



แนวทางการตรวจคัดกรอง
วินิจฉัยและรักษาโรค

มะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
ISBN 978-616-11-2486-1

(ปรับปรุง ครั้งที่ 1)

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง ISBN 978-616-11-2486-1

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

บรรณาธิการ

- วิชาญ ปานจันทร์
- เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน
- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- วีรวุฒิ อิมสำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง

บรรณาธิการ

วิษณุ ปานจันทร์

เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน

อาคม ชัยวีระวัฒน์

วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

พิมพ์ครั้งที่ 1

จำนวนพิมพ์ 1,200 เล่ม

จำนวนหน้า 128 หน้า

สถานที่ติดต่อ

กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0-2202-6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0-2644-9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-11-2486-1

พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0-2424-8715 โทรสาร. 0-2879-7082

คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ฉบับนี้เป็นการทบทวนครั้งที่ 1 ซึ่งได้ทบทวนปรับปรุงให้ทันสมัย เนื่องจากองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทยมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนอย่างรวดเร็ว โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติทำหน้าที่เป็นแกนกลางในการประสานงานและวางแผนการดำเนินการจัดทำแนวทางฯ โดยได้เรียนเชิญประธานจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย และสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ร่วมเป็นคณะทำงาน รวมทั้งได้สรรหาผู้ทรงคุณวุฒิเพื่อทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงด้วย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง ในการใช้แนวทางฯนี้อาจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาและสภาพของผู้ป่วยตลอดจนปัจจัยอื่นๆ ด้วยดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมาย

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ เล่มนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำ คำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทยต่อไป

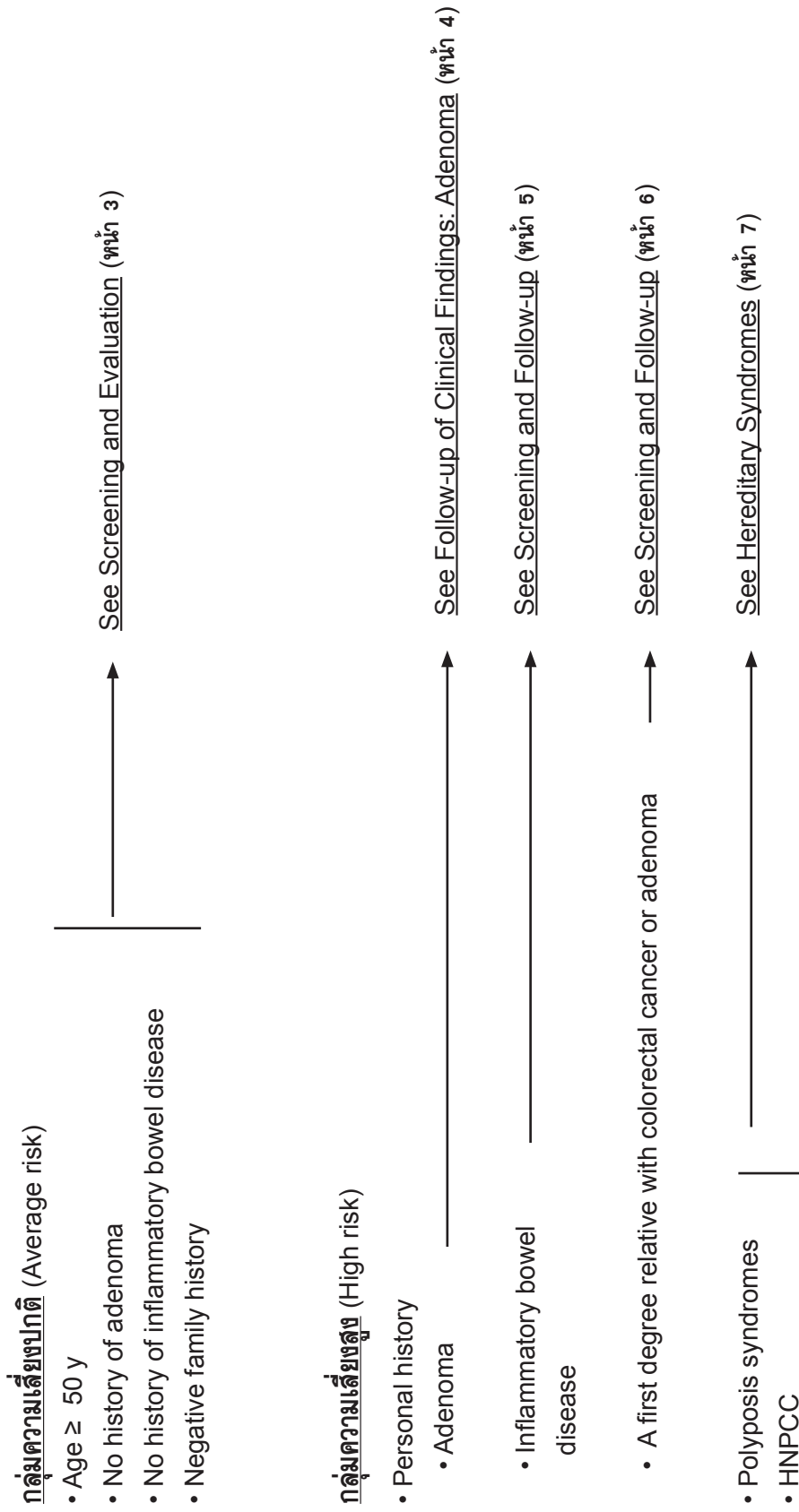
คณะทำงาน
กุมภาพันธ์ 2558

สารบัญ

	หน้า
• Flow chart	1
• ลำดับความเชื่อถือของหลักฐานและระดับคำแนะนำ	29
• มะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง (Colorectal cancer หรือ CRC)	30
1. การคัดกรองโรค (Screening)	37
2. แนวทางปฏิบัติในผู้ป่วยที่เกิดอาการเพื่อการวินิจฉัยโรคและการประเมินระยะของโรค	40
3. การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)	42
4. การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer)	44
5. การผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงที่มีภาวะแทรกซ้อน	47
6. การติดตาม และเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังการรักษา	49
7. การรักษาโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ	50
• แนวทางปฏิบัติเมื่อตรวจพบว่าพบ CEA สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Colorectal cancer ไปแล้ว	51
• แนวทางการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง	52
• ภาคผนวก	69
• รายนามคณะผู้จัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	118

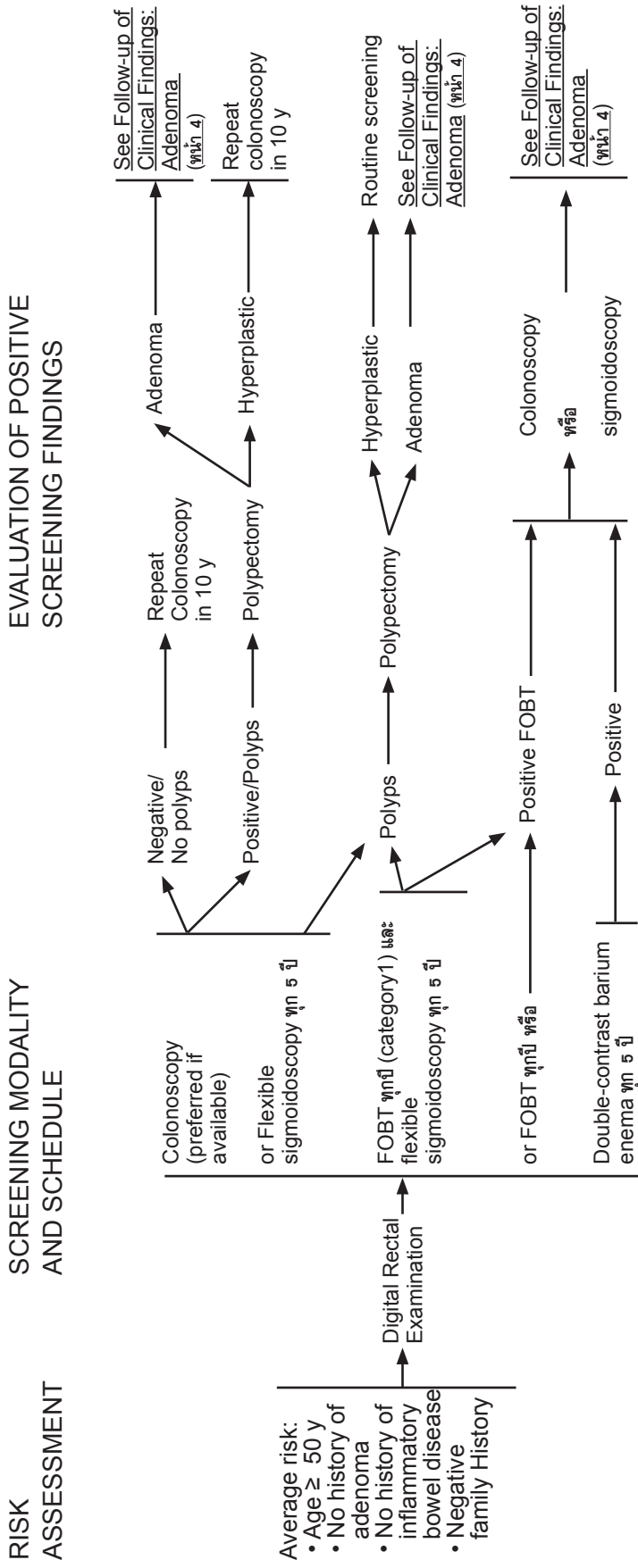
Colorectal Cancer Screening

RISK ASSESSMENT



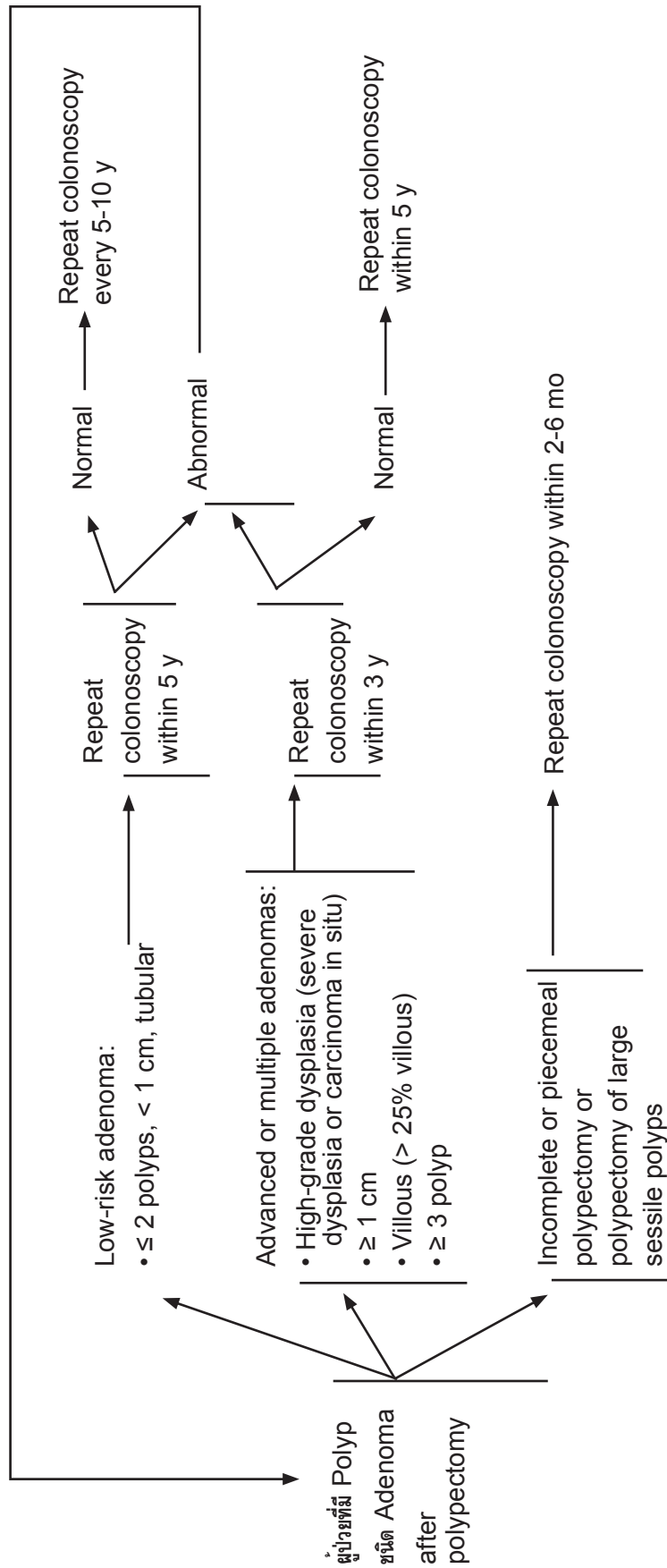
HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

SCREENING AND EVALUATION



กลุ่มความเสี่ยงสูง (HIGH RISK)

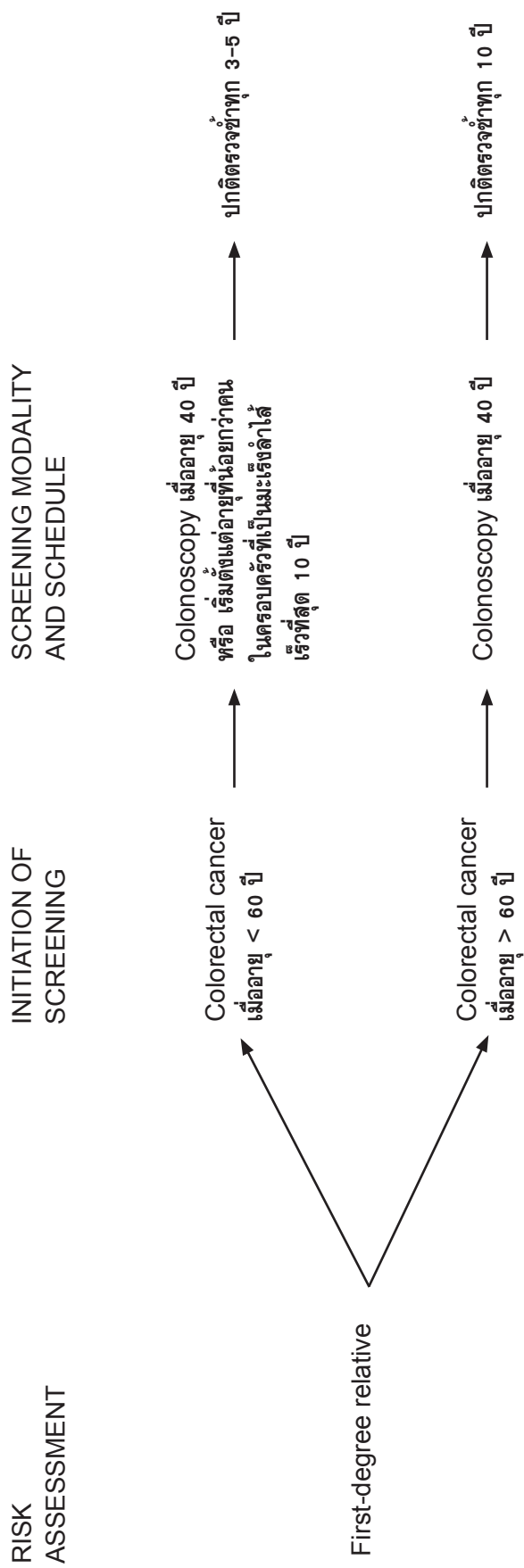
FOLLOW-UP OF CLINICAL FINDINGS: ADENOMA



กลุ่มความเสี่ยงสูง (HIGH RISK)

