1 แล้วยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป จึงเปลี่ยนไปใช้ยาสูตร 2
- ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี Low emetic risk สามารถเลือกใช้สูตรใดก็ได้

แนวทางการเลือกยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวหลังการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง

	เกณฑ์การพิจารณา	การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว
การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)	<ul style="list-style-type: none"> - ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia > 20% - ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia 10-20% และการรักษาเพื่อวัตถุประสงค์ curative โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> ● อายุ ≥ 65 ปี ● เคยได้รับเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี ● Bone marrow involvement ● Recent surgery ● Poor renal, liver function ● Cardiovascular disease - หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia มากกว่าใช้ primary prophylaxis ในทุกราย 	<ul style="list-style-type: none"> - Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir - Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน - ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen - (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)
การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อหายขาด และ - ผู้ป่วยเคยมีภาวะ febrile neutropenia จากการให้ยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า - หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาขนาดยาเคมีบำบัด เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia ก่อน และใช้ secondary prophylaxis เมื่อยังคงเกิด febrile neutropenia ภายหลังปรับลดขนาดยาแล้ว 	<ul style="list-style-type: none"> - Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir - Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน - ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen - (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)

ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาในการเลือกใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว

1. Treatment intention (curative vs. palliative)
2. Chemotherapy regimen
3. Patient risk factors (age, comorbidity, organ function เป็นต้น)

ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว Granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Day	Cycle
1	GCSF prophylaxis (Short acting)	q 21 days	Filgrastim	5 mcg/kg SC OD (300 mcg/day)	*2-12	Until stop CMT

*พิจารณาให้ GCSF เป็นระยะเวลา 3-10 วัน

Immunoprofiles in Gynecologic Tract (all carcinomas of GYN tract are CK7+ and CK20-)	
Diagnosis	Immunoprofiles
Cervix, adenocarcinoma	p16+ (diffuse), ER/PR-negative or weak
Cervix, neuroendocrine	Chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE

บทที่

3

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบัน ทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วย โรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด ซึ่งผ่านการพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่มีพยาธิวิทยาหลากหลาย แนวทางการรักษา นี้จะได้นำเสนอเฉพาะการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ชนิด Epithelial Ovarian Cancer, Ovarian Low Malignant Potential (Borderline Epithelial Ovarian Tumors), Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMT), Malignant Germ Cell Tumors และ Malignant Sex Cord-Stromal Tumors การเรียบเรียงในการนำเสนออาศัยข้อมูลทางวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based) รวมทั้งความเหมาะสมที่จะนำมาปฏิบัติในประเทศไทย แนวทางการรักษา ในเอกสารนี้ไม่ได้รวมถึงการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ที่ไม่ทราบระยะของโรค และผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

หมายเหตุ: แนวทางการรักษา นี้ใช้การแบ่งระยะของมะเร็งรังไข่ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018 (ตารางที่ 1) คำแนะนำ (level of recommendation) อยู่ที่ระดับ 2A นอกจากจะระบุระดับอื่นไว้ในวงเล็บ

ตารางที่ 1 : การแบ่งระยะ (staging) ของมะเร็งรังไข่ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018

Stage	Definition
I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)
IA	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IC	Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:
IC1	Surgical spill
IC2	Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface
IC3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
II	Tumor involved 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer
IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
III	Tumor involved 1 or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
IIIA1(1)	Metastasis up to 10 mm in greatest dimension
IIIA1(2)	Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases
IVA	Pleural effusion with positive cytology
IVB	Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

ตารางที่ 2: แนวทางการผ่าตัดในการกำหนด surgical staging ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่

- ทำผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) ในแนว midline หรือ laparoscopy
- ส่งน้ำในช่องท้อง หรือ peritoneal washings ตรวจทางเซลล์วิทยา
- ประเมินพื้นผิว peritoneum และอวัยวะในช่องท้องโดยทั่วอย่างละเอียด
- ทำผ่าตัด infracolic omentectomy
- สุ่มตัด (sampling) ต่อมมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และ para-aorta
- ตัดชิ้นเนื้อ (biopsy และ/หรือ resection) จากก้อน เยื่อพังพืด และบริเวณสงสัย ส่งตรวจทางพยาธิ

วิทยา

- สุ่มตัดชิ้นเนื้อ (sampling biopsies) จากบริเวณ peritoneum ที่ดูปกติ รวมทั้งจากใต้กระบังลม, bladder reflection, cul-de-sac, paracolic และ pelvic sidewall ทั้งสองข้าง
- ทำผ่าตัด total abdominal hysterectomy ร่วมกับ bilateral salpingo-oophorectomy (TAH.BSO)*
- ทำผ่าตัด appendectomy ในกรณีที่สงสัยเป็น mucinous tumors หรือพบมีการกระจายของโรคที่ไส้ติ่ง

* ผู้ป่วยอายุน้อยที่ยังต้องการมีบุตร มีพยาธิสภาพที่รังไข่เพียงข้างเดียว และ/หรือเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด “low risk tumors” (epithelial cancers stage IA / ovarian low malignant potential (Borderline Epithelial Ovarian Tumors), malignant germ cell tumors, malignant sex-cord stromal tumors) อาจทำการผ่าตัดแบบ conservative หรือ fertility-sparing surgery; USO โดยเหลือมดลูกและรังไข่ที่ดูปกติไว้ (ไม่ต้องทำ wedge biopsy) ร่วมกับการทำ comprehensive staging ได้แก่ ทำผ่าตัดประเมินการแพร่กระจายของโรค (staging laparotomy) ตามทุกขั้นตอนข้างต้นยกเว้น TAH.BSO

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

1. มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

พิจารณาส่งตรวจหา BRCA1/2 somatic mutation ในผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (ชนิด serous หรือ endometrioid adenocarcinoma) และพิจารณาส่งตรวจหา BRCA1/2 germ line mutation เพิ่มเติมกรณีประวัติครอบครัวมีความเสี่ยงทางพันธุกรรมของมะเร็งรังไข่ โดยมีการให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรม (Genetic counseling) ร่วมด้วย

I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ผู้ป่วยกรณี Early disease (FIGO stage I) หลังจากทำผ่าตัด staging laparotomy หรือ laparoscopy (ตารางที่ 2)

1.1 ใน Stage IA หรือ IB Grade 1 ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม

1.2 ใน Stage IA หรือ IB Grade 2 มีทางเลือกของการรักษา 2 ทาง คือ ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม หรือ ให้ยาเคมีบำบัด (adjuvant platinum-based, chemotherapy, taxane/carboplatin preferred) 3-6 cycles

1.3 ใน Stage IA หรือ IB Grade 3 หรือ Stage IC Grade 1-3 ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเช่นเดียวกับในข้อ 1.2

ทั้งนี้ ใน Stage IC ที่มีพยาธิวิทยาชนิด low-grade serous หรือชนิด endometrioid grade 1 อาจให้ทางเลือกในการรักษาด้วยฮอร์โมนกลุ่ม aromatase inhibitors เช่น anastrozole, letrozole, exemestane (category 2B)

2. ผู้ป่วยกรณี Advanced disease (FIGO Stage II, III, IV)

1.1 หลังจากทำผ่าตัด cytoreductive surgery

1.1.1 ในรายที่สามารถผ่าตัดได้ optimal [รอยโรคที่เหลืออยู่ (residual disease) แต่ละจุดเส้นผ่าศูนย์กลาง < 1.0 เซนติเมตร] ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based, chemotherapy, taxane/carboplatin preferred) 6-8 cycles (ระดับที่ 1)

1.1.2 ในรายที่ผ่าตัดได้ suboptimal ให้ยาเคมีบำบัด platinum-based chemotherapy 3-6 cycles อาจพิจารณาทำ interval debulking surgery แล้วจึงให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม อีก 4-6 cycles หลังผ่าตัดพิจารณาให้ยามุ่งเป้า (targeted therapy***; Bevacizumab) ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยเริ่มใน cycle ที่ 2 หลังผ่าตัด และให้ Bevacizumab เป็น maintenance treatment ไปจนครบ 18-22 cycle (ระดับที่ 1)

1.2 ในรายที่ได้การวินิจฉัย จากเซลล์วิทยาของน้ำในช่องท้อง หรือจากพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการส่องตัด และประเมินผู้ป่วยแล้วว่าไม่สามารถทำการผ่าตัด cytoreductive surgery ได้ ให้ยาเคมีบำบัด (neoadjuvant platinum-based chemotherapy) ร่วมกับการให้ยามุ่งเป้า

(targeted therapy***; Bevacizumab) 2-4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด cytoreductive surgery และให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab) เพิ่มเติมอีก 4-6 cycles แล้วให้ยามุ่งเป้าต่อจนครบ 22 cycles (ทั้งนี้ ให้ยามุ่งเป้า 1 cycle ทั้งก่อนและหลังผ่าตัด)

*** ไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ สามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

หมายเหตุ แนวทางการดูแลรักษาเพิ่มเติม

- 1) ใน stage II ที่มี complete response ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาหยุดยาเคมีบำบัด
- 2) ในกรณีผู้ป่วยมี partial response หรือ stable disease ต่อ first-line chemotherapy อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิมต่อ (จำนวนรวมทั้งหมดไม่เกิน 8-9 cycles) พิจารณาหยุดยากรณีมี toxicities หรือมี progression of disease หรือได้ maximum response
- 3) ใน stage III/IV ที่มี complete response หรือ partial response ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาให้ maintenance therapy ตามประวัติว่าเคยได้ Bevacizumab มาก่อนหรือไม่ ดังรายละเอียด
 - ก. ไม่เคยได้ Bevacizumab มาก่อน พิจารณาให้ maintenance therapy ด้วย PARP inhibitor (Olaparib) ในกลุ่มที่มี BRCA1/2 germ line หรือ somatic mutation
 - ข. เคยได้ Bevacizumab มาก่อน พิจารณาให้ maintenance therapy ด้วย
 - กลุ่มที่มี BRCA1/2 germ line หรือ somatic mutation ให้ Olaparib หรือให้ Bevacizumab ร่วมกับ Olaparib
 - กลุ่มที่ไม่ทราบ หรือ มี BRCA1/2 wild-type ให้ Bevacizumab ร่วมกับ Olaparib
- 4) ในกรณีผู้ป่วยมี progression of disease ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

II. การรักษาผู้ป่วย (salvage therapy) ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrence)

1. ในรายที่มี complete remission และโรคกลับมา (relapse) ≥ 6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด
 - 1.1 พิจารณาผ่าตัด secondary cytoreductive surgery และให้ยาเคมีบำบัด (platinum-based chemotherapy) สูตรเดิมกับ first-line therapy อาจพิจารณาให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab)
 - 1.2 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด first-line platinum-based chemotherapy สูตรเดิมอาจพิจารณาให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab) (ระดับที่ 1)

หมายเหตุ: หลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 6 cycles แล้วมี complete หรือ partial response อาจพิจารณาให้ PARP inhibitor (Olaparib) จนกว่าจะ progression of disease เฉพาะในผู้ป่วยที่ตรวจพบพันธุกรรมพบ BRCA1, BRCA2 mutation

2. ในรายที่มี complete remission และโรคกลับมา (relapse) < 6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy อาจพิจารณาให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab) หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

III. การรักษาแบบประคับประคองโดยการให้รังสีรักษา (Palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ FIGO Stage IV หรือ รายที่มีการกลับเป็นซ้ำแบบลุกลามแพร่กระจาย พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดตันอวัยวะที่กลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึง การพยากรณ์โรค ผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย และความสะดวกในการเดินทางมารักษของผู้ป่วย ทั้งนี้ แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ external beam radiotherapy หรือ brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสี ในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy สำหรับ unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy สำหรับ distant metastatic sites เช่น bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue และอื่น ๆ

2. มะเร็งรังไข่ชนิด Ovarian Low Malignant Potential, LMP (Borderline Epithelial Ovarian Tumors)

I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ในรายผู้ป่วยต้องการมีบุตร พิจารณาทำผ่าตัด conservative surgery ร่วมกับ comprehensive staging
 - 1.1 ใน FIGO Stage I-IV ที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 1.2 ใน FIGO Stage I-IV ที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer
2. ในรายผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร พิจารณาทำผ่าตัด complete staging surgery และหลังผ่าตัด
 - 2.1 ใน FIGO Stage I-IV ที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 2.2 ใน FIGO Stage I-IV ที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer

II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

พิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อ debulk ในรายที่เหมาะสม และหลังผ่าตัด

- ในรายที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
- ในรายที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer

3. มะเร็งรังไข่ชนิด Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด และแบ่งระยะของโรค ตาม FIGO staging, 2018 (ตารางที่ 1) เช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิดอื่น หลังการทำผ่าตัด (surgically staging /cytoreductive surgery) ผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่ FIGO Stage I-IV จะต้องได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ (การให้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัด) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMT)

สูตรที่ 1 Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1)	สูตรที่ 1 Carboplatin
สูตรที่ 2 Carboplatin/ Docetaxel*** (ระดับที่ 1)	สูตรที่ 2 Paclitaxel
สูตรที่ 3 Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab*** (ระดับที่ 1)	สูตรที่ 3 Gemcitabine
สูตรที่ 4 Cisplatin หรือ Carboplatin/ Cyclophosphamide	สูตรที่ 4 Etoposide, oral
สูตรที่ 5 Cisplatin/ Paclitaxel	สูตรที่ 5 Liposomal doxorubicin***
สูตรที่ 6 Carboplatin	สูตรที่ 6 Cyclophosphamide
สูตรที่ 7 Carboplatin/Liposomal doxorubicin ***	สูตรที่ 7 Megestrol acetate, oral
	สูตรที่ 8 Bevacizumab***
	สูตรที่ 9 Olaparib***

*** ไม่ได้ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

4. มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

หลังจากการทำผ่าตัด staging laparotomy หรือ Laparoscopy (สามารถทำ fertility-sparing surgery ร่วมกับการทำ comprehensive staging ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร) (ตารางที่ 2)

1. ในรายที่เป็น Dysgerminoma
 - 1.1 FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 1.2 FIGO Stage IC, II-IV ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) หรือให้รังสีรักษาในผู้ป่วยบางราย
2. ในรายที่เป็น Non-Dysgerminomatous tumors [Yolk sac tumor (Endodermal sinus tumor ; EST), Embryonal tumor (ET), Immature teratoma (Im T)]
 - 2.1 FIGO Stage IA, Grade1, Im T ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 2.2 FIGO Stage IA, Grade 2, 3 หรือ FIGO Stage IB, IC, II-IV, Im T ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy)
 - 2.3 FIGO Stage IA, EST, ET ให้ยาเคมีบำบัด หรืออาจพิจารณาให้ไม่มีการรักษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะในเด็กหรือวัยรุ่น (pediatric or young adult)

2.4 FIGO Stage IB, IC, II-IV, EST, ET ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy)

II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. พิจารณาทำผ่าตัดในรายที่ผลการตรวจ (investigations) พบว่ามีก้อน และ tumor markers อยู่ในเกณฑ์ปกติ และให้ยาเคมีบำบัดเมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น malignant germ cell tumor
2. พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด first-line chemotherapy สูตรเดิม โดยพบว่า tumor markers อยู่ในระดับสูงต่อเนื่อง ในรายที่เป็น Dysgerminoma ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้รังสีรักษา

5. มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. หลังจากการทำผ่าตัด fertility-sparing surgery ร่วมกับการทำ comprehensive staging ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร ในกรณีที่ เป็น FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
2. หลังจากการทำผ่าตัด staging laparotomy หรือ Laparoscopy
 - 2.1 FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
 - 2.2 FIGO Stage I, Grade 3 หรือ IC หรือ FIGO Stage II-IV พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based chemotherapy หรือ regimen เดียวกันกับที่ใช้ใน germ cell tumor) หรือให้รังสีรักษา (radiation therapy)

II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. พิจารณาผ่าตัด secondary cytoreductive surgery และ/หรือ ให้ยาเคมีบำบัด
2. พิจารณาให้รังสีรักษา หรือ
3. ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

สูตรที่ 1 BEP [Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin] (1)

สูตรที่ 2 BEP [Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin] (2)

สูตรที่ 3 VBP [Vinblastine/ Bleomycin/ Cisplatin]

สูตรที่ 1 PE [Cisplatin or Carboplatin / Etoposide]

สูตรที่ 2 VIP [Etoposide/ Ifosfamide/ Cisplatin or Carboplatin]

สูตรที่ 3 Carboplatin/ Paclitaxel

สูตรที่ 4 Paclitaxel

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

Protocol 1 : Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

Primary chemotherapy, Adjuvant chemotherapy & Neoadjuvant chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1.1	Carboplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	3-8	2,250-6,000
			Paclitaxel	175 mg/m ² , IV	175	1		525-1,400
1.2	Carboplatin / Paclitaxel	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV over 1 hr	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Paclitaxel	80 mg/m ² , IV over 1 hr day 1, 8, 15	80	3		1,440
2.1	Cisplatin / Cyclophosphamide	q 21-28 days	Cisplatin	75-100 mg/m ² , IV	75-100	1	6	450-600
			Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	600	1		3,600
2.2	Carboplatin / Cyclophosphamide	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	2,250-4,500
			Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	600	1		1,800-3,600
3	Cisplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Cisplatin	75-100 mg/m ² , IV	75-100	1	3-6	225-600
			Paclitaxel	135 mg/m ² , IV	135	1		405-810
4	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	3-8	2,250-6,000

สูตรที่ 2.1, 2.2 ใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ Paclitaxel ในสูตร 1 ได้

สูตรที่ 3 ใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ Carboplatin ในสูตร 1 ได้

สูตรที่ 4 ใช้ในผู้สูงอายุ หรือในรายที่มี Performance status (ECOG score) ไม่ดี

Dose = AUC (GFR + 25)

GFR = [(140 - age) x body wt. / 72 x Cr] x 0.85

โดย Cr = mg/ml

Protocol 2 : Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMT) Second-line chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	AUC 6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
2.1	Paclitaxel	q 21-28 days	Paclitaxel	175–200 mg/m ² , IV	175-200	1	6	1,050-1,200
2.2	Paclitaxel	q 28 days	Paclitaxel	80 mg/m ² , IV day 1,8,15	80	3	6	1,440
3.1	Gemcitabine*	q 21 days	Gemcitabine	800-1,250 mg/m ² , IV day 1,8	800-1,250	2	6	9,600–15,000
3.2	Gemcitabine*	q 28 days	Gemcitabine	1,000 mg/m ² , IV day 1,8,15	1,000	3	6	18,000
4	Etoposide	q 28 days	Etoposide	50 mg/m ² , PO day 1-21	50	21	6	6,300
5	Cyclophosphamide	q 21-28 days	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	600	6	3,600

* Gemcitabine ใช้เป็น subsequent line ใน Advanced ovarian cancer ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Taxane

Protocol 3 : Chemotherapy in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal tumors First-line/Adjuvant chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	BEP (1)	q 28 days	Bleomycin	12-15 U/d, IV day 1,2,3	12-15 U	3	3-6	108-270 U
			Etoposide	100 mg/m ² , IV day 1-5	100	5		1,500-3,000
			Cisplatin*	75-100 mg/m ² , IV	75-100	1		225 - 600
2	BEP (2)	q 7 days	Bleomycin	10-20 U/d, IV day1	10-20 U	1	12	120-240 U
		q 28 days	Etoposide	100 mg/m ² , IV day 1-5	100	5	3-6	1,500-3,000
			Cisplatin*	20 mg/m ² , IV day 1-5	20	5	3-6	300-600
3	Carboplatin/ Paclitaxel**	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Paclitaxel	175 mg/m ² IV	175	1		1,050
4	VBP	q 21 days	Vinblastine	12 mg/m ² , IV	12	1	3-6	36-72
		q 7 days	Bleomycin	20 units/d, IV day1	20 U	1	12	240 U
		q 21 days	Cisplatin*	20 mg/m ² , IV day 1-5	20	5	3-6	300-600

หมายเหตุ *ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ ให้พิจารณาใช้ carboplatin แทน

**ใช้เป็น First line regimen สำหรับมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

Protocol 4 : Chemotherapy in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal Tumors Second-line chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1.1	PE	q 28 days	Cisplatin *	20 mg/m ² IV day 1-5	20	5	6	600
			Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5		2,250 – 3,000
1.2	PE	q 28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5		2,250 – 3,000
2.1	VIP	q 28 days	Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5	6	2,250 – 3,000
			Ifosfamide	4 gm/m ² IV in 24 hrs	4,000	1		24,000
			Mesna	4 gm/m ² IV in 24 hrs day 1,2	4,000	2		48,000
			Cisplatin*	20 mg/m ² IV day 1-5	20	5		600
2.2	VIP	q 28 days	Etoposide	75-100 mg/m ² IV day 1-5	75-100	5	6	2,250 – 3,000
			Ifosfamide	4 gm/m ² IV in 24 hrs	4,000	1		24,000
			Mesna	4 gm/m ² IV in 24 hrs day 1,2	4,000	2		48,000
			Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1		4,500
3	Carboplatin/ Paclitaxel**	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Paclitaxel	175 mg/m ² IV	175	1		1,050
4	Paclitaxel	q 21-28 days	Paclitaxel	175 – 200 mg/m ² IV	175-200	1	6	1,050 – 1,200

หมายเหตุ *ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ให้พิจารณาใช้ carboplatin แทน

**ใช้เป็น Second line regimen สำหรับมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

แนวทางการเลือกยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

กลุ่มยา	ตัวยา	ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน
High emetic risk	- Carboplatin AUC ≥ 5 - Cisplatin $>06 \text{ mg/m}^2$ - Cyclophosphamide $>1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $\geq 2 \text{ g/m}^2$ per dose	3-drug combination - 5-HT3 Receptor antagonist* - Olanzapine - Dexamethasone Add NK1 Receptor antagonist ** - ควรพิจารณา 4 drug combination ในกรณีที่เมื่อให้ 3 drugs แล้ว ยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไป
Moderate emetic risk	- Carboplatin AUC < 5 - Cyclophosphamide $\leq 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $< 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $< 2 \text{ g/m}^2$ per dose - Weekly low dose cisplatin	2 or 3-drug combination - 5-HT3 Receptor antagonist* - Dexamethasone - +/- Olanzapine
Low emetic risk	- Docetaxel - Liposomal doxorubicin - Gemcitabine - Paclitaxel - 5-FU	Single agent - D2 Receptor antagonist or - 5-HT3 Receptor antagonist (ondansetron) or - Dexamethasone

- HT3 Receptor antagonist: Ondansetron, Palonosetron

* เลือกใช้ ondansetron เป็นยาขนานแรกก่อน หากยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไปพิจารณาเปลี่ยนเป็น Palonosetron

- NK1 Receptor antagonist: Aprepitant, Netupitant

** เพิ่มยา NK1 Receptor antagonist ในกรณีที่เมื่อผู้ป่วยได้รับ 3 drugs combination แล้วผู้ป่วยยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป

- D2 Receptor antagonist: Metoclopramide, Domperidone

ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

สูตร	สูตรที่	ความถี่	ขนาดและวิธีใช้	ขนาดและวิธีใช้	Day
High emetic risk	1	q 28- 12 days	Olanzapine	5-10mg PO	1-7
			Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	10-12 mg PO/IV	1
			Dexamethasone	8 mg PO	2-4
Moderate emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	12 mg PO/IV	1
			Ondansetron	16 mg PO	2-3
Low emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
	2	q 21-28 days	Metoclopramide	10 mg IV	1
	3	q 21-28 days	Metoclopramide Or Domperidone	10 mg PO tid	1

คำแนะนำการให้ยาแก้อาเจียน

1. พิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดว่าอยู่มีความเสี่ยงของการคลื่นไส้อาเจียน ว่าอยู่กลุ่มใด

แนวทางการเลือกยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวหลังการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง

	เกณฑ์การพิจารณา	การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว
การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)	<ul style="list-style-type: none"> - ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia > 20% หรือ - ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia 10-20% และการรักษาเพื่อวัตถุประสงค์ <u>curative</u> โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> • อายุ > 65 ปี • เคยได้รับเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี • Bone marrow involvement • Recent surgery • Poor renal, liver function • Cardiovascular disease - หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia มากกว่าใช้ primary prophylaxis ในทุกราย 	<ul style="list-style-type: none"> - Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir - Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)
การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อหายขาดและ - ผู้ป่วยเคยมีภาวะ febrile neutropenia จากการให้ยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า - หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia ก่อน และใช้ secondary prophylaxis เมื่อยังคงเกิด febrile neutropenia ภายหลังปรับลดขนาดยาแล้ว 	<ul style="list-style-type: none"> - Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir - Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน - ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen - (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)

ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาในการเลือกใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว

1. Treatment intent (curative vs. palliative)
2. Chemotherapy regimen
3. Patient risk factors (age, comorbidity, organ function เป็นต้น)

ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว Granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Day	Cycle
1	GCSF prophylaxis (Short acting)	q 21 days	Filgrastim	5 mcg/kg SC OD (03mcg/day)	*2-12	Until stop CMT

* พิจารณาให้ GCSF เป็นระยะเวลา 3-10 วัน

Protocol 8 : Palliative care drug in Ovarian Cancer

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
1.1	dyspnea	Year to Months, Months to Weeks	Morphine	2.5-10 mg PO q 2hr PRN
			Morphine	1-3 mg IV q 2hr PRN
			Lorazepam	0.25-1 mg PO q 4hr PRN
1.2	dyspnea	Weeks to Days	Morphine	2.5-10 mg PO q 2hr PRN
			Morphine	1-3 mg IV q 2hr PRN
			Lorazepam	0.25-1 mg PO q 4hr PRN
2.1	anorexia	Year to Months, Months to Weeks	Mirtazapine	7.5-30 mg PO HS
			Metoclopramide	5-10 mg PO QID AC HS
			Megestrol acetate	200-600 mg PO OD
			Olanzapine	5 mg PO OD

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
2.2	anorexia	Weeks to Days	Megestrol acetate	400-800 mg PO OD
			Olanzapine	5 mg PO OD
			Dexamethasone	3-4 mg PO OD
			Mirtazapine	7.5-30 mg PO HS
3	Nausea, vomiting	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Metoclopramide	5-10 mg PO QID AC HS
			Dexamethasone	4-8 mg PO BID-TID
			Omeprazole	20 mg PO OD
			Haloperidol	0.5 mg PO TID
			Olanzapine	5 mg PO OD
			Ondansetron	8 mg PO q8hr
			Lorazepam	0.5-1 mg PO q4hr PRN
4	constipation	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Bisacodyl	10-15 mg PO TID
			Bisacodyl	10 mg PR BID
			lactulose	30 mL PO BID-QID
			MOM	30-60mL PO BID
5	diarrhea	Year to Months, Months to Weeks	Loperamide	4 mg PO the 2mg PO
			Dexamethasone	4-8 mg PO BID-TID
			hyoscyamine	0.125 mg PO/SL q4hr PRN
			atropine	0.5-1mg SC/IM/IV/SL q4-6hr PRN
			Octreotide	100-200mcg SC q 8hr

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
6	Malignant bowel obstruction	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Metoclopramide	5-10 mg PO QID AC HS
			Dexamethasone	4-12 mg IV OD
			hyoscyamine	0.125 mg PO/ODT/SL q4h PRN
			glycopyrrolate	0.2-0.4 mg IV q4h PRN
			Octreotide	100-300 mcg SC BID-TID, 10-40 mcg/h SC/IV
7	Delirium	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Haloperidol	0.5-2 mg PO BID/TID
			Haloperidol	0.5-2 mg IV q1-4h PRN
			Risperidone	0.5-2 mg PO BID
			Olanzapine	5-20 mg PO OD
			Lorazepam	0.5-2 mg SC/IV q4h
			chlorpromazine	25-100 mg PO/PR HS

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
8	Sleep/wake disturbance	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Trazodone	25–100 mg PO
			Olanzapine	5 mg PO OD
			Zolpidem	5 mg PO
			Mirtazapine	7.5-30 mg PO HS
			Chlorpromazine	25–50 mg PO
			Quetiapine	12.5–25 mg PO
			Lorazepam	0.5–1 mg PO
			Caffeine	100–200 mg PO q 6 h
			Methylphenidate	2.5–20 mg PO BID
			Dextroamphetamine	2.5–10 mg PO BID
			Modafinil	100–400 mg PO
			Ropinirole	0.25 mg PO HS
			Pramipexole	0.125 mg PO HS

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
9	pain	Mild pain (Pain score=1-3)	Acetaminophen	500 mg q 4-6 h
			Ibuprofen	400 mg q 6-8 h
			Naproxen	275 mg q 12 h
		Moderate pain (Pain score=4-6)	Codeine	15-30 mg q 4 h (MAX 360mg/day)
			Tramadol	50-100mg q 6-8 h
			Oxycodone	10 mg q 12 h
			Morphine IR	10 mg q1/2-1 h
			Morphine Syr	2mg/mL q 30 min
			MST	10, 30, 60 mg q 2-4 h
		Severe pain (Pain score=7-10)	Morphine IR	10 mg q1/2-1 h
			Morphine Syr	2mg/mL q 30 min
			MST	10, 30, 60 mg q 2-4 h
Fentanyl	12, 25, 50 mcg/h q72 h			

Gynecologic Tract: Key Markers

ER/PR [nuclear]

ER/PR expression is highest in endometrioid CA (>90% of cases) and is lower in serous CA (50% of cases). HPV-related cervical adenoCAs are negative, which may be used to differentiate cervical from endometrial primary.

WT1 [nuclear]

WT1 (Wilms tumor 1 protein) is expressed in serous CA of the ovary and is a good marker for the ovary as a source of a CA of unknown primary. Note that WT1 is also a marker of mesothelial cells and mesotheliomas. Other markers may be needed to distinguish WT1+ serious CA (Claudin-4/PAX8+) vs mesothelioma (Claudin-4/PAX8-). **Some peritoneal mesotheliomas can be PAX8-positive!

PAX8 [nuclear]

Pan-Mullerian (endometrial, ovarian, and endocervical) marker. Also expressed in renal and thyroid CAs. Useful in the differential of ER/PR positive tumors, e.g., breast (PAX8-) vs. GYN tract (PAX8+).

p53 [nuclear]

p53 is a tumor suppressor protein. The wild-type (i.e., normal) staining pattern is scattered variable, often weak nuclear positivity (look at surrounding normal tissue). Abnormal pattern of staining may be one of the following: (1) diffuse and strong nuclear staining (due to defective protein degradation of mutated p53); (2) complete loss of staining (“Null” phenotype, need internal control!); (3) cytoplasmic staining with variable nuclear staining. Abnormal staining pattern usually (though not 100%) indicates underlying mutation and is seen in high-grade serous CA of the ovary and endometrium, serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), and a subset of high-grade endometrioid CAs.

p16 [nuclear and cytoplasmic]

In the GYN tract p16 is used in two different settings: One use of p16 is as a surrogate marker of HPV infection (as in other organs). As such, p16 is used to distinguish HSIL (p16+) from atypical squamous metaplasia (p16-), as well as HPV-associated cervical adenoCA (p16+) from endometrioid CA (p16- or focal). LSILs have only weak and/or focal p16, which can aid in distinguishing them from HSIL.

Second use of p16 is unrelated to HPV. Analogously to p53, diffuse overexpression of p16 is a feature of high-grade serous CA (p16 strong, diffuse) and may be used in the DDx from endometrioid CA (p16 negative or focal).

Napsin A [cytoplasmic], HNF-1 β [nuclear]

In the GYN tract, Napsin A and HNF-1 β are used to identify clear cell CA (ovarian and endometrial) and are of particular utility in distinguishing this entity from high-grade (FIGO grade 3, nuclear grade 3) endometrioid CA and/or serous CA, which are negative for these markers.

Immunoprofiles in Gynecologic Tract (all carcinomas of GYN tract are CK7+ and CK20-)	
Diagnosis	Immunoprofiles
Uterus, endometrioid carcinoma	PAX8+, ER+/PR+(>90%), p16 (negative or patchy), p53 abnormal pattern in subset of grade 3
Uterus, serous carcinoma	PAX8+, ER/PR (50%+), p53 (diffuse – in nearly every cell or null – completely absent), p16 diffuse/strong+, very high Ki67. Unlike ovarian serous CA, WT1 usually (-) in serous CA of endometrial origin.
Ovary, serous carcinoma	PAX8+, WT1+, ER/PR (50%+), p53 abnormal pattern in high-grade ones. [vs. breast ca: ER/PR+ but PAX8-, WT1-, GCDFP-15 (2/3+)] and [vs. mesothelioma: WT1+ but PAX8- (but not always!), calretinin+]
Ovary, mucinous neoplasms	PAX8+ (~50%, often weak and patchy), CK7+, CK20+/-, CDX2+/- [if PAX8 is negative, distinction from GI tract metastasis depends a lot on other parameters rather than IHC, such as size, unilateral vs bilateral and surface involvement, etc.]
Ovarian or endometrial, clear cell carcinoma	PAX8+, ER/PR/WT1 usually-, p53 wild type, HNF-1 β +, Napsin A+

Ovary, sex cord-stromal tumors (granulosa cell tumor, Sertoli/Leydig cell tumors, Thecoma, Fibroma)	Inhibin+, calretinin+, SF1+, FOXL2+, Melan-A (A103) + (steroid cell tumors), CD10+ Epithelial markers: CK usually (-) but can be positive, EMA consistently (-). Therefore, EMA is used more often than CK to exclude epithelial tumors.
Cervix, adenocarcinoma	p16+ (diffuse), ER/PR-negative or weak
Cervix, neuroendocrine	Chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE
Endometriosis	PAX8+, ER/PR+ (both glands and stroma), CD10+ (stroma)

Ovarian Germ Cell Tumors								
	SALL4	PLAP	C-kit (CD117)	OCT4	D2-40	Cam 5.2, AE1/AE3	EMA	others
Dysgerminoma	+	+	+	+	+	-/F+ (dot-like)	-	
Embryonal carcinoma	+	+	-	+	-/+	+	-	CD30+, SOX2+
Yolk sac tumor	+	+	-	-	-	+	-	AFP+ (not specific), Glpican3+
Choriocarcinoma	+/-	+/-	-	-	-	+	+(50%)	GATA3+, βHCG +

Reference:

1. Comin CE, Saieva C, Messerini L. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 2007 Aug;31(8):1139-48. doi: 10.1097/PAS.0b013e318033e7a8. PMID: 17667535.
2. Nofech-Mozes S, Khalifa MA, Ismiil N, Saad RS, Hanna WM, Covens A, Ghorab Z. Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol.* 2008 Sep;21(9):1147-55. doi: 10.1038/modpathol.2008.108. Epub 2008 Jun 20. PMID: 18567994.
3. Ordóñez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. *Adv Anat Pathol.* 2006 Jan;13(1):16-25. doi: 10.1097/01.pap.0000201832.15591.1d. PMID: 16462153.
4. Conlon N, Silva A, Guerra E, Jelinic P, Schlappe BA, Olvera N, Mueller JJ, Tornos C, Jungbluth AA, Young RH, Oliva E. Loss of SMARCA4 expression is both sensitive and specific for the diagnosis of small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type. *The American journal of surgical pathology.* 2016 Mar;40(3):395. doi: 10.1097/PAS.0000000000000558
5. Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Jan;24(1):39-55. PMID: 15626916.cite
6. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):354-66. doi: 10.1097/PAS.0b013e318188373d. PMID: 19033865.
7. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998 Jun;29(6):551-8. doi: 10.1016/s0046-8177(98)80002-6. PMID: 9635673.

บทที่

4

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมดลูก ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความก้าวหน้าของความรู้และด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์จนปัจจุบัน ทำให้เกิดนวัตกรรมการดูแล รักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมดลูก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด ซึ่งผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกนี้เรียบเรียงขึ้นโดยอาศัยข้อมูลทางวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based) และคำแนะนำ (level of recommendation) อยู่ที่ระดับ 2A นอกจากนี้จะระบุระดับอื่นไว้ในวงเล็บ

มะเร็งมดลูก (Uterine cancer) แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ตามชนิดของพยาธิวิทยา ได้แก่

I. Malignant Epithelial Tumors (Endometrial carcinoma):

1. Pure Endometrioid carcinoma – grade 1-3 (G1, G2, G3)
2. High-grade carcinoma ประกอบด้วย Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma, Carcinosarcoma [ชื่ออื่น malignant mixed Mullerian tumor (MMMT)] ซึ่งทั้ง 3 ชนิด ในทางปฏิบัติให้ถือเป็น G3

II. Uterine sarcomas:

- Endometrial stromal sarcoma (ESS)
- High-grade (undifferentiated) endometrial sarcoma (HGSS)
- Uterine leiomyosarcoma (uLMS)

Endometrial carcinoma (มะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว)

การกำหนดระยะของของมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว (Endometrial carcinoma) ใช้ตามเกณฑ์ของ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ปี 2018 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1: การแบ่งระยะ (Staging) ของมะเร็งมดลูกตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018

FIGO Stage	Surgical-Pathologic Findings
I ^a	Tumor confined to the corpus uteri
IA ^a	No or less than half myometrial invasion
IB ^a	Invasion equal to or more than half of the myometrium
II ^a	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus ^b
III ^a	Local and/ or regional spread of the tumor
IIIA ^a	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/ or adnexa ^c
IIIB ^a	Vaginal and/ or parametrial involvement ^c
IIIC ^a	Metastases to pelvic and/ or para-aortic lymph nodes ^c
IIIC1 ^a	Positive pelvic lymph nodes
IIIC2 ^a	Positive para-aortic nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
IV ^a	Tumor invades bladder and/ or bowel mucosa, and/ or distant metastases
IVA ^a	Tumor invasion of bladder and/ or bowel mucosa
IVB ^a	Distant metastases, including intra-abdominal metastases and/ or inguinal lymph nodes

^a Either G1, G2, or G3

^b Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I, no longer as Stage II.

^c Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

Malignant Epithelial Tumors (Endometrial carcinoma)

การรักษาเพิ่มเติมหลังจากการผ่าตัด (adjuvant treatment) จะพิจารณาตามระยะของมะเร็งและปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ การลุกลามเข้าหลอดเลือดหลอดน้ำเหลือง (lympho-vascular space invasion; LVSI) และความลึกที่ลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก (depth of myometrial invasion) (ดูตารางที่ 2)

A. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกโดยทั่วไปจะทำการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรค (surgico-pathological staging) ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้

แนวทางการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว (Surgically staging in endometrial carcinoma)

- เก็บน้ำล้างช่องท้องส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (peritoneal washing for cytology)
- ทำการผ่าตัดมดลูกและปีกมดลูกออกทั้ง 2 ข้าง (simple hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy: TH&BSO) (ดูหมายเหตุ 1) ในรายที่มะเร็งได้ลุกลามมาที่ปีกมดลูกชัดเจนจากการตรวจทางคลินิก อาจพิจารณาทำผ่าตัดมดลูกออกแบบกว้าง (radical hysterectomy)
- ตัดแผ่นไขมันในช่องท้อง (omentectomy) ในรายที่มีพยาธิวิทยาเป็น high grade carcinoma
- เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกรานและข้างหลอดเลือดแดง aorta (pelvic and para-aortic lymphadenectomy) ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง (ดูหมายเหตุ 2) ต่อการแพร่กระจายของมะเร็งออกนอกมดลูก
- แนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองโดยวิธี Sentinel ในกลุ่ม low/intermediate risk หรือ stage I/II
- พิจารณายกเว้นการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้างได้ในกรณี 1. อายุ < 45 ปี 2. Endometrioid carcinoma G1-2 3. มีการลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ < 50% 4. ลักษณะรังไข่ภายนอกไม่พบความผิดปกติ 5. ไม่มีประวัติทางพันธุกรรม

หมายเหตุ:

- 1) การผ่าตัดอาจทำโดยวิธีเปิดหน้าท้อง หรือผ่าตัดผ่านกล้อง (abdominal, laparoscopic, robotic)
- 2) ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ 1. มะเร็งชนิด endometrioid, G 2-3 หรือมะเร็งที่มีพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง เช่น Serous carcinoma, Clear cell carcinoma, Carcinosarcoma 2. ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ >2 เซนติเมตร 3. มีการลุกลามของมะเร็งเข้าชั้นกล้ามเนื้อมดลูก หรือลงมาที่ปีกมดลูก 4. มีการลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือด หรือน้ำเหลือง (lympho-vascular space invasion) 5. มะเร็งลุกลามไปที่ปีกมดลูก หรือภายในช่องท้อง
- 3) ผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิวมีความเสี่ยงที่จะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเพิ่มขึ้น ให้พิจารณาส่งชิ้นเนื้อมะเร็งตรวจ mismatch repair (MMR) โพรตีนโดยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีสทรี (Immunohistochemistry) และ/หรือ microsatellite instability (MSI) โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) เพื่อพิจารณาการรักษาด้วยยาในกลุ่ม immunotherapy ในมะเร็งระยะลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำในรายที่มี MMR deficiency หรือ MSI-high

ก. การรักษาในผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของมะเร็ง (surgically staging) ได้

การรักษาเพิ่มเติมหลังจากการผ่าตัด (adjuvant treatment) จะพิจารณาตามระยะของโรคมะเร็งและปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ การลุกลามเข้าหลอดเลือด-หลอดน้ำเหลือง (lympho-vascular space invasion; LVSI) และความลึกที่ลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก (depth of myometrial invasion)

Stage IA		
IA G1	ไม่มี risk factor	ไม่มีการรักษาต่อ (Observe)
	มี risk factor(s)*	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy)
IA G2	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy)
	มี risk factor (s)*	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy and/ or pelvic RT)
IA G3	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy)
	มี risk factor (s)*	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy and/ or pelvic RT)
Stage IB		
IB G1	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy)
	มี risk factor (s)	Observe หรือ ให้ RT (brachytherapy and/ or pelvic RT)
IB G2	ไม่มี risk factor	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy)
	มี risk factor (s)	Observe หรือ ให้ RT(brachytherapy and/ or pelvic RT)
IB G3	ไม่มี risk factor	การรักษาให้ RT (brachytherapy and/ or pelvic) หรือ Observe (ระดับที่ 2B)
	มี risk factor (s)	การรักษาให้ RT (pelvic and/ or brachytherapy) ± ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B สำหรับยาเคมีบำบัด)
Stage II		
II G1		ให้ RT (brachytherapy and/ or pelvic RT)
II G2		ให้ RT (pelvic RT + brachytherapy)
II G3		ให้ RT (pelvic RT + brachytherapy) + ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B สำหรับยาเคมีบำบัด)
Stage IIIA		
IIIA G1		ให้ยาเคมีบำบัด + RT หรือให้ RT (TDRT) + ยาเคมีบำบัด หรือให้ RT (pelvic RT + brachytherapy)
IIIA G2		การรักษาเหมือน stage IIIA G1
IIIA G3		การรักษาเหมือน stage IIIA G1
Stage IIIB		
		ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือ RT(TDRT)
Stage IIIC		
IIIC1		ให้ยาเคมีบำบัด + RT (TDRT)
IIIC2		ให้ยาเคมีบำบัด + RT (TDRT)

Stage IVA	ให้ยาเคมีบำบัด + RT (TDRT)
Stage IVB	ให้ยาเคมีบำบัด + palliative RT

*Risk factor (s): Age, positive lympho-vascular space invasion (LVSI), tumor size, lower uterine (cervical/glandular) segment involvement.

หมายเหตุ:

- 1) ผู้ป่วย Stage IA (no myometrial invasion) ที่มะเร็งมีพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด (surgically staging) จะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป โดยอาจใช้วิธีการ observe หรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + รังสีรักษา (RT) เป็น vaginal brachytherapy หรือ tumor-directed radiotherapy (TDRT)
- 2) ผู้ป่วย Stage IA (with myometrial invasion), IB, II, III, IV ที่มะเร็งมีพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma; การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด (surgically staging) พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + tumor-directed radiotherapy (TDRT)
- 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด radical hysterectomy (type 3) ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลือง บริเวณอุ้งเชิงกราน + สุ่มตัด (sampling) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic การให้รังสีรักษาเพิ่มหลังผ่าตัด (adjuvant RT) จะพิจารณาเป็นรายๆ ไป ขึ้นกับ risk factors อันได้แก่: primary tumor size, depth of stromal invasion และ/หรือ มี LVSI (ระดับที่ 2B) และในกรณีที่มี lymph node involvement ให้รักษาเหมือน Stage IIIC

ข. การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อぶผิว ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (Inoperable)

ผู้ป่วยบางรายที่ได้การวินิจฉัยเบื้องต้นจากผลพยาธิวิทยาจากการขูดมดลูก หรือร่วมกับหรือการตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูก (cervical biopsy) แล้วอาจมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable) หรือมีโรคที่ลุกลามไปมากทำให้ไม่เหมาะสมที่จะทำการรักษาโดยการผ่าตัด (surgically inoperable)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการสืบค้นหาโรคโดย radiologic imaging (X-ray, CT-scan, or MRI) เพิ่มเติม

1. ในกรณีที่โรคอยู่เฉพาะภายในโพรงมดลูก แต่ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable)

- ผลพยาธิวิทยาเป็น Endometrioid carcinoma การรักษาพิจารณาให้ TDRT (pelvic RT + brachytherapy) หรือ brachytherapy alone หรือให้ Hormonal therapy หลังจากนั้น ถ้าตัวโรคมีการตอบสนองดีต่อการรักษาและผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ อาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด TH+BSO
- ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma การรักษาพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด +TDRT (pelvic RT + brachytherapy หรือ brachytherapy)

2. ในกรณีที่โรคลามลงมาที่ปากมดลูก (cervical involvement) และไม่สามารถผ่าตัดได้ (medically/surgically inoperable)

- ผลพยาธิวิทยาเป็น Endometrioid carcinoma การรักษาพิจารณาให้ TDRT (pelvic RT + brachytherapy) หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมะเร็งมีการตอบสนองต่อรังสีรักษาอาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด TH+BSO (ระดับที่ 2B)
- ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma การรักษาพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + TDRT (pelvic RT + brachytherapy)

3. ในกรณีที่โรคอยู่นอกตัวมดลูก (extrauterine)

- ผลพยาธิวิทยาเป็น Endometrioid carcinoma
 - 3.1. ในกรณีผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ไม่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ (medically inoperable) การรักษาพิจารณาให้ TDRT (pelvic RT + brachytherapy) +/- systemic therapy (ยาเคมีบำบัด หรือ Hormonal therapy) ในกรณี locoregional disease หรือ systemic therapy ในกรณี distant metastases หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมะเร็งมีการตอบสนองดีต่อการรักษาและผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่สามารถจะรับการผ่าตัดได้ อาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด (tailored surgery) หรือ ให้การรักษาแบบ Palliative care
 - 3.2. ในกรณีที่ประเมินแล้วไม่สามารถผ่าตัดได้ (surgically inoperable) หรือไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด
 - โรคมะเร็งอยู่ในอุ้งเชิงกราน พิจารณาให้ TDRT (pelvic RT+ brachytherapy) + ยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นถ้าตัวโรคมะเร็งมีการตอบสนองดีต่อการรักษาอาจประเมินซ้ำเพื่อพิจารณาผ่าตัด (tailored surgery)
 - โรคมะเร็งกระจายไปนอกช่องท้อง/ตับ พิจารณาให้ผ่าตัดเอามดลูกและรังไข่ออก (palliative TH + BSO) + ยาเคมีบำบัด +/- RT หรือ Hormonal therapy
 - ผลพยาธิวิทยาเป็นชนิดรุนแรง (หรือ high-risk) ได้แก่ Serous adenocarcinoma, Clear cell adenocarcinoma และ Carcinosarcoma พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + TDRT (pelvic RT + brachytherapy) +/- systemic therapy หรือ systemic therapy หรือ ให้การรักษาแบบ Palliative care

ค. การรักษาปฐมภูมิในผู้ป่วย (มะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุมดลูก) ที่ยังต้องการตั้งครรภ์ (fertility sparing)

ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุมดลูกในขณะที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์และยังต้องการมีบุตร แนวทางการรักษาด้วย Hormonal therapy โดยมีแนวทางเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม มีดังนี้

- สตรีไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคทางพันธุกรรม (no genetic risk factor)
- มะเร็งเป็นชนิด Endometrioid carcinoma, G1
- ไม่พบการลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก (No myometrial invasion) จากการตรวจ MRI ผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะครบ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย Hormonal therapy เช่น Medroxyprogesterone acetate (400-600 mg/day) หรือ megestrol acetate (160-320 mg/day) โดยอาจพิจารณา

ให้การรักษาด้วยและ/หรือ levonorgestrel intrauterine device ควบคุมไปด้วย ให้จากนั้นทำการตรวจติดตามด้วย endometrial sampling หลังการรักษา 3-4 และ 6 เดือน แนวทางการดูแลต่อไป คือ

- หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาแนะนำรักษาด้วยการผ่าตัด
- หากตอบสนองต่อการรักษาให้ตรวจติดตามทุก 6 เดือนด้วยการตรวจร่างกายและ transvaginal ultrasound +/- endometrial sampling
- แนะนำให้ตั้งครภ์เมื่อไม่พบรอยโรคมะเร็งจากการตรวจติดตาม
- พิจารณาควรทำ endometrial sampling หรือ uterine curettage endometrial sampling เมื่อมีเลือดออกผิดปกติหรือผล transvaginal ultrasound ผิดปกติ
- แนะนำ TH with BSO เมื่อมีบุตรเพียงพอ (complete family) (ESGO2020)

B. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (Recurrence)

- Local/ regional recurrence (จากการตรวจทางรังสีวินิจฉัยไม่พบ distant metastasis)
 - ผู้ป่วยไม่เคยได้รับรังสีรักษาตรงตำแหน่งที่โรคกลับมาการรักษาอาจพิจารณาให้ TDRT + brachytherapy และ/ หรือทำผ่าตัด[#][resection]
- [#] หลังผ่าตัด ตามด้วยการให้รังสีรักษา TDRT (pelvic RT + brachytherapy) + ยาเคมีบำบัด
 - ผู้ป่วยเคยได้รับรังสีรักษาตรงตำแหน่งที่โรคกลับมา
 - ก. เคยได้รับ brachytherapy มาก่อน อาจพิจารณาให้ pelvic RT ± brachytherapy + ยาเคมีบำบัด และ/ หรือ ทำผ่าตัด [resection] หลังผ่าตัด ตามด้วยการให้รังสีรักษา TDRT (pelvic RT + brachytherapy) + ยาเคมีบำบัด
 - ข. เคยได้รับ external beam RT มาก่อน อาจพิจารณาทำผ่าตัด [resection] ± ยาเคมีบำบัด หรือ ให้ Hormone therapy หรือ ให้ยาเคมีบำบัด
- Isolated metastasis

พิจารณาทำการผ่าตัดเอาตัวโรคออก ± RT [ในกรณีทำผ่าตัดไม่ได้พิจารณาให้ local ablation or RT (including SBRT) หรือทำการรักษาเช่นเดียวกับ “Disseminated metastases”] หรือให้ Hormone therapy
- Disseminated metastases
 - ผู้ป่วยไม่มีอาการ หรือ มีพยาธิวิทยาเป็น Low grade (G1) หรือ ER/PR positive พิจารณาให้ Hormone therapy (ถ้าไม่ตอบสนอง พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด)
 - ผู้ป่วยมีอาการ หรือ มีพยาธิวิทยาเป็น G2, G3 หรือโรคมะเร็งขนาดใหญ่ (large volume) พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + Palliative RT
 - อาจพิจารณาให้ immunotherapy (pembrolizumab) ในผู้ป่วยที่มี MSI or MMR deficiency

Uterine sarcomas (มะเร็งมดลูกชนิด Sarcoma)

A. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

การกำหนดระยะของของมะเร็งมดลูกชนิด sarcoma ใช้ตามเกณฑ์ของ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ปี 2009 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 : การแบ่งระยะ (Staging) ของมะเร็งมดลูกชนิด Sarcomas ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*, 2009

FIGO Stages	Definition
Leiomyosarcomas and Endometrial stromal sarcomas	
I	Tumor limited to the uterus
IA	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
IB	Tumor more than 5 cm
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Involvement of other pelvic tissues
III	Tumor infiltrates abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder or rectum
IVB	Distant metastasis

FIGO Stages	Definition
Adenosarcomas	
I	Tumor limited to the uterus
IA	Tumor limited to endometrium/ endocervix with no myometrial invasion
IB	Less than or equal to half myometrial invasion
IC	More than half myometrial invasion
II	Tumor extends to the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Tumor extends to extrauterine pelvic tissues
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder or rectum
IVB	Distant metastasis

Carcinosarcomas

Carcinosarcomas should be staged as carcinoma of the endometrium

Simultaneous tumors of the uterine corpus and ovary /pelvis in association with ovarian/pelvic endometriosis should be classified as independent primary tumors.

หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด TH + BSO + resection of extrauterine disease การรักษาเพิ่มเติม (adjuvant treatment) จะพิจารณาจากชนิดของพยาธิวิทยา และ ระยะของโรคมะเร็งที่แบ่งตาม FIGO staging, 2009 (ดูตารางด้านล่าง)

Endometrial stromal sarcoma (ESS)

พยาธิวิทยามีลักษณะ low-grade malignancy, display morphologic features of proliferative phase endometrial stroma and showing any mitotic index (MI)

Stage I	ให้ Hormonal therapy (ระดับที่ 2B)
Stage II, III, IVA	ให้ Hormonal therapy ± RT (TDRT ระดับที่ 2B)
Stage IVB	ให้ Hormonal therapy ± Palliative RT

High-grade (undifferentiated) endometrial sarcoma (HGSS)

พยาธิวิทยามีลักษณะ pleomorphism or anaplasia, MI is almost always > 10 MF/ 10 HPF

Stage I	Observe หรือ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B)
Stage II, III	พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT (TDRT)
Stage IVA	ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT
Stage IVB	การรักษาให้ยาเคมีบำบัด + Palliative RT

Uterine leiomyosarcoma (uLMS)

uLMS ไม่รวมถึง smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP), epithelioid smooth muscle tumor, benign metastasizing, diffuse leiomyomatosis การรักษาเพิ่มเติมจะพิจารณาจาก clinico-pathologic prognostic factors e.g. size (5 cm), mitotic figure; MF (10 MF/ 10 HPF), age (50 years), lympho-vascular space invasion (LVSI)

Stage I	Observe หรือ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (ระดับที่ 2B)
Stage II, III	พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT (TDRT)
Stage IVA	ให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือให้ RT
Stage IVB	การรักษาให้ยาเคมีบำบัด + Palliative RT

พิจารณาให้ targeted therapy (pazopanib) หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดที่มี Doxorubicin และ Ifosfamide แล้วมี progression of disease หรือมีข้อห้ามในการใช้ยาเคมีบำบัดดังกล่าว

B. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิด Uterine sarcoma เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ (Recurrence)

- กลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local recurrence) ในช่องคลอด (ไม่พบรอยโรคจากภาพถ่ายรังสีปอด และ CT scan whole abdomen)

- ไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน พิจารณาทำการผ่าตัด*+ preoperative RT หรือ พิจารณาให้รังสีรักษา(TDRT) + ยาเคมีบำบัด หรือ Hormone therapy (ในราย ESS เท่านั้น)
*หลังผ่าตัดถ้าพบว่าโรคอยู่เฉพาะที่ช่องคลอดหรือในอุ้งเชิงกรานเท่านั้น และไม่ได้รับ preoperative RT พิจารณาให้การรักษาต่อด้วยรังสีรักษา (TDRT) แต่ในกรณีที่พบว่าโรคลุกลามไปนอกอุ้งเชิงกราน พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS)
- เคยได้รับรังสีรักษามาก่อน พิจารณาให้ทำการผ่าตัด + ยาเคมีบำบัด หรือให้ยาเคมีบำบัด หรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS) หรือให้รังสีรักษา (Tumor-directed re-irradiation)
- กลับเป็นซ้ำแบบเฉพาะที่ (isolated metastases)
 - ทำผ่าตัดในรายที่สามารถทำได้ และหลังผ่าตัดพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด หรือให้รังสีรักษา หรือHormone therapy (เฉพาะ ESS)
 - ถ้าผ่าตัดไม่ได้ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + local ablation or RT (including SBRT) หรือ Hormone therapy (เฉพาะ ESS) หรือ palliative RT หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง

- กลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย (disseminated diseases)

ในราย ESS พิจารณาให้ Hormone therapy + palliative RT หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง
Other sarcomas พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด + palliative RT หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง

ตารางที่ 4 : ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุผิว (Endometrial carcinoma) ที่พยาธิวิทยาจัดเป็นพวกมีความเสี่ยงสูง (High-risk diseases) หรือที่มีการแพร่กระจายของโรค (Advanced diseases) หรือในรายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

- Chemotherapy regimens

Multi-agents (preferred)	Single agents
1. Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1) or Carboplatin/ Docetaxel***	1. Paclitaxel
2. Cisplatin/ Doxorubicin (ระดับที่ 2B)	2. Carboplatin
3. Paclitaxel/ Ifosfamide (ระดับที่ 1) (for carcinosarcoma)	3. Cisplatin
4. Cisplatin/ Ifosfamide (for carcinosarcoma)	4. Doxorubicin
	5. Liposomal doxorubicin
	6. Ifosfamide (for carcinosarcoma)

- Hormone therapy (พิจารณาเลือกใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อน และ/หรือ ใช้ใน palliative aim)
 - Progestational agent (medroxyprogesterone acetate; MPA, megestrol acetate)
 - Tamoxifen ***
 - Aromatase inhibitors
- Target therapy
 - Pembrolizumab ***

*** ไม่ได้ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

ตารางที่ 5: ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูกชนิด Uterine sarcomas

- Chemotherapy regimens

Combination regimens		Single agents	
1.	Docetaxel ^{***} / Gemcitabine (preferred for leiomyosarcoma)	1.	Doxorubicin
2.	Doxorubicin/ Ifosfamide	2.	Gemcitabine
		3.	Ifosfamide
		4.	Liposomal doxorubicin

- Hormone therapy (ใช้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น ESS เท่านั้น)

1. Medroxyprogesterone acetate
2. Megestrol acetate
3. Aromatase inhibitors

Note: Levonorgestrel IUD: มีข้อบ่งชี้สำหรับมะเร็งมดลูกชนิดเยื่อบุมดลูกในขณะที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์และยังต้องการตั้งครรภ์ มีบุตร

- Target therapy (ใช้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น uLMS เท่านั้น)

- Pazopanib^{***}

^{***} ไม่ได้ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

ตารางที่ 6: แนวทางการเลือกยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งมดลูก

กลุ่มยา	ตัวยา	ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน
High emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin (AUC ≥ 4) - Cisplatin - Cyclophosphamide $>1,500\text{mg}/\text{m}^2$ - Doxorubicin $\geq 60\text{mg}/\text{m}^2$ - Ifosfamide $\geq 2\text{g}/\text{m}^2$ per dose - Oral etoposide 	4-drug combination <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT₃ Receptor antagonist* - NK1 Receptor antagonist ** - Olanzapine - Dexamethasone
Moderate emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin (AUC<4) - Cyclophosphamide $\leq 1,500\text{mg}/\text{m}^2$ - Doxorubicin $< 60\text{mg}/\text{m}^2$ - Ifosfamide $< 2\text{g}/\text{m}^2$ per dose 	2 or 3-drug combination <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT₃ Receptor antagonist* - Dexamethasone - +/- Olanzapine - +/- NK1 Receptor antagonist**
Low emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Liposomal doxorubicin - Gemcitabine - Paclitaxel 	Single agent <ul style="list-style-type: none"> - Dexamethasone or - 5-HT₃ Receptor antagonist* or - D₂ Receptor antagonist ***

* 5-HT₃ Receptor antagonist: Ondansetron, Palonosetron

** NK1 Receptor antagonist: Aprepitant, Netupitant

*** D₂ Receptor antagonist: Metoclopramide, Domperidon

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งมดลูก ปี 2566

Protocol 1: Chemotherapy and Hormone Therapy in Endometrial Carcinoma ในรายที่พยาธิวิทยาของโรคจัดเป็นพวกมีความเสี่ยงสูง (High-risk diseases) หรือ ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรค (Advanced diseases) หรือ ในรายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ Doxorubicin	q 21 days	Cisplatin	50 mg/m ² , IV	50	1	6	300
			Doxorubicin	60 mg/m ² , IV	60	1		360
2*	Cisplatin/ Ifosfamide	q 21 days	Cisplatin	20 mg/m ² /d, IV days 1-5	20	5	6	600
			Ifosfamide	1.5 g/m ² /d, IV days 1-4	1,500	4		36,000
			Mesna	1,000 mg/m ² IV days 1-4	1,000	4		24,000
3	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	300-400 mg/m ² , IV	300-400	1	6	1,800-2,400
4	Cisplatin	21-28 days	Cisplatin	50-100 mg/m ² , IV	50-100	1	6	300-600
5	Doxorubicin	21-28 days	Doxorubicin	60 mg/m ² , IV	60	1	6	360
6*	Ifosfamide	q 28 days	Ifosfamide	1.2 g/m ² , IV days 1-5	1,200	5	6	36,000
			Mesna	800 mg/m ² , IV days 1-5	800	5		24,000
7	Medroxyprogesterone acetate	daily	Medroxyprogesterone acetate	200 mg/d, oral	200 mg/d	until disease progress		18,000**
8	Megestrol acetate	daily	Megestrol acetate	160 mg/d, oral	160 mg/d	until disease progress		14,400**

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
9	Levonorgestrel IUD		Levonorgestrel IUD	1 หน่วย	1	1		1

* สูตรที่ 2, 6 พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น carcinosarcoma

* การจ่ายยาฮอร์โมน ครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

Protocol 2: Chemotherapy and Hormone Therapy in Uterine Sarcoma

2.1 Chemotherapy Regimens

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin/ Ifosfamide	q 21 days	Doxorubicin	50 mg/m ² , IV (over 15 min), before Ifosfamide	50	1	6	300 (Max total dose 450 mg/m ²)
			Ifosfamide	1.2 g/m ² , IV days 1-5	1,200	5		36,000
			Mesna	800 mg/m ² , IV days 1-5	800	5		24,000
2	Doxorubicin	q 21 days	Doxorubicin	60 mg/m ² , IV	60	1	6	360
3	Ifosfamide	q 28 days	Ifosfamide	1.2 g/m ² IV, days 1-5	1,200	5	6	36,000
			Mesna	800 mg/m ² IV, days 1-5	800	5		24,000

2.2 Hormone Therapy (ใช้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น ESS เท่านั้น) *การจ่ายยาฮอร์โมน ครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Medroxyprogesterone acetate	daily	Medroxyprogesterone acetate	200 mg/d, oral	200 mg/d	until disease progress		18,000*
2	Megestrol Acetate	daily	Megestrol Acetate	160 mg/d, oral	160 mg/d	until progress		14,400*

แนวทางการเลือกยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

กลุ่มยา	ตัวยา	ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน
High emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC ≥ 5 - Cisplatin $>06 \text{ mg/m}^2$ - Cyclophosphamide $>1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $\geq 2 \text{ g/m}^2$ per dose 	<p>3-drug combination</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT3 Receptor antagonist* - Olanzapine - Dexamethasone <p>Add NK1 Receptor antagonist **</p> <ul style="list-style-type: none"> - ควรพิจารณา 4 drug combination ในกรณีที่เมื่อให้ 3 drugs แล้ว ยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไป
Moderate emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin AUC < 5 - Cyclophosphamide $\leq 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $< 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $< 2 \text{ g/m}^2$ per dose - Weekly low dose cisplatin 	<p>2 or 3-drug combination</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-HT3 Receptor antagonist* - Dexamethasone - +/- Olanzapine
Low emetic risk	<ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Liposomal doxorubicin - Gemcitabine - Paclitaxel - 5-FU 	<p>Single agent</p> <ul style="list-style-type: none"> - D2 Receptor antagonist or - 5-HT3 Receptor antagonist (ondansetron) <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexamethasone

- HT3 Receptor antagonist: Ondansetron, Palonosetron

* เลือกใช้ ondansetron เป็นยาขนานแรกก่อน หากยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไปพิจารณาเปลี่ยนเป็น Palonosetron

- NK1 Receptor antagonist: Aprepitant, Netupitant

** เพิ่มยา NK1 Receptor antagonist ในกรณีที่เมื่อผู้ป่วยได้รับ 3 drugs combination แล้วผู้ป่วยยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป

- D2 Receptor antagonist: Metoclopramide, Domperidone

ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

สูตร	สูตรที่	ความถี่	ขนาดและวิธีใช้	ขนาดและวิธีใช้	Day
High emetic risk	1	q 28- 12 days	Olanzapine	5-10 mg PO	1-7
			Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	10-12 mg PO/IV	1
			Dexamethasone	8 mg PO	2-4
Moderate emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	12 mg PO/IV	1
			Ondansetron	16 mg PO	2-3
Low emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
	2	q 21-28 days	Metoclopramide	10 mg IV	1
	3	q 21-28 days	Metoclopramide Or Domperidone	10 mg PO tid	1

คำแนะนำการให้ยาแก้อาเจียน

1. พิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดว่าอยู่มีความเสี่ยงของการคลื่นไส้อาเจียน ว่าอยู่กลุ่มใด
2. ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี Low emetic risk สามารถเลือกใช้สูตรใดก็ได้

แนวทางการเลือกยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวหลังการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง

	เกณฑ์การพิจารณา	การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว
การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)	<ul style="list-style-type: none"> - ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia > 20% หรือ - ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia 10-20% และการรักษาเพื่อวัตถุประสงค์ <u>curative</u> โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> • อายุ > 65 ปี • เคยได้รับเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี • Bone marrow involvement • Recent surgery • Poor renal, liver function • Cardiovascular disease - หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia มากกว่าใช้ primary prophylaxis ในทุกราย 	<ul style="list-style-type: none"> - Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir - Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)
การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)	<ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อหายขาดและ - ผู้ป่วยเคยมีภาวะ febrile neutropenia จากการให้ยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า - หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia ก่อน และใช้ secondary prophylaxis เมื่อยังคงเกิด febrile neutropenia ภายหลังจากปรับลดขนาดยาแล้ว 	<ul style="list-style-type: none"> - Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir - Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน - ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen - (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)

ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาในการเลือกใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว

1. Treatment intent (curative vs. palliative)
2. Chemotherapy regimen
3. Patient risk factors (age, comorbidity, organ function เป็นต้น)

ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว Granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Day	Cycle
1	GCSF prophylaxis (Short acting)	q 21 days	Filgrastim	5 mcg/kg SC OD (03mcg/day)	*2-12	Until stop CMT

* พิจารณาให้ GCSF เป็นระยะเวลา 3-10 วัน

หลักการของรังสีรักษาในมะเร็งนรีเวช

1. การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiotherapy, EBRT) อาจพิจารณาฉายรังสีเทคนิคของการฉายรังสีอาจจะเลือกใช้ตั้งแต่ เทคนิคการฉายรังสีแบบสองมิติ (2D radiotherapy)สามมิติ (3D conformal radiotherapy, 3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-modulated radiotherapy, IMRT)
2. รังสีรักษาระยะใกล้ (Brachytherapy) เป็นส่วนสำคัญของการรักษามะเร็งทางนรีเวชร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอกทั้งในกรณีที่ไม่ได้ผ่าตัด หรือเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด ซึ่งอาจจะใช้เทคนิค intracavitary หรือ interstitial ประกอบ และในการวางแผนและคำนวณปริมาณรังสี อาจจะใช้เทคนิค 2D หรือ 3D โดยใช้ภาพ CT scan หรือ MRI ร่วมด้วย
3. การรักษาด้วยรังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรม (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) คือ การฉายรังสีก้อนที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงมาก โดยให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อการฉายในแต่ละครั้ง จำนวนครั้งของการฉายประมาณ 1-5 ครั้ง อาจจะพิจารณาในกรณี ที่มีการแพร่กระจายของโรคร้อย่างจำกัด หรือกรณีการฉายรังสีซ้ำ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ทดแทน brachytherapy

Immunoprofiles in Gynecologic Tract (all carcinomas of GYN tract are CK7+ and CK20-)	
Diagnosis	Immunoprofiles
Uterus, endometrioid carcinoma	PAX8+, ER+/PR+(>90%), p16 (negative or patchy), p53 abnormal pattern in subset of grade 3
Uterus, serous carcinoma	PAX8+, ER/PR (50%+), p53 (diffuse – in nearly every cell or null – completely absent), p16 diffuse/strong+, very high Ki67. Unlike ovarian serous CA, WT1 usually (-) in serous CA of endometrial origin.
Ovary, serous carcinoma	PAX8+, WT1+, ER/PR (50%+), p53 abnormal pattern in high-grade ones. [vs. breast ca: ER/PR+ but PAX8-, WT1-, GCDFFP-15 (2/3+)] and [vs. mesothelioma: WT1+ but PAX8- (but not always!), calretinin+]

บทที่

5

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง รวมถึงสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้มีการปฏิรูปกระบวนการจ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยให้ยกเลิกการตามจ่ายค่ารักษาโรคมะเร็งของหน่วยบริการระดับต่าง ๆ ให้รวมจ่ายที่ส่วนกลาง ภายใต้โครงการ “มะเร็งรักษาที่ไหนก็ได้ที่พร้อม (Cancer Anywhere)” จึงให้มีการทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในปี 2566 ได้เพิ่มโปรโตคอลสำหรับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอบ้าง โดยให้ขยายเพิ่มเติมจากโปรโตคอลมะเร็งหลังโพรงจมูก ทั้งนี้ การกำหนดโปรโตคอลเพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาดับล่าสุด ได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

แนวทางการวินิจฉัยและการตรวจเพิ่มเติม ก่อนเริ่มการรักษาในมะเร็งศีรษะและลำคอ (1)

- 1) การวินิจฉัย ประกอบด้วย
 1. การตรวจหูดองจมูกโดยแพทย์โสต ศอ นาสิก
 2. การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา
- 2) การตรวจภาพทางการแพทย์เพื่อกำหนดระยะของโรคก่อนเริ่มการรักษาความเหมาะสมของการตรวจ ภาพทางการแพทย์ขึ้นอยู่กับระยะของโรคมะเร็ง การตรวจภาพทางการแพทย์ ประกอบด้วย
 1. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์ไอบริเวณศีรษะและลำคอ
 2. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดและส่วนบนของช่องท้อง
 3. สแกนกระดูก

4. PET/ซีที (FDG PET-CT) มี sensitivity and specificity ที่ดีกว่าการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ปอดในการหามะเร็งแพร่กระจายบริเวณปอดและต่อมน้ำเหลือง การตรวจPET/ซีทีสามารถใช้ร่วมหรือใช้ทดแทนการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดและส่วนบนของช่องท้อง และสแกนกระดูก

ระยะโรค	วิธีการวินิจฉัย	หมายเหตุ
การจัดระยะโรค ก้อนมะเร็งปฐมภูมิและ การลุกลาม ต่อมน้ำเหลือง	เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือภาพ เอ็มอาร์ไอบริเวณศีรษะและลำคอ	ภาพเอ็มอาร์เหมาะสมกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ในกรณี 1. มะเร็งหลังโพรงจมูก 2. มะเร็งในช่องปากโดยเฉพาะลิ้น หรือโคนลิ้น 3. มะเร็งที่สงสัยว่าจะลุกลามเข้าไปในสมอง ลูกตา เส้นประสาทสมอง หรือ มีการลุกลาม เส้นประสาท (perineural invasion)
การค้นหามะเร็ง กระจายของมะเร็ง	PET/ซีที (FDG PET-CT) หรือ 1. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ปอดและ ส่วนบนของช่องท้อง 2. สแกนกระดูก	PET/ซีที (FDG PET-CT) มีความเหมาะสม กรณี ดังนี้ ตามลำดับ (1-4) 1. มะเร็งลุกลามต่อมน้ำเหลืองที่คอ โดยไม่ทราบ ตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิ แนะนำให้ตรวจPET/ซีที ก่อนทำการ ตัดชิ้นเนื้อ 2. มะเร็งที่มีการกลับเป็นซ้ำ ที่หวังผล การรักษา เพื่อการหายขาดจากโรค 3. มะเร็งระยะที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองที่คอ หลายระดับ หรือ ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดมากกว่า 6 ซม. หรือมีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง ที่คอ ระดับ IV- VI 4. มะเร็งหลังโพรงจมูก (stage II -IVA) 5. มะเร็งคอหอยส่วนล่าง (stage III-IVB)
Tumor markers	การตรวจทางพยาธิวิทยา 1. EBER สำหรับมะเร็ง หลังโพรงจมูก 2. P16 สำหรับมะเร็ง คอหอยหลัง ช่องปาก การตรวจเลือด 1. EBV-DNA ในพลาสมา กรณี มะเร็ง หลังโพรงจมูก	
การตรวจอื่นๆ	1. การตรวจพันธุกรรม 2. ประเมินภาวะโภชนาการ 3. ประเมินการพูดและการกลืน 4. ตรวจการได้ยิน กรณี มะเร็ง หลังโพรงจมูก	

การตรวจติดตามภายหลังการรักษา

1. การตรวจร่างกายทางหูคอจมูก
2. CT +/- MRI with contrast including primary and neck เป็น baseline post treatment imaging แนะนำให้ทำภายใน 3-6 เดือนหลังจบการรักษา และอาจพิจารณาทำซ้ำในรายที่สงสัยว่า จะมีมะเร็งหลงเหลือ (residual disease) หรือมีอาการ สงสัยการกำเริบของโรค
3. อาจพิจารณาทำ FDG-PET CT ภายหลังการรักษาอย่างน้อย 3 เดือน ในรายที่สงสัยว่ามะเร็งหลงเหลือ บริเวณต่อม้ำเหลือง เพื่อการวางแผนการผ่าตัด โดยพบว่า PET-CT มี negative predictive value สูงถึงร้อยละ 95 ในผู้ป่วยที่มีต่อม้ำเหลืองหลงเหลือขนาด มากกว่า 1 ซม. เพื่อช่วยลดการทำ salvage neck dissection ที่ไม่จำเป็นลงได้
4. การตรวจเลือด
 - 4.1 ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ทุก 6-12 เดือน
 - 4.2 ตรวจ plasma EBV DNA ในรายที่เคยตรวจพบว่ามีค่าสูงก่อนการ รักษา มะเร็ง หลังโพรงจมูก
5. การตรวจติดตามทางพันธุกรรม
6. การดูแลระดับประคอง
7. การประเมินภาวะโภชนาการ เพื่อให้ภาวะโภชนาการคงที่และลดโอกาสเกิดการใส่สายยาง ให้อาหาร นานเกินความจำเป็น
 - 7.1 การฟื้นฟูสมรรถภาพในการพูด การกลืน การได้ยิน
 - 7.2 การให้การปรึกษาเพื่อเลิกสูราและยาสูบ

อ้างอิง

1. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1462-75.
2. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(2):289-303.
3. Head and neck cancer. www.nice.org.uk/guidance/qs146. 2017.
4. Head and neck cancers : NCCN guidelines Version 3.2021. 2021.

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรม

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปาก

ช่องปากประกอบด้วยริมฝีปาก (lips), ลิ้น (oral tongue), กระพุ้งแก้ม (buccal mucosa), เหงือก (gum), พื้นปากใต้ลิ้น (floor of mouth), เพดานปาก (hard palate) และสามเหลี่ยมหลังฟันกรามที่สุดท้าย (retromolar trigone) แนวทางการรักษาโรคมะเร็งช่องปากให้ใช้การรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลัก ยกเว้นกรณีผู้ป่วยมีข้อห้ามร้ายแรงในการผ่าตัดหรือปฏิเสธการผ่าตัด

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. ผ่าตัดมะเร็งที่ตำแหน่งตั้งต้นออกให้มียีนเนื้อเยื่อที่ปกคลุมรอบไม่น้อยกว่า 1 เซนติเมตร
2. กรณีที่รอยโรคลุกลามเข้าไปในกระดูกหรือกระดูกใบหน้าให้ตัดกระดูกออกพร้อมกันด้วย หรือ กรณีรอยโรคชิดกระดูกกรามก็อาจพิจารณาตัดบางส่วนของกระดูกออก เช่น marginal mandibulectomy
3. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด ยกเว้นเพื่อบรรเทาอาการ หรือการผ่าตัดช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต
4. พิจารณาให้การรักษาท่อน้ำเหลืองที่ลำคอให้เหมาะสม ตามระยะของโรค
 - กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management ในรายที่มีโอกาสเกิด occult metastasis มากกว่าหรือเท่ากับ 20%
 - รอยโรคตั้งต้นในตำแหน่งใกล้แนวกลาง ให้พิจารณาเรื่องการรักษาท่อน้ำเหลืองทั้งสองข้าง
 - กลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว แนะนำให้ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในลักษณะ therapeutic neck dissection
 - หากสถานพยาบาลมีความพร้อม สามารถใช้ sentinel node biopsy เพื่อวางแผนการรักษาได้
5. การซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้น ให้แพทย์ผู้ผ่าตัดพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นราย ๆ ไป ทั้ง
 - soft tissue defect สามารถใช้ได้ทั้ง local / regional / free flap
 - bone defect สามารถใช้ได้ทั้ง pedicle flap / free flap รวมทั้ง titanium plate เพื่อยึดกระดูกให้เข้าที่

พิจารณาให้การฉายแสงเพิ่มหลังผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลาม และให้ systemic therapy ในรายที่พบว่ามี adverse features (PNI+ / ENE / positive margin)

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด การผ่าตัดใช้อุปกรณ์การผ่าตัดมาตรฐาน ร่วมกับเครื่องมือช่วยในการตัดและปิดเส้นเลือด เช่น Ultrasonic scalpel, vessel sealing device, fibrin glue
- เครื่องมือที่ใช้ในการซ่อมแซมการเลือกวิธีในการซ่อมแซม ให้พิจารณาแล้วแต่บริบทของแพทย์และสถานพยาบาลตามความเหมาะสม โดยอาจพิจารณาใช้การย้ายเนื้อเยื่อมาต่อทางจุลศัลยกรรม ร่วมกับอุปกรณ์ตามกระดูกเช่น plate ชนิดต่างๆ

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งคอหอยส่วนปาก

คอหอยส่วนปากได้แก่ ต่อมทอนซิล (tonsil) ลิ้นไก่ (uvula) โคนลิ้น (base of the tongue) เพดานอ่อน (soft palate) และผนังคอหอย (posterior pharyngeal wall) การรักษา มะเร็งคอหอยส่วนปากประกอบด้วย การผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรค ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. รอยโรคระยะแรก (stage I – II) ใช้การผ่าตัดหรือการฉายรังสีก็ได้ ผ่าตัดมะเร็งที่ตำแหน่งตั้งต้นออก ให้มีเนื้อเยื่อที่ปกคลุมรอบไม่น้อยกว่า 1 เซนติเมตร
2. รอยโรคระยะลุกลาม (stage III – IV) แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยการฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับพิจารณาผ่าตัดหากยังมีรอยโรคหลงเหลืออยู่ หรือใช้การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี ± ยาเคมีบำบัด
3. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด ยกเว้นเพื่อบรรเทาอาการ หรือการผ่าตัดช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต
4. พิจารณาให้การรักษาต่อม้ำน้ำเหลืองที่ลำคอให้เหมาะสม ตามระยะของโรค
 - กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายมาที่ต่อม้ำน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management ในรายที่มีโอกาสเกิด occult metastasis มากกว่าหรือเท่ากับ 20%
 - รอยโรคตั้งต้นในตำแหน่งลิ้นไก่ (uvula) โคนลิ้น (base of the tongue) เพดานอ่อน (soft palate) และผนังคอหอย (posterior pharyngeal wall) ให้พิจารณาเรื่องการรักษาต่อม้ำน้ำเหลืองทั้งสองข้าง
 - กลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งมาที่ต่อม้ำน้ำเหลืองแล้ว แนะนำให้ผ่าตัดเลาะต่อม้ำน้ำเหลืองในลักษณะ therapeutic neck dissection
5. การซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้น ให้แพทย์ผู้ผ่าตัดพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นราย ๆ ไป โดยอาจพิจารณาใช้ได้ทั้ง local / regional / free flap รวมทั้งอุปกรณ์เพดานปากเทียม (obturator)

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด การผ่าตัดใช้อุปกรณ์การผ่าตัดมาตรฐาน ร่วมกับเครื่องมือช่วยในการตัดและปิดเส้นเลือดเช่น Ultrasonic scalpel, vessel sealing device, fibrin glue หรือใช้หุ่นยนต์ช่วยในการผ่าตัด (transoral robotic surgery) หรือผ่าตัดผ่านกล้องไมโครสโคปร่วมกับเลเซอร์

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งกล่องเสียง

กล่องเสียงแบ่งออกได้เป็น 3 ส่วน คือ กล่องเสียงส่วนที่อยู่เหนือสายเสียง (supraglottic) กล่องเสียงส่วนสายเสียง (glottic) และกล่องเสียงส่วนที่อยู่ใต้สายเสียง (subglottic) การรักษา มะเร็งกล่องเสียงประกอบด้วย การผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรค ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. การผ่าตัด สามารถทำได้หลายวิธี ขึ้นอยู่กับความชำนาญของแพทย์และความพร้อมของสถานพยาบาล ประกอบด้วย open external approach, transoral microscopic approach with laser หรือ transoral robotic surgery
2. ในมะเร็งระยะเริ่มต้น (stage I-II) ใช้การผ่าตัดหรือการฉายรังสีก็ได้
3. ในมะเร็งระยะลุกลาม (stage III-IV) พิจารณาให้การผ่าตัดก่อนตามด้วยการฉายรังสีและอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย แต่อาจให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเก็บกล่องเสียง (organ preservation) หรือกรณีที่ยกเว้นไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable)
4. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด ยกเว้นเพื่อบรรเทาอาการ หรือการผ่าตัดช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต
5. พิจารณาให้การรักษาท่อน้ำเหลืองที่ลำคอให้เหมาะสม ตามระยะของโรค
 - มะเร็งของกล่องเสียงส่วนที่อยู่เหนือสายเสียงและกล่องเสียงส่วนที่อยู่ใต้สายเสียง ให้พิจารณาเรื่องการรักษาท่อน้ำเหลืองทั้งสองข้าง
 - กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management ในรายที่มีโอกาสเกิด occult metastasis มากกว่าหรือเท่ากับ 20%
 - กลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมานที่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว แนะนำให้ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในลักษณะ therapeutic neck dissection
6. พิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออก หากมีรอยโรคลุกลามโดยตรงมาที่ต่อมไทรอยด์หรือมีความเสี่ยงสูงที่มะเร็งจะลุกลามเข้าต่อมไทรอยด์
7. การซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้น ให้แพทย์ผู้ผ่าตัดพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นรายๆไป โดยอาจพิจารณาใช้ได้ทั้ง local / regional / free flap
8. อาจมีการผ่าตัดเพื่อฟื้นฟูการสื่อสารด้วยการพูดด้วยเทคนิคต่างๆร่วมด้วยได้ เช่น tracheo-esophageal prosthesis (voice prosthesis)

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด การผ่าตัดใช้อุปกรณ์การผ่าตัดมาตรฐาน ร่วมกับเครื่องมือช่วยในการตัดและปิดเส้นเลือดเช่น Ultrasonic scalpel, vessel sealing device, fibrin glue หรือใช้หุ่นยนต์ช่วยในการผ่าตัด (transoral robotic surgery) หรือผ่าตัดผ่านกล้องไมโครสโคปร่วมกับเลเซอร์ อุปกรณ์อื่นๆ เช่น nerve integrity monitoring มีประโยชน์ในรายที่จำเป็นต้องติดตาม และเก็บรักษาเส้นประสาทที่ต้องการ
- วัสดุที่ใช้ อาจพิจารณาใช้ voice prosthesis กรณีที่ผ่าตัดเอากล่องเสียงออกหมด (total laryngectomy)

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งคอหอยส่วนล่าง

โรคมะเร็งคอหอยส่วนล่าง (hypopharyngeal cancer) ได้แก่ บริเวณมะเร็งที่ตำแหน่ง pyriform sinus, posterior pharyngeal wall และ postcricoid area การรักษามะเร็งคอหอยส่วนล่างประกอบด้วย การผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรค ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. การผ่าตัด สามารถทำได้หลายวิธี ขึ้นอยู่กับความชำนาญของแพทย์และความพร้อมของสถานพยาบาล ประกอบด้วย open external approach, transoral microscopic approach with laser หรือ transoral robotic surgery
2. ในมะเร็งระยะเริ่มต้น (stage I-II) ใช้การผ่าตัดหรือการฉายรังสีก็ได้
3. ในมะเร็งระยะลุกลาม (stage III-IV) พิจารณาให้การผ่าตัดก่อนตามด้วยการฉายรังสีและอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย แต่อาจให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่เหมาะสม ในการเก็บกล่องเสียง, หลอดอาหาร (organ preservation) หรือกรณีที่ยังไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสถานะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable)
4. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด ยกเว้นเพื่อบรรเทาอาการ หรือการผ่าตัดช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต
5. พิจารณาให้การรักษาท่อน้ำเหลืองที่ลำคอให้เหมาะสม ตามระยะของโรค
 - กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management ในรายที่มีโอกาสเกิด occult metastasis มากกว่าหรือเท่ากับ 20%
 - กลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมายังต่อมน้ำเหลืองแล้ว แนะนำให้ผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองในลักษณะ therapeutic neck dissection
 - มะเร็งที่ postcricoid area ให้พิจารณาเรื่องการรักษาท่อน้ำเหลืองทั้งสองข้าง
6. พิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออก หากมีรอยโรคลุกลามโดยตรงมาที่ต่อมไทรอยด์หรือมีความเสี่ยงสูงที่มะเร็งจะลุกลามเข้าต่อมไทรอยด์
7. การซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้น ให้แพทย์ผู้ผ่าตัดพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นราย ๆ ไป โดยอาจพิจารณาใช้ได้ทั้ง local / regional / free flap
8. อาจมีการผ่าตัดเพื่อฟื้นฟูการสื่อสารด้วยการพูดด้วยเทคนิคต่างๆร่วมด้วยได้ เช่น tracheo-esophageal prosthesis (voice prosthesis)

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด การผ่าตัดใช้อุปกรณ์การผ่าตัดมาตรฐาน ร่วมกับเครื่องมือช่วยในการตัดและปิดเส้นเลือดเช่น Ultrasonic blade, vessel sealing device, fibrin glue หรือใช้หุ่นยนต์ช่วยในการผ่าตัด (transoral robotic surgery) หรือผ่าตัดผ่านกล้องไมโครสโคป ร่วมกับเลเซอร์ อุปกรณ์อื่น ๆ เช่น nerve integrity monitoring มีประโยชน์ในรายที่จำเป็นต้องติดตาม และเก็บรักษาเส้นประสาทที่ต้องการ

- วัสดุที่ใช้ อาจพิจารณาใช้ voice prosthesis กรณีที่ผ่าตัดเอากล่องเสียงออกหมด (total laryngectomy)

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งโพรงจมูกและไซนัส

มะเร็งโพรงจมูก (nasal cavity cancer) และไซนัส (paranasal sinus cancer) และประกอบไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด เช่น squamous cell carcinoma และ malignant minor salivary gland neoplasms เป็นต้น การรักษามะเร็งโพรงจมูกและไซนัสประกอบด้วยการผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากระยะของโรค ขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. ผ่าตัดมะเร็งที่ตำแหน่งตั้งต้นออกให้หมด โดยอาจใช้การส่งตรวจชิ้นเนื้อแบบ frozen section ช่วยในการประเมินขอบเขตของการผ่าตัด
2. การผ่าตัดสามารถทำได้ทั้งแบบ open external approach หรือ endoscopic approach รวมถึง combine approach
3. ให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ก้อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสถานะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable)
4. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด ยกเว้นเพื่อบรรเทาอาการ หรือการผ่าตัดช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต
5. พิจารณาให้การรักษาต่อม้ำเหลืองที่ลำคอให้เหมาะสม ตามระยะของโรค
 - กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายมาที่ต่อม้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management อย่างน้อยที่ level I-III ในรายที่เป็น high grade หรือ advance stage tumor
 - ทำผ่าตัด neck dissection อย่างน้อย level I-IV ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งที่ต่อม้ำเหลืองบริเวณลำคอแล้ว
6. การซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้น ให้แพทย์ผู้ผ่าตัดพิจารณาตามความเหมาะสมเป็นราย ๆ ไป ทั้ง
 - soft tissue defect สามารถใช้ได้ทั้ง local / regional / free flap
 - bone defect สามารถใช้ได้ทั้ง pedicle flap / free flap รวมทั้ง titanium mesh ในการซ่อมแซมบริเวณ midface / orbital floor

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด ในปัจจุบัน นิยมผ่าตัดด้วย endoscopic technique ซึ่งมีความจำเป็นในการใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ต่าง ๆ ประกอบด้วย ชุดเครื่องมือถ่ายภาพ อุปกรณ์ปั่นดูดเนื้อเยื่อ (microdebrider) เครื่อง Coblator อุปกรณ์ช่วยนำวิถีและกำหนดตำแหน่งขณะผ่าตัด (Navigator system)

ภายหลังการผ่าตัด มีความจำเป็นต้องใช้วัสดุที่เหมาะสม เพื่อทำการห้ามเลือดในโพรงจมูกและไซนัส วัสดุห้ามเลือดที่จะเลือกใช้ มีทั้งชนิดที่ละลายได้เอง และชนิดที่ไม่ละลาย แพทย์จะเป็นผู้ประเมินเลือกวัสดุที่ จำเป็นต้องใช้กับผู้ป่วย หลังการผ่าตัด อาจมีความจำเป็นที่จะต้องซ่อมส่วนของเยื่อหุ้มสมองที่ขาดหายไปด้วยวัสดุ เยื่อหุ้มสมองเทียม (Dura patch) หรืออาจใช้ fascia ของผู้ป่วยเองและหลังผ่าตัด ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้อง ใช้ external prosthesis เพื่อให้ได้คุณภาพชีวิตที่เหมาะสม

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำลาย

มะเร็งต่อมน้ำลาย พบได้ทั้งบริเวณต่อมน้ำลายขนาดใหญ่ (major salivary gland) และต่อมน้ำลายขนาดเล็ก (minor salivary gland) ประกอบไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด แบ่งเป็นชนิด low grade และ high grade การรักษามะเร็งต่อมน้ำลายประกอบด้วยการผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน โดยพิจารณาจากระยะ ของโรค ขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด ส่วนการให้ยาเคมีบำบัดนั้นยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ ชัดเจนสำหรับเซลล์ต้นกำเนิดส่วนใหญ่ แต่อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยในเซลล์ต้นกำเนิดบางชนิด

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. การผ่าตัดเป็นสิ่งจำเป็นหากมุ่งหวังผลการรักษาให้หายขาด
2. ผ่าตัดมะเร็งที่ตำแหน่งตั้งต้นออกให้หมด โดยอาจใช้การส่งตรวจชิ้นเนื้อแบบ frozen section ช่วยใน การประเมินขอบเขตของการผ่าตัด
3. เทคนิคการผ่าตัด ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของมะเร็ง สามารถเลือกได้ทั้ง open external approach, transoral approach with laser, transoral robotic surgery, endoscopic assisted surgery หรือ microscopic assisted surgery
4. Nerve integrity monitoring มีประโยชน์ในการลดโอกาสเกิดการบาดเจ็บต่อเส้นประสาท โดยเฉพาะ ในรายที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่ เป็นการผ่าตัดซ้ำ หรือ มะเร็งลุกลามไปที่เส้นประสาทแล้ว
5. ให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ก่อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable)
6. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด
7. พิจารณาให้การรักษาต่อมน้ำเหลืองที่ลำคอที่เหมาะสม ตามตำแหน่งตั้งต้นและระยะของโรค
 - 7.1 มะเร็งต่อมน้ำลายพาโรติค (parotid gland) กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจาย มาที่ต่อมน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management อย่างน้อยที่ level II-IV ในรายที่เป็น high grade หรือ advance stage tumor
 - 7.2 มะเร็งต่อมน้ำลายใต้คาง (submandibular gland) กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่ กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management อย่างน้อยที่ level I-III ในรายที่เป็น high grade หรือ advance stage tumor
 - 7.3 ทำผ่าตัด neck dissection อย่างน้อย level I-IV ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรคมามาที่ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอแล้ว

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด การผ่าตัดใช้อุปกรณ์การผ่าตัดมาตรฐาน ร่วมกับเครื่องมือช่วยในการตัดและปิดเส้นเลือดเช่น Ultrasonic blade, vessel sealing device, fibrin glue อุปกรณ์อื่น ๆ เช่น nerve integrity monitoring มีประโยชน์ในรายที่จำเป็นต้องติดตาม และเก็บรักษาเส้นประสาทที่ต้องการ โดยเฉพาะกับการผ่าตัดต่อมน้ำลายพาโรติด

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งหู

มะเร็งของหูและกระดูกเทมพอราลควรถูกได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ตามด้วยการฉายรังสี หากต้องการรักษาเพื่อหวังผลหายขาดและอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากระยะของโรค ขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

หลักการของการผ่าตัด ประกอบด้วย

1. ผ่าตัดมะเร็งที่ตำแหน่งตั้งต้นออกให้หมด โดยอาจใช้การส่งตรวจชิ้นเนื้อแบบ frozen section ช่วยในการประเมินขอบเขตของการผ่าตัด
2. เทคนิคการผ่าตัด มักต้องใช้อุปกรณ์การผ่าตัดแบบ external approach ร่วมกับการใช้กล้องไมโครสโคปหรือกล้องเอนโดสโคป และในบางรายมีความจำเป็นต้องผ่าตัดร่วมกับประสาทศัลยแพทย์
3. Nerve integrity monitoring มีประโยชน์ในการลดโอกาสเกิดการบาดเจ็บต่อเส้นประสาท โดยเฉพาะในรายที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่ เป็นการผ่าตัดซ้ำ ผ่าตัดในตำแหน่งที่ใกล้ต่อเส้นประสาทบริเวณฐานกะโหลกหรือ มะเร็งลุกลามไปที่เส้นประสาทแล้ว
4. ให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ก่อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable)
5. หากมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis) ไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัด
6. พิจารณาให้การรักษาต่อมน้ำเหลืองที่ลำคอให้เหมาะสม ตามตำแหน่งตั้งต้นและระยะของโรค
 - กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง ให้พิจารณา prophylactic neck management อย่างน้อยที่ level II-IV ในรายที่เป็น high grade หรือ advance stage tumor
 - ทำผ่าตัด neck dissection อย่างน้อย level II-V ในรายที่มีการแพร่กระจายของโรคมายังต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอแล้ว

การวางแผนการผ่าตัด

- เครื่องมือที่ใช้ในการผ่าตัด การผ่าตัดใช้อุปกรณ์การผ่าตัดมาตรฐาน ร่วมกับเครื่องมือช่วยในการตัดและปิดเส้นเลือดเช่น Ultrasonic blade, vessel sealing device, fibrin glue มีความจำเป็นต้องใช้กล้องไมโครสโคปหรือกล้องเอนโดสโคป ร่วมกับชุดอุปกรณ์กรอกระดูก อุปกรณ์อื่น ๆ เช่น nerve integrity monitoring , dura graft

แนวทางการรักษาทางศัลยกรรมผู้ป่วยโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก

การรักษาด้วยการผ่าตัด

1. พิจารณาการผ่าตัด Modified radical Neck dissection ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีโรคในตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองของคอ ภายหลังจากการรักษาครบตามแผนการรักษา 4-8 สัปดาห์ โดยพบจากการตรวจร่างกาย หรือจากภาพถ่ายรังสี CT scan หรือ MRI ต่อมน้ำเหลืองเหล่านี้อาจค้นหาไม่พบในการตรวจร่างกาย เนื่องจากพังผืดของผิวหนังจากการฉายรังสี รวมทั้งการตรวจด้วยFNA มักจะให้ผลลบ (sensitivity 25-70% due to fibrosis of lymph node and necrosis)1,2,3,4ก่อนผ่าตัดมีการประเมินรอยโรคที่โพรงหลังจมูก และไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่นก่อนการผ่าตัด
2. ข้อพิจารณา Nasopharyngectomy5 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ตำแหน่งโพรงหลังจมูก โดยการผ่าตัดจะมีข้อจำกัดขึ้นกับการลุกลามไปที่เส้นเลือด internal carotid, ฐานกะโหลก (skull base) หรือสมอง โดยการผ่าตัดสามารถทำได้โดยผ่าตัดผ่านกล้อง (Endoscopic nasopharyngectomy) ด้วยเครื่องมือตัด-กรอ (Microdebrider, Drill) หรือผ่าตัดแบบเปิด (Open approach) เช่น maxillary swing หรือ medial maxillectomy approach
สำหรับการพิจารณานั้น แพทย์จะเลือกผ่าตัดในกรณีที่เป็นก้อนมะเร็งกลับซ้ำระยะของก้อนที่ 1-2 (rT1-rT2) และในระยะที่ 3 (rT3) บางรายขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา
 - rT1: คือมะเร็งอยู่ที่โพรงหลังจมูก จนถึง oropharynx และ nasal cavity แต่ยังไม่เข้าไปยัง parapharyngeal space
 - rT2: คือมะเร็งขยายไปยัง parapharyngeal space และ/หรือ เนื้อเยื่อข้างเคียง ได้แก่ medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscle
 - rT3: คือก้อนเนื้อที่ขยายเข้าไปยังกระดูกฐานกะโหลก, กระดูกคอ (cervical vertebra), กระดูก Pterygoid และ/หรือกระดูกโพรงไซนัส

เอกสารอ้างอิง

1. Chan, J. Y., Chan, R. C., Chow, V. L., To, V. S. & Wei, W. I. Efficacy of fine-needle aspiration in diagnosing cervical nodal metastasis from nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. Laryngoscope 123, 134–139 (2013).
2. King, W. W., Teo, P. M. & Li, A. K. Patterns of failure after radical neck dissection for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Am. J. Surg. 164, 599–602 (1992).
3. Toh, S. T., Yuen, H. W., Goh, Y. H. & Goh, C. H. Evaluation of recurrent nodal disease after definitive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: diagnostic value of fine-needle aspiration cytology and CT scan. Head Neck 29, 370–377 (2007).
4. David C. M. Yeung, Zenon Yeung, Eddy W. Y. Wong, Alexander C. Vlantis & Jason Y. K. Chan Neck lymph node status on survival of regionally recurrent or persistent nasopharyngeal carcinoma Scientific Reports | (2020) 10:5622 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62625-4>
5. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery . Seventh Edition . Copyright 2021 by Elsevier Inc.