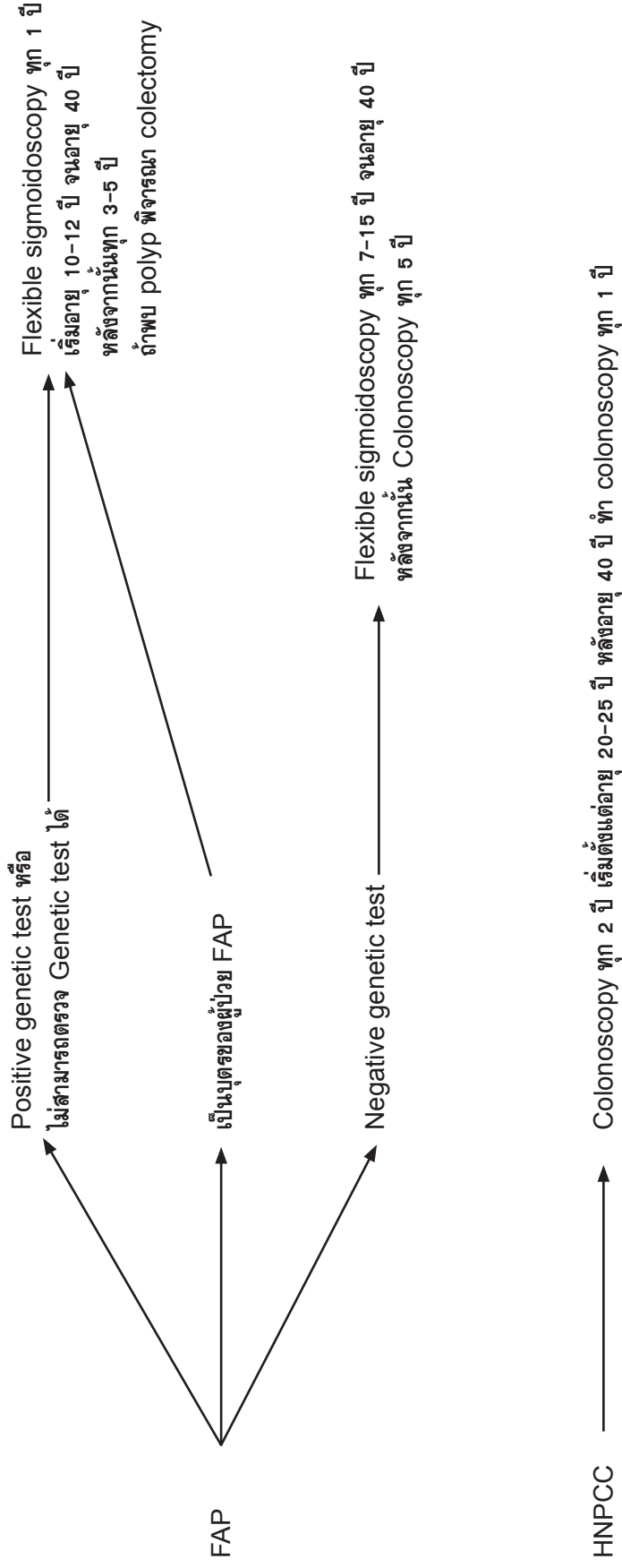
RISK ASSESSMENT	INITIATION OF SCREENING	SCREENING MODALITY AND SCHEDULE
Inflammatory bowel disease <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerative colitis • Crohn's disease 	8-10 y after onset of symptoms	<ul style="list-style-type: none"> - พิจารณาสุ่มตัดชิ้นเนื้อ 2-4 ชิ้น ทุก 10 ซม. ตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่ และตัดเพิ่มจากบริเวณที่น่าสงสัย - เป็น Pancolitis 10 ปี ทำ colonoscopy ทุก 3 ปี - เป็น Pancolitis 20 ปี ทำ colonoscopy ทุก 2 ปี - เป็น Pancolitis 30 ปี ทำ colonoscopy ทุก 1 ปี - ในรายที่เป็น Primary sclerosing cholangitis, orthotopic liver transplantation ทำ Colonoscopy ทุกปี

กลุ่มความเสี่ยงสูง (HIGH RISK)



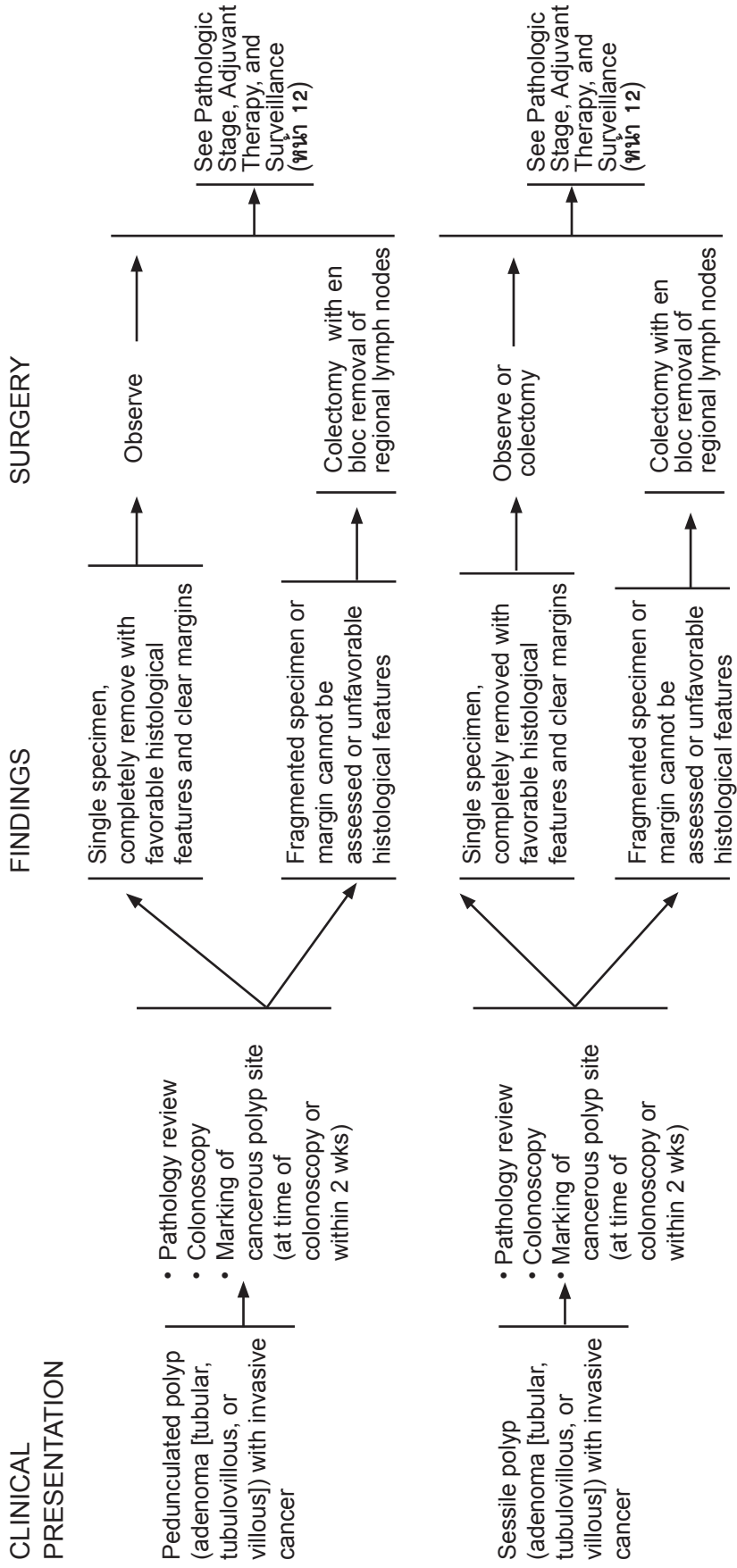
กลุ่มความเสี่ยงสูง (HIGH RISK)

HEREDITARY SYNDROMES

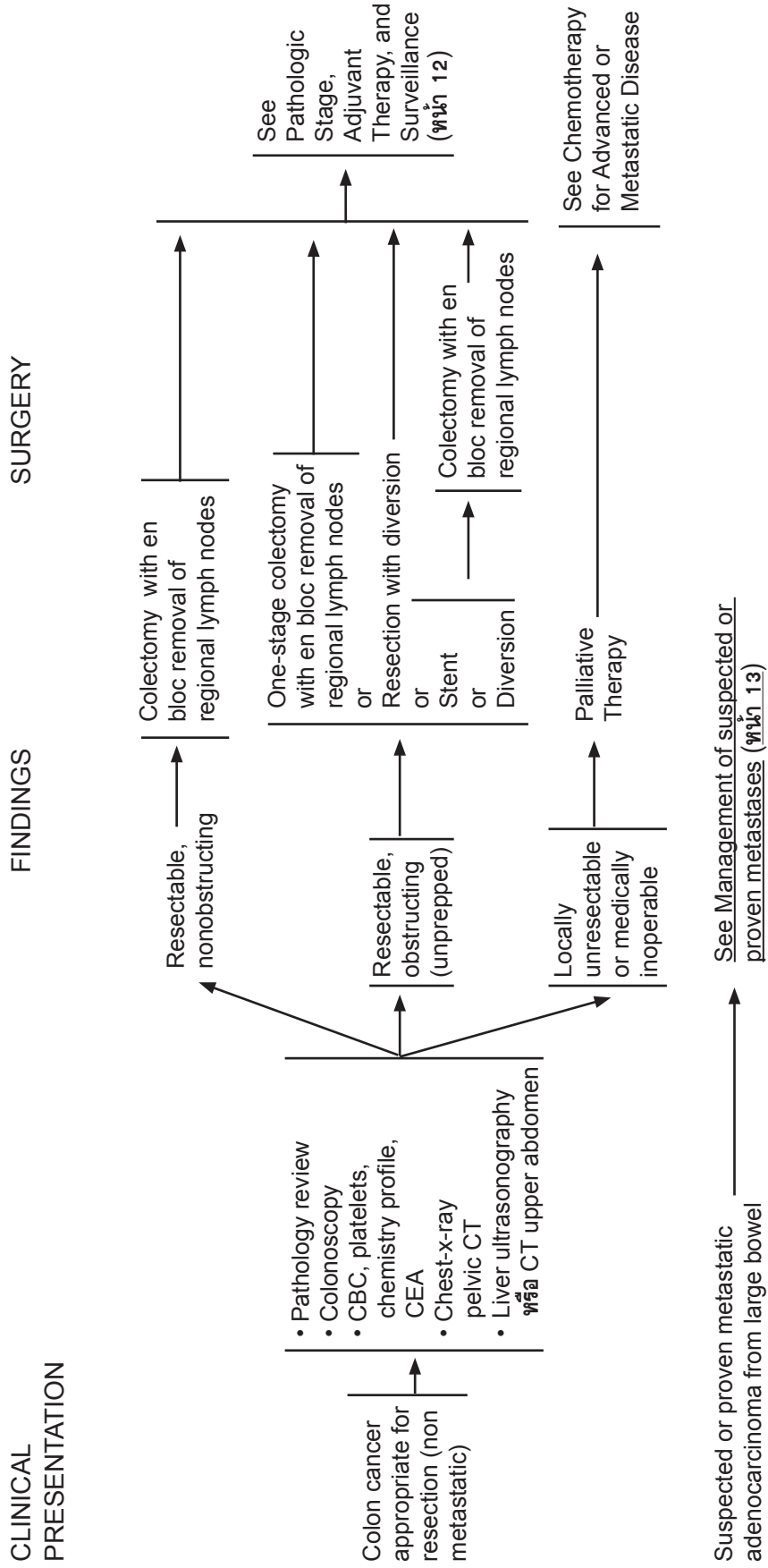


Colon Cancer

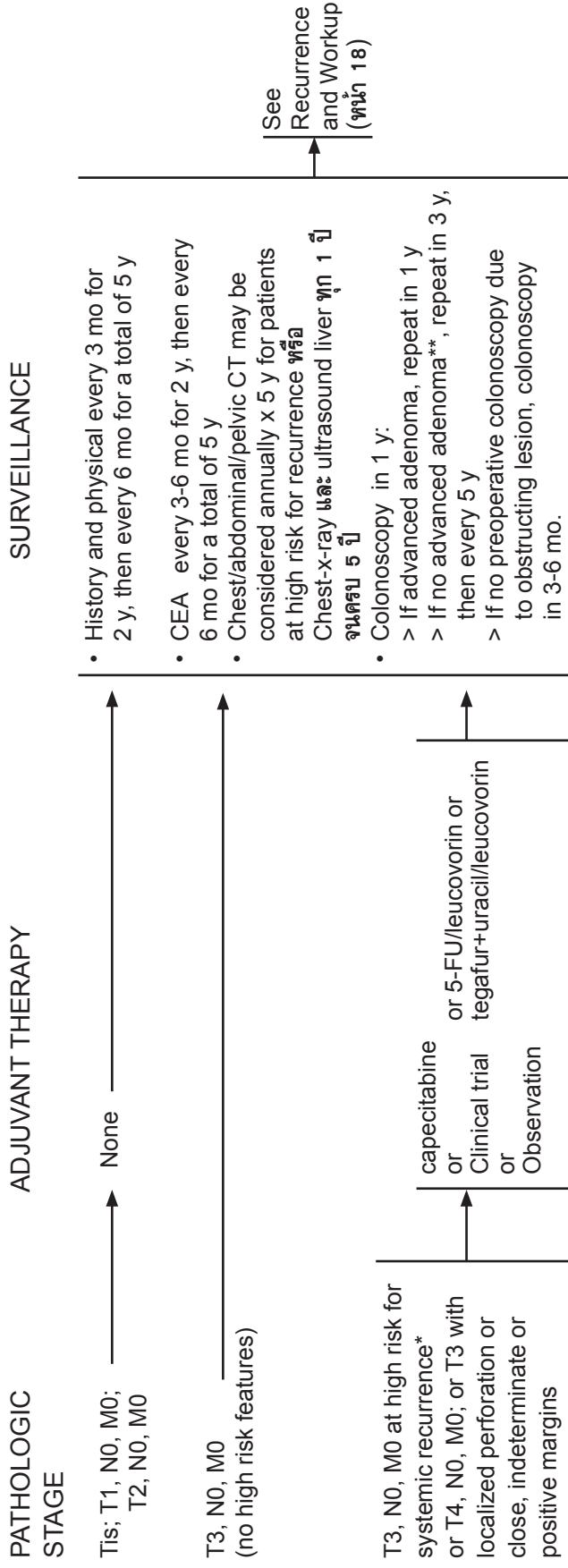
Colon Cancer



Colon Cancer



Colon Cancer

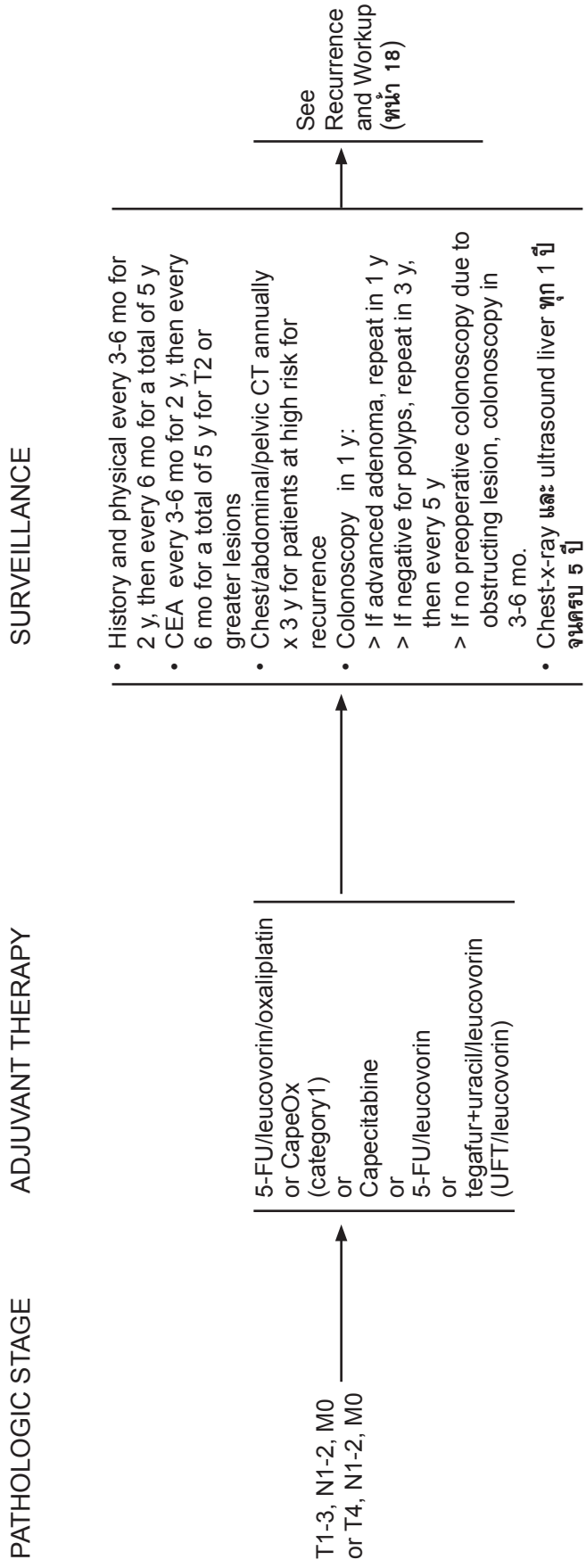


Node positive disease.
see หน้า 13

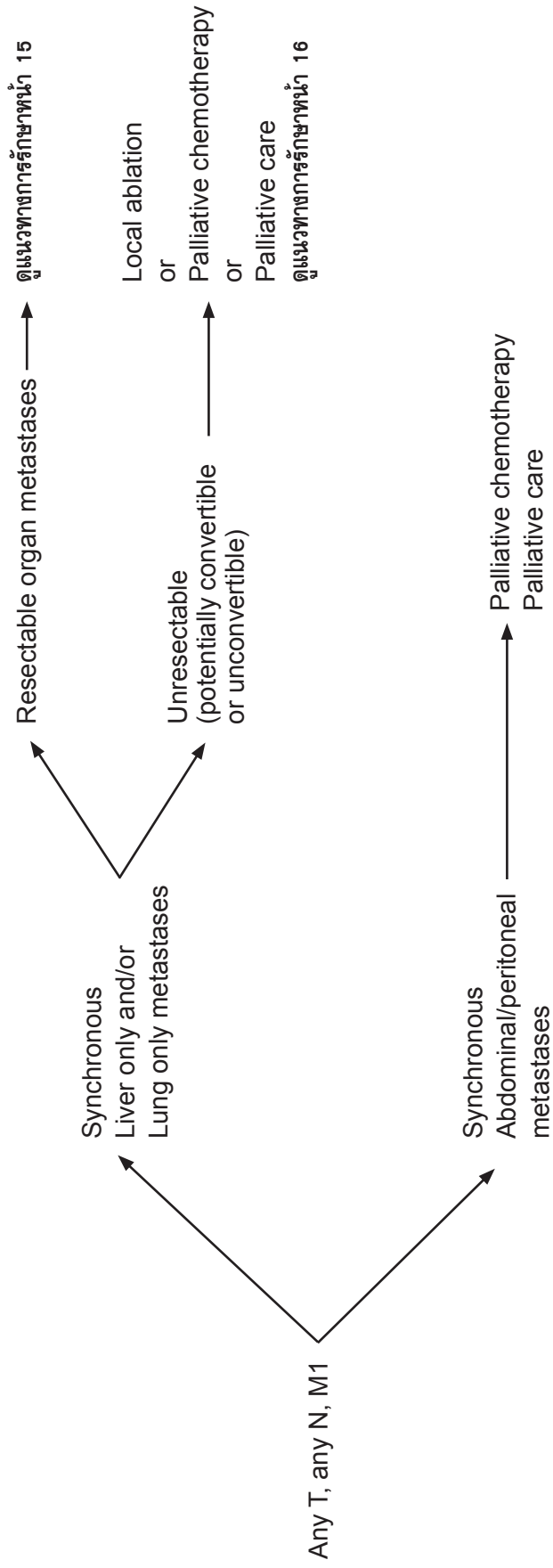
*: Grade 3-4, lymphatic/vascular invasion, bowel obstruction, < 12 lymph node examined, perineural invasion

** : Villous adenoma, polyp > 1 cm, or high-grade dysplasia.

Colon Cancer



Colon Cancer

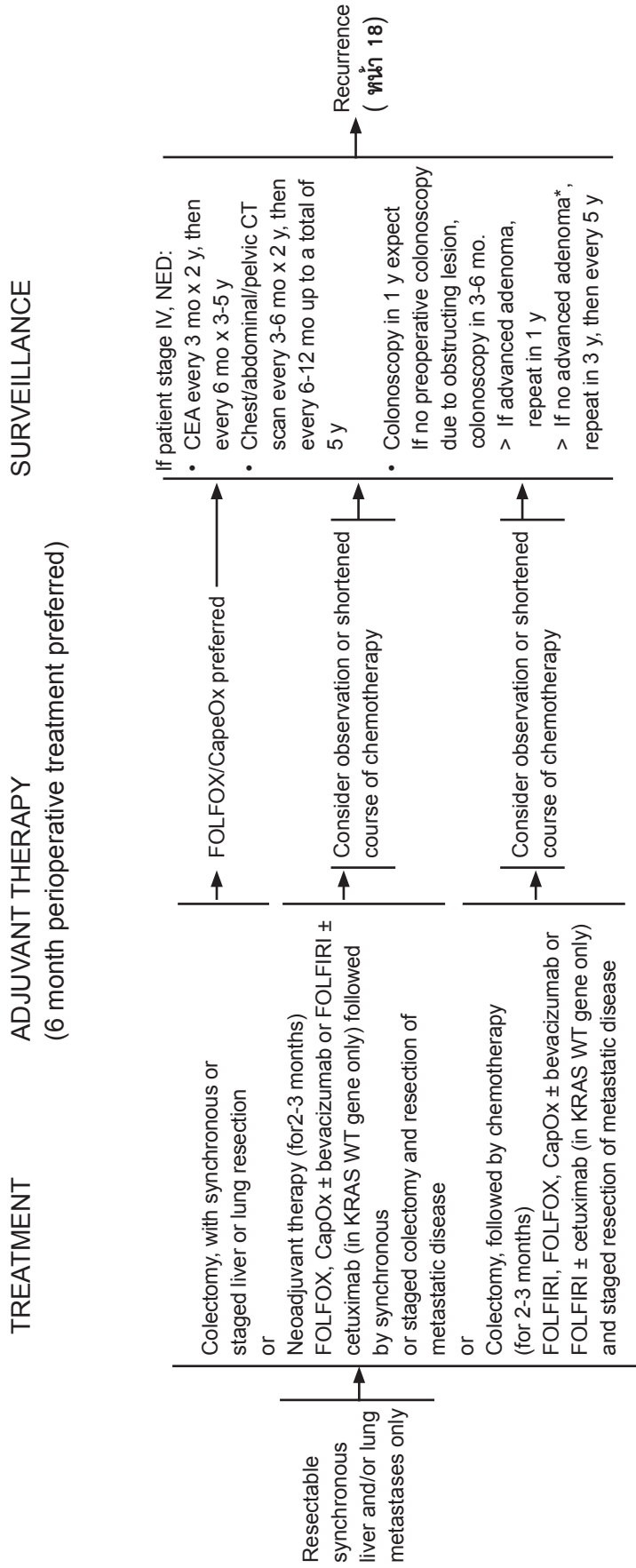


ดูแนวทางการรักษาหน้า 15

Local ablation
or
Palliative chemotherapy
or
Palliative care
ดูแนวทางการรักษาหน้า 16

Palliative chemotherapy
Palliative care

Colon Cancer



*: Villous polyp, polyp > 1 cm, or high-grade dysplasia.

Colon Cancer

TREATMENT

Unresectable synchronous liver and/or lung metastases only

- Systemic therapy (FOLFIRI or FOLFOX or CapeOX ± bevacizumab or FOLFIRI ± cetuximab (KRAS WT gene only) or FOLFOXIRI (category 2B)
- Consider colon resection only if imminent risk of obstruction or significant bleeding

Re-evaluate for conversion to resectable every 2 months

Converted to resectable

Synchronized or staged resection of colon and metastatic cancer

ADJUVANT THERAPY SURVEILLANCE (6 mo preferred)

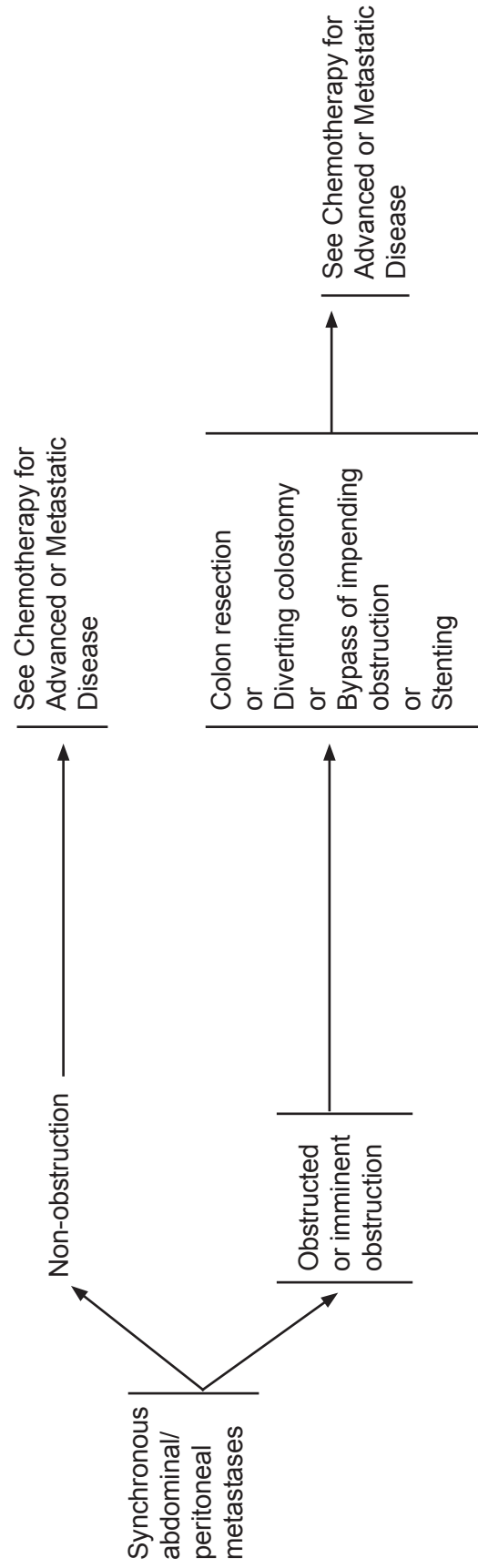
- Active chemotherapy regimen for advanced disease (category 2B) or Consider observation or shortened course of chemotherapy, if patient received neoadjuvant therapy
- If patient stage IV, NED:
- CEA every 3 mo x 2 y, then every 6 mo x 3-5 y
 - Chest/abdominal/pelvic CT scan every 3-6 mo x 2 y, then every 6-12 mo up to a total of 5 y
 - Colonoscopy in 1 y except if no preoperative colonoscopy due to obstructing lesion, colonoscopy in 3-6 mo.
 - > If advanced adenoma, repeat in 1 y
 - > If no advanced adenoma*, repeat in 3 y, then every 5 y

See Chemotherapy For Advanced or Metastatic Disease

*: Villous polyp, polyp > 1 cm, or high-grade dysplasia.