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปาก

อวัยวะที่สามารถพบโรคมะเร็งในช่องปากได้แก่ ริมฝีปาก (lips), ลิ้น (oral tongue), กระพุ้งแก้ม (buccal mucosa), เหงือก (gum), พื้นปากใต้ลิ้น (floor of mouth), เพดานปาก (hard palate)

การรักษา มะเร็งช่องปาก ประกอบด้วย การผ่าตัด, การฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย, ระยะของโรค, ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากมักได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ตามด้วยการฉายรังสี โดยมีข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ดังนี้

1.1.1 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (postoperative concurrent chemoradiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- Positive surgical margins or gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)

1.1.2 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- pT3 or pT4
- pN2 or pN3 หรือ nodal disease in level IV or V หรืออาจพิจารณาใน pN1 บางราย
- Close margins (< 5 mm)
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- โรคที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่
- ไม่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอในกรณีที่ยังมี primary tumor มีการลุกลามที่ลึก (depth of invasion) เกิน 3 มิลลิเมตร หรือได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองไม่เพียงพอ

หมายเหตุ

การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่เพียงพอในมะเร็งช่องปาก (oral cavity cancer) ได้แก่

- ในกรณี cN0
 - o Ipsilateral neck dissection at least level I-III
 - o Contralateral - อาจพิจารณาทำ contralateral neck dissection level I-III เมื่อตำแหน่งก้อนเข้าใกล้แนวกึ่งกลาง (midline)

- ในกรณี cN+
 - o Ipsilateral neck dissection at least level I-V
 - o Contralateral - contralateral neck dissection level I-V

ทั้งนี้ระยะเวลาตั้งแต่วันผ่าตัดจนถึงวันที่เริ่มฉายรังสีควรน้อยกว่า 6 สัปดาห์ และควรพิจารณาว่าแผลผ่าตัดสมานดีแล้วก่อนเริ่มการฉายรังสี

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) หรือ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และยังหวังผลหายขาด โดยแบ่งการรักษาตามระยะโรคดังนี้คือ

1.2.1 โรคมะเร็งช่องปากระยะต้น (T1-T2 N0)

ในกรณีที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก อยู่ในตำแหน่งที่การผ่าตัดอาจจะทำให้เกิดการผิดรูปของใบหน้า หรือเสียการทำงานของอวัยวะนั้น ๆ และการใช้รังสีรักษาสามารถให้ผลดีเทียบเท่ากับการผ่าตัด รังสีรักษาสามารถทำได้ทั้งการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation therapy) และ/หรือร่วมกับการฝังแร่ (brachytherapy)

1.2.2 โรคมะเร็งช่องปากระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-T4 or node positive)

กรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มี ECOG 0-1 กรณีที่ไม่สามารถให้ concurrent chemoradiation ควรพิจารณาใช้ altered fractionation แทน conventional fractionation เช่น การใช้ concomitant boost , accelerated radiation หรือ hyperfractionation

1.3 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy)

ตามข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่าการใช้ induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation therapy นั้นดีกว่าการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ ของร่างกาย เช่น ผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามต่อมน้ำเหลืองปริมาณมากหรือมีขนาดใหญ่ หรือก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มากมีโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนเช่นการอุดตันทางเดินหายใจหรือภาวะเลือดออกรุนแรง เป็นต้น

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายคือต้องให้รังสีครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่มีโรคกระจายไปทั้งในกรณีการรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นหลัก (definitive radiation therapy) หรือตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (preoperative tumor bed) รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- o กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- o กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)
- o กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/สัปดาห์)
 - Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีไอเลกตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))(3-9), แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาสเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered

fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีคัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งช่องปาก เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (Locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งช่องปาก อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่งและปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับ การทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

- ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีคัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีคัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อม้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้น อวัยวะที่เป็น ท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึง

ถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจจะพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งคอหอยส่วนปาก

อวัยวะที่สามารถพบโรคมะเร็งคอหอยส่วนปาก (oropharyngeal cancer) ได้แก่ ต่อมทอนซิล (tonsil) ลิ้นไก่ (uvula) โคนลิ้น (base of the tongue) เพดานอ่อน (soft palate) และผนังคอหอย (posterior pharyngeal wall) การรักษามะเร็งคอหอยส่วนปากประกอบด้วยผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรค ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

1.1.1 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (postoperative concurrent chemoradiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- Positive surgical margins or gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)

1.1.2 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- pT3 or pT4
- pN2 or pN3 หรือ nodal disease in level IV or V หรืออาจพิจารณาใน pN1 บางราย
- Close margins (< 5 mm)
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- โรคที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่
- ไม่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอหรือได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองไม่เพียงพอ

ทั้งนี้ระยะเวลาตั้งแต่วันผ่าตัดจนถึงวันที่เริ่มฉายรังสีควรน้อยกว่า 6 สัปดาห์ และควรพิจารณาว่าแผลผ่าตัดสมานดีแล้วก่อนเริ่มการฉายรังสี

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) หรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy)

1.2.1 โรคมะเร็งคอหอยส่วนปากระยะต้น (T1-T2 N0)

การใช้รังสีรักษาในมะเร็งคอหอยส่วนปากระยะต้น สามารถให้ผลดีเทียบเท่ากับการผ่าตัด

1.2.2 โรคมะเร็งคอหอยส่วนปากระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-T4 or node positive)

พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด หรือยามุ่งเป้าในกรณีผู้ป่วยไม่เหมาะสมที่จะได้รับยาเคมีบำบัด กรณีที่ไม่สามารถให้ concurrent chemoradiation ควรพิจารณาใช้ altered fractionation แทน conventional fractionation เช่น การใช้ concomitant boost, accelerated radiation หรือ hyperfractionation

1.3 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy)

ตามข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่าการรักษาดังกล่าวนั้นดีกว่าการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดแบบมาตรฐานเดิม แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆของร่างกาย เช่น ผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามต่อมน้ำเหลืองปริมาณมาก หรือก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่่มาก เป็นต้น

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายคือต้องให้รังสีครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่มีโรคกระจายไปทั้งในกรณีการรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นหลัก (definitive radiation therapy) หรือตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (preoperative tumor bed) รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/สัปดาห์)
 - Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณา

ให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งคอหอยส่วนปาก เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (Locoregional recurrence) ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งคอหอยส่วนปาก อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัดฉายรังสี หรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับ การทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

• ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided

radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปาก ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมะเร็งกระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อม้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลาง การกดทับไขสันหลัง การอุดต้นหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกล่องเสียง

กล่องเสียงแบ่งออกได้เป็น 3 ส่วน คือ กล่องเสียงส่วนที่อยู่เหนือสายเสียง กล่องเสียงส่วนสายเสียง และกล่องเสียงส่วนที่อยู่ใต้สายเสียง การรักษามะเร็งกล่องเสียงประกอบด้วย การผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรค ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

1.1.1 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (postoperative concurrent chemoradiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- Positive surgical margins or gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)

1.1.2 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- pT3 or pT4
- pN2 or pN3 หรือ nodal disease in level IV or V หรืออาจพิจารณาใน pN1 บางราย
- Close margins (< 5 mm)
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- โรคที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่
- ไม่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอหรือได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองไม่เพียงพอ

ทั้งนี้ระยะเวลาตั้งแต่วันผ่าตัดจนถึงวันที่เริ่มฉายรังสีควรน้อยกว่า 6 สัปดาห์ และควรพิจารณาว่าแผลผ่าตัดสมานดีแล้วก่อนเริ่มการฉายรังสี

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

1.2.1 โรคมะเร็งกล่องเสียงระยะต้น (T1-T2 N0)

การใช้รังสีรักษาในมะเร็งกล่องเสียงระยะต้น สามารถให้ผลดีเทียบเท่ากับการผ่าตัด โดยใช้การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy)

1.2.2 โรคมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-T4 or node positive)

พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation) ในผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเก็บกล่องเสียง (organ preservation) หรือกรณีที่ก้อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสถานะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable) กรณีที่ไม่สามารถให้ concurrent chemoradiation ควรพิจารณาใช้ altered fractionation แทน conventional fractionation เช่น การใช้ concomitant boost, accelerated radiation หรือ hyperfractionation

1.3 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy)

ตามข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่าการรักษาดังกล่าวนั้นดีกว่าการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด แต่อาจพิจารณาใช้ induction chemotherapy ในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเก็บกล่องเสียง (organ preservation) หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆของร่างกาย เช่น ผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามต่อมน้ำเหลืองปริมาณมาก หรือ ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มาก เป็นต้น

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายคือต้องให้รังสีครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่มีโรคกระจายไปทั้งในกรณีการรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นหลัก (definitive radiation therapy) หรือตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (preoperative tumor bed) รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)
- กรณีฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในระยะ T1-T2 N0 ควรให้ปริมาณรังสีแบบ hypofractionation ใน T1 N0 63 Gy (2.25Gy/fraction) และ T2 N0 65.25 Gy (2.25Gy/fraction) หรือ conventional fractionation 66-70 Gy
- กรณีฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในระยะ T3-T4 หรือ node positive ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/สัปดาห์)

- Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเลกตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาสเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งกล่องเสียง เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งกล่องเสียง อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี หรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับการทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

• ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเลกตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾,

แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อม้ำน้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic

radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีคัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งคอหอยส่วนล่าง

อวัยวะที่สามารถพบโรคมะเร็งคอหอยส่วนล่าง (hypopharyngeal cancer) ได้แก่ บริเวณ pyriform sinus, posterior pharyngeal wall และ postcricoid area การรักษามะเร็งคอหอยส่วนล่างประกอบด้วย การผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรค ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

1.1.1 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (postoperative concurrent chemoradiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- Positive surgical margins or gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)

1.1.2 ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) อาจพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้คือ

- pT3 or pT4
- pN2 or pN3 หรือ nodal disease in level IV or V หรืออาจพิจารณาใน pN1 บางราย
- Close margins (< 5 mm)
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- โรคที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่
- ไม่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอหรือได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองไม่เพียงพอ

ทั้งนี้ระยะเวลาตั้งแต่วันผ่าตัดจนถึงวันที่เริ่มฉายรังสีควรน้อยกว่า 6 สัปดาห์ และควรพิจารณาว่าแผลผ่าตัดสมานดีแล้วก่อนเริ่มการฉายรังสี

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

1.2.1 โรคมะเร็งคอหอยส่วนล่างระยะต้น (T1-T2 N0)

ในมะเร็งคอหอยส่วนล่างระยะต้น การใช้รังสีรักษา หรือรังสีรักษา ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด สามารถให้ผลดีเทียบเท่ากับการผ่าตัด โดยใช้การฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation therapy)

1.2.2 โรคมะเร็งคอหอยส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-T4 or node positive) พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation) ในผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเก็บก้องเสียง (organ preservation) หรือกรณีที่ยังไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable) กรณีที่ไม่สามารถให้ concurrent chemoradiation ควรพิจารณาใช้ altered fractionation แทน conventional fractionation เช่น การใช้ concomitant boost, accelerated radiation หรือ hyperfractionation

1.3 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy) ตามข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่าการรักษาดังกล่าวนั้นดีกว่าการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด แต่อาจพิจารณาใช้ induction chemotherapy ในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเก็บก้องเสียง (organ preservation) หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆของร่างกาย เช่น ผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามต่อมน้ำเหลืองปริมาณมาก หรือ ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มาก เป็นต้น

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายคือต้องให้รังสีครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองที่มีโรคกระจายไปทั้งในกรณีการรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นหลัก (definitive radiation therapy) หรือตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (preoperative tumor bed) รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้

- การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
- Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/สัปดาห์)
- Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติน้อยสุดสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งคอหอยส่วนล่าง เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (Locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งคอหอยส่วนล่าง อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี หรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับ การทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

- ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในห้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนล่าง ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อม้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลาง การกดทับไขสันหลัง การอุดต้นหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีไอเลกตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาสเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

• ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งโพรงจมูกและไซนัส

มะเร็งโพรงจมูก (nasal cavity cancer) และไซนัส (paranasal sinus cancer) มักพบบริเวณ maxillary sinus มากกว่าบริเวณโพรงจมูก และประกอบไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด เช่น squamous cell carcinoma และ minor salivary gland neoplasms เป็นต้น การรักษามะเร็งโพรงจมูกและไซนัสประกอบการผ่าตัดหรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน และอาจมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยพิจารณาจากระยะของโรค ขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสี หรือฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด หลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy/postoperative concurrent chemoradiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสมักได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ตามด้วยการฉายรังสีหรือฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาฉายรังสีในกรณีที่มีลักษณะไม่พึงประสงค์ (adverse features) ดังนี้

- Close or positive surgical margins
- Gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)

- pT3 or pT4
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- Node positive
- Intermediate grade or high grade histologies
- เซลล์ต้นกำเนิดชนิด adenoid cystic carcinoma

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว หรือรวมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive radiation therapy/definitive concurrent chemoradiation therapy) ผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสระยะลุกลามเฉพาะที่ ที่ก้อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable) พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี หรือการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด โดยขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

1.3 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือก่อนการผ่าตัด (induction chemotherapy) อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น ผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามต่อมน้ำเหลืองปริมาณมาก หรือก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่มาก เป็นต้น

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง หรือก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (tumor bed) กรณีที่ได้เคมีบำบัดมาก่อน ควรครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมก่อนได้รับเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) ในกรณีที่มีการลุกลามของมะเร็งที่เส้นประสาท (perineural invasion) หรือเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิด adenoid cystic carcinoma ควรครอบคลุมเส้นประสาทบริเวณนั้นด้วย ส่วนการครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck) พิจารณาตามตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

- ปริมาณของรังสี

- กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)

- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/ สัปดาห์)
 - Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้อิเล็กตรอนหรือรังสีแกมมาหรือรังสีไอเลกตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาสเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

- การรักษาด้วยรังสีอนุภาค เช่น อนุภาคโปรตอน มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการเพิ่มปริมาณรังสีในก้อนมะเร็งและช่วยป้องกันรังสีต่อบริเวณอวัยวะสำคัญ มีการศึกษาพบว่าการใช้ออนุภาคโปรตอนในมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสให้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีและมีผลข้างเคียงจากรังสีน้อย สามารถป้องกันอวัยวะสำคัญ เช่น ตา เส้นประสาทตา ก้านสมอง เป็นต้น โดยเฉพาะเมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะดังกล่าวได้ โดยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสอยู่ในกลุ่มมะเร็งที่มีหลักฐานทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้โปรตอน^(11, 15-18)

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งโพรงจมูกและไซนัส เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งโพรงจมูกและไซนัส อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี หรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับ การทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

- ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอ็กซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัส ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อมน้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิด

จากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจจะพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำลาย

มะเร็งต่อมน้ำลาย พบได้ทั้งบริเวณต่อมน้ำลายขนาดใหญ่ (major salivary gland) และต่อมน้ำลายขนาดเล็ก (minor salivary gland) ประกอบไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด แบ่งเป็นชนิด low grade และ high grade การรักษามะเร็งต่อมน้ำลายประกอบด้วยการผ่าตัด หรือการฉายรังสี หรือทั้ง 2 วิธีร่วมกัน โดยพิจารณาจากระยะของโรค ขนาด ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด ส่วนการให้ยาเคมีบำบัดนั้นยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนสำหรับเซลล์ต้นกำเนิดส่วนใหญ่ แต่อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยในเซลล์ต้นกำเนิดบางชนิด

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลายมักได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ตามด้วยการฉายรังสี โดยพิจารณาฉายรังสีในกรณีที่มีลักษณะไม่พึงประสงค์ (adverse features) ดังนี้

- Close or positive surgical margins
- Gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)
- pT3 or pT4
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- Node positive
- Involvement of skin, bone, nerve (gross invasion or perineural involvement)
- Tumor extension beyond capsule of the gland and soft tissue invasion
- Intermediate grade or high grade histologies
- เซลล์ต้นกำเนิดชนิด adenoid cystic carcinoma
- Tumor spillage during operation
- Recurrent tumor or cancer (including benign histologies, such as recurrent pleomorphic adenoma)

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลายระยะลุกลามเฉพาะที่ ที่ก้อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable) พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี หรืออาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง หรือก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (tumor bed) กรณีที่ได้เคมีบำบัดมาก่อน ควรครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมก่อนได้รับเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) ในกรณีที่มีการลุกลามของมะเร็งที่เส้นประสาท (perineural invasion) หรือเป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิด adenoid cystic carcinoma ควรครอบคลุมเส้นประสาทบริเวณนั้นด้วย ส่วนการครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck) พิจารณาตามตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/สัปดาห์)
 - Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาสเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

• ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งต่อมน้ำลาย เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งต่อมน้ำลาย อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี หรือ ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับการรักษาของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

- ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอ็กซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลาย ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อมน้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียด เนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจาก

ก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจจะพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหู

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งหูมักได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ตามด้วยการฉายรังสี โดยพิจารณาฉายรังสีในกรณีที่มีลักษณะไม่พึงประสงค์ (adverse features) ดังนี้

- Close or positive surgical margins
- Gross residual disease
- Extracapsular extension (ECE)
- pT3 or pT4
- Perineural invasion
- Lymphovascular invasion
- Node positive

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งหูระยะต้นที่มีขนาดเล็ก และ/หรือระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ก้อนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกรณีสภาวะผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด (medically inoperable) พิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี หรืออาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง หรือก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (tumor bed) กรณีที่ได้เคมีบำบัดมาก่อน ควรครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมก่อนได้รับเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) ในกรณีที่มีการลุกลามของมะเร็งที่เส้นประสาท (perineural invasion) ควรครอบคลุมเส้นประสาทบริเวณนั้นด้วย ส่วนการครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck) พิจารณาตามตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ระยะของโรค และชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- o กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด

- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^(1, 2) ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 Gy ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 Gy/fraction สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 Gy/fraction เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 Gy (2 Gy/fraction, โดยให้ 6 fractions/สัปดาห์)
 - Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 Gy โดยให้ 1.2 Gy/fraction, 2 fractions/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้อิเล็กตรอนหรือรังสีแกมมาหรือรังสีไอเลกตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาสเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษามะเร็งหู เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งต่อมน้ำลาย อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี

หรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับ การทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

• ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

• ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งหู ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อม้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

• ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจจะพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลท์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

• ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่คอ โดยที่ไม่ทราบตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิ

การรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การฉายรังสีหลังการผ่าตัด (postoperative radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่คอโดยที่ไม่ทราบตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิอาจได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอ ตามด้วยการฉายรังสี โดยการพิจารณาฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดขึ้นกับชนิดและขอบเขตของการผ่าตัด, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งลุกลาม และการลุกลามออกนอกต่อมน้ำเหลือง

1.2 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy)

ผู้ป่วยมะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่คอโดยที่ไม่ทราบตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิ อาจรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวได้ โดยอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง หรือก้อนมะเร็งเดิมที่ได้รับการผ่าตัด (tumor bed) ส่วนการครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck) พิจารณาตามตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่มีก้อนมะเร็ง ระยะของโรคและชนิดของเซลล์ต้นกำเนิด นอกจากนี้ควรฉายรังสีครอบคลุมบริเวณอวัยวะที่อาจเป็นตำแหน่งของมะเร็งปฐมภูมิ โดยพิจารณาจากตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่มีก้อนมะเร็ง

ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck)

• ปริมาณของรังสี

- กรณีฉายรังสีหลังผ่าตัด (postoperative radiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 54-70 Gy, (1.8-2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์) ขึ้นกับขอบเขตการผ่าตัด (resection margin) ว่าขอบเขตมากน้อยเพียงใด
- กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (definitive radiation) และ/หรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation therapy) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 Gy (1.8-2.2 Gy/fraction, 5 daily fractions/สัปดาห์)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional

conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence)

ในกรณีที่มีการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่คอโดยที่ไม่ทราบตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี หรือยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ตำแหน่ง ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ การรักษาที่เคยได้รับ การทำงานของอวัยวะ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

• ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension)

• ปริมาณของรังสี

ปริมาณของรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับมาเป็นซ้ำ (tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ และระยะเวลาของการกลับมาเป็นซ้ำ (disease free interval)

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

3. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองที่คอโดยที่ไม่ทราบตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายของไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อมน้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดต้นหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

- ปริมาณของรังสี

การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจพิจารณาฉายรังสีได้ดังนี้

- o 8 - 10 Gy/fraction ใน total 1-2 fractions
- o 20 - 55 Gy ใน total 5-20 fractions

การวางแผนรังสีรักษา

- เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลท์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT))⁽³⁻⁹⁾, แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาคคาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

- ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติหรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรมควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

เอกสารอ้างอิง

1. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843-54.
2. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1221-37.
3. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol*. 2001;61(3):275-80.
4. Chi A, Nguyen NP, Tse W, Sobremonte G, Concannon P, Zhu A. Intensity modulated radiotherapy for sinonasal malignancies with a focus on optic pathway preservation. *J Hematol Oncol*. 2013;6:4.
5. Dogan N, King S, Emami B, Mohideen N, Mirkovic N, Leybovich LB, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1480-91.
6. Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):660-9.
7. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4873-9.
8. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):127-36.
9. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):981-91.

10. Gamez ME, Patel SH, McGee LA, Sio TT, McDonald M, Phan J, et al. A Systematic Review on Re-irradiation with Charged Particle Beam Therapy in the Management of Locally Recurrent Skull Base and Head and Neck Tumors. *International Journal of Particle Therapy*. 2021;8(1):131-54.
11. Lin A, Chang JHC, Grover RS, Hoebbers FJP, Parvathaneni U, Patel SH, et al. PTCOG Head and Neck Subcommittee Consensus Guidelines on Particle Therapy for the Management of Head and Neck Tumors. *International Journal of Particle Therapy*. 2021;8(1):84-94.
12. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, et al. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(1):30-41.
13. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(1):386-95.
14. Verma V, Rwigema JM, Malyapa RS, Regine WF, Simone CB, 2nd. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol*. 2017;125(1):21-30.
15. Dagan R, Uezono H, Bryant C, Holtzman AL, Morris CG, Mendenhall WM. Long-term Outcomes from Proton Therapy for Sinonasal Cancers. *International Journal of Particle Therapy*. 2021;8(1):200-12.
16. Fan M, Kang JJ, Lee A, Fan D, Wang H, Kitpanit S, et al. Outcomes and toxicities of definitive radiotherapy and reirradiation using 3-dimensional conformal or intensity-modulated (pencil beam) proton therapy for patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. *Cancer*. 2020;126(9):1905-16.
17. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):1027-38.
18. McDonald MW, Liu Y, Moore MG, Johnstone PA. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2016;11:32.

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก

แนวทางการรักษาด้วยรังสีรักษา (radiation treatment)

รังสีรักษาถือเป็นการรักษามาตรฐานหลักของมะเร็งโพรงหลังจมูก โดยมีข้อบ่งชี้คือ

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด

1.1 การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive radiation or definitive concurrent chemoradiation)

การใช้รังสีรักษาเป็นการรักษาหลักในมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ 1-4 ซึ่งได้อัตราการรอดชีวิต และ อัตราการควบคุมโรคที่ดี การพิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสี หรือการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วยและระยะของโรค

1.2 การให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการฉายรังสี (induction chemotherapy) หรือการให้ยาเคมีบำบัดตาม หลังการฉายรังสี (adjuvant chemotherapy)

การให้ยาเคมีบำบัดตามหลังการฉายรังสี (adjuvant chemotherapy) เป็นการรักษาในมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ 2 ขึ้นไป¹ ในปัจจุบันมีหลักฐานเพิ่มเติมว่าการให้ยาเคมีบำบัดนำ ก่อนการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) เพิ่มอัตราการรอดชีวิตและเพิ่มอัตราการปลอดโรคได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด²⁻⁴ เพราะฉะนั้นแพทย์จึงอาจพิจารณา induction chemotherapy หรือ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยระยะที่ 2 ขึ้นไป ขึ้นกับระยะของโรคและสภาพร่างกายของผู้ป่วย นอกจากนี้ อาจพิจารณาให้ induction chemotherapy ในผู้ป่วยที่มี tumor burden มาก และ/หรือต้องการ ลดขนาดก่อนมะเร็งก่อนการฉายรังสี

การให้ยาเคมีบำบัดนำยังมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่อื่นแบบจำกัด (oligometastatic disease) โดยให้ยาเคมีบำบัดนำ หลังจากนั้นตามหลังด้วยการฉายรังสี หรือการฉายรังสี ควบคู่กับเคมีบำบัดบริเวณหลังโพรงจมูกและต่อมน้ำเหลืองที่คอ (locoregional treatment) ร่วมกับการ รักษาเฉพาะที่บริเวณ oligometastatic disease^{5, 6}

ข้อบ่งชี้การฉายรังสีเพื่อหวังผลหายขาด

- 1.1 โรคระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 ที่ยังไม่มีการกระจายของโรคไปที่อื่น
- 1.2 มีการกลับขึ้นมาใหม่เฉพาะที่ (local recurrence) หลังโพรงจมูกโดยมีระยะเวลาห่างจากการรักษาครั้งแรกมากกว่า 1 ปี ขึ้นไป
- 1.3 โรคระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 หรือมีการกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence) โดย มีระยะเวลาห่างจากการรักษาครั้งแรกมากกว่า 1 ปีขึ้นไป
- 1.4 มะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่อื่นแบบจำกัด (oligometastatic disease)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

ตำแหน่งของการให้รังสีรักษา

เป้าหมายที่จะต้องได้รับรังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของมะเร็งโพรงจมูก (nasopharynx) ทิศทางการลุกลามเฉพาะที่ของโรค (local tumor extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the

neck) ในกรณีที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน (post induction chemotherapy) ควรจะให้รังสีรักษาครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งเดิมที่มีอยู่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงขอบเขตข้างเคียง ที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (microscopic extension) และต่อมน้ำเหลืองที่คอ (lymphatic drainage of the neck) หากผู้ป่วยมี oligometastatic disease รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่แพร่กระจายนั้นๆ

ปริมาณของรังสี

1. กรณีฉายรังสีเพื่อหวังผลหายขาด โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiation) ให้ปริมาณรังสี 66-70.2 เกรย์ (1.8-2.2 เกรย์/ครั้ง, วันละครั้ง 5 ครั้ง/สัปดาห์)
2. กรณีฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว (definitive radiation therapy) อาจให้ปริมาณรังสี 66-70.2 เกรย์ (1.8-2.2 เกรย์/ครั้ง, วันละครั้ง 5 ครั้ง/สัปดาห์) หรือพิจารณาฉายรังสีเป็นแบบ altered fractionation ซึ่งมีหลักฐานว่าการฉายรังสีแบบ altered fractionation ให้การควบคุมโรคที่ดี^{7,8} ดังนี้
 - การให้ concomitant boost radiation therapy (ปริมาณรังสีรวม 72 เกรย์ ใน 6 สัปดาห์ โดยให้ 1.8 เกรย์ต่อครั้ง สำหรับพื้นที่ที่เป็นก้อนมะเร็งและ microscopic extension และให้ปริมาณรังสี 1.5 เกรย์ต่อครั้ง เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งโดยตรง เป็นครั้งที่ 2 ของวัน ระหว่าง 10-12 วันสุดท้ายของการฉายรังสี)
 - Accelerated fractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 66-70 เกรย์ (2 เกรย์ต่อครั้ง, โดยให้ 6 ครั้ง/สัปดาห์)
 - Hyperfractionation คือการให้ปริมาณรังสีรวม 81.6 เกรย์ โดยให้ 1.2 เกรย์ต่อครั้ง, 2 ครั้ง/วัน, ห่างกันประมาณ 6-8 ชั่วโมง)
3. กรณีที่โรคมะเร็งโพรงหลังจมูกกลับมาเป็นซ้ำ การกำหนดปริมาณรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ปริมาณโรคที่กลับเป็นซ้ำ (Tumor burden) ปริมาณรังสีที่เคยได้รับ ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ (disease free interval)
4. กรณีฉายรังสีบริเวณ oligometastatic disease การกำหนดปริมาณรังสีขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ตำแหน่งของก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียง

การวางแผนทางรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องใช้รังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)), แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาค คาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น ซึ่งอาจมีประโยชน์เมื่อการวางแผนการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์ ไม่สามารถ ให้ปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง⁹⁻¹²

ระบบภาพนำวิถี

ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติ หรือสามมิติ อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบรังสีศัลยกรรม ควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

2. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่มีการลุกลามเฉพาะที่ ที่พิจารณาแล้วพบว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือโรคมะเร็งกระจายไปที่อื่น จะพิจารณาให้รังสีรักษาได้ทั้งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ, ต่อม้ำเหลือง และตำแหน่งที่โรคระบายไป พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาความปวด เลือดออก หรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกายผู้ป่วย การพยากรณ์โรค ตลอดจนความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา เพื่อบรรเทาอาการ ประกอบด้วย

2.1 โรคระยะที่ 4 ที่มีการกระจายของโรคไปที่อื่น (metastatic disease)

2.2 โรคที่กลับขึ้นมาใหม่ที่ไม่สามารถรักษาโดยหวังผลหายขาดได้

2.2.1 การกลับขึ้นมาใหม่เฉพาะที่หลังโพรงจมูก (local recurrence or persistence) โดยมีระยะเวลาห่างจากการรักษาครั้งแรกน้อยกว่า 1 ปี

2.2.2 มีการกลับขึ้นมาใหม่เฉพาะที่ ที่มีการกระจายของโรคไปที่อื่นร่วมด้วย (local recurrence with distant metastasis)

เทคนิคการให้รังสีรักษา

- ตำแหน่งของการให้รังสีรักษาเป้าหมายที่จะต้องได้รังสีจะต้องครอบคลุมตำแหน่งของก้อนมะเร็ง
- ปริมาณของรังสี การพิจารณาขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง โดยอาจจะ พิจารณาฉายรังสีได้ ดังนี้
 - 8 - 10 เกรย์ต่อครั้ง โดยให้ 1-2 ครั้ง
 - 20 - 55 เกรย์ ใน 5-20 ครั้ง
 - 66 - 70.2 เกรย์ (1.8-2.2 เกรย์/ครั้ง, วันละครั้ง 5ครั้ง/สัปดาห์) ในผู้ป่วยที่มี ECOG Performance status 0- และสามารถควบคุมโรคที่มีการแพร่กระจายได้ร่วมกับมีอาการของโรคบริเวณโพรงหลังจมูก สามารถใช้ปริมาณ ของรังสีตามข้อ 1 และอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยได้

การวางแผนรังสีรักษา

• เครื่องมือทางรังสีรักษา

เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาต้องให้รังสีเอ็กซ์หรือรังสีแกมมาหรือรังสีอิเล็กตรอนมีพลังงานสูงมากกว่าล้านโวลต์ สามารถวางลำรังสีได้หลายเทคนิค ได้แก่ conventional radiotherapy, แบบสามมิติ (3-dimensional

conformal radiotherapy (3D-CRT)), แบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)), แบบปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัว (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) และอาจพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยการฝังแร่ (brachytherapy), รังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery/stereotactic radiotherapy), รังสีอนุภาค (particle therapy) เช่น อนุภาคโปรตอน (proton therapy) หรืออนุภาค คาร์บอน (carbon therapy) เป็นต้น

ระบบภาพนำวิถี

ให้พิจารณาการทำภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องระหว่างการฉายรังสี (image guided radiation therapy – IGRT) โดยอาจจะเป็นภาพสองมิติ และ/หรือภาพสามมิติ โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในห้องฉาย (cone beam computed tomography) หรือภาพคลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance guided radiation therapy) กรณีฉายรังสีแบบ conventional หรือแบบ altered fractionation ควรใช้ภาพนำวิถีแบบสองมิติ หรือสามมิติอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และในกรณีฉายรังสีแบบ รังสีศัลยกรรม ควรใช้ภาพนำวิถีทุกครั้งก่อนการฉายรังสี

เอกสารอ้างอิง

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Inter-group study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-7.
2. Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1509-20.
3. Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2019;145(1):295-305.
4. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1124-35.
5. You R, Liu Y-P, Huang P-Y, Zou X, Sun R, He Y-X, et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2020;6(9):1345-52.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Head and Neck Cancers version 3.2021. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf Accessed July 15, 2021.
7. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368(9538):843-54.

8. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1221-37.
9. Lee A, Kitpanit S, Chilov M, Langendijk JA, Lu J, Lee NY. A Systematic Review of Proton Therapy for the Management of Nasopharyngeal Cancer. *International Journal of Particle Therapy*. 2021;8(1):119-30.
10. Lin A, Chang JHC, Grover RS, Hoebbers FJP, Parvathaneni U, Patel SH, et al. PTCOG Head and Neck Subcommittee Consensus Guidelines on Particle Therapy for the Management of Head and Neck Tumors. *International Journal of Particle Therapy*. 2021;8(1):84-94.
11. Holliday EB, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Gunn GB, et al. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. *International Journal of Particle Therapy*. 2015;2(1):19-28.
12. McDonald MW, Liu Y, Moore MG, Johnstone PA. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2016;11:32.

แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ

โรคมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma บริเวณช่องปาก คอหอย และกล่องเสียง (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, supraglottis and glottis) บทบาทของยาเคมีบำบัดในการรักษาในการรักษาโรคมะเร็งดังกล่าวมีดังต่อไปนี้

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy)

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี หลักการ คือ การให้ยาเคมีบำบัดเป็น radiation sensitizer เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการฉายรังสี ข้อมูลของการรักษาด้วย concurrent chemoradiotherapy (CCRT) ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอในระยะลุกลามที่ยังไม่แพร่กระจาย โดยมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

1. การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant or post-operative setting)

เป็นการรักษาเสริมหลังจากได้รับการผ่าตัดเพื่อหวังผลหายขาดจากโรค (curative surgery) ซึ่งจะพิจารณาให้ผู้ป่วยหลังผ่าตัดที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง (high risk features) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

High Risk	Feature	Management
Major ¹	extranodal extension, margin-positive	พิจารณา CCRT หากไม่มีข้อห้าม
Minor ²	pT3-4; pN2-3; LN level IV or V; perineural, vascular, or lymphatic invasion	อาจพิจารณา CCRT เป็นราย ๆ ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา โดยพิจารณาจากความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำ และสภาพร่างกายของผู้ป่วย

ยาเคมีบำบัดที่ใช้เสริมหลังการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี

- 1) ผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin eligible patient) สามารถใช้ cisplatin ได้ทั้ง 2 สูตร โดยขนาด 100 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ มีข้อมูลจากการศึกษามากที่สุด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทยที่ไม่สามารถทนยา cisplatin ขนาดสูงได้ แพทย์ผู้รักษาอาจปรับลดขนาดลง เช่น 75-80 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์
 - cisplatin 100 mg/m²; every 3 weeks for 3 cycles (day 1, 22 and 43)^{1,2}
 - cisplatin 40 mg/m²; weekly for 7 weeks³
- 2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin ineligible patient) แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาให้ carboplatin โดยอนุมานผลของ radiation sensitizer มาจากการใช้ยาในมะเร็งชนิดอื่น
 - carboplatin AUC 2; weekly for 7 weeks
 - carboplatin AUC 5-6; every 3 weeks for 3 cycles

2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (definitive concurrent chemoradiotherapy)

เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ (unresectable) สภาพร่างกายไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด (Unfit for surgery) หรือ ไม่ได้ผ่าตัดเนื่องจากต้องการรักษาอวัยวะ (organ preservation)

ยาที่ใช้ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด

ในปัจจุบัน cisplatin เป็นยามาตรฐานที่ใช้ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด มีการศึกษาที่ให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิด และใช้ยามุ่งเป้า ได้แก่ cetuximab หรือ panitumumab ร่วมกับ cisplatin พบว่าไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา แต่ทำให้มีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยบางราย อาจไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย cisplatin ร่วมกับการฉายรังสีได้ การประเมินความเหมาะสมของผู้ป่วยในการรักษาด้วย cisplatin จึงมีความสำคัญ โดยมีข้อพิจารณา ดังนี้

Absolute contraindications to cisplatin	High risk for cisplatin
ECOG performance status ≥ 3	ECOG performance status = 2
CCR < 50 ml/min	CCR = 50–60 ml/min (Doses of cisplatin < 100 mg/m ² should be considered)
Baseline ototoxicity \geq grade 2	Baseline ototoxicity grade 1
Baseline neuropathy \geq grade 2	Baseline neuropathy grade 1, concomitant use of nephrotoxic drugs
Allergic to platinum	Previous used of cisplatin (>200 mg/m ² , > 3 cycles TPF induction therapy)
Pregnancy and lactation	Marrow, hepatic, and respiratory dysfunction \geq grade 2, Child-Pugh score = B, Uncontrolled other medical conditions
HIV/AIDS (CD4 count <200/ul)	HIV/AIDS (CD4 count <350/ul)
	Involuntary weight loss $\geq 20\%$
	No social support, no support at home

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CCR – Creatinine Clearance Rate

- 1) ผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin eligible patient) สามารถใช้ได้ทั้ง 2 สูตร โดยขนาด 100 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์ มีข้อมูลจากการศึกษาในมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทยที่ไม่สามารถทนยา cisplatin ขนาดสูงได้ แพทย์ผู้รักษาอาจปรับลดขนาด เช่น 75-80 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์

- cisplatin 100 mg/m²; every 3 weeks for 3 cycles (day 1, 22 and 43)⁴⁻⁶
- cisplatin 40 mg/m²; weekly for 7 weeks⁷

2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin ineligible patient) cetuximab เป็นยาชนิดเดียวที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาวิจัยรองรับชัดเจน อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก cetuximab เป็นยาราคาสูง ในปัจจุบันทุกสิทธิ์การรักษายังไม่สามารถครอบคลุมยา cetuximab ได้ ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงไม่สามารถเข้าถึงยาได้ แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาให้ carboplatin โดยอนุมานผลของ radiation sensitizer มาจากการใช้ยาในมะเร็งชนิดอื่น

- carboplatin AUC 2; weekly for 7 weeks
- carboplatin AUC 5-6; every 3 weeks for 3 cycles
- carboplatin 70 mg/m²/day on day 1-4 plus 5-fluorouracil 600 mg/m²/day (continuous infusion) on day 1-4; every 3 weeks for 3 cycles⁸⁻⁹

เอกสารอ้างอิง

1. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
2. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
3. Kiyota N, Tahara M, Fujii H, et al. Phase II/III trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol* 2020;38 (15_suppl; abstr 6502).
4. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14.
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
6. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
7. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, Bahadur S, Bhasker S. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2010; 21: 2272-7.

8. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22: 69-76.
9. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13(2):145-153.

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายรังสี (induction chemotherapy)

เป็นการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาหลัก เช่น การผ่าตัด หรือ ฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) จากการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย induction chemotherapy ตามด้วย CCRT กับการรักษาด้วย CCRT พบว่า การให้ induction chemotherapy ไม่มีประโยชน์ ในด้านการเพิ่มการรอดชีวิตอย่างชัดเจน การรักษาด้วยการให้ยาร่วมกับการฉายรังสี (CCRT) จึงเป็นมาตรฐานในการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การให้ induction chemotherapy มีข้อพิจารณาให้ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่เป็นระยะที่ III หรือ IV ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable) และไม่มีภาวะแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น
2. แพทย์รังสีรักษาลงความเห็นว่า ผู้ป่วยไม่สามารถเริ่มการรักษาด้วย CCRT ได้ เนื่องจากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ (bulky disease)
3. ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ hypopharynx, supraglottis และ glottis ที่พิจารณาการเก็บรักษาอวัยวะ (organ preservation)
4. ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0 หรือ 1

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดที่ใช้สำหรับ induction chemotherapy

1. Docetaxel / cisplatin / 5-fluorouracil (TPF regimen) ประกอบด้วย
 - Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
 - Cisplatin 75-100 mg/m² IV day 1
 - 5-fluorouracil 750-1000 mg/m²/day continuous infusion day1-4
 - every 3 weeks for 3 cycles
2. Paclitaxel / cisplatin / 5-fluorouracil (PCF regimen) ประกอบด้วย
 - Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1
 - Cisplatin 100 mg/m² IV day 2
 - 5-fluorouracil 500 mg/m²/day continuous infusion day 2- 6
 - every 3 weeks for 3 cycles
3. Cisplatin / 5-fluorouracil (PF regimen) ประกอบด้วย
 - Cisplatin 100 mg/m² IV day 1

5-fluorouracil 1000 mg/m²/day continuous infusion day 1-4

Every 3 weeks for 3 cycles

การเลือกสูตรยาเคมีบำบัดใดขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

หมายเหตุ

1. ควรพิจารณาเลือกสูตรที่ 1 และ 2 ในกลุ่มผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 70 ปีที่มีร่างกายแข็งแรง ไม่มีโรคร่วมหรือภาวะทุพโภชนาการ และมีการทำงานของอวัยวะต่างๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ และพิจารณาการให้ G-CSF เป็น primary prophylaxis สำหรับการเกิด febrile neutropenia (พบอัตราการเกิด febrile neutropenia 10-40%)
2. ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงที่ creatinine clearance < 60 mL/min ได้ ไม่สามารถให้ยาในสูตรที่ 1 และ 2 ได้ แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาให้ carboplatin แทนการใช้ cisplatin ในสูตรที่ 3

เอกสารอ้างอิง

1. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357(17): 1695–1704.
2. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357(17): 1705–1715.
3. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005; 23(34): 8636–8645.

การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ หรือในระยะแพร่กระจาย (recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma; R/M HNSCC)

1. การให้ยาในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด (first-line setting)

- ยาในกลุ่ม platinum-based chemotherapy ร่วมกับ 5-FU เป็นสูตรยาหลักในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้^{1,2}
- ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอสำหรับการให้ platinum-doublet อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม platinum โดยให้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)³
- การศึกษาในระยะหลังพบว่า การให้ยามุ่งเป้า cetuximab² หรือ ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน pembrolizumab¹ (พิจารณาตาม PD-L1 CPS) ร่วมกับ platinum-based / 5FU สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ยา cetuximab และ pembrolizumab มีราคาสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจไม่สามารถเข้าถึงยาเหล่านี้ได้

2. การให้ยาในผู้ป่วยที่เคยได้รับ platinum-based chemotherapy (second-line setting)

- ยาเคมีบำบัดสูตรที่ใช้หลังจากผู้ป่วยได้รับ platinum-doublet chemotherapy แล้ว ส่วนใหญ่ให้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ดังรายละเอียดตามตารางด้านล่าง⁴⁻⁷

- ยามุ่งเป้า ได้แก่ cetuximab, afatinib หรือ ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน เช่น nivolumab⁶, pembrolizumab⁷ มีข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกสนับสนุนประสิทธิภาพของการใช้ยาเหล่านี้ใน second-line setting ในผู้ป่วย platinum-refractory R/M HNSCC อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้เป็นยาที่มีราคาสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มนี้ได้

ข้อควรพิจารณา

- นอกจากการให้ยาเคมีบำบัดแล้ว ควรพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสี ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการเฉพาะที่ตามความเหมาะสม
- ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคภายใน 6 เดือนหลังการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (platinum-based chemotherapy) เสร็จสิ้นแล้ว และไม่สามารถผ่าตัดได้ การพิจารณา systemic therapy อาจพิจารณาการให้ยาแบบ second-line setting

Setting	Regimen
First-line	Cisplatin 75-100 mg/m ² IV day 1 or carboplatin AUC 5 IV day 1 + 5FU 1000 mg/m ² /day CIV day 1-4 every 3-4 weeks ^{1,2}
Second-line	Cisplatin ³ <ul style="list-style-type: none"> • 75-100 mg/m² IV every 3 weeks
	Carboplatin ⁸ <ul style="list-style-type: none"> • AUC 5 IV every 3 weeks
	Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> • 175 mg/m²/d IV q 3 weeks • 80 mg/m²/d IV weekly 3 week-on/1 week-off
	Methotrexate ⁴⁻⁷ <ul style="list-style-type: none"> • 40-60 mg/m² weekly

เอกสารอ้างอิง

1. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394:1915-1928, 2019
2. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359:1116-27, 2008

3. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al: Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:8646-54, 2005
4. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al: Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 27:1864-71, 2009
5. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al: Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 40:2071-6, 2004
6. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al: Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 375:1856-1867, 2016
7. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 393:156-167, 2019
8. NCCN®: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers V3.2021,
9. Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al: Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 129:1294-9, 2009
10. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, et al: A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 5:543-7, 1994

โรคมะเร็งบริเวณโพรงหลังจมูก (nasopharynx)

การให้ยาเคมีบำบัด

แบ่งเป็นระยะที่ไม่มี การแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นที่ไกลออกไป (distant metastasis) ได้แก่ stage I-IVA (ตาม AJCC TNM Staging System, 8th ed., 2017) และระยะที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น คือ stage IVB

บทบาทของยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก stage I-IVA

ข้อบ่งชี้ (Indications)

1. สำหรับมะเร็งโพรงหลังจมูก stage III-IVA (ยกเว้น T3N0) แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (CCRT) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี (induction chemotherapy) ในกรณีที่ไม่ได้รับ induction chemotherapy แนะนำการรักษาด้วย CCRT ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการฉายรังสี (adjuvant chemotherapy)¹
2. สำหรับมะเร็งโพรงหลังจมูก stage II (T1N1, T2N1) และ T3N0 แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (CCRT) และอาจพิจารณาการให้ adjuvant chemotherapy สำหรับ T2N0 พิจารณาให้ CCRT ในกรณีที่เป็น bulky tumor volumes¹

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี (induction chemotherapy)

สำหรับผู้ป่วยที่เป็น locally-advanced nasopharyngeal carcinoma (Stage III-IVA (AJCC 8th ed.; ยกเว้น T3N0) การให้ Induction chemotherapy มีผลดีหลายประการ คือช่วยบรรเทาอาการของผู้ป่วยที่เกิดจากก้อนขนาดใหญ่ เช่นอาการปวด หรือเลือดออกได้ เมื่อก้อนยุบลง ก็อาจทำให้จำกัดขนาดรังสีต่ออวัยวะสำคัญได้ รวมถึงช่วยรักษา micrometastasis ได้¹ เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบ randomized study เปรียบเทียบระหว่างการให้ induction chemotherapy กับ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยที่ได้รับ CCRT อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาของการให้ adjuvant chemotherapy ตามหลังการให้ CCRT ในผู้ป่วยชาวเอเชีย (NPC 9901, NPC 9902CF, NPC 9902F) ได้ผลที่ขัดแย้งกับการศึกษา Intergroup 0099 พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ไม่มีประโยชน์ในการเพิ่ม overall survival (OS) (NPC 9901 พบว่า adjuvant chemotherapy ได้ประโยชน์ในด้าน progression-free survival (PFS) แต่ไม่ได้เพิ่ม OS ส่วนอีก 2 การศึกษาไม่ได้ประโยชน์ทั้ง PFS และ OS)² นอกจากนี้ การศึกษาโดย Chan, et al. พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ด้วย gemcitabine/cisplatin ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ detectable plasma EBV DNA ตามหลังการรักษาด้วย CCRT ไม่สามารถเพิ่ม relapse-free survival (RFS) ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ adjuvant chemotherapy³

มีผลการศึกษาแบบ randomized controlled trials 3 การศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาด้วย induction chemotherapy ตามด้วย CCRT กับ CCRT อย่างเดียว ได้แก่ Zhang, et al. พบว่าการให้ induction chemotherapy ด้วย gemcitabine/cisplatin ก่อน CCRT เทียบกับ CCRT อย่างเดียว ช่วยเพิ่ม 3-year RFS (85.3% vs 76.5%; HR 0.51, 95%CI 0.34-0.77, $p=0.001$) และ 3-year OS (94.6% vs 90.3%; HR 0.43, 95%CI 0.24-0.77)⁴ การศึกษาของ Yang, et al. ให้ cisplatin / FU⁵ ส่วน Li, et al.⁶ ใช้สูตร docetaxel / cisplatin / 5-FU ได้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกันคือ การให้ induction chemotherapy ตามด้วย CCRT ได้ประโยชน์ในการเพิ่มทั้ง OS และ PFS เมื่อเปรียบเทียบกับ CCRT อย่างเดียว

Meta-analysis จาก 8 randomized controlled trials โดย Mane, et al. เปรียบเทียบ induction chemotherapy ตามด้วย CCRT กับ CCRT เพียงอย่างเดียว พบว่า กลุ่มที่ได้รับ induction chemotherapy ได้ประโยชน์ในการเพิ่ม PFS (HR 0.657; 95%CI 0.568-0.760, $p < 0.001$) และ OS (HR 0.68; 95%CI 0.511-0.905, $p = 0.001$) อย่างไรก็ตาม induction chemotherapy ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่า และผู้ป่วยอาจทนต่อ chemotherapy ในช่วง CCRT ได้น้อยกว่า⁷

การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการฉายรังสี (adjuvant chemotherapy)

คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญที่ร่าง CSCO/ASCO Guideline 2021 เชื่อว่าแม้ไม่มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial เปรียบเทียบ induction chemotherapy ตามด้วย CCRT กับ CCRT ตามด้วย adjuvant chemotherapy เนื่องจากการให้ induction chemotherapy มีข้อดีหลายประการดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงแนะนำการให้ adjuvant chemotherapy เฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น locally-advanced nasopharyngeal carcinoma (Stage III-IVA) ที่ไม่เคยได้รับ induction chemotherapy ก่อนการรักษาด้วย CCRT

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy)

Cisplatin เป็นยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานการรักษาเพื่อเสริมฤทธิ์กับรังสี สามารถให้ได้ทั้งแบบ ทุกสัปดาห์ (40 mg/m²) หรือทุก 3 สัปดาห์ (100 mg/m²)⁸ คำแนะนำจากการวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษาบ่งว่า ไม่ว่าจะให้แบบใด แนะนำให้ cumulative dose ของ cisplatin ตลอดช่วงที่รับรังสี ควรไม่น้อยกว่า 200 mg/m² ซึ่งน่าจะเป็นขนาดยาที่ให้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดีที่สุด^{9,10} ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ induction chemotherapy มาก่อน ขนาดของ cumulative dose ของ cisplatin ในช่วงที่รับรังสีควรอยู่ที่ประมาณ 160 mg/m^{2,11} ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อ cisplatin ได้ พิจารณาให้ยา carboplatin^{12,13}

Chemotherapy protocol	Chemotherapy regimens
Induction chemotherapy	1. Cisplatin 80 mg/m ² /d IV D1 q 3 weeks and gemcitabine 1000 mg/m ² /day D1 and D8 q 3 weeks for 3 cycles
	2. Cisplatin 80-100 mg/m ² D1 and 5-fluorouracil 1000 mg/m ² /day continuous intravenous infusion D1-4 every 3 weeks for 3 cycles
Adjuvant chemotherapy	Cisplatin 80 mg/m ² D1 and 5-fluorouracil 1000 mg/m ² /day continuous intravenous infusion D1-4 every 4 weeks for 3 cycles
Concurrent chemoradiotherapy	1. Cisplatin 40 mg/m ² every week for 7 weeks
	2. Cisplatin 100 mg/m ² (or at least 80 mg/m ²) every 3 weeks for 3 cycles [Suggested cumulative dose of cisplatin during RT equal to 200 mg/m ² (without induction chemotherapy) or 160 mg/m ² (with induction chemotherapy)]
	3. Carboplatin (AUC 5-6) every 3 weeks or (AUC 2) every week for 7 weeks

เอกสารอ้างอิง

1. Chen Y-P, Ismaila N, Chau MLK, et al. Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39: 840-53.
2. Lee VH, Lam KO, Chang AT, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: is adjuvant therapy needed? *J Oncol Prac* 2018; 14(10): 594-603.
3. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3091-100.
4. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al: Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1124-35.
5. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019; 119: 87-96.
6. Li WF, Chen NY, Zhang N, et al: Concurrent chemoradiotherapy with /without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2019; 145: 295-305.
7. Mane M, Benkhalel S, Dragan T, et al. Meta-analysis on induction chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncologist* 2021; 26: e130-e141.
8. Liang H, Li WX, Lv X, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979). *J Clin Oncol* 2017; 35(suppl; abstr 6006).
9. Peng H, Chen L, Zhang Y, et al. Prognostic value of the cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A secondary analysis of a prospective phase III clinical trial. *Oncologist* 2016; 21: 1369-76.
10. Ngamphaiboon N, Dechaphunkul A, Setakornnukul J, et al. Optimal cumulative dose of cisplatin for concurrent chemoradiotherapy among patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter analysis in Thailand. *BMC Cancer* 2020; 20(1):518.
11. Wen DW, Li ZX, Chen FP, et al. Individualized cumulative cisplatin dose for locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma patients receiving induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy. *Oral Oncol* 2020; 107: 104675.
12. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1399-406.

13. Dechaphunkul A, Danchaiwijitr P, Jiratrachu R, et al. Comparison of 3-weekly cisplatin versus 3-weekly carboplatin in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LA-NPC) receiving concurrent chemoradiotherapy (CCRT): A multicenter retrospective study. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 8): Abst1076P.

การให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะแพร่กระจาย หรือกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่เพื่อหวังหายขาด

ข้อพิจารณา

- 1.1 มีข้อมูลยืนยันจากการศึกษาแบบ randomized control trial ว่าการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin ร่วมกับ gemcitabine เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะแพร่กระจาย สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ระยะเวลาปลอดการลุกลาม และอัตราการตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยา cisplatin ร่วมกับ 5-FU¹
- 1.2 ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาสูตร platinum-based แล้ว ยังไม่มีข้อมูลยืนยันจากการศึกษาแบบ randomized control trials ว่าการให้ยาเคมีบำบัดในกรณีนี้จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่ข้อมูลในการศึกษาแบบ non-randomized control trials พบว่าอาจมีประโยชน์ในแง่การตอบสนอง และด้านการชะลอการลุกลามของโรค
- 1.3 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยา ร่วมกับสภาพร่างกาย (performance status) ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 6 รอบ

การให้ยาเคมีบำบัดให้ใช้ตามลำดับ ดังนี้

สูตรยาเคมีบำบัดสำหรับมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะแพร่กระจายหรือกลับมาเป็นซ้ำ ได้แก่

- 1) การให้ยาเคมีบำบัดสูตรแรก (first line) ให้เลือกใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง โดยให้ยาไม่เกิน 6 cycles
 1. Cisplatin* ร่วมกับ gemcitabine เป็นคำแนะนำลำดับแรก
 2. Cisplatin* ร่วมกับ 5FU^{2,3} โดยพิจารณาให้ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับ induction chemotherapy ด้วย cisplatin/gemcitabine
- 2) การให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 2 (second line) ให้เลือกใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง โดยให้ยาไม่เกิน 6 cycles
 1. Carboplatin ร่วมกับ paclitaxel
 2. Paclitaxel single agent⁴

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5 แทน cisplatin ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ cisplatin ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 388(10054): 1883-92.

2. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8): 1245-51.
3. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3562-7.
4. Grau JJ, Carballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129(11): 1294-9.

โรคมะเร็งไซนัสและโพรงจมูกชนิด squamous cell carcinoma (nasal cavity and paranasal sinus squamous cell carcinoma)

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาเฉพาะที่ (Induction chemotherapy)

เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย จึงไม่มีข้อมูลการศึกษาแบบ prospective study ชัดเจน¹ อย่างไรก็ตามมีข้อมูล retrospective study หลายงานวิจัยที่แสดงถึงประโยชน์ของ induction chemotherapy ตามด้วย definitive concurrent chemoradiotherapy ในส่วนของ orbital organ preservation ใน T4b ได้ถึง 78-84%²⁻⁴ มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดแบบ 2 หรือ 3 ชนิด โดยเป็น platinum-based chemotherapy ซึ่งอนุมานมาจาก non-nasopharyngeal squamous cell carcinoma of head and neck สูตรที่นิยมใช้ส่วนใหญ่ได้แก่

- Docetaxel/cisplatin/5-FU (TPF)
- Cisplatin/5-FU (PF)
- Cisplatin/taxanes

เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่เป็น retrospective study จึงมีความแตกต่างของ dose และ schedule ของในรายงานพอสมควร ซึ่งส่วนใหญ่ให้ไม่เกิน 3 cycles แพทย์ผู้รักษาควรปรับเปลี่ยนสูตรยาตามความเหมาะสมกับผู้ป่วย อาจพิจารณา carboplatin ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อ cisplatin ได้

การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัด (postoperative concurrent chemoradiotherapy) การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (definitive concurrent chemoradiotherapy) และการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ (palliative chemotherapy)

ไม่มีข้อมูลการศึกษาแบบ prospective study ชัดเจน แนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่แนะนำการให้ยาเคมีบำบัดโดยอนุมานมาจาก non-nasopharyngeal squamous cell carcinoma of head and neck¹

เอกสารอ้างอิง

1. NCCN®: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers V3.2021.

2. Abdelmeguid AS, Teeramatwanich W, Roberts DB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer*. 2021;127:1788-95.
3. Ock CY, Keam B, Kim TM, et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med*. 2016;31:570-8.
4. Chen NX, Chen L, Wang JL, et al. A clinical study of multimodal treatment for orbital organ preservation in locally advanced squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinus. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46:727-34.

โรคมะเร็งของหูชั้นนอกชนิด squamous cell carcinoma

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักสำหรับโรคมะเร็งช่องหูชั้นนอก โดยพิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยบางราย เช่น T3/T4, closed or positive margin, perineural invasion และ lymph node metastasis เป็นต้น^{1,2}

บทบาทของเคมีบำบัดสำหรับโรคมะเร็งของหูชั้นนอกมีดังนี้

1. การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัด ข้อมูลที่มีอยู่จำกัดมาก เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย การศึกษาของ National Cancer Database ของประเทศสหรัฐอเมริกา มีจำนวนผู้ป่วย 135 ราย ที่เป็น squamous cell carcinoma of external auditory canal ผู้ป่วย 29 รายมี positive margin 11 ราย (38%) ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา เปรียบเทียบกับ 18 ราย (62%) ที่ได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้าน overall survival³ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้น้อยมาก อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีหลังผ่าตัด โดยอนุมานจากการรักษาในผู้ป่วย squamous cell carcinoma of head and neck ที่ตำแหน่งอื่นในกรณีที่มีความเสี่ยงสูงของการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ การมี extranodal extension หรือมี positive margin
2. การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (definitive concurrent chemoradiotherapy) เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) หรือมีสภาพร่างกายที่ไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด (unfit for surgery)
3. การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายหรือมีโรคกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ได้ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพื่อบรรเทาอาการ (palliative chemotherapy) ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายแข็งแรง (good performance status) และไม่มีข้อห้ามของการให้ยาเคมีบำบัด โดยให้เป็น cisplatin / 5-fluorouracil

เอกสารอ้างอิง

1. Allanson BM, Low TH, Clark JR, et al. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and temporal bone: an update. *Head Neck Pathol* 2018; 12: 407-18.
2. Chang CH, Shu MT, Lee JC, et al. Treatments and outcomes of malignant tumors of external auditory canal. *Am J Otolaryngol* 2009; 30: 44-8.

3. Brant J, Eliades S, Chen J, et al. Carcinoma of the middle ear: a review of the National Cancer Database. *Otol Neurotol* 2017; 38: 1153–7.

โรคมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma แพร่กระจายมาต่อมน้ำเหลืองที่คอโดยไม่ทราบตำแหน่งปฐมภูมิ (metastatic squamous cell carcinoma to cervical node of unknown primary site)

การรักษาประกอบด้วย การผ่าตัดก้อนและเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ ถ้าสามารถผ่าตัดได้ และให้รังสีรักษา หลังการผ่าตัดสำหรับ pathological N1 disease ในกรณีที่พบ extranodal extension พิจารณาให้การรักษา หลังการผ่าตัดด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (postoperative concurrent chemoradiotherapy) สำหรับกลุ่มที่เป็น N2/N3 ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiotherapy)¹

สำหรับผู้ป่วยในระยะแพร่กระจายหรือโรคกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ได้ พิจารณาให้ palliative chemotherapy โดยการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่กลุ่มนี้ ให้สูตรเดียวกับมะเร็ง head and neck squamous cell carcinoma ในระยะแพร่กระจาย ดังนี้

1. ยาในกลุ่ม platinum-base chemotherapy ร่วมกับ 5-FU เป็นสูตรยาหลักในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้^{2,3}
2. ในผู้ป่วย unfit for platinum-doublet chemotherapy อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม platinum monotherapy⁴⁻⁸ ดังรายละเอียดตามตารางด้านล่าง

การศึกษาในระยะหลังพบว่า การให้ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน pembrolizumab² (พิจารณาตาม PDL-1 CPS) หรือยามุ่งเป้า cetuximab³ ร่วมกับ platinum/5-FU สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ยา pembrolizumab และ cetuximab มีราคาสูงมาก ทำให้ไม่สามารถเข้าถึงยากกลุ่มนี้ได้ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่

Setting	Regimen
Combination drugs	Cisplatin 75-100 mg/m ² day 1 or carboplatin AUC 5 day 1 plus 5-FU 1000 mg/m ² /day day 1-4 every 3 weeks ^{2,3}
Monotherapy	Cisplatin 75-100 mg/m ² every 3 weeks ⁴
	Carboplatin AUC 5 every 3 weeks ¹
	Paclitaxel 175 mg/m ² /d IV q 3 weeks or 80 mg/m ² /d IV weekly 3 week-on/1 week-off
	Methotrexate 40-60 mg/m ² weekly ^{5,6}

เอกสารอ้างอิง

1. NCCN®: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers V3.2021.
2. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma

- of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-28.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27.
 4. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646-54.
 5. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1864-71.
 6. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40: 2071-6.
 7. Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 1294-9.
 8. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, et al. A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994; 5: 543-7.

โรคมะเร็งของต่อมน้ำลาย (salivary gland cancers)

ระยะเริ่มแรก (early disease) และระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced disease)

แนวทางการรักษาหลักคือการผ่าตัด การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษา (adjuvant radiotherapy) แนะนำในกรณีที่เป็น malignant tumor involving deep lobe of parotid gland หรือ malignant salivary gland tumor ที่มีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ intermediate to high grade tumor, T3-T4, positive lymph node สำหรับการให้ยา cisplatin ร่วมกับรังสีรักษา ยังไม่มีคำแนะนำยืนยันจากผู้เชี่ยวชาญ (NCCN Guideline Category 2B) โดยอนุมานจากการรักษา squamous cell carcinoma of head and neck ที่ตำแหน่งอื่น¹ ขณะนี้มีการศึกษาการให้ adjuvant CCRT ด้วย cisplatin ในผู้ป่วยที่เป็น high-grade adenocarcinoma, intermediate to high grade mucoepidermoid carcinoma, salivary duct carcinoma (NCT01220583) แต่ยังไม่มีการรายงานผลการศึกษา

สำหรับมะเร็งต่อมน้ำลายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable / inoperable disease) แนะนำให้การรักษาด้วยรังสีรักษา (definitive radiotherapy) การให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดยังไม่มีหลักฐานในด้านประสิทธิภาพ แนะนำให้เป็นการพิจารณาาร่วมกันของทีมแพทย์ผู้รักษาจากสหสาขาวิชาชีพ

ระยะแพร่กระจาย (metastatic disease)

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลายระยะแพร่กระจายบางชนิด เช่น adenoid cystic carcinoma ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคที่ลุกลามช้า ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการของโรค สามารถติดตามการดำเนินโรค และพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเมื่อมีอาการหรือมีการลุกลามของโรคเพิ่มขึ้น¹

ยาเคมีบำบัดสูตร CAP regimen (cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin) เป็นสูตรที่นิยมใช้ที่สุด อ้างอิงจากผลการศึกษาของ Debaere D, et al.² และ Licitra L, et al.³ พบว่าค่ากลางของการรอดชีวิต (median survival) อยู่ที่ 15 เดือน และ 21 เดือน ตามลำดับ อัตราการตอบสนองในการศึกษาของ Licitra L, et al. เท่ากับ 27% การศึกษาของ Debaere D, et al. พบว่า adenocarcinoma ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีกว่า adenoid cystic carcinoma

Nakano K, et al.⁴ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลายระยะแพร่กระจาย โดยให้ยา carboplatin ร่วมกับ paclitaxel พบว่า อัตราการตอบสนองเท่ากับ 39% ค่ากลางของการปลอดการลุกลามของโรค (median progression free survival) 6.5 เดือน โดยมีค่ากลางของการรอดชีวิตที่ 26.5 เดือน โดย adenoid cystic carcinoma มีการตอบสนองต่อยาน้อยที่สุด (9%) แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกับมะเร็งชนิดอื่นๆ

ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในลำดับถัดไป (second line chemotherapy) ไม่มีการศึกษายืนยันในประสิทธิภาพ ปัจจุบันมีรายงานผลการศึกษาด้วยยามุ่งเป้า ได้แก่ยา anti-HER-2 ร่วมกับ taxane หรือยา ado-trastuzumab emtansine ใน HER-2 positive advanced salivary gland cancers⁵⁻⁷ และ GnRH agonist ร่วมกับ bicalutamide ใน androgen receptor (AR) positive advanced salivary gland cancers⁸ HER-2 และ AR expression มักพบใน salivary duct carcinoma และ สามารถตรวจหาได้ด้วยวิธีย้อม immunohistochemistry

เอกสารอ้างอิง

1. NCCN®: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers V3.2021.
2. Debaere D, Poorten VV, Nuyts S, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced salivary gland cancer. *B-ENT* 2011; 7(1): 1-6.
3. Licitra L, Cavina R, Grandi C, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 1996; 7(6): 640-2.
4. Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol* 2016; 136(9): 948-51.
5. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 125-34.
6. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 536-42.

7. Li BT, Shen R, Offin M, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified salivary gland cancers (SGCs): results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 6001.
8. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 979–84.

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

Protocol 1.1 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma บริเวณช่องปาก คอหอย กล่องเสียง โพรซงมุม ไซนัส และหูชั้นนอก (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, supraglottis, glottis, nasal cavity, paranasal sinus and external auditory canal) และ metastatic squamous cell carcinoma to cervical node of unknown primary site (postoperative concurrent chemoradiotherapy)

ข้อพิจารณา

- 1.1.1 ให้ในรายที่มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง ได้แก่ มี positive margin หรือมี extranodal extension
- 1.1.2 อาจพิจารณาเป็นรายๆ ในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ pT3-4, pN2-3, lymph node level IV or V involvement, perineural, vascular, or lymphatic invasion
- 1.1.3 ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับรังสีรักษาเสริมหลังการผ่าตัด

1) ผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin eligible patient)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21days	Cisplatin	100 mg/m ² /d IV day 1, 22 และ 43 of RT	100	1	3	300
2	Cisplatin	q 7 days	Cisplatin	40 mg/m ² /d IV weekly	40	1	6-7	240-280

2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin ineligible patient)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin	q 7 days	Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min IV weekly	AUC 2 mg/ml/min	1	6-7	1190
2	Carboplatin	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min IV day 1, 22 และ 43 of RT	AUC 5-6 mg/ml/min	1	3	1530

*ขนาดยาที่ใช้มากที่สุดคิดจากค่า creatinine clearance (CrCL) ไม่เกิน 60 ml/min

Protocol 1.2 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma บริเวณช่องปาก คอหอย กล่องเสียง โพรงจมูก ไซนัส และหูชั้นนอก (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, supraglottis, glottis, nasal cavity, paranasal sinus and external auditory canal) และ metastatic squamous cell carcinoma to cervical node of unknown primary site ที่ไม่ได้รับการผ่าตัด หรือไม่สามารถผ่าตัดได้ (definitive concurrent chemoradiotherapy)

ข้อพิจารณา

- 1.2.1 ให้ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้ (unresectable) หรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด (unfit for surgery)
- 1.2.2 ให้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ผ่าตัดเนื่องจากต้องการรักษาอวัยวะ (organ preservation)
- 1.2.3 ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้ผ่าตัด

1) ผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin eligible patient)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21days	Cisplatin	100 mg/m ² /d IV day 1, 22 และ 43 of RT	100	1	3	300
2	Cisplatin	q 7 days	Cisplatin	40 mg/m ² /d IV weekly	40	1	6-7	240-280

2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin ineligible patient)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin	q 7 days	Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min IV weekly	AUC 2 mg/ml/min	1	6-7	1190 mg [#]
2	Carboplatin	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min IV day 1, 22 และ 43 of RT	AUC 5-6 mg/ml/min	1	3	1530 mg [#]
3	Carboplatin/ 5-fluorouracil	q 21 days	Carboplatin	70 mg/m ² /d IV day 1-4 q 3 weeks	70	4	3	840
			5-fluorouracil	600 mg/m ² /d CIV* day 1-4 q 3 weeks	600	4	3	7200

*CIV = continuous IV infusion

[#]ขนาดยาที่ใช้มากที่สุดคิดจากค่า CrCL ไม่เกิน 60 ml/min

Protocol 2 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma บริเวณช่องปาก คอหอย กล่องเสียง โพรงจมูกและไซนัส (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, supraglottis, glottis, nasal cavity and paranasal sinus) (induction chemotherapy)

ข้อพิจารณา

- 2.1 ให้ในผู้ป่วยที่เป็นระยะที่ III หรือ IV ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable) และไม่มีภาวะแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น
- 2.2 แพทย์รังสีรักษาลงความเห็นว่า ผู้ป่วยไม่สามารถเริ่มการรักษาด้วย CCRT ได้ เนื่องจากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ (bulky disease)
- 2.3 ให้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ hypopharynx, supraglottis และ glottis ที่พิจารณาการเก็บรักษาอวัยวะ (organ preservation)
- 2.4 ให้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ nasal cavity และ paranasal sinus ที่เป็น T4b เพื่อการเก็บรักษาตา (orbital organ preservation)
- 2.5 ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้ก่อนการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	PF	q 21 days	Cisplatin	100 mg/m ² /d IV day 1 q 3 weeks	100	1	3	300
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	3	12000

*CIV = continuous IV infusion

Protocol 3 การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell carcinoma และ metastatic squamous cell carcinoma to cervical node of unknown primary site (ยกเว้นมะเร็งโพรงหลังจมูก) ที่โรคกลับเป็นซ้ำ หรือเป็นระยะแพร่กระจาย ((recurrent/metastatic non nasopharyngeal squamous cell carcinoma of head and neck)

ข้อพิจารณา

- 3.1. ให้ในผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ได้ หรือแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น
- 3.2. ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-2 ในกรณีที่จะพิจารณาให้ second-line regimen ควรมี ECOG performance status 0-1
- 3.3. ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรครภายใน 6 เดือนหลังการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (platinum-based chemotherapy) เสร็จสิ้นแล้ว และไม่สามารถผ่าตัดได้ การพิจารณา systemic therapy อาจพิจารณาการให้ยาแบบ second-line setting

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือเป็นระยะแพร่กระจาย (palliative chemotherapy)

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ palliative chemotherapy (first-line regimen)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/5-FU	q 21-28 days	Cisplatin	75-100 mg/m ² /d IV day 1 q 3-4 weeks	75-100	1	4-6	300-600
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	4-6	16000-24000
2	Carboplatin/5-FU	q 28 days	Carboplatin	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	AUC 5 mg/ml/min	1	4-6	2550 mg [#]
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	4-6	16000-24000

*CIV = continuous IV infusion

[#]ขนาดยาที่ใช้มากที่สุดคิดจากค่า CrCL ไม่เกิน 60 ml/min

สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้ platinum-based chemotherapy (second-line regimen)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21days	Cisplatin	75 mg/m ² /d IV q 3 weeks	75	1	4	300
2	Carboplatin	q 21 days	Carboplatin	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	AUC 5 mg/ml/min	1	4	1700 mg*
3	Paclitaxel	q 21 days or q 7 days	Paclitaxel**	175 mg/m ² /d IV q 3 weeks	175	1	4-6	700-1050
				80 mg/m ² /d IV weekly 3 week-on/1 week-off	80	1	4	960
4	Methotrexate	Q 7 days	Methotrexate	40 mg/m ² /d IV weekly	40	1	12-18	480-720

* ขนาดยาที่ใช้มากที่สุดคิดจากค่า CrCL ไม่เกิน 60 ml/min

** เป็นยาที่กำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาของบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งชี้

Protocol 4 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (concurrent chemoradiotherapy) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma)

ข้อพิจารณา

- 4.1 ให้ในผู้ป่วยที่เป็นระยะที่ II-IVA
- 4.2 ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับรังสีรักษา

1) ผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin eligible patient)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin	q 21days	Cisplatin	100 mg/m ² /d IV day 1, 22 และ 43 of RT	100	1	3	300
2	Cisplatin	q 7 days	Cisplatin	40 mg/m ² /d IV weekly	40	1	6-7	240-280

2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา cisplatin (cisplatin ineligible patient)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin	q 7 days	Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min IV weekly	AUC 2 mg/ml/min	1	6-7	1190
2	Carboplatin	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min IV day 1, 22 และ 43 of RT	AUC 5-6 mg/ml/min	1	3	1530

*ขนาดยาที่ใช้มากที่สุดคิดจากค่า CrCL ไม่เกิน 60 ml/min

Protocol 5 การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการให้รังสีรักษา (induction chemotherapy) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma)

ข้อพิจารณา

- 5.1 ให้ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ III-IVA (ยกเว้น T3N0)
- 5.2 ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-1

ขนาดและสูตรยาเคมีบำบัดที่ให้ก่อนการให้รังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ gemcitabine	q 21 days	Cisplatin	80 mg/m ² /d IV day 1 q 3 weeks	80	1	3	240
			Gemcitabine**	1000 mg/m ² /day day 1 and 8	1000	1,8	3	6000
2	Cisplatin/5-FU	q 21 days	Cisplatin	80-100 mg/m ² /d IV day 1 q 3 weeks	80-100	1	3	240-300
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	3	12000

*CIV = continuous IV infusion

** เป็นยาที่กำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาของบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งชี้นี้

Protocol 6 การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการให้ CCRT (adjuvant chemotherapy) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma)

ข้อพิจารณา

- 6.1 ให้ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ III-IVA ที่ไม่เคยได้รับ induction chemotherapy และในผู้ป่วยระยะที่ II ที่เป็น N1 disease
- 6.2 ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-2

ขนาดและสูตรยาเคมีบำบัดที่ให้เสริมหลังการให้ CCRT

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/5-FU	q 28 days	Cisplatin	80 mg/m ² /d IV day 1 q 4 weeks	80	1	3	240
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	3	12000
2	Carboplatin/5-FU	q 28 days	Carboplatin	AUC 5 mg/mL/min IV day 1	AUC 5 mg/mL/min	1	3	1275 mg [#]
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	3	12000

*CIV = continuous IV infusion

[#]ขนาดยาที่ใช้มากที่สุดคิดจากค่า CrCL ไม่เกิน 60 ml/min

Protocol 7 การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) ระยะแพร่กระจาย หรือกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่เพื่อหวังหายขาด

ข้อพิจารณา

- 7.1. ให้ในผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ได้ หรือแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (ระยะที่ IVB)
- 7.2. ผู้ป่วยต้องมี ECOG performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือเป็นระยะแพร่กระจาย (palliative chemotherapy) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ palliative chemotherapy (first-line regimen)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/gemcitabine	q 21 days	Cisplatin	80 mg/m ² /d IV day 1 q 3 weeks	80	1	6	480
			Gemcitabine**	1000 mg/m ² /day IV day 1 and 8	1000	1,8	6	12000
2	Cisplatin/5-FU	q 28 days	Cisplatin	80 mg/m ² /d IV day 1 q 4 weeks	80	1	6	480
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /day CIV* day 1-4	1000	4	6	24000

*CIV = continuous IV infusion

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ cisplatin ได้ พิจารณาให้ carboplatin AUC 5 mg/ml/min แทน cisplatin

** เป็นยาที่กำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาของบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งชี้นี้

สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้ first-line chemotherapy มาก่อน (second-line regimen)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Carboplatin/paclitaxel	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1 q 3 weeks	Maximal dose ≤ 750 mg	1	6	4500 mg
			Paclitaxel	175 mg/m ² /day IV day 1	175	1	6	1050
2	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² /day IV day 1	175	1	6	1050

Protocol 8 การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลาย (salivary gland cancers) ระยะแพร่กระจาย หรือโรคกลับเป็นซ้ำและไม่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่เพื่อหวังหายขาด

ขนาดและสูตรยาเคมีบำบัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	CAP	q 21 days	Cyclophosphamide	500 mg/m ² /day IV day 1	500	1	6	3000
			Doxorubicin	50 mg/m ² /day IV day 1	50	1	6	300
			Cisplatin	50 mg/m ² /day IV day 1	50	1	6	300
2	Carboplatin/ paclitaxel*	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1 q 3 weeks	Maximal dose ≤ 750 mg	1	6	4500 mg
			Paclitaxel**	175 mg/m ² /day IV day 1	175	1	6	1050

*เป็นสูตรที่พิจารณาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการให้ยาสูตร CAP

** เป็นยาที่กำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณาของบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งชี้นี้

บทที่

6

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการ กรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด โดยกำหนด protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทาง การรักษาระดับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งปอด ชนิด Non-small cell lung cancer (NSCLC)

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

1. การผ่าตัดรักษามะเร็งปอดให้ทำเป็น anatomic pulmonary resection
2. การผ่าตัด sublobar resection แบบ segmentectomy และ wedge resection - ตัดเนื้อปอดให้ได้ขอบเขตของเนื้อปอด (margin) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร หรือ มากกว่าหรือเท่ากับ 1 เท่าของขนาดของเนื้องอก
 - เลาะต่อมน้ำเหลืองตำแหน่ง N1 และ N2 ให้เพียงพอ โดยอย่างน้อยทำ systematic/ lobe-specific lymph node sampling ยกเว้นวิธีการและเทคนิคผ่าตัดไม่เอื้ออำนวยและมีโอกาสเกิดความเสี่ยงจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองนั้น
3. การพิจารณาทำ sublobar resection เลือกทำในผู้ป่วยบางกรณีเท่านั้น ได้แก่
 - 3.1 ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพทางปอดไม่เพียงพอต่อการทำ lobectomy หรือ มีโรคร่วมที่เป็นข้อห้ามในการทำ lobectomy หรืออายุมากกว่า 80 ปี

- 3.2. ก้อนในปอดที่อยู่บริเวณชายปอด ขนาดน้อยกว่า หรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร ร่วมกับ
- Pure AIS histology
 - Ground glass appearance ใน CT มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ของขนาดก้อน
 - Surveillance CT บ่งว่ามี long tumor doubling time (มากกว่าหรือเท่ากับ 400 วัน)
- พิจารณา Minimally invasive surgery เช่น Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) เป็นวิธีการผ่าตัดให้กับผู้ป่วยเป็นลำดับแรก (ปัจจุบันมีมาตรฐานเท่ากับ การผ่าตัดแบบ open ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรก stage I และ II) ในแง่ผลการรักษาต่อ มะเร็งปอด และมีข้อดีกว่าสำหรับช่วงหลังผ่าตัดระยะแรก เช่น การฟื้นตัวที่เร็วกว่า ระยะ เวลานอนโรงพยาบาลน้อยกว่า เจ็บปวดน้อยกว่า ภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า หากทำโดย ศัลยแพทย์และในโรงพยาบาลที่มีประสบการณ์ด้านนี้สูง ยกเว้นมีข้อห้ามของเทคนิคนั้นๆ แต่ต้องไม่ทำให้มาตรฐานการผ่าตัด oncologic resection ลดลง
5. พิจารณาทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดในรายที่มี clinical N1 positive หรือ ก้อนเป็น central tumor หรือ ก้อนมะเร็งขนาดเกิน 3 เซนติเมตร หรือ PET-CT scan พบ mediastinal lymph node positive หรือ mediastinal lymph node ขนาดมากกว่า หรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร จากการตรวจ CT chest (ในบางกรณี อาจพิจารณาทำเป็น VATS mediastinal lymph node assessment with frozen section ก่อนการตัดเนื้อปอด)
 6. พิจารณา ทำ sleeve lobectomy มากกว่าทำ pneumonectomy เมื่อ anatomy เหมาะสม และสามารถได้ adequate negative/free margin
 7. กรณี T3 (Invasion) และ T4 (local extension) ให้ผ่าตัดแบบ en-bloc resection ร่วมกัน ทั้งก้อน และส่วนที่ถูก invade ให้ได้ adequate negative margin
 8. การเลาะต่อมน้ำเหลืองในการผ่าตัด ควรทำที่ตำแหน่ง N1 และ N2 โดยมี N2 อย่างน้อย 3 ตำแหน่ง (systematic/ lobe-specific) ทั้ง sampling และ dissection
 9. การเลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งปอดในระยะ IIIA (N2) (กรณี single station N2 หรือ intra-operative N2) ขณะผ่าตัด ควรทำที่ตำแหน่ง N1 และ N2 โดยมี N2 อย่างน้อย 3 ตำแหน่ง และ ควรทำเป็น dissection
 10. ส่งปรึกษา Medical oncologist ในผู้ป่วยทุกรายที่มี pathological stage IB, high risk ขึ้นไปเพื่อ พิจารณา adjuvant therapy ต่อไป
 - โดย high-risk IB ได้แก่ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ poorly differentiated tumor (including lung neuroendocrine tumors ยกเว้น well-differentiated neuroendocrine tumors), vascular invasion, wedge resection, visceral pleural involvement, unknown lymph node status (including inadequate mediastinal lymph node assessment)
 11. ส่ง PET-CT scan ในผู้ป่วย clinical stage IIIA หรือมี N1 positive โดยผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจ CT scan บริเวณช่องอก ต่อมนทรวงอก และ bone scan มาก่อนแล้ว
 12. ส่ง MRI brain หรือ contrast-enhanced CT brain (กรณีที่ส่ง MRI ไม่ได้) เพื่อดูเรื่องการกระจาย ไปสมอง ในผู้ป่วย clinical stage II ขึ้นไป ก่อนผ่าตัด

13. กรณี nodule ขนาดเล็กที่ไม่สามารถคลำได้ขณะผ่าตัด แนะนำให้ใช้การ localize ตำแหน่ง lesion ก่อนหรือระหว่างการผ่าตัด โดยสามารถใช้อุปกรณ์ช่วย คือ needle localization, electromagnetic navigator bronchoscopy, Indocyanine green injection, intraoperative CT localization เป็นต้น เพื่อลดการสูญเสียเนื้อปอดโดยไม่จำเป็น
14. Salvage surgery พิจารณาทำในรายที่มี recurrent หรือ persistent หรือ residual tumor หลังได้ curative intent radiotherapy และ/หรือ chemotherapy

นิยาม

Complete resection (R0) หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin ร่วมกับการทำ systematic/ lobe-specific node dissection หรือ sampling และ การตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบเซลล์มะเร็งใน highest mediastinal lymph node

Incomplete resection หมายถึง การผ่าตัดที่พบการลุกลามที่ resected margin หรือมี positive node ที่ไม่ได้ตัดออก หรือ positive pleural หรือ pericardial effusions โดยแบ่งเป็น R1: microscopic positive resection และ R2: macroscopic residual tumor

1. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ I (stage I)

- T1a-1b-1c N0M0
- T2a N0M0

การรักษาตามศัลยกรรม สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 1 (stage I)

Stage IA T1a-T1b-T1c N0 M0

Stage IB T2a N0 M0

1. พิจารณาทำ curative anatomical lung resection ร่วมกับการทำ systematic/ lobe-specific lymph node dissection หรือ sampling
2. ผู้ป่วยได้รับการตรวจ CT chest และ/หรือ PET-CT scan ก่อนผ่าตัดไม่เกิน 2 เดือน
3. ไม่จำเป็นต้องทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดในรายที่ mediastinal lymph node เล็กกว่า 1 เซนติเมตรจากการตรวจ CT chest และ/หรือ PET-CT scan และ ก้อนมะเร็งปอดขนาดเล็ก (ชนิด solid ขนาดน้อยกว่า 1 เซนติเมตร หรือ ชนิด non-solid ขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร) และก้อนอยู่ชายปอด (1/3 ด้านนอกของปอด)
4. การพิจารณาทำ sublobar resection ควรเลือกทำในผู้ป่วยบางกรณีเท่านั้นได้แก่
 - 4.1 ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพทางปอดไม่เพียงพอต่อการทำ lobectomy หรือ มีโรคร่วมที่เป็นข้อห้ามในการทำ lobectomy หรืออายุมากกว่า 80 ปี
 - 4.2 ก้อนในปอดที่อยู่บริเวณชายปอด ขนาดน้อยกว่า หรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร ร่วมกับ ข้อต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ
 - Pure AIS histology
 - Ground glass appearance ใน CT มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ของขนาดก้อน

- Surveillance CT บ่งว่ามี long doubling time (มากกว่าหรือเท่ากับ 400 วัน)
5. การผ่าตัด sublobar resection แบบ segmentectomy หรือ wedge resection
 - ตัดเนื้องอกให้ได้ขอบเขตของเนื้องอก (margin) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เท่าของขนาดของเนื้องอก
 - เลาะต่อมน้ำเหลืองตำแหน่ง N1 และ N2 ให้เพียงพอ โดยอย่างน้อยทำ systematic/lobe-specific lymph node sampling ยกเว้นวิธีการและเทคนิคผ่าตัดไม่เอื้ออำนวย และมีโอกาสเกิดความเสี่ยงจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองนั้น
 - ในกรณีที่มีการส่งต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้องอกที่มีเนื้องอกไปตรวจอย่างรวดเร็วในระหว่างผ่าตัด (frozen section) และพบว่า N2 positive หรือ margin positive ควรทำเป็น lobectomy แทน ยกเว้น inadequate cardiopulmonary reserve
 6. ผู้ป่วย pathological stage IB high risk ต้องส่งปรึกษา medical oncologist ต่อไปเพื่อพิจารณา adjuvant therapy
 - High-risk ได้แก่ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ poorly differentiated tumor (including lung neuroendocrine tumors ยกเว้น well-differentiated neuroendocrine tumors), vascular invasion, wedge resection, visceral pleural involvement, unknown lymph node status (including inadequate mediastinal lymph node assessment)

การใช้รังสีรักษา สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 1 (stage I)

1. Postoperative radiotherapy ในรายที่ closed หรือ positive margin โดยให้ปริมาณรังสี 50-54 Gy/25-28F
2. Stereotactic body radiotherapy/ stereotactic ablative radiotherapy ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการผ่าตัด หรือปฏิเสธการผ่าตัด โดยให้ปริมาณรังสี 25-34Gy/1F, 45-60Gy/3F, 48-50Gy/4F, 50-55Gy/5F, 60-70Gy/8-10F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ postoperative radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- เทคนิคการฉายรังสี stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 1 (stage I)

1. ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IA (T1N0M0) (คำแนะนำ 1)
2. ไม่แนะนำให้ใช้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IB (T2aN0M0) แต่อาจพิจารณาให้ในกรณีที่ high risk ได้แก่ ได้แก่ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ poorly differentiated tumor (including lung neuroendocrine tumors ยกเว้น well-differentiated neuroendocrine tumors), vascular invasion, wedge resection, visceral pleural involvement, unknown lymph node status (including inadequate mediastinal lymph node assessment) (คำแนะนำ 2A)

สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาเสริม (Protocol ที่ 1) ได้แก่

- สูตรที่ 1 cisplatin* ร่วมกับ vinorelbine**
- สูตรที่ 2 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

** ยา vinorelbine ร่วมกับยา cisplatin มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1

2. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ II (stage II)

- T2b N0 M0
- T1 N1 M0
- T2 N1 M0
- T3 N0 M0

การรักษาตามศัลยกรรม สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ II (stage II)

Stage IIA	T2b N0 M0
Stage IIB	T1a-T1b-T1c N1 M0
	T2a-2b N1 M0
	T3 N0 M0

1. พิจารณาทำ curative anatomical lung resection ร่วมกับ systematic/ lobe-specific lymph node dissection
2. ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจ CT chest และ/หรือ PET - CT scan ก่อนผ่าตัดไม่เกิน 2 เดือน
3. ต้องทำ mediastinal lymph node assessment ก่อนผ่าตัดในรายที่มี
 - N1 positive หรือ
 - ก้อนอยู่ในตำแหน่ง central tumor หรือ
 - ขนาดก้อนเกิน 3 เซนติเมตร หรือ
 - PET และ/หรือ PET/CT scan พบมี mediastinal lymph node positive หรือ

- CT chest พบมี mediastinal lymph node ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร
- 4. T3 (Invasion) ควรผ่าตัดแบบ en-bloc resection ร่วมกันทั้งก้อนและส่วนที่ถูก invade ให้ได้ negative margin
- 5. พิจารณาส่ง MRI brain หรือ contrast-enhanced CT brain (กรณีที่ไม่ส่ง MRI ไม่ได้) เพื่อดูเรื่องการกระจายของมะเร็งไปยังสมอง ก่อนผ่าตัด

การใช้รังสีรักษา สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 2 (stage II)

1. Postoperative radiotherapy ในรายที่ closed/positive margin โดยให้ปริมาณรังสี 50-54 Gy/25-28F
2. Stereotactic body radiotherapy/ stereotactic ablative radiotherapy ในกรณี T2N0M0 และผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการผ่าตัด หรือปฏิเสธการผ่าตัด โดยให้ปริมาณรังสี 25-34Gy/1F, 45-60Gy/3F, 48-50Gy/4F, 50-55Gy/5F, 60-70Gy/8-10F
3. Definitive chemoradiation ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการผ่าตัด หรือปฏิเสธการผ่าตัด โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ postoperative radiotherapy, definitive chemoradiation ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- เทคนิคการฉายรังสี stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ 2 (stage II)

1. แนะนำให้รักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant therapy) ภายหลังการผ่าตัด

ข้อพิจารณา

- ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1

สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาเสริม (Protocol ที่ 1) ได้แก่

- สูตรที่ 1 cisplatin* ร่วมกับ vinorelbine**
- สูตรที่ 2 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง, เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

**ยา vinorelbine ร่วมกับยา cisplatin มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1

3. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ III (stage IIIA)

- T1 N2 M0
- T2 N2 M0
- T3 N1 M0
- T4 N0 M0
- T4 N1 M0

การรักษาตามศัลยกรรม สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIA (stage IIIA)

- T1-T2 N2 M0 (IIIA N2)
 - T3 N1 M0
 - T4 N0-N1 M0
1. พิจารณาทำ mediastinal lymph node examination (Endoscopic bronchial ultrasound or EBUS, Mediastinoscopy) ก่อนผ่าตัดในสถานที่ที่สามารถทำได้ เพื่อยืนยัน pathological N2 อย่างไรก็ตาม ในสถานที่ที่ไม่สามารถทำ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัดได้ ให้ใช้ดุลยพินิจของศัลยแพทย์ทรวงอกที่เชี่ยวชาญด้านการผ่าตัดมะเร็งปอดโดยเฉพาะ และใช้ผลของ CT chest เป็นแนวทาง
 2. พิจารณาส่ง PET-CT scan เพื่อช่วยประเมินการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ
 3. พิจารณาส่ง MRI brain หรือ contrast-enhanced CT brain (กรณีที่ไม่ส่ง MRI ไม่ได้) เพื่อดูเรื่องการกระจายของมะเร็งไปยังสมอง ก่อนผ่าตัด
 4. ในกรณีที่มี N2 positive ก่อนผ่าตัดจาก imaging (CT scan, PET/CT) หรือ mediastinal lymph node examination ก่อนผ่าตัด พิจารณาให้ neoadjuvant chemotherapy หรือ concurrent chemoradiotherapy หลังจากนั้นให้ทำ re-staging แล้วอาจพิจารณาผ่าตัดในกรณีที่มีการ down-staging ทั้งนี้หลีกเลี่ยงการตัดปอดออกทั้งข้าง (pneumonectomy) เพราะพบมีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดสูง
 5. กรณีระหว่างผ่าตัดพบว่า N2 positive ที่ตำแหน่งเดียว (single station N2) และประเมินว่าสามารถตัดออกได้หมด อาจพิจารณาทำผ่าตัดตามที่ได้วางแผนไว้ โดยให้อยู่ในดุลยพินิจของศัลยแพทย์ทรวงอก ที่เชี่ยวชาญด้านการผ่าตัดมะเร็งปอดโดยเฉพาะ
 6. T3 (Invasion) และ T4 (local extension) ควรผ่าตัดแบบ en bloc resection ร่วมกันทั้งก้อน และส่วนที่ถูก invade ให้ได้ negative margin
 7. T3 (Invasion) และ T4 (local extension) ที่สามารถผ่าตัดได้จะพิจารณาให้ neo-adjuvant chemotherapy หรือ concurrent chemoradiotherapy ก่อนผ่าตัดได้ เมื่อพิจารณาแล้วว่า จะทำให้การผ่าตัดได้ margin negative มากขึ้นได้

การใช้รังสีรักษา สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ IIIA (stage IIIA)

1. Postoperative radiotherapy หรือ chemoradiotherapy ในกรณีที่ เป็น N2 disease หรือมี closed/positive margin โดยให้ปริมาณรังสี 50-54Gy/25-28F
2. Preoperative chemoradiotherapy โดยให้ปริมาณรังสี 45-54Gy/25-28F
 - Borderline resectable case (T1-3 N2 หรือ T4 N0-1, M0)
 - Superior sulcus tumor (T3 N0 or N1, M0)
 - Chest wall tumor (T3 N0 or N1, M0)
3. การใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (Definitive chemoradiotherapy) ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F
4. Definitive Radiotherapy ในรายที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมที่จะรับการรักษาด้วย chemotherapy ได้ โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ postoperative radiotherapy, preoperative chemoradiotherapy, definitive concurrent chemoradiotherapy, definitive radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ IIIA (stage IIIA)

ข้อพิจารณา

1. ในกรณีที่ผ่าตัดได้ พิจารณาให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant therapy) และตามด้วยการฉายรังสีในรายที่มี N2 positive
2. ในกรณีที่อาจผ่าตัดได้ (potentially resectable) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) อย่างเดียว หรืออาจให้การฉายรังสีร่วมด้วย (concurrent chemoradiotherapy) และพิจารณาการผ่าตัดอีกครั้งภายหลัง กรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ให้พิจารณาฉายรังสีเพิ่มเติม (ถ้าไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน)
3. ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือปฏิเสธการผ่าตัด แนะนำให้ definitive chemoradiotherapy และอาจพิจารณาการผ่าตัดอีกครั้ง

สูตรยาเคมีบำบัด

1. สูตรยาที่ให้เป็นการรักษาเสริม เช่นเดียวกับการรักษาเสริมในระยะที่ 2 (Protocol ที่ 1)
2. สูตรยาที่แนะนำให้ก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) (Protocol ที่ 3)
 - สูตรที่ 1 CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel