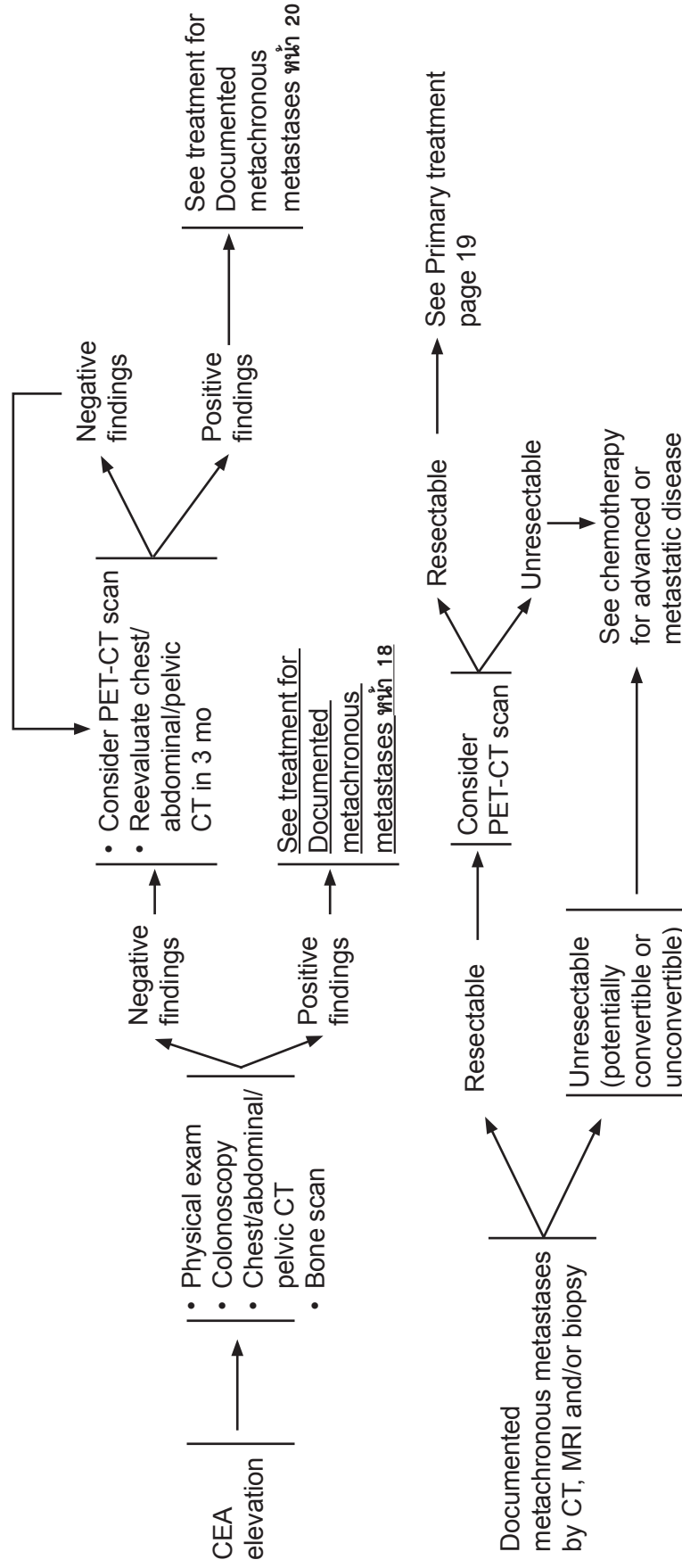
Colon Cancer

PRIMARY TREATMENT

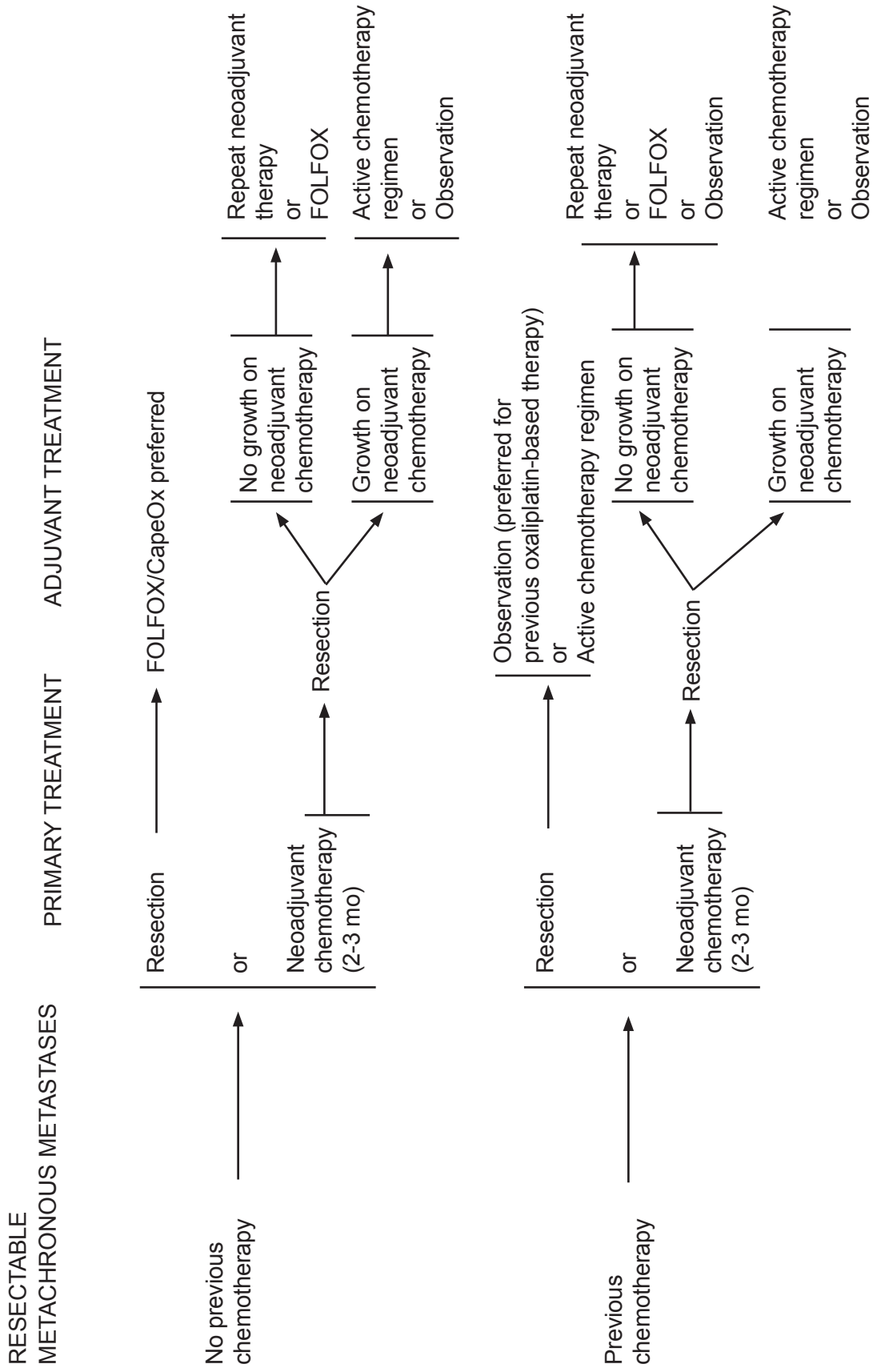


Colon Cancer

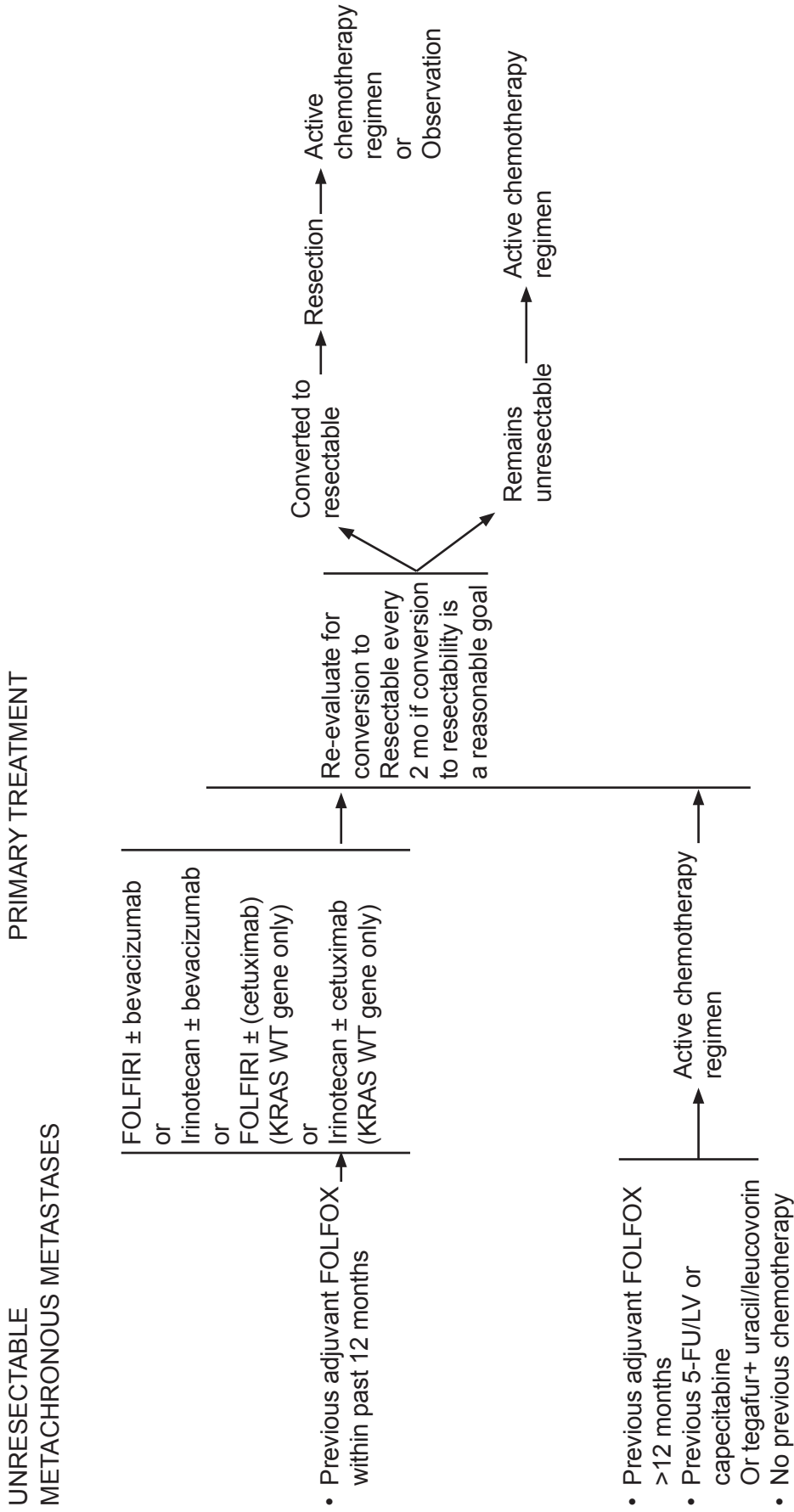
RECURRENCE WORKUP



Colon Cancer

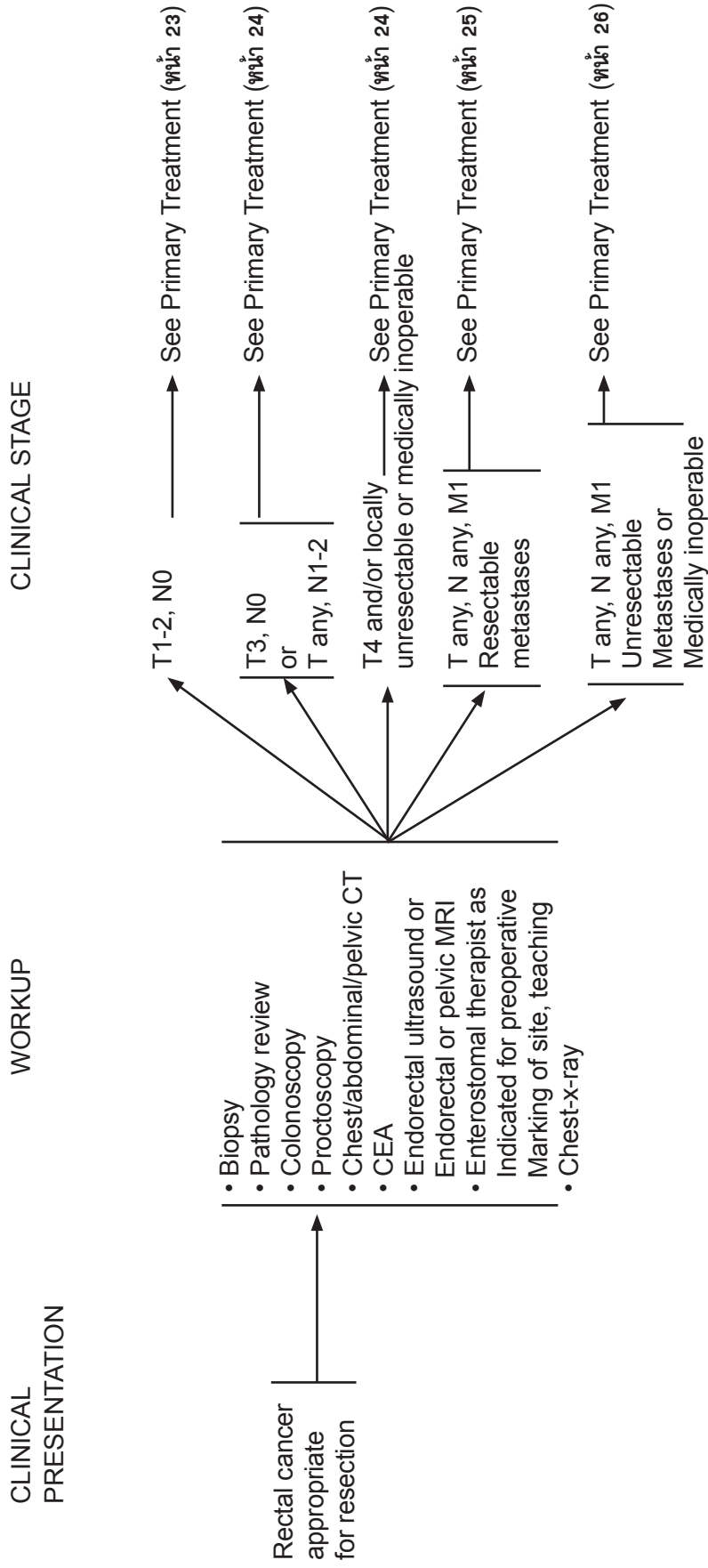


Colon Cancer

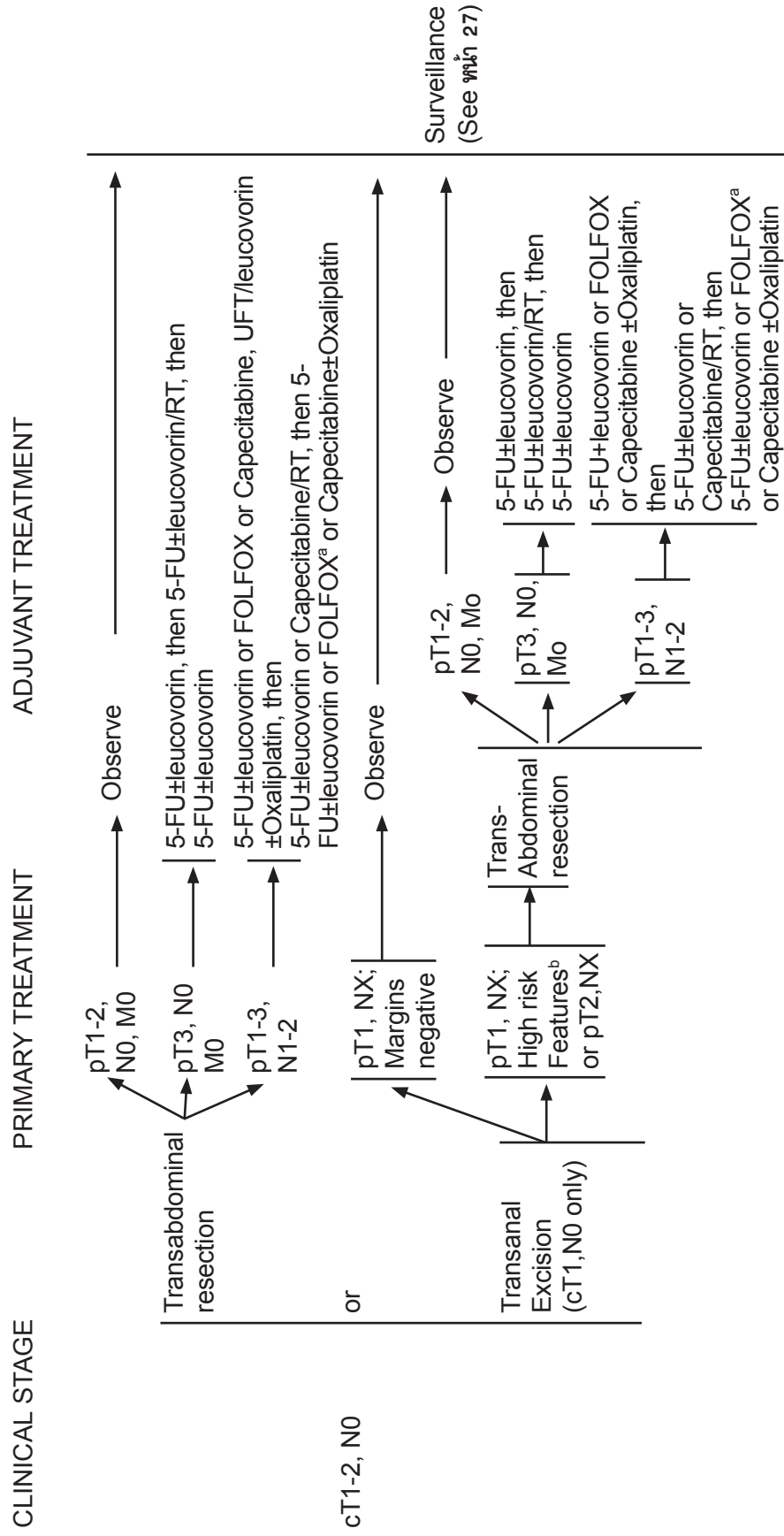


Rectal Cancer

Rectal Cancer



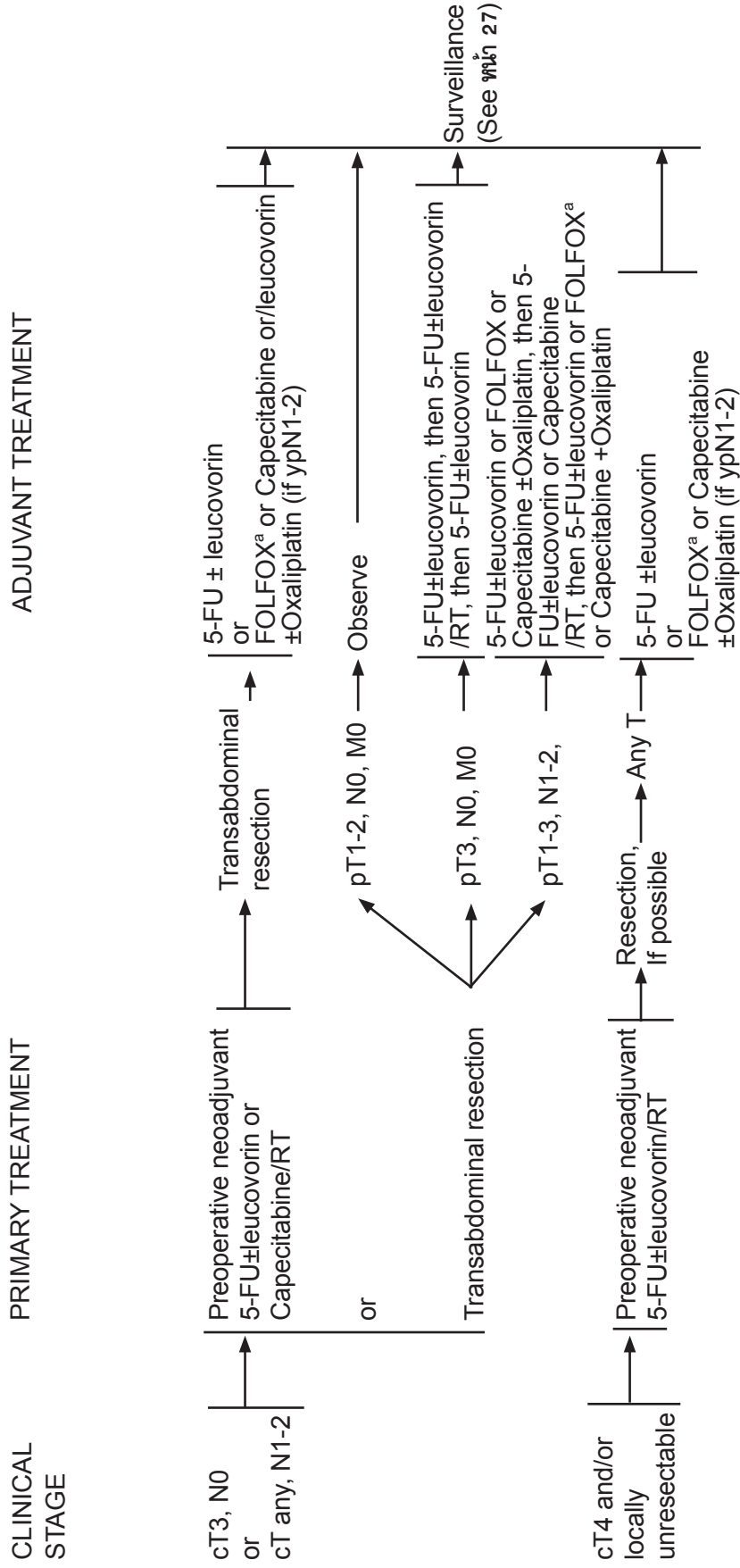
Rectal Cancer



^a The use of FOLFOX are extrapolations from the available data on colon cancer

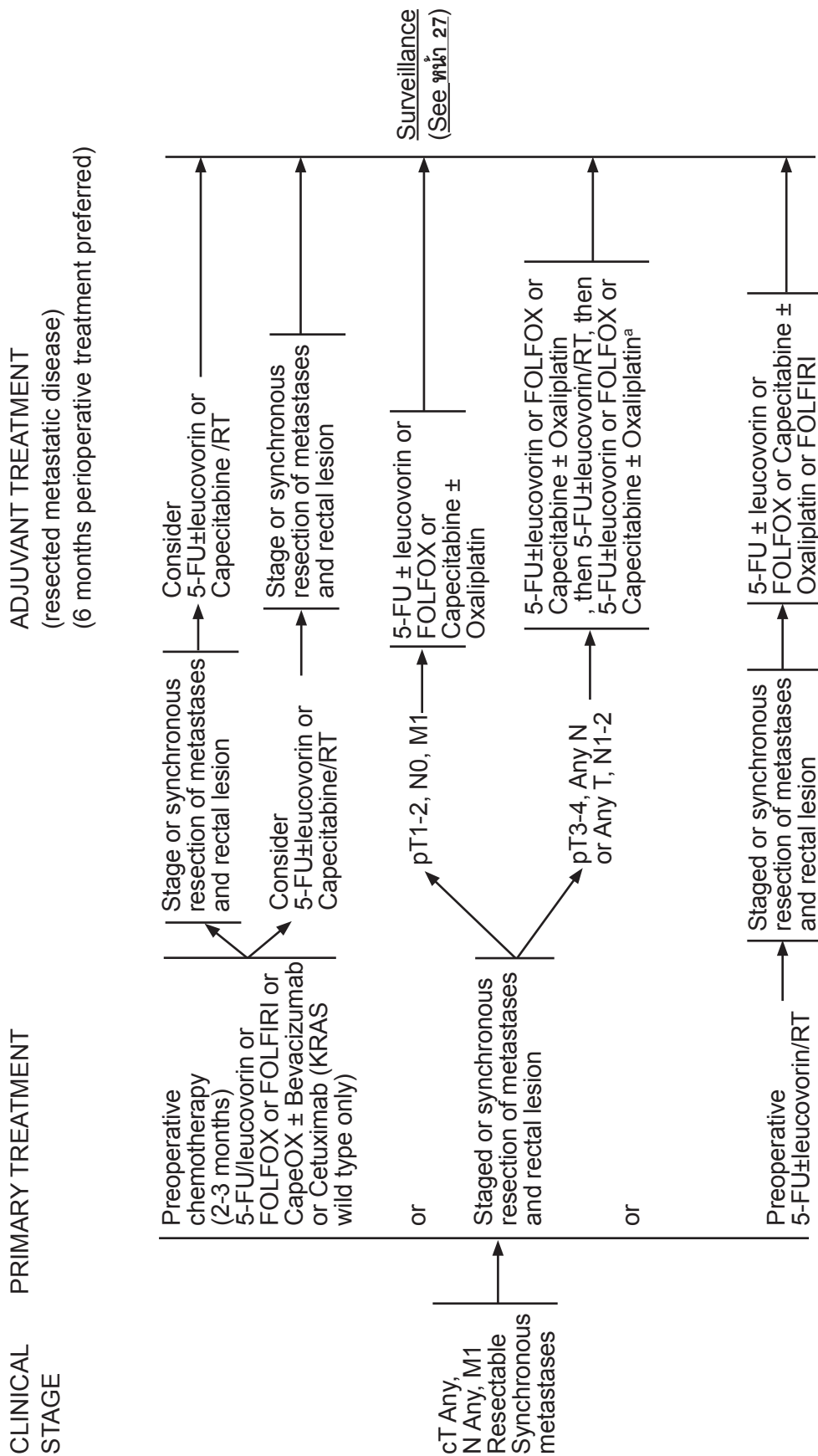
^b High-risk features include positive margins, lymphovascular invasion, poorly differentiated tumors, or sm3 invasion

Rectal Cancer

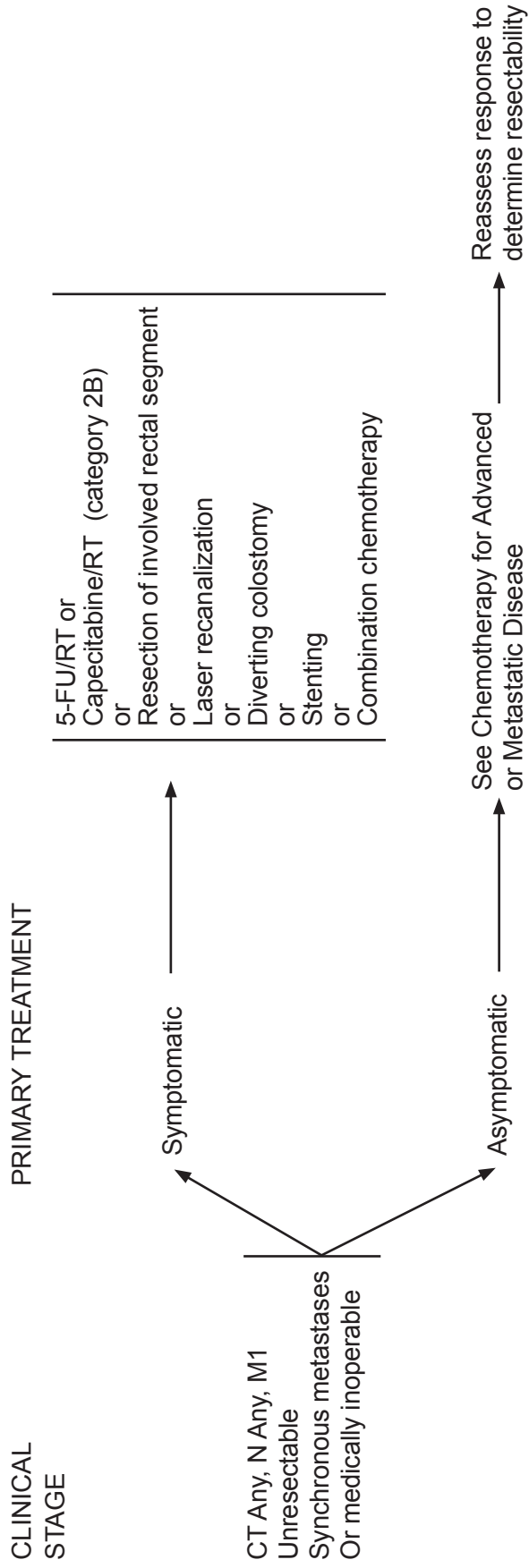


^a The use of FOLFOX are extrapolations from the available data on colon cancer

Rectal Cancer



Rectal Cancer



Rectal Cancer

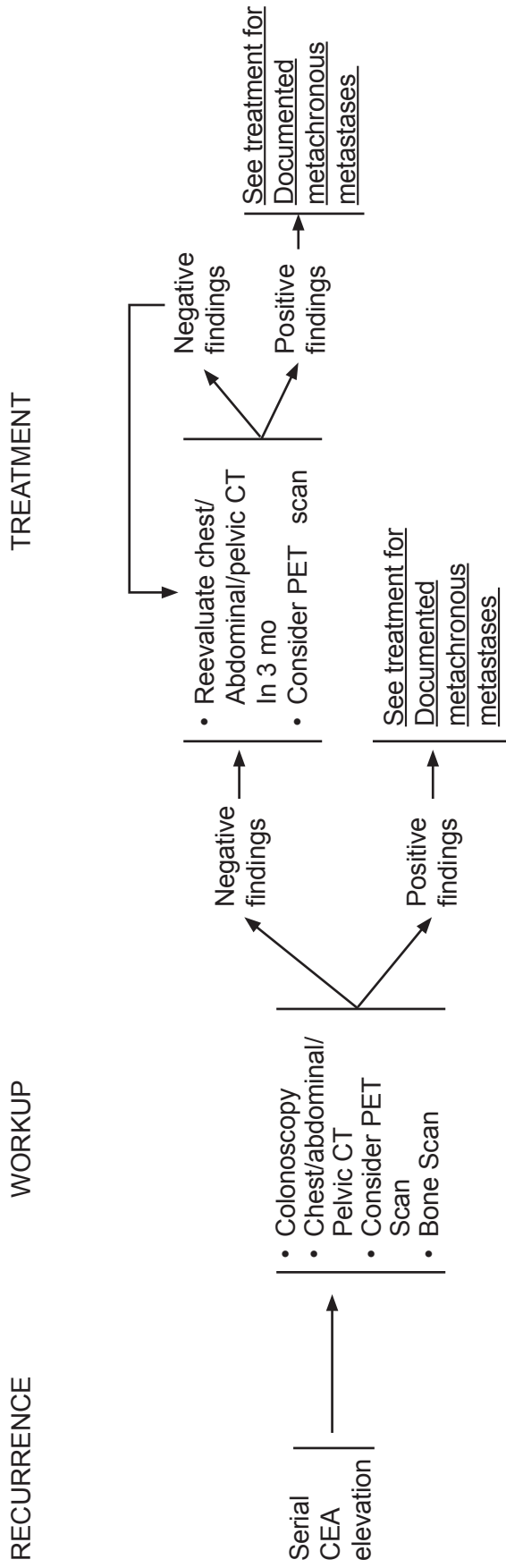
SURVEILLANCE

- History and physical every 3-6 mo for 2 y, Then every 6 mo for a total of 5 y
- CEA every 3-6 mo for 2 y, then every 6 mo For a total of 5 y for T2 or greater lesions
- Chest/abdominal/pelvic CT annually x 3 y or Chest-x-ray + ultrasound every 1 y for a total of 5 y For patients at high risk for recurrence
- Colonoscopy in 1 y:
 - If abnormal, repeat 1 y
 - If negative for polyps, repeat in 3 y, then Every 5 y
 - If no preoperative colonoscopy due to obstructing lesion, colonoscopy in 3-6 mo
- PET scan is not routinely recommended

Serial CEA elevation or documented recurrence

See Workup and Treatment (หน้า 28)

Rectal Cancer



ลำดับความเชื่อถือของหลักฐานและระดับคำแนะนำ

แนวทางเวชปฏิบัติ เป็นแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่คณะทำงานฯ ได้จัดทำขึ้นนี้ ยึดถือพื้นฐานจากการศึกษาวิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของคำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบที่สำคัญ คือระดับคุณภาพของหลักฐาน (Strength of evidence) และระดับความเห็นหรือฉันทามติ (Consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ ดังนี้

ชนิดของคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐาน	ระดับความเห็นหรือฉันทามติของคณะผู้เชี่ยวชาญ
1	สูง	ทิศทางเดียวกัน
2A	ต่ำกว่า 1	ทิศทางเดียวกัน
2B	ต่ำกว่า 1, 2A	ไม่ไปในทิศทางเดียวกัน
3	ไม่มี	มีความเห็นขัดแย้งมาก

ชนิดคำแนะนำ 1: คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่นจาก randomized clinical trials หรือ Meta analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน โดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมากสนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

ชนิดคำแนะนำ 2A: คำแนะนำระดับนี้ ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่น จากการศึกษา Phase II หรือการศึกษาชนิด Cohort ขนาดใหญ่ หรือประสบการณ์ผู้เชี่ยวชาญ หรือ Retrospective studies จากประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน

ชนิดคำแนะนำ 2B: คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ และคำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

ชนิดคำแนะนำ 3: คำแนะนำระดับนี้ คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมาก ซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ ต้องมีผู้เชี่ยวชาญมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำ ความขัดแย้งในความเห็น หรือคำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้นยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบโดย Randomized trial ดังนั้น ชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

หมายเหตุ: แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาในเอกสารนี้อยู่ระดับที่ 1-2A นอกจากจะแสดงระดับไว้ในวงเล็บ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (Colorectal cancer หรือ CRC)

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก ถ้าวินิจฉัยได้เร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ถึงร้อยละ 90 แต่ถ้าเป็นระยะท้ายซึ่งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ อัตราการรอดชีวิตเหลือเพียงร้อยละ 10⁽¹⁾ ตำแหน่งมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบส่วนใหญ่ร้อยละ 65-70 อยู่ด้านซ้ายต่ำกว่า splenic flexure โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ rectum และ sigmoid ที่เหลือร้อยละ 30-35 จะอยู่ด้านขวา⁽²⁾ พยาธิสภาพมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 98 เป็น adenocarcinoma ซึ่งแบ่งเป็น well-differentiated, moderately และ poorly differentiated ซึ่ง poorly differentiated นั้น มีการพยากรณ์โรคไม่ดี พบได้ประมาณร้อยละ 20 และถ้ามีลักษณะของเซลล์เป็น mucinous หรือ colloid ร่วมด้วย จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า ซึ่งเซลล์ชนิด mucinous หรือ colloid พบได้ร้อยละ 15⁽³⁾

มะเร็งลำไส้ใหญ่แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. Sporadic CRC

ไม่มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว พบร้อยละ 70-85 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด โดยมากพบในอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป มากกว่าร้อยละ 80 เริ่มจากติ่งเนื้อในลำไส้ชนิด adenomatous polyps มาก่อน มีส่วนน้อยที่เป็น non-polypoidal (flat หรือ depressed) lesions และเปลี่ยนแปลงกลายเป็นมะเร็งลำไส้ (de novo cancers) ซึ่งการเกิดมะเร็งในลักษณะนี้พบมากขึ้นในคนเอเชีย⁽⁴⁾

2. Familial CRC

มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว ความผิดปกติอาจเกิดเนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรืออยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน พบประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด

3. Hereditary CRC syndrome

พบประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้แก่

■ Familial polyposis (FAP)

- Familial adenomatous polyposis (FAP) ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ในลำไส้ใหญ่มี adenomatous polyps หลายร้อยหรือหลายพันตั้งแต่อายุน้อย อายุเฉลี่ยของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ 39 ปี
- Other polyposis syndromes ได้แก่ Hamartomatous syndromes, Peutz-Jeghers syndrome และ Juvenile polyposis

- Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant พบบ่อยกว่า FAP อายุเฉลี่ยของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ 45 ปี และมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดอื่นเช่น endometrial cancer, ovarian cancer และ urinary tract cancers

ระบาดวิทยาของโรคมะเร็งและมะเร็งลำไส้ทั่วโลก

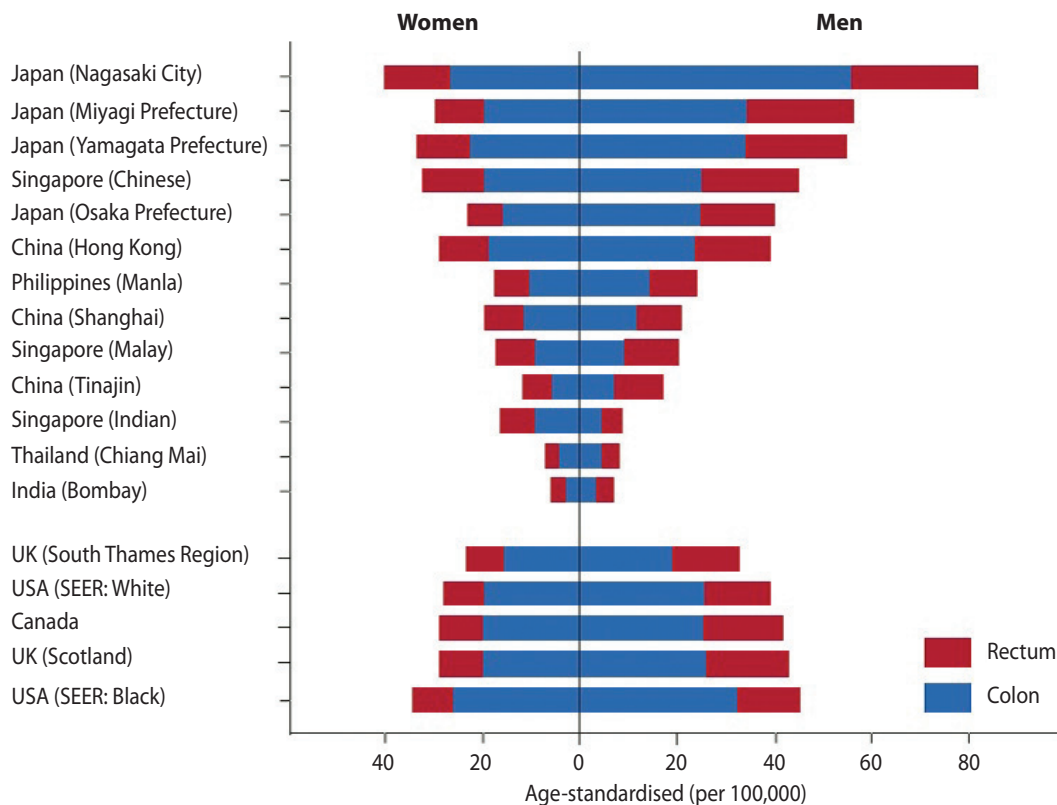
โรคมะเร็ง จัดเป็น 1 ใน 10 ของสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรโลก และมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งอยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนาองค์การอนามัยโลก (WHO)⁽⁵⁾ รายงานว่าในปี พ.ศ. 2548 มีผู้เสียชีวิตทั่วโลก 58 ล้านคน มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง 7.6 ล้านคนคิดเป็นร้อยละ 13 ของผู้เสียชีวิตทั้งหมด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 3 ของมะเร็งทั้งหมด มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และ มะเร็งเต้านม ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกของประชากรโลก⁽⁶⁾

อันดับที่	ชนิดมะเร็ง	อัตราการเสียชีวิต
1	มะเร็งปอด	1.3 ล้านคนต่อปี
2	มะเร็งกระเพาะอาหาร	1 ล้านคนต่อปี
3	มะเร็งตับ	662,000 คนต่อปี
4	มะเร็งลำไส้ใหญ่	655,000 คนต่อปี
5	มะเร็งเต้านม	502,000 คนต่อปี

ถ้าจำแนกตามเพศพบว่า มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกในเพศชาย ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งหลอดอาหารตามลำดับ สำหรับในเพศหญิงได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปากมดลูก ตามลำดับองค์การอนามัยโลกได้ประมาณการไว้ว่าในปี 2563 จะมีประชากรโลกเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งมากกว่า 11.4 ล้านคน และอยู่ในประเทศกำลังพัฒนามากกว่า 7 ล้านคน

ในอดีตที่ผ่านมาพบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศทางตะวันตกมากกว่าประเทศในเอเชียและกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาอื่น ๆ ในปัจจุบันพบว่าแนวโน้มของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในทวีปเอเชียมากขึ้น จากสถิติของ GLOBOCAN⁽⁷⁾ พ.ศ. 2545 พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่พบมากเป็นอันดับ 3 ของมะเร็งทั้งหมดในเอเชีย และในปี พ.ศ. 2547 The Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ใน 10 ประเทศในเอเชีย ได้แก่ จีน อินเดีย อินโดนีเซีย ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ สิงคโปร์ ไต้หวันและไทย พบว่าแนวโน้มของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในทวีปเอเชียมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น และจากข้อมูลของ the International Agency for Research on Cancer (IARC) พบว่าหลายประเทศในเอเชียมีอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ใกล้เคียงกับประเทศทางตะวันตก (รูปที่ 1) เช่น ประเทศในอเมริกาเหนือ และยุโรปตะวันตก มีอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเพศชาย 44.4, และ 42.9 ต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับญี่ปุ่น สิงคโปร์ และเกาหลีใต้ พบ 49.3, 35.1 และ 24.7 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ⁽⁸⁾



รูปที่ 1 อุตบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเอเชียเปรียบเทียบกับในสหรัฐอเมริกาและอังกฤษ (1993–1997)³

ระบาดวิทยาของโรคมะเร็งและมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย

จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งในประเทศไทย ใน Cancer in Thailand Vol.VII 2007-2009 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง พบเป็นอันดับ 3 ในเพศชาย (รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด) มีอุบัติการณ์คือ 8.9 ต่อประชากรแสนคน และเป็นอันดับ 5 ในเพศหญิง (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งตับและมะเร็งปอด) โดยมีอุบัติการณ์ 8.2 ต่อประชากรแสนคน โดยกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอาศัยอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและในเขตเมืองใหญ่ ๆ อายุที่พบส่วนใหญ่มากกว่า 50 ปี อย่างไรก็ตามจากข้อมูลในหลาย ๆ โรงพยาบาลพบว่าแนวโน้มเริ่มเป็นในคนอายุน้อยลง⁽⁹⁻¹⁰⁾

Molecular biology ของมะเร็งลำไส้ใหญ่⁽¹¹⁻¹²⁾

ใน sporadic CRC ขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่จะกลายเป็นเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้นั้น ส่วนใหญ่ต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงถึง 4 ขั้นตอนและมียีนที่เกี่ยวข้องหลายตัว เริ่มจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน APC ที่อยู่บนแขนข้างยาวของโครโมโซมที่ 5 (5q) ทำให้เซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่แบ่งเซลล์มากกว่าปกติเกิดเป็นก้อนเนื้อออกแบบไม่ร้ายแรง (benign adenoma) ตามด้วยการกลายพันธุ์ของยีน *k-ras* ซึ่งอยู่ที่แขนข้างสั้นของโครโมโซมที่ 12 (12p) และ ยีน *DCC* ซึ่งอยู่ที่แขนข้างยาวของโครโมโซมที่ 18 (18q) ก้อนเนื้อออกจะเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นเนื้ออกที่มีผิวยื่นขรุขระของ villi ซึ่งเป็นลักษณะที่ร้ายแรงขึ้นมาอีก (mild, moderate และ severe dysplasia) ร่วมกับการสูญเสียการทำงานของยีน *p53* บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมที่ 17 ซึ่งเป็นยีนควบคุมการเปลี่ยนสถานะ G₁/S transition ของวัฏจักรเซลล์ ก้อนเนื้อออกนั้นจึงกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ การดำเนินโรคนี้จาก adenoma to carcinoma sequence ใช้เวลา 5-10 ปี

Genetics of Colorectal Cancer

ยีนเป็นส่วนหนึ่งของดีเอ็นเอ พบอยู่ในทุกเซลล์ของสิ่งมีชีวิตทุกชนิดโดยมีหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโต การทำงานเพื่อตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมและการพัฒนาเพื่อทำหน้าที่เฉพาะ (differentiation) ของเซลล์สิ่งมีชีวิตชนิดนั้น ๆ หากยีนเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) หรืออาจจะเจริญคุกคามเซลล์ปกติข้างเคียงที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อเซลล์รอบข้าง เซลล์ที่มีคุณลักษณะดังกล่าวคือ เซลล์มะเร็ง และยีนที่อยู่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวเรียกว่า ยีนก่อมะเร็ง⁽¹³⁾

สำหรับประเทศไทยพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เพิ่มขึ้นทุกปี⁽¹⁴⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยีนที่ผิดปกติสามารถถ่ายทอดสู่สมาชิกภายในครอบครัวได้ สมาชิกในครอบครัวที่ได้รับการถ่ายทอดยีนดังกล่าวมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งลำไส้ ถ้าบุคคลในครอบครัวที่มีปัจจัยเสี่ยงมีโอกาสได้รับการตรวจสอบยีนที่ผิดปกติก่อนการเกิดโรค ก็จะมีโอกาสทราบถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคและเข้าสู่การเฝ้าระวังอย่างเป็นระบบโดยแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งจะช่วยลดอุบัติการณ์เสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ได้

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ามะเร็งลำไส้สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทคือ sporadic, familial และ hereditary หรือ inherited⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ สำหรับรายละเอียดประเภท inherited หรือแบบที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นสองกลุ่มตามลักษณะของความผิดปกติที่พบคือ กลุ่มที่มีติ่งเนื้อ (polyp) ได้แก่ Familial adenomatous polyposis coli (FAP), Attenuated familial adenomatous polyposis coli (AFAP) และ hamartomatous polyposis syndromes ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งคือ กลุ่มที่ไม่มีติ่งเนื้อ ได้แก่ Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

มะเร็งลำไส้ประเภท Inherited ที่พบบ่อยที่สุดคือ FAP และ HNPCC

FAP เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งถ่ายทอดแบบพันธุเด่น (autosomal dominant) อุบัติการณ์ในการเกิด FAP ประมาณ 74 : 100,000 คน⁽³⁾ FAP สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 แบบคือ classic FAP และ attenuated FAP (AFAP) ลักษณะของ classic FAP คือ มีติ่งเนื้อมากกว่า 100 ตี่งขึ้นไป⁽¹⁷⁾ โดยพบติ่งเนื้อจำนวนมากในช่วงอายุประมาณ 20 ปีและต่อมาติ่งเนื้อดังกล่าวพัฒนาไปเป็นมะเร็งลำไส้ในช่วงอายุประมาณ 35-40 ปี⁽¹⁸⁾ ลักษณะอาการทางคลินิกอื่นๆ ที่สามารถพบได้ เช่น congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) ซึ่งพบได้ร้อยละ 70-80 ในผู้ป่วย FAP⁽⁶⁾ Desmoid tumors ซึ่งเป็นสาเหตุอันดับสองที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต⁽¹⁹⁾ มะเร็งต่อมไทรอยด์ พบเป็นร้อยละ 1-2⁽²⁰⁾ และ hepatoblastoma^(9,10) เป็นต้น สำหรับ attenuated FAP(AFAP) เป็นอีกรูปแบบหนึ่งของ FAP ซึ่งมีลักษณะความรุนแรงน้อยกว่า classic FAP คือ มีติ่งเนื้อน้อยกว่า 100 ตี่งและอายุที่เริ่มพบอาการแสดงของโรคอยู่ในช่วงอายุประมาณ 35-45 ปีและมีการพัฒนาไปเป็นมะเร็งลำไส้ในช่วงอายุโดยเฉลี่ย 55 ปี โดยมักไม่พบอาการทางคลินิกอย่างอื่นร่วมด้วย^(21,22)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า FAP และ AFAP เกิดจากความผิดปกติของยีน Adenomatous polyposis coli (APC) ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 5q21 ยีน APC เป็น tumor suppressor gene มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับของโปรตีน β -Catenin ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการยึดติดกันของเซลล์ การเคลื่อนย้ายของเซลล์ หากระดับของโปรตีนชนิดนี้สูงขึ้นจะส่งผลให้เกิดการคัดลอก (transcription) ดีเอ็นเอ สูงผิดปกติไปด้วย ทำให้เกิดการสร้างเซลล์ใหม่จำนวนมาก⁽²³⁾ การกลายพันธุ์ของยีน APC จะส่งผลกระทบต่อควบคุมระดับของ β -Catenin ผลที่ตามมาคือ ยีนที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (differentiation) คือ cyclin D1, c-myc⁽²⁴⁾ จะไม่สามารถทำหน้าที่ตามปกติได้ ทำให้การเพิ่มจำนวนเซลล์ผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง บทบาทที่สำคัญอีกประการหนึ่งของยีน APC คือ การควบคุมวัฏจักรการสร้างเซลล์ (cell cycle) โดยยีน APC ยับยั้งการสร้างเซลล์ในระยะ G_0 / G_1 ไม่ให้เข้าสู่ระยะ S เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเซลล์มะเร็งขึ้น อีกทั้งยังช่วยในการรักษาเสถียรภาพของโครโมโซม

Genetics of Colorectal Cancer

ยีน APC มีความยาวทั้งหมด 8,538 base pairs และมี 15 exons ซึ่งจะถูกละเลงไปเป็นกรดอะมิโนจำนวน 2,843 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 30,900 ดาลตัน⁽²⁵⁾ gene expression เกิดขึ้นในหลายเซลล์ เช่น เยื่อบุผิวลำไส้⁽²⁶⁾ เป็นต้น จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าความผิดปกติของยีน APC มีมากกว่า 800 ตำแหน่ง⁽²⁷⁾ ลักษณะความผิดปกติที่เกิดขึ้นสามารถนำไปสู่การเกิดโรค FAP คือ รหัสหยุดสร้างโปรตีน ซึ่งการเกิดรหัสหยุดในการสร้างโปรตีนจะทำให้โปรตีนมีขนาดสั้นลงกว่าปกติ⁽²⁸⁾ และการทำหน้าที่ของโปรตีนก็จะเสียไปด้วย ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การเปลี่ยนแปลงเบสชนิดเอ็นเอ (nonsense mutation) พบร้อยละ 30 การที่มีเบสเพิ่ม (insertion) หรือการขาดหายไป (deletion) ทำให้การอ่านรหัสพันธุกรรมผิดไปทั้งหมดนับตั้งแต่ตำแหน่งที่มีเบสขาดไปหรือเพิ่มเข้า (frameshift mutation) พบร้อยละ 68 และการขาดหายไปทั้งยีน พบร้อยละ 2