- สูตรที่ 2 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide
 - สูตรที่ 3 CG คือ cisplatin* ร่วมกับ gemcitabine
1. สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา ร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy) (Protocol ที่ 2)
 - สูตรที่ 1 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide ร่วมกับการฉายรังสี 6-7 สัปดาห์
 - สูตรที่ 2 CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel ร่วมกับการฉายรังสี 6-7 สัปดาห์

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

ข้อแนะนำเพิ่มเติม

กรณีที่ผ่าตัดแล้วรายงานทางพยาธิวิทยา พบว่าขอบเขตของการผ่าตัดยังมีรอยโรคอยู่ (margin positive – R1, R2) ให้พิจารณาเป็นกรณีดังนี้

1. Stage IA (T1abc, N0) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ (re-resection) เป็นวิธีที่แนะนำให้เลือก (preferred) หากไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาใช้การฉายรังสี
2. Stage IB (T2a N0) และ Stage IIA (T2b N0) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด หรือ การฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด
3. Stage IIB (T1abc-T2a N1) และ Stage IIB (T3 N0, T2b N1) พิจารณาผ่าตัดซ้ำ ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด
4. Stage IIIA (T1-2 N2, T3 N1) และ stage IIIB (T3 N2) พิจารณาให้การฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด

4. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB-C (stage IIIB-IIIC)

- Any T, N3 M0
- T3 N2 M0
- T4 N2 M0

การรักษาตามศัลยกรรม สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB-C (stage IIIB-IIIC)

- T1-T4 N3 M0
 - T3-4 N2 M0
1. พิจารณาการผ่าตัดในรายที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือฉายแสงแล้วระยะของโรคลดลงภายใต้การประเมินร่วมกันแบบสหสาขาวิชาชีพ
 2. การผ่าตัดต้องผ่าตัดแบบ en bloc surgery ร่วมกับ systematic/ lobe-specific lymph node dissection (salvage surgery)

3. พิจารณาส่ง PET-CT scan และ MRI brain หรือ contrast-enhanced CT brain เพื่อช่วยประเมินการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือฉายแสง ก่อนการพิจารณาผ่าตัด
4. ก่อนการผ่าตัด ต้องได้รับการตรวจ mediastinal lymph node ซ้ำก่อน ถ้ามี N2 หรือ N3 positive พิจารณาไม่ผ่าตัด

การใช้รังสีรักษา สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB-C (stage IIIB-IIIC)

1. การใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด (definitive chemoradiotherapy) โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F
2. Definitive radiotherapy ในรายที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมที่จะรับการรักษาด้วย chemotherapy ได้ โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ definitive concurrent chemoradiotherapy, definitive radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ IIIB-C (stage IIIB-IIIC)

สูตรยาที่ให้ร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy) เช่นเดียวกับการรักษาในระยะ IIIA (Protocol ที่ 2) หรือพิจารณาการรักษาสำหรับมะเร็งปอดระยะที่ IV (Protocol ที่ 4-6)

5. มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะที่ IV (stage IV)

- Any T, Any N M1

การรักษาตามคัดลยกรรรม สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ 4 (stage IV)

- Any T Any N M1a-M1b
- 1. พิจารณาการผ่าตัดเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม stage IVA (M1b) ที่มีรอยโรคที่สามารถควบคุมได้ เช่น รอยโรคกระจายไปที่สมอง หรือ ต่อมนทรวงอก และไม่มีกระจายไปที่อื่น ทั้งนี้ภายใต้การประเมินร่วมกันแบบสหสาขาวิชาชีพ
 - 1.1. ก่อนผ่าตัดต้องได้รับการตรวจ mediastinal lymph node ก่อนถ้ามี N2 positive ให้พิจารณาให้การรักษาด้วย definitive chemoradiation แทนการผ่าตัด
 - 1.2. ควรส่ง PET-CT scan และ MRI brain หรือ contrast-enhanced CT brain เพื่อประเมินการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ถ้าพบการแพร่กระจาย ควรพิจารณาไม่ผ่าตัด

2. การผ่าตัด palliative surgery ในกลุ่ม stage IVA (M1a) ได้แก่ surgical pleurodesis, ambulatory small catheter drainage, pericardial window, lung resection for hemoptysis/ obstructive pneumonitis เป็นต้น

การใช้รังสีรักษา สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ 4 (stage IV)

การใช้รังสีรักษาจะใช้ในการบรรเทาอาการเฉพาะที่สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้ เพื่อบรรเทาอาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากก้อนมะเร็งทั้งในตำแหน่งของทรวงอกและนอกทรวงอก ได้แก่ อาการปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ เช่น ที่สมอง หรือไขสันหลัง การอุดกั้น หรือกดเบียดอวัยวะที่เป็นท่อกลาง เช่น Airway obstruction หรือ Obstructive pneumonitis การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ เช่น SVC obstruction โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสี ในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy สำหรับ unresectable primary tumor หรือ mediastinal lymph node โดยให้ปริมาณรังสี 8-16Gy/1-2F, 20Gy/5F, 30Gy/10F, 40-45Gy/15F
2. Palliative radiotherapy สำหรับ distant metastatic sites เช่น bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue และอื่น ๆ โดยให้ปริมาณรังสี 8-16Gy/1-2F, 20Gy/5F, 30Gy/10F, 40-45Gy/15F
3. พิจารณา consolidative radiotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IVa หรือ IVb แบบ Oligometastases ที่ตอบสนองต่อการรักษามะเร็งปอดด้วยยา (systemic therapy) โดยให้ปริมาณรังสี 25-34Gy/1F, 45-60Gy/3F, 48-50Gy/4F, 50-55Gy/5F, 60-70Gy/8-10F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ palliative radiotherapy ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ consolidative radiotherapy ได้แก่ Stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ Stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ 4 (stage IV)

1. การให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรแรก (First line drugs)

ข้อพิจารณา

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV ที่มี performance status 0 หรือ 1 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มี platinum ร่วมด้วยในการรักษา ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว

2. ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV ที่มี performance status 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นราย ๆ ไป โดยอาจพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวในการรักษา โดยคำนึงถึงอายุของผู้ป่วยเป็นปัจจัยรองจาก performance status
3. การให้ยาเคมีบำบัด ต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยา ร่วมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และไม่ให้ยาเคมีบำบัดมากกว่า 6 cycles

สูตรยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรแรก (first line drugs) (Protocol ที่ 4)

ให้เลือกสูตรใดสูตรหนึ่งเท่านั้น ดังนี้

- สูตรที่ 1 PE คือ cisplatin* ร่วมกับ etoposide
- สูตรที่ 2 CG คือ cisplatin* ร่วมกับ gemcitabine
- สูตรที่ 3 CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หรือ เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่รุนแรงแม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

2. การให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรที่สอง (Second line drugs)

ข้อพิจารณา

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรกไปแล้ว และยังมี performance status 0 หรือ 1 อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่สองได้
2. การให้ยาเคมีบำบัด ต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยา ร่วมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดได้ไม่เกิน 4-6 cycles
3. สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ คือ docetaxel (Protocol ที่ 5)
4. พิจารณาใช้ pemetrexed ได้ในกรณี 1) เคยได้รับการรักษาสูตรแรกที่มี docetaxel มาก่อน ไม่สามารถใช้ docetaxel เป็นยาสูตรที่สองได้ หรือ 2) ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 65 ปี หรือ 3) performance status 1

สูตรยาเคมีบำบัด สำหรับมะเร็งปอดระยะที่ IV สูตรที่สอง (second line drugs) (Protocol ที่ 5) ได้แก่

- สูตรที่ 1 Docetaxel
- สูตรที่ 2 Pemetrexed*

หมายเหตุ

* ยา pemetrexed มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 แต่ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ สามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

การรักษาด้วยยามุ่งเป้า สำหรับมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะที่ 4 (stage IV)

1. การให้ยามุ่งเป้า EGFR TKIs กรณี EGFR mutation เป็นบวก ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV

ข้อพิจารณา

1. ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

หมายเหตุ: ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
2. ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 2 หรือในกรณีที่ performance status 3-4 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค NSCLC เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)
3. มีผลตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในเนื้อเยื่อหรือเซลล์มะเร็งหรือ DNA ในพลาสมาของผู้ป่วย ชนิดที่มีความไวต่อการตอบสนองต่อยากลุ่มนี้ เช่น EGFR exon 19 deletion, exon 21 [L858R] substitution mutations, L861Q หรือ G719X เป็นต้น ห้ามใช้ในกรณีที่ความผิดปกติของยีน EGFR เป็นชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยา เช่น exon 20 insertion หรือ พบ T790M อย่างเดียว เป็นต้น

หมายเหตุ: ในกรณีที่ตรวจพบทั้งการกลายพันธุ์ของยีนที่ตอบสนองต่อยาและไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มดังกล่าว สามารถพิจารณาให้ยาได้
4. ใช้ได้เพียงครั้งเดียว ไม่ว่าจะเป็ดยาขนานแรก (First-line drug) หรือยาขนานที่ 2 (Second-line drug) หรือยาขนานหลัง (Later-line drug) ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค (progressive disease) หลังได้ยาเคมีบำบัด
5. เป็นโรคระยะลุกลามเฉพาะที่ ที่มีโรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือมีการกระจายของโรค โดยต้องมีรอยโรคที่สามารถประเมินการตอบสนองทางรังสีวิทยาด้วย computerized tomography (CT) scan หรือ magnetic resonance imaging (MRI) ได้ และประเมินผลการรักษาทุก 8-12 สัปดาห์ และพิจารณาหยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 1) ผู้ป่วยมี progressive disease (ไม่อนุญาตให้ใช้ beyond disease progression)
 - 2) ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
 - 3) ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้
6. ในกรณีที่มิโรครกำเริบที่สมอง แต่โรคในตำแหน่งภายนอกสมองยังตอบสนองต่อการรักษาให้ทำการรักษาโรครที่สมองด้วยการผ่าตัด หรือฉายรังสีที่สมอง และสามารถให้ยาต่อไปได้

2. การให้ยามุ่งเป้า ALK TKIs กรณี ALK rearrangement เป็นบวก ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ IV

ข้อพิจารณา

1. ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
2. ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 2 หรือในกรณีที่ performance status 3-4 นั้นต้องเป็นผลจากโรค NSCLC เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)
3. มีผลตรวจความผิดปกติของยีน ALK rearrangement ในเนื้อเยื่อหรือเซลล์มะเร็งโดยวิธีการย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (Immunohistochemistry, IHC) หรือ เทคนิคของ FISH (Fluorescence in situ hybridization) หรือเทคนิค Next Generation Sequencing (NGS)
4. ใช้ได้เพียงครั้งเดียว ไม่ว่าจะเป็ยยาขนานแรก (First-line drug) หรือยาขนานที่ 2 (Second-line drug) หรือยาขนานหลัง (Later-line drug) ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค (progressive disease) หลังได้ยาเคมีบำบัด
5. เป็นโรคระยะลุกลามเฉพาะที่ ที่มีโรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือมีการกระจายของโรค โดยต้องมีรอยโรคที่สามารถประเมินการตอบสนองทางรังสีวิทยาด้วย computerized tomography (CT) scan หรือ magnetic resonance imaging (MRI) ได้ และประเมินผลการรักษาทุก 8-12 สัปดาห์ และพิจารณาหยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 1) ผู้ป่วยมี progressive disease (ไม่อนุญาตให้ใช้ beyond disease progression)
 - 2) ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
 - 3) ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้
6. ในกรณีที่มิโรคกำเริบที่สมอง แต่โรคในตำแหน่งภายนอกสมองยังตอบสนองต่อการรักษาให้ทำการรักษาโรคที่สมองด้วยการผ่าตัด หรือฉายรังสีที่สมอง และสามารถให้ยาต่อไปได้

สูตรยามุ่งเป้า สำหรับมะเร็งปอดระยะที่ IV (Protocol ที่ 6) ได้แก่

- สูตรที่ 1 Erlotinib ในกรณี EGFR mutation positive
- สูตรที่ 2 Ceritinib* ในกรณี ALK rearrangement positive

หมายเหตุ

* ยา Ceritinib มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 แต่ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ สามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

6. มะเร็งปอดกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาและกลับมาเป็นซ้ำเฉพาะที่หรือที่ต่อมน้ำเหลืองในทรวงอก (loco-regional recurrence of NSCLC) และไม่มีการแพร่กระจายในตำแหน่งอื่น

การรักษาตามัลยกรรม

1. พิจารณาการผ่าตัดในกรณีที่มิ resectable locoregional recurrence หรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น endobronchial obstruction, severe hemoptysis
2. กรณีที่มี mediastinal lymph node recurrence พิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด

การใช้รังสีรักษา

1. ในกรณีที่ไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน อาจพิจารณาให้การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiotherapy) หรือ การฉายรังสีอย่างเดียว (definitive radiotherapy) ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F เพื่อหวังผลการหายขาดจากโรคมะเร็งปอด
2. ในกรณีที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน แต่บริเวณที่โรคกลับเป็นซ้ำอยู่คนละตำแหน่งกับบริเวณที่เคยได้รับการฉายรังสีเดิม อาจพิจารณาให้การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (definitive concurrent chemoradiotherapy) หรือ การฉายรังสีอย่างเดียว (definitive radiotherapy) ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ โดยให้ปริมาณรังสี 60-70Gy/30-35F เพื่อหวังผลการหายขาดจากโรคมะเร็งปอด
3. ในกรณีที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน และตำแหน่งที่โรคกลับเป็นซ้ำอยู่บริเวณเดิมกับที่เคยฉายรังสีมาก่อน ถ้าจะพิจารณาฉายรังสีซ้ำในบริเวณเดิม ควรพิจารณาด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณต่อมน้ำเหลืองในทรวงอก (mediastinal lymph node) อาจพิจารณาฉายรังสีแบบ definitive radiotherapy หรือ stereotactic body radiotherapy/ stereotactic ablative radiotherapy

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ definitive concurrent chemoradiotherapy, definitive radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- เทคนิคการฉายรังสี stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

สูตรยาที่ให้ร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy) เช่นเดียวกับการรักษาในระยะ IIIA (Protocol ที่ 2)

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งปอด ชนิด small cell lung cancer (SCLC)

มะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) จะใช้เกณฑ์การแบ่งระยะตาม the Veterans' Affairs Lung Study Group (VALSG) เพื่อความสะดวกและสอดคล้องกับแนวทางการรักษา รวมถึงการพยากรณ์โรค โดยแบ่งได้เป็น 2 ระยะ ได้แก่

1. Limited disease หมายถึงก้อนมะเร็ง และต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงอยู่ภายในปอดข้างเดียวกัน และขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวสามารถครอบคลุมได้ด้วยหนึ่งพอร์ตของการฉายแสง (a single tolerable radiotherapy port)

2. Extensive disease หมายถึงก้อนมะเร็ง และ/หรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงมีขนาดใหญ่เกินพื้นที่ของหนึ่งพอร์ตของการฉายแสง (a single tolerable radiotherapy port) และยังคงรวมถึงการมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ หรือ การมี malignant pericardial effusion, หรือ malignant pleural effusion นอกจากนี้ยังรวมถึง contralateral supraclavicular และ contralateral hilar lymph node ด้วย โดยพบได้ร้อยละ 60 – 65 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก

แนวทางการรักษามะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) โดยแบ่งตามระยะของโรค

1. Limited disease

- 1.1. จะพบผู้ป่วยระยะ locally advanced (หรือ clinical stage IIB-IIIC [T3-4,N0,M0; T1-4, N1-3,M0]) ได้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 35 - 40) ซึ่งแนะนำรักษาด้วย concurrent chemoradiotherapy (หากผู้ป่วยมีสถานะร่างกายไม่แข็งแรงจากโรคมะเร็งปอดชนิด SCLC [ECOG PS 3-4] อาจพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามด้วยการฉายรังสี [sequential])
- 1.2. พิจารณาให้รังสีรักษา (thoracic radiation) โดยให้ปริมาณรังสี 66-70Gy/33-35F (once daily conventional radiotherapy) หรือ 45Gy/15F (twice daily accelerated radiotherapy) ร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้แก่ cisplatin + etoposide ทุก 21-28 วัน (หากได้รับการรักษาด้วย radiotherapy ร่วมด้วย) ทั้งหมด 4 cycles (ไม่แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา)
- 1.3. พิจารณาการฉายรังสีที่สมองเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของโรค (prophylactic cranial irradiation) หลังการรักษาด้วย thoracic radiation และเคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้วและได้ผลการรักษาแบบ complete response หรือ partial response โดยให้ปริมาณรังสี 25Gy/10F
- 1.4. พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) ในกรณี que ผู้ป่วยไม่สามารถรับ chemoradiation ได้
- 1.5. หากพบผู้ป่วยในระยะต้น (ขนาดก้อนไม่เกิน 5 ซม. และไม่พบมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง) (ซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 10) อาจแนะนำรักษาด้วยการผ่าตัด และพิจารณาการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (หากไม่พบมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง) หรือรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัด และ/หรือ mediastinal radiotherapy (sequential หรือ concurrent) (หากพบมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง; pathological N1-2)
- 1.6. อาจพิจารณาให้รังสีรักษาแบบ stereotactic body radiotherapy/ stereotactic ablative radiotherapy ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ T1-2N0M0 ที่ปฏิเสธการผ่าตัด โดยให้ปริมาณรังสี 25-34Gy/1F, 45-60Gy/3F, 48-50Gy/4F, 50-55Gy/5F, 60-70Gy/8-10F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ thoracic radiation, prophylactic cranial irradiation, palliative radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)

- เทคนิคการฉายรังสี stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

2. Extensive disease

- 2.1 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร carboplatin* หรือ cisplatin ร่วมกับ etoposide เป็นสูตรยาขนานแรก จำนวน 4-6 cycles
- 2.2 การใช้รังสีรักษาบรรเทาอาการเฉพาะที่ (palliative radiotherapy) ในรอยโรคที่มีการแพร่กระจาย เช่น สมอง, กระดูก เป็นต้น โดยให้ปริมาณรังสี 8-16Gy/1-2F, 20Gy/5F, 30Gy/10F, 40-45Gy/15F
- 2.3 พิจารณาการฉายรังสีรอยโรคในทรวงอก ในรายที่มีการตอบสนองที่ดี ต่อการให้ยาเคมีบำบัด โดยให้ปริมาณรังสี 30Gy/10F
- 2.4 พิจารณาการฉายรังสีที่สมองเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของโรค (prophylactic cranial irradiation) หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดเสร็จสิ้นแล้ว ได้ผลการรักษาแบบ complete หรือ partial response โดยให้ปริมาณรังสี 25Gy/10F
- 2.5 พิจารณาการฉายรังสีแบบ stereotactic body radiotherapy/ stereotactic ablative radiotherapy สำหรับผู้ป่วยระยะการกระจายที่อยู่ในขอบเขตของ single/oligometastases โดยให้ปริมาณรังสี 25-34Gy/1F, 45-60Gy/3F, 48-50Gy/4F, 50-55Gy/5F, 60-70Gy/8-10F

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ thoracic radiation, prophylactic cranial irradiation, palliative radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- เทคนิคการฉายรังสี stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

หมายเหตุ

* สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin ได้แก่ มีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำก่อนให้ยา cisplatin/ มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง/ หรือ เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่รุนแรง แม้ได้รับยาต้านอาเจียนที่เหมาะสม

3. มะเร็งปอดกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาและกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent SCLC)

- 3.1 พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) ในรอยโรคที่มีการกลับมาเป็นซ้ำ การแพร่กระจาย เช่น สมอ, กระดูก เป็นต้น หรือรอยโรคในทรวงอก
- 3.2 สูตรยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาในกรณีที่มีผลมาจากสูตรยาขนานแรก ได้แก่ cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine (CAV), หรือ paclitaxel, หรือ irinotecan
- 3.3 สามารถพิจารณาเลือกใช้สูตรยารักษาสูตรเดิมในการรักษา SCLC ที่กลับเป็นซ้ำโดยมีระยะเวลาที่โรคสงบนานกว่า 6 เดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก

เทคนิคและเครื่องมือที่ใช้ในการรักษา (Protocol RT)

- การจำลองการฉายรังสีด้วย CT simulation หรือ 4D-CT simulation
- เทคนิคการฉายรังสีสำหรับ palliative radiotherapy ได้แก่ conventional radiotherapy, 3-D conformal radiotherapy, IMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy)
- เทคนิคการฉายรังสี stereotactic body radiotherapy (SBRT)/ stereotactic ablative radiotherapy (SABR)
- การใช้ภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสี (image guided radiotherapy, IGRT) อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง ถ้าฉายรังสีด้วย SBRT/SABR ควรทำทุกครั้งก่อนฉายรังสี

4. การพิจารณาการผ่าตัดในกรณี

- 4.1 T1-2 N0 ทั้งกลุ่มที่วินิจฉัยได้ก่อนผ่าตัดและกลุ่มที่ไม่ได้ผลชิ้นเนื้อก่อนผ่าตัด (ในกลุ่มที่วินิจฉัยได้ก่อนผ่าตัดอาจจะให้ยาเคมีบำบัดก่อน)
- 4.2 ระยะที่ II (stage II) จำเพาะบางรายที่มีการตอบสนองดีมากต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาผ่าตัดเพื่อกำจัดมะเร็งส่วนที่ยังตกค้าง (โดยต้องได้รับการประเมินยืนยันว่าไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ ก่อนการพิจารณาผ่าตัด)
- 4.3 พิจารณารักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (หากไม่พบมีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง) หรือรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัด ± mediastinal RT (sequential หรือ concurrent) (หากพบมีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง; pathological N1-2)

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด Non-small cell Lung Cancer ปีงบประมาณ2566

Protocol 1: การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัด การรักษาเสริมหลังผ่าตัดมะเร็ง non-small cell lung cancer

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A**	Cisplatin/ Vinorelbine	q 21 days	Cisplatin*	75-80 mg/m ² IV day 1	75-80	1	4	300-320
			Vinorelbine	25-30 mg/m ² IV day 1,8	25-30	1,8	4	200-240
1B**	Cisplatin/ Vinorelbine	q 21 days	Cisplatin	50 mg/m ² / day 1,8	50	1,8	4	400
			Vinorelbine	25-30 mg/m ² IV day 1,8	25-30	1,8	4	200-240
2A	PE	q 21 days	Cisplatin*	75-80 mg/m ² IV day 1	75-80	1	4	300-320
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4	1,200
2B	Carboplatin/Etoposide	q 21 days	Carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	4	3,000 mg
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	4	1,200

* สามารถใช้ Carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน Cisplatin ได้

** ทางเลือกใช้ cisplatin/ vinorelbine สามารถใช้แบบ 1A หรือ 1B ใดๆอย่างหนึ่ง

Protocol 2: การรักษาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี สำหรับมะเร็งปอดระยะที่ II ที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด และมะเร็งปอดระยะลุกลามเฉพาะที่ระยะ III

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี มะเร็ง non-small cell lung cancer

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE STEP 1	q 42 days	Cisplatin	50 mg/m ² IV day 1,8,29,36	50	4	1	200
			Etoposide	50 mg/m ² IV day 1-5,29-33 ของการฉายรังสีระยะเวลาประมาณ 6-7 สัปดาห์	50	10	1	500
	PE STEP 2**, ***	q 21 days	Cisplatin*	80 mg/m ² IV day 1	80	1	2	160
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	2	600
1B	PE STEP 1	q 42 days	Carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min IV day 1,29	maximum total dose ≤ 750	2	1	1,500 mg
			Etoposide	50 mg/m ² IV day 1-5,29-33 ของการฉายรังสีระยะเวลาประมาณ 6-7 สัปดาห์	50	10	1	500
	PE STEP 2**, ***	q 21 days	Carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min IV day 1	maximum total dose ≤ 750	1	2	1,500 mg
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3	2	600

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
2	CbPac STEP 1	q 7 days	Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min day 1,8,15,22,29,33	maximum total dose ≤ 300	1	6	1,800 mg
			Paclitaxel	50 mg/m ² IV day 1,8,15,22,29,33 ของการฉายรังสี ระยะเวลาประมาณ 6-7 สัปดาห์	50	1	6	300
	CbPac STEP 2**	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	2	1,500 mg
			Paclitaxel	200 mg/m ² IV in day 1	200	1	2	400

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน cisplatin ได้

** สามารถใช้ยาในสูตรที่มียาชนิดเดิมในการรักษาเสริม (Protocol 1) ให้เพิ่มเติมจากการให้ยาพร้อมกับการฉายรังสีได้อีก 2 cycle

*** PE STEP 2 อาจพิจารณาให้ในรายที่มีการตอบสนองดีและ residual tumor, PS = ECOG 0-2

หมายเหตุ 1) ขั้นตอนให้เลือกใช้ สูตรใดสูตรหนึ่งใน 1A, 1B, 2 2) STEP1 สามารถต่อยด้วย STEP2 ของสูตรอื่นได้ (กรณีใช้ carboplatin แทน cisplatin)

Protocol 3: การรักษาเคมีบำบัดนำหน้าการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) ในมะเร็งปอดลุกลามเฉพาะที่ (potential resectable stage IIIA)

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE	q 21 days	Cisplatin*	80 mg/m ² IV day 1	80	1	3-4	240-320
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3		900-1,200
1B	Carboplatin/ etoposide	q 21 days	Carboplatin (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	3-4	2,250-3,000 mg
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3		900-1,200
2A	CG	q 21 days	Cisplatin*	80 mg./m ² IV day 1	80	1	3-4	240-320
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² IV day 1,8	1,000	2		6,000-8,000
2B	Carboplatin/ gemcitabine	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	3-4	2,250-3,000 mg
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² IV day 1,8	1,000	2		6,000-8,000
3	CbPac	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	3-4	2,250-3,000 mg
			Paclitaxel	200 mg/m ² IV day 1	200	1		600-800

* สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน cisplatin ได้

Protocol 4: การรักษายาเคมีบำบัด มะเร็งปอดระยะแพร่กระจายระยะที่ IIIB-C และ IV (First line drugs)

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดมะเร็ง non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจาย IIIB-C และ IV (First line drugs)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	PE	q 21 days	Cisplatin*	80 mg/m ² IV day 1	80	1	4-6	320-480
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3		1,200-1,800
1B	Carboplatin/ etoposide	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	4-6	3,000-4,500 mg
			Etoposide	100 mg/m ² IV day 1,2,3	100	3		1,200-1,800
2A	CG	q 21 days	Cisplatin*	80 mg./m ² IV day 1	80	1	4-6	320-480
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² IV day 1,8	1,000	2		8,000-12,000
2B	Carboplatin/ gemcitabine	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	4-6	3,000-4,500 mg
			Gemcitabine	1,000mg/m ² IV day 1,8	1,000	2		8,000-12,000
3	CbPac	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	4-6	3,000-4,500 mg
			Paclitaxel	200 mg/m ² IV day 1	200	1		800-1,200

* สามารถใช้ Carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน Cisplatin ได้

Protocol 5: การรักษาเคมีบำบัด มะเร็งปอดระยะแพร่กระจายระยะที่ IIIB-C และ IV (Second line drugs)

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดมะเร็ง non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจาย IIIB-C และ IV (Second line drugs)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Docetaxel	q 21 days	Docetaxel	60-75 mg/m ² IV day 1	60-75	1	4-6	240-450

Protocol 6: การรักษาด้วยยามุ่งเป้า มะเร็งปอดระยะแพร่กระจายระยะที่ IIIB-C และ IV ที่มี EGFR mutation

ขนาดและสูตรของยามุ่งเป้า มะเร็ง non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจาย IIIB-C และ IV ที่มี EGFR mutation

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	จำนวนที่ใช้รวม
1	Erlotinib**	Once daily	Erlotinib (100, 150 mg)	100-150 mg orally once daily	Until progression****

* ใช้ได้เพียงครั้งเดียว ไม่ว่าจะเป็ดยาขนานแรก (First-line drug) หรือยาขนานที่ 2 (Second-line drug) หรือยาขนานหลัง (Later-line drug) ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค (progressive disease) หลังได้ยาเคมีบำบัด

** ต้องมีผลตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ชนิดที่มีความไวต่อการตอบสนองต่อยากลุ่มนี้ เช่น EGFR exon 19 deletion, exon 21 [L858R] substitution mutations, L861Q หรือ G719X เป็นต้น ห้ามใช้ในกรณีที่มีความผิดปกติของยีน EGFR เป็นชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยา เช่น exon 20 insertion หรือ พบ T790M อย่างเดียว เป็นต้น

**** ต้องมีรอยโรคที่สามารถประเมินการตอบสนองทางรังสีวิทยาด้วย computerized tomography (CT) scan หรือ magnetic resonance imaging (MRI) ได้และประเมินผลการรักษาทุก 8-12 สัปดาห์ และพิจารณาหยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมี progressive disease (ไม่อนุญาตให้ใช้ beyond disease progression)
2. ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
3. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

ในกรณีที่มีโรคกำเริบที่สมอง แต่โรคในตำแหน่งภายนอกสมองยังตอบสนองต่อการรักษาให้ทำการรักษาโรคที่สมองด้วยการผ่าตัด หรือฉายรังสีที่สมอง และสามารถให้ยา ต่อไปได้

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งปอด Small Cell Lung Cancer ปีงบประมาณ 2566

Protocol 1: การรักษาเสริม หรือใช้ร่วมกับรังสีรักษาในมะเร็งปอด small cell lung cancer ระยะไม่ลุกลาม (Limited stage)

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสำหรับการรักษาเสริม หรือใช้ร่วมกับรังสีรักษา ในมะเร็ง small cell lung cancer ระยะไม่ลุกลาม (Limited stage)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	PE 1	q 21-28 days	cisplatin	75 mg/m ² IV day 1	75	1	4	300
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3	4	1,200
2	PE 2	q 21-28 days	cisplatin*	25 mg/m ² IV day 1-3	25	3	4	300
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3	4	1,200
3	PE 3	q 21-28 days	carboplatin* (แทน cisplatin)	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	4	3,000 mg
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3	4	1,200

หมายเหตุ

- ใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง ให้ 4 cycles
- *สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน cisplatin ได้
- ไม่แนะนำให้ใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

Protocol 2: การรักษาเคมีบำบัด มะเร็งปอด small cell lung cancer ระยะลุกลาม (First line drugs)

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรก (First line drugs) สำหรับมะเร็ง small cell lung cancer ระยะลุกลาม (Extensive stage)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	PE 1	q 21 days	cisplatin*	75-80 mg/m ² IV day 1	75-80	1	4-6	300-480
			etoposide	80-100 mg/m ² IV day 1-3	80-100	3		960-1,800
2	PE 2	q 21 days	cisplatin*	25 mg/m ² IV day 1-3	25	3	4-6	300-450
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3		1,200-1,800
3	PE 3	q 21 days	carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min day 1	maximum total dose ≤ 750	1	4-6	3,000-4,500
			etoposide	100 mg/m ² IV day 1-3	100	3		1,200-1,800

หมายเหตุ

- ใช้สูตรใดสูตรหนึ่ง ให้ 4-6 cycles
- * สามารถใช้ carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min ใน day 1 แทน cisplatin ได้

Protocol 3: การรักษาเคมีบำบัด มะเร็งปอด small cell lung cancer ระยะลุกลาม (Second line drugs)

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัด สำหรับมะเร็ง small cell lung cancer ระยะลุกลาม (Extensive stage) ที่ล้มเหลวจากสูตรยาขนานแรก (Second line drugs)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	CAV	q 21 days	Cyclophosphamide	800-1,000 mg/m ² IV day 1	800-1,000	1	4-6	4,000-6,000
			Doxorubicin	40-50 mg/m ² IV day 1	40-50	1	4-6	200-300
			Vincristine	1.4 mg/m ² IV (maximum total dose 2 mg per injection) day 1	2	1	4-6	8-12

หมายเหตุ

- ให้ 4-6 cycles
- สามารถพิจารณาเลือกใช้สูตรยารักษาสูตรเดิมในการรักษา SCLC ที่กลับเป็นซ้ำโดยมีระยะเวลาที่โรคสงบนานกว่า 6 เดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก

บทที่

7

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรง ทวารหนัก และไส้ติ่ง ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงกบฏอนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรง ซองทวารหนักและรอบทวารหนัก และไส้ติ่ง โดยกำหนด protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาฉบับล่าสุดและผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)

การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด adenocarcinoma ประกอบด้วย การผ่าตัดซึ่งถือเป็นการรักษาหลักและเสริมด้วยการให้ยาเคมีบำบัด โดยให้พิจารณาตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยและความเหมาะสมดังนี้

1. มะเร็งลำไส้ใหญ่ stage I (cT1-2 N0 M0)

1.1 การรักษาใน stage T1-2 N0 M0 คือ การผ่าตัดแบบ oncologic resection

1.2 อาจพิจารณาให้การรักษาโดยการตัดเอาก้อนเนื้อออกออกผ่านการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (endoscopic treatment) ได้แก่ endoscopic mucosal resection (EMR) หรือ endoscopic submucosal dissection (ESD) ในกรณี stage T1 N0 M0 ที่ประเมินจากการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่แล้วพบพยาธิสภาพเป็น superficial submucosal invasion ทั้งนี้หากผลพยาธิวิทยาของก้อนเนื้อออกที่ตัดออกมาด้วย endoscopic treatment เป็น high risk features for lymph node metastasis ควรพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดแบบ oncologic resection ในลำดับต่อไป โดย high risk features for lymph node metastasis ได้แก่

- depth of invasion เป็น deep submucosal invasion (Sm 2, Sm3) หรือ depth of invasion มากกว่า 1,000 ไมครอน ใน sessile หรือ flat polyp
- depth of invasion เป็น Haggitt classification level 4 ใน pedunculated polyp
- poorly differentiation
- มี tumor budding
- มี lymphatic invasion หรือ vascular invasion หรือ perineural invasion
- margin positive หรือ margin น้อยกว่า 1 มิลลิเมตร

1.3 ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา

2. มะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II (cT3-4 N0 M0)

2.1 การรักษาหลักคือการผ่าตัดแบบ oncologic resection

2.2 พิจารณาให้ adjuvant chemotherapy ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (stage II colon cancer with high risk factors for systemic recurrence) โดยมีลักษณะทางคลินิกหรือผลพยาธิวิทยาข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- pT4 lesion
- poorly differentiated หรือ undifferentiated tumor **ที่ไม่ใช่** MSI-H/dMMR
- lymphatic หรือ vascular หรือ perineural invasion
- bowel obstruction
- localized perforation
- resected lymph node less than 12 nodes
- positive margin หรือ closed margin

2.3 อาจพิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำได้แก่

- T3 หรือ T4 with localized perforation
- positive margin หรือ closed margin
- T4 lesion เฉพาะ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัด en-bloc resection ได้หมด

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5FU
- สูตรที่ 2 Capecitabine

แผนการฉายรังสี 45-50 Gy ใน 25-28 ครั้ง (1.8-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด

3. มะเร็งลำไส้ใหญ่ stage III

(Stage III A: cT1-2 N1 M0; Stage III B: cT3-4 N1 M0; Stage III C: c anyT N2 M0)

- 3.1 การรักษาหลักคือการผ่าตัดแบบ oncologic resection
- 3.2 พิจารณาให้ adjuvant chemotherapy หลังการผ่าตัด oncologic resection ทุกรายยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้ามหรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสม
- 3.3 อาจพิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้
 - localized perforation
 - positive margin หรือ closed margin
 - T4 lesion เฉพาะ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัด en-bloc resection ได้หมด
- 3.4 อาจพิจารณาใน MDT conference เพื่อให้ preoperative neoadjuvant chemotherapy ก่อนการผ่าตัด oncologic resection หากประเมินด้วย imaging แล้วพบเป็น locally advanced colon cancer ที่ผ่าตัดแล้วมีโอกาส positive margin ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้แก่
 - T4b lesion ที่ประเมินว่าไม่สามารถผ่าตัด en-bloc resection เอา tumor ออกได้หมดหรือมีโอกาสเกิด morbidity สูงจากการผ่าตัด en-bloc resection เช่น ต้อง en-bloc duodenectomy หรือ pancreato-duodenectomy หรือ nephrectomy เป็นต้น
 - N2 disease หรือ สงสัย apical lymph node metastasis

สูตรยา

- สูตรที่ 1 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่ 2 CapeOx
- สูตรที่ 3 5FU
- สูตรที่ 4 Capecitabine

หมายเหตุ

1. แนะนำใช้สูตร ที่ 1 และ 2 (oxaliplatin based chemotherapy) ก่อนในกรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี ที่มี ECOG PS = 0-1 โดยติดตามผลข้างเคียง peripheral neuropathy อย่างใกล้ชิด และแนะนำให้หยุดใช้ oxaliplatin เมื่อมี peripheral neuropathy มากกว่า grade 2
2. หากผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี หรือ ECOG PS = 2 หรือมีข้อห้ามของการให้ยา oxaliplatin แนะนำใช้สูตรที่ 3, 4
3. กรณีเลือก Preoperative neoadjuvant chemotherapy ให้ใช้สูตร CapeOx หรือ FOLFOX

4. มะเร็งลำไส้ใหญ่ stage IV (c any T any N M1)

- 4.1 synchronous liver or lung metastasis ที่สามารถผ่าตัดออกได้หมด (resectable metastases) สามารถเลือกได้ 3 วิธี
 - 4.1.1 ผ่าตัดก่อน โดยการผ่าตัดอาจเป็นแบบ synchronous หรือ staged colectomy with liver or lung resection แล้วตามด้วย adjuvant chemotherapy โดยแนะนำ สูตร FOLFOX หรือ CapeOx 6 เดือน

4.1.2 ให้ยาเคมีบำบัด สูตร FOLFOX หรือ CapeOx ก่อนผ่าตัด ไม่เกิน 3 เดือน แล้วผ่าตัดโดยการผ่าตัดอาจเป็นแบบ synchronous หรือ staged colectomy with liver or lung resection แล้วตามด้วย adjuvant chemotherapy จนครบ 6 เดือน

4.1.3 ผ่าตัด colectomy ก่อนแล้วให้ยาเคมีบำบัด FOLFOX หรือ CapeOx **ไม่เกิน** 3 เดือนแล้วผ่าตัด staged resection of liver or lung metastasis แล้วตามด้วย adjuvant chemotherapy จนครบ 6 เดือน

4.2 synchronous potentially resectable liver or lung metastases พิจารณาเข้า MDT conference โดยให้ chemotherapy ก่อนแล้วดูการตอบสนอง ถ้ามีการตอบสนองดีจนผ่าตัดได้ให้พิจารณาผ่าตัดแบบ synchronous หรือ staged colectomy with liver or lung resection แล้วตามด้วย adjuvant chemotherapy จนครบ 6 เดือน หากติดตามแล้วผ่าตัดไม่ได้แนะนำให้ใช้หลักการเหมือนกรณีผู้ป่วย stage IV ที่ผ่าตัดไม่ได้ (synchronous unresectable liver or lung metastasis)

สูตรยา

- สูตรที่ 1 CapeOx
- สูตรที่ 2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่ 3 FOLFOXIRI

หมายเหตุ

1. ผู้ป่วยต้องมี ECOG PS = 0-1
2. หากเลือกใช้สูตร FOLFOXIRI ให้ใช้ก่อนผ่าตัดได้ไม่เกิน 3 เดือน (6 cycles) ถ้ามีการตอบสนองดีจนผ่าตัดได้ หลังผ่าตัดให้ปรับยาเป็น FOLFOX โดยให้ยารวมทั้งหมด ไม่เกิน 6 เดือน

4.3 synchronous unresectable metastases หรือ synchronous potentially resectable liver or lung metastases chemotherapy แล้วไม่สามารถเปลี่ยนเป็น resectable metastasis ได้ ให้พิจารณาให้ palliative chemotherapy หรือ palliative radiotherapy โดยพิจารณาให้รังสีรักษาเพื่อบรรเทาความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลาง การกดทับไขสันหลัง หลอดเลือดดำใหญ่อุดตัน ที่เกิดจากก้อนมะเร็งโดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย ความสะดวกในการเดินทางมารักษของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอ เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5FU
- สูตรที่ 2 Capecitabine
- สูตรที่ 3 CapeOx
- สูตรที่ 4 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่ 5 FOLFIRI
- สูตรที่ 6 Caplri

palliative radiotherapy มีแผนการฉายรังสี 25-30 Gy ใน 5-10 ครั้ง อาจพิจารณาให้ปริมาณรังสีให้สูงขึ้นหรือให้ควบคู่กับยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่

- 4.4 การรักษาด้วย radiofrequency ablation เป็นวิธีการรักษา liver metastasis ที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง
- 4.5 กรณี oligometastases ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัด หรือ radiofrequency ablation ได้ พิจารณาให้รังสีรักษาด้วยเทคนิค stereotactic body radiotherapy (SBRT) ทั้งนี้ oligometastases หมายถึง 1-5 metastatic lesions และทุกตำแหน่งสามารถทำ SBRT ได้

5. การผ่าตัด oncologic resection ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

การผ่าตัดแบบ oncologic resection ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด adenocarcinoma ในกรณีที่เป็น elective case สามารถทำผ่าตัดโดยใช้เทคนิคการผ่าตัดแบบ open surgery หรือ minimally invasive surgery เช่น laparoscopic surgery หรือ hand assisted laparoscopic surgery ทั้งนี้หากศัลยแพทย์มีประสบการณ์ในการผ่าตัดแบบ minimally invasive surgery ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ minimally invasive surgery จะได้รับประโยชน์ในเรื่องการฟื้นตัวจากการผ่าตัดได้ดีโดยโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งไม่แตกต่างจากการผ่าตัดแบบ open surgery

6. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการอุดตันของลำไส้ (obstructed colon cancer)

ให้พิจารณาจากระยะของโรค สภาพของผู้ป่วย และประสบการณ์ของศัลยแพทย์ โดยสามารถพิจารณาให้การรักษาได้หลายวิธี ดังนี้

- 6.1 oncologic resection with primary anastomosis
- 6.2 oncologic resection with ostomy เช่น Hartmann's procedure
- 6.3 diverting ostomy
- 6.4 colonic stent โดยมี 2 วัตถุประสงค์คือ
 - 6.4.1 bridge to elective surgery ใช้เฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ฝั่งซ้ายที่มีการอุดตันของลำไส้ และต้องไม่มีหรือสงสัยว่ามีภาวะลำไส้ใหญ่แตกทะลุหรือขาดเลือดร่วมด้วย (มะเร็งลำไส้ใหญ่ฝั่งซ้ายหมายถึง มะเร็งลำไส้ใหญ่ในตำแหน่ง descending colon sigmoid colon และ rectosigmoid colon ไม่นับรวม rectum) โดยหลังจากใส่ colonic stent แล้วและภาวะการอุดตันของลำไส้ทุเลาลงต้องนำผู้ป่วยไปผ่าตัด oncologic resection ต่อ (แนะนำให้ทำผ่าตัด 2 ถึง 3 สัปดาห์หลังใส่ colonic stent)
 - 6.4.2 palliative stent ควรพิจารณาใส่ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันและไม่สามารถผ่าตัดแก้ไขภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันด้วยวิธีต่างๆได้แล้ว (inoperable case)

มะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer)

ลำไส้ตรง (rectum) หมายถึงลำไส้ใหญ่ส่วนปลายซึ่งมีความยาว 15 เซนติเมตรนับจาก anal verge การรักษามะเร็งลำไส้ตรงชนิด adenocarcinoma ประกอบด้วย การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด และการให้รังสีรักษา โดยให้พิจารณาตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยและความเหมาะสมดังนี้

1. มะเร็งลำไส้ตรง cT1 N0 M0

- 1.1 การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งลำไส้ตรง stage cT1 N0 M0 มี 2 วิธี คือ oncologic resection หรือ local excision
- 1.2 หากผ่าตัด oncologic resection พิจารณาให้การรักษาเสริมตามผลพยาธิวิทยา ดังนี้
 - 1.2.1 หากผลทางพยาธิวิทยาเป็น pT1-2 N0 M0 ไม่ต้องให้การรักษาเสริม (no postoperative adjuvant treatment)
 - 1.2.2 หากผลพยาธิวิทยาเป็น pT3-4 N0 M0 หรือ p anyT N1-2 Mo พิจารณาให้ postoperative chemoradiotherapy
- 1.3 หาก ผ่าตัด local excision พิจารณาให้การรักษาต่อตามผลพยาธิวิทยา ดังนี้
 - 1.3.1 หากผลพยาธิวิทยาเป็น pT1 with high risk features ให้พิจารณาผ่าตัดเพิ่มเติม แบบ oncologic resection ถ้าผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด หรือไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาเข้า MDT conference เพื่อให้ chemoradiotherapy
 - 1.3.2 หากผลพยาธิเป็น pT2 ขึ้นไป ให้พิจารณาผ่าตัดเพิ่มเติม แบบ oncologic resection
 - 1.3.3 ลักษณะพยาธิวิทยาที่เป็น high risk features ได้แก่
 - depth of invasion เป็น deep submucosal invasion (Sm 2, Sm3) หรือ depth of invasion มากกว่า 1,000 ไมครอน
 - poorly differentiation
 - tumor budding
 - lymphatic invasion
 - vascular invasion
 - perineural invasion
 - margin positive หรือ น้อยกว่า 1 มิลลิเมตร

2. มะเร็งลำไส้ตรง stage cT3 หรือ cT4 No หรือ c any T N1-2 มีวิธีการรักษา ดังนี้

- 2.1 preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy แล้วทำการผ่าตัดแบบ oncologic resection เมื่อผ่าตัดแล้วพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy
- 2.2 อาจพิจารณาให้ preoperative total neoadjuvant therapy แล้วผ่าตัด oncologic resection ในผู้ป่วยที่เป็น high risk locally advanced rectal cancer โดยพิจารณาผ่าน MDT conference

- 2.2.1 high risk locally advanced rectal cancer มีลักษณะดังต่อไปนี้
- หากมีผลการตรวจ CT scan ต้องมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - o clinical node positive
 - o T4 lesion
 - หากมีผลการตรวจ MRI scan มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - o T4 lesion
 - o extramural vascular invasion positive
 - o mesorectal fascia involvement
 - o enlarged lateral lymph nodes
- 2.2.2 preoperative total neoadjuvant therapy สามารถให้ได้ 2 วิธีคือ เริ่มฉายรังสีก่อนตามด้วย consolidation chemotherapy หรือ induction chemotherapy ก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี
- 2.2.3 แผนการฉายรังสีใน total neoadjuvant therapy สามารถให้การฉายรังสีแบบ long course CCRT 45-50 Gy ใน 25-28 ครั้ง (1.8-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือฉายรังสีแบบ short course RT 25 Gy ใน 5 ครั้ง (5.0 Gy/ครั้ง)
- 2.3 ในผู้ป่วย cT3 หากทำผ่าตัด oncologic resection ก่อน แนะนำให้ postoperative adjuvant chemoradiotherapy เมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น pT3,4N0M0 หรือ anyTN1-2 M0
- หมายเหตุ** อาจให้ postoperative adjuvant chemotherapy alone ในกรณี pT3N0M0 at upper rectum
- 2.4 ในกรณี unresectable primary rectal disease อาจพิจารณาให้ palliative chemotherapy หรือ palliative radiotherapy หรือ concurrent chemoradiation การฉายรังสีพิจารณาฉายรังสีมากกว่า 54 Gy ในกลุ่ม unresectable disease การผ่าตัดพิจารณาผ่าตัดเป็น palliative surgery เช่น ผ่าตัด diverting ostomy ในกรณีที่มีลำไส้ใหญ่อุดตัน

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5 FU
- สูตรที่ 2 Capecitabine
- สูตรที่ 3 CapeOX
- สูตรที่ 4 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)

หมายเหตุ สูตรยาเคมีบำบัดในช่วงฉายรังสี คือ 5FU หรือ Capecitabine เท่านั้น

3. มะเร็งลำไส้ตรง stage c any T any N M1

- 3.1 synchronous resectable liver or lung metastases มีแนวทางการรักษา
- 3.1.1 preoperative chemotherapy ก่อน

- 3.1.1.1 ต่อด้วยการผ่าตัด synchronous หรือ staged rectal resection with liver or lung resection หลังผ่าตัดพิจารณาให้ postoperative adjuvant chemoradiotherapy
- 3.1.1.2 ต่อด้วย preoperative chemoradiotherapy แล้วพิจารณาผ่าตัด synchronous หรือ staged rectal resection with liver or lung resection
- 3.1.2 การผ่าตัดแบบ curative resection หลังการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ตรงออกก่อนแล้วผ่าตัด metastasis ภายหลังหรือผ่าตัดพร้อมกันจากนั้นควรพิจารณาการรักษาเสริมตามผลพยาธิวิทยา ดังนี้
 - T1-2 N0 M1 ให้ Postoperative adjuvant chemotherapy
 - T3-4 any N M1 หรือ any T N1-2 M1 ให้ postoperative chemoradiotherapy และ postoperative adjuvant chemotherapy
 - postoperative concurrent chemoradiation มีแผนการฉายรังสี 45-54 Gy ใน 25-30 ครั้ง (1.8-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด
- 3.1.3 preoperative concurrent chemoradiation เป็น neoadjuvant therapy แล้วจึงทำการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งลำไส้ตรง (rectum) และ Metastasis ออก แบบ curative resection หลังผ่าตัดพิจารณาให้ postoperative adjuvant chemotherapy โดยการฉายรังสีอาจใช้วิธี long course CCRT 45-50 Gy ใน 25-28 ครั้ง (1.8-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือวิธี short course RT ฉายรังสี 25 Gy ใน 5 ครั้ง (5.0 Gy/ครั้ง)
- 3.1.4 นอกจากการผ่าตัดการรักษาด้วย radiofrequency ablation เป็นวิธีการรักษา Liver metastasis ที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง
- 3.1.5 กรณี oligometastases ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดรักษาหรือ radiofrequency ablation ได้ พิจารณาให้รังสีรักษาด้วยเทคนิค stereotactic body radiotherapy (SBRT) ทั้งนี้ oligometastases หมายถึง 1-5 metastatic lesions และทุกตำแหน่งสามารถทำ SBRT ได้

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5 FU
- สูตรที่ 2 Capecitabine
- สูตรที่ 3 CapeOX
- สูตรที่ 4 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)

หมายเหตุ สูตรยาเคมีบำบัดในช่วงฉายรังสี คือ 5FU หรือ Capecitabine เท่านั้น

- 3.2 potentially resectable liver or lung metastases พิจารณาเข้า MDT conference สามารถเลือกแนวทางการรักษาขึ้นกับปัจจัยของ primary rectal cancer และ ปัจจัยของ metastatic lesion ดังนี้
 - 3.2.1 พิจารณาฉายรังสีก่อน (ควรเป็น short course radiation therapy) แล้วไปให้ chemotherapy หากผ่าตัดได้ พิจารณาผ่าตัด synchronous หรือ staged rectal resection with liver or lung resection
 - 3.2.2 พิจารณาให้ chemotherapy ก่อนและตามด้วย radiotherapy หากผ่าตัดได้ พิจารณาผ่าตัด synchronous หรือ staged rectal resection with liver or lung resection ในลำดับถัดไป

3.2.3 พิจารณาให้ chemotherapy ก่อนหากผ่าตัดได้ พิจารณาผ่าตัด synchronous หรือ staged rectal resection with liver or lung resection หากผลพยาธิวิทยาของ primary rectal cancer เป็น locally advanced rectal cancer ให้พิจารณาให้ radiotherapy หลังผ่าตัดในลำดับถัดไป โดยการฉายรังสีอาจใช้วิธี long course CCRT 45-54 Gy ใน 25-30 ครั้ง (1.8-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือวิธี short course RT ฉายรังสี 25 Gy ใน 5 ครั้ง (5.0 Gy/ครั้ง)

สูตรยา

- สูตรที่ 1 CapeOx
- สูตรที่ 2 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่ 3 FOLFOXIRI

หมายเหตุ

1. สูตรยาเคมีบำบัดในช่วงฉายรังสี คือ 5FU หรือ Capecitabine เท่านั้น
2. หากเลือกใช้สูตร FOLFOXIRI ให้ใช้ก่อนผ่าตัดได้ไม่เกิน 3 เดือน (6 cycles) ถ้ามีการตอบสนองที่ดีจนผ่าตัดได้ หลังผ่าตัดให้ปรับยาเป็น FOLFOX โดยให้ยารวมทั้งหมดไม่เกิน 6 เดือน

2.2 unresectable metastasis พิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative radiotherapy การผ่าตัดพิจารณาผ่าตัดเป็น palliative surgery ในผู้ป่วยบางราย เช่น ผ่าตัด diverting ostomy ในผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันร่วมด้วย

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5FU
- สูตรที่ 2 capecitabine
- สูตรที่ 3 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่ 4 CapeOx
- สูตรที่ 5 FOLFIRI
- สูตรที่ 6 Caplri

palliative radiotherapy มีแผนการฉายรังสี 25-30 Gy ใน 5-10 ครั้ง อาจพิจารณาให้ปริมาณรังสีให้สูงขึ้นหรือให้ควบคู่กับยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่

4. การผ่าตัดแบบ elective surgery ในมะเร็งลำไส้ตรง (elective rectal cancer surgery)

4.1 การผ่าตัดแบบ oncologic resection นั้นควรทำผ่าตัดแบบ total mesorectal excision (TME) หรือ tumor specific mesorectal excision (TSME) ทั้งนี้หากมะเร็งไม่ได้รุกรามถึงกล้ามเนื้อหูรูดทวารหนัก ศัลยแพทย์สามารถผ่าตัดเก็บกล้ามเนื้อหูรูดทวารหนักโดยการเย็บต่อลำไส้ด้วยเครื่องมือเย็บต่อลำไส้แบบอัตโนมัติ หากมะเร็งรุกรามถึงกล้ามเนื้อหูรูดทวารหนักศัลยแพทย์จำเป็นต้องผ่าตัดแบบ abdominoperineal resection (APR) สำหรับ ทั้งนี้การผ่าตัด oncologic resection แบบ TME หรือ TSME นั้นสามารถทำได้โดยเทคนิคการผ่าตัดแบบ open surgery และ minimally invasive surgery

เช่น laparoscopic surgery หรือ hand assisted laparoscopic surgery ทั้งนี้หากศัลยแพทย์มีประสบการณ์ในการผ่าตัดแบบ minimally invasive surgery ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ minimally invasive surgery จะได้รับประโยชน์ในเรื่องการฟื้นตัวจากการผ่าตัดได้ดีโดยโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งไม่แตกต่างจากการผ่าตัดแบบ open surgery

- 4.2 การผ่าตัด local excision สามารถผ่าตัดด้วยเทคนิค transanal local excision transsacral local excision transanal endoscopic microsurgery (TEM) หรือ transanal minimally invasive surgery (TAMIS) โดยขึ้นกับตำแหน่งของมะเร็ง

5. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรงที่มีการอุดตันของลำไส้ (obstructed rectal cancer)

พิจารณาผ่าตัดแก้ไขภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันก่อนโดยการทำ diverting ostomy หลังจากนั้นพิจารณาให้การรักษาต่อตามแนวทางการรักษาในผู้ป่วย elective ตาม clinical staging

มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงกลับเป็นซ้ำ (Recurrent colon and rectal cancer)

การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงชนิด adenocarcinoma กลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local recurrence) หรือ กลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่น (distant recurrence) มีแนวทางดังนี้

1. มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่รอยต่อ (anastomotic recurrence) หรือในอุ้งเชิงกราน (pelvic recurrence) เพียงอย่างเดียว

- 1.1 มะเร็งลำไส้ใหญ่กลับเป็นซ้ำที่รอยต่อ (anastomotic recurrence in colon cancer)
 - 1.1.1 ควรพิจารณาผ่าตัดถ้าสามารถผ่าตัดได้ แล้วพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy
 - 1.1.2 พิจารณาให้ preoperative neoadjuvant chemotherapy ก่อนการผ่าตัดในกรณีที่เป็น potentially resectable local recurrence
 - 1.1.3 ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ palliative chemotherapy
- 1.2 มะเร็งลำไส้ตรงกลับเป็นซ้ำที่รอยต่อหรือกลับเป็นซ้ำในอุ้งเชิงกราน (anastomotic or pelvic recurrence in rectal cancer)
 - 1.1.2 ในรายที่ยังไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนควรพิจารณาให้ preoperative chemoradiotherapy แล้วจึงพิจารณาผ่าตัด และหลังผ่าตัดพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy
 - 1.1.2 ในรายที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนอาจพิจารณาให้ preoperative neoadjuvant chemotherapy ก่อนการผ่าตัด
 - 1.1.3 ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ให้ palliative chemotherapy หรือ palliative radiotherapy
 - 1.1.4 แผนการฉายรังสีคือ 45-50 Gy ใน 25-28 ครั้ง (1.8-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด สำหรับ long course CCRT หรือฉายรังสี 25 Gy ใน 5 ครั้ง (5.0 Gy/ครั้ง) สำหรับ short course RT ส่วน palliative radiotherapy มีแผนการฉายรังสี 25-30 Gy ใน 5-10 ครั้ง อาจพิจารณาให้ปริมาณรังสีให้สูงขึ้นหรือให้ควบคู่กับยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่

2. มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่นเพียงอวัยวะเดียว (single organ distant recurrence)

- 2.1 ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติม ถ้าไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นที่ผ่าตัดไม่ได้ควรทำการผ่าตัดตามด้วย adjuvant chemotherapy
- 2.2 พิจารณาให้ neoadjuvant chemotherapy แล้วพิจารณาผ่าตัดแล้วตามด้วย adjuvant chemotherapy
- 2.3 กรณีโรคกลับเป็นซ้ำหลังได้รับ adjuvant chemotherapy ภายใน 6 เดือน ไม่แนะนำให้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิม

3. มะเร็งกลับเป็นซ้ำหลายอวัยวะ (multiple organ distant recurrence) หรือ recurrent unresectable distant metastasis

- 2.1 พิจารณาให้ palliative chemotherapy ดังนี้
 - 2.1.1 กรณีโรคกลับเป็นซ้ำหลังได้รับ adjuvant chemotherapy ภายใน 6 เดือน ไม่แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิม
 - 2.1.2 กรณีได้ adjuvant oxaliplatin based chemotherapy และโรคกำเริบ ระหว่างให้ adjuvant หรือในเวลาไม่เกิน 6 เดือน หลัง adjuvant ครบ ห้ามใช้สูตรที่มี oxaliplatin ซ้ำ
 - 2.1.3 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ IV หรือมีโรคกำเริบ สามารถใช้ยาเคมีบำบัด oxaliplatin based และ irinotecan based ได้สูตร ละ 1 ครั้งเท่านั้น (ในกรณีได้ FOLFOXIRI หรือ triplet regimen มาไม่เกิน 6 ครั้ง และไม่มีโรคกำเริบแต่ผ่าตัดไม่ได้ แล้วลดยาเป็น oxaliplatin based หรือ irinotecan based สามารถใช้สลับ regimen ได้อีก 1 ครั้ง)

สูตรยา

- สูตรที่ 1 5FU
- สูตรที่ 2 capecitabine
- สูตรที่ 3 FOLFOX (FOLFOX4 or mFOLFOX6)
- สูตรที่ 4 CapeOx
- สูตรที่ 5 FOLFIRI
- สูตรที่ 6 Caplri

- 3.2 พิจารณา palliative radiotherapy โดยพิจารณาให้รังสีรักษาเพื่อบรรเทาความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง พิจารณาการฉายรังสี 25-30 Gy ใน 5-10 ครั้ง อาจพิจารณาให้ปริมาณรังสีให้สูงขึ้นหรือให้ควบคู่กับยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่

มะเร็งช่องทวารหนักและมะเร็งรอบทวารหนัก (Anal canal and perianal or anal margin cancer)

1. คำจำกัดความของมะเร็งช่องทวารหนัก (anal canal cancer) และ มะเร็งรอบทวารหนัก (perianal or anal margin cancer)

มะเร็งช่องทวารหนัก (anal canal cancer) คือ มะเร็งที่เกิดในเยื่อบุผิว (epithelium) ของช่องทวารหนัก (anal canal) โดยนับช่องทวารหนักเริ่มต้นจาก anorectal junction หรือ บริเวณของ puborectalis muscle จนถึงบริเวณ anal verge

มะเร็งรอบทวารหนัก (perianal or anal margin cancer) คือมะเร็งที่เกิดบริเวณผิวหนังรอบทวารหนัก (perianal skin) โดยนับจาก anal verge ออกไปไม่เกิน 5 เซนติเมตร

สำหรับมะเร็งที่เกิดกับผิวหนังรอบทวารหนัก (perianal skin) ที่ห่างจาก anal verge ออกไปเกิน 5 เซนติเมตร ให้วางแผนการรักษาแบบมะเร็งผิวหนัง

2. การวินิจฉัย

การวินิจฉัยมะเร็งช่องทวารหนัก (anal canal cancer) และ มะเร็งรอบทวารหนัก (perianal or anal margin cancer) จำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อวางแผนการรักษา หากผลเป็น adenocarcinoma ให้การรักษาเช่นเดียวกับมะเร็งลำไส้ตรงส่วนล่างชนิด adenocarcinoma หากผลเป็น malignant melanoma ให้การรักษาแบบ malignant melanoma ของช่องทวารหนัก หากผลเป็น squamous cell carcinoma ให้การตรวจสืบค้นเพื่อประเมินระยะของโรคและให้การรักษาซึ่งจะกล่าวต่อไป

3. การตรวจสืบค้นเพิ่มเติมในมะเร็งช่องทวารหนัก (anal canal cancer) และ มะเร็งรอบทวารหนัก (perianal or anal margin cancer) ชนิด squamous cell carcinoma

- 3.1 CT scan chest และ abdomen ร่วมกับ CT scan pelvis หรือ MRI pelvis เพื่อประเมินระยะของโรค
- 3.2 พิจารณาตัดชิ้นเนื้อ (Biopsy) หรือ Fine needle aspiration (FNA) ต่อมมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบ (inguinal lymph node) ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
- 3.3 ในกรณีผู้ป่วยเพศหญิง พิจารณาปรึกษาแพทย์สูติรีเวชตรวจภายในเพื่อประเมินเรื่องมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer)
- 3.4 พิจารณาตรวจ HIV testing

4. แนวทางการรักษามะเร็งช่องทวารหนัก (anal canal cancer) และ มะเร็งรอบทวารหนัก (perianal or anal margin cancer) ชนิด squamous cell carcinoma

- 4.1 anal margin squamous cell carcinoma stage cT1N0M0 well to moderately differentiated หรือ cT2N0M0 บางรายที่มะเร็งต้องไม่ลุกลาม (invade) ไปยังกล้ามเนื้อหูรูด พิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัดแบบ local excision ถ้าผลพยาธิวิทยาเป็น adequate margin ให้พิจารณาตรวจติดตาม (surveil-

lance) หากผลพยาธิวิทยาเป็น inadequate margin พิจารณารักษาต่อด้วยการ re-excision เพิ่ม หรือ ให้การรักษาเพิ่มโดยการฉายรังสี (radiation therapy) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)

4.2 anal margin squamous cell carcinoma stage T1N0M0 poorly differentiated หรือ T2-T4N0M0 หรือ anyT N+ve M0 และ anal canal squamous cell carcinoma locoregional disease (stage I-III) พิจารณาเริ่มให้การรักษาโดยการฉายรังสี (radiation therapy) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) โดยมีแผนการฉายรังสี 50.4-59.4 Gy ใน 28-33 ครั้ง (1.5-2.0 Gy/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมกับยาเคมีบำบัด

สูตรยา

- สูตรที่ 1 Mitomycin / 5-Fluorouracil
- สูตรที่ 2 Mitomycin / Capecitabine

4.3 M1 stage (metastatic disease) พิจารณาให้การรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)

สูตรยา

- สูตรที่ 1 Cisplatin / 5-Fluorouracil
- สูตรที่ 2 Carboplatin / Paclitaxel

4.4 กรณี oligometastases ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดรักษาหรือ radiofrequency ablation ได้ พิจารณาให้รังสีรักษาด้วยเทคนิค stereotactic body radiotherapy (SBRT) ทั้งนี้ oligometastases หมายถึง 1-5 metastatic lesions และทุกตำแหน่งสามารถทำ SBRT ได้

5. การประเมินการตอบสนองหลังการรักษาในผู้ป่วย locoregional stage (any T any N M0)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด local excision หรือ เริ่มด้วยการฉายรังสี (radiation therapy) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ต้องได้รับการตรวจประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยการตรวจ digital rectal examination 8 ถึง 12 สัปดาห์หลังการรักษาดังกล่าวข้างต้น โดยการตอบสนองต่อการรักษาเป็นได้ 3 แบบคือ complete remission persistent disease และ progressive disease

5.1 การตอบสนองต่อการรักษาเป็นแบบ complete remission ให้ทำการ surveillance ต่อดังนี้

- 5.1.1 ตรวจ digital rectal examination ทุก 3 ถึง 6 เดือนเป็นเวลา 5 ปี
- 5.1.2 คลำต่อมน้ำเหลืองขาหนีบ (inguinal lymph node) ทุก 3 ถึง 6 เดือนเป็นเวลา 5 ปี
- 5.1.3 ตรวจ anoscopy ทุก 6 ถึง 12 เดือนเป็นเวลา 3 ปี
- 5.1.4 CT scan chest ร่วมกับ CT scan abdomen และ pelvis หรือ MRI abdomen และ Pelvis ทุก 12 เดือนเป็นเวลา 3 ปี

ในระหว่าง surveillance หากตรวจพบ local recurrence ให้พิจารณาทำผ่าตัด salvage abdominoperineal resection (APR) หากตรวจพบ inguinal node recurrence ให้พิจารณาผ่าตัด groin node dissection หรือ ให้การรักษาด้วยการฉายรังสี (radiation therapy) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ในกรณีที่ไม่เคยฉายรังสีบริเวณขาหนีบมาก่อน หรือให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ในกรณีที่เคยฉายรังสีบริเวณขาหนีบมาก่อน หากตรวจพบ metastatic disease พิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy)

- 5.2 การตอบสนองต่อการรักษาเป็นแบบ persistent disease ให้พิจารณาประเมินใหม่อีกครั้ง 4 สัปดาห์หลังจากนั้นและพิจารณาวางแผนการรักษาดังนี้
- 5.5.1 หากพบว่ามี progression ให้ biopsy และ restaging ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยาและให้การรักษาแบบ progressive disease
- 5.5.2 หากพบว่ามี regression หรือ no progression ให้สังเกตการณ์ (observation) และให้พิจารณาประเมินใหม่อีกครั้ง 3 เดือน ถ้ามี progression หรือ persistent disease ให้ biopsy และ restaging ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยาและให้การรักษาแบบ progressive disease ถ้ามี complete remission ให้การรักษาแบบ remission
- 5.3 การตอบสนองต่อการรักษาเป็นแบบ progressive disease ให้พิจารณา biopsy และ restaging ด้วยการตรวจทางรังสีวิทยาและดำเนินการดังนี้
- 5.3.1 หากเป็น local recurrence ให้ผ่าตัด salvage abdominoperineal resection (APR) และพิจารณาผ่าตัด groin node dissection หากตรวจพบ inguinal node recurrence
- 5.3.2 หากเป็น metastatic disease พิจารณาให้การรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)

มะเร็งไส้ติ่ง (Appendiceal cancer)

มะเร็งไส้ติ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. Epithelial tumors ได้แก่

1.1 Mucinous neoplasms ได้แก่

- Low-grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMN)
- High-grade appendiceal mucinous neoplasms (HAMN)
- Mucinous appendiceal adenocarcinoma (AA) โดยหากพบลักษณะ signet ring cell มากกว่า 50% เรียก signet ring cell carcinoma

1.2 Non-mucinous adenocarcinoma (colonic-type adenocarcinoma) มีลักษณะเหมือนมะเร็งลำไส้ใหญ่

1.3 Goblet cell adenocarcinoma ชื่อเดิมคือ goblet cell carcinoid มีลักษณะของ adenocarcinoma และ neuroendocrine feature โดยส่วนใหญ่เป็นส่วนของ adenocarcinoma ส่วนน้อยเป็น neuroendocrine component

2. Non-epithelial tumors ได้แก่ neuroendocrine tumors, lymphoma, และ sarcoma

การรักษา มะเร็งของไส้ติ่งประกอบด้วย การผ่าตัดซึ่งเป็นการรักษาหลัก การให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหรือเมื่อมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่น และการให้รังสีรักษาเพื่อเป็นการรักษาเฉพาะที่ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้หมด นอกจากนี้ยังมีการผ่าตัด cytoreductive surgery (CRS) ร่วมกับ heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) ซึ่งเป็นการรักษา มะเร็งไส้ติ่งชนิด mucinous neoplasm เช่น low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN) high-grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN)

หรือ mucinous adenocarcinoma ที่มีการกระจายภายในเยื่อช่องท้อง (intraperitoneal spreading) ทั้งนี้ การรักษามะเร็งไส้ติ่งจะใช้วิธีใดขึ้นกับระยะของโรคและจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ของไส้ติ่ง ในแนวทางการรักษานี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาของ epithelial tumors เท่านั้น

1. การรักษา mucinous epithelial lesion of appendix

- 1.1 Appendectomy เป็นการผ่าตัดที่เพียงพอ ใน non-neoplastic lesions of appendix ได้แก่ mucocele หรือ retention cyst ที่ rupture หรือ non-rupture และ serrated polyps of appendix
- 1.2 Appendectomy เป็นการผ่าตัดที่เพียงพอใน LAMN และ HAMN ที่ confine อยู่ภายใน appendix ที่ไม่ rupture และ margin free
- 1.3 หลังจากที่แพทย์ได้อธิบายข้อดีข้อเสียและปรึกษากับผู้ป่วยแล้ว ผู้ป่วยอาจพิจารณาเลือกผ่าตัด ileocectomy / cecectomy หรือ observation ใน LAMN ที่ confine อยู่ภายใน appendix ที่ไม่ rupture และได้รับการผ่าตัด appendectomy และมี margin microscopically positive
- 1.4 ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด appendectomy แล้วผลพยาธิเป็น T4a LAMN หรือ HAMN หมายถึง มี cellular หรือ acellular mucin บน serosal surface ของ appendix หรือ mesoappendix โดยไม่มี distant peritoneal mucinous disease ให้ติดตามด้วย imaging และ tumor marker อย่างสม่ำเสมอ หรือพิจารณา diagnostic laparoscopy 6 ถึง 12 เดือนหลังจากการผ่าตัด appendectomy หาก pseudomyxoma peritonei (PMP) เกิดขึ้นให้พิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัด cytoreductive surgery (CRS) ร่วมกับ heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)
- 1.5 Metastatic LAMN หรือ HAMN (stage M1a หรือ M1b) ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถาบันที่สามารถผ่าตัด CRS และ HIPEC โดยพิจารณาให้การรักษาดังนี้
 - ก. M1a LAMN ที่อยู่เฉพาะ right lower quadrant ให้พิจารณาผ่าตัด appendectomy ร่วมกับ limited CRS และอาจพิจารณาทำ HIPEC หรือ observation
 - ข. M1a LAMN ที่กระจายทั่วช่องท้อง M1b LAMN และ HAMN ให้พิจารณาทำ appendectomy ร่วมกับ CRS และ HIPEC

2. การรักษา invasive adenocarcinoma of appendix ซึ่งรวมถึง mucinous adenocarcinoma และ non-mucinous adenocarcinoma มีหลักการรักษาแบบ adenocarcinoma of colon

2.1 การรักษาใน Stage I-III

- ก. การรักษาหลักคือ การผ่าตัด right hemicolectomy
- ข. Appendectomy เป็นการผ่าตัดที่เพียงพอ เฉพาะในผู้ป่วย localized well-differentiated adenocarcinoma mucinous type ที่ invade ไม่ลึกกว่า submucosa และ resection margins ต้อง negative
- ค. Adjuvant chemotherapy แนะนำให้ใน stage III โดยสูตรยาเคมีบำบัดเหมือนมะเร็งลำไส้ใหญ่
- ง. External beam radiation therapy (EBRT) อาจจะมีบทบาท ในผู้ป่วย locally advanced ที่มี high risk of recurrence ได้แก่ T4, tumor perforation หรือมี microscopic residual disease

(R1 resection) หลังการผ่าตัดและไม่มี metastatic disease โดยพิจารณาการฉายรังสี 45 Gy ใน 25 ครั้ง

2.2 Stage IV disease

- ก. ผู้ป่วย stage IV ที่เป็น metastatic peritoneal disease (stage IV M1a คือ acellular mucin spreading และ stage IV M1b คือ cellular mucin spreading) มักเกิดในผู้ป่วย mucinous adenocarcinoma of appendix หรือ signet ring cell carcinoma โดยอาจพิจารณาให้การรักษา โดยวิธีผ่าตัด cytoreductive surgery (CRS) ร่วมกับ heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) เฉพาะในผู้ป่วย mucinous adenocarcinoma of appendix stage M1a หรือ M1b ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้
 - ผู้ป่วยมี performance status ดี
 - มี small-volume peritoneal disease
 - ไม่มี extraperitoneal disease
 - เมื่อทำ CRS แล้วมี tumor deposits น้อยกว่า 2.5 มิลลิเมตร
- ข. หากจะพิจารณาทำ CRS และ HIPEC ในผู้ป่วยที่มี extraperitoneal disease ผู้ป่วยควรได้รับ systemic chemotherapy ก่อนและ extraperitoneal disease ต้องผ่าตัดออกได้หมด (resectable extraperitoneal disease)
- ค. ผู้ป่วย stage IV (M1C) ที่มะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ intraperitoneal spreading เช่น liver metastasis หากสามารถผ่าตัดออกได้หมดให้พิจารณาผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งที่กระจายไปออก เช่น liver resection หรือพิจารณาให้การรักษาเพื่อกำจัดก้อนมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะนั้นๆ โดยวิธี tumor ablation ด้วย radiofrequency ablation หรือ microwave ablation หรือ cryoablation
- ง. Chemotherapy ใน metastatic or recurrent disease มีหลักการรักษา สูตรยาและขนาดยา เช่นเดียวกับการให้ chemotherapy ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage IV
- จ. Palliative radiotherapy พิจารณาให้เพื่อบรรเทาอาการปวด เลือดออก หรือลำไส้อุดตัน กรณี oligometastases ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัด หรือ radiofrequency ablation ได้ พิจารณาให้รังสีรักษาด้วยเทคนิค stereotactic body radiotherapy (SBRT) ทั้งนี้ oligometastases หมายถึง 1-5 metastatic lesions และทุกตำแหน่งสามารถทำ SBRT ได้

3. Goblet cell adenocarcinomas (GCAs)

- 3.1 การรักษาหลักใน Goblet cell adenocarcinomas (GCAs) ที่เป็น locoregional disease (stage I-III) คือการผ่าตัด right hemicolectomy ตามคำแนะนำของ The American Society of Colon and Rectal Surgeons, the North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) และ The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)
- 3.2 การให้เคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด พิจารณาให้ใน stage III โดยให้สูตรยาและขนาดยา แนะนำให้รักษาเช่นเดียวกับมะเร็งไส้ติ่งชนิด appendiceal adenocarcinoma ซึ่งจะใช้ยาเคมีบำบัดแบบมะเร็งลำไส้ใหญ่

3.3 External beam radiation therapy (EBRT) อาจจะมีบทบาท ในผู้ป่วย locally advanced ที่มี high risk of recurrence ได้แก่ T4, tumor perforation หรือมี microscopic residual disease (R1 resection) หลังการผ่าตัดและไม่มี metastatic disease โดยพิจารณาการฉายรังสี 45 Gy ใน 25 ครั้ง

3.4 Metastatic or recurrent disease

- ก. ผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ intraperitoneal spreading เช่น liver metastasis หากสามารถทำผ่าตัดออกได้หมดให้พิจารณาผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งที่กระจายไปออก เช่น liver resection หรือพิจารณาให้การรักษาก่อนกำจัดก้อนมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะนั้นๆ โดยวิธี tumor ablation ด้วย radiofrequency ablation หรือ microwave ablation หรือ cryoablation
- ข. พิจารณาผ่าตัด CRS +/- HIPEC ในผู้ป่วยที่มีเฉพาะ isolated peritoneal metastasis และมี Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) score ต่ำ
- ค. Chemotherapy ใน metastatic or recurrent disease มีหลักการรักษา สูตรยาและขนาดยา เช่นเดียวกับการให้ chemotherapy ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage IV
- ง. Palliative radiotherapy พิจารณาให้เพื่อบรรเทาอาการปวด เลือดออก หรือลำไส้อุดตัน กรณี oligometastases ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัด หรือ radiofrequency ablation ได้ พิจารณาให้รังสีรักษาด้วยเทคนิค stereotactic body radiotherapy (SBRT) ทั้งนี้ oligometastases หมายถึง 1-5 metastatic lesions และทุกตำแหน่งสามารถทำ SBRT ได้

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชุดเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและทวารหนัก ปีงบประมาณ 2566

Protocol 1: Adjuvant Chemotherapy มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะเริ่มต้นหลังการผ่าตัด

ข้อพิจารณา

- 1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคระยะที่ II ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงและระยะที่ III ปัจจัยเสี่ยงสำหรับโรคระยะที่ II ได้แก่ poorly differentiation ที่ไม่ใช่ dMMR/MSI-H, lymphatic/vascular invasion, perineural invasion, bowel obstruction, < 12 lymph nodes examined) หรือ T4, N0, M0; หรือ T3 with localized perforation หรือ close, indeterminate หรือ positive margins
- 1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-1
- 1.3 กรณีเลือก Preoperative neoadjuvant chemotherapy ให้ใช้สูตร CapeOx หรือ FOLFOX

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแรก หลังการผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	11,250-12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600
2	Capecitabine	q 21 days	capecitabine	2,000-2,500 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000-2,500	14	8	224,000-280,000
3	FOLFOX4	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1-2	400	2	12	9,600
			5-fluorouracil	600 mg/m ² /d IV drip in 22 hours day 1-2	600	2	12	14,400
			leucovorin	200 mg/m ² /d IV day 1-2	200	2	12	4,800
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1,020
4	mFOLFOX6	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1	400	1	12	4,800
			5-fluorouracil	2,400 mg/m ² IV drip in 46-48 hours	2,400	1	12	28,800
			leucovorin	400 mg/m ² /d IV day 1	400	1	12	4,800
			Oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1,020
5	CapeOx	q 21 days	Capecitabine	2,000 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000	14	4 or 8	112,000 or 224,000
			Oxaliplatin	130 mg/m ² /d IV day 1	130	1	4 or 8	520 or 1,040

หมายเหตุ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะที่ 3

- ควรพิจารณาเลือกสูตรที่ 3, 4 หรือ 5 ก่อนในกลุ่มผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 75 ปี
- ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง (Grade3-4) ควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่ 1 หรือ 2
- ในกรณีเมื่อใช้สูตรที่ 3, 4 หรือ 5 ให้ติดตามผลข้างเคียง peripheral neuropathy อย่างใกล้ชิด และแนะนำให้หยุดใช้ oxaliplatin เมื่อมี peripheral neuropathy grade 2 ขึ้นไป
- ระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย stage III สามารถพิจารณาให้ยา 3 หรือ 6 เดือน โดย
 - พิจารณาให้ยาสูตรที่ 5 เป็นเวลา 3 เดือน หรือ 4 รอบ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำต่ำ (T1-3 และ N1)
 - ยาสูตรที่ 3-4 ควรพิจารณาให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน หรือ 12 รอบ
 - ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำสูง (T4 หรือ N2) ควรได้รับยาเป็นเวลา 6 เดือน
 - สามารถพิจารณาให้ยา 3-6 เดือน ในผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงสะสมระดับรุนแรง โดยเฉพาะ peripheral neuropathy

Protocol 2: Concurrent chemoradiation มะเร็งลำไส้ตรงระยะแรก ก่อนหรือหลังการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

ข้อพิจารณา

2.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ II (T3-4,N0, M0) และ ระยะที่ III (T1-4, N1-2)

2.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งลำไส้ตรงระยะแรก ร่วมกับรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil / leucovorin x 2 cycles	q 28 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT*	400	4	2	3,200
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT*	20	4	2	160
2	Capecitabine	Daily on radiotherapy days	Capecitabine	1,650 mg/m ² /d PO 5 days/wk + XRT	1,650	28	NA	46,200

* q 28 days นับ day 1 ห่างจาก day 29

Protocol 3 : Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy มะเร็งลำไส้ตรงระยะแรก กรณีผู้ป่วยได้รับการฉายรังสี

ข้อพิจารณา

- 3.1 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1
- 3.2 ระยะเวลาให้ยาเคมีบำบัดรวมช่วงเวลาที่ได้รับรังสีรักษาประมาณ 6 เดือน
- 3.3 กรณีที่ผู้ป่วยได้ preoperative CCRT แล้วได้รับการผ่าตัด
 - 3.3.1 ถ้าผลทางพยาธิวิทยาเป็นระยะที่ 2 (pN0) ให้พิจารณา adjuvant chemotherapy เป็นสูตรที่ 1 หรือ 2
 - 3.3.2 ถ้าผลทางพยาธิวิทยาเป็นระยะที่ 3 (pN1 หรือ pN2) ให้พิจารณา adjuvant chemotherapy สูตรที่ 3, 4 หรือ 5
- 3.4 กรณีเป็นการรักษาหลังผ่าตัดทั้งหมด ให้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยสูตรที่ 1 ให้ 2 รอบ, สูตรที่ 2 และสูตรที่ 5 ให้ 3 รอบ 3.5 ในกรณีที่ให้ Total Neoadjuvant therapy และนำไปให้เคมีบำบัดสูตร 3-5 เท่านั้น

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV day 1-5	400	5	4	8,000
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	4	400
2	Capecitabine	q 21 days	capecitabine	2,000-2,500 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000-2,500	14	6	168,000-210,000
3	FOLFOX4	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1-2	400	2	8	6,400
			5-fluorouracil	600 mg/m ² /d IV drip in 22 hours day 1-2	600	2	8	9,600
			leucovorin	200 mg/m ² /d IV day 1-2	200	2	8	3,200
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	8	680
4	mFOLFOX6	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1	400	1	8	3,200
			5-fluorouracil	2,400 mg/m ² IV drip in 46-48 hours	2,400	1	8	19,200
			leucovorin	400 mg/m ² /d IV day 1	400	1	8	3,200
			Oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	8	680
5	CapeOx	q 21 days	Capecitabine	2,000 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000	14	6	168,000
			Oxaliplatin	130 mg/m ² /d IV day 1	130	1	6	780

*ให้ติดตามผลข้างเคียง peripheral neuropathy อย่างใกล้ชิด และแนะนำให้หยุดใช้ oxaliplatin เมื่อมี peripheral neuropathy Grade3-4

Protocol 4: Chemotherapy มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ IV

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ IV หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

- 4.1 ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3-8 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0 หรือ 1
- 4.2 สำหรับรายที่มี performance status 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ 1 หรือ 2 โดยสามารถพิจารณายาสูตรที่ 3-6 ในบางราย
- 4.3 หากใช้ยาสูตรที่ 3, 4 หรือ 5 เป็นยาขนานแรก สามารถพิจารณายาสูตรที่ 6 หรือ 7 เป็นยาขนานที่ 2 หรือในทางกลับกัน
- 4.4 ยาสูตรที่ 8 แนะนำให้ใช้กรณี Potentially resectable liver or lung metastases เท่านั้น
- 4.5 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3-8 ในผู้ป่วยที่มีโอกาสได้รับการผ่าตัดมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอด หรือตับ โดยหากเลือกใช้สูตร FOLFOXIRI ให้ใช้ก่อนผ่าตัดได้ไม่เกิน 3 เดือน (6 cycles)
- 4.6 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยคุณผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 6 เดือน
- 4.7 ถ้าได้ adjuvant oxaliplatin based chemotherapy และโรคกำเริบ ระหว่างให้ adjuvant หรือในเวลาไม่เกิน 6 เดือน หลัง adjuvant ครบ ห้ามใช้สูตรที่มี oxaliplatin ซ้ำ
- 4.8 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ IV หรือมีโรคกำเริบ สามารถใช้ยาเคมีบำบัด oxaliplatin based ได้เพียง 1 สูตร และ FOLFIRI ได้เพียง 1 สูตร ตลอดการรักษาต่อผู้ป่วย 1 ราย (ในกรณีได้ FOLFOXIRI หรือ triplet regimen มาไม่เกิน 6 ครั้งและไม่มีโรคกำเริบแต่ผ่าตัดไม่ได้ แล้วลดยาเป็น oxaliplatin based หรือ irinotecan based สามารถใช้สลับ regimen ได้อีก 1 ครั้ง)
- 4.9 กรณีระยะที่ 4 ที่ได้รับการผ่าตัดหมดทั้งมะเร็งที่ลำไส้ใหญ่ และตำแหน่งที่โรคกระจายไป สามารถพิจารณาให้สูตรที่ 1, 2, 3, 4 หรือ 5 เป็นการรักษาเสริม รวมระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน

ขนาดและสูตรของยาเคมีบำบัดสูตรแรกสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil/ leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	11,250-12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
2	Capecitabine	q 21 days	Capecitabine	2,000-2,500 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000-2,500	14	8	224,000-280,000
3	FOLFOX4	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1-2	400	2	12	9,600
			5-fluorouracil	600 mg/m ² /d IV drip in 22 hours day 1-2	600	2	12	14,400
			leucovorin	200 mg/m ² /d IV day 1-2	200	2	12	4,800
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1,020
4	mFOLFOX6	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1	400	1	12	4,800
			5-fluorouracil	2,400 mg/m ² IV drip in 46-48 hours	2,400	1	12	28,800
			leucovorin	400 mg/m ² /d IV day 1	400	1	12	4,800
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1,020
5	CapeOx	q 21 days	Capecitabine	2,000 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000	14	8	224,000
			Oxaliplatin	130 mg/m ² /d IV day 1	130	1	8	1,040
6	FOLFIRI	q 14 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV bolus day 1-2	400	2	12	9,600
			5-fluorouracil	600 mg/m ² /d IV drip in 22 hours day 1-2	600	2	12	14,400
			leucovorin	200 mg/m ² /d IV day 1-2	200	2	12	4,800
			irinotecan	180 mg/m ² /d IV day 1	180	1	12	2,160
7	FOLFOXIRI	q 14 days	5-fluorouracil	2,400 mg/m ² IV drip in 46-48 hours	2,400	1	12	28,800
			leucovorin	400 mg/m ² /d IV day 1	400	1	12	4,800
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	4-6	1,020
			irinotecan	165 mg/m ² /d IV day 1	180	1	4-6	2,160

Protocol 5: Chemoradiotherapy มะเร็งทวารหนักระยะ locoregional ร่วมกับรังสีรักษา

ข้อพิจารณา

- 5.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ I, II (T1-3,N0,M0) และ ระยะที่ III (T1-4, N1, M0)
- 5.2 ให้ใช้ในรายที่โรคเป็นบริเวณ Perianal ที่ได้รับการผ่าตัดแบบ local excision และพบมี Inadequate margin
- 5.3 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งทวารหนักระยะ locoregional ร่วมกับรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Mitomycin / 5-fluorouracil	q 28 days	Mitomycin	10 mg/m ² /d IV day 1, 29 of RT	10	1	2	20
		q 28 days	5-fluorouracil	1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT*	1,000	4	2	8,000

* q 28 days นับ day 1 ห่างจาก day 29

Protocol 6: Palliative Chemotherapy (First line drug) มะเร็งทวารหนักระยะ V

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด**สูตรแรก**ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ IV หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

- 6.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0 หรือ 1
- 6.2 สำหรับรายที่มี performance status 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นรายๆ ไป
- 6.3 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยา ร่วมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 6 เดือน

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสูตรแรกสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin / 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin	75 mg/m ² /d IV day 1	75	1	6	450
			5-fluorouracil	1000 mg/m ² /d CIV day 1-4	1000	4	6	24,000

Protocol 7. สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ระหว่างการทำ HIPEC มะเร็งไส้ติ่ง

ลำดับที่	สูตร	ขนาดและวิธีใช้	จำนวนที่ใช้รวม
1	Mitomycin-C	40 mg total dose	40 mg total dose

Protocol 8: Adjuvant Chemotherapy มะเร็งไส้ติ่ง

ข้อพิจารณา

- 8.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ III
- 8.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-1
- 8.3 ควรพิจารณาเลือกสูตรที่ 3, 4 หรือ 5 ก่อน ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง (Grade 3-5) ควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่ 1 หรือ 2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในมะเร็งไส้ติ่งระยะแรก หลังการผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	11,250-12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

Protocol 9 : Chemotherapy มะเร็งไส้ติ่งระยะที่ 4

ข้อพิจารณา

- 9.1 ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3-8 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0 หรือ 1
- 9.2 สำหรับรายที่มี performance status 2 ให้พิจารณารักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่ 1 หรือ 2 โดยสามารถพิจารณาสูตรที่ 3-6 ในบางราย
- 9.3 หากใช้ยาสูตรที่ 3, 4 หรือ 5 เป็นยาขนานแรก สามารถพิจารณาสูตรที่ 6 หรือ 7 เป็นยาขนานที่ 2 หรือในทางกลับกัน
- 9.4 ยาสูตรที่ 8 แนะนำให้ใช้กรณี Potentially resectable liver or lung metastases เท่านั้น
- 9.5 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ 3-8 ในผู้ป่วยที่มีโอกาสได้รับการผ่าตัดมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอด หรือตับ โดยหากเลือกใช้สูตร FOLFOXIRI ให้ใช้ก่อนผ่าตัดได้ไม่เกิน 3 เดือน (6 cycles)
- 9.6 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่ และให้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 6 เดือน
- 9.7 ถ้าได้ adjuvant oxaliplatin based chemotherapy และโรคกำเริบ ระหว่างให้ adjuvant หรือในเวลาไม่เกิน 6 เดือน หลัง adjuvant ครบ ห้ามใช้สูตรที่มี oxaliplatin ซ้ำ
- 9.8 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งไส้ติ่งระยะ IV หรือมีโรคกำเริบ สามารถใช้ยาเคมีบำบัด oxaliplatin based ได้เพียง 1 สูตร และ FOLFIRI ได้เพียง 1 สูตร ตลอดการรักษาต่อผู้ป่วย 1 ราย (ในกรณีได้ FOLFOXIRI หรือ triplet regimen มาไม่เกิน 6 ครั้งและไม่มีโรคกำเริบแต่ผ่าตัดไม่ได้ แล้วลดยาเป็น oxaliplatin based หรือ irinotecan based สามารถใช้สลับ regim ได้อีก 1 ครั้ง)
- 9.9 กรณีระยะที่ 4 ที่ได้รับการผ่าตัดหมดทั้งมะเร็งที่ไส้ติ่ง และตำแหน่งที่โรคกระจายไป สามารถพิจารณาให้สูตรที่ 1, 2, 3, 4 หรือ 5 เป็นการรักษาเสริม รวมระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสูตรแรกสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งไส้ติ่งระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil/ leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	375-425 mg/m ² /d IV day 1-5	375-425	5	6	11,250-12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

บทที่

8

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีความเจริญก้าวหน้าอย่างรวดเร็วทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงมอบหมายการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma)

ก่อนการรักษาทุกวิธีควรประเมินภาวะทุพโภชนาการและให้โภชนบำบัดที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

1. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะที่ I -IVA (T1b-T4a)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะ T1b-T4a, N0-3, M0, Non cervical esophagus ในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์
ทนต่อการรักษาโดยการผ่าตัดได้

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. การรักษาด้วยการผ่าตัด Esophagectomy (ชนิดคำแนะนำระดับ 1) ในรายที่โรคอยู่ในระยะที่ I (T1b-T2,N0)

: ในกรณี Esophagectomy แบบ Transthoracic หากมี R1, R2 resection ECOG Performance status 0-2 ให้ postoperative concurrent chemoradiation โดยใช้สูตรตาม Protocol 1 หาก ECOG Performance status >2 ใช้การรักษาแบบประคับประคอง (Best supportive care)

2. **Preoperative concurrent chemoradiation** ในรายที่โรคอยู่ในระยะที่ II-III (T3-T4aN0M0, T1-4aN1-3M0) ใช้สูตรตาม Protocol 1 ร่วมกับ Radiation 45 -50.4 Gy
 - 2.1 กรณี complete response แนะนำให้ทำ esophagectomy หากไม่ผ่าตัด อาจพิจารณา observe
 - 2.2 กรณี partial response or stable disease แนะนำให้ทำ esophagectomy
 - 2.3 กรณี progressive disease หรือ residual disease ที่ผ่าตัดไม่ได้พิจารณาให้ palliative chemotherapy หรือรักษาประคับประคอง

2. มะเร็งหลอดอาหารระยะต้น ที่ผ่าตัดไม่ได้

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะ ดังนี้

- 2.1 T4b lesion
- 2.2 Unresectable N3
- 2.3 Cervical esophageal tumor (ที่ไม่ใช่ T1aN0M0)
- 2.4 ในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ที่จะรับการผ่าตัดหรือปฏิเสธการผ่าตัด

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ECOG Performance status 0-2
 - ใช้ definitive concurrent chemoradiation สูตรตาม Protocol 2 ร่วมกับ Radiation (50 - 50.4 Gy)
 - Definitive radiation (50-70 Gy) แต่เพียงอย่างเดียว ในกรณีที่ไม่สามารถรับ Chemotherapy ได้
2. ECOG Performance status >2 รักษาแบบประคับประคอง

3. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะ 4 (Any T Any N M1)

ได้แก่ ผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย ระยะที่ 4 (Any T, Any N, M1)

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. กรณีในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์ ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemotherapy (Protocol 3.1) ร่วมกับการรักษาประคับประคอง หรือ การรักษาประคับประคองเท่านั้นในรายที่ไม่สามารถหรือไม่ต้องการรับ Chemotherapy
2. กรณีในรายที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ECOG Performance status > 2 ให้การรักษาประคับประคองร่วมกับ Radiation
3. สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทา ความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลาง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย ภาวะพยาธิโรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy ก็ได้โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีในกรณีต่อไปนี้

- 3.1 Palliative radiotherapy สำหรับ unresectable primary tumor
- 3.2 Palliative radiotherapy สำหรับ distant metastatic sites เช่น bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue และอื่นๆ

ข้อบ่งชี้การผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma (SCC)

มะเร็งหลอดอาหารชนิด SCC ระยะที่ 0-3

1. มะเร็งหลอดอาหารบริเวณคอ (cervical esophagus)
 - 1.1 ให้รักษาด้วยวิธี definitive concurrent chemoradiation
 - 1.2 อาจพิจารณารักษาด้วยการตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopic treatment) ในผู้ป่วยที่มีระยะ Tis/1aN0
2. มะเร็งหลอดอาหารบริเวณทรวงอกและช่องท้อง (thoracic/abdominal esophagus) ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ T1-2N0 พิจารณารักษาด้วยการผ่าตัด หากผู้ป่วยแข็งแรงดี และสามารถผ่าตัดได้ R0 resection
 - 2.1 อาจพิจารณารักษาด้วยการตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopic treatment) ในผู้ป่วยที่มีระยะ Tis/1aN0
 - 2.2 การรักษาด้วยการผ่าตัด esophagectomy พิจารณาในกรณีที่ผ่าตัดแล้วได้ R0 resection สามารถทำการผ่าตัดได้ทั้ง open และ minimally invasive surgery โดยวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสม มีดังต่อไปนี้
 - 2.2.1 การผ่าตัดหลอดอาหารทางช่องอก (Transthoracic esophagectomy)
 - 2.2.2 การผ่าตัดหลอดอาหารทางช่องท้อง (Transhiatal esophagectomy)
3. มะเร็งหลอดอาหารบริเวณทรวงอกและช่องท้องในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ locally advanced (T3-T4a หรือ N+) พิจารณาเลือกวิธีการรักษาดังต่อไปนี้
 - 3.1 Preoperative concurrent chemoradiation
 - 3.1.1 พิจารณาในผู้ป่วยที่แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัวรุนแรง เช่น ตับแข็ง เส้นเลือดหัวใจตีบ ถูกลมโป่งพอง
 - 3.1.2 กรณี progressive disease หรือ residual disease หากผ่าตัดไม่ได้พิจารณาให้ palliative systemic therapy หรือ palliative radiation หรือรักษาแบบประคับประคอง
 - 3.2 Definitive concurrent chemoradiation
 - 3.2.1 เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ร่างกายไม่แข็งแรง อายุมาก หรือ ปฏิเสธผ่าตัด
 - 3.2.2 กรณี complete response แนะนำให้ surveillance หาก surveillance แล้วพบว่า มี recurrent disease หากพิจารณาแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้ R0 resection ควรผ่าตัด salvage esophagectomy
 - 3.2.3 กรณี partial response /residual disease หากสามารถผ่าตัดได้ R0 resection ควรผ่าตัด salvage esophagectomy

- 3.2.4 พิจารณาทำ CT scan ก่อนทำการผ่าตัด salvage esophagectomy
- 3.2.5 อาจพิจารณาทำ PET scan เพิ่มเติม หากสามารถทำได้ โดยมีข้อบ่งชี้ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Definitive chemoradiation และมี residual disease หรือ recurrent disease และ ผล CT scan พบว่าโรคมะเร็งอยู่ในระยะที่สามารถผ่าตัดได้ (resectable)
- 3.2.6 กรณี progressive disease หรือ residual disease หรือ recurrent disease ที่ผ่าตัดไม่ได้ พิจารณาให้ palliative systemic therapy และ/หรือ radiation หรือรักษาประคับประคอง
- 3.3 การรักษาด้วยการผ่าตัด esophagectomy ดังรายละเอียดในข้อ 2.2
 - 3.3.1 ในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้ R0 resection และ ผู้ป่วยแข็งแรงดี หรือผู้ป่วยปฏิเสธ chemoradiation
4. กรณีผู้ป่วย ECOG performance > 2 ให้รักษาด้วยการประคับประคอง

มะเร็งหลอดอาหารชนิด SCC ระยะที่ 4a

1. Definitive concurrent chemoradiation
 - 1.1 กรณี complete response แนะนำให้ surveillance หาก surveillance แล้วพบว่ามี recurrent disease หากพิจารณาแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้ R0 resection ควรผ่าตัด salvage esophagectomy
 - 1.2 กรณี partial response or residual disease หากสามารถผ่าตัดได้ R0 resection ควรผ่าตัด salvage esophagectomy
 - 1.3 พิจารณาทำ CT scan ก่อนทำการผ่าตัด salvage esophagectomy
 - 1.4 อาจพิจารณาทำ PET scan เพิ่มเติม หากสามารถทำได้ โดยมีข้อบ่งชี้ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Definitive chemoradiation และมี residual disease หรือ recurrent disease และ ผล CT scan พบว่าโรคมะเร็งอยู่ในระยะที่สามารถผ่าตัดได้ (resectable)
 - 1.5 กรณี progressive disease หรือ residual disease หรือ recurrent disease ที่ผ่าตัดไม่ได้ พิจารณาให้ palliative systemic therapy และ/หรือ radiation หรือรักษาประคับประคอง
2. ECOG Performance status >2 รักษาแบบประคับประคอง

มะเร็งหลอดอาหารชนิด SCC ระยะที่ 4b

1. ECOG Performance status 0-2 พิจารณาให้ palliative systemic therapy และ/หรือ radiation หรือรักษาประคับประคอง
2. ECOG Performance status >2 รักษาแบบประคับประคอง

ข้อบ่งชี้ในการใส่ขดลวดถ่างขยายหลอดอาหาร (esophageal stent)

- ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารตำแหน่ง middle thoracic esophagus ที่ได้รับ chemoradiation มาแล้วและยังมีปัญหาการกลืนลำบากจาก residual disease และ/หรือ recurrent disease ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
- ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด SCC ระยะที่ 4b ที่ตำแหน่งเนื้องอกอยู่บริเวณ middle thoracic esophagus โดยที่ ECOG > 2 หรือไม่มีแผนที่จะรักษาด้วย chemoradiation
- ผู้ป่วยที่มีทางเชื่อมต่อระหว่างหลอดลมและหลอดอาหาร (tracheoesophageal fistula) หรือการแตกทะลุของเนื้องอกหลอดอาหาร (perforated esophageal cancer)

ข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีในมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma

1. เป็นการรักษาสเสริม (adjuvant radiation therapy) ในกรณีดังต่อไปนี้
 - a. การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (preoperative chemoradiation) ควรปรึกษาในที่ประชุมสหสาขา และแนะนำให้ทำกรณีก่อนมะเร็งหลอดอาหารในช่องอก (thoracic esophageal cancer) ระยะ cT1b-cT2, N+ ,หรือ cT3-T4a และ N0-3, M0 ที่ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายแข็งแรงและมีแนวโน้มว่าจะผ่าตัดได้ (medically fit, potentially resectable) โดยให้ปริมาณรังสี 41.4-50.4 เกรย์ (1.8-2 เกรย์/ครั้ง, สัปดาห์ละ 5 ครั้ง) การเลือกปริมาณรังสีขึ้นกับยาเคมีบำบัดที่จะให้ร่วมกับฉายรังสี อาจพิจารณาให้รังสีปริมาณสูง 60-66 เกรย์ในมะเร็งหลอดอาหารที่ก้ำกึ่งว่าจะไม่สามารถผ่าตัดได้ (marginally unresectable) โดยข้อมูลการให้รังสีปริมาณสูงส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารในภูมิภาคเอเชีย[1-5]
 - b. การให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด (postoperative chemoradiation) ในกรณีดังต่อไปนี้
 - i. กรณีที่เหลือมะเร็งเล็กน้อย (microscopic residual cancer) หรือ R1 resection
 - ii. กรณีที่เหลือมะเร็งขนาดใหญ่ (macroscopic residual cancer) หรือ R2 resection
2. เป็นการรักษาหลัก (definitive chemoradiation) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
 - iii. T4b lesion
 - iv. ก้อนมะเร็งที่หลอดอาหารบริเวณคอ
 - v. ผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอที่จะรับการผ่าตัด

ให้รังสีรักษาควบคู่กับยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสี 50-50.4 เกรย์ (1.8-2 เกรย์/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์ ใน 5 สัปดาห์) อาจพิจารณาให้รังสีปริมาณสูง 60-66 เกรย์ในมะเร็งหลอดอาหารส่วนคอ หรือกรณีที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้

กรณีก่อนมะเร็งระยะ T4b แนะนำให้ทำ bronchoscope เพื่อยืนยันการลุกลามและเพื่อประเมินภาวะ fistula อาจจำเป็นต้องใส่ esophageal หรือ tracheal stent เพื่อป้องกันการสำลักอาหารเข้าไปในปอด และควรระมัดระวังการใช้รังสีปริมาณสูง เพราะอาจทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด fistula^[6] อาจให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการฉายรังสีเพื่อลดโอกาสเกิด fistula^[7]

3. การฉายรังสีอย่างเดียวเป็นการรักษาหลัก (definitive radiation) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และไม่สามารถทนต่อการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี ให้รังสีรักษาควบคู่กับยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสี 50-50.4 เกรย์ (1.8-2 เกรย์/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์ ใน 5 สัปดาห์) อาจพิจารณาให้รังสีปริมาณสูง 60-66 เกรย์ในมะเร็งหลอดอาหารส่วนคอ หรือกรณีที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้

4. เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation) ในกรณีที่มีมะเร็งทำให้เกิดอาการเฉพาะที่ เช่น มีเลือดออก มีภาวะอุดตัน การกดทับอวัยวะ เส้นประสาท หรือหลอดเลือด หรือมีอาการปวด เป็นต้น หรือใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาด้วยรังสีเคมีบำบัดเนื่องจากสภาพร่างกายไม่เอื้ออำนวย (ECOG >2) ปริมาณรังสีที่สามารถเลือกใช้ 20-40 เกรย์ใน 1-4 สัปดาห์ โดยต้องคำนึงถึงสภาพร่างกายผู้ป่วย ผลข้างเคียงของการรักษา การพยากรณ์โรคและความสะดวกในการเดินทางของผู้ป่วย
5. เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation) ในกรณีที่มีมะเร็งมีการกระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ (distant metastasis) เช่น สมอง กระดูก ปอด เป็นต้น ปริมาณรังสีหลากหลายตามแต่ตำแหน่ง สภาพผู้ป่วยและสถาบัน เช่น 30 เกรย์ใน 10 ครั้ง, 20 เกรย์ใน 5 ครั้ง หรือ 8 เกรย์ใน 1 ครั้ง เป็นต้น

เทคนิคในการฉายรังสีในมะเร็งหลอดอาหาร

ในกรณีที่เป็นการรักษาให้หายขาด (definitive radiation therapy) จะใช้เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation) โดยการวางแผนการรักษาด้วย CT simulation ซึ่งควรพิจารณาใช้เทคนิค การฉายรังสี 3 มิติ (3 dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT) เป็นอย่างน้อย และอาจพิจารณาใช้เทคนิคที่ก้าวหน้าอื่นๆ เช่น intensity modulate radiation therapy (IMRT) หรือ volumetric arc therapy (VMAT) ในกรณีที่ต้องการจะลดปริมาณรังสีที่กระทบต่ออวัยวะข้างเคียง ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ไต ลำไส้เล็ก เป็นต้น

ในกรณีเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation therapy) จะใช้เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก โดยอาจพิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 มิติ (2 dimension radiation therapy) หรือเทคนิค 3 มิติ หรือเทคนิคอื่น เช่น การใส่แร่ระยะใกล้ (brachytherapy) ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

1. Chang CL, Tsai HC, Lin WC, Chang JH, Hsu HL, Chow JM, et al. Dose escalation intensity-modulated radiotherapy-based concurrent chemoradiotherapy is effective for advanced-stage thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;125:73-9.
2. Chen Y, Zhu HP, Wang T, Sun CJ, Ge XL, Min LF, et al. What is the optimal radiation dose for non-operable esophageal cancer? Dissecting the evidence in a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:89095-107.
3. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell À, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;48:939-48.
4. Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, et al. Treatment and clinical outcome of clinical T4 esophageal cancer: A systematic review. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3:169-80.