สำหรับมะเร็งลำไส้ที่เป็นแบบ attenuated FAP (AFAP) นอกจากการกลายพันธุ์ของยีน APC ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคแล้วยังมียีนอีกชนิดหนึ่งที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดตั้งเนื้อ คือ ยีน Human MutY Homology (*MYH* or *MUTYH*) เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตั้งเนื้อที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ยีน MYH อยู่บนโครโมโซมที่ 1⁽²⁹⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบความผิดปกติของยีน MYH ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้แบบที่มีตั้งเนื้อน้อยกว่า 100 ตั้ง ในขณะที่ไม่พบความผิดปกติของยีน APC เช่น ความผิดปกติของยีน MYH ที่ตำแหน่ง Y165C และ G382D ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ พบร้อยละ 80 ในกลุ่มคนผิวขาว (Caucasians)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าตำแหน่งความผิดปกติของยีนและการแสดงอาการทางคลินิกมีความสัมพันธ์กัน โดยผู้ป่วยที่เป็น FAP ที่มีความผิดปกติของยีนเกิดในช่วงต้นของ exon 15 ตรง codon 1250-1464 จะมีอาการทางคลินิกที่รุนแรง ส่วนผู้ป่วยที่มี CHRPE ร่วมด้วยจะพบความผิดปกติที่ exon 9-15⁽³⁰⁾

HNPCC เป็นมะเร็งลำไส้ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมอีกชนิดหนึ่งที่พบมากและมีการถ่ายทอดแบบ พันธุ์เด่น (autosomal dominant) ลักษณะของโรคคือ มีอาการแสดงในช่วงอายุก่อน 50 ปี ตำแหน่งที่เกิดมะเร็งมักจะอยู่ที่ลำไส้ทางด้านขวา และอาจพบก้อนเนื้อออก (neoplasm) ที่อื่นร่วมด้วย เช่น ผื่นงมดลูก กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กและรังไข่ เป็นต้น⁽³¹⁾ มีการกำหนดหลักเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัย HNPCC ใหม่ที่ Bethesda criteria⁽³²⁾ (ตารางที่ 1)

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด HNPCC คือ เกิดจากความผิดปกติของการเกิด mismatch repair gene ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของการจำลองแบบของดีเอ็นเอ (DNA replication) ปัจจุบันมี ยีนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 4 ยีน คือ *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* และ *MSH 6*⁽³³⁾ หากยีนดังกล่าวเกิดความผิดปกติจะมีผลต่อการเพิ่มลำดับเบสของดีเอ็นเอในบริเวณที่ซ้ำกัน 12-100 เท่า เรียกว่า Microsatellite Instability และอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่มนี้เพียงตัวเดียวหรือหลายตัวรวมกันก็ได้⁽³⁴⁾ แต่ยีนที่พบความผิดปกติบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิด Microsatellite Instability คือ *MLH1*, *MSH2*⁽³⁵⁾

ผู้ที่มีความผิดปกติของ mismatch repair gene มีความเสี่ยงสูงที่จะพบมะเร็งลำไส้ พบว่าร้อยละ 85 ของผู้หญิงที่มีความผิดปกติของ mismatch repair gene จะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุมดลูก (Endometrial cancer) และมะเร็งที่อวัยวะอื่นๆ เช่น รังไข่ ตับ ถุงน้ำดี ระบบสืบพันธุ์ ตับอ่อนและลำไส้เล็กมากกว่าคนทั่วไป เป็นต้น

มะเร็งลำไส้ทั้งสองชนิดที่ได้กล่าวมาแล้วนั้นสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้และผู้ที่ได้รับยีนที่มีความผิดปกติจะมีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งลำไส้ ปัญหาส่วนใหญ่ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ไม่ได้ผลคือ ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในระยะที่มีอาการมากแล้วหรือระยะสุดท้าย ดังนั้น การทราบว่าคนที่มียีนผิดปกติจะมีความเสี่ยงสูงในการเป็นมะเร็งลำไส้และการตรวจดูความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้จึงมีประโยชน์อย่างมากในการประเมินความเสี่ยงและการเฝ้าระวังผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยง

การตรวจหาความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้แต่ละชนิดเป็นปัญหาหลักที่สำคัญของห้องปฏิบัติการเวชพันธุศาสตร์ เนื่องจากยีนที่เกี่ยวข้องมีขนาดใหญ่และมีความผิดปกติหลายตำแหน่ง จะแตกต่างกันไปในแต่ละครอบครัว⁽³⁶⁻³⁷⁾ ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาแบบแผนของการตรวจสอบความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้อย่างแพร่หลายเนื่องจากการตรวจสอบให้ครอบคลุมทุกตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคเสียค่าใช้จ่ายสูงมาก ในปัจจุบันส่วนใหญ่จึงทำการตรวจสอบเฉพาะตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์ได้บ่อย (Hot spots) ของยีนก่อมะเร็งชนิดนั้นๆ ก่อน หากไม่พบความผิดปกติใดๆ จึงจะสืบค้นในตำแหน่งถัดไป

ดังนั้นการวินิจฉัยก่อนเกิดโรค (Pre symptomatic diagnosis) จึงมีประโยชน์ต่อการให้คำปรึกษาและเฝ้าระวังสมาชิกในครอบครัวที่ได้รับยีนผิดปกตินี้และสามารถช่วยลดอัตราการตายและลดจำนวนผู้ป่วยที่ป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ได้ในอนาคต นอกจากนี้ชนิดของยีนที่กลายพันธุ์อาจบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคในการรักษาผู้ป่วยด้วย

1. การคัดกรองโรค (Screening)

การคัดกรองโรค เป็นวิธีการตรวจหาโรคก่อนที่จะมีอาการทางคลินิกหรือรอยโรคก่อนที่จะเป็นมะเร็ง (Precancerous) โดยแบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่มคือ

1. กลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง (High risk)
2. กลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงปกติ ต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง (Average risk)

1. กลุ่มความเสี่ยงสูง (High risk)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. ผู้มีญาติลำดับแรกเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่
2. ผู้ที่มีประวัติ Polyp
3. ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็น Familial adenomatous polyposis หรือ Hereditary non-polyposis colon cancer
4. ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease)

คำแนะนำ การสืบค้นโรคในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงควรได้รับการตรวจโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

(ภาคผนวก ก)

2. กลุ่มความเสี่ยงปกติ (Average risk)

เป็นกลุ่มประชากรที่มีลักษณะต่อไปนี้

1. ชายหรือหญิงที่อายุ 50 ปีขึ้นไป
2. ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็ง
3. ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ได้แก่ ประวัติโรคลำไส้อักเสบ ulcerative colitis, polyp หรือมะเร็งลำไส้ใหญ่
4. ไม่มีอาการผิดปกติทางระบบลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

กลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติต้องทำการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้วมือ (Digital Rectal Examination, DRE) และมีข้อแนะนำการปฏิบัติเพื่อการสืบค้นโรคเพิ่มเติมดังต่อไปนี้ (ภาคผนวก ก)

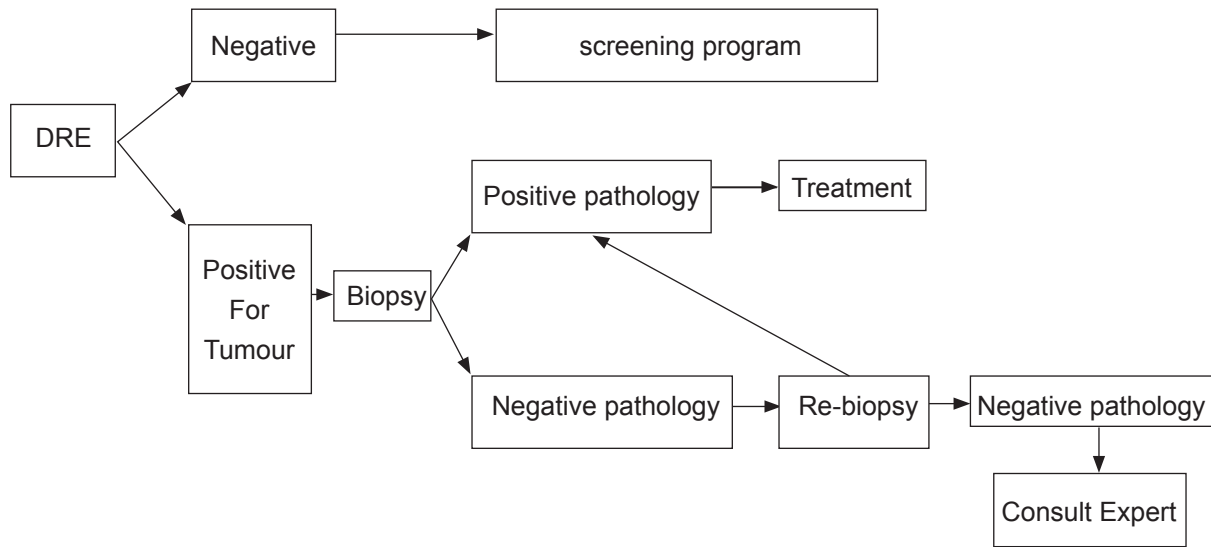
1. การตรวจหาเลือดในอุจจาระ (Fecal Occult Blood Test, FOBT) ปีละครั้ง
2. การตรวจด้วย Flexible Sigmoidoscopy ทุก 5 ปี
3. การตรวจ Double-contrast barium enema ทุก 5-10 ปี
4. การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) ทุก 10 ปี

ทั้งนี้การเลือกวิธีการสืบค้นโรควิธีใดนั้นขึ้นอยู่กับความสามารถและข้อจำกัดของแต่ละสถาน

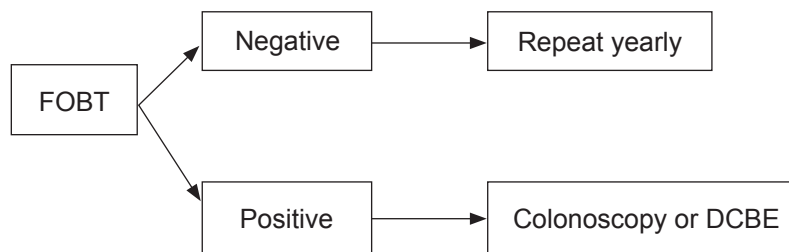
พยาบาล

เมื่อการตรวจเพื่อสืบค้นโรคได้ผลออกมาเป็นผลบวกหรือผลลบก็จะมีคำแนะนำแนวทางปฏิบัติต่อไปตามแผนภาพที่ 1, 2 และ 3

แผนภาพที่ 1 แนวทางปฏิบัติต่อจากการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้วมือ (DRE)



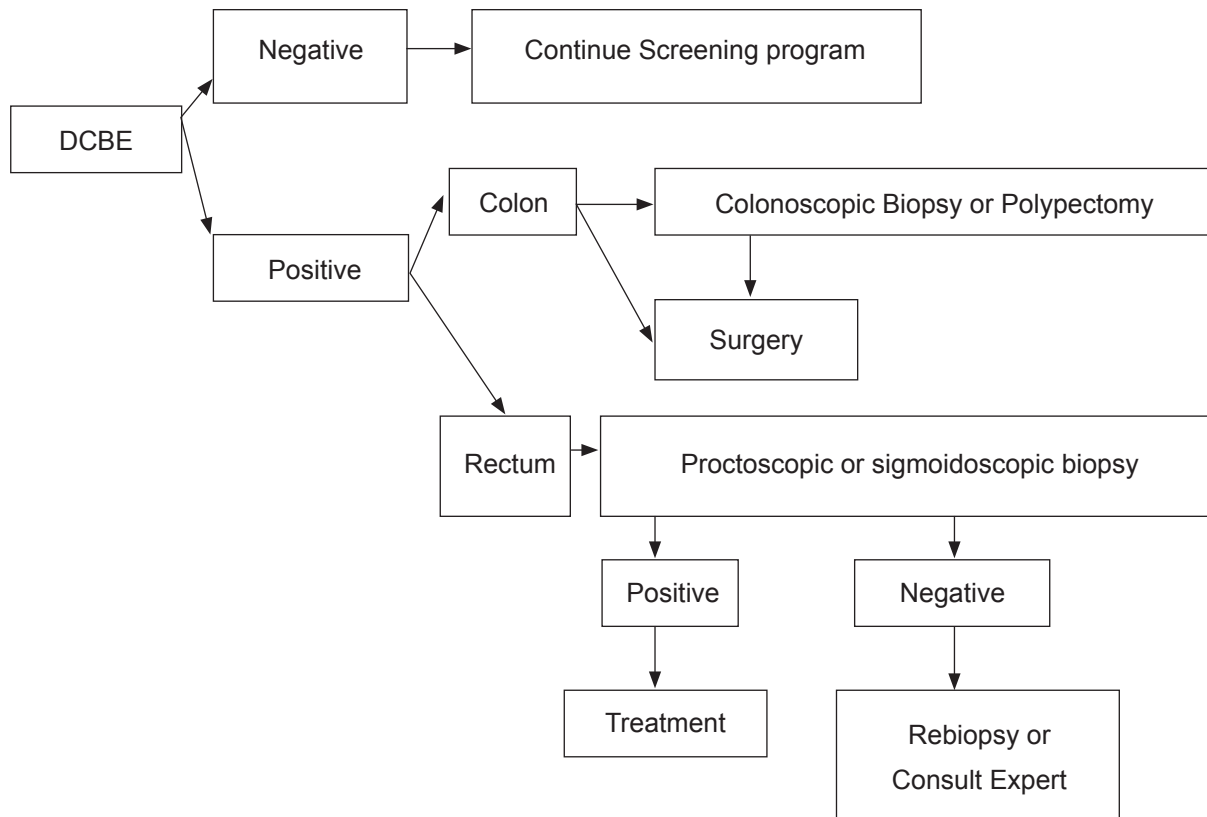
แผนภาพที่ 2 แนวทางปฏิบัติต่อจากการตรวจหาเลือดในอุจจาระ



วิธีการตรวจหาเลือดในอุจจาระที่ถูกต้อง (ดูภาคผนวก ก)

- งดอาหารที่มีเนื้อแดง วิตามินซี ผักผลไม้สีแดง และยาแก้ปวด NSAIDs ก่อนทำการตรวจอย่างน้อยสามวัน
- เก็บอุจจาระตอนเช้าส่งตรวจทุกวัน 3 วันติดต่อกัน
- ทำการตรวจด้วยวิธี Immunochemistry หรือ Guaiac-based nonrehydrated
- เมื่อได้ผลบวก แม้เพียงครั้งเดียว ต้องได้รับการสืบค้นต่อ
- เมื่อทำการส่องกล้องลำไส้ใหญ่หรือ Double contrast barium enema แล้วไม่จำเป็นต้องทำการตรวจเลือดในอุจจาระอีก

แผนภาพที่ 3 แนวทางปฏิบัติต่อจากการตรวจ Double contrast barium enema



3. ผู้ที่มีความเสี่ยงน้อยแต่ต้องการการสืบค้นหาโรค

ปัจจุบันผู้คนทราบถึงประโยชน์ของการสืบค้นหาโรคจากสื่อต่างๆ จึงอาจมาพบแพทย์ด้วยความวิตกกังวลเกี่ยวกับมะเร็งลำไส้ใหญ่และขอรับการตรวจหาโรค (Screening on demand) ในการสืบค้นหาโรคในผู้ที่มีความเสี่ยงน้อยแต่ต้องการการสืบค้นนั้น ยังมีความเห็นที่ไม่ตรงกันเพราะแม้จะมีหลักฐานว่าสามารถลดอัตราการตายได้จากการสืบค้นหาโรค แต่ก็ไม่เพียงพอว่าในคนทั่วไปจะได้ประโยชน์จากการสืบค้นหาโรคด้วย นอกเหนือไปจากการกระทำเพื่อการศึกษาวิจัย จึงยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าควรปฏิบัติอย่างไรในกรณีนี้ แต่ที่นิยมปฏิบัติกัน คือ การตรวจหาเลือดในอุจจาระทุก 6-12 เดือน ถ้าได้ผลบวกจึงให้ทำการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่หรือตรวจเลือดในอุจจาระร่วมกับการทำ Double contrast barium enema ทุก 3-5 ปี อย่างไรก็ตามก็ดีเพียงตระหนักว่ากระบวนการเหล่านี้ยังไม่ได้มีแผนชัดเจนและไม่มีผู้รับผิดชอบด้านค่าใช้จ่ายนอกจากนั้นยังเป็นการเพิ่มภาระงานแก่สถาบันที่รับผิดชอบการรักษาพยาบาลขึ้นอีกด้วย