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma

1. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะที่ I –IVA(T1-T4a) ให้การรักษาแบบมะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma)
2. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะที่ III-IVA ที่ผ่าตัดไม่ได้ ให้การรักษาแบบมะเร็งหลอดอาหาร (Squamous cell carcinoma)
3. มะเร็งหลอดอาหาร ระยะ 4 (Any T Any N M1)

การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. กรณีในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์ ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemotherapy (Protocol 3.2) ร่วมกับการรักษาประคับประคอง หรือ การรักษาประคับประคองเท่านั้นในรายที่ไม่สามารถหรือไม่ต้องการรับ Chemotherapy
2. กรณีในรายที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ECOG Performance status > 2 ให้การรักษาประคับประคองร่วมกับ Radiation
3. กรณีที่โรครื้อต่อยาสูตรแรก แต่ผู้ป่วยยังมีร่างกายแข็งแรง (ECOG 0-2) อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดขนานที่ 2 ได้แก่ Paclitaxel
4. สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทา ความปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นอวัยวะที่เป็นท่อกลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย ทั้งนี้แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ External beam radiotherapy หรือ Brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีในกรณีต่อไปนี้
 - 4.1 Palliative radiotherapy สำหรับ unresectable primary tumor
 - 4.2 Palliative radiotherapy สำหรับ distant metastatic sites เช่น bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue และอื่น ๆ

ข้อบ่งชี้การผ่าตัดมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma

มะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma ระยะที่ 0-4a

1. พิจารณาการรักษาด้วยการตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopic treatment) ในผู้ป่วยที่มีระยะ Tis/1aN0
2. พิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด ในกรณีที่สามารถผ่าตัดแล้วได้ R0 resection และ ผู้ป่วยแข็งแรงดีสามารถทำการผ่าตัดได้ทั้ง open และ minimally invasive surgery โดยวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมสำหรับมะเร็งบริเวณ EGJ มีดังต่อไปนี้
 - 2.1. การผ่าตัดหลอดอาหารทางช่องอก (Transthoracic esophagectomy)
 - 2.2. การผ่าตัดหลอดอาหารทางช่องท้อง (Transhiatal esophagectomy)
 - 2.3. การผ่าตัดกระเพาะอาหารทั้งหมดและหลอดอาหารส่วนปลาย (Extended gastrectomy)
3. อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย pre/perioperative chemotherapy ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ T2-4b หรือ N+

4. อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย preoperative concurrent chemoradiation ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ T2-4b หรือ N+
5. อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย definitive chemoradiation ในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด
6. กรณีผู้ป่วย ECOG performance > 2 ให้รักษาด้วยการประคับประคอง

มะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma ระยะที่ 4b (Any T Any N M1)

1. ECOG Performance status 0-2 พิจารณาให้ palliative systemic therapy และ/หรือ radiation หรือรักษาประคับประคอง
2. ECOG Performance status >2 รักษาแบบประคับประคอง

ข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีในมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma

1. เป็นการรักษาเสริม (adjuvant radiation therapy) ในกรณีดังต่อไปนี้
 - a. การให้รังสีเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (preoperative chemoradiation) ควรปรึกษาในที่ประชุมสหสาขา และแนะนำให้ทำกรณีก้อนมะเร็งหลอดอาหารในช่องอก (thoracic esophageal cancer) ระยะ cT1b-cT2, N+ ,หรือ cT3-T4a และ N0-3, M0 ที่ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายแข็งแรงและมีแนวโน้มว่าจะผ่าตัดได้ (medically fit, potentially resectable) โดยให้ปริมาณรังสี 41.4-50.4 เกรย์ (1.8-2 เกรย์/ครั้ง, สัปดาห์ละ 5 ครั้ง)
 - b. การให้รังสีเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด (postoperative chemoradiation) ให้ปริมาณรังสี 45 -50.4 เกรย์ (1.8-2 เกรย์/ครั้ง, สัปดาห์ละ 5 ครั้ง) ในกรณีดังต่อไปนี้
 - i. กรณีผู้ป่วยไม่ได้รับ preoperative chemoradiation และ ได้ R0 resection แต่ผลทางพยาธิวิทยาเป็น pT2-T4a หรือ pN+
 - ii. กรณีที่เหลือมะเร็งเล็กน้อย (microscopic residual cancer) หรือ R1 resection
 - iii. กรณีที่เหลือมะเร็งขนาดใหญ่ (macroscopic residual cancer) หรือ R2 resection
2. เป็นการรักษาลูก (definitive chemoradiation) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้
 - iv. T4b lesion
 - v. ผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอที่จะรับการผ่าตัด

ให้รังสีรักษาควบคู่กับยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสี 50-50.4 เกรย์ (1.8-2เกรย์/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์ ใน 5 สัปดาห์)
3. การฉายรังสีอย่างเดียวเป็นการรักษาลูก (definitive radiation) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และไม่สามารถทนต่อการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี ให้รังสีรักษาควบคู่กับยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสี 50-50.4 เกรย์ (1.8-2เกรย์/ครั้ง, 5 ครั้ง/สัปดาห์ ใน 5 สัปดาห์) อาจพิจารณาให้รังสีปริมาณสูง 60-66 เกรย์ในมะเร็งหลอดอาหารส่วนคอ หรือกรณีที่ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้
4. เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation) ในกรณีที่มะเร็งทำให้เกิดอาการเฉพาะที่ เช่น มีเลือดออก มีภาวะอุดตัน การกดทับอวัยวะ เส้นประสาท หรือหลอดเลือด หรือมีอาการปวดเป็นต้น หรือใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาด้วยรังสีเคมีบำบัดเนื่องจากสภาพร่างกายไม่เอื้ออำนวย (ECOG >2) ปริมาณรังสีที่สามารถเลือกใช้ 20-40 เกรย์ใน 1-4 สัปดาห์ โดยต้องคำนึง

ถึงสภาพร่างกายผู้ป่วย ผลข้างเคียงของการรักษา การพยากรณ์โรคและความสะดวกในการเดินทางของผู้ป่วย

5. เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation) ในกรณีที่มะเร็งมีการกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ (distant metastasis) เช่น สมอง กระดูก ปอด เป็นต้น ปริมาณรังสีหลากหลายตามแต่ตำแหน่ง สภาพผู้ป่วยและสถาบัน เช่น 30 เกรย์ใน 10 ครั้ง, 20 เกรย์ใน 5 ครั้ง หรือ 8 เกรย์ใน 1 ครั้ง เป็นต้น

เทคนิคในการฉายรังสีในมะเร็งหลอดอาหาร

ในกรณีที่เป็นการรักษาให้หายขาด (definitive radiation therapy) จะใช้เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation) โดยการวางแผนการรักษาด้วย CT simulation ซึ่งควรพิจารณาใช้เทคนิค การฉายรังสี 3 มิติ (3 dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT) เป็นอย่างน้อย และอาจพิจารณาใช้เทคนิคที่ก้าวหน้าอื่นๆ เช่น intensity modulate radiation therapy (IMRT) หรือ volumetric arc therapy (VMAT) ในกรณีที่ต้องการจะลดปริมาณรังสีที่กระทบต่ออวัยวะข้างเคียง ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ไต ลำไส้เล็ก เป็นต้น

ในกรณีเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation therapy) จะใช้เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก โดยอาจพิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 มิติ (2 dimension radiation therapy) หรือเทคนิค 3 มิติ หรือเทคนิคอื่น เช่น การใส่แร่ระยะใกล้ (brachytherapy) ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

1. Chang CL, Tsai HC, Lin WC, Chang JH, Hsu HL, Chow JM, et al. Dose escalation intensity-modulated radiotherapy-based concurrent chemoradiotherapy is effective for advanced-stage thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;125:73-9.
2. Chen Y, Zhu HP, Wang T, Sun CJ, Ge XL, Min LF, et al. What is the optimal radiation dose for non-operable esophageal cancer? Dissecting the evidence in a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:89095-107.
3. Sun X, Wang L, Wang Y, Kang J, Jiang W, Men Y, et al. High vs. Low Radiation Dose of Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma With Modern Radiotherapy Techniques: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020;10:1222.
4. Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2019;14:178.
5. Xiao L, Czito BG, Pang Q, Hui Z, Jing S, Shan B, et al. Do Higher Radiation Doses with Concurrent Chemotherapy in the Definitive Treatment of Esophageal Cancer Improve Outcomes? A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Cancer* 2020;11:4605-13.

6. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell A, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2016;48:939-48.
7. Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, et al. Treatment and clinical outcome of clinical T4 esophageal cancer: A systematic review. Ann Gastroenterol Surg 2019;3:169-80.

การให้โภชนบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร

1. ผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารทุกรายควรได้รับการประเมินภาวะโภชนาการและให้โภชนบำบัดก่อนเริ่มทำการรักษามะเร็งหลอดอาหาร
2. ข้อบ่งชี้ของการให้โภชนบำบัด คือ ภาวะทุพโภชนาการระดับ NT-4 ตาม คำแนะนำการดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่นอนโรงพยาบาล พ.ศ. 2561 ของสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
3. สำหรับชนิดของอาหารที่ใช้โภชนบำบัด แนะนำให้ใช้วิธีการปรับเปลี่ยนปริมาณและสัดส่วนของอาหารที่ผู้ป่วยบริโภค หากยังไม่สามารถบรรลุเป้าหมายการรักษาที่ต้องการ ให้พิจารณาเริ่มอาหารทางการแพทย์ ภายใต้การดูแลของนักโภชนาการ และตรวจติดตามเพื่อประเมินภาวะโภชนาการอย่างสม่ำเสมอ
4. หากผู้ป่วยไม่สามารถกินอาหารทางปากได้เพียงพอในการรักษาภาวะโภชนาการให้อยู่ในระดับปกติ แนะนำให้ใส่สายให้อาหารชนิดต่างๆ ได้แก่
 - สายให้อาหารทางจมูก (nasogastric tube)
 - สายให้อาหารทางลำไส้เล็ก (feeding jejunostomy)
 - สายให้อาหารทางกระเพาะอาหาร (feeding gastrostomy)

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร ปี 2566

Protocol 1. การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารร่วมกับรังสีรักษา (concurrent chemoradiation)

ข้อพิจารณา

- 1.1.1 ให้ในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ I (T1-2, N0) ที่หลังผ่าตัดได้ R1, R2 resection
- 1.1.2 ให้ก่อนการผ่าตัดในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ II-III (T3-T4aN0M0, T1-4aN1-3M0)
- 1.1.3 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารร่วมกับรังสีรักษา

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Cisplatin*	75 mg/m ² /d IV day 1,29 of RT	75	1	2	150
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1,000	4	2	6,000-8,000
2	Carboplatin /5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Carboplatin	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	2	1,500 mg
			5-fluorouracil	750-1000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1,000	4	2	6,000-8,000
3	Paclitaxel/Carboplatin x 5 cycles	q 7 days	Paclitaxel	50 mg/m ² day 1,8,15, 22, 29 of RT	50	1	5	250
			Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min day 1,8,15, 22, 29 of RT	Maximum total dose ≤ 300	1	5	1,500

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

Protocol 2 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารร่วมกับรังสีรักษาในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ (Definitive concurrent chemoradiation)

ข้อพิจารณา

- 2.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะ T4b, unresectable N3, cervical esophageal tumor (ที่ไม่ใช่ T1aN0M0)
- 2.2 ในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ที่จะรับการผ่าตัดหรือปฏิเสธการผ่าตัด
- 2.3 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารร่วมกับรังสีรักษาในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil x 4 cycles	q 28 days	Cisplatin*	C1-2: 75 mg/m ² /d IV day 1,29 of RT	75	1	2	150
				C3-4: 75 mg/m ² /d IV day 1	75	1	2	150
		q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1,000	4	2	6,000-8,000
				C3-4: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	2	6,000-8,000
2	Carboplatin/ 5-fluorouracil x 2 cycles	q 28 days	Carboplatin	C1-2: AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤750	1	2	1,500
				C3-4: AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤750	1	2	1,500
		q 28 days	5-fluorouracil	C1-2: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4, 29-32 of RT**	750-1,000	4	2	6,000-8,000
				C3-4: 750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	2	6,000-8,000
3	Paclitaxel/ Carboplatin x 5 cycles	q 7 days	Paclitaxel	50 mg/m ² day 1,8,15, 22, 29	50	1	5	250
			Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min day 1,8,15, 22, 29	Maximum total dose ≤ 300	1	5	1,500

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

Protocol 3.1 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Squamous cell carcinoma ระยะ IV (Any T, Any N, M1) หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

3.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะแพร่กระจายชนิด Squamous cell carcinoma

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin*	75-80 mg/m ² /d IV day 1	75-80	1	6	450-480
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	18,000-24,000
2	Carboplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Carboplatin	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	18,000-24,000

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

Protocol 3.2 การให้ยาเคมีบำบัดโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด Adenocarcinoma ระยะ IV (Any T, Any N, M1) หรือมีโรคกำเริบ

ข้อพิจารณา

3.2.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0-2

3.2.2 สูตรที่ 3 และ 4 ให้เป็นยาเคมีบำบัดขนาดที่ 2 หลังจากโรคติดต่อยาวนานแรก

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารระยะแพร่กระจายชนิด Adenocarcinoma

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin*	75-80 mg/m ² /d IV day 1	75-80	1	6	450-480
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	18,000-24,000
2	Carboplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500 mg
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	18,000-24,000
3	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² /d IV	175	1	6	1,050
4	Paclitaxel	q 28 days	Paclitaxel	80 mg/m ² IV day 1,8,15	80 mg/m ² /week	weekly	6	1,440

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

ภาคผนวก

ข้อควรระวังเมื่อใช้ยาเคมีบำบัด

Cisplatin

เนื่องจากยานี้มีพิษต่อไต ควรตรวจดูระดับการทำงานของไต (GFR: Glomerular Filtration Rate) ควรลดขนาดยานี้ลงร้อยละ 50 ในรายที่มี GFR อยู่ระหว่าง 30-60 และไม่ควรรักษาผู้ป่วยที่มี GFR น้อยกว่า 30 เพื่อป้องกันพิษต่อไต ควรให้น้ำเกลือก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดชนิดนี้ เช่น NSS 1000 ml + KCl 20 meq + 10% MgSO₄ 10 ml IV ขวดละ 6-8 ชั่วโมง 2 ขวด ก่อนให้ Cisplatin และ อีก 2 ขวดให้ต่อหลังจากยา Cisplatin หมด และให้ Manitol 100 ml IV drip ต่อจากการให้ยา Cisplatin

นอกจากนั้น ยา Cisplatin ก่ออาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงมากและอาจเกิดต่อเนืองยาวนานได้ถึงห้าวัน จึงควรให้ Pre-medication ซึ่งประกอบไปด้วย Dexamethasone, Ondansetron, Lorazepam หรือ Olanzapine เป็นเวลาห้าวัน

Carboplatin

อาจเกิดภาวะ Hypersensitivity Reaction โดยผู้ป่วยอาจมีอาการแน่นหน้าอก หายใจลำบาก หรือมีหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ โดยอาจเกิดขึ้นในตอนให้ยาชุดหลังๆ ทั้งที่เมื่อให้ชุดแรก ๆ ไม่มีอาการแพ้ก็พบได้ ยา Carboplatin มีพิษต่อไตน้อยกว่ายา Cisplatin ขนาดยา Carboplatin ที่จะให้กับผู้ป่วยคำนวณโดยใช้สูตรของ Calvert คือ

$$\text{ขนาดยา Carboplatin (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

5-fluorouracil

อาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเจ็บและมีแผลในช่องปาก บางรายอาจมีอาการท้องเสีย บางรายอาจมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกแบบ Angina

ยากุ่ม Taxane (Paclitaxel, Docetaxel)

อาจเกิดภาวะ Hypersensitivity Reaction เช่น ใจสั่น แน่นหน้าอก หรือ รู้สึกหายใจลำบากได้ ควรให้ Pre-medication ด้วยยา 4 ชนิด ประกอบด้วยยา Dexamethasone, Ondansetron, Antihistamin1 (CPM), Antihistamine 2 (Ranitidine หรือ Famotidine) ก่อนให้ยานี้ครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมง

Oxaliplatin

อาการข้างเคียงที่สำคัญ นอกจากภาวะการกดการทำงานของไขกระดูกแล้ว ได้แก่ อาการชาบริเวณปลายมือและปลายเท้า และอาการชาอาจจะมีระดับความรุนแรงมากขึ้นเมื่อได้รับยาสะสมในปริมาณมาก ผู้ป่วยบางรายอาจมีการรับรสผิดไปจากปกติ หรือมีความรู้สึกเย็นวาบในลำคอเมื่อรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีความเย็น

Capecitabine

อาการข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ความเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า เช่น สีผิวคล้ำดำ แดง ลอก เจ็บ เป็นแผล และอาการท้องเสีย แผลในปาก

บทที่

9

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีความเจริญก้าวหน้าอย่างรวดเร็วทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

การให้โภชนบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

1. ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารทุกรายควรได้รับการประเมินภาวะโภชนาการและให้โภชนบำบัดก่อนเริ่มทำการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร
2. ข้อบ่งชี้ของการให้โภชนบำบัด คือ ภาวะทุพโภชนาระดับ NT-4 ตาม คำแนะนำการดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่นอนโรงพยาบาล พ.ศ. 2561 ของสมาคมผู้ให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
3. สำหรับชนิดของอาหารที่ใช้โภชนบำบัด แนะนำให้ใช้วิธีการปรับเปลี่ยนปริมาณและสัดส่วนของอาหารที่ผู้ป่วยบริโภค หากยังไม่สามารถบรรลุเป้าหมายการรักษาที่ต้องการ ให้พิจารณาเริ่มอาหารทางการแพทย์ ภายใต้การดูแลของนักโภชนาการ และตรวจติดตามเพื่อประเมินภาวะโภชนาการอย่างสม่ำเสมอ

4. หากผู้ป่วยไม่สามารถกินอาหารทางปากได้เพียงพอในการรักษาภาวะโภชนาการให้อยู่ในระดับปกติ และ/หรือ มีภาวะอุดตันของกระเพาะอาหาร (gastric outlet obstruction) แนะนำให้ใส่สายให้อาหารชนิดต่าง ๆ ได้แก่
 - สายให้อาหารทางจมูก (nasojejunal tube)
 - สายให้อาหารทางลำไส้เล็ก (feeding jejunostomy)

มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ Localized disease (cT1-2N0-M0)

แนะนำให้ผ่าตัดก่อน หากได้ R0 resection และเป็น pT1-2N0-M0 ไม่จำเป็นต้องได้รับ adjuvant treatment

มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ Locoregional (cT3-4 N0-3 M0 หรือ cT1-4 N1-3 M0)

แนวทางการรักษามีทางเลือก 2 ทาง

1. การผ่าตัดก่อนตามด้วยการรักษาเสริมหลังผ่าตัด
 - 1.1 กรณีการตัดมะเร็งออกได้หมด (R0 resection)
 - 1.1.1 กรณีที่ผ่าตัดแบบ D2 resection แนะนำให้ Adjuvant chemotherapy เพียงอย่างเดียว ใช้สูตรตาม Protocol 1.1
หมายเหตุ: กรณี pT1-2 N0 M0 ไม่จำเป็นต้องได้รับ adjuvant treatment
 - 1.2 กรณีที่ผ่าตัดน้อยกว่าแบบ D2 resection
 - 1.2.1 ถ้าผู้ป่วยสามารถรับ concurrent chemoradiotherapy ได้ ให้ adjuvant chemoradiotherapy ใช้สูตรตาม Protocol 1.2
 - 1.2.2 ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถรับ concurrent chemoradiotherapy ได้ ให้ adjuvant chemotherapy ใช้สูตรตาม Protocol 1.3
 - 1.3 กรณีการตัดมะเร็งออกไม่หมดจากการผ่าตัด (R2 resection) หรือยังพบเซลล์มะเร็งเหลืออยู่จากผลพยาธิ (R1 resection)
 - 1.3.1 หาก ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemoradiation (Protocol 1.2) หรือ Chemotherapy (Protocol 1.3) หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง
 - 1.3.2 หาก ECOG Performance status >2 ให้ การรักษาแบบประคับประคอง
2. การรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัด
 - 2.1. ให้เฉพาะในรายที่โรคก่อนผ่าตัด (Clinical stage) อยู่ในระยะ IIA (T1-2N1-3M0), IIB (T3-4aN0M0), III (T3-4aN1-3M0) โดยยาเคมีบำบัดที่แนะนำ คือ FLOT และ Cisplatin + 5FU ตาม Protocol 1.4

มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ Locally advanced unresectable gastric cancer (M0) หรือกรณี resectable gastric cancer แต่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์พอที่จะได้รับการผ่าตัด

1. หาก ECOG Performance status 0-2 ให้ Chemotherapy สูตรเดียวกับที่ให้ในระยะที่ 4 (Protocol)
2. หาก ECOG Performance status >2 ให้ การรักษาแบบประคับประคอง

มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะ Stage IV (M1)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่ตรวจพบการแพร่กระจาย (Stage IV (M1)) ให้การรักษาแบบ Palliative chemotherapy การรักษา

1. ในรายที่สภาพร่างกายสมบูรณ์ ECOG Performance status 0-2 หรือ Kanorfsky 60-100% และสามารถรับการรักษาด้วย Chemotherapy ได้ ให้ยาเคมีบำบัด สูตร 1 (Protocol 2) แต่หากไม่สามารถรับการรักษาด้วย Chemotherapy ได้ให้การรักษาแบบประคับประคอง (Best supportive care)
2. ในรายที่สภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ ECOG Performance status > 2 หรือ Kanorfsky < 60% ให้การรักษาแบบประคับประคอง (Best supportive care)
3. ในกรณีที่ โรคกำเริบหลังจากให้ยาเคมีบำบัดสูตร 1 นานกว่า 6 เดือน ให้พิจารณาใช้ยาสูตรเก่าได้ แต่หากโรคกำเริบอีก ภายใน 6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด สูตร 1 ให้พิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดสูตร 2 (Protocol 3)

ข้อบ่งชี้การผ่าตัดมะเร็งกระเพาะอาหาร

1. พิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดกระเพาะอาหารและเลาะต่อมน้ำเหลืองโดยรอบ โดยมีเป้าหมายให้ได้ R0 resection สามารถทำการผ่าตัดได้ทั้ง open และ minimally invasive surgery โดยวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมสำหรับมะเร็งกระเพาะอาหาร คือ
 - 1.1. การผ่าตัดกระเพาะอาหารทั้งหมด (Total gastrectomy)
 - 1.2. การผ่าตัดกระเพาะอาหารส่วนปลาย (Distal gastrectomy)
2. แนะนำให้เลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D2 ในผู้ป่วยที่มีระยะตั้งแต่ T2 ขึ้นไป หรือ N + ส่วนการเลาะต่อมน้ำเหลืองแบบ D1 และ D1 plus แนะนำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระยะ T1N0 เท่านั้น
3. พิจารณารักษาด้วยการตัดเนื้องอกผ่านการส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopic treatment) ในผู้ป่วยที่มีระยะ Tis/1aN0 เท่านั้น
4. อาจพิจารณาทำ diagnostic laparoscopy with peritoneal lavage for cytology ในผู้ป่วยที่มีระยะตั้งแต่ T3 ขึ้นไปหรือ N+
5. ในกรณีที่ก้อนมะเร็งลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง (T4b) แนะนำให้ตัดอวัยวะดังกล่าว หากการตัดอวัยวะนั้นทำให้ได้ R0 resection
6. อาจพิจารณาให้ perioperative chemotherapy ในผู้ป่วยที่มีระยะ T3-4a หรือ N+

มะเร็งกระเพาะอาหาร ระยะแพร่กระจาย (ระยะที่ 4 ; TxNxM1)

1. ECOG Performance status 0-2
 - 1.1. แนะนำรักษาด้วย systemic therapy
 - 1.2. หลังจากให้ systemic chemotherapy หากประเมินแล้วผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี และสุขภาพร่างกายแข็งแรง อาจพิจารณาผ่าตัดเนื้องอกกระเพาะอาหารและอวัยวะที่มีเนื้องอกแพร่กระจายไปพร้อมกัน หากพิจารณาแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้ R0 resection และผู้ป่วยแข็งแรงดี
2. ECOG Performance status >2 รักษาแบบประคับประคอง

ข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีในมะเร็งกระเพาะอาหาร¹

1. เป็นการรักษาเสริม (adjuvant radiation therapy) ในกรณีดังต่อไปนี้
 - a. ใช้หลังการผ่าตัดร่วมกับการให้เคมีบำบัด (postoperative chemoradiation) 2-4 ในกรณีดังต่อไปนี้
 - i. ผลชิ้นเนื้อเป็นระยะ pT3, pT4, any N หรือ any pT, ที่ N+ และได้ผ่าตัดได้หมด (R0 resection) แต่ทำการผ่าตัดได้น้อยกว่า D2 dissection
 - ii. กรณีที่เหลือมะเร็งเล็กน้อย (microscopic residual cancer) หรือ R1 resection
 - iii. กรณีที่เหลือมะเร็งขนาดใหญ่ (macroscopic residual cancer) หรือ R2 resection
 - b. ใช้ก่อนการผ่าตัด แนะนำให้เลือกการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดเป็นอันดับแรก (perioperative chemotherapy) หากจะฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัดนำก่อนผ่าตัด (preoperative chemoradiation) 5 ควรปรึกษาในที่ประชุมสหสาขา และแนะนำให้ทำการก้อนมะเร็งระยะ cT2 ขึ้นไป และ any N ที่ผู้ป่วยมีสุขภาพร่างกายแข็งแรงและมีแนวโน้มว่าจะผ่าตัดได้ (medically fit, potentially resectable)
2. เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation) ในกรณีที่มะเร็งทำให้เกิดอาการเฉพาะที่ เช่น มีเลือดออกจากกระเพาะ มีภาวะอุดตันบริเวณกระเพาะ หรือมีอาการปวด เป็นต้น
3. เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation) ในกรณีที่มะเร็งมีการกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ (distant metastasis) เช่น สมอง กระดูก ปอด เป็นต้น

เทคนิคในการฉายรังสีในมะเร็งกระเพาะอาหาร

ในกรณีที่เป็นการรักษาให้หายขาด (definitive radiation therapy) จะใช้เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiation) โดยใช้ การฉายรังสีแบบ 2 มิติ หรือ การวางแผนการรักษาด้วย CT simulation และใช้ การฉายรังสี 3 มิติ (3 dimensional conformal radiation therapy: 3D-CRT) หรือ พิจารณาใช้เทคนิคที่ก้าวหน้าอื่นๆ เช่น intensity modulate radiation therapy (IMRT) หรือ volumetric arc therapy (VMAT) ในกรณีที่ต้องการจะลดปริมาณรังสีที่กระทบต่ออวัยวะข้างเคียง ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ไต ลำไส้เล็ก เป็นต้น

ในกรณีเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative radiation therapy) จะใช้เทคนิคการฉายรังสีจากภายนอก โดยอาจพิจารณาใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 มิติ (2 dimension radiation therapy) หรือเทคนิค 3 มิติ หรือเทคนิคอื่นตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

ปริมาณรังสีที่ใช้

ในกรณีที่เป็นการรักษาให้หายขาด จะใช้ปริมาณรังสี 45-50.4 Gy (1.8 Gy-2 Gy/F) และอาจพิจารณาเพิ่มปริมาณรังสีให้สูงขึ้นในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงเช่น positive margin

ในกรณีที่เป็นการรักษาแบบประคับประคอง จะใช้ปริมาณรังสีได้หลากหลายตามแต่ตำแหน่ง สภาพคนไข้ และสถาบัน เช่น 30 Gy/10 fractions, 20 Gy/5 fraction, 8 Gy/1 fraction เป็นต้น

References

1. Gastric cancer. NCCN guideline version 4.2021.
2. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rational and treatment implementation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:283-293.
3. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-730.
4. Tepper JE, Gunderson LE. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. Semin Radiat Oncol 2002;12:187-195.
5. Ajani AJ, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol 2006; 24: 3953-3958.

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ปี 2566

Protocol 1.1 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัด D2 resection (Adjuvant chemotherapy)

ข้อพิจารณา

- 1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะ IIA (T1N2, T2N1, T3N0), IIB (T1N3a, T2N2, T3N1, T4aN0), IIIA (T2N3a, T3N2, T4aN1-2, T4bN0), IIIB (T1-2N3b, T3-4aN3a, T4bN1-2) และ IIIC (T3-4aN3b, T4aN3a-3b)
- 1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัด D2 resection (Adjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	CAPOX	q 21 days	capecitabine	2,000 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000	14	8	224,000
			oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	8	680
2	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

Protocol 1.2 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดน้อยกว่า D2 resection (Adjuvant chemoradiotherapy)

ข้อพิจารณา

- 1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะ IIA (T1N2, T2N1, T3N0), IIB (T1N3a, T2N2, T3N1, T4aN0), IIIA (T2N3a, T3N2, T4aN1-2, T4bN0), IIIB (T1-2N3b, T3-4aN3a, T4bN1-2) และ IIIC (T3-4aN3b, T4aN3a-3b)
- 1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดน้อยกว่า D2 resection (Adjuvant chemoradiotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5-fluorouracil/ Leucovorin x 5 cycles	q 28 days	5-fluorouracil	C1: 425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	1	2,125
				C2: 400 mg/m ² /d IV day 1-4 of RT	400	4	1	1,600
				C3: 400 mg/m ² /d IV day 33-35 of RT	400	3	1	1,200
				C4-5: 425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	2	4,250
		q 28 days	leucovorin	C1: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	1	100
				C2: 20 mg/m ² /d IV day 1-4 of RT	20	4	1	80
				C3: 20 mg/m ² /d IV day 33-35 of RT	20	3	1	60
				C4-5: 20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	2	200
				C2: 1,250 mg/m ² /d PO day 1-5 weekly of RT	1,250	25	1	31,250
				C3-4: 2,000 mg/m ² /d PO day 1-14	2,000	14	2	56,000

Protocol 1.3 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดน้อยกว่า D2 resection แต่ไม่สามารถรับการรักษาร่วมด้วย concurrent chemoradiation ได้ ให้ Adjuvant chemotherapy อย่างเดียว

ข้อพิจารณา

1.1 ให้เฉพาะในรายที่โรครอยู่ในระยะ IIA (T1N2, T2N1, T3N0), IIB (T1N3a, T2N2, T3N1, T4aN0), IIIA (T2N3a, T3N2, T4aN1-2, T4bN0), IIIB (T1-2N3b, T3-4aN3a, T4bN1-2) และ IIIC (T3-4aN3b, T4aN3a-3b)

1.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ภายหลังการผ่าตัดน้อยกว่า D2 resection แต่ไม่สามารถรับการรักษาร่วมด้วย concurrent chemoradiation ได้ ให้ Adjuvant chemotherapy อย่างเดียว

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

Protocol 1.4 การรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร (Perioperative chemotherapy)

ข้อพิจารณา

1.3 ให้เฉพาะในรายที่โรครก่อนผ่าตัดอยู่ในระยะ IIA (T1-2N1-3M0), IIB (T3-4aN0M0), III (T3-4aN1-3M0)

1.4 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0-2

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ก่อนและหลังการผ่าตัด (Perioperative chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin + 5FU X 4cycles ก่อนผ่าตัด x 4cycles หลังผ่าตัด	q 14 days	cisplatin	50 mg/m ² /d day 1	50	1	8	400
			5-fluorouracil	2,000 mg/m ² /d day 1-2	2,000	2	8	16,000

Protocol 2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย

ข้อพิจารณา

2.1 ให้เฉพาะในรายที่มี performance status 0-2

2.2 การให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยดูผลการตอบสนองทางรังสีวิทยาพร้อมกับ performance status ของผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการรักษาหรือไม่

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรก สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Oxaliplatin/ 5-fluorouracil/ leucovorin (FOLFOX4)	q 14 days	Oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1020
			5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV push day 1,2 600 mg/m ² /d IV infusion in 22 hours day 1, 2	400 600	2		24,000
			Leucovorin	200 mg/m ² /d IV push day 1,2	200	1		2,400
2	Oxaliplatin/ 5-fluorouracil/ leucovorin (ModifiedFOLFOX6)	q 14 days	Oxaliplatin	85 mg/m ² /d IV day 1	85	1	12	1020
			5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV push day 1 then 2400 mg/m ² /d IV infusion over 46 hours	400 2400	1		33,600
			Leucovorin	400 mg/m ² /d IV push day 1	400	1		4,800
3	Oxaliplatin/ Capecitabine (CapeOx)	q 21 days	Oxaliplatin	130 mg/m ² /d IV day 1	130	1	8	130
			Capecitabine	1,000 mg/m ² / PO BID day 1-14	2,000	14		28,000
4	Cisplatin*/ 5-fluorouracil	q 28 days	Cisplatin	75-100 mg/m ² /d IV day 1	75-100	1	6	450-600
		q 28 days	5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	18,000-24,000
5	Carboplatin/ 5-fluorouracil	q 28 days	Carboplatin	AUC 5 day 1	Maximum total dose ≤750	1	6	4,500 mg
			5-fluorouracil	750-1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	750-1,000	4	6	18,000-24,000
6	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	425 mg/m ² /d IV day 1-5	425	5	6	12,750
			Leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	6	600

*สามารถใช้ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min ใน day 1 และ 29 แทน Cisplatin ได้ในกรณีที่ GFR < 60 ml/min

Protocol 3. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรสอง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดสูตรที่ 2 สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย (กรณีโรคกำเริบภายใน 6 เดือนหลังหยุดยาสูตรแรก)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Paclitaxel	q 28 days	Paclitaxel	80 mg/m ² /d IV day 1, 8,15	80	3	4-6	960-1,440
2	Paclitaxel	q 21 days	Paclitaxel	175 mg/m ² /d IV day 1	175	1	4-6	700-1,050

บทที่

10

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ มะเร็งทางเดินน้ำดี และมะเร็งตับอ่อน ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC)

1. การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยวิธีการผ่าตัด

การรักษาโรคมะเร็งตับด้วยวิธีการผ่าตัด ควรพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีสภาวะร่างกาย (performance status) เหมาะสมต่อการผ่าตัดใหญ่ (major operation) หรือ ECOG PS = 0-1 ซึ่งการผ่าตัดรักษามี 2 วิธี ดังนี้

1) การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation)

การผ่าตัดเปลี่ยนตับเป็นอีกวิธีการรักษาที่สามารถหวังผลหายขาดได้ (potentially curative option) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะแรก (early HCC) และมีภาวะตับแข็งที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh Class B หรือ C

เกณฑ์ในการพิจารณาเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาดังกล่าวด้วยวิธีการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (อ้างอิงตาม Milan criteria) มีดังนี้

1. มะเร็งตับก้อนเดี่ยวที่มีขนาดก้อนไม่เกิน 5 เซนติเมตร
2. มะเร็งตับไม่เกิน 3 ก้อน โดยแต่ละก้อนขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร
3. ไม่มีการลุกลามของมะเร็งสู่หลอดเลือดขนาดใหญ่
4. ไม่มีการกระจายหรือลุกลามของมะเร็งออกนอกตับ

2) การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดตับบางส่วน (partial liver resection)

การผ่าตัดตับบางส่วนเป็นวิธีการรักษาที่สามารถหวังผลหายขาดได้ (potentially curative option) โดยการตัดก้อนมะเร็งออกพร้อมกับการตัดเนื้อตับ ที่อาจมีพยาธิสภาพหรือภาวะตับแข็งร่วมด้วย ดังนั้น การประเมินสภาพการทำงานของตับ ได้แก่ การประเมินทางคลินิกด้วย Child-Pugh classification, การมีภาวะ portal hypertension หรือการตรวจด้วย indocyanine green (ICG) clearance test เป็นต้น รวมถึงการ สืบค้น

ตำแหน่งและจำนวนก้อน การลุกลามหรือการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น การประเมินเหล่านี้ จึงเป็น สิ่งสำคัญที่สุดที่มีผลต่อการวางแผนการผ่าตัด

การผ่าตัดตับบางส่วน สามารถหวังผลหายขาดได้ ในกรณีดังต่อไปนี้ (ชนิดคำแนะนำระดับ 2A)

1. มีก้อนมะเร็งเพียงก้อนเดียว (solitary mass) โดยไม่จำกัดขนาด และไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำใหญ่ (major vascular invasion) ยกเว้นในกรณีที่ก้อนมะเร็งลุกลามเข้าแขนงหลอดเลือดดำใหญ่ในส่วนที่จะตัด ออกไปร่วมกันกับกลีบตับด้านนั้น
2. มีก้อนมะเร็งจำนวนหลายก้อน (multinodular diseases) ที่อยู่ใน Milan criteria การผ่าตัดในผู้ป่วย กลุ่มนี้สามารถทำร่วมกับการทำ local ablation ได้ หากพิจารณาแล้วว่าสามารถตัดและทำลายก้อน มะเร็งได้หมดและเหลือตับเพียงพอ
3. ตับมีสมรรถภาพการทำงานที่ดี ได้แก่ การทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh Class A และไม่มี ภาวะ portal hypertension แต่อาจพิจารณาการผ่าตัดตับแบบ limited resection ได้ หากผู้ป่วย มีภาวะ mild portal hypertension หรือมีการทำงานของตับในเกณฑ์ระดับ Child-Pugh Class B
4. ต้องมีปริมาตรตับที่เหลือหลังการผ่าตัด (postoperative future liver remnant volume) ที่เพียงพอ โดยต้องมีปริมาตรตับเหลืออย่างน้อยร้อยละ 20-30 ในกรณีตับปกติ และร้อยละ 40-50 หากตับมีพยาธิ สภาพ หรือมีภาวะตับแข็ง นอกจากนี้ ตับส่วนที่เหลือดังกล่าวต้องมีระบบเลือดมาหล่อเลี้ยงเพียงพอ ร่วม กับระบบระบายน้ำดีที่ปกติ

สำหรับกรณีที่ศัลยแพทย์พิจารณาแล้ว สามารถผ่าตัดตับเพื่อหวังผลหายขาดได้ เพียงแต่ปริมาตรตับที่เหลือหลังการผ่าตัดไม่เพียงพอตามเกณฑ์ดังกล่าว ให้พิจารณาทำ portal vein embolization (PVE) ก่อนโดยการอุดหลอดเลือดดำพอร์ทัลของตับกลีบที่จะตัดออก เพื่อให้ตับด้านตรงข้ามมีขนาดโตขึ้นแล้ว จึงประเมินปริมาตรตับที่เหลือว่ามีขนาดโตขึ้นเพียงพอตามเกณฑ์หรือไม่ ซึ่งโดยทั่วไปจะประเมินที่ 2-4 สัปดาห์หลังการทำ PVE

การผ่าตัดตับบางส่วน ในกรณีดังต่อไปนี้สามารถทำได้แต่ควรพิจารณาเลือกทำในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป เนื่องจาก ยังเป็นข้อถกเถียงถึงความชัดเจนของประโยชน์ที่ได้รับจากการผ่าตัด ได้แก่ (ชนิดคำแนะนำระดับ 2B)

1. มีก้อนมะเร็งจำนวนหลายก้อน (multi nodular diseases) ที่อยู่นอกเหนือ Milan criteria
2. มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดดำใหญ่
3. มีการลุกลามเข้าท่อน้ำดีภายในและหรือภายนอกตับ
4. มีการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ในตับข้างที่เหลือ

จากข้อมูลในปัจจุบัน การรักษาสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ มีได้หลายทางเลือก และพบว่าผู้ป่วยบางราย ได้ผลดีภายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด โดยมีอัตราการอยู่รอดชีวิตที่นาน อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาวิธีการ รักษาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป และควรพิจารณาการรักษาแบบสหสาขา (multidisciplinary approach)

ข้อห้ามในการผ่าตัดตับบางส่วน ได้แก่ Child-Pugh Class C, ECOG PS = 3-4 และมะเร็งที่แพร่ กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ (ชนิดคำแนะนำระดับ 1)

ในปัจจุบันการรักษามะเร็งตับด้วยวิธีการผ่าตัด ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดตับบางส่วน หรือการผ่าตัดเปลี่ยนตับใน living donor สามารถทำได้ โดยวิธีการผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางผนังหน้าท้อง (laparoscopic surgery) โดยมีผลการรักษาในแง่ short-term และ long-term outcome ที่เทียบเท่าหรือดีกว่า การรักษาผ่าตัดโดยวิธีการเปิดผนังหน้าท้อง (open surgery) แต่การผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางผนังหน้าท้อง ควรทำเฉพาะในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ มีทีมแพทย์ที่มีประสบการณ์ (ชนิดคำแนะนำระดับ 2A)

การผ่าตัดตับได้มีการพัฒนาทั้งในด้านเทคนิคการผ่าตัด และเทคโนโลยีที่ช่วยในการผ่าตัด ได้แก่ การสร้างภาพเสมือน 3 มิติของตับและหลอดเลือดก่อนการผ่าตัด (3D reconstruction simulation), แบบจำลองตับจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (3D printing model) และระบบนำทางด้วยภาพ ICG-Fluorescence (ICG-Fluorescence imaging navigation system) สำหรับการกำหนดขอบเขตของเนื้อตับที่จะตัด, ก้อนมะเร็ง รวมถึงแนวท่อน้ำดี การศึกษาในปัจจุบันถึงประโยชน์ของเทคโนโลยีใหม่เหล่านี้มีเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ โดยจะพบ ประโยชน์อย่างชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการการผ่าตัดที่ซับซ้อนและมีความแม่นยำ (precision)

รายการยา ที่มีความจำเป็นสำหรับการประเมินก่อนการผ่าตัดตับ และข้อบ่งชี้

ชื่อยา	รูปแบบ	ข้อบ่งชี้	หมายเหตุ
Indocyanine Green (ICG)	injection	<ul style="list-style-type: none"> ข้อบ่งชี้หลัก: ใช้ในการตรวจวินิจฉัย การทำงานของตับ (Liver function test) โดยวิธี ICG clearance test ข้อบ่งชี้เพิ่มเติม: ใช้ร่วมกับกล้อง ฟลูออเรสเซนซ์เพื่อดูขอบเขตของแนวการผ่าตัด, ค้นหาก้อนมะเร็งบริเวณ ผิวดับ และดูแนวท่อน้ำดีป้องกันการ บาดเจ็บ 	อยู่ในบัญชีรายการยากำพร้า ตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาบัญชีรายการยากำพร้า พ.ศ. 2561 ในหมวด รายการ Contrast media and Radiopharmaceuticals การกำหนดใช้ในข้อบ่งชี้หลักตรงตามข้อบ่งชี้ที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้

รายการอุปกรณ์และเครื่องมือผ่าตัด ที่มีความจำเป็นสำหรับการผ่าตัดตับ และข้อบ่งชี้

รายการอุปกรณ์	Open	Lap.	ข้อบ่งชี้
Intraoperative Ultrasound	++	++	<ul style="list-style-type: none"> ใช้ดูตำแหน่งของก้อนมะเร็ง, กำหนดตำแหน่งของหลอดเลือดในตับ เพื่อวางแผนการผ่าตัด ตรวจประเมินการแพร่กระจายของก้อนเนื้องอกในตับที่มีขนาดเล็ก ซึ่งอาจตรวจไม่พบจากภาพ CT หรือ MRI ก่อนผ่าตัด
Ultrasonic aspirator	++	++	<ul style="list-style-type: none"> ตัดเลาะเนื้อตับ

รายการอุปกรณ์	Open	Lap.	ข้อบ่งชี้
Vessel clips	+	++	- ใช้หนีบหลอดเลือด หรือ Glissonean pedicle ที่มีขนาดเล็ก-ขนาดกลาง ก่อนตัด มีความจำเป็นอย่างมากในการผ่าตัดแบบส่องกล้อง ผ่านทางผนังหน้าท้อง และเหมาะกับการหนีบตัดหลอดเลือดที่อยู่ในที่ลึกและแคบ ทำให้ใช้มือผูกได้ยาก ในการผ่าตัดแบบเปิดผนังหน้าท้อง
Sealing device	+	++	- ตัดเลาะพังผืดรอบตับ - ตัดเลาะเนื้อตับ - เชื่อมและตัดหลอดเลือดขนาดเล็ก (3-5 มม.)
Vascular staple	+	++	- ตัด Glissonean pedicle และหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ของตับ
Hemostats	+	++	- ใช้ห้ามเลือดบริเวณพื้นผิวหน้าตัดของตับ หรือการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดดำในตับ และหลอดเลือดดำใหญ่ inferior vena cava (IVC)

2. การรักษามะเร็งตับด้วยวิธีการหัตถการทางรังสี

2.1 การรักษามะเร็งตับด้วยวิธีการรักษาทางหลอดเลือดแดง (Transarterial treatment)

2.1.1 Conventional Transarterial Chemoembolization (C-TACE)

การรักษามะเร็งตับด้วย C-TACE เป็นวิธีการรักษาโรคแบบเฉพาะที่ (locoregional treatment) ที่ใช้บ่อยมากที่สุด ซึ่งทำโดยการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางสายสวนหลอดเลือด เข้าไปที่หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็งโดยตรง ยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ยา Mitomycin C, Doxorubicin hydrochloride, 5-Fluouracil หรือ Cisplatin เป็นต้น ยาเคมีบำบัดเหล่านี้จะถูกนำมาผสมกับสาร iodized oil (Lipiodol) ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในการนำยาเคมีบำบัดเข้าสู่ก้อนมะเร็งตับ หลังจากให้ยาเคมีบำบัดแพทย์จะทำการอุด หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง โดยใช้สารอุดหลอดเลือดแบบอนุภาค (particle embolic materials) เช่น gelatin sponge หรือ polyvinyl alcohol เพื่อเพิ่มความเข้มข้นและระยะเวลาของยาเคมีบำบัดให้อยู่ในก้อนมะเร็งนานมากขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยลดอาการข้างเคียง (systemic toxicity) ของยาเคมีบำบัดอีกด้วย

C-TACE เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะกลาง (intermediate-stage) (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง) นอกจากนี้ยังอาจใช้ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรก (early-stage) ซึ่งไม่สามารถรักษา ด้วยการผ่าตัดหรือการทำลายด้วยเข็มความร้อน หรือผู้ป่วยมะเร็งตับ advance-stage ที่มีอาการลุกลามสู่ หลอดเลือดดำพอร์ทัลเพียงบางส่วนของตับและค่าการทำงานของตับยังอยู่ในเกณฑ์ดี

ข้อบ่งชี้ในการทำ TACE ได้แก่

1. มะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable HCC)
2. เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งตับก่อนการผ่าตัด (pre-operative adjuvant or downstage/downsizing)
3. เพื่อรักษาและควบคุมการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งตับระหว่างรอการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (bridging to transplantation)
4. เพื่อรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ในกรณีที่มียาการปวด หรือก้อนมะเร็งตับแตกทำให้มีเลือดออกในช่องท้อง (ruptured HCC) ซึ่งจะทำให้การรักษาด้วยการอุดหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง (Transarterial Embolization) ด้วย gelatin sponge หรือ embolic particles โดยไม่ได้ให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

ข้อห้ามในการทำ TACE แบบ absolute contraindication ได้แก่

1. มีการอุดตันแบบ complete occlusion ของหลอดเลือดดำ main portal vein และ/หรือ bilateral portal veins จาก thrombosis หรือ tumor thrombus
2. สภาพการทำงานของตับอยู่ในระดับ Child's class C หรือ total bilirubin >3 mg/dL
3. มีภาวะการติดเชื้อรุนแรง (intractable infection)
4. มีประวัติแพ้สารทึบรังสีอย่างรุนแรง (severe contrast allergy) หรือ ข้อห้ามอื่นๆ ในการทำ angiogram

ข้อห้ามในการทำ TACE แบบ relative contraindication ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ECOG performance Status 3 หรือ 4
2. ภาวะไตวายระยะสุดท้าย (severe renal insufficiency) ที่ไม่ได้ฟอกเลือดล้างไต
3. มีประวัติการผ่าตัดต่อท่อน้ำดีกับลำไส้ (biliary-enteric anastomosis)
4. มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี (biliary obstruction)
5. มีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหาร (recent GI bleeding)
6. ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้ (uncorrectable coagulopathy)
7. มีปริมาณเนื้ออกรวมเกินร้อยละ 50 ของปริมาณเนื้อตับทั้งหมด
8. มะเร็งกระจายนอกตับหลายตำแหน่ง (extensive extrahepatic disease)

ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอาจจะสามารถผ่าตัดได้ แต่มีเนื้อตับที่ดีไม่เพียงพอต่อการผ่าตัด (inadequate future liver remnant) สามารถทำการรักษาเสริมด้วยการทำ Portal vein embolization (PVE) โดยการอุดหลอดเลือดดำพอร์ทัลของตับกลีบที่จะตัดออกด้วย embolic materials เช่น PVA, coil, vascular plug หรือ glue mixture (Histoacryl/NBCA + Lipiodol) เพื่อให้ตับด้านตรงข้ามมีขนาดโตขึ้น โดย PVE ควร ทำตามหลังการทำ TACE เพื่อควบคุมก้อนมะเร็งก่อน เนื่องจากการอุดหลอดเลือดดำพอร์ทัล จะทำให้หลอดเลือดแดงไปเลี้ยงตับมากขึ้นและอาจทำให้ก้อนมะเร็งโตเร็วขึ้นด้วย โดยทั่วไปจะทำ PVE ห่างจาก TACE อย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ ทั้งนี้ขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษา ผลเลือดค่าการทำงานของตับ และ สภาพร่างกายโดยรวมของผู้ป่วย

2.1.2 Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE)

DEB-TACE เป็นการรักษามะเร็งตับด้วยยาเคมีบำบัดผ่านทางหลอดเลือดแดงเช่นเดียวกับ TACE โดยยา เคมีบำบัดที่ใช้สำหรับ HCC คือ Doxorubicin เมื่อผสมกับ bead (DEB) ขนาดเล็กฉีดเข้าไปอุดตัน หลอดเลือดแดงตับ จะมีเภสัชจลนศาสตร์ของยาเคมีบำบัดดีกว่าเมื่อเทียบกับการผสมยาเคมีบำบัดกับ Lipiodol โดยการรักษาวินิจฉัยมีข้อบ่งชี้ และข้อห้าม เช่นเดียวกับการรักษาโดยวิธี TACE

2.1.3 Transarterial radioembolization (TARE) หรือ Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)

TARE หรือ SIRT คือการฉีดสารกัมมันตภาพรังสี Yttrium-90 microsphere เข้าไปทางหลอดเลือดแดง ตับ ซึ่งจะปล่อยรังสีเบต้าออกมาทำลายเซลล์มะเร็งโดยรอบ โดย microspheres มีขนาดเล็กมาก และ จะเข้าไปอุดตันหลอดเลือดขนาดเล็กก่อนเข้า capillaries จึงไม่ทำให้เนื้อตับข้างเคียงขาดเลือดมากนัก ช่วย ลดความเสี่ยงในการเกิด post embolization syndrome และการทำงานของตับทรุดลง TARE จึงเป็น ทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate-stage ที่ไม่เหมาะสมหรือไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาด้วย TACE และ ใน advanced-stage ที่ก้อนมะเร็งมีการลุกลามหรือการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล

2.2 การทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่ผ่านทางผิวหนัง (Percutaneous treatment)

การรักษาเฉพาะที่โดยการฉีดเข็มแทงผ่านผนังหน้าท้อง โดยใช้ภาพทางรังสี คืออัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่วยนำทางเข้าไปยังก้อน และทำลายเซลล์มะเร็งด้วยวิธีต่างๆ เป็นการรักษาเฉพาะที่ (locoregional treatment) ที่เหมาะกับก้อนมะเร็งตับขนาดเล็ก

ในปัจจุบันวิธีการรักษาที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดคือการทำลายก้อนมะเร็งด้วยเข็มความร้อน ซึ่งมี 2 ชนิด คือ เข็มคลื่นวิทยุความถี่สูง (Radiofrequency ablation หรือ RFA) และ เข็มไมโครเวฟ (Microwave ablation หรือ MWA) นอกจากนี้ยังมีการทำลายเซลล์ด้วยวิธีอื่นๆ เช่น ด้วยแอลกอฮอล์ (Percutaneous ethanol injection หรือ PEI) ด้วยเข็มความเย็น (Cryoablation) หรือ เข็มไฟฟ้าความต่างศักย์สูง (Irreversible electroporation หรือ IRE)

2.2.1 การทำลายก้อนมะเร็งเฉพาะที่ผ่านทางผิวหนังด้วยเข็มให้ความร้อน Radiofrequency ablation (RFA) และ Microwave ablation (MWA)

RFA เป็นหนึ่งในการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแรกทั้ง very early stage และ early stage (หลักฐานระดับสูง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง) โดยอาศัยความร้อนอย่างน้อย 60-100 องศาเซลเซียส เพื่อทำลายเนื้อเยื่อรอบๆเข็ม เป็นการรักษาที่มุ่งหวังผล curative treatment โดยจะทำลายก้อนมะเร็ง รวมทั้ง เนื้อตับ 0.5-1 เซนติเมตร โดยรอบรัศมี RFA และ MWA ให้ประสิทธิภาพในการรักษาและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ในทางคลินิกเหมือนกัน นอกจากการรักษาผ่านทางผิวหนังแล้ว เข็ม RFA และ MWA สามารถนำไปใช้รักษาร่วมกับการผ่าตัด open surgery หรือ laparoscopic surgery ได้อีกด้วย

ข้อบ่งชี้ในการทำ RFA และ MWA

1. ก้อนมะเร็งขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร และไม่เกิน 3 ตำแหน่ง
2. ก้อนมะเร็งขนาด 3-5 เซนติเมตร ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

ข้อห้ามในการทำ RFA และ MWA

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายารุนแรง (uncorrectable coagulopathy)
2. มีภาวะการติดเชื้อรุนแรง (intractable infection)
3. สภาพการทำงานของตับอยู่ในระดับ Child's class C หรือ total bilirubin >3 mg/dL
4. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ECOG Performance Status 3 หรือ 4
5. ก้อนมะเร็งลุกลามเข้าหลอดเลือดดำหรือท่อน้ำดี
6. ก้อนอยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสมในการรักษา เช่น ไม่สามารถแทงเข็มเข้าถึงได้ หรืออยู่ติดอวัยวะสำคัญอื่นที่จะได้รับอันตรายจากความร้อนโดยไม่สามารถป้องกันได้
7. มะเร็งกระจายนอกตับหลายตำแหน่ง (extensive extrahepatic disease)

2.2.2 การฉีดแอลกอฮอล์เข้าก้อนมะเร็งตับ (Percutaneous ethanol injection หรือ PEI)

PEI คือการแทงเข็มขนาดเล็กเข้าไปยังก้อนมะเร็งและฉีดสาร Ethanol ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 95 ซึ่งจะทำลายเซลล์ในบริเวณนั้นโดยตรง เป็นการรักษาที่ทำได้ง่าย ไม่ยุ่งยาก ราคาไม่แพง แต่จากการศึกษา ส่วนใหญ่พบว่ามีประสิทธิภาพด้อยกว่าและโอกาสมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่เดิมมากกว่า RFA จึงมักพิจารณาเลือกใช้ PEI เป็นการรักษาเสริมในบางกรณี เช่น ในก้อนมะเร็งที่มีขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตร ที่ไม่สามารถผ่าตัดหรือทำ RFA หรือ ใช้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น เป็นต้น

อนึ่งการรักษาก้อนมะเร็งเฉพาะที่โดยวิธี **Locoregional treatment** สามารถทำร่วมกันได้ เช่น **TACE** ร่วมกับ **RFA** หรือ **RFA** ร่วมกับ **PEI** ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการรักษาสองชนิดจะเสริมกัน ทำให้ ผลการรักษาดีกว่าการรักษาแบบหนึ่งแบบใดเพียงอย่างเดียว (หลักฐานระดับปานกลาง และให้คำแนะนำอย่างยิ่ง)

3. การรักษามะเร็งตับด้วยรังสีรักษา (External beam radiotherapy)

การรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นทางเลือกหนึ่ง สำหรับผู้ป่วยที่ ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ หรือมีโรคประจำตัวที่ทำให้ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้

เทคนิคของการฉายรังสีอาจเลือกใช้ได้ตั้งแต่ เทคนิคการฉายรังสีแบบ สามมิติ (3D conformal radiotherapy ,3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-modulated radiotherapy ,IMRT) การฉายรังสีด้วยเทคนิคครึ่งสี่ศัลยกรรม (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) หรือการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน (Proton therapy) ร่วมกับการใช้ 4 Dimensional CT/4D gating radiotherapy treatment และ IGRT (Image-guided radiotherapy)

การเลือกเทคนิคที่ใช้จะพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

- ขนาดของก้อน
- ปริมาณเนื้อตับปกติ
- ตำแหน่งของก้อน
- จุดประสงค์การรักษา (palliative หรือ curative)

การรักษาเทคนิคการฉายรังสีแบบ สามมิติ (3D conformal radiotherapy ,3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-modulated radiotherapy, IMRT) ร่วมกับการใช้ 4 Dimensional CT/ 4D gating radiotherapy treatment และ IGRT

คือ การฉายรังสีแบบมีความแม่นยำที่สามารถควบคุมปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติข้างเคียงได้ ให้ปริมาณรังสีไม่สูงนักต่อการฉายในแต่ละครั้ง จำนวนครั้งของการฉายรังสี ประมาณ 15-30 ครั้ง

การรักษาด้วยรังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรม (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)

คือ การฉายรังสีก้าน้ำที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงมาก โดยให้ปริมาณรังสีขนาดสูงต่อการฉายในแต่ละครั้ง จำนวนครั้งของการฉายประมาณ 1-10 ครั้ง ร่วมกับการใช้ 4 Dimensional CT/4D gating radiotherapy treatment และ IGRT

การรักษาด้วยรังสีอนุภาคโปรตอน (Proton therapy)

คือ การฉายรังสีโดยใช้อนุภาคโปรตอน ซึ่งมีคุณสมบัติพิเศษทางฟิสิกส์ที่จะให้ปริมาณรังสีที่สูงมากไปยังก้อนเป้าหมาย โดยอวัยวะปกติใกล้เคียงนั้น ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าเทคนิคอื่น ๆ

ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับการรักษา มะเร็งตับ ได้แก่

1. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีจำนวนไม่เกิน 3 lesions หรือมีขนาดใหญ่ที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด, TACE, หรือ RFA
2. ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาวิธีอื่น เช่น การผ่าตัด, TACE, RFA เป็นต้น
3. ผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น TACE, RFA เป็นต้น
4. ใช้เป็นการรักษาร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น TACE
5. ผู้ป่วยที่มี Portal vein thrombosis หรือมี Pressure effect ที่ทำให้เกิด obstructive jaundice
6. ผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่มีอาการปวด เลือดออก หรือ สภาวะที่มีก้อนกดเบียด หรืออุดตัน เป็นการฉายรังสีเพื่อช่วยบรรเทาอาการ และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

ข้อห้ามในการใช้รังสีรักษาแบบรังสีในผู้ป่วยมะเร็งตับ ได้แก่

1. Child-Pugh score's class C
2. เมื่อวางแผนแล้วไม่สามารถให้ปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติอยู่ในระดับที่ปลอดภัยได้ โดยต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีโดยเฉลี่ยของตับ และปริมาณเนื้อตับปกติที่เหลืออยู่ (mean liver dose and normal liver volume)

4. แนวทางการรักษามะเร็งตับด้วยยา

4.1 การให้ยารักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการผ่าตัด (hepatectomy) หรือให้ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ตับ (liver directed therapy) ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน การรักษาเสริมด้วยยาในกรณีนี้

4.2 การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะท้าย

- 1) กรณีผู้ป่วยมะเร็งตับระยะท้าย ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ลุกลามเข้าสู่เส้นเลือดดำ portal ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการรักษาเฉพาะที่ เช่น TACE หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาเฉพาะที่ตั้งกล่าว หรือมีการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ (BCLC C)
- 2) สามารถพิจารณาพิจารณาการรักษาด้วยยา 1 ขนาน ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับอยู่ในระดับดี Child Pugh class A, สภาพร่างกายแข็งแรง ECOG 0-1, ผลการตรวจนับเม็ดเลือด Hb > 8.5 g/dl และ platelet count > 60,000 /ul (>75,000 /uL กรณีรับยาเคมีบำบัด), และค่าเซรั่มครีตินีนไม่เกิน 1.5 เท่าของ upper limit, ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ต้องควบคุมความดันให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน (กรณีรับยามุ่งเป้าและยาภูมิคุ้มกันบำบัด)
- 3) ยาที่พิจารณา (เลือกตามลำดับดังนี้)
 1. สูตรที่ 1 เลือกตัวใดตัวหนึ่งระหว่างสองตัวนี้
 1. ยา Lenvatinib (preferred ลำดับที่ 1)
 2. ยา sorafenib
 2. ในกรณีที่ไม่สามารถเบิกจ่ายยาสูตรที่ 1 ได้ขอให้พิจารณา ยาเคมีบำบัด oxaliplatin based regimens

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดี (Cholangiocarcinoma and Gall bladder cancer)

1. การรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีด้วยวิธีการผ่าตัด

1.1 การผ่าตัดรักษามะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งท่อน้ำดี แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

- 1) Intra-hepatic type (Peripheral type) มะเร็งจะเกิดที่ท่อน้ำดีภายในตับ
- 2) Extra-hepatic type (Central type) มะเร็งจะเกิดที่ท่อน้ำดีใหญ่ ตั้งแต่ขั้วตับ (hepatic hilar) จนถึงท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) ส่วนปลาย ทั้งนี้ ไม่รวมมะเร็งที่ ampula of Vater และ มะเร็งถุงน้ำดี

การรักษาด้วยวิธีผ่าตัดแบบหวังหายขาด (curative resection)

ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด

ตำแหน่งมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่ศัลยแพทย์สามารถผ่าตัดออกได้หมด โดยที่ก่อนการผ่าตัด ต้อง ประเมินการทำงานของตับที่เหลืออยู่ ซึ่งสามารถทำงานเพื่อดำรงชีวิตได้*** และสภาพระบบต่างๆ ของ ผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดใหญ่ได้

ข้อห้ามของการผ่าตัด

1. มีการกระจายของมะเร็งไปทั่วตับ
2. มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ หรือกระจายไปในช่องท้อง โดยพบว่าการทำ staging laparoscopy ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี สามารถหลีกเลี่ยงการผ่าตัดโดยไม่จำเป็นได้
3. มีการลุกลามไปยังหลอดเลือดสำคัญ โดยที่หลอดเลือดนั้นไม่สามารถตัดต่อได้
4. มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ไกลกว่า regional lymph node
5. ประเมินปริมาณและการทำงานของตับที่เหลืออยู่ไม่เพียงพอต่อการดำรงชีวิต
6. สภาพทั่วไปของผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดใหญ่ได้

1. การผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral Cholangiocarcinoma)

โดยการผ่าตัดตับกลีบที่มีมะเร็งออก โดยตัดตามกายวิภาคของตับ (anatomical resection) ให้ได้ขอบเขตเพียงพอ เพื่อให้ได้ negative free margin รวมทั้ง การเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณขั้วตับออก ทั้งหมด (hepatoduodenal lymphadenectomy) และพยายามให้มีการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดน้อย ที่สุด ในบางรายที่มีการลุกลามเข้าใกล้ หรือลุกลามถึง hepatic duct confluence ต้องมีการตัด hepatic duct confluence และ caudate lobe ออกด้วย เพื่อเพิ่มโอกาสที่จะได้ free surgical margin

2. การผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic cholangiocarcinoma)

2.1 ในกรณีที่มีมะเร็งอยู่ proximal one third ของท่อน้ำดี หรือบริเวณ hepatic duct confluence

การผ่าตัดต้องทำ hilar duct resection และ hepatoduodenal lymphadenectomy ซึ่งส่วนใหญ่ต้องทำ right hepatectomy with caudate lobectomy ด้วย เนื่องจาก โดยกายวิภาค หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงตับ กลีบขวาจะวิ่งผ่านบริเวณ hepatic duct confluence และ bile duct ของ caudate lobe จะระบายเข้าสู่ hepatic duct confluence ดังนั้น การทำ hepatectomy ร่วมด้วยเพื่อเพิ่มโอกาสที่จะได้ free surgical margin

ในบางรายที่มีการลุกลามลึกเข้ายังท่อน้ำดีของตับกลีบซ้าย ให้พิจารณาการผ่าตัดกลีบซ้ายออกแทน การผ่าตัดตับกลีบขวา ซึ่งอาจต้องพิจารณาตัดต่อหลอดเลือดแดงของตับกลีบขวาด้วย

ในบางรายที่มีการลุกลามไปยัง portal vein bifurcation การผ่าตัดเพื่อให้ได้ free margin จำเป็น ที่จะต้องทำ portal vein resection and reconstruction

2.2 ในกรณีมะเร็งอยู่ middle third

ให้ทำ bile duct section และ frozen section ของทั้ง proximal duct และ distal duct ร่วมกับ hepatoduodenal lymphadenectomy โดย

- ถ้าพบเนื้องอกลุกลามไปทางด้าน proximal ให้ผ่าตัดรักษาเหมือน proximal one third tumor
- ถ้าเนื้องอกลุกลามไปด้าน distal ให้พิจารณาทำ pancreaticoduodenectomy ร่วมด้วย

2.3 ในกรณีมะเร็งอยู่ที่ distal one third

ต้องทำ pancreaticoduodenectomy และ hepatoduodenal lymphadenectomy ทั้งนี้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วย MRCP และ/หรือ CT with contrast เพื่อประเมินพยาธิสภาพ ขอบเขตของมะเร็ง และกายวิภาคของท่อน้ำดีที่อุดตันเพื่อวางแผนก่อนการใส่สายระบายน้ำดีเนื่องจากสายระบายน้ำดีอาจจะบดบังพยาธิสภาพ ทำให้ประเมินโอกาสการผ่าตัด (resectability) ได้ยาก

อนึ่ง ในกรณีที่ประเมินแล้วผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้เนื่องจากเนื้องอกที่ตีไม่เพียงพอต่อการผ่าตัด (inadequate future liver remnant) สามารถทำการรักษาเสริมด้วยการทำ Portal vein embolization (PVE) โดยการอุดหลอดเลือดดำพอร์ทัลของตับกลีบที่จะตัดออกด้วย embolic materials เช่น PVA, coil, vascular plug หรือ glue mixture (Histoacryl/NBCA + Lipiodol) เพื่อให้ตับด้านตรงข้ามมีขนาดโตขึ้น โดยการทำ PVE ในผู้ป่วยที่มีทางเดินน้ำดีอุดตัน ควรได้รับการระบายทางเดินน้ำดีก่อน และมีระดับ serum total bilirubin <5 mg/dL

2.4 ในกรณีที่มีมะเร็งท่อน้ำดีที่อยู่ตั้งแต่ขั้วตับจนถึงท่อน้ำดีส่วนปลาย

ให้พิจารณาทำ Hepatopancreatoduodenectomy สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ ที่จำเป็นต้องตัด hepatic duct confluence ออก ตามตำแหน่งของรอยโรค หรือมีการลุกลามหลังตัดเอา ก้อนมะเร็งออกแล้ว จะมีการทำ biliary-enteric reconstruction โดยมักทำเป็น Roux-en-Y hepaticojejunostomy

การผ่าตัดปลูกถ่ายตับในการรักษามะเร็งท่อน้ำดี

การผ่าตัดปลูกถ่ายตับ เริ่มมีรายงานการรักษาด้วยวิธีนี้ในกรณีที่มะเร็งลุกลามลึกเข้าไปในตับ ทั้งสองด้านหรือลุกลามไปยังหลอดเลือดขั้วตับ โดยที่ไม่สามารถตัดต่อหลอดเลือดเหล่านี้ได้ โดยพิจารณาในรายที่ไม่มีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น ๆ นอกตับ และไม่มีมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง การปลูกถ่ายตับยังสามารถใช้รักษาในกรณีที่มะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดจาก intraductal papillary neoplasm of bile duct epithelium ที่เป็นชนิด diffuse กระจายอยู่ในตับทั้งสองกลีบ อย่างไรก็ตาม การพิจารณาการปลูกถ่ายตับ ในมะเร็งท่อน้ำดีนั้น ยังได้ผลไม่ดีและยังไม่เป็นการรักษาที่มาตรฐานในปัจจุบัน

การรักษาแบบประคับประคองมะเร็งท่อน้ำดี

1. การแก้ไขทางเดินน้ำดีอุดตัน ได้แก่

1.1 การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านผิวหนัง (Percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD) เหมาะสมในกรณีที่ เป็น hilar cholangiocarcinoma หรือ intrahepatic Cholangiocarcinoma with hilar involvement ที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดมะเร็งออกได้ หรือกรณีที่ ต้องการทำการ pre-operative biliary drainage เพื่อแก้ไขภาวะท่อน้ำดีอุดตันให้ดีขึ้นก่อนทำการผ่าตัด

1.2 การส่องกล้องใส่ท่อระบายน้ำดี (Endoscopic biliary stent) เหมาะสมในกรณีที่ การอุดตันต่ำกว่าตำแหน่งขั้วตับลงมา เพราะมีโอกาสสำเร็จสูงในการระบายทางเดินน้ำดี และน้ำดีสามารถระบายลงไปในทางเดินอาหารเพื่อใช้ประโยชน์ได้

การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านทางกล้อง ปัจจุบันมีท่อระบายน้ำดี 2 ชนิด คือชนิดท่อพลาสติก (plastic stent) และชนิดท่อโลหะ (metallic stent) ข้อเสียของท่อพลาสติกระบายน้ำดีคือ อุดตันเร็วประมาณ 3-4 เดือน ส่วนท่อโลหะระบายจะอุดตัน หลังใส่ประมาณ 6-9 เดือน และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีไม่สามารถ ผ่าตัดรักษาได้ มีระยะเวลาอยู่รอดเฉลี่ยประมาณ 140 - 147 วัน การใส่ท่อโลหะจึงอาจมีความคุ้มค่ามากกว่าการใส่ท่อพลาสติก เนื่องจากอุดตันช้ากว่า ทำให้ไม่ต้องมาส่องกล้องเพื่อเปลี่ยนท่อระบายบ่อย ท่อโลหะ ระบายน้ำดีที่ใช้ อาจใช้ชนิด covered metal stent เพื่อป้องกันเนื้องอกเจริญเติบโตเข้ามาที่ท่อระบาย ทำให้ท่อระบายอุดตันช้ากว่าเมื่อเทียบกับ non covered metal stent ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตอยู่สั้นกว่า 4 เดือน การใส่ท่อระบายพลาสติกจะเหมาะสมกว่า

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วย MRCP หรือ CT เพื่อประเมินกายวิภาคของท่อน้ำดีที่อุดตันและวางแผนส่องกล้องเข้าไประบายท่อน้ำดีขนาดใหญ่ และมีการเชื่อมต่อกันมากที่สุด เพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยาที่บวมเข้าไปในท่อน้ำดีข้างที่อุดตัน แต่ไม่สามารถระบายออกมาได้

1.3 การส่องกล้องใส่ท่อระบาย nasobiliary drainage (Endoscopic nasobiliary drainage) เป็นทางเลือกในการระบายน้ำดีก่อนผ่าตัด เพื่อหลีกเลี่ยงการใส่ท่อระบายผ่านผิวหนัง และลดการติดเชื้อของท่อระบายน้ำดีชนิด endoscopic biliary stent

1.4 การใช้พลังงานคลื่นวิทยุไปชักนำให้เกิดไฟฟ้า เปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อน Endoscopic Biliary Radio-frequency ablation (RFA) เพื่อทำลายเซลล์มะเร็ง โดยในรอรัศมีประมาณ 0.5-1 เซนติเมตร เพื่อลดโอกาสการอุดตันของท่อน้ำดีทั้งก่อนและหลังใส่ท่อระบายน้ำดี

1.5 การผ่าตัดระบายทางเดินน้ำดี (surgical enterobiliary bypass) ในกรณีที่สามารถทำการผ่าตัดได้ไม่ยาก และผู้ป่วยแข็งแรงเพียงพอ การผ่าตัดเป็นทางเลือกที่ดีอย่างหนึ่ง ถ้าสามารถผ่าตัดทำ Roux-en-Y enterobiliary bypass ได้ เพราะโอกาสเกิดการติดเชื้อทางเดินน้ำดีในระยะยาวน้อยกว่าการใส่ท่อ ระบายน้ำดีผ่านผิวหนังหรือผ่านกล้อง แต่อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น จากการผ่าตัดด้วยว่าคุ้มค่ากับระยะเวลาที่ผู้ป่วย จะมีชีวิตรอดจากมะเร็งได้อีกนานแค่ไหน ในกรณีผ่าตัดรักษามะเร็งท่อน้ำดี ที่มีภาวะติชานจากการอุดตันทางเดินน้ำดีร่วมด้วย เมื่อผ่าตัดแล้วพบว่าไม่สามารถ ตัดก้อนออกไปได้ ให้พิจารณาทำ enterobiliary bypass เพื่อแก้ไขภาวะอุดตันของทางเดินน้ำดี และในกรณี ที่ผู้ป่วยมีทั้งภาวะอุดตันของทางเดินอาหารส่วน duodenum ที่เกิดจากมะเร็งลุกลาม หรือมีแนวโน้มที่จะ เกิดปัญหานี้ในอนาคต แนะนำให้ทำ gastrojejunostomy เพื่อรักษาภาวะดังกล่าวด้วย

1.2 การรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้การผ่าตัด

ตำแหน่งมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่ศัลยแพทย์สามารถผ่าตัดออกได้หมด ในกรณีที่ต้องตัดเนื้อตับ ใน ปริมาณที่มากออกพร้อมกับมะเร็งท่อน้ำดี ต้องประเมินการทำงานของตับที่เหลืออยู่ และคาดการณ์ว่าตับที่เหลือ สามารถทำงานเพื่อดำรงชีวิตได้*** และสภาพทั่วไปของผู้ป่วยเหมาะสมต่อการผ่าตัดใหญ่ได้

ข้อห้ามของการผ่าตัด

1. มีการแพร่กระจายลุกลามของมะเร็งไปในตับ โดยไม่ใช่เป็นลักษณะ direct invasion
2. มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ หรือกระจายไปในช่องท้อง โดยพบว่าการทำ staging laparoscopy ในกลุ่มผู้ป่วย locally advanced tumor สามารถหลีกเลี่ยง การผ่าตัดโดยไม่จำเป็นได้
3. มีการลุกลามไปยังหลอดเลือดสำคัญ ใน hepatoduodenal ligament โดยที่เส้นเลือดนั้น ไม่สามารถตัดต่อได้
4. มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ไกลกว่า regional lymph node
5. ปริมาณตับที่เหลืออยู่ภายหลังการตัดตับออกร่วมด้วย ไม่เพียงพอต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วย
6. สภาพทั่วไปของผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดใหญ่ได้

หลักการผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดี

ให้พิจารณาผ่าตัด radical cholecystectomy ซึ่งประกอบด้วยการตัดถุงน้ำดี พร้อมกับเนื้อตับส่วน segments IVB-V และเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ hepatoduodenal ligament ออกไปด้วย ส่วนการตัด ท่อน้ำดีส่วน extrahepatic duct ให้พิจารณาตัดออกในรายที่ก้อนมะเร็งลุกลามไปใกล้ เพื่อตัดให้ได้ free surgical margin

ในรายที่มะเร็งลุกลามโดยตรงลึกเข้าไปในตับกลีบขวา หรือ hepatic duct confluence ให้ พิจารณาตัดตับกลีบขวา และ /หรือ hepatic duct confluence ออกร่วมด้วย เพื่อให้ได้ free surgical margin

ในรายที่มะเร็งลุกลามโดยตรงเข้าไปในส่วนของลำไส้เล็กส่วนต้นและ/หรือตับอ่อน อาจพิจารณาทำ enbloc whipple operation ร่วมด้วย

ในรายที่พบว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีโดยบังเอิญจากผลพยาธิวิทยาในการตัดท่อน้ำดีเนื่องจากนิ่วในท่อน้ำดี เมื่อทำการประเมิน CT/MRI ซ้ำหลังผ่าตัดแล้ว ให้พิจารณาดังนี้

- o กรณีที่เป็น T1a และ negative margin ไม่ต้องพิจารณาการผ่าตัดซ้ำ
- o กรณีที่มี cystic duct node positive หรือ $T \geq T1b$ ให้พิจารณาผ่าตัดซ้ำด้วยการทำ hepatic segments IVB & V resection และ hepatoduodenal lymphadenectomy +/- bile duct excision (ถ้ามี bile duct involvement)

*** สำหรับกรณีที่ศัลยแพทย์พิจารณาแล้ว สามารถผ่าตัดก่อนมะเร็งออกได้หมด และหวังผลหายขาดได้ เพียงแต่ปริมาณตับที่เหลือหลังการผ่าตัดไม่เพียงพอ ได้แก่ มีปริมาณตับเหลือน้อยกว่าร้อยละ 20-30 ในกรณี ตับปกติ และน้อยกว่าร้อยละ 40-50 หากตับมีพยาธิสภาพ ให้พิจารณาทำ portal vein embolization (PVE) ก่อน โดยการอุดหลอดเลือดดำพอร์ทัลของตับกลีบที่จะตัดออก เพื่อให้ตับด้านตรงข้าม มีขนาดโตขึ้น แล้วจึงประเมินปริมาณตับที่เหลือว่ามีขนาดโตขึ้นเพียงพอตามเกณฑ์หรือไม่ ซึ่งโดยทั่วไป จะประเมินที่ 2-4 สัปดาห์หลังการทำ PVE

2. การรักษาแบบประคับประคองมะเร็งท่อน้ำดี

การแก้ไขทางเดินน้ำดีอุดตัน ได้แก่

1.1 การผ่าตัดระบายทางเดินน้ำดี (surgical enterobiliary bypass) ในกรณีที่สามารถทำการผ่าตัดได้ ไม่ยาก และผู้ป่วยแข็งแรงเพียงพอ การผ่าตัดเป็นทางเลือกที่ตืออย่างหนึ่ง ถ้าสามารถผ่าตัดทำ Roux-en-Y enterobiliary bypass ได้ เพราะโอกาสเกิดการติดเชื้อทางเดินน้ำดีในระยะยาว น้อยกว่าการใส่ท่อระบาย น้ำดีผ่านผิวหนังหรือผ่านกล้อง แต่อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงความเสี่ยงที่ต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น จากการ ผ่าตัดด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีทั้งภาวะอุดตันของทางเดินอาหารส่วน duodenum ที่เกิดจากมะเร็งลุกลาม แน่น นำให้ผ่าตัดระบายทางเดินน้ำดี gastrojejunostomy และเพื่อรักษาภาวะดังกล่าวได้ในครั้งเดียวกัน

1.2 การใส่ระบายน้ำดีผ่านผิวหนัง (Percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD)
PTBD คือการใส่สายระบายท่อน้ำดีของตับผ่านทางผิวหนัง โดยจะระบายน้ำดีออกมาด้านนอกลงไปยังถุง ระบาย (drainage bag) PTBD เหมาะสมในกรณีที่เป็น

- Hilar cholangiocarcinoma
- Intrahepatic cholangiocarcinoma with hilar involvement or intrahepatic bile duct obstruction
- กรณีที่ต้องการแก้ไขภาวะดีซ่านให้ดีขึ้นก่อนทำการผ่าตัด (pre-operative biliary drainage) หรือก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
- เพื่อแก้ไขภาวะติดเชื้อจากท่อน้ำดีอุดตัน obstructive cholangitis
- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดต่อท่อน้ำดีกับลำไส้ (Roux-en-Y biliary-enteric anastomosis) ทำให้ไม่สามารถรักษาผ่านทางกล้องได้
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถใส่สายระบายผ่านทางกล้อง หรือใส่ไม่สำเร็จ

ข้อห้ามในการทำ PTBD ได้แก่ ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้ (uncorrectable coagulopathy) และ น้ำในช่องท้องปริมาณมาก (massive ascites) โดยทั่วไปสาย PTBD มี 2 ชนิด คือ

สายชนิดสั้นวางปลายสายไว้ที่ท่อน้ำดีในตับ ซึ่งจะระบายน้ำดี ออกทางปลายสายด้านนอก (external drainage) และสายชนิดยาววางปลายสายไว้ที่ลำไส้เล็ก Duodenum ซึ่งจะสามารถระบายน้ำดีลงไปในลำไส้และออกทางปลายสายด้านนอก (internal-external drainage) ในกรณีที่เป็น hilar obstruction หรือ intersegmental obstruction อาจจำเป็นต้องใส่สายระบาย มากกว่า 1 ตำแหน่ง

- 1.3 การใส่สายระบายน้ำดีผ่านทางกล้องส่อง (Endoscopic biliary drainage with plastic stent) เหมาะสมในกรณีที่เป็นการอุดตันต่ำกว่าตำแหน่งขั้วตับลงมา เพราะมีโอกาสสำเร็จสูง ในการระบาย ทางเดินน้ำดี ข้อดีของการใส่สายระบายน้ำดีผ่านทางกล้องส่องคือ น้ำดีสามารถระบายลงไปในทางเดินอาหาร เพื่อใช้ประโยชน์ได้ไม่ต้องมีสายระบายทางผนังหน้า ท้องทำให้คุณภาพชีวิตดีกว่าและลดโอกาส การติดเชื้อจากภายนอก โดยระยะเวลาการอุดตันของท่อระบายน้ำดีแบบพลาสติกอยู่ที่ 3-4 เดือน

ข้อห้ามในการทำ endoscopic biliary drainage with plastic stent ได้แก่ uncorrectable coagulopathy และผู้ป่วยที่มี uncontrolled sepsis หรือ unstable vital signs

- 1.4 การใส่ท่อระบายน้ำดีแบบโลหะ (Internal metallic biliary stent) ซึ่งสามารถใส่ผ่านทาง ผิวน้ำ หรือ ผ่านทางการส่องกล้อง ข้อดีของท่อระบายน้ำดีแบบโลหะ คือใช้งานได้ยาวนานกว่าสายระบายน้ำดี แบบพลาสติก (โดยเฉลี่ยจะอุดตันเร็วประมาณ 3-4 เดือน) ส่วนท่อโลหะจะอุดตันหลังใส่ประมาณ 6-9 เดือน และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้มีระยะเวลาอยู่รอดเฉลี่ยประมาณ 140-147 วัน การใส่ท่อโลหะจึงอาจมีความคุ้มค่ามากกว่าการใส่ท่อพลาสติก เนื่องจากอุดตันช้ากว่า ทำให้ไม่ต้องมา เปลี่ยนท่อระบายบ่อย และไม่ต้องมีสายระบายทางผนังหน้าท้องทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น แต่หากในกรณีที่ คาดว่าผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่สั้นกว่า 4 เดือน การใส่ท่อระบายน้ำดีแบบพลาสติกจะเหมาะสมกว่าท่อระบาย น้ำดี แบบโลหะที่ใช้อาจใช้ชนิด covered-metal stent เพื่อป้องกันเนื้องอกเจริญเติบโตเข้ามาท่อระบาย ทำให้ ท่อระบายอุดตันช้ากว่าเมื่อเทียบกับ bare-metal stent

3. การรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วยรังสีรักษา (External beam radiotherapy)

เทคนิคของการฉายรังสีอาจเลือกใช้ได้ตั้งแต่ เทคนิคการฉายรังสีแบบ สามมิติ (3D conformal radiotherapy, 3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-modulated radiotherapy, IMRT) การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีศัลยกรรม (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) หรือการฉายรังสีด้วยอนุภาค โปรตอน (Proton therapy) ร่วมกับการใช้ 4 Dimensional CT / 4D gating radiotherapy treatment และ IGRT (Image guided radiotherapy) การเลือกเทคนิค ขึ้นกับขนาด ตำแหน่ง ของก้อน ปริมาณเนื้อ ตับปกติ และ จุดประสงค์ในการรักษาเช่นเดียวกับในมะเร็งตับที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

ข้อบ่งชี้ของการใช้รังสีรักษาในมะเร็งท่อน้ำดี

1. เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดในกรณีที่ positive resection margin (R1 resection)
2. มะเร็งท่อน้ำดี บริเวณ intrahepatic, perihilar หรือ extrahepatic ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือมีการ กลับเป็นซ้ำ
3. พิจารณาเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด ในกรณี positive regional nodes ต่อจากการให้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคดีและมีความเสี่ยงสูงที่จะมีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (good prognosis and high risk for loco-regional recurrence)

4. ผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่มีอาการปวด เลือดออก หรือ สภาวะที่มีก้อนกดเบียด หรืออุดตัน เป็นการฉายรังสีเพื่อช่วยบรรเทาอาการ และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

การรักษาด้วยรังสีรักษาแบบรังสีศัลยกรรม (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)

การให้การรักษาด้วย hypofractionation radiotherapy หรือ stereotactic body radiotherapy เกิดจากการพัฒนาทางเทคโนโลยีของการให้รังสีรักษาโดยเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วย inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma ถึงการให้ ablative radiation dose escalation ว่าสามารถช่วยให้การควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น จึงอาจจะพิจารณาให้การรักษาด้วย SBRT ในกรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (locally advanced unresectable cholangiocarcinoma) โดยอาจให้การรักษาก่อนหรือหลังการให้ยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาความเหมาะสม ดังนี้

1. ก้อนมะเร็งยังจำกัดอยู่ในตับ (Liver-confined unresectable cholangiocarcinoma; Intrahepatic or extrahepatic)
2. ก้อนมีขนาดไม่เกิน 12 เซนติเมตร (longest dimension)
3. ไม่มีการอุดตันท่อน้ำดี (No evidence of biliary obstruction หรือ adequate biliary drainage)
4. มี performance status ที่ดี (WHO PS 0-1)
5. ไม่มีสภาวะตับแข็ง หรือ มีตับแข็งที่ Child-Pugh score's class A

ข้อห้ามในการใช้รังสีรักษาในมะเร็งท่อน้ำดี มีการพิจารณา เช่นเดียวกับการให้รังสีในผู้ป่วยมะเร็งตับ ได้แก่

1. Child-Pugh score's class C
2. เมื่อวางแผนแล้วไม่สามารถให้ปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติอยู่ในระดับที่ปลอดภัยได้ โดยต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีโดยเฉลี่ยของตับ และปริมาณเนื้อตับปกติที่เหลืออยู่ (mean liver dose and normal liver volume)

4. แนวทางการใช้เคมีบำบัดในมะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งถุงน้ำดี

(Systemic chemotherapy for cholangiocarcinoma and gall bladder cancer)

4.1 สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีระยะเริ่มต้นหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy for resectable biliary tract cancer)

มีการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (intrahepatic และ extrahepatic cholangiocarcinoma) และ muscle-invasive gall bladder cancer ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดออกได้หมดและมี ECOG performance status (ECOG PS) ที่น้อยกว่า 2 และฟื้นตัวจากการผ่าตัดภายใน 12 สัปดาห์ มาให้ยา capecitabine เทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดที่เหนือกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอย่างชัดเจนแต่ไม่ถึงเกณฑ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ตามการวิเคราะห์ intention-to-treat ของการศึกษา ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์การรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตาม pre-specified sensitivity และ per-protocol analyses พบว่าเหนือกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวนี้เป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายที่จะแนะนำการใช้ยา capecitabine แก่ผู้ป่วยในข้อบ่งชี้

Protocol 1: Adjuvant Chemotherapy ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีที่ผ่าตัดได้

ข้อพิจารณา

3.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ I (แต่อย่างน้อยต้อง \geq T1b ใน gallbladder cancer), II, III

3.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีหลังผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	capecitabine	q 21 days	capecitabine	1,000-1,250 mg/m ² PO bid pc day1-14	2,000 - 2,500	14	8	240,000 -280,000

4.2 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการให้รังสีรักษา

สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีระยะเริ่มต้นหลังการผ่าตัดที่มี positive margin (R1 resection) หรือ lymph node positive และผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้แต่ยังไม่กระจายไปที่อวัยวะอื่น อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการให้รังสีรักษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวหรือการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการให้รังสีรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Protocol 2: สูตรยาเคมีบำบัดที่ให้ร่วมกับรังสีรักษา (Chemoradiotherapy in hepatobiliary tract cancers)

ข้อบ่งชี้:

1. ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีที่ในรายที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ I, II, III ที่มี positive margin (R1 resection) โดยผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1
2. ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และยังไม่กระจายไปที่อวัยวะอื่น (locally advanced diseases)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Capecitabine*	OD with RT	capecitabine	825 mg/m ² PO bid pc	1650	25	-	41,250
2	5FU/LV	q 28 days	5FU	5FU 400 mg/m ² D1-4, D29-32	400	4	2	3,200
			LV	LV 20 mg/m ² D1-4, D29-32	20	4	2	160

* ใช้ได้เฉพาะข้อบ่งชี้ 1

4.3 มะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และระยะแพร่กระจาย (locally advanced and metastatic Cholangiocarcinoma)

มีการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วย palliative chemotherapy กับ best supportive care ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีกลุ่มนี้พบว่าการรักษาด้วย palliative chemotherapy ช่วยเพิ่ม overall survival ในผู้ป่วยที่มีร่างกายแข็งแรง โดยเฉพาะกลุ่มที่มี ECOG performance status (ECOGPS) 0 ถึง 2 โดยมะเร็งท่อน้ำดีมีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดประมาณ 10-40% ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ 5-fluorouracil (5FU), gemcitabine และยาในกลุ่ม platinum

ในปัจจุบันสุทธยาที่เป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดให้หายขาดได้ หรือระยะแพร่กระจายได้แก่สุทธ gemcitabine ร่วมกับ cisplatin โดยมีการศึกษาแบบสุ่มในระยะที่ 3 (phase III) เปรียบเทียบระหว่างการให้ gemcitabine เป็นยาเดี่ยว กับการให้ gemcitabine/cisplatin ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของทางเดินน้ำดี (ABC-02trial) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine/cisplatin มี overall survival ที่ยาวกว่ากลุ่มที่ได้รับ gemcitabine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า median survival เท่ากับ 11.7 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ gemcitabine/cisplatin เทียบกับ 8.1 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ gemcitabine (hazard ratio = 0.64, 95% confidence interval, 0.52 to 0.80; $p < 0.001$) จึงทำให้ gemcitabine/cisplatin เป็นสุทธยามาตรฐานในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในปัจจุบัน แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงกับยาสุทธเก่าที่ใช้มานานคือ 5-FU ร่วมกับ cisplatin ว่ายาสุทธ gemcitabine และ cisplatin มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า แต่เนื่องจากการบริหารยาสะดวกกว่า สามารถให้เป็น ผู้ป่วยนอกได้ ไม่จำเป็นต้องนอนรพ. ทำให้สุทธยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin เป็นยามาตรฐานสุทธแรกสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ยังมีความแข็งแรง (ECOG 0,1,2) และมีการทำหน้าที่ของอวัยวะในร่างกายที่ปกติพอเพียง

ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาสุทธแรกแต่ยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง (ECOG 0,1,2) และมีหน้าที่การทำงานของอวัยวะในร่างกายพอเพียง ได้แก่ การทำงานตับยังดี (child pugh score A) แนะนำให้ใช้ยาสุทธ FOLFOX เป็นสุทธที่สอง โดยมีการศึกษาระยะที่สามเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มนี้ระหว่าง FOLFOX ร่วมกับการรักษาประคับประคอง เทียบกับการรักษาประคับประคองอย่างเดียว การให้ยา FOLFOX มีค่ากึ่งกลางรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ 6.2 เดือนเทียบกับ 5.3 เดือน โดยมี HR = 0.69 ; $p = 0.031$ และผู้ป่วยที่ได้รับยา FOLFOX มีโอกาสรอดชีวิตร้อยละ 50.6 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มรักษา ประคับประคองที่มีโอกาสรอดชีวิตที่ 12 เดือนเพียงร้อยละ 25.9

กล่าวโดยสรุป ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และระยะแพร่กระจายที่มีสภาพร่างกายแข็งแรง (ECOG PS < 2) และมีหน้าที่ การทำงานของไขกระดูก ตับ และไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ผู้ป่วยที่มีภาวะเหลืองจากท่อน้ำดีอุดตันควรได้รับการแก้ไขจนระดับ bilirubin < 1.5 เท่าของค่า upper limit normal และระดับ creatinine clearance > 50 ml/min) สมควรได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสุทธมาตรฐานคือ Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin และถ้าได้รับสุทธแรกแล้วไม่ตอบสนองหรือมีการลุกลาม แต่ยังมีสภาพร่างกายแข็งแรง และมีหน้าที่การทำงานของกระดูก ไต ตับยังปกติ แนะนำให้ใช้ยาสุทธ ที่สองคือ FOLFOX เป็นลำดับถัดไป

Protocol 3: สูตรเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะแพร่กระจาย

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin/5-FU	q 28 days	Cisplatin	75 – 100 mg/m ² /d IV day 1	75 - 100	1	6	450 - 600
			5-fluorouracil	1,000 mg/m ² /d IV day 1-4	1,000	4	6	24,000
2	Carboplatin/5-FU	q 28 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อน (Pancreatic Cancer)

1. การรักษาโรคมะเร็งตับอ่อนด้วยวิธีการผ่าตัด

การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อน ยังคงเป็นวิธีการรักษาเดียวที่สามารถหวังผลหายขาดได้ (potentially curative treatment) ซึ่งพบว่ามีเพียงร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ที่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีนี้ หลักการผ่าตัดมะเร็งตับอ่อน คือการตัดเอาก้อนมะเร็งออกทั้งหมด (oncologic resection) ร่วมกับต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง (regional lymph nodes) โดยผู้ป่วยต้องไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นหรือต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ห่างออกไป (distant metastasis) และต้องมีสภาวะร่างกายที่เหมาะสมต่อการผ่าตัดใหญ่ การประเมินระยะของโรคก่อนการผ่าตัดด้วย CT scan (pancreatic protocol) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะที่บริเวณตับอ่อน สามารถแยกผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ resectable, borderline resectable และ locally advanced ดังรายละเอียดในตาราง 1

ตาราง 1 แสดงเกณฑ์การพิจารณาเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดโดยดูจากตำแหน่งและการลุกลามต่อหลอดเลือดใกล้เคียงของก้อนมะเร็ง (อ้างอิงจาก NCCN version 2.2021)

• Decisions about resectability status should be made in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	• No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).	• No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity.
Borderline Resectable ^b	<p>Pancreatic head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$ • Solid tumor contact with variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present, as it may affect surgical planning. <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$ • Solid tumor contact with the CA of $>180^\circ$ without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a modified Appleby procedure (some panel members prefer these criteria to be in the locally advanced category). 	<ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with the SMV or PV of $>180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. • Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC).
Locally Advanced ^{b,c}	<p>Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with SMA $>180^\circ$ • Solid tumor contact with the CA $>180^\circ$ <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact of $>180^\circ$ with the SMA or CA • Solid tumor contact with the CA and aortic involvement 	• Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus)

กลุ่มผู้ป่วยที่สามารถพิจารณาเลือกการผ่าตัดได้เลยคือ กลุ่ม resectable แต่สำหรับกลุ่ม borderline resectable และ locally advanced ควรพิจารณาการรักษาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant therapy) โดยทีมแพทย์สหสาขา และอาจพิจารณาการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาเป็นรายๆไป ในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ บางราย มีความจำเป็นต้องตัดเส้นเลือดออกพร้อมกับก้อนมะเร็ง และต่อกลับโดยอาจจำเป็นต้องใช้หลอดเลือดเทียม (vascular graft) แทนในบางกรณี

การตรวจ staging laparoscopy มีการใช้ในบางโรงพยาบาล เพื่อตรวจหาการแพร่กระจายของมะเร็งในช่องท้องก่อนพิจารณาการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด โดยการตรวจจะมี yield ที่สูงขึ้นหากทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการแพร่กระจายของมะเร็ง ได้แก่ ผู้ป่วย borderline resectable, ค่า CA19-9 สูงมาก, ก้อน เนื้องอกหรือต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงมีขนาดใหญ่ (คำแนะนำ category 2A)

การผ่าตัดเพื่อหวังผลหายขาดในโรคมะเร็งตับอ่อนสามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่

1) วิธีเปิดช่องท้อง(laparotomy)

2) วิธี Minimally Invasive Surgery ซึ่งอาจเป็นการผ่าตัดโดยการส่องกล้องผ่านทางผนังหน้าท้อง (laparocopy) หรือการผ่าตัดด้วยหุ่นยนต์ (robotic surgery)

ชนิดการผ่าตัดขึ้นกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง สำหรับมะเร็งตับอ่อนบริเวณ head และ uncinata การผ่าตัดจะเป็น pancreatoduodenectomy (Whipple procedure) หากมะเร็งอยู่บริเวณ body และ tail การผ่าตัดจะเป็น distal pancreatectomy with en-bloc splenectomy หรือบางกรณีจำเป็นต้องผ่าตัด total pancreatectomy หากสามารถตัดก้อนมะเร็งออกได้หมด

การผ่าตัดอาจมีความจำเป็นในกลุ่มผู้ป่วย locally advanced และ metastatic disease ที่มีหรืออาจมีอาการจากการลุกลามของมะเร็ง อาการที่พบได้บ่อยได้แก่

1) การอุดตันของท่อน้ำดี (biliary obstruction) โดยทั่วไปการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะใช้วิธีทาง endoscopic treatment เป็นหลัก สำหรับการผ่าตัด biliary-enteric bypass มักทำในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยหวังผลหายขาดในตอนแรกแต่พบว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งในช่องท้องขณะผ่าตัด หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีทาง endoscopic treatment โดยวิธีการผ่าตัดได้แก่ choledochojejunostomy/hepaticojejunostomy (แนะนำ) และ cholecystojejunostomy และอาจพิจารณาทำ prophylaxis gastrojejunostomy ร่วมด้วย ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงของการอุดตันของกระเพาะอาหาร/ลำไส้เล็กในภายหลัง (คำแนะนำ category 2B)

2) การอุดตันของกระเพาะอาหารส่วนปลาย (gastric outlet obstruction) ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่แข็งแรง และคาดว่า life expectancy มากกว่า 3-6 เดือน อาจพิจารณาเลือกการผ่าตัด duodenal bypass ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใส่ enteral stent โดยผ่าตัด gastrojejunostomy ด้วยวิธีเปิดช่องท้อง หรือผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางผนังหน้าท้อง

3) อาการปวดจากมะเร็งอย่างรุนแรง (severe tumor-associated abdominal pain) ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดช่องท้องอย่างรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยาแก้ปวด หรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากยา ควรพิจารณาทำ celiac plexus neurolysis (คำแนะนำ category 2B) โดยอาจใช้วิธีการผ่าตัด (เปิดช่องท้อง, ผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางผนังหน้าท้อง, ผ่าตัดส่องกล้องผ่านทางช่องอก) หรืออาจเลือกวิธี minimally invasive techniques (EUS-guided, percutaneous fluoroscopic-guided, CT-guided)

MIS procedures for CA pancreas (PDAC)

1 Laparoscopic/ robotic Whipple procedure (pancreaticoduodenectomy)

2 Laparoscopic/ robotic distal pancreatectomy with splenectomy

3 Laparoscopic/ robotic total pancreatectomy with splenectomy

4 Laparoscopic bilo-enteric bypass

5 Laparoscopic entero-enteric bypass

6 Laparoscopic celiac plexus neurolysis

7 Diagnostic laparoscopy with/without biopsy

2. การรักษามะเร็งตับอ่อนโดยวิธีรังสีร่วมรักษาและ/หรือการส่องกล้อง

มีบทบาทในกรณีรอยโรคไม่สามารถผ่าตัดได้หรือกรณีกำลังที่อาจสามารถผ่าตัดได้

- 2.1 การให้เคมีบำบัดมีบทบาทในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนในระยะกำลังที่อาจสามารถผ่าตัดได้ และระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากการตัดตัวอย่างเนื้อเยื่อก่อนการให้ยาเคมีบำบัด โดยการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อด้วยการส่องกล้องอัลตราซาวด์และเจาะดูดเนื้อเยื่อด้วยเข็มตัดชิ้นเนื้อ Endoscopic ultrasound (EUS) with fine needle biopsy (FNB) เป็นวิธีมาตรฐาน หรือ อาจใช้วิธีการเจาะตัดชิ้นเนื้อผ่านทางผนังหน้าท้องโดยใช้ภาพรังสีนำทาง (Image-guided percutaneous biopsy)
- 2.2 ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มีท่อน้ำดีอุดตัน การระบายท่อน้ำดีด้วยการส่องกล้อง (Endoscopic retrograde cholangiography) โดยใช้ลวดนำสายสวนสำหรับตัดหูดท่อน้ำดี (sphincterotome หรือ needle knife) แล้วระบายน้ำดีโดยใส่สายสวนระบายไว้ภายใน ได้แก่ plastic stent หรือ Internal metallic biliary stent ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน มีอัตราประสบความสำเร็จสูง บาดเจ็บน้อย ให้คุณภาพชีวิตดีและลดโอกาสการติดเชื้อจากภายนอก
- 2.3 ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มีท่อน้ำดีอุดตันแต่ไม่เหมาะสม หรือไม่สามารใส่ระบายท่อน้ำดีด้วยการส่องกล้อง ให้พิจารณาใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านผิวหนัง Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) แทน
- 2.4 ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน อาจเกิดภาวะลำไส้เล็กส่วนต้นอุดตัน เนื่องจากโดนกดโดยก้อนมะเร็ง การใส่ท่อโลหะระบายลำไส้เล็กส่วนต้น (Enteral stent) เป็นวิธีมาตรฐานในการระบายการอุดตันของลำไส้ (palliative treatment)

3. การรักษามะเร็งตับอ่อนด้วยรังสีรักษา

ข้อบ่งชี้การให้รังสีรักษา

1. การให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัด (Adjuvant radiotherapy)

- 1.1 ในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (positive surgical margin) ถือเป็นข้อบ่งชี้หลักในการให้รังสีรักษา (definite indication)
- 1.2 พิจารณาใน multi-disciplinary team ในกรณีมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง (positive lymph node)

2. การให้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant radiotherapy) ช่วยในการเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดให้ได้ free surgical margin

- 2.1 ในกลุ่ม Borderline resectable
- 2.2 พิจารณาในกลุ่ม Resectable ที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ค่า CA19-9 สูง ก้อนที่ตับอ่อนมีขนาดใหญ่ ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดใหญ่ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดมาก ผู้ป่วยที่มีอาการปวดรุนแรง (NCCN 2021 v2)

3. การให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (Radiotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer) โดยมีจุดประสงค์เพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ ลดอาการหรือป้องกันการเกิดอาการเฉพาะที่ เช่น อาการปวด การอุดตันท่อน้ำดี/ทางเดินอาหาร การมีเลือด

ออกนอกจากนี้ให้พิจารณาโดย Multidisciplinary team ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคดี หลังการให้รังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยบางรายอาจสามารถพิจารณาผ่าตัดได้หากรอยโรคมียังมีการตอบสนองดีต่อการรักษา

4. การให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังการผ่าตัด (loco-regional recurrence)
5. การให้รังสีรักษา เพื่อลดอาการในกลุ่มผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (Palliative radiotherapy) โดยมีจุดประสงค์เพื่อควบคุมโรคเฉพาะที่ ลดอาการ หรือป้องกันการเกิดอาการเฉพาะที่ เช่น อาการปวด การอุดตัน ท่อทางเดินน้ำดี/ทางเดินอาหาร การมีเลือดออก

เทคนิคการให้รังสีรักษา

เทคนิคของการฉายรังสีอาจเลือกใช้ได้ตั้งแต่ เทคนิคการฉายรังสีแบบ สามมิติ (3D conformal radiotherapy, 3D-CRT), การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity-modulated radiotherapy, IMRT) การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีศัลยกรรม (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) และควรพิจารณาการทำ Respiratory motion management ร่วมกับการใช้ 4 Dimensional CT / 4D gating radiotherapy treatment และ IGRT (Image guided radiotherapy) ร่วมด้วยโดยเฉพาะในกลุ่ม non-palliative radiotherapy

ปริมาณรังสีที่ใช้ (Dose recommendation)

- กรณี 3D-CRT/ IMRT: 45-54 Gy, 1.8-2 Gy/fraction หรือ 36 Gy, 2.4 Gy/fraction
1. กรณี SBRT: 30-45 Gy in 3 fractions หรือ 25-45 Gy in 5 fractions
 2. กรณี palliative radiotherapy พิจารณา Hypofractionation เช่น 300 cGy x 10 fractions โดยพิจารณาปริมาณรังสี โดยดูพยากรณ์โรค สภาพร่างกายผู้ป่วย

หมายเหตุ

1. พิจารณาการใช้ 3-5 Fiducial markers ร่วมด้วยในกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ neoadjuvant radiotherapy/ radiotherapy for locally advanced/ unresectable โดยเฉพาะในกลุ่มที่ทำ SBRT หรือได้ high dose radiotherapy
2. การฉายรังสี elective nodal irradiation เป็น optional

4. การรักษามะเร็งตับอ่อนด้วย Systemic therapy

4.1 แนวทางการใช้เคมีบำบัดสำหรับมะเร็งตับอ่อนหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy for resectable pancreatic cancer)

ข้อพิจารณา

- 4.1 ให้เฉพาะในรายที่โรคอยู่ในระยะที่ I, II, III
- 4.2 ผู้ป่วยต้องมี performance status 0 หรือ 1 และมีหน้าที่การทำงานของอวัยวะของร่างกายดี กล่าวคือ ANC > 1500, GFR >50, SGPT and SGOT < 3 เท่าของค่าปกติ
- 4.3 พิจารณาให้ prophylaxis G-CSF 300 microgram 4-7 days after mFOLFIRINOX

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดมะเร็งตับอ่อนหลังผ่าตัด

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1.	Gemcitabine	q 28 d	Gemcitabine	1,000 mg/mg/m ² /d IV day 1, 8, 15	1,000	1, 8, 15	6	18,000

4.2 แนวทางการใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา Chemoradiotherapy

ข้อพิจารณา

พิจารณาให้ในผู้ป่วยมี ECOG PS 0-1 ในกรณีดังต่อไปนี้

1. มีผลทางพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดเป็น R1 resection โดยให้ตามหลังการให้ adjuvant chemotherapy แล้วไม่มีการกำเริบของตัวโรค
2. ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ยังไม่กระจายไปที่อื่นและไม่สามารถผ่าตัดได้ (locally advanced unresectable disease)
 - 2.1 โดยให้ตามหลังการให้เคมีบำบัดไประยะ 4-6 เดือน แล้วมีการตรวจประเมินการตอบสนองพบไม่มีการกำเริบของตัวโรค
 - 2.2 อาจพิจารณาให้เป็นการรักษาแรกในกรณีผู้ป่วยมีอาการปวดที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาแก้ปวด (poorly controlled pain) หรือมีภาวะเลือดออกที่เกิดจากการลุกลามเฉพาะที่ (local invasion with bleeding)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ให้ร่วมกับรังสีรักษา Chemoradiotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Gemcitabine	q 7 days	Gemcitabine	300 mg/ mg/m ² /wk During RT	300	weekly	5	1500
2.	5FU/Leucovorin	q 28 days	5-fluorouracil	400 mg/m ² /d IV day 1-4 at wk 1 และ 5 ของ RT*	400	4	2	3,200
			leucovorin	20 mg/m ² /d IV day 1-4 at wk 1 และ 5 ของ RT*	20	4	2	160

4.3 แนวทางการรักษา มะเร็งตับอ่อนระยะท้าย (advanced pancreatic cancer)

กรณีผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะท้าย ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable locally advanced pancreatic cancer) และมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย (metastatic pancreatic cancer)

4.3.1 สามารถพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกาย ECOG 0-2 และได้รับการระบายทางเดินน้ำดีและระดับ total bilirubin น้อยกว่า 3 mg/dl แล้ว (กรณีมีการอุดตันทางเดินน้ำดี) และมีการทำงานของอวัยวะต่างๆที่เหมาะสม

4.3.2 สูตรยาที่พิจารณา

4.3.2.1 สูตรยาขนานแรก (first-line regimen) สามารถเลือกได้อย่างใดอย่างหนึ่ง

1) mFOLFIRINOX โดยคนไข้ควรต้องมี ECOG PS 0,1 และ อายุไม่มากกว่า 75 และมีการทำงานของอวัยวะต่างๆเหมาะสม คือ ANC >1500, GFR > 50, SGOT and SGPT < 3 x ULN

2) Gemcitabine based regimen โดยสามารถเลือกได้อย่างใดอย่างหนึ่ง

- Gemcitabine and cisplatin สูตรนี้พิจารณาใช้เฉพาะผู้ป่วยที่รู้ว่ามีความผิดปกติของยีนส์ BRCA หรือมีประวัติถ่ายทอดทางครอบครัวที่เข้าได้กับความผิดปกติของยีนส์ BRCA อย่างชัดเจนเท่านั้น

- Gemcitabine single agent

4.3.2.2 สูตรยาขนานที่สอง (second-line regimen)

1) FOLFOX หรือ CapeOx (กรณีได้รับยาสูตร gemcitabine-based regimen เป็นขนานแรก)

2) Gemcitabine single agent (ในกรณีได้รับยาสูตร mFOLFIRINOX เป็นขนานแรก)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้ รวม (mg/m ²)
2	Gemcitabine and cisplatin*	Q 21 d	Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	1, 8	8	16,000
			Cisplatin	25 mg/m ² /d IV day 1, 8	25	1, 8	8	4,000
3	Gemcitabine	q 28 d	Gemcitabine	1,000 mg/ mg/m ² /d IV day 1, 8, 15	1,000	1, 8, 15	6	18,000

*พิจารณาให้ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีความผิดปกติหรือมีประวัติครอบครัวบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของยีนส์ BRCA และอนุญาตให้ใช้เฉพาะ first line เท่านั้น

บทที่

11

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งไต ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะรวมถึงมะเร็งทางเดินปัสสาวะในตำแหน่งอื่นที่เป็นชนิด urothelial carcinoma และมะเร็งไต โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาฉบับล่าสุด และผ่านการพิจารณา โดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งทางเดินปัสสาวะในตำแหน่งอื่น ที่เป็นชนิด urothelial carcinoma

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วยสารเคมีบำบัดหรือยาเสริมภูมิคุ้มกัน กระเพาะปัสสาวะ (Intravesical Adjuvant Chemotherapy and Immunotherapy)

ผลทางพยาธิเป็นมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิด Transitional Cell Carcinoma โดยมีปัจจัยความเสี่ยงในการกลับคืนของโรคและการแพร่กระจายสูง ได้แก่

1. จำนวนก้อนมะเร็งที่ตรวจพบ ในการตรวจวินิจฉัยครั้งเดียวกัน

1. ระยะเวลาของการตรวจพบมีการคืนกลับของโรคมะเร็งภายหลังจากการรักษาโดยการผ่าตัด Transurethral Resection Bladder Tumor
2. ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อมะเร็งที่ตรวจพบ

สูตรยาคือ BCG

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา BCG ในมะเร็งกระเพาะปัสสาวะไม่ลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ หลังจากผ่าตัดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (TUR-BT) ไป 2-4 สัปดาห์ ดังนี้:

1. High grade Ta หรือ T1
2. Recurrence Ta / T1 Low grade
3. มีหลายตำแหน่ง (ขนาด > 3 แห่ง) non-invasive
4. มี CIS (Carcinoma – in – situ)
 1. ขนาดของมะเร็ง>3 เซนติเมตร เป็น sessile หรือ thick stalk (ก้านมะเร็งหนา)
 2. Incomplete resection (residual tumor) (มีมะเร็งเหลือค้าง ตัดออกไม่หมด)

วิธีการให้ยา

โดยให้ BCG ทุกอาทิตย์เป็นเวลา 6 อาทิตย์ก่อนให้ BCG อีกในเดือนที่ 3,6 และทุก 6 เดือนเป็นเวลา 3 ปี อย่างต่ำควรจะมีมากกว่า 1 ปีขึ้นไป ถ้าหลังจาก 6 สัปดาห์แล้วตรวจโดยส่องกล้อง ยังเกิดมะเร็งใหม่ก็ตัดออกและให้ BCG ได้อีก 6 สัปดาห์

ข้อห้ามของการใช้ BCG

1. แพ้ BCG
2. Significant Immunosuppression / HIV patients
3. Active autoimmune disease เช่น rheumatoid arthritis, lupus เป็นต้น
4. มีประวัติเป็นวัณโรคแล้วเคยรับ BCG หรือ Sepsis
5. ผู้ป่วยอายุมากและไม่ค่อยแข็งแรง
6. อาจมีโรคตับ (Liver Disease)

กรณีมีข้อห้ามใช้ BCG หรือในกรณี BCG ขาดแคลนสามารถใช้ Gemcitabine และ MMC ได้ สามารถใช้ Mitomycin C 20 – 40 mg ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6–8 สัปดาห์ ไม่เกิน 2 คอร์ส อาจให้ Mitomycin C 20 – 40 mg ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 1ปี ในรายที่ตอบสนอง ต่อ MMC

ผลข้างเคียงจากการรักษาโดยใช้ Intravesical Chemotherapy and Immunotherapy ที่พบบ่อยและควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยประกอบการพิจารณาแนวทางการรักษาได้แก่

- มีอาการของทางเดินปัสสาวะส่วนล่างทำงานผิดปกติจากกระเพาะปัสสาวะหดตัวเล็กน้อย
- มีไข้ ปัสสาวะเป็นเลือด มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
- มีอาการปวดตามข้อมีอาการแพ้จากยาเสริมภูมิคุ้มกัน
- มีอาการติดเชื้อของอวัยวะอื่นๆจากยาเสริมภูมิคุ้มกันได้
- มีการกดไขกระดูกทำให้ซีด ติดเชื้อทางกระแสโลหิตได้ง่าย และเลือดไหลแล้วหยุดยาก

ข้อบ่งชี้ MMC Mitomycin

- 1) High grade Ta หรือ T1
- 2) Recurrence Ta / T1 Low grade
- 3) มีหลายตำแหน่ง (ขนาด> 3 แห่ง) non-invasive

- 4) ขนาดของมะเร็ง >3 เซนติเมตร เป็น sessile หรือ thick stalk (ก้านมะเร็งหนา)
- 5) Immediate operation post TUR-BT น้อยกว่า 6 ชั่วโมง จำนวน 40 mg x 1 dose
- 6) ไม่สามารถให้ BCG ตามข้อบ่งชี้ได้

ขนาดการใช้ Mitomycin C

ให้ 20 – 40 mg ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6-8 สัปดาห์ไม่เกิน 2 คอร์ส อาจให้ Mitomycin C 20 – 40 mg ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 1 ปี ในรายที่ตอบสนองต่อ MMC

ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วยการผ่าตัด

1. BCG – refractory tumor
2. High grade recurrence after BCG
3. Non – high grade recurrence after BCG for primary intermediate – risk tumor
4. Muscle invasive disease

BCG failure

- 1) เมื่อไรก็ตามพบ muscle invasive tumor ระหว่างการรักษา
- 2) High grade, non-muscle – invasive papillary tumor เกิดใหม่ภายใน 3 เดือน
- 3) CIS เกิดขึ้นภายใน $\leq 3-6$ เดือน
- 4) พบ high grade เกิดระหว่างการให้ BCG

Risk group stratification

- Low risk tumor :-1o , solitary, Ta, G1(LG), ≤ 3 cm , no CIS
- Intermediate risk tumors :- นอกเหนือจาก low และ high risk
- High risks:
- T1 tumor
- G3
- CIS
- Multiple + recurrent + large (> 3 cm) Ta G1, G2 tumors

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant therapy)

1. รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T2 หรือมากกว่า และในกรณีก้อนมะเร็งอยู่ใน bladder diverticulum
2. มีแผนที่จะทำการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกหมดภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
4. สูตรยาที่ใช้ได้ คือ
 - 4.1 CMV หรือ
 - 4.2 GC ซึ่งสามารถเลือกใช้ได้ทั้งแบบ standard dose หรือ แบบ split-dose cisplatin ในกรณีที่มิภาวะ การทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60

ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ โดยให้ยาทั้งหมด 3 - 4 cycles ก่อนการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด radical cystectomy (adjuvant therapy)

1. รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T3 หรือ N1 หรือมากกว่า และในกรณีก้อนมะเร็งอยู่ใน bladder diverticulum
2. ได้รับการผ่าตัด radical cystectomy เอาก้อนมะเร็งออก
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
4. สูตรยาที่ใช้ได้คือ
 - 4.1 CMV หรือ
 - 4.2 GC ซึ่งสามารถเลือกใช้ได้ทั้งแบบ standard dose หรือ แบบ split-dose cisplatin ในกรณีที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60 ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ โดยให้ยาทั้งหมด 4 cycles หลังการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiation)

1. รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T2 หรือมากกว่า
2. ต้องการเก็บกระเพาะปัสสาวะไว้โดยได้รับการผ่าตัด maximal TUR-BT หรือ ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะได้ เนื่องจากสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสม หรือมีการแพร่กระจายของโรคเข้าต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
4. สูตรยาที่ใช้ได้ คือ PF, MF, standard dose cisplatin every 3 weeks, weekly cisplatin หรือ สามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในกรณีที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60 ml/min หรือ ผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี ได้

ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ (Advanced metastatic cancer or recurrent cancer)

1. โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นมากกว่าต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน หรือกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถรับการฉายรังสีเฉพาะที่หรือการผ่าตัดได้
2. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
3. สูตรยาที่ใช้ได้ ได้แก่
 - 3.1 สูตรยาสำหรับการรักษาลำดับที่ 1 (first-line therapy) คือ cisplatin-gemcitabine หรือ CMV โดยสามารถใช้ carboplatin แทน cisplatin ในกรณีที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องโดยมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 60 ml/min หรือผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 70 ปี โดยให้ยาทั้งหมด 6 cycles
 - 3.2 สูตรยาสำหรับการรักษาลำดับที่ 2 (second-line therapy) คือ Paclitaxel หรือ กลับไปใช้ยาในการรักษาลำดับที่ 1 ได้ หากแพทย์ผู้รักษาเห็นว่ายังมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย โดยให้ยาทั้งหมด 6 Cycles

ข้อบ่งชี้ในการใช้รังสีรักษา รักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

1. การฉายรังสี ร่วมกับเคมีบำบัด ร่วมกับ Maximum TUR-BT (Tri-modality therapy; TMT) เพื่อสงวนกระเพาะปัสสาวะ (Bladder Preservation Therapy) หรือ muscle-invasive bladder cancer พิจารณาในผู้ป่วย
 - 1.2 รอยโรคปฐมภูมิเป็นระยะ T2 หรือมากกว่า
 - 1.3 ต้องการเก็บกระเพาะปัสสาวะไว้โดยได้รับการ maximal TUR-BT หรือ ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะได้ เนื่องจากสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสม แต่ยังสามารถรับการรักษาแบบ TMT ได้ หรือมีการแพร่กระจายของโรคเข้าต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน
 - 1.4 ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย performance status ECOG 0-1
2. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Radical radiotherapy) สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Muscle-invasive bladder cancer (cT2-4, N any, M0) หากสภาพร่างกายไม่แข็งแรง (ECOG ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป), อายุมาก (มากกว่า 70ปี) หรือ มีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถควบคุมได้อย่างเหมาะสม ทำให้ไม่สามารถรับการรักษาด้วย TMT พิจารณาใช้รังสีรักษาอย่างเดียว (Radiotherapy) เป็นการรักษาหลัก
3. การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด Cystectomy or Partial Cystectomy โดยพิจารณาในกรณี Positive margin หรือ pT3-T4 หรือ pN+ หรือ High grade
4. การฉายรังสีเพื่อการประคับประคองอาการ (Palliative Radiotherapy) พิจารณาให้ในกลุ่ม Advanced หรือ Metastasis เพื่อบรรเทาอาการปวด เลือดออก การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นท่อปัสสาวะหรืออวัยวะอื่นๆ การกดทับไขสันหลัง การแพร่กระจายไปยังสมอง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษาผลข้างเคียงจากการรักษาสภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารับการรักษาของผู้ป่วย

หมายเหตุ

- ในกรณีที่ 1 และ 2 การให้รังสีรักษาควรให้ในปริมาณ 60-66 เกรย์ ใน 30-33 ครั้ง หรือ 55 เกรย์ใน 20 ครั้ง
- ในกรณีที่ 3 การให้รังสีรักษาพิจารณาปริมาณ 45-50.4 เกรย์ ใน 23-28 ครั้ง ในกรณีที่มีรอยโรคที่มองเห็นด้วยตาเปล่า (macroscopic disease) พิจารณาเพิ่มปริมาณรังสี ณ ตำแหน่งนั้นโดยใช้ sequential boost หรือ simultaneous integrated boost จนถึงปริมาณรังสีอย่างน้อย 55.8 เกรย์
- การให้รังสีรักษาในกรณีข้อ 1-4 เสนอการรักษา Conventional Radiotherapy, Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT), Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) ร่วมกับ Image-guided radiotherapy (IGRT) ขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่แต่ละโรงพยาบาลมีอยู่

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ปีงบประมาณ 2566

Protocol 1 การรักษาเสริมก่อนการผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	3	180
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	3	24
			Cisplatin	70-100 mg/m ² /d IV day 2	70-100	1	3	210-300
1B	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	3	180
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	3	24
			Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 2	Maximum total dose ≤ 750	1	3	2,250
2A	GC	q 21 days	Cisplatin	70 mg/m ² /d IV day 1	70	1	4	280
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	8,000
2B	GC	q 21 days	Cisplatin	35 mg/m ² /d IV day 1, 8	35	2	4	280
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	8,000
2C	GC	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	4	3000
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	8,000

Protocol 2 การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	4	240
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	4	32
			Cisplatin	70-100 mg/m ² /d IV day 2	70-100	1	4	280-400
1B	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	4	240
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	4	32
			Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 2	Maximum total dose ≤ 750	1	4	3,000
2A	GC	q 21 days	Cisplatin	70 mg/m ² /d IV day 1	70	1	4	280
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	8,000
2B	GC	q 21 days	Cisplatin (split-dose)	35 mg/m ² /d IV day 1, 8	35	2	4	280
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	8,000
2C	GC	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	4	3,000
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	4	8,000

Protocol 3 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Cisplatin1	q 21 days	Cisplatin	70-100 mg/m ² /d IV day 1	100	1	3	300
2	Cisplatin2	q 7 days	Cisplatin	40 mg/m ² /d IV day 1	40 mg/m ²	1	6	240
3	PF	q 28 days (2 cycles)	Cisplatin	20 mg/m ² /d IV day 1-5	20	5	2	200
			5FU	600 mg/m ² /d IV day 1-5	600	5	2	6,000
4	MF	-	5FU	500 mg/m ² /d IV day 1-5, 22-26	500	10	1	5,000
			Mitomycin C	12 mg/m ² /d IV day 1	12	1	1	12
5	Carboplatin/ 5FU	-	5FU	500 mg/m ² /d IV day 1-5, 22-26	500	10	1	5,000
			Carboplatin	AUC 2 mg/ml/min IV day 1, 8, 15, 22,29, 36	Maximum total dose ≤ 300	6	1	1,800

Protocol 4.1 การให้ยาเคมีบำบัดในระยะแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ (Metastatic or recurrent cancer)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1A	GC	q 21 days	Cisplatin*	70 mg/m ² /d IV day 1	70	1	6	420
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	6	12,000
1B	GC	q 21 days	Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Gemcitabine	1,000 mg/m ² /d IV day 1, 8	1,000	2	6	12,000
2A	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	6	360
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	6	48
			Cisplatin*	70-100 mg/m ² /d IV day 2	70-100	1	6	420-600
2B	CMV	q 21 days	Methotrexate	30 mg/m ² /d IV day 1, 8	30	2	6	360
			Vinblastine	4 mg/m ² /d IV day 1, 8	4	2	6	48
			Carboplatin (แทน Cisplatin)	AUC 5 mg/ml/min IV day 1	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500

*เลือกใช้ได้เพียง 1 สูตร ต่อผู้ป่วย โดยพิจารณาสูตรยาที่ไม่เคยได้รับมาก่อน

Protocol 5 การรักษาเสริมด้วยสารเคมีบำบัด หรือยาเสริมภูมิคุ้มกันชนิดใส่ภายในกระเพาะปัสสาวะ (Intravesical Adjuvant Chemotherapy and Immunotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	BCG	q 7 days	BCG	81 mg intravesical	81	1	6	486
		Maintenance q 90-180 days	BCG	81 mg intravesical weekly x 3	81	3	3-7	729-1,701
2	Mitomycin C	Intra-operative (single dose)	Mitomycin C	20-40 mg intravesical	20-40	1	1	120-320
		induction q 7 days	Mitomycin C	20-40 mg intravesical	20-40	1	6-8	120-320
		Maintenance q 90 days	Mitomycin C	20-40 mg intravesical	20-40	1	4	80-160
3	Gemcitabine	Intra-operative (single dose)	Gemcitabine	1-2 gm intravesical	1-2	1	1	1-2
		Induction	Gemcitabine	1-2gm Intravesical weekly for 6 doses	1-2	1	6	6-12
		Maintenance	Gemcitabine	1-2gm monthly for 10 doses, starting 6 weeks after end of induction (i.e., at 3 months)	1-2	1	10	10-20

Protocol 6 การรักษาในกรณีที่มี Obstructive Uropathy

แนะนำให้ทำ External Diversion โดย percutaneous nephropathy หรือ Internal Diversion โดย Double J stent เพื่อให้ค่าไตมีค่าที่ดีที่สุดก่อนการรักษา

โรคมะเร็งไต

การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ

เกณฑ์การใช้ยา

1. มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันเป็น Renal Cell Carcinoma ชนิด Clear cell RCC หรือ Non-Clear cell RCC
2. ใช้เป็นยาขนานแรกในการรักษามะเร็งไตระยะแพร่กระจาย หรือลุกลามเฉพาะที่ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้ และมีรอยโรคที่สามารถประเมินได้ หรือมะเร็งที่กลับขึ้นมาใหม่ที่ไม่สามารถผ่าตัดเพิ่มได้หลังการรักษาผ่าตัดมะเร็งไตเฉพาะที่
3. มีสภาพร่างกายที่แข็งแรงเพียงพอ ECOG 0-2

ข้อห้ามการใช้ยา

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (SBP > 160 หรือ DBP > 100 แม้ว่าจะได้รับยาควบคุม)
2. มีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือ myocardial infarction หรือ coronary bypass graft ในเวลา 6 เดือน หรืออยู่ระหว่าง unstable angina หรือมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ไม่สามารถควบคุมได้
3. มีการอักเสบของตับ
4. สภาพร่างกายที่ไม่แข็งแรง เกิดจากโรคประจำตัว หรือจากโรคมะเร็งเอง ECOG 3-4 ซึ่งการรักษาไม่ช่วยให้เกิดประโยชน์ต่อคุณภาพชีวิต แต่จะเกิดผลข้างเคียงจากยาโดยไม่จำเป็น

เกณฑ์การหยุดยา

1. ไม่ตอบสนองต่อยา
2. มีผลข้างเคียงจากยาในระดับรุนแรง ระดับ 3-4 หลังการปรับลดยาแล้ว

ขนาดยาที่แนะนำ

1. Pazopanib 800 มก ต่อวัน รับประทานขณะท้องว่าง 1 ชม ก่อนอาหาร หรือ 2 ชม หลังอาหาร กรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากยา สามารถปรับลดขนาดยาคั้งละ 200 มก โดยจ่ายยาคั้งละไม่เกิน 1 เดือน
2. Sunitinib 50 mg ต่อวัน รับประทาน 4 สัปดาห์ และพักไม่รับประทานยา 2 สัปดาห์ รวม 6 สัปดาห์ต่อ cycle การจ่ายยาคั้งละไม่เกิน 1 เดือน (ต่อรองราคา) กรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากยา สามารถปรับลดขนาดยาคั้งละ 12.5 มก โดยจ่ายยาคั้งละไม่เกิน 1 เดือน
3. Sorafenib 800 mg ต่อวัน การจ่ายยาคั้งละไม่เกิน 1 เดือน (ต่อรองราคา)

การประเมินผลการรักษา

1. ประเมินผลข้างเคียงจากยาทุก 2-4 สัปดาห์ ใน 3 เดือนแรก โดยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และนัดตรวจทุก 1-2 เดือนในเดือนต่อไป
2. ประเมินผลการรักษา และการตอบสนอง ด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีวินิจฉัย ทุก 2-3 เดือน

บทบาทของรังสีรักษาในมะเร็งไต

มีบทบาทดังต่อไปนี้

1. รังสีรักษาร่วมพิกัต (stereotactic body radiation therapy; SBRT) สามารถพิจารณาใน มะเร็งไตที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable status) และกรณี oligo-metastases โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย
2. รังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) พิจารณาให้รังสีรักษาที่ตำแหน่งรอยโรคปฐมภูมิหรือบริเวณที่แพร่กระจายในกลุ่ม Advanced หรือ Metastases เพื่อบรรเทาอาการ ความปวด เลือดออก การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นท่อไต หรืออวัยวะอื่นๆ การกดทับไขสันหลัง การแพร่กระจายไปยังสมอง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการ รักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย

หมายเหตุ

1. กรณีที่ 1 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ 5-7 ครั้งในปริมาณรังสีอย่างน้อย 5 เกรย์ขึ้นไป เสนอการรักษา Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) หรือ stereotactic body radiotherapy (SBRT) ร่วมกับ Image-guided radiotherapy (IGRT) โดยขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่แต่ละโรงพยาบาล
2. การให้รังสีรักษาในกรณีข้อ 2 เสนอการรักษา Conventional Radiotherapy, Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) หรือ Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) อาจร่วมกับ Image-guided radiotherapy (IGRT) โดยขึ้นอยู่กับภาวะและตำแหน่งของรอยโรค

บทที่

12

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาดับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

ข้อบ่งชี้การรักษา มะเร็งต่อมลูกหมากโดยการผ่าตัด

เป็นวิธีการที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก Stage T1- T3 N0 Mo โดยพิจารณาการผ่าตัดต่อมลูกหมากออกจากร่างกายด้วยวิธีการต่างๆ ได้แก่ Retropubic Open Radical Prostatectomy (RRP) หรือ Laparoscopic Radical Prostatectomy หรือ Robotic-Assistance Radical Prostatectomy ซึ่งแพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการผ่าตัดอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจเองได้

การผ่าตัดอวัยวะออกทั้งหมดเป็นการรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะสุดท้าย (Stage IV prostate cancer)

ข้อบ่งชี้การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก โดยยาต่อต้าน (ควบคุม) ฮอริโมนเพศชาย

Type	Generic Name	Indication
Anti-Androgen	Flutamide 250 mg PO Tid	1. biochemical failure after castration ระยะ เวลาในการใช้ until progression 2. ใช้ร่วมกับ LHRH agonist ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ 3. ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ รับเคมีบำบัดได้
	Bicalutamide 50 mg PO OD	1. biochemical failure after castration ระยะ เวลาในการใช้ until progression 2. ใช้ร่วมกับ LHRH agonist ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ 3. ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ รับเคมีบำบัดได้
Ketoconazole	800-1,200 mg/day	Castration resistant Prostate cancer until progression
LHRH agonist	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triprorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษา เพื่อ รักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่แบ่งกลุ่ม ระดับความเสี่ยงปานกลาง (Intermediate risk) ความเสี่ยงสูง และสูงมาก (High risk and very high risk) รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับ salvage radiotherapy

ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced Disease)

การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced) ได้แก่ Stage C - T4, N1 หรือ M1 ขึ้นไป ซึ่งมีการลุกลามออกไปนอกต่อมลูกหมาก พิจารณาใช้รังสีเพิ่ม เติมจากการรักษาแบบการลด hormone เพศชาย Androgen deprivation therapy และ Chemotherapy

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่จากการที่มะเร็งลามไปบริเวณต่าง ๆ มีแนวทางการรักษาตามอาการ ได้แก่การฉายรังสีบริเวณกระดูกเฉพาะที่ เพื่อรักษากระดูกที่มีภาวะแทรกซ้อน และ systemic therapy ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่โรคลุกลามหลังจากที่ได้รับการรักษาโดย Androgen Deprivation Therapy มาแล้ว (Castrate Resistance Prostate Cancer)

ในกรณี M0 สามารถเลือกติดตามการรักษา หรือ ADT ได้

ในกรณี M1 สามารถรักษาด้วย ADT หรือ ADT ร่วมกับการใช้ abiraterone, apalutamide, enzalutamide หรือ Docetaxel 75 mg/m² 6 รอบ และยังสามารถให้รังสีรักษาไปยังต่อมลูกหมากในกรณี low-volume M1

ข้อบ่งชี้ในการใช้รังสีรักษาสำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

1. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักในการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก (Definite Radiotherapy)

1.1 Localized early prostate cancer

กลุ่ม very low risk ที่มี life expectancy > 20 ปี

กลุ่ม low risk ที่มี life expectancy > 10 ปี

กลุ่ม favorable intermediate risk * ที่มี life expectancy > 10 ปี

* Gleason score 3+4 with PSA <10 or Gleason score 3+3 with PSA 10-20

1.2 Locally advanced prostate cancer

กลุ่ม unfavorable Intermediate risk/ high risk/ very high risk ทั้งหมดยกเว้นกรณีมีข้อห้ามในการฉายรังสีโดยใช้ร่วมกับ LHRH agonist

1.3 LN metastatic prostate cancer ที่ยังไม่มีภาวะแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น

2. การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด Radical Prostatectomy (Adjuvant/ Salvage Radiotherapy)

2.1 ผลชิ้นเนื้อพบ Extracapsular extension หรือ positive surgical margin หรือมีการลุกลามไปยัง seminal vesicles หรือ

2.2 หลังการผ่าตัด PSA > 0.2 ng/ml หรือ

2.3 มีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA หลังการผ่าตัดอย่างต่อเนื่อง และมีนัยสำคัญ

2.4 พิจารณาใช้รังสีรักษาร่วมกับ LHRH agonist (6 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับ Salvage Radiotherapy และมี pre-RT PSA > 0.5 และ Gleason Score ตั้งแต่ 7 ขึ้นไป

3. การฉายรังสีเพื่อการประคับประคองอาการ (Palliative Radiotherapy)

พิจารณาให้รังสีรักษาที่ตำแหน่งรอยโรคปฐมภูมิหรือบริเวณที่แพร่กระจายในกลุ่ม Advanced หรือ Metastases เพื่อบรรเทาอาการ ความปวด เลือดออก การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดกั้นท่อปัสสาวะ หรืออวัยวะอื่น ๆ การกดทับไขสันหลัง การแพร่กระจายไปยังสมอง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงจากการรักษา สภาพร่างกาย การพยากรณ์โรค และความสะดวกในการเดินทางมารักษาของผู้ป่วย

4. การฉายรังสีใน oligometastatic prostate cancer or low burden metastasis

โดยมีรอยโรคแพร่กระจายไปยังกระดูกน้อยกว่า 5 จุดโดยไม่พบรอยโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายใน (visceral organs)

5. การใส่แร่ High Dose Rate Brachytherapy

มีข้อบ่งชี้ในกรณี Intermediate to high risk group โดยใช้เป็นการเพิ่มปริมาณรังสี (boost dose) โดยให้ร่วมกับการฉายรังสี (External Radiotherapy) 40-50 เกรย์ 1-2 ครั้ง และสามารถพิจารณาใช้เป็น Monotherapy 1-4 ครั้งแทน Low Dose Rate Brachytherapy ใน Low risk และ Selected intermediate-risk group นอกจากนี้ High Dose Rate Brachytherapy สามารถใช้รักษากรณีมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ภายหลังการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือการฝังแร่

6. รังสีรักษาร่วมพิกัต (stereotactic body radiation therapy; SBRT)

มีข้อบ่งชี้ในกรณี localized, low to intermediate risk หรือ low-burden metastasis โดยให้รังสีที่ตำแหน่ง primary tumor (ต่อมลูกหมาก)

หมายเหตุ

1. กรณีที่ 1 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ตั้งแต่ conventional fractionation (อย่างน้อย 1.8-2 เกรย์ เป็นอย่างน้อย 37-43 ครั้ง) หรือ moderate hypofractionation (อย่างน้อย 2.5-3 เกรย์ เป็นอย่างน้อย 20-28 ครั้ง)
2. กรณีข้อที่ 2 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ตั้งแต่ conventional fractionation (1.8-2 เกรย์ เป็นอย่างน้อย 25-35 ครั้ง) หรือ moderate hypofractionation (อย่างน้อย 2.5 เกรย์/ครั้ง จำนวนอย่างน้อย 20 ครั้ง)
3. กรณีข้อที่ 4 และ 6 ปริมาณรังสีที่ได้รับพิจารณาได้ 5-7 ครั้งในปริมาณรังสีอย่างน้อย 5 เกรย์ขึ้นไป
4. การให้รังสีรักษาในกรณีข้อ 1-6 ยกเว้นข้อ 5 เสนอการรักษา Conventional Radiotherapy, Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT), Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) ร่วมกับ Image-guided radiotherapy (IGRT) ขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่แต่ละโรงพยาบาลมีอยู่

การรักษาด้วยยารักษาฮอร์โมนสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก

โดยแบ่งตามระยะของโรคมะเร็งตามการตอบสนองการรักษา androgen deprivation therapy ดังนี้

1. การรักษาฮอร์โมนระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา Castration (metastatic castration sensitive prostate cancer, mCSPC)
2. ข้อบ่งชี้การรักษาฮอร์โมนต่อมลูกหมากต่อการรักษา Castration (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)

การรักษาฮอร์โมนระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา Castration (metastatic castration sensitive prostate cancer, mCSPC)

หมายถึงผู้ป่วยที่พบมีการแพร่กระจายของมะเร็งในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ Androgen deprivation therapy มาก่อน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วย low volume หรือ low risk group และกลุ่ม high volume หรือ กลุ่ม High risk ที่มีพยากรณ์ที่ไม่ดี ระยะเวลารอดชีวิตสั้น

คำนิยาม

1. กลุ่ม high volume คือผู้ป่วยที่มีโรคกระจายไปที่อวัยวะ visceral หรือกระจายไปที่กระดูก ≥ 4 ตำแหน่ง โดย มี 1 ตำแหน่งที่อยู่ extra axial
2. กลุ่ม High risk คือผู้ป่วยที่มีปัจจัย 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้ 1) Gleason score ≥ 8 , 2) มีการกระจาย ≥ 3 bone lesions, 3) มีการกระจายไปที่อวัยวะภายใน visceral disease
3. กลุ่ม low volume หรือ low risk คือผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ตาม high volume หรือ high risk group

1. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่ม mCSPC

- 1) การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากกลุ่ม mCSPC กลุ่ม low volume หรือ low risk ใช้การรักษา androgen deprivation therapy, ADT

- 2) Androgen deprivation therapy หมายถึงการใช้ยาหรือการผ่าตัด เพื่อลดหรือห้ามการสร้างฮอร์โมนเพศชาย ที่ประกอบด้วย
 1. การผ่าตัด orchiectomy เป็นการรักษาที่แนะนำในการรักษา
 2. การรักษา medical castration ด้วยการใช้ยา LHRH agonist โดยสามารถให้การรักษาด้วยยา LHRH agonist ในครั้งแรกเพียง 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่พร้อมในการผ่าตัด orchiectomy ทั้งนี้การรักษาโดยการฉีดยา 1 ครั้งครอบคลุมการรักษา 3 เดือน และควรได้รับยา antiandrogen (Flutamide 250 mg 1 เม็ด 3 เวลา) หรือ Bicalutamide 50 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ในระยะ 2-4 สัปดาห์แรก เพื่อป้องกันปัญหา flare-up phenomenon

ชนิดยา LHRH agonist ที่ใช้คือ:

- a. Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone)
- b. Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard)
- c. Triprorelin vial 11.25 mg (Diphereline)
3. รังสีรักษาไปยังต่อมลูกหมากในกรณี low volume m1 CSPC

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากกลุ่ม mCSPC กลุ่ม high volume หรือ high risk จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการลุกลามของโรค แนะนำการรักษา Androgen deprivation therapy ร่วมกับการรักษาเพิ่มเติมดังต่อไปนี้ (เลือกเพียง 1 ชนิด)

1. ยาเคมีบำบัด Docetaxel 60-75 mg/m² โดยบริหารยา ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบการรักษา
2. ยา hormone therapy ชนิดใหม่ คือ:
 - 2.1 ยา Abiraterone 1000 มก ต่อวัน ขณะท้องว่าง + Prednisolone 5 มก ต่อวัน
 - 2.2 ยา Abiraterone 250 มก ต่อวัน พร้อมอาหาร + Prednisolone 5 มก ต่อวัน
 - 2.3 Enzalutamide 160 มก ต่อวัน
 - 2.4 Apalutamide 240 มก ต่อวัน

ข้อห้ามการเบิกใช้ ทั้งยาเคมีบำบัด หรือ ยา hormone therapy แบบใหม่ คือ สภาพผู้ป่วย ECOG 3-4 หรือผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่นกลุ่มผู้ป่วยติดเตียง, severe dementia, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

2. การรักษามะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากคือกับการรักษา mCastration (castration resistant prostate cancer, CRPC) โดยคำนิยาม CRPC ต้องมีผลการตรวจทางพยาธิสภาพของมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีหลักฐานการประเมินระยะของโรคว่าเป็นระยะแพร่กระจาย และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น castration resistant prostate cancer โดยมีหลักฐานสนับสนุนว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี androgen deprivation therapy ได้แก่ การรักษาด้วย surgical castration หรือ medical castration และได้รับ antiandrogen มาแล้ว คือ มีค่า serum testosterone < 50 ng/dl หรือ 1.7 nmol/L ร่วมกับข้อกำหนดข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) มีการเพิ่มขึ้นของ serum PSA ติดต่อกัน 3 ครั้ง โดยแต่ละครั้งเจาะตรวจห่างกัน 1 สัปดาห์ โดยมีค่า serum PSA เพิ่มขึ้นสูงกว่าค่า serum PSA nadir ครั้งละร้อยละ 50 และค่าต้องมากกว่า 2 ng/dl

2) มีการกำเริบในการสืบค้นทางเอกซเรย์ โดยพบรอยโรคที่กระดูก มากกว่าเท่ากับ 2 รอยโรคใหม่ หรือ การพบการกำเริบของอวัยวะอื่น

2.1 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากคือการรักษา Castration (castration resistant prostate cancer) ที่ไม่พบการแพร่กระจาย M0 CRPC หรือ non-metastatic CRPC ให้การรักษา Androgen Deprivation Therapy (ADT) หรือ ADT ร่วมกับการใช้ฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากดังต่อไปนี้

- ยา Flutamide (250mg) เม็ด 3 เวลา
- ยา Bicalutamide 50 mg 1 เม็ดวันละครั้ง
- ยา Ketoconazole (200 mg) 800-1,200 mg/day ร่วมกับ prednisolone 5-10 mg/day

2.2 การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจาย m1CRPC (castration resistant prostate cancer)

2.2.1 ยาที่ใช้ในการรักษาลำดับที่ 1

ชนิดของยา

- แนะนำการใช้ยาเคมีบำบัด Docetaxel 60-75 mg/m² with prednisolone 5-10 mg/day บริหารยา q 3 weeks จำนวน 6-10 รอบการรักษา
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พิจารณาการใช้ฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ดังต่อไปนี้
 - ยา Flutamide (250mg) เม็ด 3 เวลา
 - ยา Bicalutamide 50 mg 1 เม็ดวันละครั้ง
 - ยา Ketoconazole (200 mg) 800-1,200 mg/day ร่วมกับ prednisolone 5-10 mg/day

ข้อห้ามการเบิกใช้ยาเคมีบำบัดลำดับที่ 1 คือ

- สภาพผู้ป่วย ECOG 3-4 และในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่นกลุ่มผู้ป่วยติดเตียง, severe dementia, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
- ผู้ป่วยที่โรคมีการกำเริบหลังการรักษาระยะลุกลามที่ยังตอบสนองกับการรักษา mCastration (CSPC) ด้วยยา docetaxel และมีระยะเวลาที่หยุดการรักษา ≤ 6 เดือน แนะนำให้พิจารณาการรักษา ลำดับที่ 2

2.2.2 ยาที่ใช้ในการรักษาลำดับที่ 2 โดยเลือกยาดังต่อไปนี้ เพียง 1 ชนิด

- Abiraterone 1000 มก ต่อวัน ขณะท้องว่าง + Prednisolone 10 มก ต่อวัน
- Abiraterone 250 มก ต่อวัน พร้อมอาหาร + Prednisolone 10 มก ต่อวัน
- Enzalutamide 160 มก ต่อวัน

ข้อบ่งชี้การรักษาลำดับที่ 2 : เมื่อมีการกำเริบของโรคหลังจากการให้ยาเคมีบำบัด โดยประเมินการกำเริบของโรคจากพบรอยโรคเพิ่มขึ้น ขนาดก้อนโตขึ้น มีอาการที่เกิดจากรอยโรค และมีการเพิ่มของค่า PSA อย่างน้อย 25% โดยยืนยันผลเลือดอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์

ข้อห้ามการเบิกใช้ยาลำดับที่ 2

- สภาพผู้ป่วย ECOG 3-4 และในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วยติดเตียง, severe dementia, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

2. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาใดยาหนึ่ง Abiraterone หรือ Apalutamide หรือ Enzalutamide มาก่อน และไม่ตอบสนองต่อยานั้น ๆ มาแล้ว ไม่มีข้อมูลการเปลี่ยนยาในกลุ่มเดียวกันว่าจะเกิดประโยชน์

การติดตามระหว่างการรักษา

1. ติดตามผลการรักษาด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจค่า PSA ทุก 1-2 เดือน
2. ประเมินผลการรักษาด้วยรังสีวินิจฉัยเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในบริเวณที่มีรอยโรค
3. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดจากยา อาการอ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ชัก ความดันโลหิตสูง ค่า potassium ต่ำ ภาวะบวม และตรวจค่าการทำงานของตับเป็นระยะ

เกณฑ์การหยุดยา

1. ไม่ตอบสนองจากการตรวจพบรอยโรคที่มากขึ้น หรือก้อนขนาดใหญ่ขึ้น จากการตรวจร่างกายและรังสีวินิจฉัย หรือมีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA อย่างน้อย 25% โดยยืนยันผลเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนต่อการรักษา
2. มีอาการที่ทรุดลง จากสภาพผู้ป่วยเป็น ECOG 3-4 โดยโรคประจำตัวเดิมที่มีอยู่และภาวะแทรกซ้อนจากโรคประจำตัวเดิมที่มีอยู่และภาวะแทรกซ้อนจากโรค จากยา มีผลให้คุณภาพชีวิตลดลง เช่น bed ridden ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการต่างๆได้
3. ไม่ตอบสนองจากการตรวจพบรอยโรคที่มากขึ้น หรือก้อนขนาดใหญ่ขึ้น จากการตรวจร่างกายและรังสีวินิจฉัย หรือมีการเพิ่มขึ้นของค่า PSA อย่างน้อย 25% โดยยืนยันผลเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์

3. การดูแลรักษาและป้องกันการเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการกระจายของมะเร็งมาที่กระดูก SRE (skeleton relate event)

ข้อบ่งชี้

1. โรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลามที่เป็น mCRPC (Metastatic castration resistant prostate cancer) ที่มีการกระจายไปที่กระดูก
2. มีค่าการทำงานของไตที่ดี โดย creatinine clearance > 60 mL/min กรณีที่ creatinine clearance > 60 mL/min ต้องมีการลดขนาดยา และห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance < 30 mL/min

ยาที่ใช้ในการรักษา: ยา zoledronic acid 4 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 สัปดาห์ ใช้ไม่เกิน 2 ปี

ข้อแนะนำในการใช้ยา

1. แนะนำการตรวจแคลเซียมในเลือดต้องทำก่อนและแก้ไขให้อยู่ในภาวะปกติก่อนการให้ zoledronic acid มีการตรวจติดตามค่า serum calcium และให้ calcium supplement ระหว่างใช้ยา
2. แนะนำการตรวจทางทันตกรรม ต้องทำก่อนและให้การรักษาทางทันตกรรมที่ผิดปกติ ก่อนการบริหารยา zoledronic acid และต้องมีการตรวจติดตามกับทันตแพทย์ เป็นประจำทุก 3-6 เดือน ระหว่างได้ รับยา

ข้อบ่งชี้การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced Disease)

การรักษาผู้ป่วยมีการกลับมาซ้ำของโรค (Recurrence) และผู้ป่วยระยะลุกลาม (Advanced) ได้แก่ Stage C - T4, N1 หรือ M1 ขึ้นไป ซึ่งมีการลุกลามออกไปนอกต่อมลูกหมาก พิจารณาใช้รังสีรักษาเพิ่มเติมจากการรักษาแบบการลด hormone เพศชาย Androgen deprivation therapy และ การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหรือยา hormone therapy ชนิดใหม่

Protocol 1 การใช้ยา LHRH agonist ร่วมกับการฉายรังสีแบบ definite radiotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1*	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 2 cycles
2**	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 8 cycles

*ข้อบ่งชี้

- ใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT2b ถึง cT2c ตาม TNM staging system หรือมีค่า Gleason score เท่ากับ 7 หรือมีค่า serum PSA เท่ากับ 10-20 ng/ml อย่างไม่อย่างหนึ่ง
- ** ข้อบ่งชี้ ใช้เป็น adjuvant therapy ร่วมกับการให้รังสีรักษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีความเสี่ยงสูง (High-risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT3a ตาม TNM staging system หรือมีค่า Gleason score เท่ากับ 8-10 หรือมีค่า serum PSA มากกว่า 20 ng/ml อย่างไม่อย่างหนึ่ง หรือผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มมีความเสี่ยงสูงมาก (Very high risk of recurrence) คือผู้ที่อยู่ในระยะโรค cT3b ถึง cT4 และในกรณีผู้ป่วยมี Symptomatic Metastasis unfit for Surgery

Protocol ที่ 2 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายภายหลังการรักษาsalvage radiotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	LHRH agonist	ทุก 3 เดือน	Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone) Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard) Triptorelin vial 11.25 mg (Diphereline)	1 vial IM or SC				ไม่เกิน 2 cycles ให้เป็นการรักษาเสริม ภายหลังจากการรักษา salvage radiotherapy กรณีที่โรคกำเริบ มี biological failure หลังการรักษา radical prostatectomy

Protocol ที่ 3 ชนิดและขนาดของฮอร์โมนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจาย

ลำดับ ที่	กลุ่มยาฮอร์โมน/ชื่อยา	ข้อบ่งชี้	ความถี่	ขนาดและวิธี ใช้	Dose (mg/ day)	จำนวนที่ใช้รวม (mg/visit)
1	Antiandrogen / flutamide	1.biochemical failure after castration ระยะเวลาในการใช้ until progression 2.ใช้ร่วมกับ LHRH agonist ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์	1 tab TID	250 mg/ tab per oral	750	ให้การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก Maximum ≤ 63,000 mg/ visit (90 days / visit)
2	Antiandrogen/ bicalutamide	3. ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ สามารถรับเคมีบำบัดได้	1 tab daily	50 mg/ tab per oral	50 mg	ให้การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก Maximum ≤ 4500 mg/ visit (90 days / visit)
3	Ketoconazole	ใช้ในการรักษา CRPC ใช้ในผู้ป่วย ที่ไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้	800-1,200 mg/day	200 mg/ tab per oral	800-1,200 mg/day	ให้การรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก
3	LHRH agonist/ Leuprorelin DPS 11.25 mg (Enantone)	ให้เพียง 1 dose แรก ก่อนการผ่าตัด orchiectomy	every 3 months * ให้เพียง 1 dose	11.25 mg SC or IM		ให้เพียง 1 dose
4	LHRH agonist/ Leuprorelin vial 22.5 mg (Eligard)			22.5 mg SC or IM		
5	LHRH agonist/ Triprorelin vial 11.25 mg (Diphereline)			11.25 mg SC or IM		

Protocol ที่ 4 การให้ยาเคมีบำบัดรักษาใน metastatic Castration sensitive prostate cancer (m1CSPC) กลุ่ม high volume

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Docetaxel	Q 21 day	Docetaxel	60-75 mg/m ² IV	60-75	1	6	360-450 ให้การรักษา 6 รอบ

Protocol ที่ 5 การให้ยาเคมีบำบัดรักษาใน metastatic castration resistant prostate cancer (m1CRPC)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
การรักษาลำดับที่ 1								
1	Docetaxel	Q 21 day	Docetaxel ใช้คู่กับ prednisolone 5-10 mg/day	60-75 mg/m ² IV	60-75	1	6-10	Maximum ≤ 6000-7500 mg ให้การรักษา 6-10 รอบ
การให้ยาป้องกันการเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากการกระจายของมะเร็งมาที่กระดูก SRE								
1	Zoledronic acid	Q 3 months	zoledronic acid	4 mg IV ทุก 3 เดือน	4 mg	1	8	Maximum ≤ 32 mg การรักษาไม่เกิน 2 ปี

บทที่

13

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบลิมโฟยด์ในผู้ใหญ่ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

1. CBC, BUN, Cr, LFTs, uric acid, albumin, electrolytes, Ca, phosphate, HBsAg, anti-Hbs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV, chest X-ray
2. Bone marrow aspiration/biopsy
3. Immunophenotype: Immunohistochemistry OR flow cytometry
4. Cytogenetics of bone marrow
5. Molecular prognostic marker: RT-PCR for BCR/ABL, RT-PCR for MLL/AF4
6. Molecular prognostic marker: CRLF2-P2RY8, CRLF2-IgH, iAMP21
7. Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA)
8. Myocardial function: MUGA scan or echocardiogram
9. Minimal residual disease ด้วยวิธี RQ-PCR for BCR/ABL (p190 หรือ p210), Ig/TCR gene rearrangement or flow cytometry for MRD

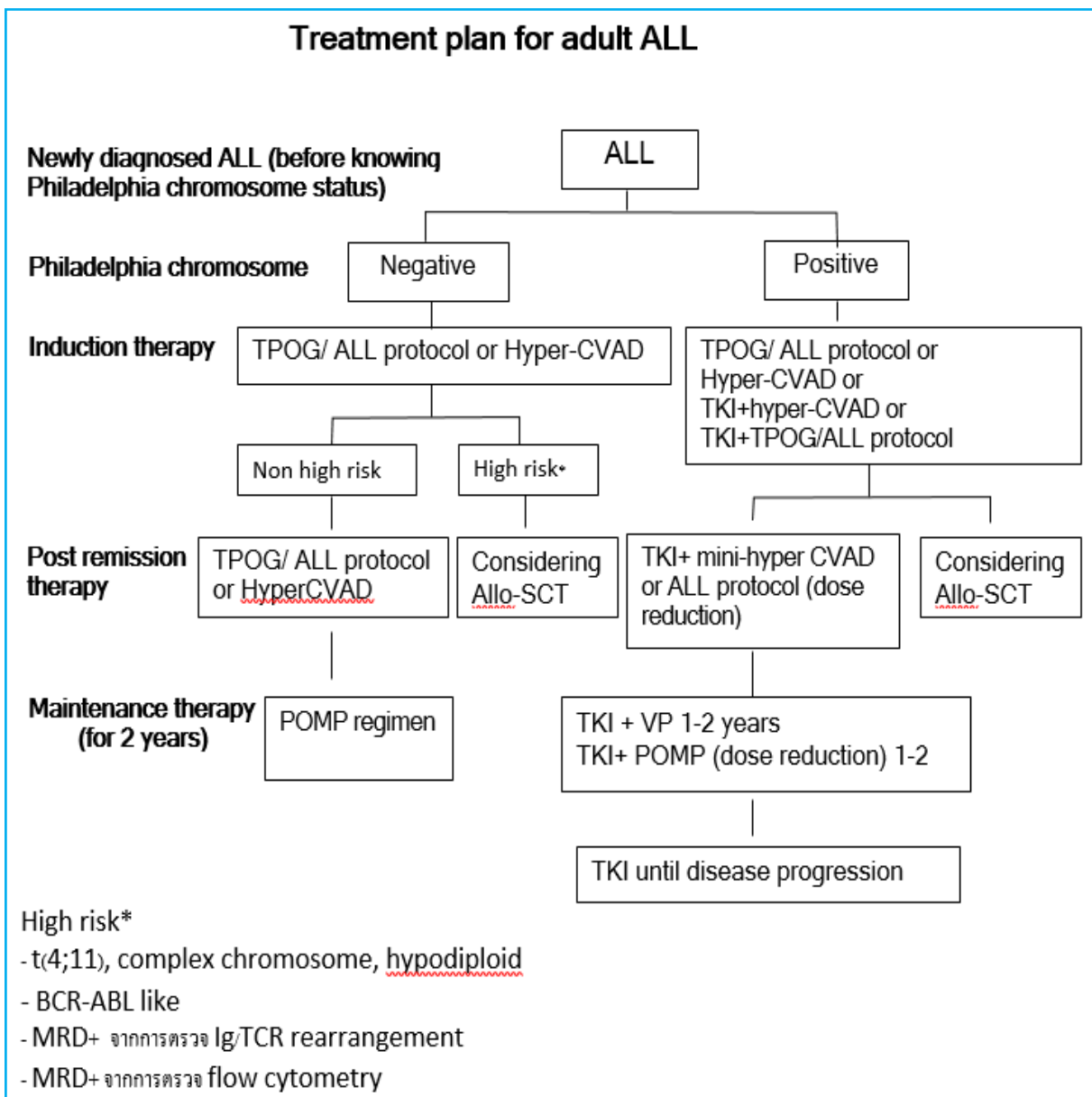
ปัจจัยที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

Poor Prognostic Factors in Adult ALL	
อายุ	อายุมากกว่า 35 ปี โดยเฉพาะมากกว่า 60 ปี
จำนวนเม็ดเลือดขาวในขณะวินิจฉัย	มากกว่า $30 \times 10^9/L$ ใน B cell ALL มากกว่า $100 \times 10^9/L$ ใน T cell ALL
Immunophenotype	Early T cell and mature T cell ALL Pro-B cell ALL

Poor Prognostic Factors in Adult ALL	
ความผิดปกติทางพันธุกรรม	BCR/ABL translocation KMT2A-AF4 or other KMT2A gene translocation Hypodiploidy < 44 chromosomes Complex karyotype (≥ 5 abnormalities) Philadelphia/BCR-ABL1- like, IKZF หรือ NOTCH1
Response to induction	Not in complete remission in 4 weeks Minimal residual disease – positive

การแบ่งประเภทผู้ป่วย

1. Philadelphia chromosome negative adult ALL
2. Philadelphia chromosome positive adult ALL



รูปที่ 1 แนวทางการรักษา Adult ALL

1. การรักษาในผู้ป่วย Philadelphia chromosome negative ALL

1.1 การรักษาในระยะ induction phase สามารถเลือกให้การรักษาดังนี้

1.1.1 Adapted TPOG regimens สำหรับผู้ป่วย very high risk

(level of evidence II, grade of recommendation A)

พิจารณาเลือกให้ผู้ป่วยอายุน้อยระหว่างใน 15-35 ปี ที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ยาเคมีบำบัด ขนาดสูงตามความพร้อมของสถานพยาบาลที่ดูแลรักษาผู้ป่วย

Phase I Induction (5 weeks)

- Prednisolone 60 mg/kg/d PO, Day 1-28
- Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) IV, Day 1, 8, 15, 22
- Doxorubicin 25 mg/m² IV, Day 1, 8, 15, 22
- L-asparaginase 10,000 U/m² IM, Day 4, 6, 8, 10, 12, 14
- Methotrexate 12 mg IT, Day 1, 8, 22

Phase II Augmented consolidation (8 weeks)

- Cyclophosphamide 1.0 g/m² IV, Day 1
- Mesna 250 mg/m² IV over 15 minutes at hour 0, 4, 8 Day 1
- Cytarabine 75 mg/m² IV, Day 1-4, 8-11
- 6-mercaptopurine 60 mg/m² PO, Day 1-14
- Cyclophosphamide 440 mg/m² IV, over 15 minutes Day 29-33
- Etoposide 100 mg/m² IV, over 60-120 minutes, Day 29-33
- L-asparaginase 10,000 U/m² IM, Day 15, 22, 43, 50
- Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) IV, Day 15, 22, 43, 50
- Methotrexate 12 mg IT, Day 1, 8, 15, 22

Phase III Augmented interim maintenance (9 weeks)

- Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) IV, Day 1, 15, 29, 43
- Methotrexate 3.0 g/m² IV drip in 24 hours, Day 1 (10 % of total MTX dose drip in 30 min then 90% of MTX dose drip in 23.5 hours, keep urine pH > 7) Day 1, 15, 29, 43
- Leucovorin 50 mg IV (start 12 hours after the completion of methotrexate) then 15 mg/m² IV/PO, q 6 h x 16 doses หรือ จนกว่าระดับ serum MTX ต่ำกว่า 0.05 µM
- Mercaptopurine 25 mg/m² PO, Day 1-56
- Methotrexate 12 mg IT, Day 1, 29

Phase IV Augmented delayed intensification (8 weeks)

- Dexamethasone 10 mg/d PO, Day 1-7, 15-21
- Vincristine 1.4 mg/m² IV (max 2 mg) Day 1, 8, 15, 43, 50

- Doxorubicin 25 mg/m² IV, Day 1, 8, 15
- L-asparaginase 10,000 U/m² IM, Day 8, 15, 43, 50
- Cyclophosphamide 440 mg/m² IV, (over 15 minutes) Day 29-33
- Etoposide 100 mg/m² IV, (over 60-120 minutes) Day 29-33
- Methotrexate 12 mg IT, Day 1, 29, 36

Phase V Interim maintenance (8 weeks)

- Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) IV, Day 1, 15, 29, 43
- Methotrexate 250 mg/m² IV, (in 15 minutes), Day 1, 15, 29, 43
- Methotrexate 12 mg IT, Day 1, 29

Phase VI Augmented maintenance therapy (2 years)

- Vincristine 1.4 mg/m² IV, q 4 weeks
- Prednisone 40 mg/kg/d PO, Day 1-5 q 4 weeks
- 6-mercaptopurine 50 mg/m² PO, OD
- Methotrexate 20 mg/m² PO, weekly
- Methotrexate 12 mg IT, Day 1 q 3 months

CNS prophylaxis

CNS irradiation 18 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) during the first 4 weeks of maintenance therapy

1.1.2 Hyper-CVAD regimen (level of evidence II, grade of recommendation A)

พิจารณาเลือกให้ผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปี ขึ้นไป ที่มีสภาพร่างกายเหมาะสม ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
ขนาดสูง

Hyper-CVAD therapy (1, 3, 5, 7) alternating with high-dose MTX and ara-C (2, 4, 6, 8)

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV over 3 hours every 12 hours for 6 doses on days 1-3, with mesna at the same total dose as cyclophosphamide but given by continuous infusion starting with cyclophosphamide and ending 6 hours after the last dose;
- Vincristine 2 mg IV, Day 4, 11
- Doxorubicin 50 mg/m² IV, Day 4
- Dexamethasone 40 mg/d IV, Day 1-4 and 11-14

High-dose MTX and ara-C (2, 4, 6, 8)

- MTX 200 mg/m² IV over 2 hours followed by 800 mg/m² IV over 22 hours on day 1
- Leucovorin rescue starting 12 hours after the completion of MTX infusion at 50 mg IV then 15 mg every 6 hours × 16 doses, may increase to 50 mg every 6 hours if MTX levels were more than 20 µmol/L at the end of the infusion, more than 1 µmol/L 24 hours later, or more than 0.1 µmol/L 48 hours after the end of MTX infusion, until levels were lower than 0.05 µmol/L

- Ara-C 3 g/m² over 2 hours every 12 hours × 4 on days 2, 3
- Methylprednisolone 50 mg IV twice daily on days 1-3

Maintenance treatment (2 years)

- Vincristine 1.4 mg/m² IV q 4 weeks
- Prednisone 40 mg/kg/d PO, Day 1-5 q 4 weeks
- 6-mercaptopurine 50 mg/m² PO, OD
- Methotrexate 20 mg/m² PO weekly

1.1.3 GMALL protocol (level of evidence II, grade of recommendation A)

พิจารณาเลือกให้ผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปี ขึ้นไป ที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ขนาดสูง

Induction

Pretreatment for patients with large tumor burden

- Vincristine 2 mg IV, Day 1
- Prednisolone 60 mg/kg/d PO, Day 1-7

Phase I

- Prednisolone 60 mg/kg/d PO, Day 1-28
- Vincristine 1.4 mg/m² IV, Day 1, 8, 15, 22
- Doxorubicin 25 mg/m² IV, Day 1, 8, 15, 22
- L-asparaginase 5,000 U/m² IV, Day 15-28

Phase II

- Cyclophosphamide 1,000 mg/m² IV, Day 29, 43, 57
- Cytosine arabinoside (ara-C) 75 mg/m² IV/SC, Day 31-34, 38-41, 45-48, 52-55
- 6-mercaptopurine 60 mg/m² PO, Day 29-57
- Methotrexate 10 mg (total) IT, Day 31, 38, 45, 52

CNS prophylaxis:

- CNS irradiation 24 Gy once CR has been achieved
- IT MTX once a week during phase 2 of induction therapy

Interim maintenance, if CR

- 6-mercaptopurine 50 mg/m² PO, OD for 2 months
- Methotrexate 15 mg/m² PO, weekly for 2 months

Consolidation Phase I

- Dexamethasone 10 mg/d PO, Day 1-28
- Vincristine 1.4 mg/m² IV, Day 1, 8, 15, 22

- Doxorubicin (adriamycin) 25 mg/m² IV, Day 1, 8, 15, 22

Consolidation Phase II

- Cyclophosphamide 1,000 mg/m² IV, Day 29
- Cytosine Arabinoside 75 mg/m² IV, Day 31-34, 38-41
- 6-mercaptopurine 60 mg/m² PO, Day 29-42

Maintenance treatment (2 years)

- Vincristine 1.4 mg/m² IV, q 4 weeks
- Prednisone 40 mg/kg/d PO, Day 1-5 q 4 weeks
- 6-mercaptopurine 50 mg/m² PO, OD
- Methotrexate 20 mg/m² PO, weekly

ควรให้การรักษาต่อด้วย matched sibling/ matched unrelated stem cell transplantation ในกรณี
ที่ผู้ป่วยมี KMT2A-AF4 หรือ other KMT2A gene translocation, ผู้ป่วยที่มี hypodiploidy หรือ complex
chromosome (level of evidence I, grade of recommendation A) และผู้ป่วยที่ตรวจพบ MRD+ หลังได้รับการ
รักษาด้วยยาเคมีบำบัด 3-4 เดือน (level of evidence II, grade of recommendation B)

1.2 การรักษา Philadelphia negative adult ALL ที่กลับเป็นซ้ำ

พิจารณาให้การรักษาโดยเลือกใช้สูตรในข้อ 1.1.1-1.1.3 ที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับสูตรนี้มาก่อน และสามารถ
ใช้สูตรการรักษาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะโรคสงบหลังการรักษาดังกล่าวมานานกว่า
24 เดือน เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ complete response หลังการรักษาด้วย salvage chemotherapy ควรให้การรักษา
ต่อด้วย matched sibling/ matched unrelated allogeneic stem cell transplantation

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็นซ้ำ ยังสามารถให้การรักษาด้วย blinatumomab* 6-week cycles โดยได้รับ
การรักษา 4 สัปดาห์และหยุดการรักษา 2 สัปดาห์ ด้วย blinatumomab ขนาด 9 µg/d ในสัปดาห์แรกของ
cycle 1 และได้รับ blinatumomab ขนาด 28/day หลังจากนั้นทุก cycle (level of evidence I, grade of
recommendation B) หรือให้การรักษาด้วย Chimeric antigen receptor (CAR) T cell ในผู้ป่วยที่เป็นซ้ำ
(level of evidence II, grade of recommendation B)

2. การรักษาในผู้ป่วย ALL with t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1

2.1 ในผู้ป่วย ALL with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 ที่มีอายุน้อยและสภาพร่างกายเหมาะสม ควร
ได้รับการรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ในช่วง induction ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ
maintenance กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเข้ารับการรักษาดังกล่าวด้วย matched sibling/ matched unrelated
allogeneic stem cell transplantation (level of evidence I, grade of recommendation B)

o Induction with imatinib (level of evidence II, grade of recommendation A)

- o ใน 1st cycle : Hyper-CVAD ร่วมกับ imatinib 600-800 mg/d, PO, Day 1-14
- o ใน 2nd- 8th cycle : Hyper-CVAD ร่วมกับ imatinib 600-800 mg/d, PO, Day 1-14 หรือ
ให้ต่อเนื่องทุกวัน

- o **Induction with dasatinib** (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - o ใน 1st cycle : Hyper-CVAD ร่วมกับ dasatinib 100 mg/d, PO, Day 1-14
 - o ใน 2nd- 8th cycle : Hyper-CVAD ร่วมกับ dasatinib 100 mg/d, PO, Day 1-14 หรือให้ต่อเนื่องทุกวัน
- o **Induction with ponatinib*** (level of evidence II, grade of recommendation C)
 - o ใน 1st cycle : Hyper-CVAD ร่วมกับ ponatinib 45 mg/d, PO, Day 1-14
 - o ใน 2nd- 8th cycle : Hyper-CVAD ร่วมกับ ponatinib 30 mg/d หรือสามารถลดขนาดลงเป็น 15 mg/d ถ้าได้ complete molecular response , PO, Day 1-14 หรือให้ต่อเนื่องทุกวัน
- o **Maintenance** (level of evidence II, grade of recommendation A)
 - Imatinib 800 mg/d หรือ dasatinib 100 mg/d หรือ ponatinib 15-30 mg/d ในระยะยาวจนกว่าจะมี disease progression
 - Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) IV monthly for 2 years
 - Prednisolone 40 mg/kg/d PO, Day 1-5 for 2 years

2.2 ในผู้ป่วย ALL with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 ที่มีอายุมากหรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสม ควรให้การรักษาด้วย TKIs ในช่วง induction และ maintenance ด้วย TKIs ในระยะยาว (level of evidence I, grade of recommendation A)

- Induction: imatinib 800 mg/d หรือ dasatinib 100 mg/d ร่วมกับ prednisolone 40 mg/kg/d Day 1-30 (สามารถให้ต่อเนื่องถึง 45 วัน เพื่อให้ได้ complete remission)
- Induction*: Dasatinib 140 mg/d as induction โดยให้การรักษารักษา 85 วัน และให้ต่อเนื่องไปยังช่วง consolidation ร่วมกับ blinatumomab ในขนาด 28 µg/d จำนวน 2-5 cycle
- Maintenance: imatinib 800 mg/d หรือ dasatinib 100 mg/d ในระยะยาว จนกว่าจะมี disease progression

3. การรักษาในผู้ป่วย Philadelphia/BCR-ABL-Like ALL ผู้ป่วยที่ตรวจพบ CRLF2, ABL หรือ JAK2 rearrangement เช่น CRLF2-P2RY8, CRLF2-IgH, ZM1Z1-ABL1, FOXP1-ABL1, ETV6-ABL1, ZC3HAV1-ABL2, RCSD1-ABL2, EBF1-PDGFRB, SSPB2-CSF1R, TERF2-JAK2, BCR-JAK2, PAX5-JAK2

พิจารณาให้การรักษาโดยเลือกใช้สูตร ในข้อ 1.1.1-1.1.3 (level of evidence II, grade of recommendation A) สำหรับการรักษาด้วยยา targeted therapy เช่น TKI หรือ JAK2 inhibitor ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย Philadelphia/BCR-ABL-Like ALL ยังอยู่ระหว่างศึกษาวิจัยและยังไม่มีข้อมูลผลการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรให้การรักษาด้วย matched sibling/ matched unrelated allogeneic stem cell transplantation โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี IKZF mutation ร่วมด้วย (level of evidence II, grade of recommendation B)

กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือกลับเป็นซ้ำ ถ้าตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน ABL1/2 หรือ CSF1R หรือ PDGFRB/A อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา imatinib หรือ dasatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด และกรณีตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน CRLF2, JAK2, EPOR หรือ TSLP อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา JAK2 inhibitor* ร่วมกับยาเคมีบำบัด แต่ในปัจจุบันยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยและต้องระวังผลข้างเคียงของยา เช่น

myelosuppression และ infection (level of evidence III, grade of recommendation B)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

แนวปฏิบัติเมื่อให้การรักษาด้วย methotrexate ขนาดสูง

1. Alkalinized urine, keep urine pH 7-8 before start MTX infusion until 48 hours after completion of methotrexate
2. Aggressive hydration
3. Adjusted MTX dose according to creatinine clearance and liver function
4. If available, check MTX level at 48 hours then OD, continue leucovorin until MTX level < 0.1 μM
5. Hold co-trimoxazole, NSAIDs, penicillins of PPI medication on the day of IV MTX infusion and for at least 72 hours after start MTX infusion

การรักษาพร้อมอื่นๆ

1. G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ or 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ SC 24 hours after each chemotherapy cycle until ANC recovery > $1 \times 10^9/\text{L}$
2. Co-trimoxazole 2 tab PO biweekly during chemotherapy and continue until 6 months after completion of maintenance treatment
3. Acyclovir 400 mg PO BID during chemotherapy and continue 6 months after completion of maintenance treatment
4. Fungal prophylaxis Azole fungal agents given concurrently with vincristine may increase risk of neurotoxicity

หมายเหตุ

ในผู้ป่วย adult ALL สามารถพิจารณารักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดแบบ matched sibling/ matched unrelated allogeneic transplantation หลังได้ 1st หรือ 2nd complete response

Protocol การรักษาผู้ป่วย ALL

Hyper-CVAD therapy (1, 3, 5, 7) alternating with high-dose MTX and ara-C (2, 4, 6, 8)

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Hyper-CVAD therapy (1, 3, 5, 7)	q 56 days (ให้สลับกับสูตรคู่ ห่างกันทุก 28 วัน)	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV over 3 hours every 12 hours Day 1-3	300	3	4	3,600
			Mesna	600 mg/m ² IV drip in 24 hours, Day 1-3	600	3	4	7,200
			Vincristine	2 mg IV, Day 4, 11	2	2	4	16
			Doxorubicin	50 mg/m ² IV, Day 4	50	1	4	200
			Dexamethasone	40 mg/d daily PO, Day 1-4 and 11-14	40	8	4	1,280
			Methotrexate	12 mg IT, Day 2	12	1	4	48
			Cytarabine	100 mg IT, Day 6	100	1	4	400

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
2	High-dose MTX and Ara-C (2, 4, 6, 8)	q 56 days (ให้สลับกับสูตรที่ ข้างกันทุก 28 วัน)	Methotrexate	200 mg/m ² IV, over 2 hours followed by 800 mg/m ² IV over 22 hours, Day 1	1,000	1	4	4,000
			Leucovorin	50 mg IV then 15 mg IV, every 6 hours × 16 doses	110(total D1) 60	1	4	290
			Ara-C	3 g/m ² over 2 hours every 12 hours, Days 2, 3	6,000	2	4	48,000
			Methylprednisolone	50 mg IV twice daily, on Day 1-3	100	3	4	1,200
			Methotrexate	12 mg IT, Day 2	12	1	4	48
			Cytarabine	100 mg IT, Day 6	100	1	4	400
3	Maintenance	4 weeks for 2 years Prednisolone Mercaptopurine Methotrexate	Vincristine	1.4 mg/m ² IV, Day 1 q 4 weeks	1.4	1	24	33.6
				40 mg/kg/d PO, Day 1-5	40	5	24	4,800
				50 mg/m ² /d PO, OD	50	.0	24	36,000
				20 mg/m ² PO, weekly	20	4	24	1,920

GMALL protocol

Phase	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /d)	Days	Cycles	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
Pretreatment for patients with large tumor burden	Vincristine	2 mg IV, Day 1	2	1	1	2
	Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-7	60	7	1	420
Induction: Phase I	Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-28	60	28	1	1,680
	Vincristine	1.4 mg/m ² IV, Day 1, 8, 15, 22	1.4	4	1	5.6
	Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1, 8, 15, 22	25	4	1	100
	L-asparaginase	5,000 U/m ² IV, Day 15-28	5,000	14	1	70,000
Induction: Phase II	Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² IV, Day 29, 43, 57	1,000	3	1	3,000
		75 mg/m ² IV/SC, Day 31-34, 38-41, 45-48, 52-55	75	16	1	1,200
	6-mercaptopurine	60 mg/m ² PO, Day 29-57	60	28	1	1,680
	Methotrexate	10 mg (total) IT, Day 31, 38, 45, 52	10	4	1	40

Phase	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /d)	Days	Cycles	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
Interim Maintenance	6-mercaptopurine	50 mg/m ² PO, OD for 2 months	50	60	1	3,000
	Methotrexate	20 mg/m ² PO, weekly for 2 months	20	8	1	160
Consolidation: Phase I	Dexamethasone	10 mg/d PO, Day 1-28	10	28	1	280
	Vincristine	1.4 mg/m ² IV, Day 1, 8, 15, 22	1.4	4	1	5.6
	Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1, 8, 15, 22	25	4	1	100
Consolidation: Phase II	Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² IV, Day 29	1,000	1	1	1,000
	Ara-C	75 mg/m ² IV/SC, Day 31-34, 38-41	75	8	1	600
	6-mercaptopurine	60 mg/m ² PO, Day 29-42	60	14	1	840
Maintenance	Mercaptopurine	50 mg/m ² /d PO, OD	50	30	24	36,000
	Methotrexate	20 mg/m ² PO, weekly	20	4	24	1,920

Adapted TPOG

Phase	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /d)	Days	Cycles	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
Phase I Induction	Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-28	60	28	1	1,680
	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1, 8, 15, 22	1.4	4	1	5.6
	Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1, 8, 15, 22	25	4	1	100
	L-asparaginase	10,000 U/m ² IM, Day 4, 6, 8, 10, 12, 14	10,000	6	1	60,000
	Methotrexate	12 mg IT, Day 1, 8, 22	12	3	1	36
Phase II Augmented consolidation	Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² IV, Day 1, 29	1,000	1	1	1,000
	Ara-C	75 mg/m ² IV, Day 1-4, 8-11	75	8	1	600
	6-mercaptopurine	60 mg/m ² PO, Day 1-14	60	14	1	840
	Cyclophosphamide	440 mg/m ² IV, Day 29-33	440	5	1	2,200
	Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 29-33	100	5	1	500
	L-asparaginase	10,000 U/m ² IM, Day 15, 22, 43, 50	10,000	4	1	40,000
	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 15, 22, 43, 50	1.4	4	1	5.6
	Methotrexate	12 mg IT, Day 1, 8, 15, 22	12	4	1	48
Phase III Augmented interim maintenance	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1, 15, 29, 43	1.4	4	1	5.6
	Methotrexate	3.0 g/m ² IV drip in 24 hours, Day 1, 15, 29, 43	3,000	4	1	12,000
	Leucovorin	15 mg/m ² IV/PO, q 6 hours	60	4	1	240
	Mercaptopurine	25 mg/m ² PO, Day 1-56	25	56	1	1,400
	Methotrexate	12 mg IT, Day 1, 29	12	2	1	24

Phase	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /d)	Days	Cycles	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
Phase IV Augmented delayed intensification	Dexamethasone	10 mg/d PO, Day 1-7, 15-21	10	14	1	140
	Vincristine	1.4 mg/m ² IV (max 2 mg), Day 1, 8, 15, 43, 50	1.4	5	1	7.0
	Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1, 8, 15	25	3	1	75
	L-asparabinase	10,000 U/m ² IM, Day 8, 15, 43, 50	10,000	4	1	40,000
	Cyclophosphamide	440 mg/m ² IV, Day 29-33	440	5	1	2,200
	Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 29-33	100	5	1	500
	Methotrexate	12 mg IT, Day 1, 29, 36	12	3	1	36
Phase V Interim maintenance	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1, 15, 29, 43	1.4	4	1	5.6
	Methotrexate	250 mg/m ² IV, Day 1, 15, 29, 43	250	4	1	1,000
	Methotrexate	12 mg IT, Day 1, 29	12	2	1	24
Phase VI Augmented maintenance	Vincristine	1.4 mg/m ² IV, q 4 weeks for 2 years	1.4	1	24	33.6
	Prednisolone	40 mg/kg/d PO, Day 1-5 q 4 weeks for 2 years	40	5	24	4,800
	Mercaptopurine	50 mg/m ² /d PO, OD for 2 years	50	30	24	36,000
	Methotrexate	20 mg/m ² PO, weekly for 2 years	20	4	24	1,920
	Methotrexate	12 mg IT, Day 1 every 3 months	12	1	8	96

Supportive care

Phase	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose	จำนวนที่ใช้รวม
Phase I	Allopurinol	100- 300 mg PO od (7-10 days)	100 mg, 300 mg	
Phase I	sodamint	2-3 tab PO tid	300 mg	
Phase I	7.5% NaHCO ₃	50-150 mg iv (continuously 24 hours a day)	50 mg	
I-VI and continue 6 months after completion of maintenance treatment	Acyclovir	400 mg PO bid	400 mg	
I-VI and continue 6 months after completion of maintenance treatment	Bactrim (400/80) (sulfamethoxazole/trimethoprim)	2 tab PO bid, twice a week or 1 tab PO od, three times a week		
I-VI	Filgrastim	5 µg/kg/day or 300 µg/d SC	300 or 480 µg	
I-VI	Fluconazole	200 mg/day	100 mg or 200 mg	

การรักษาประคับประคองในการรักษา ALL

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
G-CSF	OD	filgrastim	300-480 ug/day	-	ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์	-	-

บทที่

14

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ในผู้ใหญ่ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

การรักษา AML ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนได้แก่

- Induction therapy การให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยได้ complete remission
- Post-remission therapy การรักษาผู้ป่วยที่ได้ complete remission ให้ได้ระยะเวลา CR ยาวนานขึ้น หรือทำให้โรคหาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

1. CBC, BUN, Cr, LFTs, uric acid, albumin, electrolytes, HBsAg, anti-Hbs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV, chest X-ray
2. Bone marrow aspiration/biopsy
3. Immunophenotype: Immunohistochemistry or flow cytometry
4. Cytogenetics of bone marrow
5. Molecular prognostic markers: PCR for FLT3, NPM1, CEBPA mutation or next generation sequencing
6. RT-PCR for RUNX1/RUNX1T1
7. Myocardial function: MUGA scan or echocardiogram ทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหัวใจ เช่น ผู้ชายสูงอายุ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และสูบบุหรี่ เป็นต้น

ปัจจัยที่ใช้พิจารณาในการรักษา ได้แก่

- อายุของผู้ป่วย
- ประวัติโรค myelodysplastic syndromes (MDS) มาก่อนหรือเป็น therapy-related AML
- ความผิดปกติระดับโครโมโซมของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว
- สมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน
- โรคร่วมที่สำคัญ

กลุ่มผู้ป่วย	ความผิดปกติระดับโครโมโซม	ความผิดปกติระดับโมเลกุล
Favorable risk	- t(8;21) - inv(16), t(16;16) - t(15;17)	- โครโมโซมปกติ ร่วมกับมี NPM1 mutation หรือ Biallelic CEBPA Mutation โดยที่ไม่มี FLT3-ITD mutation
Intermediate risk	- โครโมโซมปกติ - +8 - t(9;11) -โครโมโซมอื่นๆ ที่ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยง favorable และ unfavorable risk	inv (16), t(16;16), t(8;21) ร่วมกับมี c-KIT mutation - โครโมโซมปกติ ร่วมกับมี NPM1 และ FLT3-ITD mutation - โครโมโซมปกติ ที่ไม่มี NPM1 และ FLT3-ITD mutation
Unfavorable risk	- โครโมโซมผิดปกติตั้งแต่ 3 แบบขึ้นไป -5, 5q-, -7, 7q- - ความผิดปกติของ 17p - t(v;11q23) ที่ไม่ใช่ t(9;11) - inv(3), t(3;3) - t(6;9) - t(9;22) - Monosomal karyotype	-โครโมโซมปกติร่วมกับมี FLT3-ITD mutation - TP53 mutation - RUNX1 mutation (ยกเว้นกรณีพบในผู้ป่วยที่มีโครโมโซมชนิด favorable risk) - ASXL1 mutation (ยกเว้นกรณีพบในผู้ป่วยที่มีโครโมโซมชนิด favorable risk)

แนวทางการรักษาผู้ป่วย AML ชนิดที่ไม่ใช่ M3

Induction therapy

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี

1) แนะนำให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine ขนาด 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 7 วันร่วมกับ idarubicin ขนาด 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน (level of evidence I, grade of recommendation A)

กรณีที่มีผู้ป่วยมี FLT3 mutation (FLT3-ITD หรือ FLT3-TKD) และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg PO bid (d 8-21) และลดขนาด midostaurin เป็น 25 mg PO bid (8-21) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย posaconazole หรือ voriconazole (level of evidence I, grade of recommendation A)

2) ผู้ป่วย AML ที่ดำเนินโรคมมาจาก MDS และมีจำนวน blast ต่ำ (ร้อยละ 20-30) เพื่อลดจำนวน blasts ในไขกระดูกก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้ hypomethylating agent* เช่น azacitidine* 75 mg/m²/d SC or IV x 7 days monthly x 4-6 months หรือ decitabine* 25 mg/m²/d SC or IV x 5 days monthly x 4-6 months (level of evidence II, grade of recommendation B)

กรณีผู้ป่วย AML ที่ดำเนินโรคมมาจาก MDS และมีจำนวน blast ต่ำ (ร้อยละ 30) ที่มี FLT3 mutation และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะได้รับการรักษาด้วยยา azacitidine* 75 mg/m²/d x 7 days monthly หรือ decitabine* 25 mg/m²/d ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg PO bid (d 8-21) และลดขนาด midostaurin เป็น 25 mg PO bid (8-21) ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย posaconazole หรือ voriconazole เพื่อลดจำนวน blasts ในไขกระดูกก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (level of evidence I, grade of recommendation B)

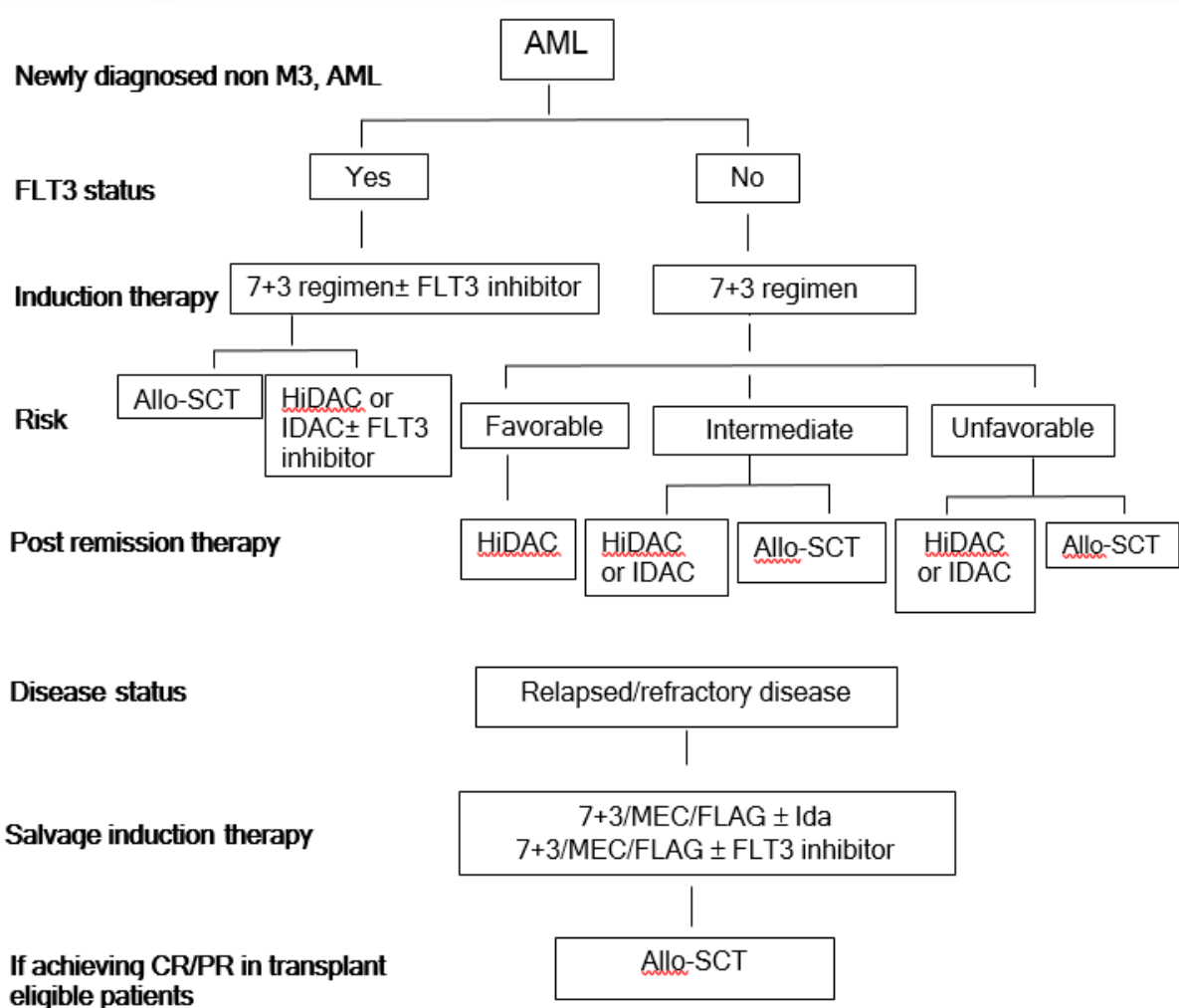
*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

3) ผู้ป่วย AML ที่ตรวจพบ blast ที่อวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ไขกระดูก (myeloid sarcoma) ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตั้งหัวข้อที่ 1) ร่วมกับพิจารณาฉายแสง IFRT 20-35 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) (level of evidence III, grade of recommendation A)

4) ผู้ป่วย AML ที่มี CNS involvement ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (ตั้งหัวข้อที่ 1) หรือให้ยาเคมีบำบัดที่มี cytarabine 1.0-2 g/m² ร่วมด้วย ร่วมกับพิจารณาฉายแสง CNS irradiation (level of evidence III, grade of recommendation B)

ผู้ป่วยที่มีจำนวน blast ในเลือดสูงกว่า 50x10⁹/L มีความเสี่ยงต่อ organ dysfunction จากleukostasis และภาวะ tumor lysis syndrome สามารถทำ leukapheresis หรือ ให้ hydroxyurea 50-100 mg/kg/d เพื่อลดจำนวน blast อย่างรวดเร็วและให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ร่วมกับ allopurinol เพื่อลดระดับกรดยูริก รวมทั้งติดตามการทำงานของระดับ electrolytes อย่างใกล้ชิด

Treatment plan for adult AML age < 60 years



HiDAC : High-dose cytarabine; IDAC : intermediate-dose cytarabine; SCT: Stem cell transplantation

รูปที่ 1 แนวทางการรักษา AML ในผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี

2. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป

- ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้เคมีบำบัด ซึ่งประกอบด้วย cytarabine ขนาด 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 7 วันร่วมกับ idarubicin ขนาด 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน (level of evidence I, grade of recommendation A) หรือ

- ยาเคมีบำบัดสูตร 5+2 ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้เคมีบำบัด ซึ่งประกอบด้วย cytarabine ขนาด 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 5 วันร่วมกับ idarubicin ขนาด 12 mg/m² เป็นเวลา 2 วัน (level of evidence III, grade of recommendation B) หรือ

- ยา cytarabine 20 mg ฉีดใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง นาน 10 วัน ทุก 4-6 สัปดาห์ ในผู้ป่วย AML ที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการให้เคมีบำบัด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และมีโรคร่วมที่สำคัญให้จนกว่า progress (level of evidence I, grade of recommendation A) หรือ

- ยา hypomethylating agents* ในผู้ป่วย AML ที่มีจำนวน blast ต่ำ (ร้อยละ 30), azacytidine* 75 mg/m²/d SC or IV x 7 days monthly x 4-6 months หรือ decitabine* 25 mg/m²/d SC or IV x 5 days monthly x 4-6 months (level of evidence I, grade of recommendation A)

กรณีที่มีผู้ป่วยมี FLT3 mutation และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะรับการรักษาด้วยยา azacytidine* 75 mg/m²/d x 7 days monthly ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg PO bid (d8-21) หรือ decitabine* 20 mg/m²/d x 5 days monthly ร่วมกับ midostaurin* 50 mg PO bid (d8-21) x 12 months และลดขนาด midostaurin เป็น 25 mg PO bid (d8-21) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย posaconazole หรือ voriconazole (level of evidence II, grade of recommendation A)

กรณีที่ตรวจพบ blast ที่อวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ไขกระดูก (myeloid sarcoma) ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับพิจารณาฉายแสง (radiation) ที่อวัยวะที่ตรวจพบ blast จำนวน 20-35 Gy (level of evidence III, grade of recommendation A)

กรณีที่มีผู้ป่วย AML มี CNS involvement ให้พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัดดังกล่าวข้างต้นหรือ ให้ยาเคมีบำบัดที่มี cytarabine 1.0-1.5 g/m² ร่วมด้วย ร่วมกับพิจารณาฉายแสง CNS irradiation (level of evidence III, grade of recommendation B)

Post-remission therapy

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี

1) ผู้ป่วยกลุ่ม favorable risk แนะนำให้ cytarabine 1.5-3 g/m² IV ทุก 12 ชั่วโมงในวัน 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3-4 รอบ (level of evidence I, grade of recommendation B)

2) ผู้ป่วยกลุ่ม intermediate risk แนะนำให้ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) จากพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ (level of evidence I, grade of recommendation B) หรือ cytarabine 1.0-3 g/m² IV ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1, 3, 5 จำนวน 3-4 รอบทุก 4 สัปดาห์ (level of evidence I, grade of recommendation B)

3) ผู้ป่วยกลุ่ม unfavorable risk หรือเป็น myelodysplastic syndromes มาก่อนหรือเป็น therapy-related AML แนะนำให้ allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (level of evidence I,

grade of recommendation A) หรือ cytarabine 1.5-3 g/m² IV ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1, 3, 5 จำนวน 3-4 รอบทุก 4 สัปดาห์ (level of evidence I, grade of recommendation B)

4) ผู้ป่วยที่มี t (8;21), inv (16) หรือ t(16;16) กรณี t(8;21) แนะนำให้ตรวจ RT-PCR for RUNX1-RUNX1T1 ในช่วง consolidation และแนะนำ allogeneic HSCT กรณีที่ตรวจพบ minimal residual disease+ (MRD+) ด้วยวิธี RT-PCR for RUNX1-RUNX1T1 (level of evidence II, grade of recommendation B) หรือ MRD > 0.1 จากการตรวจ flow cytometry analysis หรือ กรณีที่ไม่สามารถตรวจ MRD ได้

5) ผู้ป่วยที่มีโครโมโซมปกติและตรวจพบ NPM1 mutation หรือ isolated CEBPA mutation โดยที่ไม่มี FLT3-ITD แนะนำให้รักษาแบบ favorable risk แต่หากตรวจพบ FLT3-ITD mutation แนะนำให้ allogeneic HSCT เช่นเดียวกับกลุ่ม intermediate risk (level of evidence I, grade of recommendation B)

6) กรณีที่ผู้ป่วยมี FLT3-ITD mutation ที่ไม่สามารถทำ allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะรับการรักษาด้วย cytarabine 1.0-3 g/m² IV ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg PO bid

(d 8-21) และลดขนาด midostaurin เป็น 25 mg PO bid (8-21)* ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย posaconazole หรือ voriconazole จำนวน 3-4 รอบ (level of evidence I, grade of recommendation A)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

2. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป

1) ผู้ป่วยกลุ่ม favorable หรือ intermediate risk โดยมี ECOG score 0-2 และการทำงานของไตปกติ แนะนำให้ cytarabine 1-1.5 g/m² ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 2-4 รอบ (level of evidence I, grade of recommendation A)

2) ผู้ป่วยที่ได้รับ hypomethylating agent* จนโรคเข้าสู่ระยะสงบ แนะนำให้ hypomethylating agent ต่อไป ทุก 4-6 สัปดาห์ จนกระทั่งโรคกลับ (level of evidence I, grade of recommendation A)

3) ผู้ป่วยกลุ่ม unfavorable risk ที่มี good performance status (ECOG score 0-1) บางรายและมี HLA-matched donor แนะนำให้ reduced-intensity HSCT (level of evidence II, grade of recommendation A)

4) กรณีที่ผู้ป่วยมี FLT3-ITD mutation และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะรับการรักษาด้วยยา azacitidine* 75 mg/m²/d x 7 days monthly ร่วมกับ FLT3 inhibitor เช่น midostaurin* 50 mg PO bid (d1-28) จำนวน 12 รอบ หรือ decitabine* 20 mg/m²/d x 5 days monthly ร่วมกับ midostaurin 50 mg PO bid (d1-28) จำนวน 18 รอบ และลดขนาด midostaurin เป็น 25 mg PO bid (d1-28) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย posaconazole หรือ voriconazole (level of evidence II, grade of recommendation A)

แนวทางการรักษา AML ที่โรคกลับซ้ำ

1. ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี

หากโรคสงบมานานกว่า 1 ปี สามารถให้การรักษาด้วย induction regimen สูตรเดิม (7+3 regimen) หรือให้ induction ด้วยสูตร MEC

สูตร MEC ประกอบด้วย

- Mitoxantrone 8 mg/m² IV, Day 1-5
- Etoposide 100 mg /m² IV, Day 1-5
- Cytarabine 1 g/m² IV, Day 1-5

หากโรคสงบสั้นกว่า 1 ปี ให้การรักษาด้วย induction regimen สูตร MEC หรือ FLAG +/- idarubicin

สูตร FLAG +/- idarubicin ประกอบด้วย

- Fludarabine* 30 mg/m² IV, Day 1-5
- Cytarabine 2 g/m² IV, Day 1-5
- อาจให้ร่วมกับ idarubicin 8 mg/m², IV Day 1-3
- หากตอบสนองต่อการรักษา พิจารณา allogeneic HSCT

2. ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี

- หากโรคสงบมานานกว่า 1 ปี สามารถให้การรักษาด้วย induction regimen สูตรเดิมหรือสูตรอื่นที่ไม่เคยได้รับ (ตามที่ระบุไว้ใน induction therapy ข้างต้น)
- หากโรคสงบสั้นกว่า 1 ปี พิจารณา induction regimen ที่ไม่เคยได้รับมาก่อน (ตามที่ระบุไว้ใน induction therapy ข้างต้น) หรือพิจารณารักษาแบบประคับประคอง
- หากตอบสนองต่อการรักษา พิจารณา reduced intensity allogeneic HSCT

กรณีผู้ป่วย AML ที่ตรวจพบมี FLT3 mutation และผู้ป่วยไม่แข็งแรงพอที่จะรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction therapy พิจารณาให้การรักษาด้วย FLT3 inhibitor เช่น gilteritinib*120 mg PO od x 28 days (level of evidence I, grade of recommendation B)

Supportive care for induction therapy

- Acyclovir 400 mg PO BID
- Antifungal prophylaxis

Supportive care for post-remission therapy

- G-CSF 300 µg SC OD
- Acyclovir 400 mg PO BID
- Antifungal prophylaxis

Transfusion support

- Prophylactic platelet transfusion to keep platelet 10-20x10⁹/L
- RBC transfusion to keep Hb 7.0-8.0 g/dL

Antibiotics and antifungal therapy for febrile neutropenia should be followed by standard guidelines

Protocol การรักษาผู้ป่วย AML ชนิดที่ไม่ใช่ M3

Induction therapy

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Cytarabine (7) + Idarubicin (3)	q 28 days	Cytarabine	100 mg/m ² /d IV continuous infusion Day 1-7	100	7	2	1,400
		Idarubicin	12 mg/m ² IV, Day 1-3	12	3	2	72
Cytarabine alone	q 28 days	Cytarabine	20 mg SC BID for 10 Days	40	10	12	4,800
Azacitidine*	q 28 days	Azacitidine*	100 mg SC OD for 7 days	100	7	4-6	2,800-4,200
Azacitidine* (age>60 y)	q 28 days	Azacitidine*	100 mg SC OD for 7 days	100	7	24	16,800

Post-remission therapy

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
High dose cytarabine สำหรับผู้ป่วยอายุ < 60 ปี	q 28 days	Cytarabine	3 g/m ² IV q 12 hours Day 1, 3, 5	6,000	3	4	72,000
High dose cytarabine สำหรับผู้ป่วยอายุ > 60 ปี	q 28 days	Cytarabine	1.5 g/m ² IV q 12 hours Day 1, 3, 5	3,000	3	2-4	18,000-72,000

Salvage induction therapy for relapsed AML

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
MEC	q 28 days	Cytarabine	1 g/m ² IV Day 1-5	1,000	5	2	10,000
		Mitoxantrone	8 mg/m ² IV Day 1-5	8	5	2	80
		Etoposide	100 mg/m ² IV Day 1-5	100	5	2	1,000
F*LAG+/-idarubicine	q 28 days	Fludarabine*	30 mg/m ² IV Day 1-5	30	5	2	1,500
		Cytarabine	2 g/m ² IV Day 1-5	2,000	5	2	20,000
		Idarubicin	8 mg/m ² IV Day 1-3	8	3	2	48
		Filgrastim	5 µg/Kg IV Day 0-10	5	11	2	110 µg/Kg

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

การรักษาประคับประคองในการรักษา AML

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
G-CSF	OD	filgrastim	300-480 ug/day	-	ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์	-	-

บทที่

15

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิดเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาดับล่าสุด และผ่านการพิจารณาโดยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น

- CBC, coagulogram, D-dimer, fibrinogen
- BUN, Cr, LFTs, uric acid, albumin, electrolytes, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV, chest X-ray
- Bone marrow aspiration/biopsy
- Immunophenotype: Immunohistochemistry or flow cytometry
- Cytogenetics of bone marrow
- Molecular prognostic markers APL: PML-RARA rearrangement
- Multiplex RT-PCR (28 gene set): กรณีสงสัย hypogranular variant หรือ t (11;17) (q23;q21) /ZBTB16-RARA
- Myocardial function: MUGA scan or echocardiogram ทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจเช่น ผู้ชายสูงอายุ เป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และสูบบุหรี่ เป็นต้น

การแบ่งกลุ่มความเสี่ยง

กลุ่มความเสี่ยง	ระดับเม็ดเลือดขาวแรกเริ่ม (เซลล์ต่อลิตร)	Relapse-free survival ที่ 5 ปี
ต่ำ	$\leq 10 \times 10^9/L$	90-100
สูง	$> 10 \times 10^9/L$	75

แนวทางการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ในช่วง induction และ consolidation ได้แก่ การให้ all-trans-retinoic acid (ATRA) ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline ควรเริ่มการรักษาโดยให้ ATRA ขนาด 45 mg/m^2 ต่อวันแบ่งให้วันละ 2 ครั้งทันทีที่วินิจฉัย APL จาก morphology ในเสมียร์เลือดหรือไขกระดูกโดยไม่จำเป็นต้องรอผลการตรวจโครโมโซม การตรวจในระดับยีน (level of evidence I, grade of recommendation A)

1. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk APL)

คือ ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า $10 \times 10^9/L$ มีทางเลือกในการรักษาดังนี้

- อายุน้อยกว่า 65 ปี

สูตร LPA2005: Induction ด้วย ATRA $45 \text{ mg/m}^2/d$ ต่อวันแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (ลดขนาดเหลือ $20 \text{ mg/m}^2/d$ ในกรณีที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี) ร่วมกับ idarubicin $12 \text{ mg/m}^2/d$ วันที่ 2, 4, 6, 8 ให้ ATRA จนกระทั่งได้ complete remission (CR) หรือมากที่สุด 90 วัน (level of evidence I, grade of recommendation A) หลังจากได้ CR ให้ consolidation 3 ครั้ง ดังต่อไปนี้

การรักษาในช่วง consolidation (level of evidence II, grade of recommendation B)

- Consolidation I ATRA $45 \text{ mg/m}^2/d$ 15 วัน ร่วมกับ idarubicin $5 \text{ mg/m}^2/d$ และ cytarabine $1 \text{ g/m}^2/d$ 4 วัน
- Consolidation II ATRA $45 \text{ mg/m}^2/d$ 15 วัน ร่วมกับ mitoxantrone $10 \text{ mg/m}^2/d$ 5 วัน
- Consolidation III ATRA $45 \text{ mg/m}^2/d$ 15 วัน ร่วมกับ idarubicin $12 \text{ mg/m}^2/d$ 1 วัน และ cytarabine $150 \text{ mg/m}^2/d$ ทุก 8 ชั่วโมง 4 วัน

- ผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ให้การรักษาแบบความเสี่ยงต่ำ การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการของ differentiation syndrome (DS) คือ หยุดยา ATRA และผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วย dexamethasone 10 mg ทุก 12 ชั่วโมง จนกว่าอาการจะหายไป (level of evidence II, grade of recommendation B) จากการศึกษาของ LPA2005 พบว่าการให้ยา dexamethasone 2.5 mg/m^2 ทุก 12 ชั่วโมง นาน 15 วัน เพื่อป้องกันภาวะ DS ในกรณีที่ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกวินิจฉัยมากกว่า $5 \times 10^9/L$ (level of evidence IV, grade of recommendation C)

2. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ (non high-risk APL)

คือ ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าหรือเท่ากับ $10 \times 10^9/L$ มีทางเลือกในการรักษาดังนี้

สูตร LPA2005: Induction ด้วย ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ ร่วมกับ idarubicin $12 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ วันที่ 2, 4, 6, 8 (กรณีที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ให้หยุดยาในวันที่ 8) (level of evidence I, grade of recommendation A) หลังจากนั้นเจาะไขกระดูกถ้าได้ CR ให้ consolidation 3 ครั้ง และให้ ATRA นาน 15 วัน ทุกรอบของ consolidation นอกจากนี้การรักษา APL ในช่วง induction ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วย cryoprecipitate เพื่อรักษาระดับ fibrinogen ให้มากกว่า $100\text{-}150 \text{ mg/dl}$ และรักษาระดับเกล็ดเลือดประมาณ $30\text{-}50 \times 10^9/L$ และรักษาระดับ PT (INR) < 1.5 ด้วยการให้ fresh frozen plasma (FFP) เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (level of evidence II, grade of recommendation B)

การรักษาในช่วง consolidation (level of evidence II, grade of recommendation B)

- Consolidation I ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 15 วัน ร่วมกับ idarubicin $5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ หรือ $7 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 4 วัน
- Consolidation II ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 15 วัน ร่วมกับ mitoxantrone $10 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 3 วัน
- Consolidation III ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 15 วัน ร่วมกับ idarubicin $12 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ 1 หรือ 2 วัน

การรักษาในช่วง maintenance

แนะนำให้ใช้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดเช่น 6-mercaptopurine (6-MP) และ methotrexate เป็นเวลา 1-2 ปี ทุกกลุ่มความเสี่ยง ตามตารางด้านล่าง (level of evidence I, grade of recommendation A)

การตรวจติดตามผลการรักษา

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหา PML-RARA rearrangement ด้วยวิธี reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือ fluorescence in situ hybridization (FISH) ระหว่างรับการรักษาในช่วง consolidation และ maintenance (level of evidence II, grade of recommendation B)

กรณีที่ตรวจพบ PML-RARA rearrangement ให้การรักษาเหมือนโรคกลับเป็นซ้ำ (level of evidence IV, grade of recommendation C) และตรวจหา PML-RARA rearrangement อีกครั้งหลังได้รับการรักษาและให้การรักษาดังต่อไปนี้

- กรณีตรวจไม่พบ PML-RARA (complete molecular remission) ให้รักษาต่อด้วย autologous stem cell transplantation (level of evidence II, grade of recommendation B)
- กรณีตรวจพบ PML-RARA ให้รักษาต่อด้วย allogeneic stem cell transplantation (level of evidence IV, grade of recommendation C)

การรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (first relapse)

- 1) Arsenic trioxide (ATO) 0.15 mg/kg/d ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง จนกระทั่งได้ bone marrow remission หรือมากที่สุด 60 วัน
- 2) ATRA 45 mg/m² ต่อวันแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง จนกระทั่งได้ CR ร่วมกับ

สูตร LPA97R cytarabine 500 mg/m²/d แบบ continuous infusion วันที่ 2-4 และ 9-11, mitoxantrone 12 mg/m²/d วันที่ 1-3, etoposide 200 mg/m²/d วันที่ 1-3 หรือ

สูตร LPA99R high-dose cytarabine 1 g/m²/d ใน 2 ชั่วโมง วันที่ 1-6 และ mitoxantrone 6 mg/m²/d วันที่ 1-4 ต่อด้วย consolidation โดยใช้สูตรเดียวกัน แต่ลด cytarabine เหลือ 4 วัน และ ATRA 15 วัน (level of evidence IV, grade of recommendation C)

ตรวจหา PML-RARA rearrangement อีกครั้งหลังได้รับการรักษา และให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยที่ตรวจพบหรือไม่พบ PML-RARA หลังได้รับการรักษาในช่วง consolidation และ maintenance

Protocol การรักษาผู้ป่วย Acute Promyelocytic Leukemia

1. Induction therapy

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
LPA2005	-	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-90	45	90	1	4,050
		Idarubicin	12 mg/m ² /d IV, Day 2, 4, 6, 8	12	4	1	48

Induction เหมือนกันทุกสูตรและทุกกลุ่มความเสี่ยง การให้ ATRA ให้จนได้ complete remission สูงสุดไม่เกิน 90 วัน

2. Consolidation therapy: High risk group และอายุน้อยกว่า 65 ปี

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
LPA2005 Consolidation 3 ครั้งทุกเดือน รวม 3 courses	Course 1	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	1	675
		Idarubicin	5 mg/m ² IV, Day 1-4	5	4	1	20
		Cytarabine	1 g/m ² /d continuous infusion, Day 1-4	1,000	4	1	4,000

2.1 Consolidation therapy: High risk group และอายุน้อยกว่า 65 ปี

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
LPA2005 Consolidation 3 ครั้งทุกเดือน รวม 3 courses	Course 2	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	1	675
		Mitoxantrone	10 mg/m ² /d IV, Day 1-5	10	5	1	50
	Course 3	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	1	675
		Idarubicin	12 mg/m ² IV, Day 1	12	1	1	12
		Cytarabine	150 g/m ² /dose SC, q 8 hours Day 1-4	450	4	1	1,800

2.2 Consolidation therapy: low risk group และผู้ป่วย high risk ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
LPA2005 Consolidation 3 ครั้งทุกเดือน รวม 3 courses	Course 1	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	1	675
		Idarubicin	5 mg/m ² IV, Day 1-4 (low risk)	5	4	1	20 (low risk)
			7 mg/m ² IV, Day 1-4 (high risk)	7	4	1	28 (low risk)
	Course 2	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	1	675
		Mitoxantrone	10 mg/m ² /d IV, Day 1-3	10	3	1	30
	Course 3	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	1	675
		Idarubicin	12 mg/m ² IV, Day 1 (low risk)	12	1	1	12 (low risk)
		Idarubicin	12 mg/m ² IV, Day 1-2 (high risk)	12	2	1	24 (low risk)

3. Maintenance

แนะนำให้ใช้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น 6-mercaptopurine (6-MP) และ methotrexate เป็นเวลา 2 ปี ทุกกลุ่มความเสี่ยง

ตัวยา	ความถี่	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /day	Days	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
ATRA	q 3 months	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	120	5,400
Mercaptopurine	OD	90 mg/m ² /d PO	90	730	65,700
Methotrexate	weekly	15 mg/m ² /wk PO	15	104	1,560

4. การรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (first relapse)

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /day	Days	cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Arsenic trioxide (ATO)	-	Arsenic trioxide	0.15 mg/kg/d IV	0.15 mg/kg	60	1	9 mg/kg
LPA97R	-	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-90	45	90	2	4,050
		Cytarabine	500 mg/m ² /d continuous infusion Day 2-4 และ 9-11	500	6	2	
		Mitoxantrone	12 mg/m ² /d IV, Day 1-3	12	3	2	
		Etoposide	200 mg/m ² /d IV, Day 1-3	200	3	2	
LPA99R	Induction	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-90	45	90	1	4,050
		Cytarabine	1,000 mg/m ² /d continuous Infusion 2 hours, Day 1-6	1,000	6	1	6,000
		Mitoxantrone	6 mg/m ² /d IV, Day 1-4	6	4	1	24
	Consolidation	ATRA	45 mg/m ² /d PO, Day 1-15	45	15	2	
		Cytarabine	1,000 mg/m ² /d continuous Infusion 2 hours, Day 1-4	1,000	4	2	
		Mitoxantrone	6 mg/m ² /d IV, Day 1-4	6	4	2	

การรักษาประคับประคองในการรักษา APL

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /day	Days	cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
G-CSF	OD	filgastrim	300-480 ug/day	-	ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์	-	-

บทที่ 16

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ตารางที่ 1 สรุปการรักษา CML ตามระยะของโรค

ระยะของโรค	แนวทางการรักษา
Chronic phase First line Imatinib suboptimal response Imatinib intolerance Imatinib failure หรือ resistance	Imatinib 400 mg/d Imatinib ขนาดเท่าเดิม (400 mg/d) หรือ เพิ่มขนาด Imatinib เป็น 600-800 mg/d, Nilotinib 600*-800 mg/d Nilotinib 800 mg/d หรือ allogeneic stem cell transplantation ในรายที่ลุกลามเข้าสู่ CML-AP หรือ CML-BP หรือในรายที่มีการกลายพันธุ์ชนิด T315I
Nilotinib intolerance Nilotinib failure หรือ resistance Three TKI failure/tolerance, T315I mutation	Dasatinib 100 mg/d Dasatinib 100 mg/d หรือ allogeneic stem cell transplantation ในรายที่ลุกลามเข้าสู่ CML-AP หรือ CML- BP หรือในรายที่มีการกลายพันธุ์ชนิด T315I Ponatinib *30 mg/d โดยสามารถปรับขนาดยา 15-45 mg/d
Accelerated phase	Imatinib 600-800 mg/d สำหรับในรายที่พบการกลายพันธุ์ชนิดที่ติดต่อยา Imatinib - พิจารณา nilotinib* 800 mg/d หรือ dasatinib 140 mg/d ขึ้นกับชนิดของการกลายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา - พิจารณา ponatinib 30-45 mg/d ในผู้ที่มี three TKI failure/ tolerance หรือ T315I mutation - หรือ allogeneic stem cell transplantation

ระยะของโรค	แนวทางการรักษา
Blastic phase Imatinib naïve	Imatinib 600-800 mg/d หรือยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน แล้วตามด้วย allogeneic stem cell transplantation
Imatinib failure	Dasatinib 140 mg/d หรือ Ponatinib 30-45 mg/d +/- ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน แล้วตามด้วย allogeneic stem cell transplantation

หมายเหตุ: ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยยา tyrosine kinase inhibitor (TKI) ได้ ให้พิจารณาทำ allogeneic stem cell transplantation ถ้าผู้ป่วยมี matched donor

Three TKI failure/intolerance ได้แก่ imatinib, nilotinib and dasatinib

ตารางที่ 2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย CML ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tyrosine kinase inhibitor

การตอบสนอง	วิธีการตรวจ	ระยะเวลาของการติดตามที่แนะนำ
Hematology	CBC	- เมื่อวินิจฉัยครั้งแรกต่อไปทุก 15 วัน จนกระทั่งได้ CHR หลังจากนั้นทุก 3 เดือนหรือตามความจำเป็น
Cytogenetic	Chromosome analysis	- เมื่อวินิจฉัยครั้งแรก จากนั้นควรทำที่ 6 เดือน และทุก 6 เดือนจนกระทั่งได้ CCyR หลังจากนั้นทุก 12 เดือน (หากไม่สามารถติดตามการตอบสนองด้วยวิธีทางอณูวิทยาได้) - เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาน้อยลงหรือสงสัยการดื้อยา - เมื่อสงสัยว่ามี myelodysplasia เนื่องจากมีภาวะ unexplained anemia และ/หรือ leucopenia และ/หรือ
Molecular	RT-PCR RQ-PCR	- เมื่อวินิจฉัยครั้งแรก - ควรตรวจทุก 3-6 เดือน จนกระทั่งได้ MMR จากนั้นควรตรวจทุก 6 เดือน - ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีตามระยะเวลา สามารถใช้การตรวจ RQ-PCR แทนการตรวจ cytogenetics
Mutation analysis	Mutation analysis	- Suboptimal response หรือ treatment failure และจำเป็นต้องเปลี่ยนเป็น TKI ตัวอื่น

CHR = complete hematologic response; CCyR = complete cytogenetic response.

MMR = Major molecular response

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะได้รับยา imatinib เป็น first line

- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CML โดยมีผลการตรวจข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - มี Philadelphia chromosome positive
 - มี BCR-ABL gene positive โดยการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR)
 - มี BCR-ABL gene positive โดยการตรวจด้วยวิธี fluorescence in situ hybridization (FISH)
- ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น CML ระยะ chronic หรือ accelerated phase หรือ blast phase

การตอบสนองต่อ imatinib ที่ควรได้ เพื่อพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่อง

- Complete hematologic response ที่ 3 เดือน
- BCR-ABL gene <10% หรือ Ph+ <35% ที่ 6 เดือน
- ได้ complete cytogenetic response (BCR-ABL gene < 1% หรือ Ph+ 0 %) ที่ 12 เดือน

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะได้รับยา nilotinib* เป็น second line

- ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น CML ระยะ chronic หรือ accelerated phase
- ต้องไม่เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ blastic phase CML
- ล้มเหลวจากการรักษาด้วย imatinib ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - ตรวจพบยีน mutation ที่ติดต่อยา imatinib แต่ไม่ติดต่อยา nilotinib*
 - ใช้ยาติดต่อกัน 3 เดือนแล้วยังไม่ได้ complete hematologic response หรือ Ph+ >95%
 - ใช้ยาติดต่อกัน 6 เดือนแล้ว BCR-ABL gene > 10% หรือ Ph+ >35%
 - ใช้ยาติดต่อกัน 12 เดือนแล้ว BCR-ABL gene > 1% หรือ Ph+ >0 %
 - เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
 - หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ
 - ตรวจพบ BCR-ABL gene > 1% สองครั้งต่อเนื่องกันโดยห่างกันประมาณ 2 เดือน
 - เกิด chromosome ผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
 - โรคกำเริบจากระยะ chronic phase ไปสู่ระยะ accelerated

หมายเหตุ: กรณีผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib แล้วเกิด blast crisis ให้ไปใช้ dasatinib

- ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย imatinib ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกันนานเกิน 7 วัน
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ติดต่อกันนานเกิน 1 เดือน
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป อาการเดียวกันซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง

หมายเหตุ: mutation ที่ติดต่อยา imatinib แต่ไม่ติดต่อยา nilotinib* เช่น F317L, V299L, M224V, G250E, Q252H, H396R

การตอบสนองต่อ nilotinib* ที่ควรได้ เพื่อพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่อง

- Complete hematologic response ที่ 3 เดือน
- BCR-ABL gene <10% หรือ Ph+ <65% ที่ 6 เดือน
- BCR-ABL gene <10% หรือ Ph+ <35% ที่ 12 เดือน
- ได้ complete cytogenetic response (BCR-ABL gene <1% หรือ Ph+ 0 %)

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ควรได้รับ dasatinib เป็น third line

- ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CML ระยะ chronic หรือ accelerated phase หรือ blastic phase
- ล้มเหลวจากการรักษาด้วย nilotinib* ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - ตรวจพบยีน mutation ที่ติดต่อยา imatinib และ nilotinib*
 - ใช้ยาติดต่อกัน 3 เดือนแล้วยังไม่ได้ complete hematologic response หรือ Ph+ >95%
 - ใช้ยาติดต่อกัน 6 เดือนแล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >65%
 - ใช้ยาติดต่อกัน 12 เดือนแล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >35%
 - เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
 - หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ ตรวจพบ BCR-ABL gene >1% สองครั้งต่อเนื่องกันโดยห่างกันประมาณ 2 เดือน
 - เกิด chromosome ผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
 - โรคกำเริบจากระยะ chronic phase ไปสู่ระยะ accelerated หรือ blastic crisis
- ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย nilotinib* ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกันนานเกิน 7 วัน
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ติดต่อกันนานเกิน 1 เดือน
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป อาการเดียวกันซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง
- ตรวจพบ mutation ที่ติดต่อ nilotinib* เช่น Y253H, E255V/K, F359 C/I/V ให้ใช้ dasatinib โดยไม่ต้องผ่านการใช้นิลอตินิบ* ก่อน

การตอบสนองต่อ dasatinib ที่ควรได้ เพื่อพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่อง

- Complete hematologic response ที่ 3 เดือน
- BCR-ABL gene <10% หรือ Ph+ <65% ที่ 6 เดือน
- BCR-ABL gene <10% หรือ Ph+ <35% ที่ 12 เดือน
- ได้ complete cytogenetic response (BCR-ABL gene <1% หรือ Ph+ 0 %)

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ควรได้รับ ponatinib*

- ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CML ระยะ chronic หรือ accelerated phase หรือ blastic phase
- ล้มเหลวจากการรักษาด้วย TKI ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - ตรวจพบยีน T315I mutation
 - ใช้นยา dasatinib ติดต่อกัน 3 เดือนแล้วยังไม่ได้ complete hematologic response หรือ Ph+ >95%
 - ใช้นยา dasatinib ติดต่อกัน 6 เดือนแล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >65%
 - ใช้นยา dasatinib ติดต่อกัน 12 เดือนแล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >35%
 - เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response ขณะใช้นยา dasatinib
 - เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ ตรวจพบ BCR-ABL gene >1% สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างกันประมาณ 2 เดือน ขณะใช้นยา dasatinib
 - โรครกำเริบขณะใช้นยา dasatinib จากระยะ chronic phase ไปสู่ระยะ accelerated หรือ blastic crisis
- ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย dasatinib* ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกันนานเกิน 7 วัน
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ติดต่อกันนานเกิน 1 เดือน
 - เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่ระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป อาการเดียวกันซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ควรได้รับ interferon*

- ในผู้ที่มี three TKI failure/tolerance หรือ T315I mutation แต่ไม่สามารถใช้ ponatinib ได้
- ในผู้ที่มี ฆนาดยา Alpha Interferon 3 mU SC 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์

ข้อบ่งชี้พิจารณาหยุดการรักษาด้วย imatinib/nilotinib/dasatinib หรือ ponatinib*

- กรณีมี T315I mutation และไม่สามารถให้ ponatinib
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย dasatinib/ponatinib* ตามที่ระบุไว้ข้างต้น
- สูญเสีย complete cytogenetic response หรือ complete hematologic response ขณะได้รับ dasatinib/ponatinib*

พิจารณาใช้ hydroxyurea ในการรักษา CML

- เพื่อควบคุมระดับเม็ดเลือดขาวในช่วงแรกก่อนได้รับผล chromosome
- กรณีที่ใช้ TKI แล้วไม่ได้ผล หรือมี mutation T315I ที่ไม่สามารถใช้นยา ponatinib/interferon ได้

การติดตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วย TKI โดยใช้ BCR-ABL transcripts

การติดตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วย TKI สามารถใช้ ร้อยละของ BCR-ABL transcripts ต่อ ABL transcripts โดยอาศัย international scale (IS) ทดแทนการติดตามด้วยการตรวจไขกระดูกเพื่อติดตาม cytogenetics เพื่อลดการเจาะไขกระดูกซึ่งก่อให้เกิดความเจ็บปวดต่อผู้ป่วยและผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น โดยอ้างอิงแนวทางการติดตาม molecular response ของ European Leukemia Network (ELN) 2020 ดังในตารางที่ 3

หากแต่การตรวจ cytogenetics ยังมีความจำเป็นในการตรวจผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- ผู้ที่มี atypical translocation หรือ atypical BCR-ABL transcripts ที่ไม่สามารถตรวจ RQ-PCR ได้
- ผู้ที่เกิด TKI failure/resistance เพื่อตรวจหา additional cytogenetic abnormality (ACA)
- ผู้ที่มีการดำเนินโรคเข้าสู่ accelerated/blastic phase

ตารางที่ 3 แนวทางการติดตาม molecular response ขณะรับการรักษาด้วย TKI

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) ^a	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

ACA: additional cytogenetic abnormality; ELTS: EUTOS long-term survival; MMR: Major molecular response (European Leukemia Network (ELN) 2020. Leukemia 2020 34:966–984)

การรักษาผู้ป่วย CML blastic phase

การรักษาผู้ป่วย CML ที่เข้าสู่ blastic phase จำเป็นต้องให้ยาเคมีบำบัด และพิจารณาให้ร่วมกับ TKI ได้แก่ imatinib dasatinib หรือ ponatinib ร่วมด้วย ในผู้ที่มี myeloid blast crisis ให้พิจารณาสูตรการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย AML ในผู้ที่มี lymphoid blast crisis ให้พิจารณาสูตรการรักษาเช่นเดียวกับ Ph+ ALL และพิจารณา allogeneic stem cell transplant

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Hydroxyurea	ทุกวัน	hydroxyurea	15-30 mg/kg/day (500-3,000 mg/day)	-	ตามแต่ดุลพินิจ ของแพทย์	-	
Interferon*	3 mU 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์	Interferon*	3-5 mU 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์	-	ตามแต่ดุลพินิจ ของแพทย์	-	
Imatinib	ทุกวัน	Imatinib	300-800 mg/day	-	ตามแต่ดุลพินิจ ของแพทย์	-	
Nilotinib	ทุกวัน	Nilotinib	600-800 mg/day	-	ตามแต่ดุลพินิจ ของแพทย์	-	
Dasatinib	ทุกวัน	Dasatinib	50-140 mg/day	-	ตามแต่ดุลพินิจ ของแพทย์		
Ponatinib*	ทุกวัน	Ponatinib*	15-45 mg/day	-	ตามแต่ดุลพินิจ ของแพทย์		

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้นี้

สำหรับ lymphoid blast crisis Hyper-CVAD therapy (1, 3, 5, 7) alternating with high-dose MTX and ara-C (2, 4, 6, 8) โดยให้ร่วมกับ TKI

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	Hyper-CVAD therapy (1, 3, 5, 7)	q 56 days (ให้สลับกับสูตรคู่ห่างกันทุก 28 วัน)	Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV over 3 hours every 12 hours Day 1-3	300	3	4	3,600
			Mesna	600 mg/m ² IV drip in 24 hours, Day 1-3	600	3	4	7,200
			Vincristine	2 mg IV, Day 4, 11	2	2	4	16
			Doxorubicin	50 mg/m ² IV, Day 4	50	1	4	200
			Dexamethasone	40 mg/d daily PO, Day 1-4 and 11-14	40	8	4	1,280
			Methotrexate	12 mg IT, Day 2	12	1	4	48
			Cytarabine	100 mg IT, Day 6	100	1	4	400
			FilGrastim	5 µg/Kg SC จนกว่า ANC > 1,000/uL	-	-	2	-
2	High-dose MTX and Ara-C (2, 4, 6, 8)	q 56 days (ให้สลับกับสูตรคู่ห่างกันทุก 28 วัน)	Methotrexate	200 mg/m ² IV, over 2 hours followed by 800 mg/m ² IV over 22 hours, Day 1	1,000	1	4	4,000
			Leucovorin	50 mg IV then 15 mg IV, every 6 hours × 16 doses	110 (total D1) 60	1	4	290
			Ara-C	3 g/m ² over 2 hours every 12 hours, Days 2, 3	6,000	2	4	48,000
			Methylprednisolone	50 mg IV twice daily, on Day 1-3	100	3	4	1,200
			Methotrexate	12 mg IT, Day 2	12	1	4	48
			Cytarabine	50-100 mg IT, Day 6	100	1	4	400
			Filgastrim	5 µg/Kg SC จนกว่า ANC > 1,000/uL	-	-	-	-

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
3	Maintenance	4 weeks for 2 years	Vincristine	1.4 mg/m ² IV, Day 1 q 4 weeks	1.4	1	24	33.6
			Prednisolone	40 mg/kg/d PO, Day 1-5	40	5	24	4,800
			Mercaptopurine	50 mg/m ² /d PO, OD	50	30	24	36,000
			Methotrexate	20 mg/m ² PO, weekly	20	4	24	1,920

สำหรับ myeloid blast crisis โดยพิจารณาให้ร่วมกับ TKI

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
Cytarabine (7) + Idarubicin* (3)	q 28 days	Cytarabine	100 mg/m ² /d IV continuous infusion Day 1-7	100	7	2	1,400
		Idarubicin*	12 mg/m ² IV, Day 1-3	12	3	2	72
F*LAG+ /-idarubicin	q 28 days	Fludarabine*	30 mg/m ² IV Day 1-5	30	5	2	1,500
		Cytarabine	2 g/m ² IV Day 1-5	2,000	5	2	20,000
		Idarubicin*	8 mg/m ² IV Day 1-3	8	3	2	48
		Filgastim	5 µg/Kg SC จนกว่า ANC > 1,000/uL	-	-	2	-

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

บทที่

17

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบมีอุบัติการณ์สูงสุดในคนไทย ถึงแม้จะมีอุบัติการณ์สูงโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก็ยังคงเป็นโรคมะเร็งที่พบมีอุบัติการณ์ของการหายขาดจากโรคหลังการรักษาได้สูงสุดโรคหนึ่ง โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell lymphoma Hodgkin lymphoma และ Burkitt lymphoma การวางแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทุกรายให้ถูกต้องตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรคจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

ในระยะ 10-15 ปีที่ผ่านมาวิวัฒนาการของความรู้ความเข้าใจการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่สำคัญมาก 2 ด้าน ด้านแรกคือ การวินิจฉัยโรคได้มีการพัฒนาความรู้เกี่ยวกับความจำเพาะของแอนติเจนชนิดต่าง ๆ บนผิวเซลล์และลักษณะความผิดปกติของยีนในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแต่ละชนิดนำไปสู่การตรวจ immunohistochemistry ทำให้การวินิจฉัยโรคเป็นไปอย่างถูกต้องแม่นยำ ด้านที่สองคือ การนำความรู้เกี่ยวกับปฏิกิริยาแอนติเจน/แอนติบอดีบนผิวเซลล์ซึ่งนำไปสู่การทำลายเซลล์มะเร็งนำมาใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทำให้ผู้ป่วย B cell lymphoma หลายชนิดมีอัตราการมีชีวิตในระยะยาว โดยปราศจากรอยโรคมะเร็ง หรือสามารถหายขาดจากโรคสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

5. เพื่อติดตามผลการรักษา

- CBC, LFT, serum LDH ทุก 3 เดือนในปีที่ 1-2
ทุก 6 เดือนในปีที่ 3-5 และ
ทุก 12 เดือนหลังติดตามนาน 5 ปี
- พิจารณา CT scan เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่สงสัยโรคกลับเป็นซ้ำ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นในผู้ป่วยบางราย

- Serum protein electrophoresis (ในกลุ่ม indolent B-cell lymphoma)
- Endoscope biopsy (ในผู้ที่สงสัยรอยโรคในทางเดินอาหาร)
- MRI spine/brain (ในผู้ป่วยที่มี CNS involvement หรือ primary CNS lymphoma)
- Bone scan (ในผู้ที่สงสัยรอยโรคที่กระดูก)

แนวทางการรักษาโรค small lymphocytic lymphoma

1.1 Stage I

IFRT 24-30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) (level of evidence II, grade of recommendation A)

1.2 Stage II- IV

1.2.1 Asymptomatic

Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation A)

1.2.2 เมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งข้อใดต่อไปนี้

- มีอาการสำคัญที่เกิดขึ้นจากโรค ได้แก่ น้ำหนักลด อ่อนเพลีย ไข้ หรือเหงื่อออกตอนกลางคืน
- ไชกระดูกทำงานล้มเหลว ได้แก่ โลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำ
- ม้ามมีขนาดใหญ่ มากกว่า 6 ซม. ต่ำกว่าชายโครงซ้าย หรือโตเร็วหรือมีอาการที่เกิดจากม้ามโต
- ต่อมน้ำเหลืองโต มากกว่า 10 ซม. หรือโตเร็วหรือมีอาการที่เกิดจากต่อมน้ำเหลืองโต
- Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) หรือ immune thrombocytopenic purpura (ITP) ที่ไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือการรักษามาตรฐาน

แนะนำให้รักษาด้วย R*-CVP x 6 cycles (level of evidence II, grade of recommendation A)

หากไม่ได้รับ R* พิจารณาให้ CVP x 6-8 cycles หรือพิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกับ chronic lymphocytic leukemia (CLL)

1.3 หาก refractory ต่อ R*-CVP หรือ relapse ภายใน 12 เดือน

A) Asymptomatic

Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation A)

B) Symptomatic

แนะนำให้ CHOP (level of evidence II, grade of recommendation A)

1.4 หาก relapse หลัง 12 เดือน

A) Asymptomatic

Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation)

B) Symptomatic

แนะนำให้ R*-CHOP หรือ R*-CVP (level of evidence II, grade of recommendation A หรือพิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกับ relapsed CLL)

2. แนวทางการรักษาโรค chronic lymphocytic leukemia

2.1 Asymptomatic, Rai stage 0-II หรือ Binet A-B

Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation A)

2.2 เมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ จึงจะพิจารณาให้การรักษา

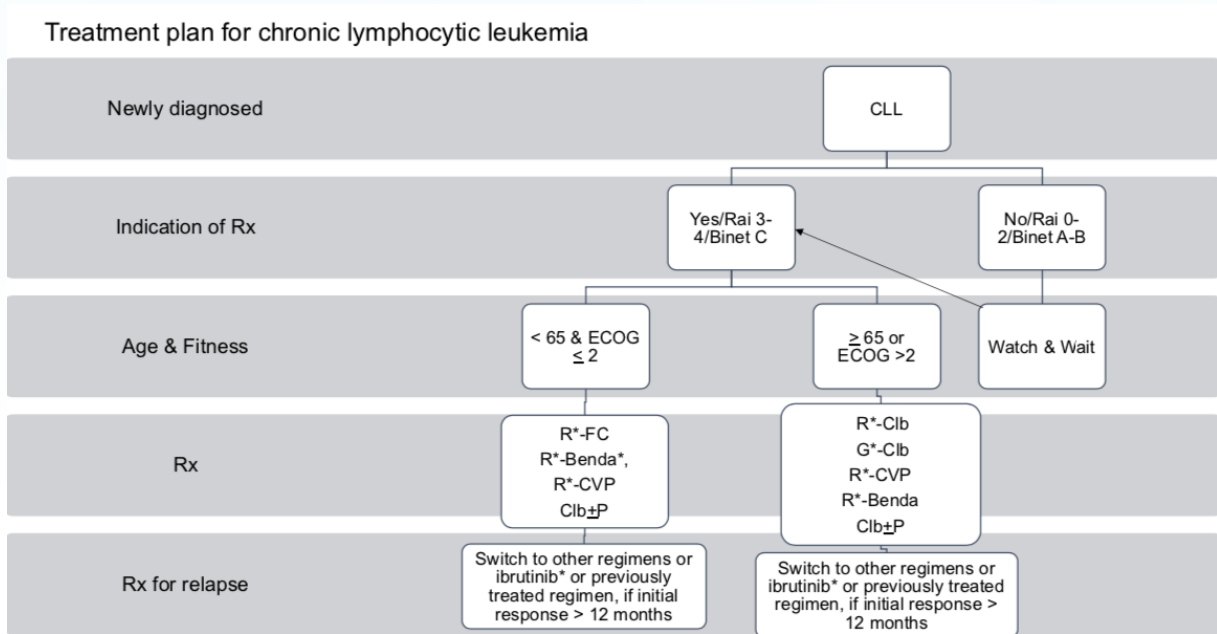
- Rai stage III-IV หรือ Binet C
- มีอาการจากภาวะโลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำ
- ม้ามโตจนมีอาการหรือโตเร็ว หรือขนาดโตมากคือ ตั้งแต่ 6 ซม.ขึ้นไปใต้ชายโครงซ้าย
- ต่อมน้ำเหลืองโตจนกดเบียดหรือโตมาก โดยขนาดของ matted nodes ตั้งแต่ 10 ซม. ขึ้นไป
- Progressive lymphocytosis กล่าวคือ absolute lymphocyte count เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในเวลาไม่เกิน 2 เดือน หรือ lymphocyte doubling time สั้นกว่า 6 เดือน
- มีภาวะ AIHA หรือ ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์
- มี constitutional symptoms ได้แก่ อ่อนเพลีย ไข้เรื้อรัง น้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญ เหงื่อออกกลางคืน

2.3 อายุ < 65 ปี ที่มี ECOG PS \leq 2 และ ไม่มี significant comorbidities สามารถเลือกให้รักษาได้ดังนี้

- R*-FC x 6 cycles (level of evidence I, grade of recommendation A)
- R*-Bendamustine* (level of evidence I, grade of recommendation B)
- R*-CVP (level of evidence II, grade of recommendation B)
- Chlorambucil +/- prednisolone (level of evidence II, grade of recommendation A)

2.4 อายุ > 65 ปี หรือ ECOG PS > 2 หรือมี significant comorbidities สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้

- R*-chlorambucil (level of evidence I, grade of recommendation A)
- G*-chlorambucil (level of evidence I, grade of recommendation B)
- R*-Bendamustine* (level of evidence I, grade of recommendation B)
- Chlorambucil +/- prednisolone (level of evidence II, grade of recommendation A)



รูปที่ 1 แนวทางการรักษา chronic lymphocytic leukemia

2.5 หาก refractory หรือ relapsed CLL

2.5.1 Asymptomatic

Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation B)

2.5.2 Symptomatic

2.5.2.1 อายุ < 65 ปี, ECOG PS ≤ 2 และไม่มี significant comorbidities

- หากเคยได้ R*-CVP มาก่อน และให้โรคสงบนานกว่า 12 เดือน ให้รักษาด้วย R*- FC หรือ R*-B* หรือ R*-CHOP หรือให้ R*-CVP เช่นเดิม x 6 cycles แต่หากโรคสงบน้อยกว่า 12 เดือน ไม่ควรให้ R* และพิจารณาเลือกสูตรการรักษาที่ไม่เคยได้รับมาก่อน หรือ ibrutinib* (level of evidence II, grade of recommendation B)

- หากเคยได้ R*-FC มาก่อน และโรคสงบนานกว่า 12 เดือน ให้รักษาด้วย R*-CVP หรือ R*-B* หรือ R*-CHOP หรือ R*-FC เช่นเดิม x 6 cycles แต่หากโรคสงบน้อยกว่า 12 เดือน ไม่ควรให้ R* และพิจารณาเลือกสูตรการรักษาที่ไม่เคยได้รับมาก่อน หรือ ibrutinib* (level of evidence II, grade of recommendation B)

- ให้รักษาด้วย chlorambucil +/- prednisolone (level of evidence II, grade of recommendation A)

2.5.2.2 อายุ ≥ 65 ปี หรือ ECOG PS > 2 หรือมี significant comorbidities

- ให้รักษาด้วย chlorambucil +/- prednisolone (level of evidence II, grade of recommendation A)

- Supportive therapy หรือให้ CVP (level of evidence II, grade of recommendation B)

3. แนวทางการรักษาโรค follicular lymphoma grade I, II, IIIA

สำหรับผู้ป่วย follicular lymphoma grade IIIB ให้การรักษาเช่นเดียวกับ diffuse large B cell lymphoma

3.1 Stage I-II ในผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน

- IFRT 24-30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) (level of evidence II, grade of recommendation A)

กรณีเป็น non-contiguous stage II หรือ IIE เช่น มีรอยโรคที่เต้านม ลำไส้ หรือ กระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น พิจารณาให้

- R*-CVP with RT (level of evidence II, grade of recommendation B)
- Rituximab* with RT (level of evidence II, grade of recommendation B)

3.2 Stage III- IV ในผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน และ stage II ที่ตำแหน่งรอยโรคไม่สามารถฉายแสงได้ครอบคลุม

3.2.1 Asymptomatic

- Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation A)

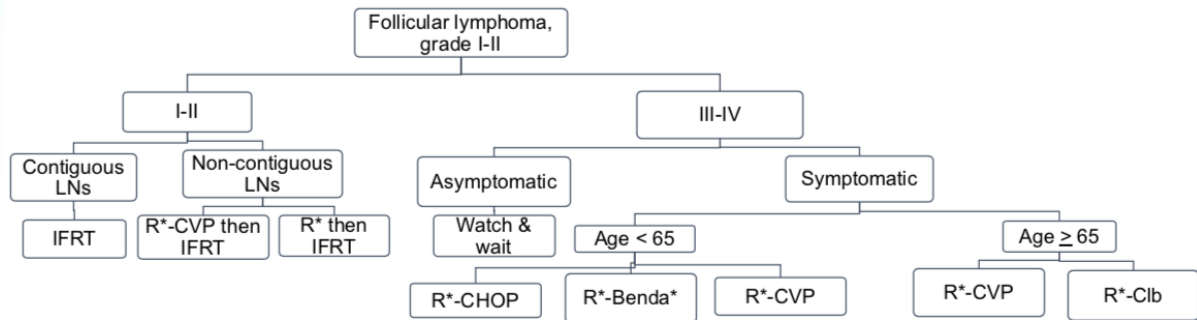
3.2.2 เมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

- มีไข้ หรือเหงื่อออกในช่วงกลางคืน หรือ น้ำหนักลด อ่อนเพลีย หรือมีอาการปวด หรือคลื่นไส้อาเจียน
- ขนาดของก้อนโตก้อนหนึ่งมากกว่า 7.5 ซม. หรือมีตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 3 ตำแหน่ง และแต่ละตำแหน่งโตมากกว่า 3 ซม. หรือก้อนมีการโตขึ้นอย่างรวดเร็ว
- มีขนาดของม้ามโตกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้าย มีอาการจากเม็ดเลือดถูกทำลายที่ม้าม (hypersplenism) หรือมีอาการปวดม้าม
- ภาวะการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่เสื่อมถอยลงเช่น การกดเบียด หรือทับของก้อนต่อมน้ำเหลืองต่ออวัยวะสำคัญ การพบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเยื่อหุ้มหัวใจ หรือช่องท้อง (pleural/ pericardial effusions, ascites)
- การมีจำนวนเม็ดเลือดลดลงเนื่องจากมีการมีเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเข้าไปในไขกระดูก เช่น เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $1.0 \times 10^9/L$ หรือเกล็ดเลือดน้อยกว่า $100 \times 10^9/L$
- การมีเซลล์มะเร็งอยู่ในเลือดมากกว่า $5 \times 10^9/L$
- ความต้องการของผู้ป่วย เนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับโรคและการที่มีคุณภาพชีวิตด้อยลงเมื่อไม่ได้รับการรักษา

สามารถพิจารณาให้รักษาด้วย R*-CVP หรือ R*-CHOP x 6 cycles (level of evidence I, grade of recommendation A) หรือ R*- bendamustine* (level of evidence I, grade of recommendation A)

หากอายุ ≥ 65 ปี หรือ ECOG PS >2 หรือมี significant comorbidities ให้รักษาด้วย R*-CVP R*- chlorambucil หรือ R* อย่างเดียว (level of evidence II, grade of recommendation B)

Treatment plan for follicular lymphoma, grade I-II



รูปที่ 2 แนวทางการรักษา follicular lymphoma grade I, II, IIIA

3.3 การรักษา follicular lymphoma ในรายที่โรคเป็นซ้ำ

3.3.1 Asymptomatic

Watch and wait (level of evidence II, grade of recommendation B)

3.3.2 Symptomatic

หากตอบสนองมากกว่า 12 เดือน

- ให้สูตรการรักษาเดิมที่ผู้ป่วยเคยตอบสนอง (level of evidence II, grade of recommendation A) หรือ
- หากเคยได้ R*-CVP มาก่อน ให้ R*-CHOP, R*-F*C หรือ R*-bendamustine (level of evidence II, grade of recommendation B)
- หากเคยได้ R*-CHOP มาก่อน ให้ R*-FC, R*-CVP, หรือ R*-bendamustine (level of evidence II, grade of recommendation B)

หากตอบสนองน้อยกว่า 12 เดือน

- ไม่ควรพิจารณาให้ R*
- พิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อน

3.3.3 Symptomatic subsequent relapse

- ให้การรักษาเหมือน first relapse หรือใช้ salvage regimen ของ aggressive lymphoma ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์

3.3.4 Palliative treatment for symptomatic relapse/refractory disease

- Palliative RT 2 Gy x 2 fractions หรือ palliative RT 24-30 Gy/12-15 fractions หรือ 4 Gy/1 fraction

4. แนวทางการรักษาโรค marginal zone lymphoma (MZL)

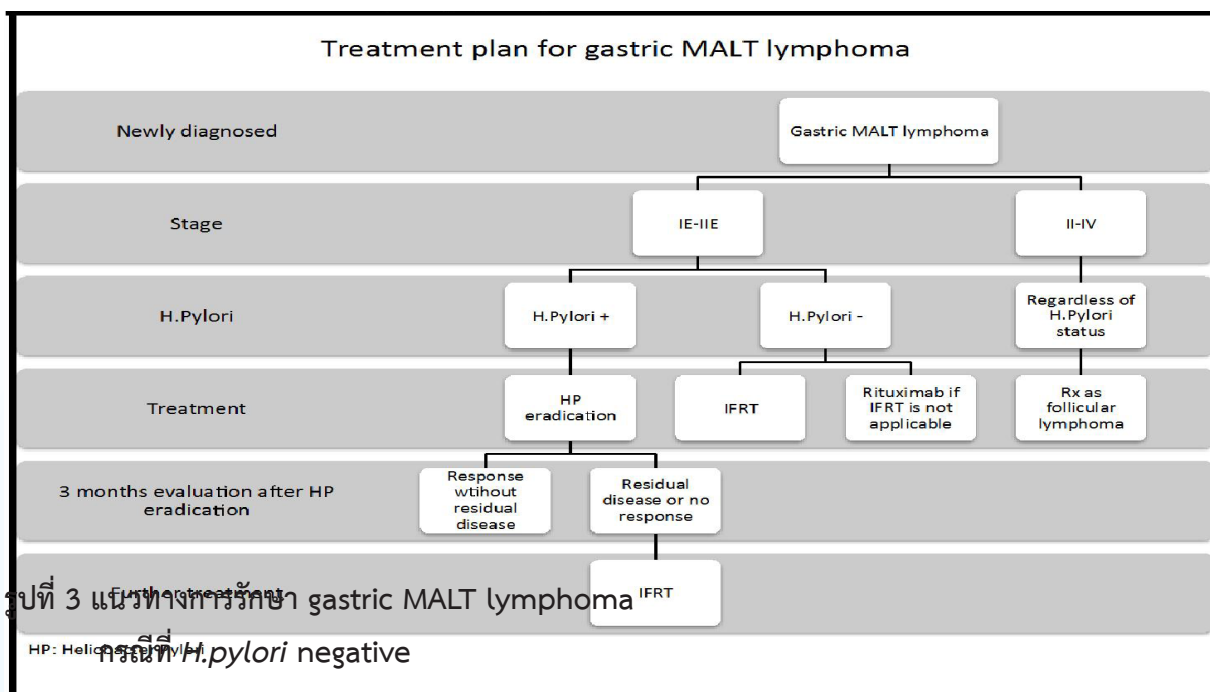
4.1 Extranodal marginal-zone lymphoma (EMZL)

- 1) Gastric MALT lymphomas associated with Helicobacter pylori infection
- 2) Skin MALT lymphomas associated with Borrelia burgdorferi infection
- 3) Oculoadnexal MALT lymphomas associated with Chlamydia psittaci infection
- 4.1.1 Gastric MALT lymphoma, Stage IE, IIE (level of evidence II, grade of recommendation A)

กรณี *H.pylori* positive

Regimen ที่ 1	Omeperazole 20 mg PO twice a day Amoxicillin 1 gram PO twice a day Clarithromycin 500 mg PO twice a day
Regimen ที่ 2	Omeperazole 20 mg PO twice a day Metronidazole 500 mg PO twice a day Clarithromycin 500 mg PO twice a day
Regimen ที่ 3	Omeperazole 20 mg PO twice a day Tetracycline 500 mg PO 4 times a day Metronidazole 500 mg PO 4 times a day Bismuth 525 mg PO 4 times a day

เป็นระยะเวลา 10-14 วัน โอกาสตอบสนอง 60-100 % ติดตามผลการรักษาด้วย endoscope 3 เดือน หลังรักษา ถ้าไม่ตอบสนองหรือมีรอยโรค เหลืออยู่พิจารณา IFRT 24-30 Gy (1.5-1.8 Gy/fraction)



• พิจารณารังสีรักษา IFRT 24-30 Gy (1.5-1.8 Gy/fraction) (level of evidence II, grade of recommendation A)

ถ้าไม่สามารถรับรังสีรักษาได้ พิจารณาการรักษาเหมือน follicular lymphoma

4.1.2 Gastric MALT lymphoma, stage III-IV และ stage II ที่ตำแหน่งรอยโรค ไม่สามารถฉายแสงได้ครอบคลุม (level of evidence II, grade of recommendation A)
จะให้การรักษาเมื่อมีอาการจากโรคกำเริบหรือมีเลือดออกจากทางเดินอาหารพิจารณาให้การรักษาเหมือน follicular lymphoma หรือพิจารณา local palliative RT

4.1.3 Non-gastric MALT lymphoma (level of evidence II, grade of recommendation B)

- Stage I, II

ถ้าตัดออกหมด รักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว

ถ้าตัดออกไม่หมดหรือไม่สามารถผ่าตัดออกได้ ให้รังสีรักษาด้วย IFRT 24-30 Gy

- Stage III, IV

พิจารณายาเคมีบำบัดเหมือน follicular lymphoma

4.2 Nodal MZL (level of evidence II, grade of recommendation B)

พิจารณาการรักษาเหมือน follicular lymphoma

กรณี stage I หรือ contiguous stage II พิจารณา IFRT หรือ IFRT ร่วมกับ immune-chemotherapy

กรณี non-contiguous stage II, multiple sites disease หรือ risk factors (elevated LDH, Elderly

พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เหมือน follicular lymphoma

กรณี stage III-IV พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เหมือน follicular lymphoma เมื่อมีข้อบ่งชี้

4.3 Splenic MZL (level of evidence II, grade of recommendation B)

- แนะนำติดตามอาการ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ โดยติดตามอาการทุก 3-6 เดือน

- ถ้ามีม้ามโตร่วมกับติดเชื้อ hepatitis C virus (HCV) ให้รักษา HCV ก่อน หากไม่ตอบสนอง พิจารณาการรักษาเหมือนในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ HCV ดังนี้

- ข้อบ่งชี้ในการพิจารณาเริ่มการรักษาได้แก่ progressive หรือ symptomatic splenomegaly, progressive cytopenia

การรักษาประกอบด้วย

- การตัดม้าม (splenomegaly) แนะนำให้ฉีด vaccine* ต่อด้าน H. influenzae, S. pneumoniae และ N. meningitidis ก่อนตัดม้ามอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือ ภายใน 2 สัปดาห์ภายหลังตัดม้าม

- การรักษาอื่น ๆ นอกเหนือจากการตัดม้ามได้แก่ ได้แก่ Rituximab* 375 mg/m² weekly x 4-8 weeks

- ถ้ามีอาการกำเริบหลังการรักษาดังกล่าวพิจารณายาเคมีบำบัดเหมือน follicular lymphoma ด้วย second line therapy หรือ splenectomy หรือ palliative RT

4.4 Marginal zone lymphoma with large cell transformation ให้รักษาเหมือน diffuse large B cell lymphoma (level of evidence II, grade of recommendation B)

5. แนวทางการรักษาโรค Waldenstrom macroglobulinemia หรือ lymphoplasmacytic lymphoma การวินิจฉัย ประกอบด้วย

- ตรวจพบ IgM monoclonal gammopathy
- Lymphoplasmacytic cell ในไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 10 โดยมีรูปแบบการติดสีจำเพาะคือ IgM CD19 และ CD20 เป็นบวก, CD5, CD10, CD23 เป็นลบ
- ไม่เข้ากับการวินิจฉัยของ lymphoproliferative disorders อื่นๆ

Waldenstrom macroglobulinemia (WM) สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่มตาม ระดับของ IgM monoclonal protein, ปริมาณเซลล์ lymphoplasmacytic ในไขกระดูก และ อาการของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น IgM MGUS, Smoldering Waldenstrom macroglobulinemia (SWM) และ symptomatic WM โดยแนะนำให้เริ่มรักษา ในรายที่มีอาการ/ข้อบ่งชี้ ดังตาราง

ข้อบ่งชี้ในการเริ่มรักษา

อาการทางคลินิก	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
<ul style="list-style-type: none"> • ไข้เป็น ๆ หาย ๆ, เหงื่อออกตอนกลางคืน, อ่อนเพลีย • Hyperviscosity • ต่อมน้ำเหลืองโตที่มีอาการ หรือ ขนาดมากกว่า เท่ากับ 5 เซนติเมตร • มีอาการที่เกิดจากตับ และ/หรือม้ามโต • มีอาการที่เกิดจากตัวโรค เช่น จากก้อน หรือโรคแทรกอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ ทำให้มีผลต่อผู้ป่วย • มีเส้นประสาทส่วนปลายทำงานผิดปกติ (peripheral neuropathy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic cryoglobulinemia • Symptomatic cold agglutinin disease • Autoimmune hemolytic anemia/thrombocytopenia • Nephropathy-related to WM • Amyloidosis-related WM • Hb < 10 g/dL • Platelet < 100,000/uL • IgM level > 60 g/L

พิจารณาให้เริ่มรักษาเมื่อมีอาการที่เกิดจากโรค hyperviscosity syndrome ได้แก่ cold agglutinin disease cryoglobulinemia amyloidosis neuropathy ภาวะ cytopenia มีอาการจาก adenopathy/organomegaly ผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperviscosity syndrome ควรได้รับการทำ plasmapheresis

โดยให้สูตรการรักษาดังในผู้ป่วย follicular lymphoma (level of evidence II, grade of recommendation B) หรือ ให้ R*-cyclophosphamide-dexamethasone หรือ R*-bendamustine* การรักษาด้วยการให้ยา rituximab* อย่างเดียว แนะนำในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่มาก (mild disease) โดยหากพิจารณาให้ rituximab* อย่างเดียว ต้องระมัดระวังภาวะ rituximab-related IgM flare ซึ่งอาจทำให้ภาวะ hyperviscosity syndrome แย่ลงได้ ควรพิจารณาทำ plasmapheresis ก่อนให้การรักษาด้วย rituximab ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperviscosity syndrome หรือระดับ IgM มากกว่า 5,000 mg/dL

เมื่อมีโรคกลับซ้ำหากตอบสนองต่อการรักษานานกว่า 12 เดือน สามารถให้การรักษาเดิมได้ หากแต่ตอบสนองต่อการรักษาสั้นกว่า 12 เดือน ควรเปลี่ยนให้สูตรการรักษาอื่น

6. แนวทางการรักษาโรค diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)

6.1 Stage I (IE) และไม่มี bulky mass (< 7.5 cm), IPI = 0

- พิจารณาให้ R*-CHOP 3 cycles ร่วมกับ involved field RT (level of evidence I, grade of recommendation A) หรือ
- พิจารณาให้ R*-CHOP 4 cycles หากประเมินผลการรักษาและตอบสนอง complete response โดย PET/CT จะจึงพิจารณา ยกเว้น IFRT ได้ (level of evidence II, grade of recommendation B) หากมี residual disease ภายหลังกการรักษา ให้ IFRT

6.2 Stage II (IIE) และไม่มี bulky mass (< 7.5 cm), IPI = 0

- R-CHOP 3-4 cycles ร่วมกับ involved field RT (level of evidence I, grade of recommendation A)
- R-CHOP 6 cycles (level of evidence I, grade of recommendation A) หากมี residual disease ภายหลังกการรักษา ให้ IFRT

6.3 Stage I (IE), II (IIE) และมีปัจจัยเสี่ยง ≥ 1 อย่าง (ก้อนขนาดใหญ่มากกว่า 7.5 ซม. LDH สูงกว่าค่าปกติ หรือ ECOG >1) หรือ stage III, IV

- R-CHOP 6 cycles (level of evidence I, grade of recommendation A) หากมี residual disease จาก CT หรือ PET/CT ภายหลังกการรักษา ให้ IFRT
- ผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ (> 7.5 cm), ตั้งแต่แรกวินิจฉัย ควรให้การรักษาด้วย involved field RT ร่วมด้วย

6.4 Primary mediastinal large B-cell lymphoma

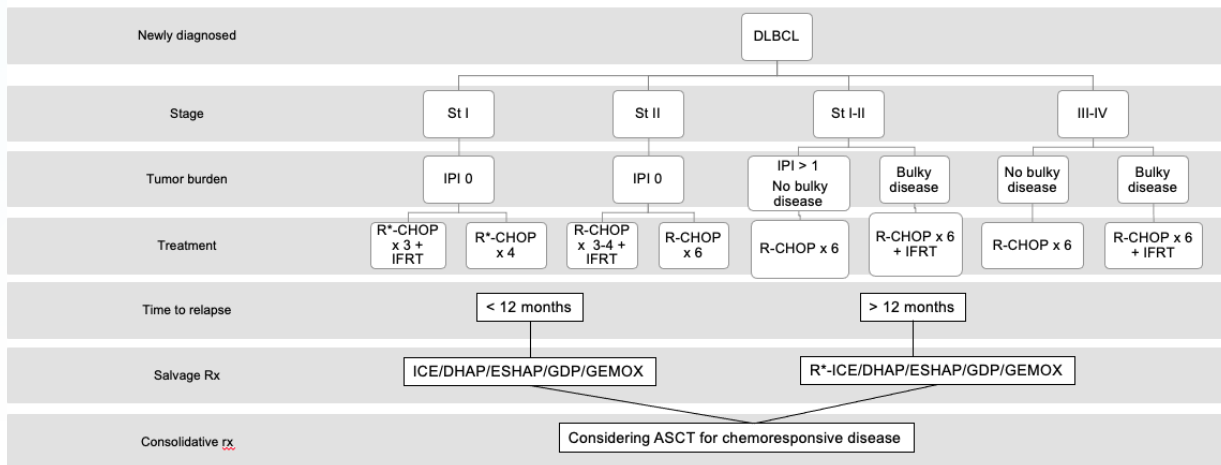
- R-CHOP หรือ dose adjusted R*-EPOCH 6 cycles (level of evidence II, grade of recommendation A)
- ผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ตั้งแต่แรกวินิจฉัย (> 7.5 cm), ควรให้การรักษาด้วย involved field RT ร่วมด้วย

6.5 พิจารณาให้ CNS prophylaxis แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด CNS relapse สูง โดยเฉพาะใน testicular lymphoma, sinonasal lymphoma, paraspinal lymphoma, orbital lymphoma, breast lymphoma ผู้ที่มีรอยโรคในไขกระดูก โต หรือต่อมหมวกไต หรือ high-risk CNS-IPI (level of evidence II, grade of recommendation A) โดยให้ methotrexate ทางน้ำไขสันหลัง หรือ high dose methotrexate ทางหลอดเลือดดำ หรือ ให้ทั้งสองวิธีร่วมกันดังนี้

- MTX 12 mg \pm ara-C 50 mg intrathecal injection x 4-6 ครั้ง ขณะรับยาเคมีแต่ละรอบ
- Methotrexate 3-3.5 g/m² x 2 ครั้ง ห่างกัน 2-4 สัปดาห์ หลังได้รับ R-CHOP ครบ ร่วมกับ
 - การให้สารน้ำ alkalinized urine ก่อนให้ methotrexate อย่างน้อย 4 ชั่วโมง และให้ต่อเนื่องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังให้ methotrexate
 - Leucovorin 50 mg ทุก 6 ชั่วโมง โดยเริ่ม 24 ชั่วโมงหลัง methotrexate ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 12-16 ครั้ง หรือจนกระทั่งระดับ serum methotrexate เหลือน้อยกว่า 0.05 micromol/L

- 6.6 พิจารณาให้ contralateral testicular irradiation ในผู้ป่วยที่เป็น testicular lymphoma (level of evidence II, grade of recommendation A)
- 6.7 ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมี comorbidity พิจารณาให้ R-miniCHOP หรือ R*-GCVP แทน R-CHOP (level of evidence II, grade of recommendation B)
- 6.8 ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจหรือไม่สามารถได้รับ doxorubicin ในสูตร CHOP ได้ ให้พิจารณาเลือกใช้สูตร R*-CEOP, R*-GCVP แทน (level of evidence II, grade of recommendation B)
- 6.9 ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในสมองหรือไขสันหลัง ร่วมกับรอยโรคที่บริเวณอื่นของร่างกาย พิจารณาให้ R*-hyperCVAD สูตร A สลับสูตร B จำนวน 6-8 รอบการรักษา (level of evidence II, grade of recommendation B)
- 6.10 Relapsed/ refractory DLBCL
- ควรได้รับ salvage regimen ซึ่งอาจเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดสูตรหนึ่ง (level of evidence II, grade of recommendation A) ดังต่อไปนี้ ได้แก่ ESHAP, DHAP, ICE, GDP, GCarboD หรือ GEMOX แล้วแต่ประสบการณ์ของแต่ละโรงพยาบาล โดยอาจให้ rituximab* ร่วมในสูตรยาเหล่านี้ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ rituximab* ตั้งแต่แรกวินิจฉัย (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - พิจารณาให้ rituximab* ร่วมด้วยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ rituximab* มาก่อน หรือในผู้ป่วยที่เคยได้รับ R-CHOP และโรคสงบนานกว่า 12 เดือน (level of evidence I, grade of recommendation A)
 - ไม่ควรให้ rituximab* ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ rituximab* มาก่อนและมีโรคกลับมาเป็นใหม่ภายใน 12 เดือน (level of evidence I, grade of recommendation A)
 - พิจารณา Polatumumab* + rituximab* + bendamustine* (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - ผู้ป่วยที่ได้ complete หรือ partial remission หลังได้รับ salvage therapy 2-4 cycles และมีสภาพร่างกายพร้อม แนะนำให้การรักษาต่อด้วย high dose chemotherapy แล้วตามด้วย autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) (level of evidence I, grade of recommendation A)
- 6.11 การใช้รังสีรักษา
- ในผู้ป่วยที่มี bulky disease (> 7.5 cm), หากได้ complete response หลังเคมีบำบัดให้ปริมาณรังสี 30-36 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction)
 - กรณีให้การรักษาแบบ combined chemotherapy followed by IFRT พิจารณาให้รังสี 30-36 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) if CR หรือ 36-50 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) if PR
 - ในผู้ป่วยที่ยังมี residual/refractory disease หรือ partial response หลังเคมีบำบัดให้ปริมาณรังสี 40-55 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction)

Treatment plan for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)



IFRT: involved field radiotherapy; ASCT: autologous stem cell transplantation

รูปที่ 4 แนวทางการรักษา diffuse large B-cell lymphoma

7. แนวทางการรักษาโรค mantle cell lymphoma

7.1 Stage I, II, non-bulky disease

- St I/II contiguous lesion IFRT 30-36 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) (level of evidence II, grade of recommendation A)
- St II non-contiguous lesion (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - o ในผู้ป่วยอายุ ≤65 ปี และมีสมรรถนะทางกายที่ดี
 - R*-Hyper-CVAD 4-6 cycles ± IFRT
 - o ในผู้ป่วยอายุ ≤75 ปี
 - R*-CHOP x 4-6 cycles ± IFRT
 - o ในผู้ป่วยอายุ >75 ปี หรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสม
 - R*-CVP x 4-6 cycles ± IFRT

7.2 Stage II bulky disease, III, IV

Induction treatment

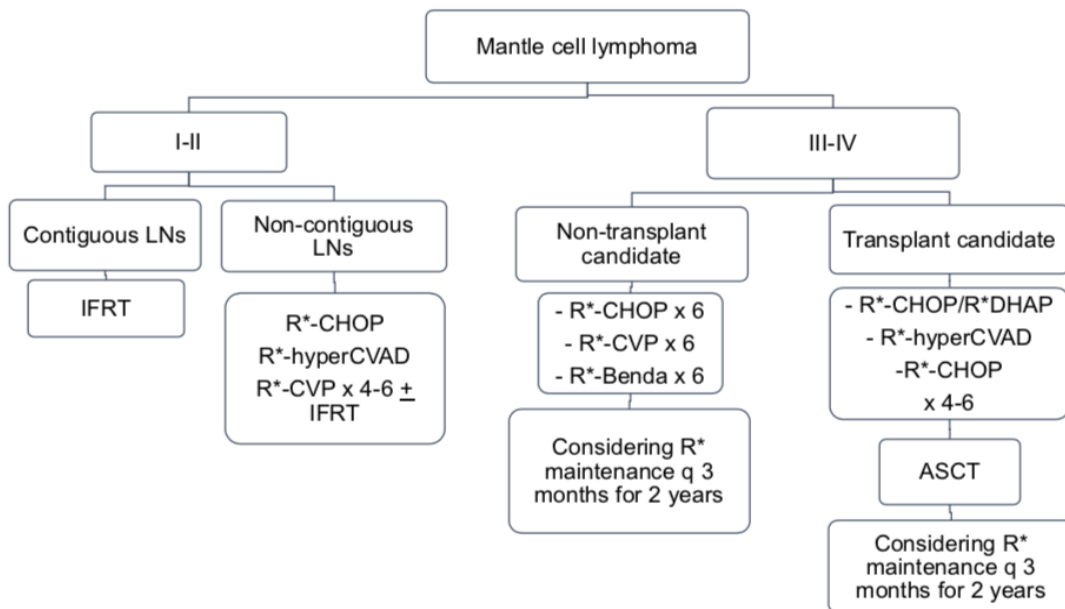
- กรณีผู้ป่วยอายุ <65 ปี พิจารณาให้ R*-CHOP สลับ R* DHAP x 4-6 cycles, หรือ R*-Hyper-CVAD (level of evidence II, grade of recommendation A)
- ในผู้ป่วยอายุ ≥65 ปี พิจารณาให้ R*-CHOP หรือ R*-CVP จำนวน 6-8 cycles (level of evidence I, grade of recommendation A) หรือ R*-bendamustine* (level of evidence II, grade of recommendation B)

Consolidation treatment

พิจารณาในผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้ CR/PR จาก induction treatment

- ASCT หลัง R*-CHOP (level of evidence I, grade of recommendation A)
- ASCT หลัง R*-CHOP สลับ R*-DHAP หรือ R*-hyperCVAD (level of evidence II, grade of recommendation B)
- **Maintenance therapy** ในผู้ป่วยที่ได้ CR/PR หลังการรักษาด้วย induction therapy หรือ ASCT พิจารณาให้ rituximab* maintenance q 3 เดือน นาน 2 ปี (level of evidence I, grade of recommendation B)

Treatment plan for mantle cell lymphoma



IFRT: involved field radiotherapy; ASCT: autologous stem cell transplantation

รูปที่ 5 แนวทางการรักษา mantle cell lymphoma

7.3 Relapsed/refractory MCL

- พิจารณาการรักษา induction treatment ในสูตรข้างต้นที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (level of evidence II, grade of recommendation B)
- พิจารณาการรักษา induction treatment เช่นเดียวกับ relapsed DLBCL (level of evidence II, grade of recommendation B)
- พิจารณาการรักษาด้วย Ibrutinib* หรือ rituximab*-lenalidomide* (level of evidence I, grade of recommendation B)
- พิจารณาให้การรักษาด้วย ASCT ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (level of evidence I, grade of recommendation A)

7.4 Indolent mantle cell leukemia/lymphoma

- พิจารณาการรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการจากโรค โดยพิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกับ follicular lymphoma หรือ R*-bendamustine* และ R*-lenalidomide*

8. แนวทางการรักษาโรค Burkitt lymphoma

การแบ่งกลุ่มความเสี่ยง

- ผู้ป่วย low-risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่า serum LDH ปกติ หรือมีก้อนนอกช่องท้องที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง <10 ซม. เพียงตำแหน่งเดียว หรือมีก้อนในช่องท้องที่ผ่าตัดเอาออกได้หมด
- ผู้ป่วยนอกจากนี้จัดเป็น high-risk

การรักษา

- ผู้ป่วย low-risk
 - R*-CODOX-M x 3 รอบ (level of evidence I, grade of recommendation A)
- ผู้ป่วย high-risk
 - R*CODOX-M/IVAC x 4 รอบ (level of evidence I, grade of recommendation A) หรือ
 - R*Hyper-CVAD x 6 รอบ (level of evidence II, grade of recommendation B)
- R*-DA-EPOCH x 6-8 รอบ (ใช้ได้ทั้ง low และ high risk) และให้ CNS prophylaxis ร่วมด้วย (level of evidence II, grade of recommendation A)
- ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี หรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสม พิจารณาให้ R*-DA-EPOCH หรือ R*-CHOP และให้ CNS prophylaxis ร่วมด้วย (level of evidence II, grade of recommendation B)
- ในผู้ป่วยที่เป็นซ้ำ พิจารณาให้การรักษาในสูตรที่ไม่เคยได้รับมาก่อน หรือให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย DLBCL ที่เป็นซ้ำ (level of evidence III, grade of recommendation B)

9. แนวทางการรักษาโรค lymphoblastic lymphoma

ให้การรักษาเหมือนโรค acute lymphoblastic leukemia ในผู้ใหญ่

10. แนวทางการรักษาโรค primary CNS lymphoma หรือ primary ocular lymphoma

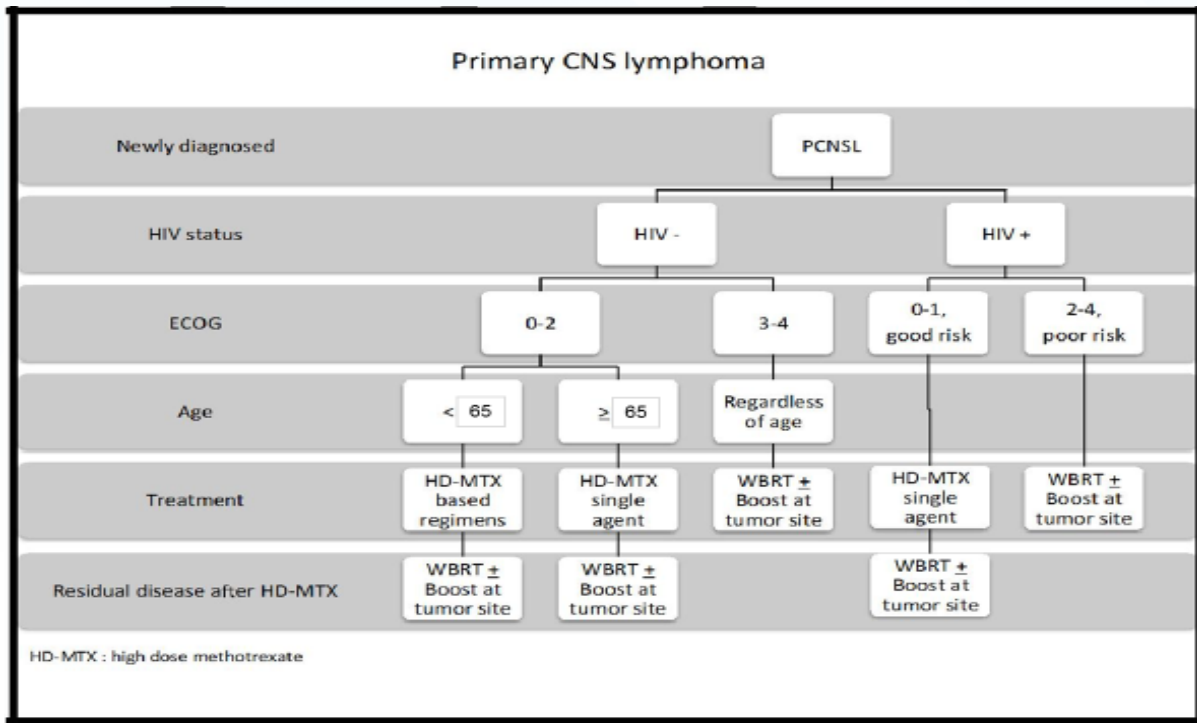
หลังตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยโรค ให้ dexamethasone 4-5 มก. IV หรือ PO ทุก 6-8 ชั่วโมง จนอาการดีขึ้น (ประมาณ 2 สัปดาห์) พิจารณาการรักษาตามระดับ ECOG performance status และอายุดังนี้

10.1 ECOG performance status 0-2

10.1.1 อายุ <65 ปี ให้ high-dose methotrexate-based chemotherapy ± whole brain radiation (level of evidence II, grade of recommendation B) สามารถเลือกพิจารณาให้การรักษาได้ดังนี้

- 1) High-dose methotrexate 3-5 g/m² (ทุก 2 สัปดาห์ 4-6 cycles) (level of evidence II, grade of recommendation B) ร่วมกับ leucovorin 50 mg IV/PO q 6 hours x 12-16 ครั้ง หรือจนกระทั่งระดับ serum methotrexate < 0.05 micromol/L

- 2) Sequential high-dose Methotrexate-Cytarabine then WBRT (level of evidence II, grade of recommendation A)
 - Methotrexate 3.5 g/m² ร่วมกับ leucovorin 50 mg IV/PO q 6 hours x 12-16 ครั้ง หรือจนกระทั่งระดับ serum methotrexate < 0.05 micromol/L และ cytarabine 2.0 g/m² q 12 hours x 2 days ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ ร่วมกับให้ WBRT 24-36 Gy + boost at tumor site up to 45 Gy
 - 3) High-dose Methotrexate-Ifosfamide (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - Methotrexate 4 g/m² ใน 4 ชั่วโมง Day 1 ร่วมกับ x 12-16 ครั้ง หรือจนกระทั่งระดับ serum methotrexate < 0.05 micromol/L และ ifosfamide 1.5 g/m² ใน 3 ชั่วโมง Day 3-5 ร่วมกับ mesna 400 mg ก่อนให้ ifosfamide และ ที่ 4 กับ 8 ชั่วโมงหลัง ifosfamide ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6-8 รอบ
 - 4) Sandwich High-dose Methotrexate-WBRT-high dose cytarabine (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - Methotrexate 3.5 g/m² ร่วมกับ leucovorin 50 mg IV/PO q 6 hours 12-16 ครั้ง หรือจนกระทั่งระดับ serum methotrexate < 0.05 micromol/L ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 6 รอบ ร่วมกับ WBRT 24-36 Gy + boost at tumor site up to 45 Gy ตามด้วย cytarabine 3 g/m² จำนวน 2 วัน (ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 2 รอบ)
 - 5) R*Metrotrexate-temozolamide* (level of evidence II, grade of recommendation B)
 - Methotrexate 3.5 g/m² ร่วมกับ leucovorin 50 mg IV/PO q 6 hours x 12-16 ครั้ง หรือจนกระทั่งระดับ serum methotrexate < 0.05 micromol/L และ temozolamide (150 mg/m²) ในวันที่ 1-5 ร่วมกับ rituximab (375 mg/m²) จำนวน 6-8 รอบ
 - 6) หาก CR หลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สามารถพิจารณา reduced dose WBRT 23.4 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction)
 - 7) ถ้ามี residual tumor พิจารณาให้รังสีรักษาปริมาณรังสี whole brain radiation 24-36 Gy + boost at tumor site up to 45 Gy
- 10.1.2 อายุ >65 ปี ให้ high-dose methotrexate 3-5 g/m² (ทุก 2 สัปดาห์ 4-6 cycles) (level of evidence II, grade of recommendation B) ถ้ามี residual tumor พิจารณาให้รังสีรักษาปริมาณรังสี whole brain radiation 24-36 Gy ± boost at tumor site up to 45 Gy



รูปที่ 6 แนวทางการรักษา primary CNS lymphoma

10.2 ECOG performance status 3-4 หรือผู้ป่วยมี contraindication ในการให้ high dose methotrexate หรือ high dose cytarabine
 - ให้ whole brain radiation 24-36 Gy ± boost at tumor site up to 45 Gy (level of evidence II, grade of recommendation B)

11. แนวทางการรักษาโรค peripheral T cell lymphomas (PTCL)

แบ่งเป็น 3 แนวทางดังนี้

1. PTCL excluding ALK positive anaplastic large T cell lymphoma (PTCL (NOS), AITL, ALK negative ALCL)
2. ALK positive anaplastic large T cell lymphoma
3. Extranodal NK/T cell lymphoma

11.1 แนวทางการรักษาโรค PTCL excluding ALK+ anaplastic large T cell lymphoma

- 1) ให้ CHOP, CHOEP หรือ EPOCH 6 cycles (level of evidence II, grade of recommendation A) ผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ตั้งแต่แรกวินิจฉัย ควรให้การรักษาด้วย involved field RT (30-36 Gy) ร่วมด้วย
- 2) พิจารณาให้การรักษาด้วย ASCT เป็น consolidation treatment in 1st CR

11.2 แนวทางการรักษาโรค anaplastic large cell lymphoma (ALK+)

ให้ CHOP 6 cycles (level of evidence II, grade of recommendation A) หรือ CHOEP level of evidence II, grade of recommendation B) +/- IFRT

หมายเหตุ Brentuximab (BV)+CHP ในผู้ป่วย ALK+ หรือ ALK- ALCL (level of evidence I, grading of recommendation B)

11.3 แนวทางการรักษาโรค extranodal NK/ T cell lymphoma

11.3.1 Stage I, no risk factor (ไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ serum LDH > normal, B symptoms, primary tumor invasion or regional nodes involvement) Radiation 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) (level of evidence II, grade of recommendation A)

11.3.2 Stage I, with risk factors, Stage II

- 1) Sequential หรือ concurrent chemoradiation (level of evidence II, grade of recommendation A)
- 2) ในกรณีของ Concurrent chemoradiation สูตรยาที่ใช้ได้แก่
 - RT 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) ร่วมกับ 2/3Devic 3 cycles หรือ
 - RT 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) ร่วมกับ cisplatin แล้วตามด้วย VIPD หรือ VIDL 3 cycles
 - RT 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) ร่วมกับ cisplatin แล้วตามด้วย GDP 3 cycles
- 3) ในกรณีของ Sequential chemoradiation สูตรยาที่ใช้ได้แก่
 - SMILE 2-4 cycles แล้วตามด้วย RT 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) หรือ
 - GELOX 2 cycles ตามด้วย RT 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) แล้วตามด้วย GELOX อีก 2-4 cycles
 - IFRT 50-54 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) ตามด้วย MAD x 3 cycles (level of evidence II, grade of recommendation B) หากไม่สามารถฉายแสงก่อนสามารถสลับโดยให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายแสงได้

11.3.3 Stage III, IV หรือ extranasal type

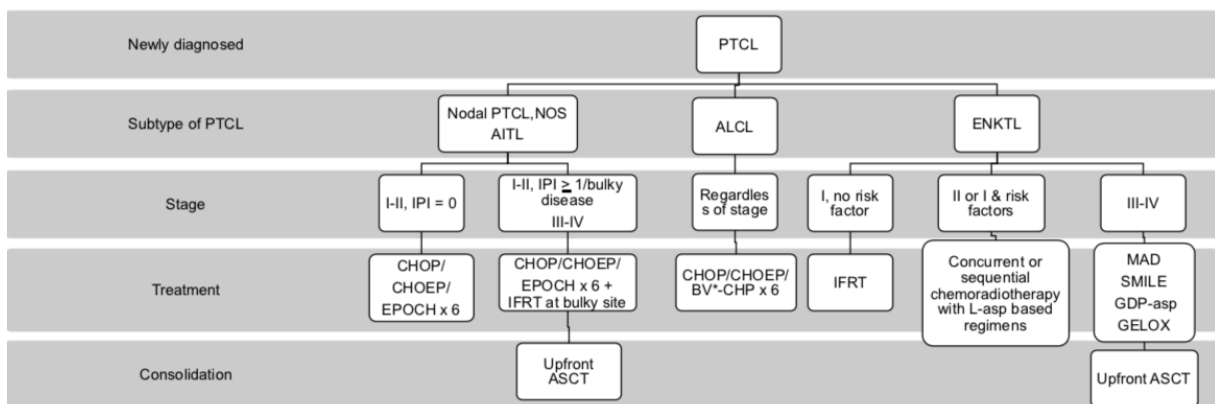
- 1) ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก (level of evidence II, grade of recommendation A) สูตรยาที่ใช้ได้แก่
 - SMILE 4-6 cycles หรือ
 - GELOX 6 cycles หรือ
 - GDP-L-asp 6 cycles หรือ
 - AspaMetDex (MAD) 6 cycles
- 2) พิจารณาให้การรักษาด้วย autologous stem cell transplantation เป็น consolidation treatment in 1st CR

11.3.4 ผู้ป่วยที่เป็นซ้ำควรให้การรักษาด้วย Asparaginase-based chemotherapy ที่ยังไม่เคยได้รับมาก่อน x 4-6 cycles และ พิจารณารักษาด้วย ASCT หากตอบสนองต่อการรักษาต่อ salvage chemotherapy

11.4 แนวทางการรักษาโรค relapsed/ refractory PTCL

ควรได้รับ salvage regimen ซึ่งอาจเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดสูตรหนึ่ง (level of evidence II , grade of recommendation A) ดังต่อไปนี้ ได้แก่ ESHAP, DHAP, ICE, GDP หรือ GEMOX แล้ว แต่ประสิทธิภาพของแต่ละโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่ได้ complete หรือ partial remission หลังได้รับ salvage therapy 3-4 cycles และมีสภาพร่างกายพร้อม แนะนำให้การรักษาต่อด้วย high dose chemotherapy แล้วตามด้วย ASCT (level of evidence I, grade of recommendation A) ***หมายเหตุ Brentuximab* (BV) ในผู้ป่วย ALK+ หรือ ALK- ALCL (level of evidence II, Grade of recommendation B)**

Treatment plan for peripheral T-cell lymphoma (PTCL)



รูปที่ 7 แนวทางการรักษา peripheral T cell lymphoma

12. แนวทางการรักษาโรค AIDS-related lymphomas

การแบ่งกลุ่มความเสี่ยง พิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงที่ไม่ดีดังนี้

- ECOG PS >1
 - ได้รับการวินิจฉัย AIDS มาก่อน
 - CD4 count <0.1x10⁹/L
- Good HIV risk score: 0
Intermediate HIV risk score: 1
Poor HIV risk score: 2-3

ผู้ป่วยควรได้รับ highly active antiviral therapy ร่วมด้วยทุกราย (level of evidence II, grade of recommendation A)

12.1 AIDS-Related DLBCL

- ผู้ป่วย good/intermediate HIV risk score
 - ให้ R*-CHOP 6 cycles หรือ dose-attenuated EPOCH-R* 6 cycles (level of evidence II, grade of recommendation B)

- ผู้ป่วย poor HIV risk score
 - พิจารณา CHOP หรือ supportive therapy (level of evidence II, grade of recommendation B) ให้ ARV therapy ร่วมด้วยทุกราย (level of evidence II, grade of recommendation A)

12.2 AIDS-Related BL

- ผู้ป่วย good/intermediate HIV risk score
 - ให้ R*-CODOX-M/IVAC 4 cycles หรือ R*-HyperCVAD 6 cycles หรือ R*-dose attenuated EPOCH 6-8 cycles (level of evidence II, grade of recommendation B)
- ผู้ป่วย poor HIV risk score
 - พิจารณา CHOP หรือ supportive therapy (level of evidence II, grade of recommendation B) ให้ ARV therapy ร่วมด้วยทุกราย (level of evidence II, grade of recommendation A)

12.3 AIDS-Related PCNSL

- ผู้ป่วย good/Intermediate HIV risk score พิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย PCNSL ทั่วไป
- ผู้ป่วย poor HIV risk score
 - WBRT and Boost at tumor as non-HIV PCNSL (รูปที่ 7)
 - พิจารณา supportive therapy (level of evidence II, grade of recommendation B)

13. แนวทางการรักษาโรค Hodgkin lymphoma (HL)

ผู้ป่วยที่มี localized disease แบ่งกลุ่มความเสี่ยงตามปัจจัยเสี่ยงที่ไม่ดีดังนี้

- ESR > 50 mm/h ถ้าไม่มี B symptoms
- มี B symptoms
- Bulky mass อัตราส่วนของเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนต่อเส้นผ่าศูนย์กลางของช่องทรวงอก >1/3 หรือ เส้นผ่าศูนย์กลางของก้อน >10 ซม.
- ตำแหน่งที่มีต่อมน้ำเหลืองโต >3 ตำแหน่ง
- Extranodal involvement

ผู้ป่วยที่มี advanced disease แบ่งกลุ่มความเสี่ยงตามปัจจัยเสี่ยงที่ไม่ดีดังนี้ (international prognostic score, IPS)

- Albumin <4 g/dL
- Hemoglobin < 10.5 g/dL
- เพศชาย
- อายุ \geq 45 ปี
- Stage IV
- WBC > 15 x 10⁹/L
- Lymphocyte <0.6 x 10⁹/L

สูตรยาเคมีบำบัดที่สำคัญในการรักษา HL คือ ABVD และ BEACOPP แต่เนื่องจากในประเทศไทยไม่มียา procarbazine จึงให้พิจารณาใช้ BEACOPD ซึ่งใช้ dacarbazine แทน procarbazine คือ dacarbazine 250 mg/m²/d IV drip in 2-4 h Day 2-3

แนวทางการรักษาผู้ป่วย Hodgkin lymphoma ขึ้นอยู่กับการประเมินผลว่าใช้ PET CT (PET CT-guided therapy) หรือใช้ CT scan (CT-guided therapy) ในการประเมินผลการรักษา

13.1 ผู้ป่วย stage IA/IIA favorable risk (non-bulky disease) (level of evidence I, grade of recommendation A)

13.1.1 กรณีใช้ PET CT-guided therapy

- ให้ ABVD x 2 cycles ทำ restaging ประเมินโดย Deauville score

กรณี Deauville 1-2:

- ให้ ABVD ต่ออีก 1-2 cycles หรือ
- ให้ Involved site radiation (ISRT) 20 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction)

กรณี Deauville 3:

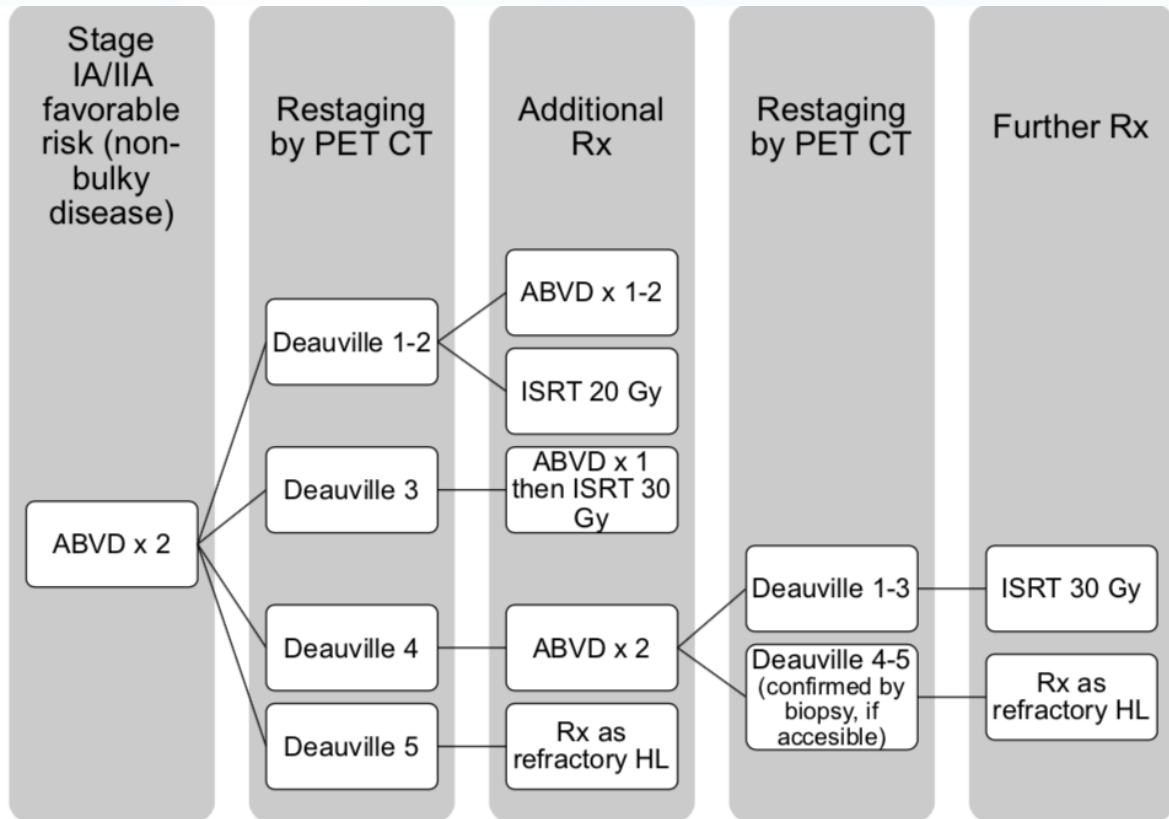
- ให้ ABVD ต่ออีก 1 cycle แล้วตามด้วย ISRT 30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) หรือ

กรณี Deauville 4:

- ให้ ABVD ต่ออีก 2 cycles แล้วประเมิน PET CT ถ้าได้ Deauville 1-3 ให้ ISRT 30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction)

แต่ถ้าได้ Deauville 4-5 (หากเป็นตำแหน่งที่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้ ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันว่ามีร่องรอยของโรค) พิจารณาให้รักษาแบบ refractory HL

กรณี Deauville 5: (หากเป็นตำแหน่งที่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้ ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันว่ามีร่องรอยของโรค) ให้รักษาแบบ refractory HL



รูปที่ 8 แนวทางการรักษาโดยใช้ PET-CT scan สำหรับ limited stage, favorable risk classical Hodgkin lymphoma

13.1.2 กรณีใช้ CT-guided therapy

- ให้ ABVD 2-4 cycles แล้วตามด้วย involved field radiation (IFRT) 20-30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) หรือ หากฉายแสงไม่ได้ พิจารณาให้ ABVD ทั้งหมด 4 cycles

13.2 ผู้ป่วย stage IB/IIB unfavorable risk (level of evidence I, grade of recommendation A)

13.2.1 กรณีใช้ PET CT-guided therapy

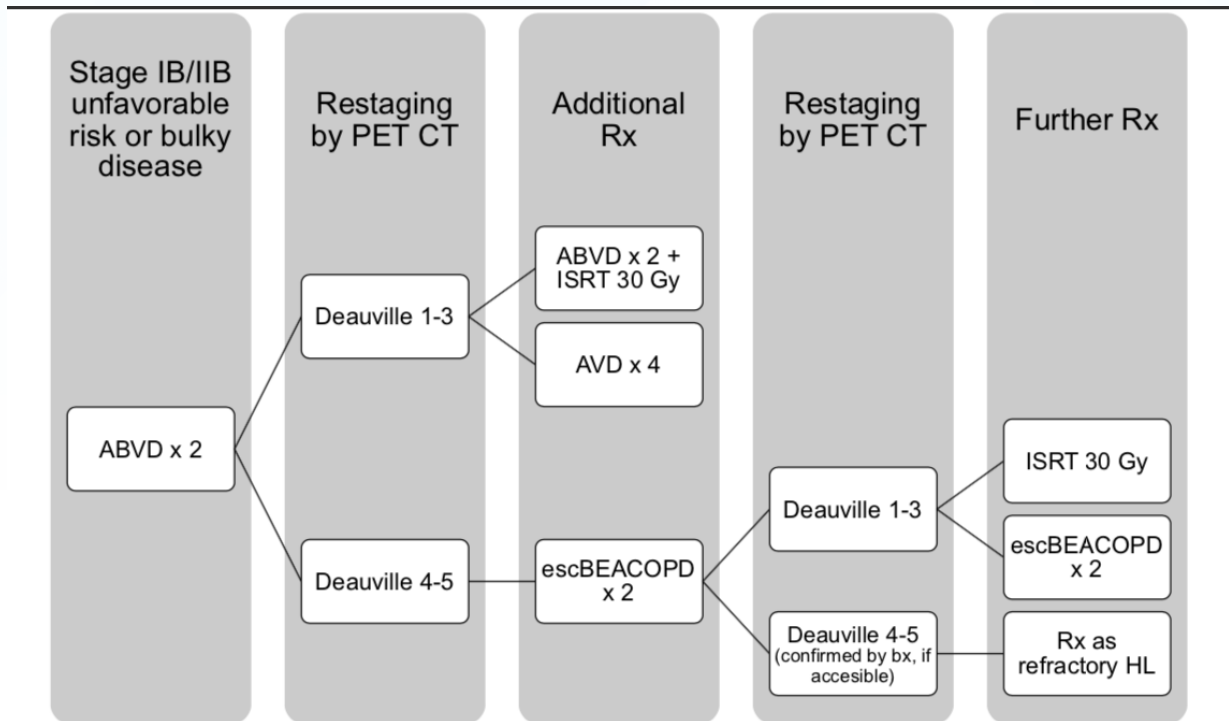
- ให้ ABVD x 2 cycles ทำ restaging ประเมินโดย Deauville score

กรณี Deauville 1-3:

- ให้ ABVD ต่ออีก 2 cycles แล้วตามด้วย ISRT 30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) หรือ
- ให้ AVD ต่ออีก 4 cycles

กรณี Deauville 4-5: (หากเป็นตำแหน่งที่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้ ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันว่ามีร่องรอยของโรค)

- ให้ Escalated BEACOPD ต่อ 2 cycles แล้วประเมิน PET CT ถ้าได้ Deauville 1-3 ให้ Escalated BEACOPD ต่ออีก 2 cycles หรือให้ ISRT 30 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) ถ้าได้ Deauville 4-5 (หากเป็นตำแหน่งที่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้ ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันว่ามีร่องรอยของโรค) ให้รักษาแบบ refractory HL



รูปที่ 9 แนวทางการรักษาโดยใช้ PET-CT scan สำหรับ limited stage, unfavorable risk classical Hodgkin lymphoma

13.2.2 กรณีใช้ CT-guided therapy

- ให้ ABVD 4-6 cycles แล้วตามด้วย IFRT 30-36 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) หรือ หากฉายแสงไม่ได้ พิจารณาให้ ABVD ทั้งหมด 6 cycles

13.3 ผู้ป่วย stage III/IV (level of evidence I, grade of recommendation A)

13.3.1 กรณีใช้ PET CT-guided therapy

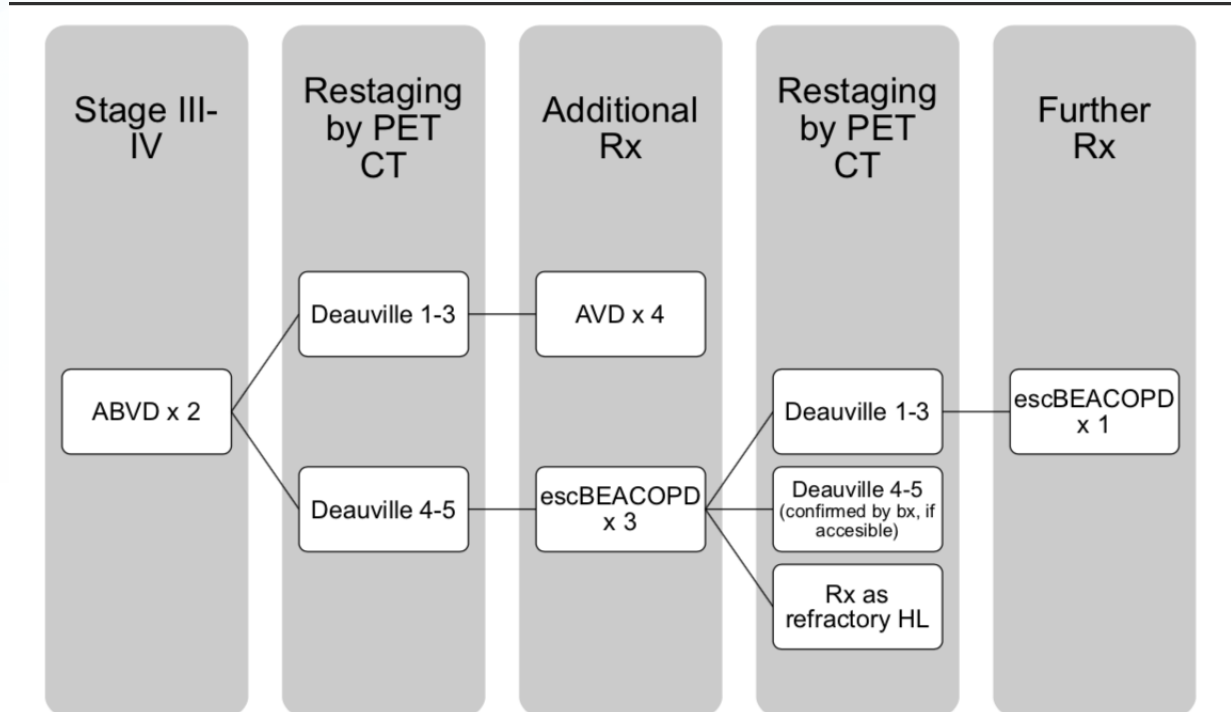
- ให้ ABVD x 2 cycles ทำ restaging ประเมินโดย Deauville score

กรณี Deauville 1-3:

- ให้ AVD ต่ออีก 4 cycles

กรณี Deauville 4-5: (หากเป็นตำแหน่งที่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้ ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันว่ามีร่องรอยของโรค)

- ให้ Escalated BEACOPD ต่ออีก 3 cycles แล้วประเมิน PET CT ถ้าได้ Deauville 1-3 ให้ Escalated BEACOPD ต่ออีก 1 cycles ถ้าได้ Deauville 4-5 ให้รักษาแบบ refractory HL

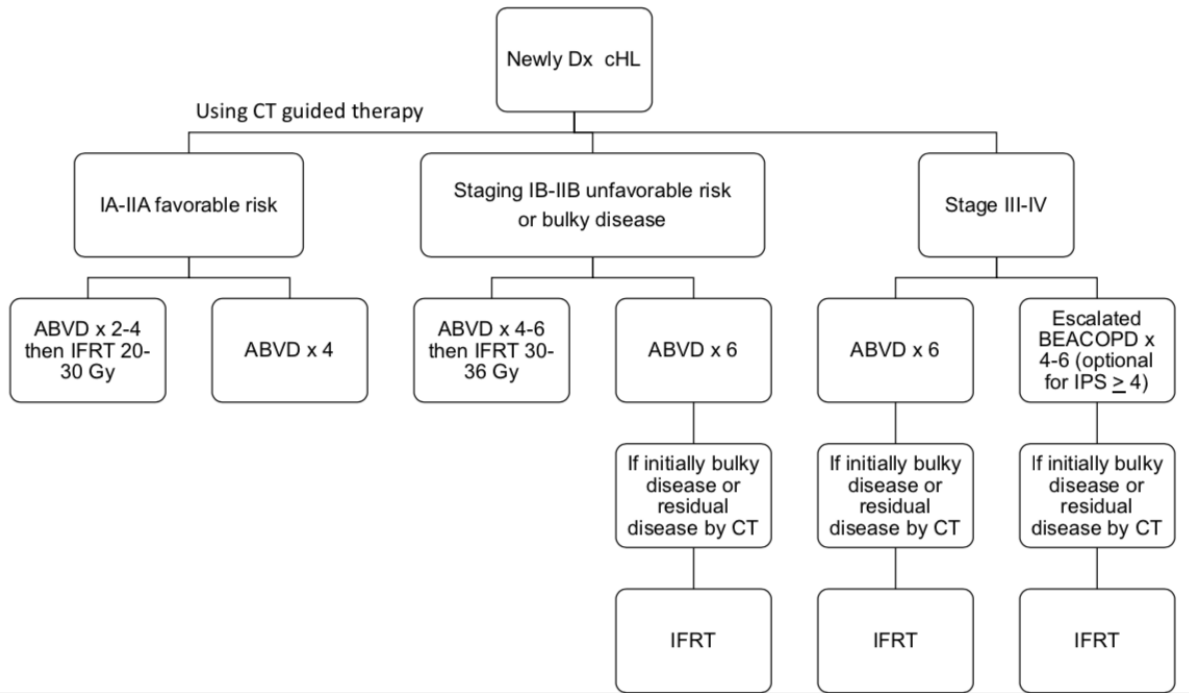


รูปที่ 10 แนวทางการรักษาโดยใช้ PET-CT scan สำหรับ advanced stage classical Hodgkin lymphoma

13.3.2 กรณีใช้ CT-guided therapy

- ให้ ABVD x 6 cycles
- อาจพิจารณาให้ Escalated BEACOPD 4-6 cycles ในผู้ป่วย unfavorable risk ที่มี IPS >4 ข้อ และมีอายุน้อยกว่า 60 ปี
- พิจารณา IFRT 30-36 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) หลังยาเคมีบำบัด หากมี bulky disease ก่อนการรักษา
- ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ pulmonary function test หลังได้รับ ABVD x 4 cycles โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีโรคปอดเรื้อรัง

หมายเหตุ Brentuximab vedotin (BV) +AVD ในผู้ป่วย unfavorable risk ที่มี IPS \geq 4 ข้อ หรือ ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีโรคปอดเรื้อรัง



รูปที่ 11 แนวทางการรักษาโดยใช้ CT scan สำหรับ classical Hodgkin lymphoma

13.4 ผู้ป่วย relapsed/refractory HL

ควรได้รับ salvage regimen ซึ่งอาจเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดสูตรหนึ่ง (level of evidence II, grade of recommendation A) ดังต่อไปนี้ได้แก่ ESHAP, DHAP, ICE, GDP, GEMOX, BV*+/- chemotherapy แล้วแต่ประสบการณ์ของแต่ละโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่ได้ complete หรือ partial remission หลังได้รับ salvage therapy 2-3 cycles และมีสภาพร่างกายพร้อม แนะนำให้การรักษาต่อด้วย ASCT (level of evidence I, grade of recommendation A)

14. แนวทางการรักษา high-grade B-cell lymphoma with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (Double/triple-hit lymphoma) และ high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified

14.1 พิจารณาให้การรักษาด้วย R*-DA-EPOCH, R*-hyper CVAD จำนวน 6-8 รอบการรักษา หรือ R*CODOX-M/IVAC จำนวน 4 รอบ (level of evidence II, grade of recommendation B)

14.2 พิจารณาให้ CNS prophylaxis ในผู้ที่ได้รับ R*-DA-EPOCH หรือ R-CHOP

14.3 หากตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาให้การรักษาต่อด้วย ASCT (level of evidence III, grade of recommendation B)

15. การรักษาประคับประคองในผู้ป่วย lymphoma

15.1 G-CSF prophylaxis

แนะนำให้ filgastrim 6 microgram/kg/d เป็น primary prophylaxis ต่อภาวะ febrile neutropenia ในร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP, R*-CHOP, FC, ABVD และในร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับ ESHAP, R*-ESHAP, DHAP, R*-DHAP, EPOCH, R*-EPOCH, DA-R*-EPOCH, ICE, R*-ICE, R*-Hyper CVAD, CODOX-M, IVAC, SMILE, MAD, escalated BEACODD และ high-dose methotrexate containing regimens ในการรักษา PCNSL

15.2 Herpes zoster และ PCP prophylaxis พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มี corticosteroids ขนาดสูง หรือ rituximab โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยสูงอายุได้แก่ ผู้ที่มี performance status ไม่ดี stage III/IV relapsed/refractory disease และในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย ASCT

15.3 HBV reactivation prophylaxis

15.4 ในผู้ป่วยที่มี HBsAg ให้ผลบวก ควรให้ยาต้านเชื้อไวรัส lamivudine 100-150 มก.ต่อวันต่อเนื่อง และควรให้ต่อไปอย่างน้อย 6 เดือนหลังได้ยาเคมีบำบัด แต่ในผู้ที่ได้รับ rituximab ควรให้ต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน หลังหยุดยา rituximab ในผู้ที่ได้รับการตรวจ HBV DNA ร่วมด้วยแล้วพบว่า ระดับ HBV DNA >2,000 IU/mL ควรพิจารณาต้านไวรัสที่มีโอกาสการดื้อยาต่ำ ได้แก่ entecavir

15.5 ในผู้ป่วยที่ HBsAg ให้ผลลบ ควรตรวจ AntiHBc

15.5.1 ในผู้ป่วยที่มี anti-HBc ให้ผลบวก ไม่ว่าจะ มี anti-HBs Ab เป็นบวกหรือลบก็ตาม ควรพิจารณาให้ยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab หรือ ASCT

15.5.2 ในผู้ป่วยที่มี anti-HBc ให้ผลลบ และ anti-HBs ให้ผลลบหากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทัวไปที่ไม่มี rituximab มีโอกาสเกิด HBV reactivation ต่ำ การพิจารณาให้ยาต้านไวรัสให้ขึ้นกับแนวทางการรักษาของแต่ละสถาบันและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชุดเคयरรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
CVP	q 21 days	Cyclophosphamide	750 mg/m ² /d IV, Day 1	750	1	8	6,000
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	8	(Max 16)
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	8	4,000
R*-CVP	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	8	4,800
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² /d IV, Day 1	750	1	8	6,000
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	8	(Max 16)
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	8	4,000
CHOP	q 21 days	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	(Max 16)
		Doxorubicin	50 mg/m ² IV, Day 1	50	1	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 1	750	1	6	
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	6	
R-CHOP	q 21 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Adriamicin/doxorubicin	50 mg/m ² IV, Day 1	50	1	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 1	750	1	6	
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	6	
miniCHOP	q 21 days	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1	25	1	6	
		Cyclophosphamide	400 mg/m ² IV, Day 1	400	1	6	
		Prednisolone	40 mg/m ² PO, Day 1-5	40	5	6	

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
R*-miniCHOP	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1	25	1	6	
		Cyclophosphamide	400 mg/m ² IV, Day 1	400	1	6	
		Prednisolone	40 mg/m ² PO, Day 1-5	40	5	6	
CHOEP	Q 21 days	Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Etoposide	50 mg/m ² IV, Day 1	50	1	6	
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 2-3	100	2	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 1	750	1	6	
R*-CEOP	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Etoposide	50 mg/m ² IV, Day 1	50	1	6	
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 2-3	100	2	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 1	750	1	6	
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	6	
G*CVP	q 21 days	Gemcitabine*	750-1000 mg/m ² IV, Day 1 and D8	750-1000	2	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² /d IV, Day 1	750	1	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	6	

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
R*-G*CVP	q 21 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	
		Gemcitabine*	750-1000 mg/m ² IV, Day 1 and D8	750-1000	2	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² /d IV, Day 1	750	1	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1	1.4 (max 2)	1	6	
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	6	
FC	Q 28 days	Fludarabine	25 mg/m ² IV, Day 1-3	25	3	6	450
		Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV, Day 1-3	250	3	6	4,500
R*-FC	q 28 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	8	3,000
		Fludarabine	25 mg/m ² IV, Day 1-3	25	3	6	450
		Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV, Day 1-3	250	3	6	4,500
Chlorambucil	q 28 days	Chlorambucil	0.14 mg/kg/d PO, Day 1-7	0.14 mg/kg/d	7	6	5.88 mg/kg
		หรือ Chlorambucil	0.5 mg/kg/d PO, Day 1, 15	0.5 mg/kg/d	2	6	6 mg/kg
R*-Chlorambucil	q 28 days	Rituximab (for CLL)*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1 (1 st cycle)	1	375
		Rituximab*(for CLL)*	500 mg/m ² /d IV, Day 1	500	1 (Cycle 2 nd -6 th)	5	2,500
		Chlorambucil	0.14 mg/kg/d PO, Day 1-7	0.14 mg/kg/d	7	6	5.88 mg/kg
		หรือ Chlorambucil	0.5 mg/kg/d PO, Day 1, 15	0.5 mg/kg/d	2	6	6 mg/kg

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
G*-Chlorambucil	q 28 days	Obinutuzumab*	1,000 mg IV on Day 1, 8, 15 of first cycle	1,000	3	1	3,000
		Obinutuzumab*	1,000 mg IV on Day 1 of subsequent cycles	1,000	1	5	
		Chlorambucil	0.5 mg/kg/d PO, Day 1, 15	0.5	2	6	6 mg/kg
Bendamustine*	q 28 days	Bendamustine*	70-90 mg/m ² /d IV, Day 1-2	70-90	2	6	1,080
R*-Bendamustine*	q 28 days	Bendamustine*	70-90 mg/m ² /d IV, Day 1-2	70-90	2	6	1,080
		Rituximab* (for CLL)	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1 (1 st cycle)	1	375
		Rituximab* (for CLL)	500 mg/m ² /d IV, Day 1	500	1 (Cycle 2 nd -6 th)	5	2,500
Ibrutinib*	q 28 days	Ibrutinib*	420 mg PO, OD	420	28	12 or until disease progression	141,120
Rituximab* single agent	q 7 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day1, 8, 15, 22, 29, 36	375	6	1	2,250

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Cyclophosphamide- Dexamethasone	q 21 days	Cyclophosphamide	200 mg/m ² /d (in 2 divided dose) PO, Day 1-5	200	5	6	6,000
		Dexamethasone	20 mg/d PO/IV, ก่อนให้ rituximab, Day1	20	1	6	120
R*- Cyclophosphamide- Dexamethasone	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	2,250
		Cyclophosphamide	200 mg/m ² /d (in 2 divided dose) PO, Day 1-5	200	5	6	6,000
		Dexamethasone	20 mg/d PO/IV, ก่อนให้ rituximab, Day1	20	1	6	120
ESHAP	q 21 days	Etoposide	40 mg/m ² /d IV, Day 1-4	40	4	6	960
		Methylprednisolone	500 mg/m ² IV, Day 1-4	500	4	6	12,000
		Cisplatin	25 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	25	4	6	600
		Cytarabine	2 g/m ² IV over 2 hours, Day 5	2,000	1	6	12,000
R*-ESHAP	q 21 days	Rituximab**	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	2,250
		Etoposide	40 mg/m ² /d IV, Day 1-4	40	4	6	960
		Methylprednisolone	500 mg/m ² IV, Day 1-4	500	4	6	12,000
		Cisplatin	25 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	25	4	6	600
		Cytarabine	2 g/m ² IV over 2 hours, Day 5	2,000	1	6	12,000
DHAP	q 21 days	Dexamethasone	40 mg/d PO or IV, Day 1-4	40	4	6	960
		Cisplatin	100 mg/m ² continuous IV, Day 1	100	1	6	600
		Cytarabine	2 g/m ² IV over 2 hrs q 12 hours, Day 2	4,000	1	6	24,000

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
R*-DHAP	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	2,250
		Dexamethasone	40 mg/d PO or IV, Day 1-4	40	4	6	960
		Cisplatin	100 mg/m ² continuous IV, Day 1	100	1	6	600
		Cytarabine	2 g/m ² IV over 2 hrs q 12 hours, Day 2	4,000	1	6	24,000
EPOCH	q 21 days	Etoposide	50 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	50	4	6	1,200
		Vincristine	0.4 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	0.4	4	6	9.6 mg
		Doxorubicin	10 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	10	4	6	240
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 5	750	1	6	4,500
		Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-5	60	5	6	1,800
R*-EPOCH	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV	375	1	6	2,250
		Etoposide	50 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	50	4	6	1,200
		Vincristine	0.4 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	0.4	4	6	9.6
		Doxorubicin	10 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	10	4	6	240
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 5	750	1	6	4,500
		Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-5	60	5	6	1,800

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
ICE	q 21 days	Ifosfamide	5,000 mg/m ² IV, Day 2	5,000	1	6	30,000
		Mesna	5,000 mg/m ² IV, Day 2	5,000	1	6	30,000
		Carboplatin	5 AUC (max 800 mg), Day 2	800	1	6	4,800
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 1-3	100	3	6	1,800
R*-ICE	q 21 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV	375	1	6	2,250
		Ifosfamide	5,000 mg/m ² IV, Day 2	5,000	1	6	30,000
		Mesna	5,000 mg/m ² IV, Day 2	5,000	1	6	30,000
		Carboplatin	5 AUC (max 800 mg), Day 2	800	1	6	4,800
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 1-3	100	3	6	1,800
G*DP	q 21 days	Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1, 8	1,000	2	6	12,000
		Dexamethasone	10 mg/d PO q 6 hours, Day 1-4	40	4	6	960
		Cisplatin	75 mg/m ² IV, Day 1	75	1	6	450
R*-G*DP	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	2,250
		Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1, 8	1,000	2	6	12,000
		Dexamethasone	10 mg/d PO q 6 hours, Day 1-4	40	4	6	960
		Cisplatin	75 mg/m ² IV, Day 1	75	1	6	450
G*CarboD	q 21 days	Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1, 8	1,000	2	6	12,000
		Dexamethasone	10 mg/d IV/PO q 6 hours, Day 1-4	40	4	6	960
		Carboplatin	AUC x 5 IV, Day 1 (AUC = GFR+25)	325-800 (max 800)	1	6	



สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
R*-G*CarboD	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	1,500
		Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1, 8	1,000	2	6	12,000
		Dexamethasone	10 mg/d IV/PO q 6 hours, Day 1-4	40	4	6	960
		Carboplatin	AUC x 5 IV, Day 1 (AUC = GFR+25)	325-800 (max 800)	1	6	
G*EMOX	q 14 days	Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1	1,000	1	6	
		Oxaliplatin*	100 mg/m ² IV, Day 1	100	1	6	
R*-G*EMOX	q 14 days	Rituximab**	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	1,500
		Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1	1,000	1	6	
		Oxaliplatin*	100 mg/m ² IV, Day 1	100	1	6	
R*-Hyper- CVAD (course ที่ 1, 3, 5, 7)	q 21 days	Rituximab**	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	4	1,500
		Vincristine	1.4 mg/m ² (max 2 mg) IV, Day 1,4	1.4 (max 2)	2	8	(max 32)
		Doxorubicin	50 mg/m ² IV, Day 4	50	1	4	200
		Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV q 12 hours, Day 1-3	600	3	4	7,200
		Mesna	600 mg/m ² continuous IV, Day 1-3	600	3	4	7,200
		Dexamethasone	40 mg/d PO/IV, Day 1-4	40	4	4	960
R*-Hyper- CVAD (course ที่ 2, 4, 6, 8)	q 21days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	4	1,500
		Methotrexate	1,000 mg/m ² continuous IV, Day 1	1,000	1	4	4,000
		Leucovorin	50 mg PO or IV q 6 hrs, 24 hours after the start of MTX until MTX level <0.05 µM	200	5	4	4,000
		Cytarabine	3 g/m ² IV over 2 hrs q 12 hours, Day 1-2	6,000	2	4	48,000

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
CODOX-M	q 3 weeks	Cyclophosphamide	800 mg/m ² IV, Day 1	800	1	3	2,400
		Cyclophosphamide	200 mg/m ² IV, Day 2-5	200	4	3	2,400
		Methotrexate (age <60 years)	300 mg/m ² IV 1 hour then 2,700 mg/ m ² /h continuous IV x 23 hours, Day 10	3,000	1	3	9,000
		Methotrexate (age ≥60 years)	100 mg/m ² IV 1 hour then 900 mg/ m ² /h continuous IV x 23 hours, Day 10	1,000	1	3	3,000
		Leucovorin	50 mg IV q 6 hrs 24 hours after the start of MTX until MTX level <0.05 μM	200	5	3	3,000
		Vincristine	1.4 mg/m ² IV (max 2 mg), Day 1, 8	1.4 (max 2)	2	3	(max 12)
		Doxorubicin	40 mg/m ² IV, Day 1	40	1	3	120
		Cytarabine	70 mg IT, Day 1, 3	70	2	3	420
		Methotrexate	12 mg IT, Day 15	12	1	3	36
IVAC	q 3 weeks	Ifosfamide (age <60 years)	1,500 mg/m ² IV, Day 1-5	1,500	5	2	15,000
		Ifosfamide (age ≥60 years)	1,000 mg/m ² IV, Day 1-5	1,000	5	2	10,000
		Mesna	300 mg/m ² IV mixed with ifosfamide, Day 1-5	300	5	2	3,000

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
		Mesna	600 mg/m ² IV drip in 8 hours, Day 1-5	600	5	2	6,000
		Etoposide	60 mg/m ² IV, Day 1-5	60	5	2	600
		Cytarabine (age <60 years)	2 g/m ² IV over 2 hrs q 12 hours, Day 1-2	4,000	2	2	16,000
		Cytarabine (age ≥60 years)	1 g/m ² IV over 2 hrs q 12 hours, Day 1-2	2,000	2	2	8,000
		Methotrexate	12 mg IT, Day 5	12	1	2	24
B*V-CHP	q 21 days	Brentuximab vendotin*	1.8 mg/kg	1.8mg/kg	1	6	
		Doxorubicin	50 mg/m ² IV, Day 1	50	1	6	
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 1	750	1	6	
		Prednisolone	100 mg/d PO, Day 1-5	100	5	6	

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Concurrent RT + 2/3 DeVIC		Carboplatin	200 mg/m ² IV, Day 1	200	1	3	
		Ifosfamide	1,000 mg/m ² IV, Day 1-3	1,000	3	3	
		Mesna	1,000 mg/m ² IV, Day 1-3	1,000	3	3	
		Etoposide	67 mg/m ² IV, Day 1-3	67	3	3	
		Dexamethasone	40 mg/day IV/PO	40	3	3	
Concurrent RT + VIPD	q 7 days	Cisplatin	30 mg/m ² IV weekly during RT	20	1	4	
	q 21 days	Cisplatin	33 mg/m ² IV, Day 1	33	3	3	
		Ifosfamide	1,200 mg/m ² IV, Day 1-3	1,200	3	3	
		Mesna	1,200 mg/m ² IV, Day 1-3	1,200	3	3	
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 1-3	100	3	3	
		Dexamethasone	40 mg/day IV/PO	40	3	3	
Concurrent RT + VIDL	q 7 days	Cisplatin	30 mg/m ² IV weekly during RT	20	1	4	
	q 21 days	L-asparaginase	4,000 U/m ² IM, Day 8,10,12,14,16,18,20	4,000	7	2	
		Ifosfamide	1,200 mg/m ² IV, Day 1-3	1,200	3	2	
		Mesna	1,200 mg/m ² IV, Day 1-3	1,200	3	2	
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 1-3	100	3	2	
		Dexamethasone	40 mg/day IV/PO	40	3	2	

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
SMILE	Q 21 days	Methotrexate	2,000 mg/m ² IV, Day 1	2,000	1	2-6	4,000
		Leucovorin	50 mg PO or IV q 6 hrs, 24 hours after the start of MTX until MTX level <0.05 μM	200	5	2-6	4,000
		Ifosfamide	1,500 mg/m ² IV, Day 2-4	1,500	3	2-6	
		Mesna	1,500 mg/m ² IV, Day 2-4	1,500	3	2-6	
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 2-4	100	3	2-6	
		Dexamethasone	40 mg/day IV/PO, Day 2-4	40	3	2-6	
		L-asparaginase	6,000 U/m ² IM, Day 8,10,12,14,16,18,20	6,000	7	2-6	
GELOX	q 21 days	Gemcitabine*	1,000 mg/m ² IV, Day 1, 8	1,000	2	6	
		Oxaliptin*	100 mg/m ² IV, Day 1	100	1	6	
		L-asparaginase	6,000 U/m ² IM, Day 1-7	6,000	7	6	
AspMetDex (MAD)	q 21 days	Methotrexate	2 g/m ² /d IV, Day 1	2,000	1	6	12,000
		Leucovorin	200 mg/m ² IV 24 hours after the start of MTX and then 15 mg/m ² IV q 6 hrs until MTX level<0.05 μM	200 60	1 5	6 6	3,000
		L-asparaginase	6,000 U/m ² IM, Day 2, 4, 6, 8	6000	4	6	144,000 U
		Dexamethasone	40 mg/d PO/IV, Day 1-4	40	4	6	960

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
G*DP-L-asp	q 21 days	Gemcitabine*	800 mg/m ² IV, Day 1, 8	800	2	6	
		Dexamethasone	10 mg/d PO q 6 hours, Day 1-4	40	4	6	
		Cisplatin	20 mg/m ² IV, Day 1-4	20	4	6	
		L-asparaginase	6,000 U/m ² IM, Day 2-8	6000	7	6	
ABVD	q 28 days	Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1, 15	25	2	6	300
		Bleomycin	10 mg/m ² IV, Day 1, 15	10	2	6	120
		Vinblastine	6 mg/m ² IV, Day 1, 15	6	2	6	72
		Dacarbazine	375 mg/m ² IV, Day 1, 15	375	2	6	4,500
Escalated BEACOPD	q 21 days	Cyclophosphamide	1,250 mg/m ² IV, Day 1	1,250	1	6	7,500
		Mesna	1,000 mg/m ² IV before and at 4 hours after cyclophosphamide infusion	2,000	1	6	12,000
		Doxorubicin	35 mg/m ² IV, Day 1	35	1	6	210
		Etoposide	200 mg/m ² IV, Day 1-3	200	3	6	3,600
		Dacarbazine***	250 mg/m ² PO, Day 2-3	250	2	6	3,000
		Prednisolone	40 mg/ m ² PO, Day 1-14	40	14	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² IV, Day 8	1.4	1	6	8.4
		Bleomycin	10 mg/m ² IV, Day 8	10	1	6	60

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Baseline BEACOPD	q 21 days	Cyclophosphamide	650 mg/m ² IV, Day 1	650	1	6	3,900
		Doxorubicin	25 mg/m ² IV, Day 1	25	1	6	150
		Etoposide	100 mg/m ² IV, Day 1-3	100	3	6	1,800
		Dacarbazine***	250 mg/m ² PO, Day 2-3	250	2	6	3,000
		Prednisolone	40 mg/ m ² PO, Day 1-14	40	14	6	
		Vincristine	1.4 mg/m ² IV, Day 8	1.4	1	6	8.4
		Bleomicin	10 mg/m ² IV, Day 8	10	1	6	60

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
R*-DA-EPOCH	q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	2,250
		Vincristine	0.4 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	0.4	4	6	9.6
		Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-5	60	5	6	1,800
	1 st cycle	Doxorubicin	10 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	10	4	1	40
		Etoposide	50 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	50	4	1	200
		Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV, Day 5	750	1	1	750
	2 nd cycle (if ANC nadir >500/uL)	Doxorubicin	12 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	12	4	1	48
		Etoposide	60 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	60	4	1	240
		Cyclophosphamide	900 mg/m ² IV, Day 5	900	1	1	900
	3 rd cycle (if ANC nadir >500/uL)	Doxorubicin	14.4 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	14.4	4	1	57.6
		Etoposide	72 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	72	4	1	288
		Cyclophosphamide	1,080 mg/m ² IV, Day 5	1,080	1	1	1,080

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
	4 th cycle (if ANC nadir >500/uL)	Doxorubicin	17.3 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	17.3	4	1	69.2
		Etoposide	86.4 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	86.4	4	1	345.6
		Cyclophosphamide	1,296 mg/m ² IV, Day 5	1,296	1	1	1,296
	5 th cycle (if ANC nadir >500/uL)	Doxorubicin	20.7 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	20.7	4	1	82.8
		Etoposide	103.7 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	103.7	4	1	414.8
		Cyclophosphamide	1,555 mg/m ² IV, Day 5	1,555	1	1	1,555
	6 th cycle (if ANC nadir >500/UL)	Doxorubicin	24.8 mg/m ² continuous IV, Day 1-4	24.8	4	1	99.2
		Etoposide	124.4 mg/m ² /d continuous IV, Day 1-4	124.4	4	1	497.6
		Cyclophosphamide	1,866 mg/m ² IV, Day 5	1,866	1	1	1,866

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
CNS prophylaxis with intrathecal chemotherapy	q 21 days	Methotrexate	12 mg IT	12	1	4	48
	q 21 days	Cytarabine	50 mg IT	50	1	4	200
CNS prophylaxis with high dose methotrexate	q 21 days	Methotrexate	3.5 g/m ²	3, 500	1	2	7,000
		Leucovorin	50 mg IV q 6 hrs 24 hours after the start of MTX until MTX level < 0.05 µM	200	5	2	2,000

***มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยซียาหลัก คือใช้สำหรับ Hodgkin's lymphoma ในสูตรยาเคมีบำบัด ABVD

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
High dose methotrexate and ifosfamide for PCNSL	q 14 days	Methotrexate	4 g/m ² IV, Day 1	4,000	1	6	24,000
		Leucovorin	50 mg IV q 6 hrs 24 hours after the start of MTX until MTX level < 0.05 µM	200	5	6	6,000
		Ifosfamide	1.5 g/m ² IV, Day 3-5	1,500	3	6	27,000
		Mesna	400 mg before ifosfamide and at 4 and 8 hours after ifosfamide, Day 3-5	1,200	3	6	21,600
High dose Methotrexate for PCNSL	q 14 days	Methotrexate	3-8 g/m ² IV	(Max 8,000)	1	6	(max 48,000)
		Leucovorin	50 mg IV q 6 hrs 24 hours after the start of MTX until MTX level < 0.05 µM	200	5	6	6,000

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
High dose methotrexate and cytarabine for PCNSL	q 21 days	Methotrexate	3.5 g/m ² IV, Day 1	3,500	1	4	14,000
		Leucovorin	50 mg IV q 6 hrs 24 hours after the start of MTX until MTX level <0.05 µM	200	5	4	4,000
		Cytarabine	2 g/m ² IV q 12 hours, Day 2, 3	4,000	2	4	32,000
Sandwich High-dose Methotrexate-WBRT-high dose cytarabine	Q 14 days	Methotrexate	3.5 g/m ² IV, Day 1	3,500	1	5	
		Leucovorin	50 mg IV q 6 hrs 24 hours after the start of MTX until MTX level <0.05 µM	200	5	5	4,000
	Whole brain RT						
	Q 21 days	Cytarabine (followed WBRT)	3 g/m ² IV q 24 hours, Day 1, 2	3,000	2	2	
R*-high dose Methotrexate-temozolamide* for PCNSL	Q 21 days	Rituximab*	375 mg/m ² /d IV, Day 1	375	1	6	2,250
		Methotrexate	3.5 g/m ² IV, Day 1	3,500	1	6-8	
		Temozolamide*	150 mg/m ² PO, Day 1-5	150	5	6-8	

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้นี้

การรักษาประคับประคองในการรักษา lymphoma

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
G-CSF	OD	filgrastim	300-480 ug/day	-	ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์	-	-

บทที่

18

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว มัยอีโลมา (Myeloma) ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจที่จำเป็นในผู้ป่วยทุกราย ได้แก่

1. Bone marrow aspiration/biopsy with immunohistochemistry
2. การตัดตรวจชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย plasmacytoma ของกระดูกหรือของเนื้อเยื่อนอกกระดูก
3. Complete blood count, differential count, platelet count และ peripheral blood smear
4. Serum blood urea nitrogen/creatinine, electrolytes
5. Serum calcium
6. Serum albumin, globulin
7. Liver function test (AST, ALT, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct bilirubin)
8. Qualitative and quantitative M-proteins level (serum/urine protein electrophoresis and immunoglobulin level)
9. Serum β_2 -microglobulin
10. Serum lactate dehydrogenase (LDH)
11. Serum free light chain (FLC) assay (light chain disease)
12. Serum immunofixation
13. Skeletal bone X-ray (lateral and antero-posterior cervical, thoracic and lumbar spines, skull, chest, pelvis, humerus, femur)
14. Magnetic resonance imaging (MRI) กรณี spine lesion

การตรวจที่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย

1. Bone marrow flow cytometry
2. Bone marrow cytogenetic study (for conventional cytogenetics)
3. Staining of marrow and fat pad for amyloid protein
4. FISH [del 13, del17, t(4;14), t(11;14), t(14;16), gain1q]
5. Low dose whole body Computed tomography scan/PET-CT scan

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้นี้

1. การรักษาผู้ป่วย solitary plasmacytoma

ผู้ป่วยที่มาด้วย solitary osseous/extraosseous plasmacytoma ควรได้รับการสืบค้นว่ามี active myeloma ร่วมด้วยหรือไม่ หากพบให้รักษาตามการรักษา myeloma ดังจะได้กล่าวต่อไป หากไม่พบว่ามี myeloma ร่วมด้วยให้ involved field RT ประมาณ 45-50 Gy (1.8-2.0 Gy/fraction) (level of evidence II, grade of recommendation B)

หากมีโรคกลับซ้ำจำเป็นต้องได้รับการสืบค้นว่า มี myeloma ร่วมด้วยหรือไม่ เพื่อให้การรักษาเหมาะสมต่อไป

2. การรักษาผู้ป่วย multiple plasmacytoma

พิจารณาให้การรักษาดังในผู้ป่วย multiple myeloma (level of evidence II, grade of recommendation B)

3. การรักษาผู้ป่วย symptomatic myeloma

3.1 การรักษาในผู้ป่วย transplant-eligible myeloma

ได้แก่ ผู้ป่วย symptomatic myeloma ที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ไม่มีโรคประจำตัวระยะสุดท้ายหรือรุนแรงอื่นอยู่ก่อน โดยประเมิน HSCT-CI

แนวทางการรักษาโดยให้ induction therapy 4-6 รอบ เพื่อให้ได้ผลการตอบสนอง very good partial response (VGPR) หรือ complete response (CR) แล้วให้การรักษาต่อยด้วย autologous stem cell transplantation (ASCT)

- หากให้ induction therapy 4 รอบตอบสนอง \leq PR พิจารณาเปลี่ยน induction regimen
- ภายหลัง ASCT หากตอบสนอง \leq VGPR พิจารณาให้ maintenance therapy จนกว่าจะมี disease progression

Induction regimens สำหรับ transplant eligible myeloma

- Bortezomib*-Cyclophosphamide-Dexamethasone (BCD) (level of evidence II, grade of recommendation B)
- Bortezomib*-Thalidomide*-dexamethasone (BTD) (level of evidence I, grade of recommendation A)

- Bortezomib*-Dexamethasone (BD) (level of evidence I, grade of recommendation B)
- Lenalidomide*-Dexamethasone (LD) ไม่ควรให้เกิน 4 รอบก่อนเก็บ stem cell (level of evidence I, grade of recommendation B)
- Cyclophosphamide-Thalidomide*-Dexamethasone (CTD) (level of evidence IB, grade of recommendation B)
- Cyclophosphamide-Dexamethasone (CyD) (level of evidence IB, grade of recommendation B)
- สำหรับรายที่ไม่สามารถเข้าถึงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น พิจารณาใช้เป็น systemic chemotherapy ได้แก่ DCEP (level of evidence II, grade of recommendation B), VAD or CVAD (level of evidence IB, grade of recommendation C)
- ในผู้ป่วยที่มี venous thromboembolism (VTE) หรือมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด VTE

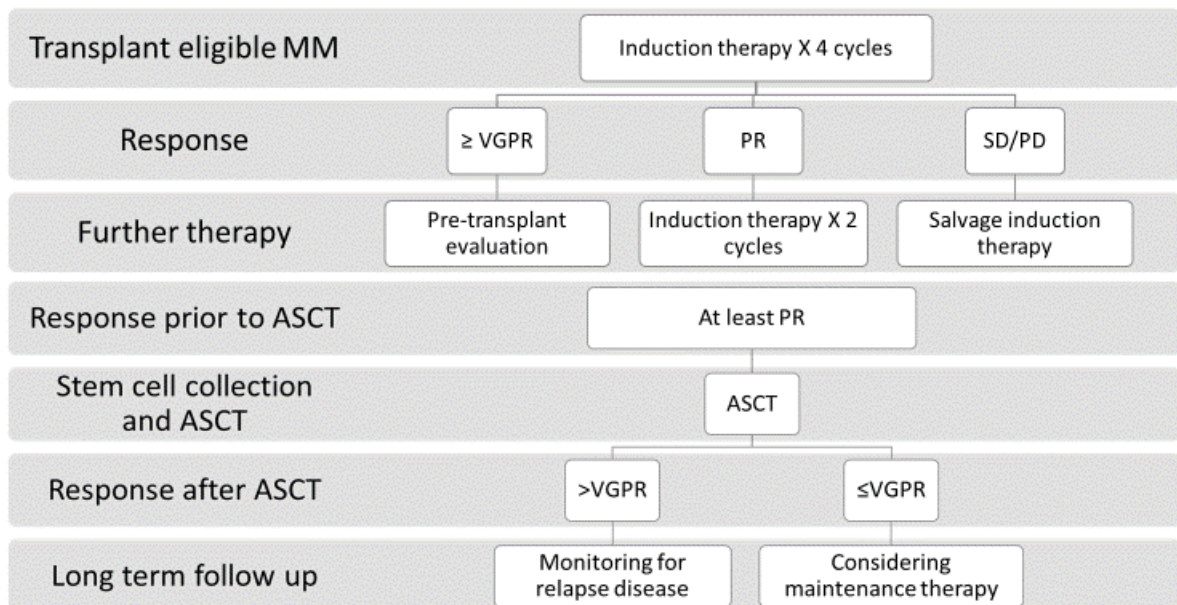
ควรหลีกเลี่ยงการใช้ IMiDs-based regimens

Maintenance therapy สำหรับ transplant candidate myeloma

หากตอบสนอง \leq VGPR หลัง ASCT พิจารณาให้ maintenance therapy อย่างน้อย 2 ปี หรือโรคกลับเป็นซ้ำ ได้แก่

- Lenalidomide* 10 mg/d (level of evidence IA, grade of recommendation A)
- Thalidomide* 100-200 mg/d (level of evidence IB, grade of recommendation B)
- Bortezomib* 1.3 mg/m² SC q 2 weeks (level of evidence IB, grade of recommendation B)

Treatment plan for transplant eligible myeloma



รูปที่ 1 แนวทางการรักษา transplant eligible myeloma

3.2 การรักษาในผู้ป่วย non-transplant-eligible myeloma

ได้แก่ ผู้ป่วย symptomatic myeloma ที่อายุมากกว่า 65 ปี หรือมีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วย ASCT ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

แนวทางการรักษาคือ ให้ induction regimen จำนวนรอบตามที่ระบุตามในการศึกษา หรือ จนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่ treatment plateau คือ ต่ออีกให้ 2 cycles ภายหลังได้ best response จากนั้น อาจพิจารณาให้ maintenance therapy จนกว่าจะมี disease progression

Induction regimens สำหรับ non-transplant candidate myeloma

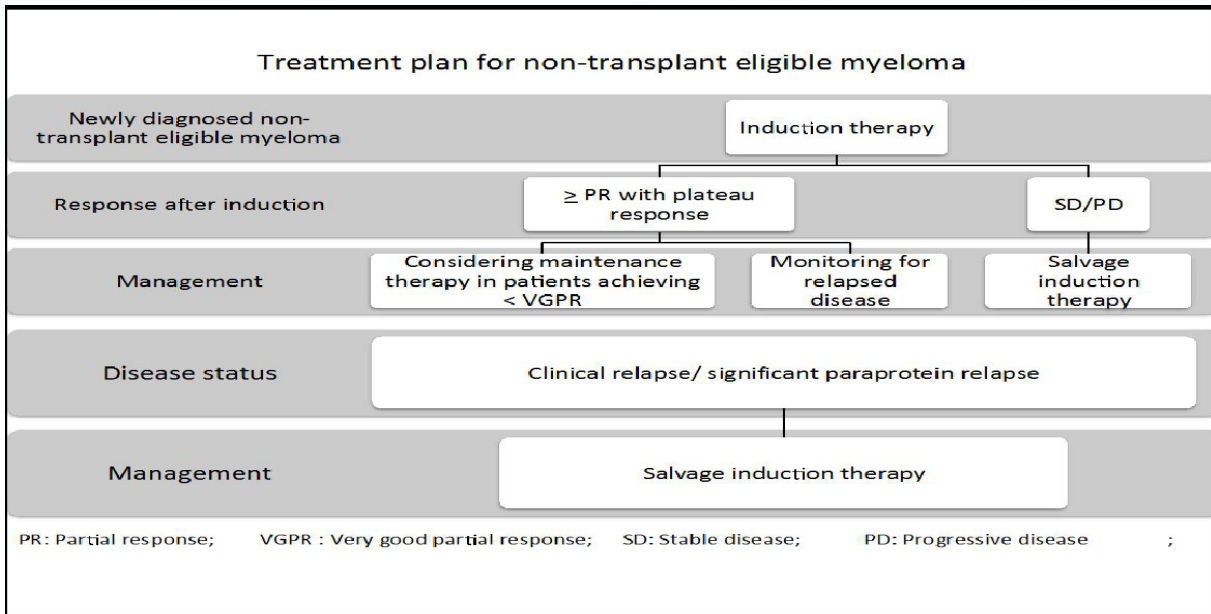
- Melphalan-Prednisolone-Thalidomide* (MPT) (level of evidence IA, grade of recommendation A)
- Melphalan-Prednisolone-Bortezomib* (MPB) (level of evidence IA, grade of recommendation A)
- Bortezomib*-Cyclophosphamide-Dexamethasone (BCD) (level of evidence IIA, grade of recommendation A)
- Bortezomib*-Thalidomide*-dexamethasone (BTD) (level of evidence IB, grade of recommendation B)
- Bortezomib*-Dexamethasone (BD) (level of evidence IA, grade of recommendation B)
- Lenalidomide*-Dexamethasone (LD) (level of evidence IA, grade of recommendation B)
- Melphalan-Prednisolone (MP) (level of evidence IB, grade of recommendation A)
- Cyclophosphamide-Dexamethasone (CyD) (level of evidence II, grade of recommendation B)
- CTD (level of evidence IB, grade of recommendation B)

คำแนะนำเพิ่มเติม

- ในผู้ป่วยที่มี high risk cytogenetics ควรเลือกใช้สูตรที่มี bortezomib ร่วมด้วย
- ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม ควรเลือกสูตรที่มี bortezomib และหลีกเลี่ยงสูตรที่มี melphalan
- ผู้ป่วยที่มีรอยโรครุนแรง หรือกดเบียดอวัยวะ ควรเลือกสูตรที่มี bortezomib dexamethasone เนื่องจากให้ผลการตอบสนองเร็ว
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปลายประสาทส่วนปลาย ควรหลีกเลี่ยง thalidomide หรือ bortezomib
- ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE ควรหลีกเลี่ยงสูตรที่มี IMiDs

Maintenance therapy สำหรับ non-transplant candidate myeloma

- Thalidomide* 50-100 mg/d (level of evidence IB, grade of recommendation B)



รูปที่ 2 แนวทางการรักษา non-transplant eligible myeloma

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยาตามอายุสำหรับการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาในผู้ป่วยสูงอายุ

ยา	อายุน้อยกว่า 65 ปี	อายุ 65-75 ปี	อายุมากกว่า 75 ปี
Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4, 15-18 q 4 weeks; or 40 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22 q 4 weeks	40 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22 q 4 weeks	20 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22 q 4 weeks
Melphalan	0.25 mg/kg PO, Day 1-4 q 6 weeks	0.25 mg/kg PO, Day 1-4 q 6 weeks or 0.18 mg/kg PO, Day 1-4 q 4 weeks	0.18 mg/kg PO, Day 1-4 q 6 weeks or 0.13 mg/kg on Day 1-4 q 4 weeks
Cyclophosphamide	300 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15, 22 q 4 weeks	200 - 300 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15, 22 q 4 weeks or 50 mg/d PO, Day 1-21 q 4 weeks	50 mg/d or every other day PO, Day 1-21 q 4 weeks
Thalidomide*	200 mg/d PO, continuously	100 mg/d PO, continuously	50-100 mg/d PO, continuously
Lenalidomide*	25 mg/d PO, Days 1-21 q 4 weeks	15 - 25 mg/d PO, Day 1-21 q 4 weeks	10 - 25 mg/d PO, Day 1-21 q 4 weeks

3.3 การรักษาในผู้ป่วย relapsed/refractory myeloma

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาซ้ำ ควรจะต้องเป็นผู้ป่วยที่มี clinical relapse หรือ significant para-protein relapse (biological or light chain relapse) คือมีการเพิ่มขึ้นของระดับ M-protein มากกว่า 2 เท่าในเวลา 2 เดือน เมื่อพิจารณาแล้วว่าต้องการรักษาซ้ำ ควรแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม transplant คือ candidate หรือ non transplant candidate โดยยึดหลักเกณฑ์เดียวกับในผู้ป่วยใหม่ ซึ่งสามารถนำมากลับเป็นซ้ำได้

- หากผู้ป่วยเคยมีการตอบสนองที่ดี (partial remission หรือดีกว่า) ต่อ induction therapy แล้ว เกิดโรคเป็นซ้ำ ในเวลาที่เกินกว่า 6 เดือนหลังหยุดการรักษา สามารถกลับมาใช้ induction therapy สูตรเดิมซ้ำได้อีก
- ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ novel agent มาก่อน แนะนำให้รักษาด้วยสูตรยาที่มี novel agent ร่วมกับ dexamethasone
- หากเคยได้รับ novel agent มาก่อน แนะนำให้เพิ่มยาเคมีบำบัดเข้าไปอีก 1 ตัว หรือเปลี่ยนกลุ่มของ novel agent เช่น หากเคยได้รับยากลุ่ม proteasome inhibitor ได้แก่ bortezomib* ให้เปลี่ยนมาใช้กลุ่ม immunomodulatory agents (iMids) ได้แก่ thalidomide* lenalidomide* หากเคยได้กลุ่ม iMids ให้เปลี่ยนมาใช้กลุ่ม proteasome inhibitor แทน หรือให้ novel agent ทั้งสองกลุ่มร่วมกัน
- ในผู้ป่วย transplant candidate ที่ตอบสนองต่อการรักษา และไม่ได้รักษาด้วย ASCT ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย ASCT

Induction regimens ในผู้ป่วย relapsed/refractory myeloma

มีเพิ่มเติมที่สามารถเลือกใช้ได้นอกจากสูตรที่ระบุไว้ในผู้ป่วย

- Lenalidomide*-Dexamethasone (LD)
- Bortezomib*-liposomal doxorubicin*
- Bortezomib*-Thalidomide*-Dexamethasone (BTD)
- Bortezomib*-Lenalidomide*-Dexamethasone (BLD)
- Bortezomib*-cyclophosphamide-dexamethasone (BCD)
- Lenalidomide*-cyclophosphamide-dexamethasone (LCD)
- Bortezomib*-dexamethasone (BD)
- Systemic chemotherapy ได้แก่ DCEP, VAD, CVAD, MP, steroid (dexamethasone, prednisolone)

3.4 การรักษาประคับประคองในผู้ป่วย myeloma

3.4.1 Bisphosphonate ควรพิจารณาให้แก่ผู้ป่วย symptomatic multiple myeloma ทุกราย ที่ได้รับการรักษา โดยไม่จำเป็นต้องพบรอยโรคในกระดูกจากภาพทางรังสีธรรมดา กล่าวคือ พบรอยโรคในภาพทางรังสีธรรมดา รวมถึงโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) (level of evidence I, grade of recommendation A) ไม่พบรอยโรค (grade of recommendation B) พบกระดูกบางจาก myeloma (level of evidence I, grade of recommendation B)

- Zolindronate* 4 mg IV ทุก 4 สัปดาห์
- Pamidronate 90 mg IV ต่อเดือน ทุก 3-4 สัปดาห์

โดยให้ในช่วงที่มี active myeloma สำหรับผู้ป่วยที่ได้ CR/VGPR แนะนำให้ bisphosphonate ฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อย 12 ถึง 24 เดือน (level of evidence I, grade of recommendation A) หลังจากนั้นขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา (level of evidence I, grade of recommendation B) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ CR/VGPR แนะนำให้ bisphosphonate ต่อไปเรื่อยๆ (level of evidence IV, grade of recommendation B)

3.4.2 Herpes zoster virus prophylaxis พิจารณาให้ acyclovir ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่ bortezomib หรือ dexamethasone

3.4.3 PCP prophylaxis พิจารณาให้ co-trimoxazole ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่มี dexamethasone

3.4.4 Thromboprophylaxis ให้พิจารณาในผู้ป่วยที่ได้รับยา lenalidomide หรือ thalidomide ร่วมกับ dexamethasone โดยเลือกใช้ยาป้องกันตามตารางที่ 2 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide หรือ lenalidomide เพียงอย่างเดียว ไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเนื่องจากมีอุบัติการณ์เกิด VTE ต่ำ

3.4.5 Spinal cord compression หรือ bone pain พิจารณา palliative RT

ตารางที่ 2 การประเมินความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาที่ได้รับบริการรักษาด้วยยา thalidomide หรือ lenalidomide

ปัจจัยเสี่ยง	การรักษา
<p>ปัจจัยเสี่ยงส่วนตัว โรคอ้วน* เคยเป็น venous thromboembolism มาก่อน ใส่ central venous catheter หรือ pacemaker</p>	<p>ถ้าไม่มีปัจจัยเสี่ยง หรือมีปัจจัยเสี่ยงเพียงหนึ่งปัจจัย ให้ยา aspirin ขนาด 81-325 มก. วันละครั้ง</p>
<p>โรคที่เกิดร่วม โรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน การติดเชื้อเฉียบพลัน การไม่เคลื่อนไหว</p>	<p>ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงสองปัจจัยหรือมากกว่า - ให้ LMWH (หรือที่ทดเทียบมกับยา enoxaparin 40 มก. วันละครั้ง) หรือ warfarin (เป้าหมายของ INR ที่ 2-3)</p>

ปัจจัยเสี่ยง	การรักษา
การผ่าตัด การผ่าตัดทั่วไป การได้รับยาระงับความรู้สึกชนิดใดชนิดหนึ่ง การได้รับบาดเจ็บ	ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงสองปัจจัยหรือมากกว่า - ให้ LMWH (หรือที่ทดเทียบมกับยา enoxaparin 40 มก. วันละครั้ง) หรือ warfarin (เป้าหมายของ INR ที่ 2-3)
ยาที่ได้รับ erythropoietin	
ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา ภาวะ hyperviscosity	
การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวมัยอีโลมา ได้แก่ ยา dexamethasone ขนาดสูง** ยา doxorubicin ยาเคมีบำบัดหลายขนาน	

* โรคอ้วน หมายถึง การมี body mass index มากกว่าหรือเท่ากับ 30 kg/m² มากกว่า 480 mg ต่อเดือน

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัลติโพลมา

1. Induction regimens สำหรับผู้ป่วย transplant-candidate myeloma

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Bortezomib*-Cyclophosphamide- Dexamethasone (BCD)	q 21 days	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	4-6	31.2
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15	500	3	4-6	9,000
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920
Bortezomib*-Thalidomide*- Dexamethasone (BTD)	q 21 days	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	4-6	31.2
		Thalidomide*	100-200 mg/d PO, Day 1-21	200	21	12	50,400
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920
Bortezomib*- Dexamethasone (BD)	q 21 days	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	4-6	31.2
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920
Lenalidomide*-Dexamethasone (LD)	q 4 weeks	Lenalidomide*	25 mg/d PO, Day 1-21	25	21	4	2,100
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22	40	4	4	640
Cyclophosphamide-Thalidomide*- Dexamethasone (CTD)	q 21 days	Cyclophosphamide	300 mg/m ² PO, Day 1,8,15	300	3	4-6	5,400
		Thalidomide*	100 mg/d, Day 1-21	100	21	4-6	12,600
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 12-15	40	8	4-6	1,920
Cyclophosphamide-Dexamethasone (CyD)	q 21 days	Cyclophosphamide	500 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15	500	3	4-6	9,000
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
DCEP	q 28 days	Cyclophosphamide	400 mg/m ² /day Day 1-4	400	4	4-6	9,600
		Cisplatin	15 mg/m ² /day Day 1-4	15	4	4-6	360
		Etoposide	40 mg/m ² /day Day 1-4	40	4	4-6	960
		Dexamethasone	40 mg IV daily Day 1-4	40	4	4-6	960
VAD	q 28 days	Vincristine	0.4 mg/day IV Day 1-4	0.4	4	4-6	9.6
		Doxorubicin	9 mg/m ² /day Day 1-4	9	4	4-6	216
		Dexamethasone	40 mg/day PO Day 1-4	40	4	4-6	960
CVAD	q 28 days	Cyclophosphamide	300 mg/m ² q 12 hr Day1-3	600	3	4-6	10,800
		Vincristine	2 mg IV Day 4, 11	2	2	4-6	24
		Doxorubicin	50 mg/m ² /day Day 4	50	1	4-6	300
		Dexamethasone	40 mg/day PO Day 1-5 and 11-14	40	9	4-6	2,160

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

2. Induction regimens สำหรับ non-transplant candidate myeloma

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Melphalan- Prednisolone- Thalidomide* (MPT)	q 4 weeks	Melphalan	4 mg/m ² /d PO, Day 1-7	4	7	12	336
		Thalidomide*	100 mg/d PO, Day 1-28	100	28	12	33,600
		Prednisolone	40 mg/kg/d PO, Day 1-7	40	7	12	3,360
Melphalan-Prednisolone- Bortezomib* (MPB)	q 6 weeks	Melphalan	9 mg/m ² /d PO, Day 1-4	9	4	9	324
		Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-4	60	4	9	2,160
		Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 8, 15, 22	1.3	4	9	46.8
Bortezomib* -Thalidomide* -Dexamethasone (BTD)	q 21 days	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	4-6	31.2
		Thalidomide*	100-200 mg/d PO, Day 1-21	200	21	12	50,400
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920
Bortezomib* -Cyclophosphamide- Dexamethasone (BCD)	q 21 days	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	4-6	31.2
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15	500	3	4-6	9,000
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920
Bortezomib* -Dexamethasone (BD)	q 4 weeks	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 8, 15, 22	1.3	4	8	41.6
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1, 8, 14, 22	40	4	8	1,280

*ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งชี้นี้ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Lenalidomide* - Dexamethasone (LD)	q 4 weeks	Lenalidomide*	25 mg/d PO, Day 1-21	25	21	8 (or until disease progression)	4,200
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22	40	4	8 (or until disease progression)	1,280
Cyclophosphamide- Dexamethasone (CyD)	q 4 weeks	Cyclophosphamide	300 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15, 22	300	4	8-12	(max 14,400)
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22	40	4	8-12	1,920
Melphalan-Prednisolone (MP)	q 6 weeks	Melphalan	9 mg/m ² /day PO, Day 1-4	9	4	8-12	432
		Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-4	60	4	9	2,160

3. Induction regimens ในผู้ป่วย relapsed/refractory myeloma (เพิ่มเติมจากสูตรการรักษาข้างต้น)

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Lenalidomide*- Dexamethasone (LD)	q 4 weeks	Lenalidomide*	25 mg/d PO, Day 1-21	25	21	8 (or until disease progression)	4,200
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1, 8, 15, 22	40	4	8 (or until disease progression)	1,280
Bortezomib*- Thalidomide*- Prednisolone (BTD)	q 3 weeks	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8,11	1.3	4	12	62.4
		Thalidomide	200 mg/d PO, Day 1-21	200	21	12	50,400
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4	40	4	12	1,920
Bortezomib*- Liposomal Doxorubicin*	q 3 weeks	Bortezomib*	1.1 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	8 (or until disease progression)	41.6
		Liposomal Doxorubicin*	30 mg/m ² /d IV, Day 4	30	1	8	240

*ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งชี้นี้ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้ รวม (mg/m ²)
Bortezomib*- Lenalidomide*- Dexamethasone (BLD)	q 4 weeks	Bortezomib*	1 mg/m ² IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1	4	8	32
		Lenalidomide*	15 mg/d PO, Day 1-14	15	14	8	1,680
		Dexamethasone	20 mg/d PO, Day 1-2, 4-5, 8-9, 11-12	20	8	8	1,280
Bortezomib*- Cyclophosphamide- Dexamethasone (BCD)	q 21 days	Bortezomib*	1.3 mg/m ² /d IV/SC, Day 1, 4, 8, 11	1.3	4	4-6	31.2
		Cyclophosphamide	500 mg/m ² PO, Day 1, 8, 15	500	3	4-6	9,000
		Dexamethasone	40 mg/d PO, Day 1-4 and 9-12	40	8	4-6	1,920
Lenalidomide*- Cyclophosphamide- Dexamethasone (LCD)	q 28 days	Lenalidomide*	25 mg/day PO Day 1-21	25	21	9	4,725
		Cyclophosphamide	500 mg/day PO Day 1,8,15,21	500	4	9	18,000
		Dexamethasone	40 mg/day PO Day 1-4, 12-15	40	8	9	2,880
DCEP	q 28 days	Cyclophosphamide	400 mg/m ² /day Day 1-4	400	4	4-6	9,600
		Cisplatin	15 mg/m ² /day Day 1-4	15	4	4-6	360
		Etoposide	40 mg/m ² /day Day 1-4	40	4	4-6	960
		Dexamethasone	40 mg IV daily Day 1-4	40	4	4-6	960

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้ รวม (mg/m ²)
VAD	q 28 days	Vincristine	0.4 mg/day IV Day 1-4	0.4	4	4-6	9.6
		Doxorubicin	9 mg/m ² /day Day 1-4	9	4	4-6	216
		Dexamethasone	40 mg/day PO Day 1-4	40	4	4-6	960
CVAD	q 28 days	Cyclophosphamide	300 mg/m ² q 12 hr. Day1-3	600	3	4-6	10,800
		Vincristine	2 mg IV Day 4, 11	2	2	4-6	24
		Doxorubicin	50 mg/m ² /day Day 4	50	1	4-6	300
		Dexamethasone	40 mg/day PO Day 1-5 and 11-14	40	9	4-6	2,160
Melphalan-Prednisolone (MP)	q 6 weeks	Melphalan	9 mg/m ² /day PO, Day 1-4	9	4	8-12	432
		Prednisolone	60 mg/kg/d PO, Day 1-4	60	4	9	2,160

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้นี้

4. Supportive treatment for multiple myeloma treatment

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวน ใช้รวม (mg/m ²)
Zoledronic	q 4 weeks	Zoledronic	3-4 mg/day Day 1	4	1	24 (or until disease progression)	96
Pamidronate	q 4 weeks	Pamidronate*	30-90 mg/day Day 1	90	1	24 (or until disease progression)	2,160
G-CSF	OD	Filgastrim	300-480 ug/day	-	ขึ้นกับดุลพินิจของ แพทย์	-	-

แนวทางการรักษาภาวะโรค Myelodysplastic Syndrome ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

บทนำ

Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดต่ำ (cytopenia) และบางรายจะพัฒนาเป็น acute myeloid leukemia แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยประกอบด้วย การวินิจฉัยโรค การแบ่งชนิดของ MDS ประเมินความเสี่ยง (risk stratification) วิธีการรักษาผู้ป่วยขึ้นกับภาวะความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวว่ามีความเสี่ยงต่ำ (low risk) หรือ ความเสี่ยงสูง (high risk) โดยคำนึงถึงภาวะของผู้ป่วยและจุดประสงค์ของการรักษา

แนวทางการวินิจฉัยโรค Myelodysplastic syndrome : นิยามและการแบ่งชนิดของ MDS

การจัดแบ่งชนิดของ MDS ตาม WHO classification อาศัยการตรวจ morphology ของ blood smear, bone marrow และ cytogenetic study พิจารณาถึงปริมาณ blast cell ในไขกระดูก การเปลี่ยนแปลงทาง cytogenetic และปริมาณของ ringed sideroblast ถ้าไม่พบหลักฐานดังกล่าวและมี dysplasia อย่างเดียว จะต้องพิจารณาถึงปัญหาของ dysplasia ที่อาจเกิดจากยาสารเคมี หรือการติดเชื้อ และจะต้องติดตามการเปลี่ยนแปลง dysplasia ว่ายังปรากฏอยู่มากกว่า 6 เดือน หรือไม่ ในปัจจุบัน ผู้ป่วย MDS ที่มี blast มากกว่า 20% ในไขกระดูกจะจัดอยู่ในกลุ่ม acute myeloid leukemia

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจที่จำเป็นใน การจัดแบ่งชนิดของ MDS ได้แก่

1. Complete blood count, differential count และ platelet count, peripheral blood smear
2. Serum blood urea nitrogen/creatinine, electrolytes
3. Liver function test (AST, ALT, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct bilirubin)
4. Serum ferritin
5. Bone marrow aspiration/biopsy, iron stain
6. Bone marrow cytogenetic study
7. Hepatitis B (HBs Ag, AntiHBsAb), AntiHCV
8. Serum erythropoietin level (optional)
9. PNH study (optional)
10. HLA-DR-15 (optional)

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยง และการพยากรณ์โรค (Prognostic stratification)

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยง (risk-based stratification systems) อาศัย International Prognostic Scoring System (IPSS) ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 โดยประเมินให้คะแนนแต่ละตัวแปรตามลักษณะที่ผู้ป่วยเป็น จากนั้นจึงแบ่งระดับความเสี่ยง ตามผลรวมของคะแนน (score) ที่ได้ตามตารางที่ 2 เป็น low risk ได้แก่ กลุ่ม IPSS-R very low, low, Intermediate และ high risk ได้แก่ IPSS high และ very high ซึ่งแต่ละกลุ่มจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด acute leukemia แตกต่างกับตาม ตารางที่ 3

ตารางที่ 1 IPSS-R Prognostic Score Values

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Intermediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	≤2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin	≥10		8-<10	<8			
Platelets	≥100	50-<100	<50				
ANC	≥0.8	<0.8					

ตารางที่ 2 การแบ่งความเสี่ยงตามผลรวมของคะแนน IPSS-R

RISK GROUP	RISK SCORE
Very Low	≤1.5
Low	>1.5-3
Intermediate	>3-4.5
High	>4.5-6
Very High	>6

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง IPSS-R score และระยะเวลาการอยู่รอด อัตราเสี่ยงต่อการเป็น acute leukemia ในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษา

IPSS-R Risk category	Risk score	Median survival (y)	25% AML progression (y)
Very Low	≤1.5	8.8	Not reached
Low	>0.5-<3.0	5.3	10.8
Intermediate	>3.0- ≤4.5	3	3.2
High	≥ 4.5- ≤6.0	1.6	1.4
Very High	> 6.0	0.8	0.7

แนวทางการรักษาผู้ป่วย Myelodysplastic Syndrome

การรักษาผู้ป่วย MDS ประกอบไปด้วย การรักษาประคับประคอง (supportive care) และการรักษาการจำเพาะตามภาวะความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะเกิด acute myeloid leukemia โดยแบ่งเป็น

1. กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (Low risk group) ได้แก่ผู้ป่วยในกลุ่ม IPSS-R very low, low, Intermediate การรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่มีวัตถุประสงค์แก้ไขปัญหา cytopenia โดยเฉพาะภาวะโลหิตจาง
2. กลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk group) ได้แก่ กลุ่ม IPSS high และ very high การรักษาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงมีวัตถุประสงค์ชะลอการเกิด acute leukemia โดยคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยภาวะโรคร่วมและคุณภาพชีวิตร่วมด้วย

การรักษาประคับประคอง

การรักษาประคับประคองประกอบด้วย

1. การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด โดยพิจารณาตามความรุนแรงของภาวะโลหิตจางและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
2. Cytokine support ได้แก่ erythropoietin* และ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ซึ่งจะมีรายละเอียดในหัวข้อถัดไป

แนวทางการรักษาผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำ

การรักษาผู้ป่วย MDS ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ มีจุดประสงค์รักษาภาวะเม็ดเลือดต่ำ (cytopenia) เป็นหลัก โดยเฉพาะร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะมีปัญหาโลหิตจาง การรักษาส่วนใหญ่จะเป็นการให้เลือดการรักษาประคับประคอง

สำหรับการรักษาอื่นๆ ได้แก่

1. Erythropoietic-stimulating agent: erythropoietin*, darbepoetin alpha* (recombinant), หรือ erythropoietin* ร่วมกับ G-CSF
2. Immunosuppressive therapy ด้วย antithymocyte globulin ร่วมกับ cyclosporine
3. Immunomodulating agent เช่น lenalidomide*
4. Hypomethylating agent ได้แก่ azacytidine*, decitabine*
5. Allogeneic stem cell transplantation (SCT)

การรักษาผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำด้วย erythropoietin

ผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำและระดับ serum erythropoietin น้อยกว่า 500 mU/ml อัตราการตอบสนองต่อ recombinant human erythropoietin* (EPO) ร้อยละ 40-60 พบว่าการให้ EPO ได้ผลในการรักษาภาวะโลหิตจางดีกว่า placebo (level of evidence 1, grade of recommendation A)

ข้อพิจารณาในการใช้ยา erythropoietin รักษาผู้ป่วย MDS

ปัจจัยพิจารณาตอบสนองต่อการให้ erythropoietin ขึ้นกับระดับ serum erythropoietin และภาวะต้องรับเลือดประจำ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 4 Predictive score การตอบสนองต่อการให้ erythropoietin ในผู้ป่วย MDS

		score
Serum erythropoietin	< 100 mU/ml	+2
	> 500 mU/ml	+1
	100-500 mU/ml	-3
ภาวะต้องรับเลือดประจำ	<2 unit/เดือน	+2
	>2 unit/เดือน	-2

เมื่อนำคะแนนรวมกัน (Total score) จะมีโอกาสตอบสนองต่อการให้ erythropoietin ดังนี้

Total score > +1 โอกาสตอบสนองร้อยละ 74

Total score -1 ถึง +1 โอกาสตอบสนองร้อยละ 23

Total score <-1 โอกาสตอบสนองน้อยเพียงร้อยละ 7

ข้อแนะนำในการใช้ยา erythropoietin ในผู้ป่วย MDS

1. เริ่มใช้ยา erythropoietin alpha* หรือ erythropoietin beta* ในขนาด 10,000 units สัปดาห์ละ 3 ครั้ง หรือ erythropoietin* 30,000-60,000 ยูนิต ต่อสัปดาห์ หรือ darbepoetin alpha* (recombinant) 120 mcg/ต่อสัปดาห์ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ติดตามผลการตอบสนองใน 8 สัปดาห์ ถ้าตอบสนองน้อยให้เพิ่มยา G-CSF ขนาด 1-2 mcg/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ถ้าใช้ทั้ง erythropoietin และ G-CSF เป็นเวลา 8 สัปดาห์แล้ว ไม่ได้ผลให้หยุดยา (level of evidence I, grade of recommendation A)

2. ผู้ป่วยที่มี MDS with ringed sideroblasts >15% (MDS-RS) จะตอบสนองต่อการให้ erythropoietin ร่วมกับ G-CSF ดีกว่า erythropoietin อย่างเดียว จึงควรเริ่มด้วยยาทั้ง 2 ตัว โดยใช้ scoring system (level of evidence II, grade of recommendation B)

กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ erythropoietin ให้ปรับลดขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อคงระดับความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงที่ผู้ป่วยไม่มีอาการจากภาวะโลหิตจาง กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ erythropoietin พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับกลุ่มที่มีระดับ erythropoietin สูง

แนวทางการรักษาผู้ป่วย MDS ที่มีปัญหาโลหิตจางและระดับ serum erythropoietin มากกว่า 500 mU/ml

ผู้ป่วย MDS ที่มีปัญหาโลหิตจางและระดับ serum erythropoietin มากกว่า 500 mU/ml จะมีวิธีการรักษาอื่น ๆ คือ

1. Immunosuppressive therapy ในผู้ป่วย hypoplastic MDS อายุน้อยกว่า 60 ปี ความเสี่ยงต่ำ (IPSS low หรือ Int-1) มี PNH clone หรือ HLA-DR 15 ร่วมด้วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะพิจารณาการรักษาด้วย antithymoglobulin และ cyclosporine (level of evidence II, grade of recommendation B)

ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดต่ำและมีการติดเชื้อม่อย ๆ ควรพิจารณาให้ G-CSF ขนาด 1-2 mcg/kg/day เป็นครั้งคราว

2. Hypomethylating agent (azacytidine, decitabine) สำหรับการรักษาผู้ป่วย low risk MDS ด้วย hypomethylating agent (azacytidine*, decitabine*) ยังมีข้อมูลจำกัดและแนะนำให้ใช้ใน clinical trial ในกรณีที่มีอาการ cytopenia มากขึ้นหรือเริ่มเปลี่ยนเป็น acute leukemia จึงจะพิจารณารักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก (level of evidence II, grade of recommendation B)

แนวทางการรักษาผู้ป่วย MDS ที่มี 5q- syndrome และ ปัญหาโลหิตจาง

พิจารณาใช้ยา lenalidomide* ขนาด 10 mg/kg/day (level of evidence I, grade of recommendation A)

แนวทางการให้การรักษาผู้ป่วย MDS ความเสี่ยงสูง High risk MDS

การรักษาสำหรับผู้ป่วย MDS ความเสี่ยงสูง จะขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วยและแพทย์เป็นหลัก โดยปัจจัยทางคลินิกซึ่งจะมีผลสำหรับการตัดสินใจ ได้แก่ อายุของผู้ป่วย performance status สภาวะโรคร่วม สภาวะทางด้านจิตใจและสังคมของผู้ป่วย ความพึงพอใจของผู้ป่วย และ ความพร้อมในการรักษา

1. ยาในกลุ่ม hypomethylating agent
2. Allogeneic SCT

แนวทางการให้การรักษา high risk MDS ด้วยยาในกลุ่ม hypomethylating agent

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง DNA methyltransferase (DMTI) โดยจะถือว่า จัดอยู่ในกลุ่ม low-intensity chemotherapy ข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 3 พบว่า 5-azacytidine* (AzaC) และ decitabine* (5-aza-2'-deoxycytidine) สามารถลดอัตราการเกิด acute leukemia และเพิ่ม survival ได้ในผู้ป่วยส่วนหนึ่ง ผู้ป่วยที่ได้รับ azacytidine พบ hematological response 60% (complete response 7%, partial response 16% และ improved 37%) เมื่อเทียบกับ overall response 5% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาประคับประคอง นอกจากนี้ยังพบว่า และกลุ่มที่ไม่ได้ยา azacytidine* จะมีอัตราการเกิด acute leukemia และอัตราการเสียชีวิตมากกว่า basic supportive care

กลุ่มที่ได้ยา Decitabine* มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 49 ในผู้ป่วย high-risk IPSS score ผลการศึกษาของ decitabine เทียบกับ 5-azacytidine* ให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกัน

แนวทางการใช้ยา hypomethylating agent ในการรักษาผู้ป่วย MDS

ข้อบ่งชี้ : high risk ได้แก่ IPSS-R score high และ very high

1. Azacytidine* ใช้ในขนาด 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังติดต่อกัน 7 วัน และให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ จากการศึกษา (AZA-001) เปรียบเทียบพบว่ากลุ่มที่ได้ยา azacytidine* มีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย (median overall survival) 21.1 เดือน เทียบกับ 11.5 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (level of evidence I, grade of recommendation A) ส่วนใหญ่จะเริ่มเห็นผลการรักษาหลัง cycle ที่ 2 แต่โดยเฉลี่ย จะเห็นผลดีที่สุดที่สุดใน cycle ที่ 4 และเกือบร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ตอบสนอง จะเห็นผลภายใน cycle ที่ 6 กรณีที่ให้ยา 6 cycle แล้วไม่ได้ผลจึงจะตัดสินว่าผู้ป่วยไม่ได้ผลจากยา azacytidine

สำหรับ prognostic factor ของการตอบสนองต่อ azacytidine* พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองไม่ได้ได้แก่ กลุ่มที่เคยได้ low-dose ara-c, ไช้กระดูกมี blast > 15%, abnormal karyotype, performance status 2, intermediate และ poor-risk cytogenetic มี circulating blasts มากและผู้ป่วยที่ต้องรับเลือดมากกว่า 4 ถุง ใน 8 สัปดาห์

2. Decitabine

ขนาดยาที่ใช้ส่วนใหญ่คือ 20 mg/m² ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง วันละครั้งจนครบ 5 วัน และให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ ในการศึกษาการใช้ decitabine* (ADOPT Trial) พบว่ามี complete remission (CR) ร้อยละ 17 และมีการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 51 และผู้ป่วยในการศึกษา มีอัตราการรอดชีวิต ที่ 19.4 เดือน (level of evidence I, grade of recommendation A)

Decitabine* ใช้ในขนาด 20 mg/m² ฉีดทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 5 วันและให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ ควรพิจารณาให้ยาก่อนปลูกถ่ายไขกระดูก กรณีที่ให้ยาไป 4 cycle แล้วไม่ตอบสนอง จึงจะประเมินว่าการใช้ยา ไม่ได้ผล

จากข้อมูลที่มีอยู่พบว่า response rate ของ Azacytidine และ Decitabine มีความใกล้เคียงกัน และในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง azacytidine* และ decitabine* โดยตรง

ระยะเวลาการให้ยา hypomethylating agent แนะนำให้ยาไปตลอด ถ้ายังไม่มีผลข้างเคียงและยังตอบสนองต่อยาอยู่

แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยความเสี่ยงสูงด้วยวิธีเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก

ควรพิจารณา allogeneic stem cell transplantation (SCT) หากมี HLA matched donor สำหรับผู้ป่วยที่อายุมากหรือผู้ที่มีสถานะของโรครุนแรง แนะนำให้ใช้ non-myeloablative หรือ reduce intensity conditioning (บางรายอาจต้อง intensive chemotherapy หรือ hypomethylating agent (azacytidine* หรือ decitabine*) ก่อนเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก ช่วยลดปริมาณ blast cell ในไขกระดูกเพื่อให้มีระดับ blast ในไขกระดูกต่ำกว่า 10%-20% ถ้าไม่ได้ผลให้เข้าร่วมใน clinical trial หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง

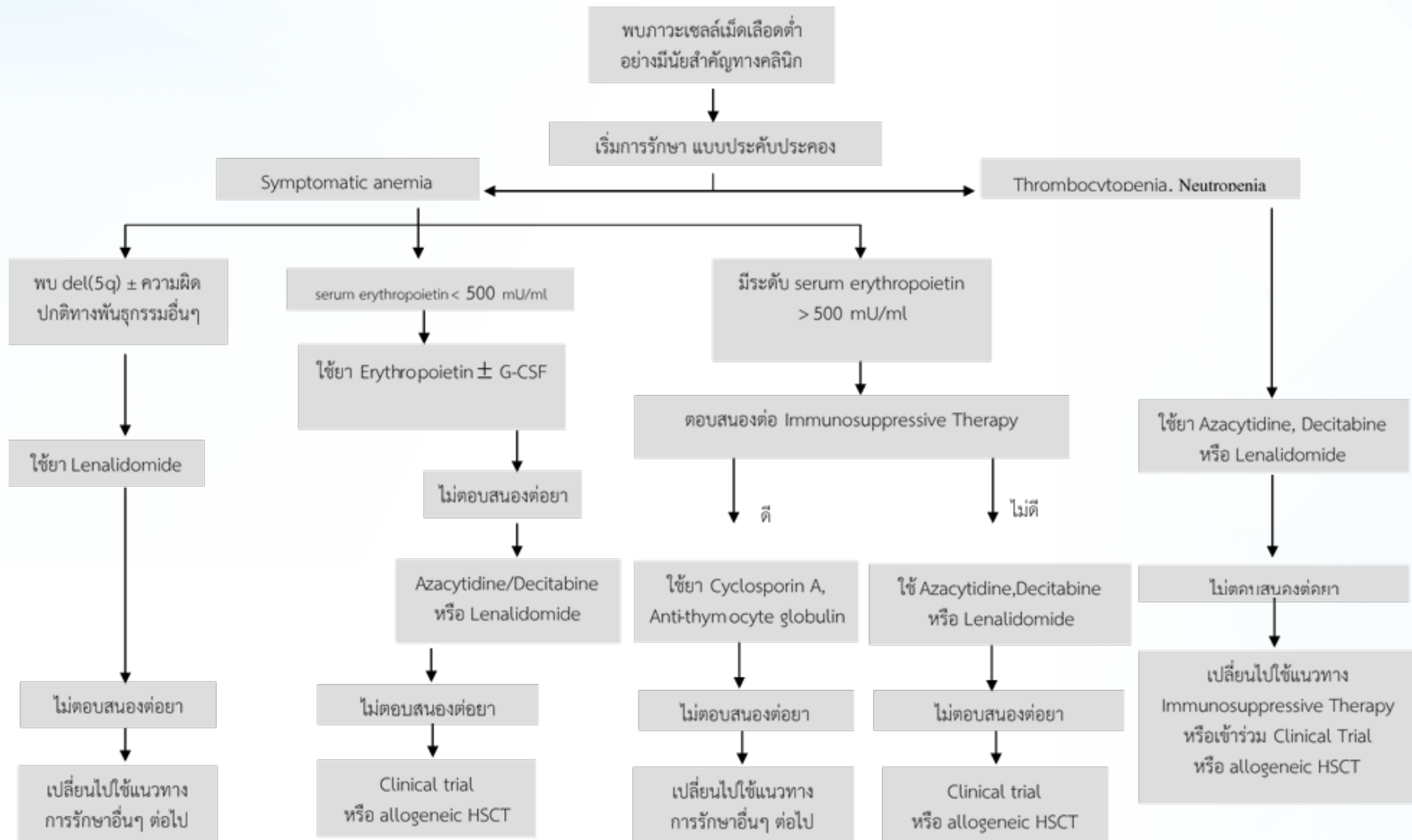
การรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก (allogeneic Hematopoietic stem cell transplantation)

ขึ้นกับอายุ performance status สภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย, ความพึงพอใจของผู้ป่วย และความพร้อมในการรักษา แนะนำให้เลือกผู้บริจาคที่เป็น allogenic-matched sibling donor เป็นอันดับแรก ทั้งการรักษาแบบมาตรฐานและแบบRIC หรืออาจจะใช้ผู้บริจาคที่เป็น matched unrelated donor (MUD) ก็ได้ อาจจะใช้ azacytidine, decitabine ในขณะที่รอผู้บริจาคที่เหมาะสมได้

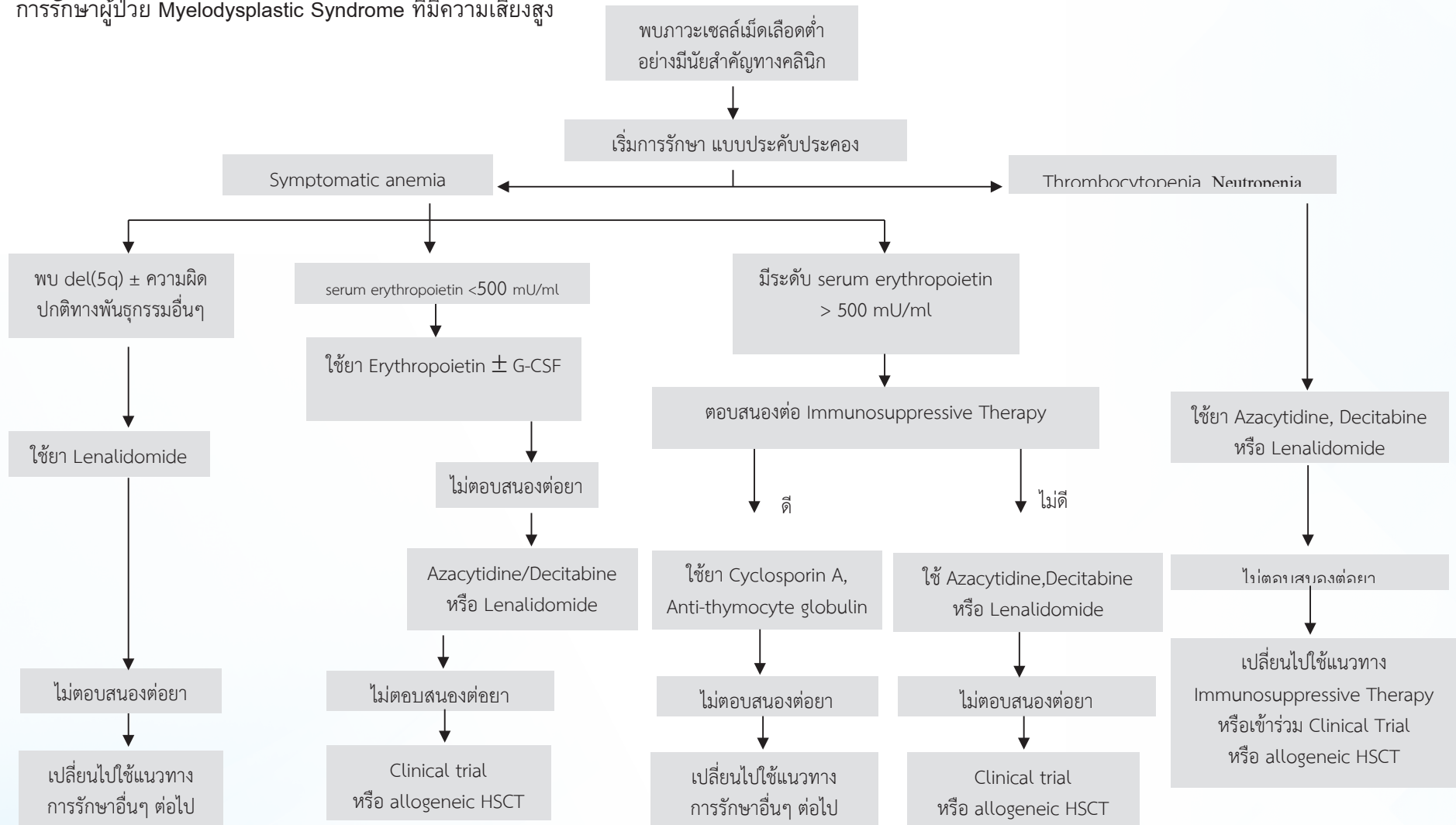
พิจารณาการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ดังนี้

1. อายุน้อยกว่า 60 ปี และอยู่ในกลุ่ม IPSS Int-2 และ high risk ซึ่งจะได้ผลจากการทำ allogeneic SCT มากที่สุด
2. IPSS Int-1 risk ควรได้รับการรักษาด้วย SCT โดยเฉพาะถ้ามีปัญหา neutropenia, thrombocytopenia
3. ผู้ป่วย IPSS Low risk ควรพิจารณา SCT เมื่อมีอาการของโรครุนแรงขึ้น เช่น cytopenia หรือมีการเปลี่ยนแปลงเป็น acute leukemia

แนวทางการรักษาโรคไขกระดูกเสื่อม (Myelodysplastic Syndrome : MDS) สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ



การรักษาผู้ป่วย Myelodysplastic Syndrome ที่มีความเสี่ยงสูง



Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วย MDS

ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วย MDS

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose mg/m ² /d	Days	Cycles	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
Erythropoietin alpha/beta	-3 times a week -weekly	erythropoietin	-10,000 units 3 times/wk - 30,000-60,000 U/wk	-	ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์	-	-
Darbepoetin alpha	weekly	Darbepoetin*	120 mcg/wk	-	ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์		
G-CSF	1-2/wk	Filgrastim	1-2 mcg/kg 1-2/wk	-	ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์		
Lenalidomide*	4 weeks	Lenalidomide*	10 mg/day, D1-21	-	21	ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์	
Azacitidine*	4 weeks	Azacitidine*	75 mg/m ² SC D1-7	75	7	ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์	
Decitabine*	4 weeks	Decitabine*	20 mg/m ² SC D1-5	20	5	ขึ้นกับดุลพินิจ ของแพทย์	

*ยา ยังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ/หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแล้วแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

บทที่

19

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (Bone sarcoma) ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

โรคมะเร็งกระดูกชนิดปฐมภูมิ (primary bone sarcoma) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อย มีอาการแสดงที่หลากหลาย และสามารถหายขาดได้ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม ในผู้ใหญ่ มะเร็งกระดูกที่พบบ่อย คือ chondrosarcoma 40%, osteosarcoma 28%, chordoma 10%, Ewing sarcoma 8% และ undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) 4% ตามลำดับ

การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (multiagent chemotherapy regimens) ในการรักษาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant treatment) และการรักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant treatment) ทำให้การพยากรณ์โรคของ osteosarcoma และ Ewing sarcoma ดีขึ้นอย่างชัดเจน

การรักษาด้วยสหสาขาวิชาชีพ (multimodality treatment) ในปัจจุบันทำให้ 3 ใน 4 ของผู้ป่วย osteosarcoma สามารถรักษาให้หายขาด และ 90-95% ของผู้ป่วย osteosarcoma สามารถผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb sparing) แทนตัดอวัยวะออก (amputation), อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย localized Ewing sarcoma ดีขึ้นถึง 70% ด้วยวิธีการรักษาในปัจจุบัน นอกจากนั้นในผู้ป่วยในระยะแพร่กระจายบางรายก็ยังสามารถรักษาให้หายขาดได้

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma และ เพิ่มแนวทางการรักษาของ Ewing sarcoma เพื่อให้ครอบคลุมมะเร็งกระดูกมากขึ้น ทั้งนี้ได้กำหนด protocol เพื่อประกอบการเบิกจ่ายชดเชยที่ผ่านการพิจารณาด้วยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

นักวิชาชีพที่ให้การดูแลและรักษา

มะเร็งกระดูก และมะเร็งกระดูกที่แพร่กระจาย ควรได้รับการประเมินจากนักวิชาชีพสาขาต่าง ๆ และรักษาร่วมกัน (multidisciplinary team) นักวิชาชีพกลุ่มหลักควรประกอบไปด้วย

1. ศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal oncologist)
2. พยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (musculoskeletal pathologist)
3. อายุรแพทย์/กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็ง (medical/pediatric oncologist)
4. แพทย์รังสีรักษาผู้เชี่ยวชาญเรื่องมะเร็ง (radiation oncologist)
5. รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist)

การตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งกระดูก

1. ซักประวัติและตรวจร่างกาย
2. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ตำแหน่งรอยโรค
3. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรค
4. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ปอด และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ปอด
5. การตรวจ bone scan
6. กรณีที่สงสัยมีการแพร่กระจาย (metastasis) ควรพิจารณาตรวจยืนยันด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)
7. ระดับ LDH ในซีรัม
8. ระดับ ALP ในซีรัม
9. พิจารณาให้คำปรึกษาเรื่องภาวะเจริญพันธุ์
10. พิจารณาให้คำปรึกษาทางด้านพันธุกรรม (genetic counseling and testing) ในรายที่มีประวัติครอบครัว หรือมีข้อสงสัยอื่น ๆ จากข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยรายนั้น

การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy) การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy) มีความสำคัญมาก ซึ่งควรทำในโรงพยาบาลหรือสถาบันที่จะทำการรักษาผู้ป่วย โดยตำแหน่งของการตัดชิ้นเนื้อตรวจควรสัมพันธ์กับแนวที่จะทำการผ่าตัด ควรทำหลังจากที่ได้ผลการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรคเรียบร้อยแล้ว และการปรึกษาร่วมกันระหว่างศัลยแพทย์ (musculoskeletal oncologist), รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist) และพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (musculoskeletal pathologist) เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการให้การวินิจฉัยโรค การตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยมี 2 วิธี ดังนี้

1. ใช้เข็มขนาดใหญ่ตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy)
2. ผ่าตัดตัดชิ้นเนื้อ (incisional หรือ open biopsy)

I. แนวทางการรักษามะเร็งกระดูก osteosarcoma และ bone sarcoma ชนิดที่ไม่ใช่ Ewing sarcoma

Osteosarcoma เป็นมะเร็งกระดูกปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดในเด็กและวัยรุ่น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ 20 ปี ในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี osteosarcoma มักเกิดตามหลังและเกี่ยวข้องกับ Paget disease of bone

Osteosarcoma แบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น 3 กลุ่ม คือ intramedullary, surface และ extraskeletal

High-grade intramedullary osteosarcoma (classic or conventional forms) พบได้ 80% เป็น spindle cell tumor ที่สร้าง osteoid ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ metaphyseal area ของ proximal tibia หรือ distal femur ในขณะที่ parosteal osteosarcoma เป็น low-grade lesion พบได้ประมาณ 5% ของ osteosarcoma พบการแพร่กระจายได้ช้ากว่า conventional form 24-43% ของ low-grade parosteal มี transformation เป็น high-grade sarcoma สำหรับ periosteal osteosarcoma เป็น intermediate-grade lesions ส่วน high-grade surface osteosarcoma พบได้น้อย ประมาณ 10% ของ juxtacortical osteosarcoma

สำหรับ high-grade spindle cell sarcoma of bone ชนิดอื่น ๆ พบได้น้อยมาก ได้แก่ undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone, dedifferentiated chondrosarcoma เป็นต้น มีแนวทางการดูแลรักษาใกล้เคียงกับมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma

อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือ ปวด บวม ตำแหน่งที่พบการแพร่กระจายได้บ่อยที่สุด คือ ปอด โดยแพร่กระจายไปทางกระแสเลือด

การพยากรณ์โรคของ osteosarcoma ขึ้นกับตำแหน่งก้อน, ขนาด, อายุของผู้ป่วย, การตอบสนองต่อเคมีบำบัด, การแพร่กระจาย, วิธีการผ่าตัด รวมถึงการผ่าตัดได้ free margin หรือไม่

การรักษาทางด้านศัลยกรรมกระดูก

การผ่าตัด มีจุดประสงค์เพื่อตัดมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อข้างเคียงออกแบบ wide resection เพื่อให้ได้ negative surgical margin แบ่งได้เป็น

1. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

เป็นวิธีหลักในการผ่าตัดรักษา ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนไม่ใหญ่จนเกินไป และ

- สามารถทำการผ่าตัดแบบ wide margin resection ได้ และ
- มีเหตุผลที่ทำให้คาดว่า การผ่าตัดแบบเก็บรยางค์จะทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้งานอวัยวะนั้น ๆ ได้ดี

2. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบตัดอวัยวะออก (amputation)

- พิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery) ได้

การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery) คือผ่าตัดเพื่อตัดกระดูกและข้อและข้อส่วนที่เป็นมะเร็งรวมถึงเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบ ๆ เช่น เยื่อหุ้มกระดูก กล้ามเนื้อ เส้นเอ็น หลอดเลือด หรือ ใกล้เคียงบริเวณที่เป็นมะเร็งออกแบบ wide resection เพื่อให้ได้ negative surgical margin และทดแทนกระดูกและข้อบริเวณนั้นด้วยกระดูกและข้อโลหะเทียม (endoprosthesis)

ในกรณีที่ก้อนมะเร็งทำลายกระดูก แต่ไม่ได้ทำลายข้อ สามารถเก็บรักษาข้อไว้ได้ การผ่าตัดจะตัดเฉพาะกระดูก และทดแทนด้วยกระดูกโลหะเทียม (intercalary endoprosthesis) ยกเว้นในบางกรณีซึ่งการใช้วัสดุอื่นอาจได้ผลการใช้งานที่ดีกว่า ควรเลือกใช้วัสดุนั้น ๆ ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ เช่น กระดูกบริจาค (allograft) กระดูกส่วนอื่นของผู้ป่วยเอง (autograft) กระดูกที่เป็นมะเร็งที่ตัดออกมาผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อมะเร็งด้วยกระบวนการต่าง ๆ (recycling autograft) เช่น ความร้อน (pasteurization) ความเย็น (liquid nitrogen) การฉายรังสี (radiation) และอื่น ๆ วัสดุผสมผสาน เช่น allograft-prosthetic composite หรือ autograft-prosthetic composite การยืดกระดูก (limb lengthening) หรือวิธีอื่น ๆ

ในกรณีที่ใช้วัสดุผสมผสาน เช่น allograft-prosthetic composite หรือ recycling autograft-prosthetic composite ควรเลือกใช้ prosthesis ให้เหมาะสมกับข้อที่ผ่าตัด เช่น ข้อเข่า ควรใช้ rotating hinge knee prosthesis, ข้อไหล่ ควรเลือก reverse shoulder prosthesis หรือ hemiarthroplasty, ข้อสะโพก ควรเลือก hemiarthroplasty หรือ total hip prosthesis, ข้อศอก ควรใช้ hinge type elbow prosthesis เป็นต้น

จากการศึกษา เป็นที่ยอมรับว่าการผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery) โดยที่ได้ negative surgical margin ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก osteosarcoma ชนิด high grade ที่ยังไม่มีการกระจาย จะได้ผลดีกว่าการผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบตัดอวัยวะออก (amputation) ในแง่ของการใช้งาน (functional outcome) โดยที่ได้อัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกัน

การรักษามะเร็งกระดูกตามระดับความรุนแรง (grade) จากผลชิ้นเนื้อ

1. มะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (low grade) ประกอบด้วยมะเร็งกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้

- 1.1 ชนิดในโพรงกระดูก (low-grade central osteosarcoma)
- 1.2 ชนิดพื้นผิว (low-grade surface osteosarcoma) ได้แก่ low-grade parosteal และ low-grade periosteal osteosarcoma
- 1.3 Low-grade non-osteogenic bone tumor ได้แก่ chordoma, conventional chondrosarcoma และ low-grade bone tumor ชนิดอื่น ๆ

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

ทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออกโดยให้ทำเป็น wide resection ให้ได้ negative surgical margin กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมหลังด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (low-grade) (คำแนะนำระดับ 2A)

การรักษาด้วยรังสี

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (low-grade) แต่อาจพิจารณาฉายรังสีได้ ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ไม่สามารถผ่าตัดได้ (คำแนะนำระดับ 2B)
2. ผ่าตัดออกไม่หมด และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้ (คำแนะนำระดับ 2B)

2. มะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก (intermediate หรือ high grade)

ประกอบด้วยมะเร็งกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้

- 2.1 High-grade intramedullary osteosarcoma
- 2.2 Intermediate to high-grade surface osteosarcoma ได้แก่ high-grade surface osteosarcoma และ intermediate-grade periosteal osteosarcoma
- 2.3 Undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone
- 2.4 Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone

2A. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด High-grade intramedullary osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma ที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค (localized disease)

การรักษาทางศัลยกรรม

การรักษาทางศัลยกรรมสำหรับ intermediate หรือ high-grade sarcoma of bone ทุกกลุ่มนั้นมีแนวทางเดียวกัน คือทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออก โดยให้ทำเป็น wide resection ให้ได้ negative surgical margin กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดพบว่ามีส่วนของมะเร็งกระดูกเหลืออยู่ในผู้ป่วย (positive margin) ให้พิจารณาทางเลือกในการรักษาเฉพาะที่เพิ่มเติม ดังต่อไปนี้

1. Re-excision ให้ได้ negative margin
2. Amputation
3. Radiation

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด
 - คำแนะนำระดับ 1 สำหรับ high-grade intramedullary osteosarcoma
 - คำแนะนำระดับ 2A สำหรับ intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma)
- ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยทุกรายทั้งผู้ป่วยที่เคยได้รับหรือไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy)

ข้อบ่งชี้

1. มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเป็น high-grade osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma
2. มีแผนที่จะทำการผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย ECOG 0-2

สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำ ได้แก่

1. Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin

สูตรยาที่ใช้ คือ Doxorubicin (DOX) 60-75 mg/m² และ Cisplatin (CDDP) 75-100 mg/m², ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ก่อนผ่าตัด 3-4 cycles ให้รวมทั้งหมดทั้งก่อนและหลังผ่าตัดไม่เกิน 6 cycles โดยพิจารณาการให้ร่วมกับ Filgrastim 300 mcg/d หรือ 480 mcg/d ในกรณีน้ำหนักตัวเกิน 70 kg เป็นเวลา 5-10 วัน

2. Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX: ประกอบไปด้วยยา Cisplatin, Doxorubicin และ high dose Methotrexate ซึ่งดัดแปลงมาจาก AOST0331 และ SSG-XIV protocol โดยจากการศึกษา single-arm study พบว่ามี pathological good responder rate ที่สูงถึง 70% โดยจะพิจารณาใช้ยาสูตรยานี้ในกรณีดังต่อไปนี้

2.1 อยู่ในโรงพยาบาลที่มี real-time Methotrexate level monitoring

2.2 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 30 ปี และมีค่า Creatinine clearance ไม่น้อยกว่า 60 ml/min

2.3 ECOG 0-1 ระยะเวลาในการให้ยาก่อนผ่าตัด 12-16 สัปดาห์ ควรมีการประเมินการตอบสนองของรอยโรคด้วย CT scan หรือ MRI หลังการผ่าตัดให้พิจารณาให้ยาต่อจนครบ 30 สัปดาห์ดังตารางที่ 1 โดยรวมทั้งหมดทั้งก่อนและหลังผ่าตัดให้ Cisplatin ไม่เกิน 4 cycles, Doxorubicin ไม่เกิน 6 cycles และ MTX ไม่เกิน 12 ครั้ง โดยพิจารณาการให้ Filgrastim ร่วมด้วยตามข้อ 1

ตารางที่ 1 Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX

Cycle	1			2			3			4			5			6			7		
Week	1	4	5	6	9	10	11	14	15	16	19	20	21	24	25	26	29	30	31		
Induction	A P	M	M	A P	M	M	A P	M	M	A P	M	M	A* P	M	M	A* P	M	M			
Evaluation	CT or MRI primary tumor																				
Surgery	Sx [#]																				

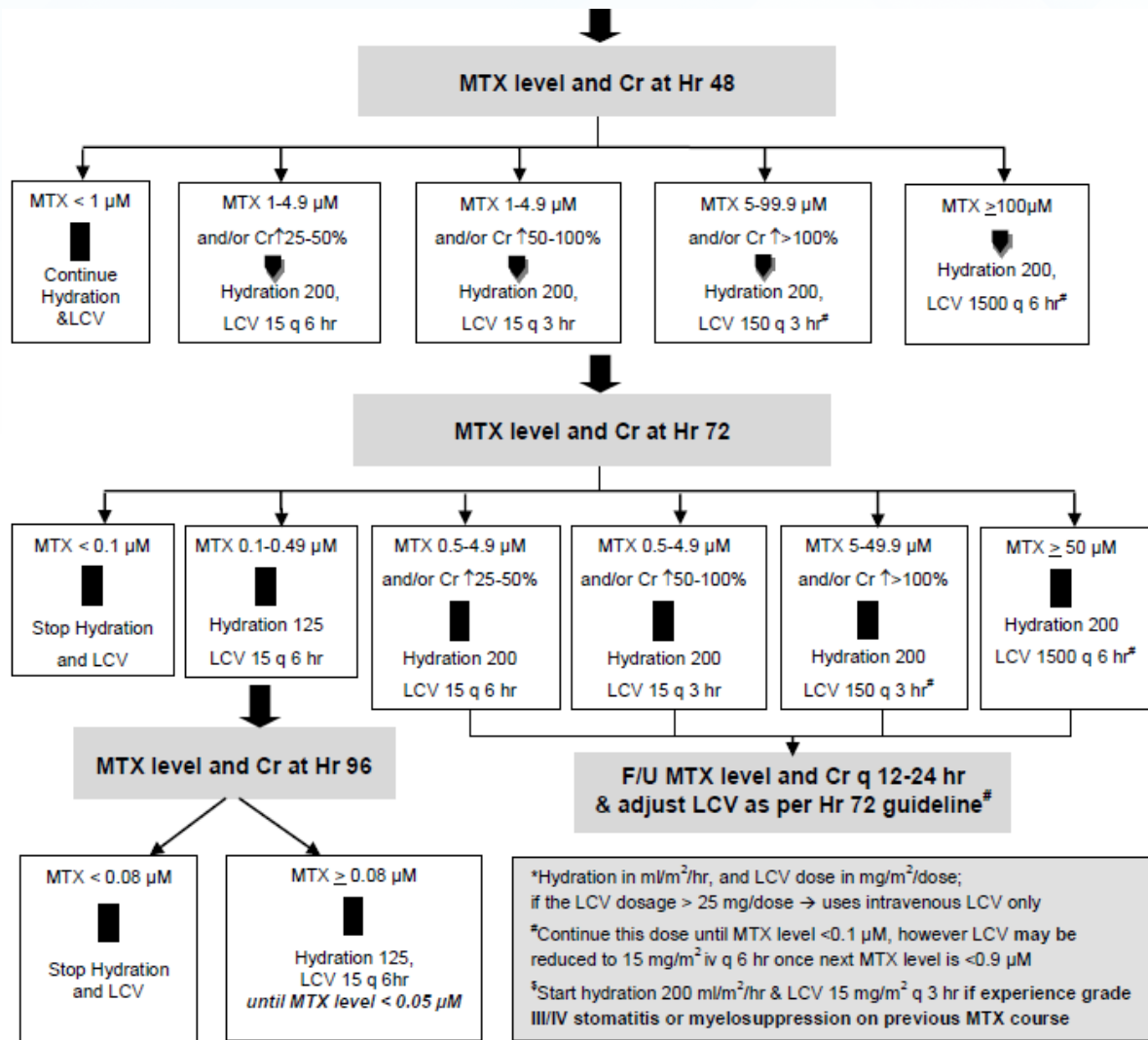
Drug	Dose	Route
A: Doxorubicin	37.5 mg/m ² /day	IV x 2 days (IV slowly push)
P: Cisplatin	50-60 mg/m ² /day	IV over 6 hours x 2 days
M: HD MTX	8-12 gm/m ² /day	IV over 4 hours (max 20 gm)
Leucovorin	15 mg/m ² /dose	IV q 6 h, starting at hr 24 of MTX infusion (at least 8 doses)

*omit Doxorubicin if ejection fraction < 60%

**G-CSF 300 mcg/day or 480 mcg/day if BW > 70 kg will be given after completion of every AP or A chemotherapy, for the total duration of 7-14 days or until post nadir ANC >1,000 /L for 2 consecutive days #Timing of surgery may be flexible depend on availability of prosthesis

[#] Adjust dose Leucovorin until MTX level < 0.1 µM

ข้อแนะนำในการติดตามระดับยา MTX



การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (adjuvant therapy)

ให้พิจารณาการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant therapy) ดังนี้

- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดดี (good response) โดยมี tumor necrosis ≥ 90% ให้เคมีบำบัดหลังการผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเดิมที่ได้รับก่อนการผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 1)
- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดไม่ดี (poor response) โดยมี tumor necrosis < 90%
 - o พิจารณาสูตรเคมีบำบัดสูตรเดิมกับเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A)
 - o ไม่แนะนำให้เปลี่ยนสูตรเคมีบำบัดหลังผ่าตัดเนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ายาสูตรมาตรฐานสูตรอื่นใดได้ผลดีกว่าสูตรเดิม (การเปลี่ยนเคมีบำบัดหลังผ่าตัดเป็นคำแนะนำระดับ 3)

ข้อบ่งชี้

1. ผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดเป็น high-grade osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma
2. ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกหมด (R0 resection) หรือเหลือรอยโรคที่ขอบก้อนมะเร็งจากผลพยาธิวิทยา (R1 resection) หรือผ่าตัดออกได้ไม่หมด (R2 resection)
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย ECOG 0-2
4. ให้ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy) ซึ่งเป็นการรักษาต่อเนื่อง หรือ ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดมาก่อนโดยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ให้พิจารณาให้หลังผ่าตัดได้เช่นกัน

สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำหลังผ่าตัด ได้แก่

1. Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin

สูตรยาที่ใช้คือ Doxorubicin (DOX) 60-75 mg/m² และ Cisplatin (CDDP) 75-100 mg/m², ทุก 3 สัปดาห์ โดยกรณีเคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดให้นับรวมกับยาเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนผ่าตัดไม่เกิน 6 cycles กรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ให้ Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin 6 cycles (คำแนะนำระดับ 2B) โดยพิจารณาการให้ Filgrastim เป็นเวลา 5-10 วัน หลังการให้ยา

2. Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX:

ประกอบไปด้วยยา Cisplatin, Doxorubicin และ high-dose Methotrexate ซึ่งดัดแปลงมาจาก AOST0331 และ SSG-XIV protocol โดยมีระยะเวลาในการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งหมดรวมทั้งก่อนและหลังผ่าตัดเป็นระยะเวลาประมาณ 30 สัปดาห์ดังตารางที่ 1 โดยที่จะให้ Cisplatin ไม่เกิน 4 cycles, Doxorubicin ไม่เกิน 6 cycles และ MTX ไม่เกิน 12 ครั้ง โดยพิจารณาการให้ Filgrastim ร่วมด้วย ไม่แนะนำให้ใช้สูตร ThaiPOG ในกรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดด้วยสูตร ThaiPOG มาก่อน

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2B. การรักษา มะเร็งกระดูกชนิด Undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone และ Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone ที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค (localized disease)

อาจพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดขึ้นกับดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วย

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดพบว่ามีส่วนของมะเร็งกระดูกเหลืออยู่ในผู้ป่วย (positive margin) ให้พิจารณาทางเลือกในการรักษาเพิ่มเติม ดังต่อไปนี้

1. Re-excision ให้ได้ negative margin

2. Amputation
3. Radiation

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- กรณีที่ยาเคมีบำบัดอาจช่วยให้การผ่าตัดประสบความสำเร็จมากขึ้น หรือมีโอกาสผ่าตัดแบบ limb-sparing surgery ได้ อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) (คำแนะนำระดับ 2B) กรณีไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด แนะนำให้พิจารณาผ่าตัดโดยไม่ต้องรอให้ครบ 6 cycles

สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำคือ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 cycles โดยพิจารณาการให้ Filgrastim เป็นเวลา 5-10 วัน หลังการให้ยา

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2C. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high-grade sarcoma of bone ที่มีการแพร่กระจายของโรค (metastatic disease) ในการวินิจฉัยครั้งแรก ที่มีแนวโน้มนำผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด (resectable metastasis)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

ในกรณีนี้ ให้พิจารณาให้การรักษาเหมือนกรณีที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค

- กรณีผลพยาธิวิทยาเป็น high-grade osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma สามารถเลือกยาได้ 2 สูตร เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่มีมีการแพร่กระจายของโรค ได้แก่

1. Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV on day 1
ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)
2. Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX: ประกอบไปด้วยยา Cisplatin, Doxorubicin และ high-dose methotrexate ระยะเวลาในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งหมดรวมหลังผ่าตัดกับที่ได้รับก่อนผ่าตัดประมาณ 30 สัปดาห์ดังตารางที่ 1 โดยพิจารณาการให้ Filgrastim ร่วมด้วย

- กรณีผลพยาธิวิทยาเป็นชนิด undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone และ undifferentiated/dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone พิจารณาให้ยาสูตร Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV on day 1 ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด

พิจารณาสูตรยาเดียวกับก่อนผ่าตัด รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบกรณีให้ Cisplatin ร่วมกับ Doxorubicin ในกรณีที่ให้ยาสูตร Cisplatin/Doxorubicin/MTX จำนวนครั้งของยาที่ให้รวมตลอด

การรักษาทั้งก่อนและหลังผ่าตัด มีดังนี้ Cisplatin ไม่เกิน 4 cycles, Doxorubicin ไม่เกิน 6 cycles และ MTX ไม่เกิน 12 ครั้ง

3. กรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด แนะนำให้ Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin 6 cycles คำแนะนำระดับ 2B) โดยพิจารณาการให้ filgrastim เป็นเวลา 5-10 วัน หลังการให้ยา และไม่แนะนำให้ใช้สูตร ThaiPOG ในกรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดด้วยสูตร ThaiPOG มาก่อน

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หากมีการตอบสนองต่อยาดี และสามารถผ่าตัดตำแหน่ง primary tumor และตำแหน่งที่แพร่กระจายออกได้หมด ให้ผู้รักษาพิจารณาการผ่าตัดร่วมด้วย โดยพิจารณาเทคนิคการผ่าตัด primary tumor เช่นเดียวกับการผ่าตัดผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายของโรค รวมถึงผ่าตัด ตัดจุดต่าง ๆ ที่มะเร็งกระจายออกไป ให้หมดเพื่อให้ได้ negative surgical margin ถ้าสามารถทำได้ เช่นที่ปอด (metastasectomy)

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2D. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high-grade ในการวินิจฉัยครั้งแรกที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้ (locally advanced unresectable disease) หรือมีการแพร่กระจาย (metastatic disease) แบบไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้

ในกรณีที่มีการแพร่กระจายแล้ว พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ส่วนกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้อาจพิจารณาการใช้รังสีรักษาควบคู่ไปกับเคมีบำบัด โดยลำดับการเลือกใช้วิธีดังกล่าวให้พิจารณาร่วมกันใน multidisciplinary team

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

สูตรยาที่แนะนำคือ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2E. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high grade ที่มีการกลับเป็นซ้ำ (relapse)

กรณีที่สามารถให้การผ่าตัดรอยโรคได้ ทั้งตำแหน่ง primary tumor และ metastatic lesion

- ให้พิจารณารักษาโดยการผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A)

ในผู้ป่วยที่เคยได้ยา Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin หรือ Anthracycline-based chemotherapy มาก่อน ไม่มีหลักฐานแสดงประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดสูตรอื่นเสริมหลังผ่าตัดกรณีสามารถผ่าตัดรอยโรคที่กลับเป็นซ้ำออกหมด (ทั้งตำแหน่ง primary tumor และ metastatic lesion)

กรณีผ่าตัดออกได้และยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน

- พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเสริมก่อนหรือหลังผ่าตัด ขึ้นกับการประเมินว่าจำเป็นต้องได้เคมีบำบัดก่อนเพื่อให้ผ่าตัดได้สมบูรณ์หรือไม่ สูตรยาที่แนะนำ ได้แก่ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100

mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

กรณีผ่าตัดออกไม่ได้และยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน

- พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดแบบ palliative chemotherapy สูตรยาที่แนะนำ ได้แก่ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim) ในรายที่มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถผ่าตัดออกได้ทั้งหมด

กรณีผ่าตัดออกไม่ได้และเคยได้รับยาเคมีบำบัด Anthracycline-based chemotherapy มาก่อน

- ให้พิจารณาเลือกใช้สูตร Ifosfamide + Etoposide โดยให้ Etoposide 80-100 mg/m² วันที่ 1-5 และ Ifosfamide 1.2-1.8 g/m² วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim) ในรายที่มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถผ่าตัดออกได้ทั้งหมด

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2F. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high grade ที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้ (locally advanced unresectable disease) หรือมีการแพร่กระจาย (Metastatic disease) ที่มีการเพิ่มขึ้นของโรคหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรแรก (progressive disease)

- ให้พิจารณาเลือกใช้เคมีบำบัดสูตรที่ 2 เป็น Ifosfamide + Etoposide โดยให้ Etoposide 80-100 mg/m² วันที่ 1-5 และ Ifosfamide 1.2-1.8 g/m² วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

1. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (definite RT) กรณีมะเร็งกระดูกที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable tumor)
2. การฉายรังสีหลังผ่าตัด (post-operative RT) ในกรณีมะเร็งกระดูก (primary tumor) ที่ผ่าตัดออกไม่หมด (R1, R2 resection) และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้ (re-wide excision) หรือไม่สามารถประเมินขอบเขตการผ่าตัดได้ (uncertain surgical margin)
3. การฉายรังสีขึ้นกระดูกทั้งชิ้นนอกร่างกาย (extracorporeal irradiation) ในกรณีนำกระดูกของผู้ป่วยกลับมาใช้ใหม่ (recycling autograft)
4. การรักษามะเร็งกระดูกที่แพร่กระจาย (metastasis)
 - การฉายรังสีแบบประคับประคองเพื่อบรรเทาอาการ (palliative RT)
 - การฉายรังสีศัลยกรรม (stereotactic radiotherapy) ในกรณี Oligometastasis ที่ผ่าตัดไม่ได้ (ที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 5 ตำแหน่ง ตาม ESTRO-ASTRO consensus)

เทคนิคการฉายรังสี

พิจารณาใช้เทคนิค Conventional Radiotherapy หรือ 3-D Conformal Radiotherapy หรือเทคนิคพิเศษอื่น ๆ เช่น เทคนิคแปรความเข้ม (Intensity modulated radiotherapy; IMRT), Particle beam

radiotherapy ด้วยรังสีโปรตรอน (Proton), คาร์บอนไอออน (Carbon ions) หรือ heavy ions หรือเทคนิครังสีศัลยกรรม (stereotactic radiotherapy) เพื่อสามารถให้ปริมาณรังสีสูงแก่ก้อนเนื้อออก ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้รับรังสีที่น้อย การฉายรังสีที่บริเวณเนื้องอกปฐมภูมิควรทำหลังบำบัดครบแล้ว เพื่อไม่ให้เป็นการรบกวนหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป ปริมาณรังสีที่ให้ขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็งกระดูก ดังนี้

มะเร็งกระดูกชนิด Osteosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma และ Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone

1. กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) ให้ปริมาณรังสีรวม 60-70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
2. กรณี R1, R2 resection ให้ปริมาณรังสีในบริเวณรอยผ่าตัดเดิม (operative bed) 55 Gy และเพิ่มปริมาณรังสี (boost) บริเวณ R1 resection 9-13 Gy รวมปริมาณรังสี 64-68 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้งกรณีฉายรังสีขึ้นกระดูกทั้งชิ้นนอกร่างกาย (extracorporeal irradiation) ให้ปริมาณรังสี 50-60 Gy จำนวน 1 ครั้ง (single fraction)
3. กรณีฉายรังสีบริเวณก้อนที่แพร่กระจาย (Oligometastasis) ใช้เทคนิครังสีศัลยกรรม ปริมาณรังสีสูงต่อครั้ง (high biological effective dose) จำนวน 1-5 ครั้ง

มะเร็งกระดูกชนิด Chondrosarcoma

1. กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) ให้ปริมาณรังสีรวมมากกว่า 70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
2. กรณี R1 resection ให้ปริมาณรังสีรวม 70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
3. กรณี R2 resection ให้ปริมาณรังสีรวมมากกว่า 70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
4. กรณีฉายรังสีบริเวณก้อนที่แพร่กระจาย (Oligometastasis) ให้เทคนิคศัลยกรรม ปริมาณรังสีสูงต่อครั้ง (high biological effective dose) จำนวน 1-5 ครั้ง

Protocol 1 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิด Osteosarcoma ก่อนและ/หรือหลังผ่าตัด (neo)adjuvant chemotherapy

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Cisplatin G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	2025- mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² day 1	60-75	1	6	360-420
			Cisplatin	75100- mg/m ² day 1	75-100	1	6	450-600
2	Doxorubicin, Cisplatin, Methotrexate Leucovorin** G-CSF	q 35 days	Doxorubicin	2025- mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				6075- mg/m ² day 1	60-75	1	6	
			Cisplatin	75100- mg/m ² day 1	75-100	1	4	300-400
		Day22 and 29 of cycle	Methotrexate	8,000 - 12,000 mg/m ² /day Day22 and 29 of cycle	8,000 - 12,000	Day22 and 29 of cycle	12 doses	96,000-14,4000
		24 hours After Methotrexate	Leucovorin	15 mg/m ² /dose IV q 6 hr until MTX level < 0.1 start at 24 hours after start Methotrexate	15	24 hours After Methotrexate	Total doses depend on MTX level (at least 8 doses per MTX cycle)	1,440
3	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	7-14 doses	

Protocol 2 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิด Undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone และ Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone ก่อนและ/หรือหลังผ่าตัด (neo)adjuvant chemotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Cisplatin G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² day 1	60-75	1		360-450
			Cisplatin	775-100 mg/m ² day 1	75-100	1		450-600
2	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	714- doses	

Protocol 3 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดขนานแรกในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก intermediate หรือ high-grade ในการวินิจฉัยครั้งแรกที่มี หรือไม่มีการแพร่กระจายแบบไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้ (locally advanced unresectable/metastatic disease)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Cisplatin G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² day 1	60-75	1		360-450
			Cisplatin	75-100 mg/m ² day 1	75-100	1		450-600
2	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	7-14 doses	

Protocol 4 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดขนาดที่ 2 หลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร anthracycline-based มาก่อน ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก intermediate หรือ high-grade ที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Etoposide Ifosfamide and Mesna G-CSF	q 21 days	Etoposide	80 -100 mg/m ² day 1-5	80-100	5	6	2,400-3,000
			Ifosfamide	1.2-1.8 g/m ² day 1-5	1,200-1,800			36,000-54,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,800			21,600-54,000
2	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	7-14 doses	

II. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิด Ewing Sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue

Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue เป็นมะเร็งที่พบได้รองลงมาจาก osteosarcoma โดยเกิดจากเซลล์ประสาทชนิด post ganglionic parasympathetic cholinergic neurons ที่มีทั่วร่างกาย โดยเซลล์จะจัดอยู่ในกลุ่ม small round blue cell ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มโรคหลายอย่าง โดยอาจเกิดทั้งในกระดูก (classical EWS) นอกกระดูก (extraskelatal EWS) หรือ small round blue cell of thoracopulmonary region (Askin tumor) โดยจะพบมากในกลุ่มเด็กโตอายุ 10-20 ปี ร้อยละ 80 และน้อยกว่าร้อยละ 20 ในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี สำหรับในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 18 ปี พบอุบัติการณ์ของ Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue ค่อนข้างน้อย

1. มะเร็งระยะที่ไม่มีการแพร่กระจาย (localized disease)

- ไม่มีการกระจายไปที่ กระดูก, ปอด, ไชกระดูก, ต่อม้ำเหลือง และที่อื่น ๆ ในร่างกาย

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

- ให้ใช้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยทุกราย โดยให้สูตร VDC สลับกับ IE ทุก 3 สัปดาห์ โดยมีการประเมินภาพรังสีของรอยโรคในช่วง 12-16 สัปดาห์ของการรักษา เพื่อประเมินความเป็นไปได้ของการผ่าตัดหรือรังสีรักษา และกลับมาให้ยาต่อหลังการรักษาเฉพาะที่ (adjuvant chemotherapy) ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้สูตร VDC สลับกับ IE ทุก 3 สัปดาห์ รวมเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัดทั้งหมด 17 cycles
- หลังจากเคมีบำบัดทุก cycle ต้องมีการให้ G-CSF 300 g หรือ 480 g กรณีน้ำหนักตัวเกิน 70kg หลังจากยาเคมีบำบัดโตสสุดท้าย 24-36 ชั่วโมง ให้ทุกวันนาน 7-10 วันหรือจน ANC > 1,000 ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 2 วันจึงหยุด G-CSF ได้
- ทดแทน Doxorubicin ด้วย Dactinomycin กรณีที่ cumulative dose Doxorubicin > 375 mg/m²
- เจาะ CBC, LFT, BUN, Cr ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุก cycle โดยเกณฑ์ที่สามารถเริ่มยาเคมีบำบัดได้คือ ANC > 1000 และ platelet > 75,000 และหลังจากโตสสุดท้ายของ G-CSF ไปแล้ว 24 ชั่วโมง
- กรณีมีข้อบ่งชี้การให้รังสีรักษา ช่วงที่ให้รังสีรักษา อาจพิจารณารังสีรักษาเพียงอย่างเดียว หรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเป็น concurrent chemoradiation ด้วย Cyclophosphamide ร่วมกับ Vincristine โดย cycle แรกให้พร้อมกับรังสีรักษาสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 3 โดยนับรวมจำนวนครั้งที่ให้เคมีบำบัดทั้งหมดรวมกับการให้ concurrent chemoradiation ไม่เกิน 17 cycles

สูตรยา

- VDC คือ Vincristine ร่วมกับ Doxorubicin และ Cyclophosphamide
- VAC คือ Vincristine ร่วมกับ Actinomycin-D (Dactinomycin) และ Cyclophosphamide
- VC คือ Vincristine ร่วมกับ Cyclophosphamide
- IE คือ Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide

การรักษาทางตันศัลยกรรม

การรักษาโดยการผ่าตัด ใช้หลักการและวิธีเดียวกันกับ การผ่าตัดจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูกชนิด (osteosarcoma) ข้างต้น และมีข้อพิจารณาเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดรักษามะเร็ง Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue ควรทำเป็น total tumor removal หลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้ว (neoadjuvant chemotherapy)
2. ถ้าการผ่าตัดทำได้ครบถ้วน และมี adequate margin ไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
3. ถ้าการผ่าตัดทำได้ไม่ครบถ้วน และมี inadequate margin จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
4. การปรึกษาทางด้านศัลยกรรม ควรทำตั้งแต่สัปดาห์แรกที่เริ่มการรักษา เพื่อการวางแผนร่วมกันกับ อายุรแพทย์โรคมะเร็งอย่างเหมาะสม

การใช้รังสีรักษา

1. เริ่มให้ที่สัปดาห์ที่ 12-16 ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือ 2-4 สัปดาห์หลังผ่าตัด
2. ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable) เพื่อทดแทนการผ่าตัด โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
3. Postoperative radiation ในรายที่เป็น gross residual disease หรือ closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin เป็นการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดในเวลาเดียวกัน เพื่อให้เสริมฤทธิ์กัน (concurrent chemoradiotherapy)
 - Gross residual disease โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - Closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 5.4 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - เทคนิคที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) , Proton therapy

นิยาม

- Total tumor removal หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin ร่วมกับการทำ systematic node dissection หรือ sampling
- Adequate margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน > 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Inadequate margin หรือ closed หรือ positive margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน ≤ 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Gross residual disease คือ การผ่าตัดที่ยังเหลือรอยโรค หรือก้อนที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือทางการตรวจทางรังสีวินิจฉัย

2. มะเร็งระยะที่มีการแพร่กระจาย (Metastatic disease)

- มีการกระจายไปที่ กระดูก, ปอด, ไชกระดูก, ต่อม้ำเหลือง และที่อื่น ๆ ในร่างกาย

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

แนะนำการรักษาด้วยยาดังต่อไปนี้

- 2.1 สูตร VDC สลับกับ IE ทุก 3 สัปดาห์ รวมทั้งหมดไม่เกิน 17 cycles หรือ
- 2.2 VDC เพียงอย่างเดียว ไม่เกิน 17 cycles โดยไม่ต้องสลับกับ IE ทั้งนี้ ต้องมีการประเมินเพื่อยืนยันการตอบสนองของรอยโรคเป็นระยะตลอดการรักษาตั้งกล่าวทุก 2-3 เดือน หากมีการ progress ของโรค ไม่ควรให้ยาเดิมต่อ และพิจารณาสูตรที่ 2 หากได้รับ VDC มาก่อน
 - หลังจากเคมีบำบัดทุก cycle ต้องมีการให้ G-CSF 300 g หรือ 480 g กรณีน้ำหนักตัวเกิน 70kg หลังจากยาเคมีบำบัดโดสสุดท้าย 24-36 ชั่วโมง ให้ทุกวันนาน 7-10 วันหรือจน ANC $> 1,000$ ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 2 วันจึงหยุด G-CSF ได้
 - ทดแทน Doxorubicin ด้วย Dactinomycin (VAC) กรณีที่ cumulative dose Doxorubicin $> 375 \text{ mg/m}^2$
 - เฝ้า CBC, LFT, BUN, Cr ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุก cycle โดยเกณฑ์ที่สามารถเริ่มยาเคมีบำบัดได้คือ ANC > 1000 และ platelet $> 75,000$ และหลังจากโดสสุดท้ายของ G-CSF ไปแล้ว 24 ชั่วโมง

สูตรยา

- VDC คือ Vincristine ร่วมกับ Doxorubicin และ Cyclophosphamide
- VAC คือ Vincristine ร่วมกับ Actinomycin-D (Dactinomycin) และ Cyclophosphamide
- VC คือ Vincristine ร่วมกับ Cyclophosphamide
- IE คือ Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

การรักษาโดยการผ่าตัด ใช้หลักการและวิธีเดียวกันกับ การผ่าตัดจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (osteosarcoma) ข้างต้น และมีข้อพิจารณาเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดรักษามะเร็ง Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of

- bone and soft tissue กรณีโรคเป็นระยะแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและ/หรือ ปอดตั้งแต่แรก ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่มีแนวโน้มนำตัดได้ negative margin ทั้งตำแหน่ง primary tumor และ metastatic lesion กรณีมีรอยโรคระยะแพร่กระจายนอกปอด เช่น ตับ กระดูก หรือที่อื่น ๆ ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการผ่าตัดเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ให้พิจารณาการผ่าตัดร่วมกันใน multidisciplinary team โดยการผ่าตัดเป็น total tumor removal หลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้ว (neoadjuvant chemotherapy)
2. ถ้าการผ่าตัดทำได้ครบถ้วน และมี adequate margin ไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
 3. ถ้าการผ่าตัดทำไม่ได้ไม่ครบถ้วน และมี inadequate margin จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
 4. การผ่าตัดที่ metastatic sites ให้พิจารณาทำได้หลังการทำ total tumor removal ที่ primary tumor หรืออาจพิจารณาผ่าตัดหลังสิ้นสุดการรักษาโดย adjuvant chemotherapy แล้ว หรือแล้วแต่กรณี ขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้รักษา
 5. การปรึกษาทางด้านศัลยกรรมควรทำตั้งแต่สัปดาห์แรกที่เริ่มการรักษา เพื่อการวางแผนร่วมกันกับอายุรแพทย์โรคมะเร็งอย่างเหมาะสม

การใช้รังสีรักษา

1. ให้พิจารณา postoperative radiation ที่ primary sites ในรายที่เป็น gross residual disease หรือ closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin เป็นการใช้รังสีรักษาอย่างเดียว หรือฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดในเวลาเดียวกัน เพื่อให้เสริมฤทธิ์กัน (concurrent chemoradiotherapy)
2. สำหรับการฉายรังสี SBRT ที่ตำแหน่ง metastatic sites ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ควรปรึกษาใน multidisciplinary team
3. เริ่มให้ที่สัปดาห์ที่ 12-16 ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือที่ 2-4 สัปดาห์หลังผ่าตัด ในกรณี postoperative radiation
4. ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable) เพื่อทดแทนการผ่าตัด โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - Gross residual disease โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - Closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 5.4 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - เทคนิคที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), Proton therapy

นิยาม

- Total tumor removal หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin ร่วมกับการทำ systematic node dissection หรือ sampling

- Adequate margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน > 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Inadequate margin หรือ closed หรือ positive margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน \leq 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Gross residual disease คือ การผ่าตัดที่ยังเหลือรอยโรค หรือก้อนที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือทางการตรวจทางรังสีวินิจฉัย

3. สำหรับมะเร็ง Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue กลุ่มที่เคยได้รับการรักษาและกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent disease)

- ในกรณีที่การกลับมาเป็นซ้ำมีขนาดไม่ใหญ่มาก พิจารณาแล้วสามารถทำการผ่าตัดให้ได้ total tumor removal ได้ ให้พิจารณาผ่าตัดโดยใช้หลักการและวิธีเดียวกันกับ การผ่าตัดจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (osteosarcoma) ข้างต้น
- พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) ในรอยโรคที่มีการกลับมาเป็นซ้ำ การแพร่กระจาย เช่น สมอ, กระดูก เป็นต้น หรือรอยโรคในทรวงอก
- การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

3.1 กรณีที่ได้ VAC (หรือ VDC) และไม่เคยได้รับ Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide มาก่อน หรือเคยได้ VAC/IE dose สุดท้ายนานเกิน 1 ปี ยาที่แนะนำเป็นยาขนานแรก คือ

3.1.1 Ifosfamide 6-10 g/m² ร่วมกับ Etoposide 300-500 mg/m² หรือ

3.1.2 high-dose Ifosfamide 14-10 g/m²

3.2 กรณีเคยได้รับ first line VAC (หรือ VDC)/IE ครั้งสุดท้ายมาก่อนไม่เกิน 1 ปี หรือ หลังจากทีลัมเหลวต่อการรักษาด้วยยาในข้อ 3.1 แล้ว ยาที่แนะนำขนานต่อไป ได้แก่

3.2.1 Cyclophosphamide ชนิดฉีด 250 mg/m²/day x 5 days (days 1 to 5) ร่วมกับ Topotecan** ชนิดฉีด 0.5 mg/m²/day x 5 days (days 1 to 5) ทุก 21 วัน จำนวน 4 cycles (**Topotecan ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก) หรือ

3.2.2 high-dose Ifosfamide 14-10 g/m²

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิด Ewing's Sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue

Protocol 5 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในกรณีโรคที่สามารถผ่าตัดได้หมด (neo)adjuvant chemotherapy

ลำดับที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1*	1,3,5,7,9	VDC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	5	10
				Doxorubicin	37.5 mg/m ² IV day 1,2	37.5	2	5	375
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	5	6,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	5	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	5	
2*	11,13, 15,17	VAC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	4	8
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	4	4,800
				Dactinomycin	1.25 mg/m ² IV day 1	1.25	1	4	5
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	4	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	4	
3*	If with radiation	VC mesna	q 21 days	Vincristine	2 mg/m ² IV day 1	Max 2 mg/day	1	2	4
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	2	2,400
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	2	1,440-2,400

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม(mg/ m ²)
4*	2,4,6, 8,10,12, 14,16	IE Mesna G-CSF**	q 42 days	Ifosfamide	1,800 mg/m ² IV day 1-5	1,800	5	8	72,000
				Etoposide	100 mg/m ² IV day 1-5	100	5	8	4,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,080-1,800	5	8	43,200-72,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	8	

* ลำดับที่ 1 และ 4 หรือ 2 และ 4 ให้สลับกันทุก 3 สัปดาห์ (21 วัน) ลำดับที่ 3 ให้รวมกับการฉายรังสี รวม 2 cycles

Protocol 6.1 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรกในกรณีโรคที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (VDC (VAC/IE))

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1*	1,3,5,7,9	VDC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	5	10
				Doxorubicin	37.5 mg/m ² IV day 1,2	37.5	2	5	375
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	5	6,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	5	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	5	
2*	11,13, 15,17	VAC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	4	8
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	4	4,800
				Dactinomycin	1.25 mg/m ² IV day 1	1.25	1	4	5
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200		4	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	4	
3*	2,4,6, 8,10, 12,14, 16	IE Mesna G-CSF**	q 42 days	Ifosfamide	1,800 mg/m ² IV day 1-5	1,800	5	8	72,000
				Etoposide	100 mg/m ² IV day 1-5	100	5	8	4,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,080-1,800	5	8	43,200-72,000

* ลำดับที่ 1 และ 3 หรือ 2 และ 3 ให้สลับกันทุก 3 สัปดาห์ (21 วัน)

Protocol 6.2 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรกในกรณีโรคที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (non IE regimen)

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	1-5	VDC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	5	10
				Doxorubicin	37.5 mg/m ² IV day 1,2	37.5	2	5	375
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	5	6,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	5	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	5	
2**	6-17	VAC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	12	12
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	12	14,400
				Dactinomycin	1.25 mg/m ² IV day 1	1.25	1	12	15
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	12	8,640-14,400
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	12	

**สูตรที่ 2 ใช้หลังจากที่ให้สูตรที่ 1 ครบ 5 ครั้งแล้ว เนื่องจากต้องจำกัด cumulative dose ของ doxorubicin

Protocol 7 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่เคยได้รับการรักษาด้วย anthracycline-based มาก่อน หรือเคยได้ IE dose สุดท้ายนานกว่า 1 ปี

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	1-6	IE Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	1,200-1,800 mg/m ² IV day 1-5	1,200-1,800	5	6	14,400
				Etoposide	100 mg/m ² IV day 1-5	100	5	6	3,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	-
				mesna	100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
2	1-6	High-dose ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g/ m ² /cycle continuous drip in 7 days	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
				Mesna	100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	-

Protocol 8 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานที่สองกรณีเคยได้รับสูตร IE มาก่อน หรือ IE dose สุดท้ายน้อยกว่า 1 ปี

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	1-6	High-dose ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g/ m ² /cycle continuous drip in 7 days	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	-

บทที่

20

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (Soft tissue sarcoma) ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

อุบัติการณ์ของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน พบได้เพียง 1% ของโรคมะเร็งทั้งหมดในผู้ใหญ่ โดยมีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 10,000 รายต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย การวินิจฉัยและรักษาโรคจึงต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา (multidisciplinary team) โดยในผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะเริ่มต้น การรักษาหลักคือการผ่าตัดและอาจร่วมกับการฉายรังสีและเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 5-8 ปี หลังการผ่าตัดสูงถึงประมาณ 40-60% ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือมีโรคในระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดให้หายขาดได้นั้น การรักษาที่สำคัญคือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy) หรือยามุ่งเป้า (targeted therapy)

- สำหรับแนวทางการรักษานี้ ไม่รวมถึงมะเร็งชนิดที่พบในเด็ก (pediatric-type ได้แก่ Rhabdomyosarcoma, extra-osseous Ewing Sarcoma), GIST และ retroperitoneal/intra-abdominal sarcoma

หลักการประเมินก้อนเนื้ออกมะเร็ง และการวินิจฉัย

- คำนึงเสมอว่า ก้อนที่มีขนาดมากกว่า 5 ซม. มีโอกาสเป็นมะเร็งสูง ควรได้รับการวินิจฉัยและรักษาในสถาบันที่มีศักยภาพในการดูแลรักษามะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

- ก้อนเนื้อที่สามารถพิจารณาผ่าตัดออกได้โดยไม่ต้องส่งตรวจทางรังสีวิทยา หรือทางพยาธิวิทยาก่อนได้แก่ ก้อนเนื้อที่มีขนาดเล็กกว่า 3 ซม. พิสูจน์ได้ว่าอยู่ตื้น (ไม่ลึกไปกว่าชั้น subcutaneous tissue) และไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ว่าอาจจะเป็นมะเร็ง
- หลังจากตัดก้อนเนื้อออก ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาทุกครั้ง

การตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

1. ชักประวัติและตรวจร่างกาย
2. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ตำแหน่งรอยโรค
3. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรค
4. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ปอด และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ปอด
5. กรณีที่สงสัยมีการแพร่กระจาย (metastasis) ควรพิจารณาตรวจยืนยันด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) และ/หรือ bone scan

การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy)

การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy) มีความสำคัญมาก ซึ่งควรทำในโรงพยาบาลหรือสถาบันที่จะทำการรักษาผู้ป่วย โดยตำแหน่งของการตัดชิ้นเนื้อตรวจควรสัมพันธ์กับแนวที่จะทำการผ่าตัด ควรทำหลังจากที่ได้ผลการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรคเรียบร้อยแล้ว และการปรึกษาร่วมกันระหว่างศัลยแพทย์ (musculoskeletal oncologist), รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist) และพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (musculoskeletal pathologist) เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการให้การวินิจฉัยโรค การตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยมี 2 วิธีดังนี้

1. ใช้เข็มขนาดใหญ่ตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy)
2. ผ่าตัดตัดชิ้นเนื้อ (incisional หรือ open biopsy) การทำ incisional biopsy ใน extremity ควรพิจารณาลง incision แบบ longitudinal ยกเว้นศัลยแพทย์ผู้ผ่าตัดมะเร็งมีความเห็นเป็นอย่างอื่น

การตัดชิ้นเนื้ออาจไม่จำเป็นในบางกรณีที่รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อสามารถให้การวินิจฉัยได้จากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เช่น Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma (ALT/WDL) เป็นต้น

หลักการรักษาโดยการผ่าตัด

การผ่าตัดตัดมะเร็งและเนื้อเยื่อข้างเคียงออกแบบ wide margin เพื่อให้ได้ negative surgical margin เป็นวิธีหลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน โดยมีหลักการดังนี้

- Biopsy site ถือเป็น contaminated tumor area ควรพิจารณาตัด biopsy site รวมไปถึงก้อนมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็น open biopsy

- ใน atypical lipomatous tumor/ well-differentiated liposarcoma การผ่าตัดควรมุ่งทำให้เกิด morbid น้อยที่สุด แม้ว่าจะได้เพียง close margin ส่วนใน sarcoma ตัวอื่น ๆ การผ่าตัดควรมุ่งไปทางให้ได้ wide margin เพื่อให้มีโอกาสเกิด oncologic complications น้อยที่สุด
- ใน high หรือ intermediate-grade sarcoma ที่มีขนาดใหญ่ที่ unresectable หรือ resectable แต่อาจทำให้เกิด morbidity สูง ควรพิจารณา preoperative radiation และหรือ systemic therapy เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งและทำให้การผ่าตัดเกิดผลเสียลดลง ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ทำการรักษา
- ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ใกล้หรือเบียด แต่ยังไม่ได้ลุกลามเข้าหลอดเลือดหรือ เส้นประสาท สามารถพิจารณาทำ close margin โดยเลาะ adventitia หรือ perineurium ออกเฉพาะในบริเวณนั้น ๆ ได้
- ในกรณีที่ก้อนมะเร็งลุกลามเข้าหลอดเลือดหรือเส้นประสาท ควรพิจารณาตัดหลอดเลือดและเส้นประสาทออกทั้งหมดหรือบางส่วน และทำ vascular หรือ nerve reconstruction
- ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กระดูก สามารถพิจารณาทำ close margin โดยการตัดเลาะ periosteum ออกได้ และพิจารณาทำ prophylactic fixation ในกรณีที่เลาะ periosteum ออกเป็นบริเวณกว้าง และผู้ป่วยได้รับหรือมีแผนจะได้รับรังสีรักษาต่อไป
- ในกรณีที่มี close margin ที่บริเวณที่ก้อนมะเร็งติดหลอดเลือด เส้นประสาท หรือกระดูก ควรพิจารณาให้รังสีรักษาร่วมด้วย
- พิจารณาทำ landmark ที่บริเวณที่เป็น close margin และบริเวณที่คาดว่าอาจจะเกิด recurrence โดยใช้ surgical clips เพื่อให้ข้อมูลแก่แพทย์รังสีรักษา
- ในกรณีที่มะเร็งลุกลามเข้ากระดูก ควรตัดกระดูกส่วนที่โดนทำลายออกให้ได้ wide surgical margin และทดแทนกระดูกบริเวณนั้นด้วยกระดูกและข้อโลหะเทียม (endoprosthesis) ยกเว้นในบางกรณีซึ่งการใช้วัสดุอื่นอาจได้ผลการใช้งานที่ดีกว่า ควรเลือกใช้วัสดุนั้นๆ ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์
- หลังผ่าตัด ถ้าพยาธิแพทย์รายงานชิ้นเนื้อที่มี positive margin ควรพิจารณาผ่าตัดอีกครั้งเพื่อให้ได้ negative margin ถ้าสามารถทำได้
- ในกรณีที่มะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ควรพิจารณาผ่าตัดตัดต่อมน้ำเหลืองนั้น ๆ ด้วย ถ้าสามารถทำได้ โดยเฉพาะ subtype epithelioid และ clear cell sarcoma

การรักษามะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนตามระยะโรค

1. มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนระยะที่ 1A/1B (low grade)

การรักษาตามศัลยกรรม

- การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งกลุ่มนี้ โดยมีเป้าหมายคือการทำ wide resection เพื่อให้ได้ adequate surgical margin ตามหลักการด้านบน
- หลังผ่าตัด ถ้าพยาธิแพทย์รายงานชิ้นเนื้อที่มี positive margin ควรพิจารณาผ่าตัดอีกครั้งเพื่อให้ได้ negative margin ถ้าสามารถทำได้

การรักษาด้วยการฉายรังสี

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยรังสีรักษาในกรณีต่อไปนี้

- ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable)
- พิจารณาให้ postoperative RT ในกรณีผ่าตัดออกไม่หมด (close margin, positive margin, residual disease) และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้ หรือไม่สามารถประเมินขอบเขตการผ่าตัดได้ (uncertain surgical margin)
- พิจารณาให้ preoperative RT ในกรณีการผ่าตัดมีแนวโน้มผ่าตัดออกไม่หมด ขึ้นกับดุลยพินิจของ تیمแพทย์

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ไม่แนะนำให้รักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย low-grade sarcoma

2. มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนระยะที่ 2, 3 และระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจายเฉพาะต่อมน้ำเหลือง (any T, N1, M0)

2.1 ผ่าตัดได้และไม่สูญเสียการทำงานของอวัยวะ

การรักษาตามศัลยกรรม

- ทำการผ่าตัดโดยมีเป้าหมายคือการทำ wide resection เพื่อให้ได้ adequate surgical margin ตามหลักการด้านบน
- ในกรณีที่มะเร็งมีขนาดใหญ่ ควรพิจารณา preoperative radiation และหรือ systemic therapy ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ทำการรักษา
- หลังผ่าตัด ถ้าพยาธิแพทย์รายงานชิ้นเนื้อ มี positive margin ควรพิจารณาผ่าตัดอีกครั้งเพื่อให้ได้ negative margin ถ้าสามารถทำได้

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยรังสีรักษาใน extremities soft tissue sarcoma กรณีต่อไปนี้

- ให้ preoperative RT หรือ postoperative RT ในผู้ป่วยระยะที่ 2-3 ทุกรายที่ได้รับการผ่าตัดแบบ limb sparing (คำแนะนำระดับ 1)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ดูหัวข้อ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

2.2 ผ่าตัดได้ แต่สูญเสียการทำงานของอวัยวะ หรือผ่าตัดไม่ได้ (unresectable)

การรักษาตามศัลยกรรม

- ทำการผ่าตัดโดยมีเป้าหมายคือการทำ wide resection เพื่อให้ได้ adequate surgical margin ตามหลักการด้านบน
- ควรพิจารณา preoperative radiation และหรือ systemic therapy เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง และทำให้การผ่าตัดมีผลเสียต่ออวัยวะน้อยลง ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ทำการรักษา
- หลังผ่าตัด ถ้าพยาธิแพทย์รายงานชิ้นเนื้อ มี positive margin ควรพิจารณาผ่าตัดอีกครั้งเพื่อให้ได้ negative margin ถ้าสามารถทำได้
- กรณีที่หลังได้รับ preoperative radiation และหรือ systemic therapy แล้วและก้อนยังมีขนาดใหญ่ ไม่สามารถทำการเก็บอวัยวะเช่น แขนหรือขาได้ อาจพิจารณาตัดแขนหรือขานั้น (amputation)

โดยควรได้ข้อสรุปความเห็นที่จะทำ amputation จากที่ประชุมของ multidisciplinary team (tumor board meeting)

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยรังสีรักษาใน extremity soft tissue sarcoma ในกรณีต่อไปนี้

- ให้ preoperative RT เพื่อให้สามารถผ่าตัดแบบไม่สูญเสียอวัยวะการทำงานได้ (potential resectable)
- ให้ definite RT กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable หรือ inoperable)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ดูหัวข้อ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ทั้งนี้ การเลือกแนวทางการรักษาทั้งการฉายรังสีรักษา และ/หรือการให้ยาเคมีบำบัด แนะนำให้พิจารณาใน multidisciplinary team ร่วมกัน

3. มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (any T, any N, M1)

3.1 มีการกระจายไปอวัยวะอื่นเพียงอวัยวะเดียว (เช่น ปอด) ที่คาดว่าจะทำการผ่าตัดออกได้หมด (resectable metastatic disease)

- พิจารณาให้การรักษามะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor) โดยเป็นการรักษาด้วยการผ่าตัดและ/หรือฉายรังสีเหมือนมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนระยะที่ 2, 3 และระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจายเฉพาะต่อมน้ำเหลือง (any T, N1, M0) ซึ่งอาจร่วมกับเคมีบำบัดโดยพิจารณาจากการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดของมะเร็งแต่ละชนิด (chemotherapy sensitivity) ดังตารางที่ 1
- กรณีที่เป็นชนิด chemo-insensitive subtype ให้พิจารณาผ่าตัดก่อน
- กรณีเป็น chemo-sensitive subtype อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด เพื่อประโยชน์ในการช่วยให้การผ่าตัดประสบความสำเร็จ และเพิ่มโอกาสในการเก็บอวัยวะ
- กรณีเป็น moderately chemo-sensitive หรือ chemo-insensitive subtype ให้ทำการปรึกษา multidisciplinary team ถึงประโยชน์จากยาเคมีบำบัดที่ให้การรักษาร่วมกับการผ่าตัด

การรักษาด้วยคีโม

- ให้การผ่าตัด เหมือนมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนระยะที่ 2, 3 และระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจายเฉพาะต่อมน้ำเหลือง (any T, N1, M0)
- พิจารณาให้การรักษามะเร็งที่แพร่กระจายโดยการผ่าตัด เช่นทำ metastatectomy ในกรณีที่มะเร็งแพร่กระจายไปที่ปอดและทำ wide resection ในกรณีที่มะเร็งกระจายไปที่กล้ามเนื้อหรือกระดูก

การรักษาด้วยรังสีรักษา

- พิจารณาให้รังสีรักษาที่ตำแหน่ง primary tumor เหมือนมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนระยะที่ 2, 3 และระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจายเฉพาะต่อมน้ำเหลือง (any T, N1, M0) ในกรณีที่สามารถทำ complete resection ของทั้ง primary tumor และ metastatic site ได้
- พิจารณาให้การรักษามะเร็งที่แพร่กระจาย Oligometastasis ด้วยรังสีศัลยกรรม (stereotactic body radiotherapy) กรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือใช้รังสีร่วมรักษาด้วย Ablation, Embolization

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- ดูหัวข้อ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

3.2 มีการกระจายไปอวัยวะอื่นหลายอวัยวะที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดออกได้หมด

- ให้การรักษาแบบประคับประคองด้วยวิธีต่อไปนี้
 - ให้ยาเคมีบำบัด (palliative chemotherapy)
 - รังสีรักษา, รังสีศัลยกรรม (stereotactic body radiotherapy)
 - ผ่าตัด (palliative surgery)
 - รังสีร่วมรักษาด้วยวิธี Ablation, Embolization

การรักษาด้วยรังสีรักษา

การฉายรังสีภายนอก (external beam RT; EBRT) ใช้เทคนิค 2D, 3DCRT หรือพิจารณาใช้เทคนิคแปรความเข้ม (intensity modulated radiotherapy; IMRT) หรือใช้เทคนิคพิเศษอื่น ๆ เช่น Particle beam radiotherapy ด้วยรังสีโปรตอน (Proton), คาร์บอนไอออน (Carbon ions) หรือ heavy ions หรือเทคนิครังสีศัลยกรรม (stereotactic radiotherapy), หรือการใส่แร่/ฝังแร่ (interstitial brachytherapy) เพื่อสามารถให้ปริมาณรังสีสูงแก่ก้อนเนื้องอก ในขณะที่เนื้อเยื่อข้างเคียงได้รับปริมาณรังสีน้อย และแนะนำให้ preoperative RT มากกว่า postoperative RT เนื่องจาก treatment volume และ dose น้อยกว่า postoperative RT ทำให้ผลข้างเคียงระยะยาวมีแนวโน้มน้อยกว่า อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงระยะสั้นเรื่อง wound healing ใน preoperative RT สูงกว่า แนะนำให้ discuss ใน multidisciplinary team ร่วมกัน ระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด คือ 3-6 สัปดาห์หลังได้รับ preoperative RT และระยะเวลาที่ให้ postoperative RT ไม่ควรเกิน 8 สัปดาห์หลังผ่าตัด

ปริมาณรังสีรวมที่แนะนำให้ใช้ มีดังต่อไปนี้

1. preoperative RT ให้ EBRT ปริมาณรังสี 50 Gy, 2 Gy ต่อครั้ง กรณี positive margin หลังผ่าตัด ให้ปริมาณรังสีเพิ่ม (boost) 14-20 Gy (EQD2) ด้วย EBRT หรือ brachytherapy
2. postoperative RT
 - 1.1 EBRT : ให้ปริมาณรังสี 50 Gy, 2 Gy ต่อครั้ง วันละ 1 ครั้ง บริเวณ operative bed ที่วาง surgical clip และ tumor bed boost 10 Gy สำหรับ negative margin, 16 Gy สำหรับ positive margin, 20 Gy สำหรับ gross residual disease
 - 1.2 Brachytherapy
 - 1.2.1 กรณี negative margin : ให้รังสี LDR 45 Gy หรือ HDR หรือ 36 Gy ครั้งละ 3.6 Gy วันละ 2 ครั้ง ใน 5 วัน
 - 1.2.2 กรณี positive margin : ให้รังสี LDR 16-20 Gy หรือ HDR 14-16 Gy ตามด้วยการฉายรังสีภายนอก 50 Gy, 2 Gy ต่อครั้ง วันละ 1 ครั้ง
3. Definite RT (unresectable) ให้ปริมาณรังสีรวม 70 Gy, 2 Gy ต่อครั้ง วันละ 1 ครั้ง
4. กรณีฉายรังสีศัลยกรรมบริเวณก้อนที่แพร่กระจาย (ไม่เกิน 5 ตำแหน่ง) ให้ปริมาณรังสี biological effective dose (BED) สูงใน 1-5 ครั้ง ทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งของก้อน และเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้รับรังสี

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

1. การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าไม่มีการแพร่กระจาย (loco-regional disease) หรือมีการแพร่กระจายที่สามารถทำการผ่าตัดได้ (resectable metastatic disease)

1.1 พิจารณาให้การรักษาเสริมเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ผ่าตัดได้สมบูรณ์ในตำแหน่งเริ่มต้น (primary tumor) โดยพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 cm ร่วมกับ FNCLCC grade 2-3 (คำแนะนำระดับ 2A) และเป็นมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนชนิดที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (highly to moderately chemosensitive) ดังตารางที่ 1 โดยให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร Doxorubicin 60-75 mg/m² ร่วมกับ Ifosfamide 6-10 g/m² (AI) ร่วมกับการให้ Filgrastim 300 mcg/d หรือ 480 mcg/d ในกรณีน้ำหนักตัวเกิน 70 kg เป็นเวลา 5-10 วัน รวมทั้งหมด 4-6 cycles โดยพิจารณาให้หลังจากการฉายรังสีครบก่อน

- ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับยา AI ได้ อาจพิจารณาให้ Doxorubicin 60-75 mg/m² เพียงชนิดเดียว 4-6 cycles

1.2 พิจารณาให้การรักษาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) ในตำแหน่งเริ่มต้น (primary tumor) เฉพาะในกรณีที่เคมีบำบัดอาจช่วยให้ทำการผ่าตัดได้สมบูรณ์หรือสามารถเก็บอวัยวะได้ ทั้งนี้ไม่มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดในแง่อัตราการรอดชีวิต

ตารางที่ 1 ความไวต่อยาเคมีบำบัดแบ่งตามชนิดของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

Relative chemosensitivity	Examples of soft tissue sarcomas
Chemosensitive	Synovial sarcoma High grade myxoid (round cell) liposarcoma Uterine leiomyosarcoma
Moderately chemosensitive	Pleomorphic liposarcoma Myxofibrosarcoma Epithelioid sarcoma Pleomorphic rhabdomyosarcoma Leiomyosarcoma Malignant peripheral nerve sheath tumour Angiosarcoma Desmoplastic small round cell tumour Solitary fibrous tumor
Relatively chemo-insensitive	Dedifferentiated liposarcoma Clear cell sarcoma Endometrial stromal sarcoma
Chemoinensitive	Alveolar soft part sarcoma Extraskeletal myxoid chondrosarcoma Fibrosarcoma

ดัดแปลงตารางจาก UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Clinical sarcoma research. 2016;6(1):20.

2. การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกที่มีการแพร่กระจายที่ทำการผ่าตัดมะเร็งออกไม่ได้หรือไม่แพร่กระจายแต่ผ่าตัดออกได้ไม่หมด (metastatic/locally advanced unresectable/R2 resection)

- 2.1 พิจารณาให้ยา Doxorubicin 75 mg/m² เพียงชนิดเดียว 4-6 cycles กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการจากรอยโรค หรือไม่สามารถทนต่อเคมีบำบัด 2 ชนิดได้ (Doxorubicin ร่วมกับ Ifosfamide) หรือ
- 2.2 พิจารณาให้ยา Doxorubicin 60-75 mg/m² ร่วมกับ Ifosfamide 6-10 g/m² รวมทั้งหมด 4-6 cycles ในผู้ป่วยที่มีอาการมาก และ/หรือต้องการให้ได้ high response rate และพิจารณาแล้วว่า สามารถทนต่อยาเคมีบำบัด 2 ชนิดได้ เนื่องจากการให้ยาสูตรนี้ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับ Doxorubicin เพียงตัวเดียว แต่ได้อัตราการตอบสนองที่ดีกว่า
- 2.3 กรณีที่มีข้อห้ามในการให้ยา Anthracycline พิจารณาให้ใช้ยาทางเลือกดังต่อไปนี้
 - 2.3.1 ยา Gemcitabine*** 1,000 -1,250 mg/m² 4-6 รอบการรักษา หรือ
 - 2.3.2 Gemcitabine*** 900 mg/m² ร่วมกับ docetaxel*** 60-75 mg/m² 4-6 รอบการรักษา หรือ
 - 2.3.3 Etoposide 80-100 mg/m² วันที่ 1-5 ร่วมกับ ifosfamide 1.2-2 g/m² วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ร่วมกับ mesna 4-6 รอบการรักษา หรือ
 - 2.3.4 Ifosfamide single agent 10-14 g/m² เป็นจำนวน 4-6 รอบการรักษา
(*** เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งชี้นี้)

ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หากมีการตอบสนองต่อยาดี และสามารถผ่าตัดตำแหน่งแพร่กระจายออกได้หมด ให้ผู้พิจารณาการผ่าตัดร่วมด้วย

3. การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มีการเพิ่มขึ้นของโรค (progressive disease) หลังจากเคยได้รับยาขนานแรกหรือมีการกลับเป็นซ้ำ (relapse)

- 3.1 พิจารณาให้ยา Pazopanib*** ขนาด 600-800 mg/d (***)เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ) ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่ไม่ใช่ adipocytic tumor ที่มีการเพิ่มขึ้นของโรคหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline-based มาก่อนในการรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย
- 3.2 กรณีที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline-based มาก่อนแบบ (neo)adjuvant แล้วมีการกลับเป็นซ้ำของโรคให้พิจารณาเคมีบำบัดขนานแรกเป็น Etoposide 80-100 mg/m² วันที่ 1-5 ร่วมกับ Ifosfamide 1.2-2 g/m² วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับ Mesna 4-6 cycles หรือ single agent high-dose Ifosfamide 10-14g/m² ร่วมกับ Mesna 6 cycles หรือ Gemcitabine*** 900 mg/m² ร่วมกับ Docetaxel*** 60-75 mg/m² 4-6 cycles
(*** เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งชี้นี้)
- 3.3 กรณีมีการเพิ่มขึ้นของโรคหลังรักษาด้วยเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline-based และ Pazopanib ให้พิจารณาเคมีบำบัดขนานที่สาม เป็น Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide หรือ single agent high-dose Ifosfamide ในผู้ป่วยที่ยังมี ECOG 0-1

Protocol ในการจ่ายชดเชยรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด Soft tissue sarcoma

Protocol 1 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด Soft tissue sarcoma ระยะที่ไม่มีการแพร่กระจาย (adjuvant/neoadjuvant chemotherapy)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² IV day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² IV day 1	60-75	1		360-450
			Ifosfamide	1.2-2g /m ² IV day 1-5	1,200-2,000	5		36,000 -60,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-2000	5	6	21,600 – 60,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	
2	Single agent doxorubicin	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² IV day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² IV day 1	60-75	1		

Protocol 2 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรกที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด Soft tissue sarcoma ระยะแพร่กระจายหรือไม่แพร่กระจายแต่ผ่าตัดไม่ได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² IV day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² IV day 1	60-75	1		360-450
			Ifosfamide	1.2-25 g /m ² IV day 1-5	1,200-2,000	5		36,000 -60,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-2,000	5	21,600 – 60,000	
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	
2	Single agent doxorubicin	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² IV day 1-3	25-20	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² IV day 1	หรือ 60-75	1		
3	Single agent ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g /m ² IV แบ่งให้ 5-7 วัน	2,000	5-7	6	60,000-84,000
			Mesna	100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	2,000	5-7	6	60,000-84,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	
4	Etoposide Ifosfamide and Mesna G-CSF	q 21 days	Etoposide	80 -100 mg/m ² IV day 1-5	80-100	5	6	2,400-3,000
			Ifosfamide	1.2-2 g /m ² IV day 1-5	1,200-2,000			36,000 -60,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-2,000			21,600 – 60,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	

สูตรที่ 3-4 สำหรับเฉพาะกรณีที่มีข้อห้ามของการใช้ anthracycline

Protocol 3 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดและยาขนานที่สองที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด Soft tissue sarcoma ระยะแพร่กระจายหรือไม่แพร่กระจายแต่ผ่าตัดไม่ได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Single agent ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g /m ² IV แบ่งให้ 5-7 วัน	2,000	5-7	6	60,000-84,000
			Mesna	100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	2,000	5-7	6	60,000-84,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	
2	Etoposide Ifosfamide and Mesna G-CSF	q 21 days	Etoposide	80 -100 mg/m ² IV day 1-5	80-100	5	6	2,400-3,000
			Ifosfamide	1.22-g /m ² IV day 1-5	1,000-2,000			36,000-60,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-2,000			21,600-60,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	

Protocol 4 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานที่สามที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด Soft tissue sarcoma ระยะแพร่กระจายหรือไม่แพร่กระจายแต่ผ่าตัดไม่ได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Single agent ifosfamide mesna	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g /m ² IV แบ่งให้ 5-7 วัน	2,000	5-7	6	60,000-84,000
			Mesna	100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	2,000	5-7	6	60,000-84,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	
2	Etoposide Ifosfamide and Mesna G-CSF	q 21 days	Etoposide	80 -100 mg/m ² IV day 1-5	80-100	5	6	2,400-3,000
			Ifosfamide	1.2-2 g /m ² IV day 1-5	1,200-2,000			36,000-60,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-2,000			21,600-60,000
			Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง
ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรปรับปรุงประกาศแต่งตั้งคณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาที่จำเป็นและให้การบริการกองทุนในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เป็นไปด้วยความเรียบร้อย เหมาะสม และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. ให้อำนาจเลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการพัฒนาแนวทางการบริหารจัดการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ลงวันที่ ๒๙ กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๓

๒. แต่งตั้งคณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

๒.๑	รองเลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ที่ปรึกษา
๒.๒	อธิบดีกรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
๒.๓	รองศาสตราจารย์วสันต์ สีนะสมิต	ที่ปรึกษา
๒.๔	ศาสตราจารย์คลินิก สุตสวาท เลหาวินิจ	ประธานคณะกรรมการ
๒.๕	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ หรือผู้แทน	คณะกรรมการ
๒.๖	ศาสตราจารย์ลักษณะ โพนกุล	คณะกรรมการ
๒.๗	รองศาสตราจารย์ พลโท วิชัย ประยูรวิวัฒน์	คณะกรรมการ
๒.๘	รองศาสตราจารย์วิเชียร ศรีมนินทร์นิต	คณะกรรมการ
๒.๙	รองศาสตราจารย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์	คณะกรรมการ
๒.๑๐	รองศาสตราจารย์เอกภพ สิริชัยนันท์	คณะกรรมการ
๒.๑๑	รองศาสตราจารย์ปัญญา เสกสรรค์	คณะกรรมการ
๒.๑๒	ศาสตราจารย์อิมใจ ชิตาพานารักษ์	คณะกรรมการ
๒.๑๓	ผู้ช่วยศาสตราจารย์สนั่น วิสุทธิศักดิ์ชัย	คณะกรรมการ
๒.๑๔	รองศาสตราจารย์วิฑูร ชินสว่างวัฒนกุล	คณะกรรมการ
๒.๑๕	ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุวินิตย์ ธีระศักดิ์วิเชียร	คณะกรรมการ
๒.๑๖	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิตติยา เดชเทวพร	คณะกรรมการ
๒.๑๗	ผู้ช่วยศาสตราจารย์จารุวรรณ เอกวัลลภ	คณะกรรมการ
๒.๑๘	ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอี่ยมแข สุขประเสริฐ	คณะกรรมการ

/๒.๑๙ ประธานชมรม....

- ๒ -

- | | |
|--|-----------------------------------|
| ๒.๑๙ ประธานชมรมศิษย์แพทย์มะเร็ง ประเทศไทย หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๐ นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๑ นายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๒ ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๓ ประธานคณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ Service Plan สาขามะเร็ง หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๔ ผู้อำนวยการกองบริหารการสาธารณสุข หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๕ ผู้อำนวยการกองสวัสดิการรักษายาบาล กรมบัญชีกลาง หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๖ ผู้อำนวยการสำนักจัดระบบบริการทางการแพทย์ สำนักงานประกันสังคม หรือผู้แทน | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๗ เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะกรรมการ |
| ๒.๒๘ นางสุชาดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ | คณะกรรมการและ
เลขานุการ |
| ๒.๒๙ เจ้าหน้าที่ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะกรรมการและ
ผู้ช่วยเลขานุการ |
๓. ให้คณะกรรมการตาม ๒. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้
- ๓.๑ จัดทำข้อเสนอการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
 - ๓.๒ จัดทำข้อเสนอเพื่อสนับสนุนการจ่ายชดเชยค่าบริการที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคมะเร็ง ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ปัจจุบัน
 - ๓.๓ ทบทวน ปรับปรุงแนวทางทางการแพทย์โรคมะเร็ง ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้สอดคล้องต่อการเปลี่ยนแปลงของเทคโนโลยี ความคุ้มค่า และบริบทของประเทศ
 - ๓.๔ กำกับ ติดตาม และประเมินผลลัพธ์คุณภาพการรักษาโรคมะเร็ง ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้เป็นไปตามมาตรฐาน และแนวทางการแพทย์โรคมะเร็งในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
 - ๓.๕ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย
- ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขานุการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

๑.๑	รองศาสตราจารย์วิเชียร ศรีมนินทร์นิมิต	ประธานคณะกรรมการ
๑.๒	รองศาสตราจารย์พลโทวิชัย วาสนศิริ	คณะกรรมการ
๑.๓	พันเอก สุขไชย สาทภาพร	คณะกรรมการ
๑.๔	รองศาสตราจารย์พุดศักดิ์ พุทธิวิบูลย์	คณะกรรมการ
๑.๕	รองศาสตราจารย์โสภาคย์ มั่นสนยกรณ	คณะกรรมการ
๑.๖	รองศาสตราจารย์พิเศษเนภา ปริญญาติกุล	คณะกรรมการ
๑.๗	รองศาสตราจารย์ศุทธิณี อิทธิเมฆินทร์	คณะกรรมการ
๑.๘	ผู้ช่วยศาสตราจารย์กิตติวัตติ ศักดิ์ศรีชัย อธิคุณากร	คณะกรรมการ
๑.๙	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชมพร สีตะธนี	คณะกรรมการ
๑.๑๐	นางสาวปิยวรรณ เทียนชัยอนันต์	คณะกรรมการ
๑.๑๑	ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้แทน	คณะกรรมการ
๑.๑๒	เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน	คณะกรรมการ

สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่ได้รับมอบหมาย

/๑.๑๓ นางสุชาดา...

- ๒ -

๑.๑๓ นางสาวดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะกรรมการและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	เลขานุการ
๑.๑๔ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะกรรมการและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะกรรมการตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และขอเสนอแนะต่อคณะกรรมการที่เห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก มะเร็งมดลูก และมะเร็งรังไข่ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก มะเร็งมดลูก และมะเร็งรังไข่ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก มะเร็งมดลูก และมะเร็งรังไข่ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

๑.๑	รองศาสตราจารย์วสันต์ สิ้นะสมิต	ที่ปรึกษา
๑.๒	ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุนิตย์ อีระศักดิ์วิเชียร	ประธานคณะกรรมการ
๑.๓	รองศาสตราจารย์ดำรง ตริสุโกศล	คณะกรรมการ
๑.๔	รองศาสตราจารย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ	คณะกรรมการ
๑.๕	รองศาสตราจารย์ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล	คณะกรรมการ
๑.๖	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิดิยา เดชเทวพร	คณะกรรมการ
๑.๗	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชมพร สีตะธนี	คณะกรรมการ
๑.๘	นายณภดล โสภารัตนาไพศาล	คณะกรรมการ
๑.๙	นางสาวณปภัช อมรวิเชษฐ์	คณะกรรมการ
๑.๑๐	นางสาวกุลธิดา มณีนิล	คณะกรรมการ
๑.๑๑	นายศุภกร พิทักษ์การกุล	คณะกรรมการ
๑.๑๒	ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้แทน	คณะกรรมการ
๑.๑๓	เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	คณะกรรมการ

/๑.๑๔ นางสุชาดา...

- ๒ -

๑.๑๔ นางสุชาดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	เลขานุการ
๑.๑๕ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะทำงานตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก มะเร็งมดลูกและมะเร็งรังไข่ในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก มะเร็งมดลูกและมะเร็งรังไข่ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และขอเสนอแนะต่อคณะทำงานตามความเห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งศีรษะและลำคอในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรปรับปรุงประกาศแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพ เป็นไปตามมาตรฐาน และมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. ให้ยกเลิกประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ลงวันที่ ๒๙ มกราคม พ.ศ. ๒๕๖๔

๒. แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งศีรษะและลำคอในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

๒.๑	รองศาสตราจารย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์	ที่ปรึกษา
๒.๒	ผู้ช่วยศาสตราจารย์จรรุภพรณ เอกวัลลภ	ประธานคณะกรรมการ
๒.๓	ศาสตราจารย์ชวลิต เลิศบุษยานุกุล	รองประธานคณะกรรมการ
๒.๔	รองศาสตราจารย์จีระสุข จงกลวัฒนา	คณะกรรมการ
๒.๕	รองศาสตราจารย์ณปฎล ตั้งจาดูรนต์ร์ศรีมี	คณะกรรมการ
๒.๖	รองศาสตราจารย์จันจิรา เพชรสุขศิริ	คณะกรรมการ
๒.๗	รองศาสตราจารย์ณัฐพงศ์ งามไพบุลย์	คณะกรรมการ
๒.๘	รองศาสตราจารย์ศุทธิณี อธิเมฆินทร์	คณะกรรมการ
๒.๙	ผู้ช่วยศาสตราจารย์คณิดา กานตันณินิต	คณะกรรมการ
๒.๑๐	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ภาวิน เกษกุล	คณะกรรมการ
๒.๑๑	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชาญยุทธ บัณฑิตวัฒนาวงศ์	คณะกรรมการ
๒.๑๒	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ภัทรวุฒิ วัฒนศัพท์	คณะกรรมการ
		/๒.๑๓ ผู้ช่วย...

- ๒ -

๒.๑๓ ผู้ช่วยศาสตราจารย์อรุณี เดชาพันธุ์กุล	คณะทำงาน
๒.๑๔ นายชัยรัตน์ โล่ฉวีเกียรติกุล	คณะทำงาน
๒.๑๕ นางสาวกุลธิดา มณีนิล	คณะทำงาน
๒.๑๖ นายพรเอก อภิพันธ์	คณะทำงาน
๒.๑๗ นางสาวสมจินต์ จินดาวิจักษณ์	คณะทำงาน
๒.๑๘ ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้แทน	คณะทำงาน
๒.๑๙ เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	คณะทำงาน
๒.๒๐ นางสาวชานดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	คณะทำงานและ เลขานุการ
๒.๒๑ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	คณะทำงานและ ผู้ช่วยเลขานุการ

๓. ให้คณะทำงานตาม ๒. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๓.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งศีรษะและลำคอในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๓.๒ จัดทำแนวทางการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๓.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และข้อเสนอแนะต่อคณะทำงานตามความเห็นสมควร

๓.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๓๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดในผู้ใหญ่

เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขานุการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | |
|--|--------------------------|
| ๑.๑ ศาสตราจารย์คลินิก สุตสวาท เลาหวินิจ | ประธานคณะทำงาน |
| ๑.๒ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ปณณภักษ์ ทองเจริญ | คณะทำงาน |
| ๑.๓ รองศาสตราจารย์กาญจนา โชติเลอศักดิ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๔ ผู้ช่วยศาสตราจารย์จิราพร เสตกรณกุล | คณะทำงาน |
| ๑.๕ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก ไนยรัฐ ประสงค์สุข | คณะทำงาน |
| ๑.๖ นายธัช อภิวิทวัส | คณะทำงาน |
| ๑.๗ นางสาวอ้อมใจ รัตนานนท์ | คณะทำงาน |
| ๑.๘ นางสาวปิยะธิดา สิทธิเดชไพบูลย์ | คณะทำงาน |
| ๑.๙ ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
หรือผู้แทน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ นางสาวดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ | คณะทำงานและ
เลขานุการ |

/๑.๑๒ เจ้าหน้าที่...

- ๒ -

๑.๑๒ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะกรรมการตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และขอเสนอแนะต่อคณะกรรมการตามที่เห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๕0 กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง
ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติ
หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้
ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | | |
|------|---|--------------------------|
| ๑.๑ | รองศาสตราจารย์เอกภพ สิริชัยนันท์ | ประธานคณะทำงาน |
| ๑.๒ | ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณ ดร.รินทร์ โสหัสสิริวัฒน์ | คณะทำงาน |
| ๑.๓ | รองศาสตราจารย์กฤติยา กอไพศาล | คณะทำงาน |
| ๑.๔ | รองศาสตราจารย์จิรวัฒน์ พัฒนระอรุณ | คณะทำงาน |
| ๑.๕ | รองศาสตราจารย์วรมินทร์ เจริญสุวรรณ | คณะทำงาน |
| ๑.๖ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์สมวิไล จักรพันธ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๗ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์กิริติกานต์ บุญญาวรรณ | คณะทำงาน |
| ๑.๘ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์สืบบงศ์ ธนสารวิมล | คณะทำงาน |
| ๑.๙ | นางสาวจอมธนา ศิริไพบุลย์ | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ | ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
หรือผู้แทน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ | เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะทำงาน |
| ๑.๑๒ | นางสุชาดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ | คณะทำงานและ
เลขานุการ |

/๑.๑๓ เจ้าหน้าที่...

- ๒ -

๑.๑๓ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ คณะทำงานและ
 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะทำงานตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และขอเสนอแนะต่อคณะทำงานตามความเห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมชัชวารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | | |
|------|--|----------------|
| ๑.๑ | รองศาสตราจารย์เอกภพ สิริชัยนันท์ | ประธานคณะทำงาน |
| ๑.๒ | ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณ ดร.รินทร์ โล่ห์สิริวัฒน์ | คณะทำงาน |
| ๑.๓ | ศาสตราจารย์ชวลิต เลิศบุษยานุกุล | คณะทำงาน |
| ๑.๔ | รองศาสตราจารย์กฤติยา กอไพศาล | คณะทำงาน |
| ๑.๕ | รองศาสตราจารย์ชฎิล ธาระเวช | คณะทำงาน |
| ๑.๖ | รองศาสตราจารย์พุดผิพรรณ พัวทวีพงศ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๗ | รองศาสตราจารย์ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๘ | รองศาสตราจารย์อัชฎา เมธเศรษฐ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๙ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก ไนยรัฐ ประสงค์สุข | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ | นายวรพงศ์ อนุพงศ์อนันต์ | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ | ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้แทน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๒ | เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะทำงาน |

/๑.๑๓ นางสาวสาธา...

- ๒ -

๑.๑๓ นางสาวชานดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	เลขานุการ
๑.๑๔ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะทำงานตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และขอเสนอแนะต่อคณะทำงานตามความเห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 140 กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี
ในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติ
หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขานุการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้
ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | |
|--|----------------|
| ๑.๑ ผู้ช่วยศาสตราจารย์เอี่ยมแซ สุขประเสริฐ | ประธานคณะทำงาน |
| ๑.๒ ศาสตราจารย์พิเศษ อีรวุฒิ คูหะเปรมะ | คณะทำงาน |
| ๑.๓ รองศาสตราจารย์ยงยุทธ ศิริวัฒน์อักษร | คณะทำงาน |
| ๑.๔ รองศาสตราจารย์กฤติยา กอไพศาล | คณะทำงาน |
| ๑.๕ รองศาสตราจารย์ชัยยุทธ เจริญธรรม | คณะทำงาน |
| ๑.๖ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นันทกานต์ เอี่ยมวโรดมภ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๗ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณัชชา ปิ่นเจริญ | คณะทำงาน |
| ๑.๘ ผู้ช่วยศาสตราจารย์สีบงศ์ ธนสารวิมล | คณะทำงาน |
| ๑.๙ ผู้ช่วยศาสตราจารย์อานนท์ โชติรสนิรมิต | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ นางสาวณปภัช อมรวิเชษฐ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ นายระวิศักดิ์ จันทร์वासัน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๒ ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
หรือผู้แทน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๓ เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะทำงาน |

/๑.๑๔ นางสาวชานา...

- ๒ -

๑.๑๔ นางสุชาดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	เลขานุการ
๑.๑๕ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะทำงานตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และข้อเสนอแนะต่อคณะทำงานตามความเห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขานุการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | | |
|------|--|------------------|
| ๑.๑ | รองศาสตราจารย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ | ประธานคณะกรรมการ |
| ๑.๒ | รองศาสตราจารย์ชัยยุทธ เจริญธรรม | คณะกรรมการ |
| ๑.๓ | รองศาสตราจารย์พิทยา ด้านกุลชัย | คณะกรรมการ |
| ๑.๔ | รองศาสตราจารย์เอกสิทธิ์ ธรวิจิตรกุล | คณะกรรมการ |
| ๑.๕ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พันเอก สานิต ศิริบุญฤทธิ์ | คณะกรรมการ |
| ๑.๖ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์จุลินทร์ โอภาณุรักษ์ | คณะกรรมการ |
| ๑.๗ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นันทกานต์ เอี่ยมวโรดมภ์ | คณะกรรมการ |
| ๑.๘ | นายพิชัย จันทร์ศรีวงศ์ | คณะกรรมการ |
| ๑.๙ | นางณัญญา ภู่วรรณ | คณะกรรมการ |
| ๑.๑๐ | นายदनัย มโนรมณ์ | คณะกรรมการ |
| ๑.๑๑ | ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา | คณะกรรมการ |
| | หรือผู้แทน | |
| ๑.๑๒ | เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน | คณะกรรมการ |
| | สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติที่ได้รับมอบหมาย | |

/๑.๑๓ นางสุชาดา...

- ๒ -

๑.๑๓ นางสุชาดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะกรรมการและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	เลขานุการ
๑.๑๔ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะกรรมการและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะกรรมการตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และข้อเสนอแนะ ต่อคณะกรรมการที่เห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๗๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขานุการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | | |
|------|---|----------------|
| ๑.๑ | รองศาสตราจารย์ พลโท วิชัย ประยูรวิวัฒน์ | ประธานคณะทำงาน |
| ๑.๒ | รองศาสตราจารย์ธิดี สว่างศิลป์ | คณะทำงาน |
| ๑.๓ | รองศาสตราจารย์พิมพ์ใจ นิภารักษ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๔ | รองศาสตราจารย์เอกพันธ์ ครุพงศ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๕ | ผู้ช่วยศาสตราจารย์อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ | คณะทำงาน |
| ๑.๖ | นางวิมรัก อ่อนจันทร์ | คณะทำงาน |
| ๑.๗ | นางผานิต ฉายศิริ | คณะทำงาน |
| ๑.๘ | นางธีรยา พวีไล | คณะทำงาน |
| ๑.๙ | นางลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ | ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
หรือผู้แทน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ | เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะทำงาน |

/๑.๑๒ นางสุชาดา....

- ๒ -

- | | |
|---|------------------|
| ๑.๑๒ นางสาวชดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ | คณะทำงานและ |
| สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ | เลขานุการ |
| ๑.๑๓ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ | คณะทำงานและ |
| สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | ผู้ช่วยเลขานุการ |

๒. ให้คณะทำงานตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และข้อเสนอแนะต่อคณะทำงานตามความเห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



ประกาศสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูกและมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในผู้ใหญ่
เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

โดยที่เป็นการสมควรให้มีคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูก และมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้เข้าถึงการบริการดูแลรักษาโรคมะเร็ง ที่มีคุณภาพและเป็นไปตามมาตรฐาน

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๓๑ วรรคหนึ่ง และมาตรา ๓๖ (๒) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

๑. แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูก และมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ประกอบด้วย

- | | |
|--|----------------|
| ๑.๑ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ธิดิยา เดชเทพพร | ประธานคณะทำงาน |
| ๑.๒ รองศาสตราจารย์อดิศักดิ์ นารณธนะรุ่ง | คณะทำงาน |
| ๑.๓ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ระพีพันธ์ พิมลสานต์ | คณะทำงาน |
| ๑.๔ ผู้ช่วยศาสตราจารย์จักรพงษ์ จักกาบาตร์ | คณะทำงาน |
| ๑.๕ ผู้ช่วยศาสตราจารย์อรรถพล พินิจพัชรเลิศ | คณะทำงาน |
| ๑.๖ นางสาวจอมจิตต์ จันทร์ศรี | คณะทำงาน |
| ๑.๗ นางสาวประคองบุญ สังข์สุบรรณ | คณะทำงาน |
| ๑.๘ นายปิยะ เกียรติเสวี | คณะทำงาน |
| ๑.๙ นายธัช อธิวิวัฒน์ | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ ผู้อำนวยการกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
หรือผู้แทน | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ เจ้าหน้าที่ของสายงานบริหารกองทุน
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย | คณะทำงาน |

/๑.๑๒ นางสุชาดา...

- ๒ -

๑.๑๒ นางสาวดา ไชยวุฒิ หน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	เลขานุการ
๑.๑๓ เจ้าหน้าที่ ของหน่วยปฏิบัติงานเฉพาะกิจ	คณะทำงานและ
สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ได้รับมอบหมาย	ผู้ช่วยเลขานุการ

๒. ให้คณะทำงานตาม ๑. มีอำนาจหน้าที่ ดังต่อไปนี้

๒.๑ รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ปัญหา เพื่อกำหนดแนวทางการดำเนินงานจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูก และมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในผู้ใหญ่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ และองค์ความรู้ในปัจจุบัน

๒.๒ จัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูก และมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในผู้ใหญ่ เพื่อประกอบการขอรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุข ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

๒.๓ เสนอแนะในการเชิญบุคคล หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมาให้ความเห็น และข้อเสนอแนะ ต่อคณะทำงานตามที่เห็นสมควร

๒.๔ ปฏิบัติหน้าที่อื่น ๆ ตามที่ได้รับมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 10 กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายจเด็จ ธรรมธัชอารี)

เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

120 หมู่ 3 ชั้น 2-4 อาคารรวมหน่วยงานราชการ

“ศูนย์ราชการเฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา 5 ธันวาคม 2550”

ถนนแจ้งวัฒนะ แขวงทุ่งสองห้อง เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์ : 0 2141 4000 www.nhso.go.th