2. แนวทางปฏิบัติในผู้ป่วยที่เกิดอาการ เพื่อการวินิจฉัยโรค และการประเมินระยะของโรค

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จะไม่มีอาการในระยะแรก ๆ อาการที่พบบ่อยขึ้นกับตำแหน่งของมะเร็งเช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านขวา จะมีอาการอ่อนเพลีย ซีดจากการเสียเลือดเรื้อรัง น้ำหนักลด ปวดท้องหรือคลำได้ก้อน ถ้ามะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย มาด้วยอาการ ปวดท้อง ถ่ายเป็นมูกเลือดได้ ท้องผูกสลับท้องเสีย และถ้ามะเร็งอยู่ที่ลำไส้ตรง (rectum) อาจมีอาการท้องผูกสลับท้องเสีย, ถ่ายเป็นมูกเลือด, ซีดลง, ถ่ายไม่สุด, ถ่ายลำเล็กลง, ถ่ายเป็นเม็ดกระสุน จนถึงอุดตัน จนถ่ายไม่ออก หรือผู้ป่วยมีอาการของภาวะแทรกซ้อนเช่น เลือดออก ลำไส้อุดตัน ลำไส้ทะลุ มีน้ำในช่องท้อง (ascites) ฯลฯ ตรวจร่างกายอาจไม่พบความผิดปกติ ความผิดปกติที่พบได้ ได้แก่ ซีด คลำได้ก้อนที่ท้อง ตับโต คลำต่อมน้ำเหลืองที่ supraclavicular หรือที่สะดือ น้ำในช่องท้อง ตรวจทางทวารหนัก หรือ digital rectal examination (DRE) ประมาณร้อยละ 5-10 สามารถตรวจพบมะเร็งที่ทวารหนักจากการตรวจ DRE

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจพบมีภาวะซีด ตรวจอุจจาระพบ fecal occult blood test (FOBT) ให้ผลบวก (พบได้ร้อยละ 40-80) Liver function test อาจผิดปกติ ถ้ามีการแพร่กระจายมาที่ตับ การตรวจทางรังสีที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัย ได้แก่การทำ barium enema หรือ CT colonography ส่วนการตรวจที่แม่นยำเพื่อช่วยการวินิจฉัย และตรวจชิ้นเนื้อยืนยัน คือ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy)

ในผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยอาการผิดปกติที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เช่น ถ่ายอุจจาระเป็นมูกปนเลือด อุจจาระลำเล็กลง ท้องผูกสลับท้องเสีย เลือดจางโดยหาสาเหตุไม่พบ ควรได้รับการตรวจดังนี้

1. ชักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด
2. ทำการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้วมือ (DRE) และ Proctoscopy
3. ทำการตรวจ Double contrast barium enema หรือทำ Colonoscopy
4. กรณีที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งเรคตัม ต้องตัดชิ้นเนื้อ เพื่อให้ได้ผลตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคเสมอ
5. Endorectal ultrasonography (ถ้าสามารถทำได้)

การประเมินระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

จุดประสงค์เพื่อวางแผนในการรักษาและพยากรณ์โรค ระบบการประเมินระยะของโรคที่ใช้กันอยู่ มี 2 ระบบคือ Duke's Classification และ TNM staging system ของ American joint committee on cancer (AJCC) (ภาคผนวก ฉ)

การประเมินโรคทางคลินิกมะเร็งลำไส้ใหญ่ ก่อนผ่าตัด (Pre-operative Clinical Evaluation)

1. Chest x-ray
2. CEA
3. Liver ultrasonography หรือ CT whole abdomen
4. Colonoscopy หรือ double contrast barium enema

การประเมินโรคทางคลินิกมะเร็งลำไส้ตรง ก่อนผ่าตัด (Pre-operative Clinical Evaluation)

1. Chest x-ray
2. CEA
3. Liver ultrasonography หรือ CT whole abdomen / CT pelvis / MRI whole abdomen
4. Colonoscopy หรือ Double contrast barium enema

3. การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ให้ได้ผลดี ต้องเป็นการรักษาแบบสหสาขาวิชา ประกอบด้วย การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด และการให้รังสีรักษา โดยให้พิจารณาตามความเหมาะสมและข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละรายไป

การผ่าตัด (Surgery)

การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ผู้ป่วยต้องได้รับการเตรียมความพร้อมก่อนการผ่าตัดเช่นเดียวกับการผ่าตัดใหญ่ทั่วไป โดยมีแนวทางปฏิบัติตามที่กำหนดโดย ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ร่วมกับการเตรียมลำไส้ใหญ่ (Bowel preparation) และการให้ยาปฏิชีวนะ ดังนี้

1. Mechanical Bowel Preparation

ควรจะมีการเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการผ่าตัดยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้าม ทั้งนี้ขึ้นกับความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

2. Prophylactic Antibiotics

ให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย Gram negative และ Anaerobe เทคนิคในการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในตำแหน่งต่างๆ (ภาคผนวก ค)

การรักษาเสริมของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Adjuvant Therapy for Colon Cancer)

การรักษาเสริมหลังผ่าตัดขึ้นอยู่กับระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (ภาคผนวก ฉ) และสภาพของผู้ป่วย โดยมีข้อแนะนำดังนี้

1. Stage I Colon cancer (T1-2 No Mo)

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา

2. Stage II Colon cancer

การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาไม่ได้เป็นการรักษามาตรฐานในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (*High-risk stage II Colon cancer*) ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

2.1 กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (Stage II A Colon cancer with high risk factors for systemic recurrence) คือ T3 Colon cancer ที่มีข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- Poorly differentiated หรือ Undifferentiated tumor
- Lymphatic หรือ Vascular invasion
- Tumor obstruction
- Resected lymph node less than 12 nodes

อาจพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy ร่วมด้วย (ภาคผนวก ฉ)

2.2 กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Stage II Colon cancer with high risk for local recurrence) ได้แก่

- T4 lesion
- T3 with localized perforation
- closed margin

อาจพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy ร่วมด้วย (ภาคผนวก ญ)

3. Stage III Colon cancer

Stage III A T1-2 N1 M0

Stage III B T3-4 N1M0

Stage III C any T N2 M0

ควรพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy ทุกรายยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้ามหรือสภาพร่างกายไม่เหมาะสม (ภาคผนวก ญ) ส่วนรังสีรักษานั้นอาจพิจารณาในราย T4 lesion (ภาคผนวก ซ)

4. Stage IV Colon cancer, any T any N M1

4.1 Resectable colon cancer

4.1.1 Resectable organ metastasis พิจารณาตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ เมื่อสามารถตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ออกได้หมด

4.1.1.1 resectable liver metastasis หลังผ่าตัดควรพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy (ภาคผนวก ญ) การผ่าตัด Liver metastasis นั้นอาจผ่าตัดพร้อมกับการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือผ่าตัดภายหลัง

4.1.1.2 resectable lung metastasis หลังผ่าตัดควรพิจารณาให้ Adjuvant chemotherapy (ภาคผนวก ญ)

4.1.1.3 resectable other metastasis ถ้ามีการกระจายไปหลายตำแหน่ง และสามารถตัดออกได้หมด ควรทำผ่าตัด และพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy

4.1.2 unresectable organ metastasis

4.1.2.1 unresectable liver metastasis การรักษาด้วย Radiofrequency ablation เป็นทางเลือกอันหนึ่งของการรักษา liver metastasis (คำแนะนำระดับ 2B)

4.1.2.2 unresectable other organ metastasis พิจารณาให้ Palliative chemotherapy (ภาคผนวก ฎ) หรือ Palliative care

4.2 unresectable colon cancer

พิจารณาให้ Palliative chemotherapy (ภาคผนวก ฎ) หรือ Palliative care

4. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง (Rectal cancer)

การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรงให้ได้ผลดีนั้น ต้องใช้การรักษาร่วมกันแบบ สหสาขาวิชา ประกอบด้วย การผ่าตัด การให้เคมีบำบัด และการใช้รังสีรักษา โดยพิจารณาตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นหลัก

เนื่องจากในโรคมะเร็งไส้ตรงนั้น สามารถตรวจหาระยะของโรคก่อนการผ่าตัดได้ ดังนั้นการประเมินระยะของโรคจึงแบ่งเป็น

1. การแบ่งระยะโรคก่อนการผ่าตัด โดยการตรวจ Clinical staging ให้เติมอักษร “C” นำหน้า เช่น cT2 แต่ถ้าใช้การตรวจ Endorectal ultrasonography ให้เติมอักษร “U” นำหน้า เช่น uT3
2. การแบ่งระยะโรคหลังการผ่าตัด เมื่อส่ง specimen ตรวจแล้ว จะได้ Pathological staging ให้เติมอักษร “p” นำหน้า เช่น pT2 (*ดูภาคผนวก ข*)

หมายเหตุ

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ Neoadjuvant therapy ก่อนการผ่าตัด ให้ใช้ Clinical staging ก่อนการรักษาเป็นหลักในการพิจารณาให้ Adjuvant therapy หลังจากผ่าตัดแล้ว
2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ Neoadjuvant therapy ก่อนการผ่าตัด ให้ใช้ Pathological staging เป็นหลักในการจะพิจารณาให้ Adjuvant therapy หลังการผ่าตัดแล้ว
3. ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Transanal local excision ให้ถือว่า Nodal status เป็น Nx
4. การเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดโรคมะเร็งไส้ตรง ให้ปฏิบัติเช่นเดียวกับการเตรียม ผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง แบ่งตาม Clinical staging

1. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง Clinical staging cT1 No Mo

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง คือ

- Transabdominal resection (*ภาคผนวก ง*)
- Transanal local excision (*ภาคผนวก จ*)

การพิจารณาให้การรักษาเสริม ขึ้นกับวิธีการผ่าตัด และผลทางพยาธิวิทยา ดังนี้

1.1 การผ่าตัดแบบ Transabdominal resection

1.1.1 ผลพยาธิวิทยาเป็น pT1-2 No Mo

- ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเสริมใดๆ

1.1.2 ผลพยาธิวิทยาเป็น pT3 No Mo หรือ pT1-3 N1-2 Mo

- อาจพิจารณาให้ Postoperative chemoradiotherapy (*ภาคผนวก ฎ และ ซ*)

1.2 การผ่าตัดแบบ Transanal Local Excision

1.2.1 ผลพยาธิวิทยาเป็น pT1Nx, Margin negative

- ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเสริมใดๆ

1.2.2 ผลพยาธิวิทยาเป็น pT2 Nx และ Margin negative

- พิจารณาทำการผ่าตัดเพิ่มเติมแบบ Transabdominal resection
- ถ้าผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด หรือไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ Chemoradiotherapy (ภาคผนวก ก และ ข)

1.2.3 ผลพยาธิวิทยา เป็น pT1-2 Nx และ มี Unfavorable feature ซึ่งได้แก่

- Positive margin
- Lymphovascular invasion
- Poorly differentiation

แนะนำให้การรักษาเพิ่มเติมดังนี้

- พิจารณาทำการผ่าตัดเพิ่มเติมแบบ Transabdominal resection แล้วพิจารณาผลพยาธิวิทยาอีกครั้ง
- ถ้าผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัดหรือไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ Chemoradiotherapy (ภาคผนวก ก และ ข)

2. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง Clinical staging cT3 No หรือ T-any N1-2

การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรงในระยะนี้ มี 2 แบบคือ

2.1 Preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy (ภาคผนวก ก และ ข.) แล้วทำการผ่าตัดแบบ Transabdominal resection เมื่อผ่าตัดแล้วให้ Adjuvant chemotherapy (ภาคผนวก ก)

2.2 ทำการผ่าตัดแบบ Transabdominal resection แล้วให้พิจารณาการรักษาเสริม ดังนี้

2.2.1 ผลพยาธิวิทยาเป็น pT1-2 No Mo

- ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเสริมใดๆ

2.2.2 ผลพยาธิวิทยาเป็น pT3 No Mo

- อาจพิจารณาให้ Postoperative Chemotherapy หรือ Chemoradiotherapy

2.2.3 pT1-3 N1-2 Mo

- ควรพิจารณารักษาเสริมด้วย Postoperative adjuvant chemoradiotherapy (ภาคผนวก ก และ ข)

3. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง Clinical staging cT4 หรือ Locally unresectable

- พิจารณาให้ Preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy (*ภาคผนวก ก และ ข*)
- ถ้าสามารถผ่าตัดออกได้พิจารณาให้ Post-operative adjuvant chemotherapy (*ภาคผนวก ก*)
- ถ้าไม่สามารถผ่าตัดออกได้ พิจารณาให้ Palliative care

4. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง Clinical staging any T-any N-any M1

4.1 Resectable metastasis มีแนวทางการรักษา 2 แบบ คือ

4.1.1 ทำการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง และ Metastasis ออกแบบ Curative resection แนะนำให้ทำ ผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงออกก่อน แล้วจึงทำผ่าตัด metastasis ภายหลัง หรืออาจผ่าตัดออกพร้อมกัน และหลังการผ่าตัดควรพิจารณาการรักษาเสริมตามผลพยาธิวิทยา ดังนี้

- pT1-2 N0 M1 ให้ Postoperative adjuvant chemotherapy (*ภาคผนวก ก*)
- pT3-4, N-any หรือ T-any, N1-2 ให้ Postoperative chemoradiotherapy (*ภาคผนวก ก และ ข*)

4.1.2 Preoperative Chemoradiotherapy เป็น Neoadjuvant therapy (*ภาคผนวก ก และ ข*) แล้วจึงทำการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง และ Metastasis ออกแบบ Curative resection หลังผ่าตัดพิจารณาให้ Postoperative adjuvant chemotherapy (*ภาคผนวก ก*)

4.1.3 การรักษาด้วย Radiofrequency ablation เป็นทางเลือกอันหนึ่งของการรักษา unresectable liver metastasis (คำแนะนำระดับ 2B)

4.2 Unresectable metastasis

พิจารณาให้ Palliative chemotherapy (*ภาคผนวก ก*) หรือ Palliative care

5. การผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีภาวะแทรกซ้อน (Complicated Colon and Rectum Cancer Surgery)

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ที่พบบ่อย ๆ คือ

- 5.1 ภาวะลำไส้อุดตัน (Obstruction)
- 5.2 ภาวะลำไส้แตกทะลุ (Perforation)
- 5.3 ก้อนมะเร็งติดอวัยวะใกล้เคียง (Locally advanced)
- 5.4 ก้อนมะเร็งกระจายทั่วท้อง (Peritoneal metastasis)

5.1 โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีภาวะลำไส้ใหญ่อุดตัน

การวินิจฉัยภาวะลำไส้ใหญ่อุดตัน

- ซักประวัติและตรวจร่างกาย
- Acute abdomen series
- พิจารณาการตรวจเพิ่มเติมวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - Colonoscopy
 - Limited barium enema หรือ Gastrograffin enema
 - CT whole abdomen
 - CT colonography

วิธีการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งที่มีภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันนั้น ขึ้นอยู่กับสภาพทั่วไปของผู้ป่วย และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง โดยมีหลัก ดังนี้

1. ภาวะมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านขวาอุดตัน มีการวิธีการผ่าตัดรักษา คือ
 - 1.1 Right hemicolectomy
 - 1.2 Extended right hemicolectomy
 - 1.3 Bypass Operation
2. ภาวะมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านซ้ายอุดตัน มีการวิธีการผ่าตัดรักษา ดังนี้
 - 2.1 Staged operation ได้แก่
 - Diverting colostomy with subsequent resection
 - Resection with colostomy (Hartmann's procedure หรือ End-colostomy with mucous fistula)
 - 2.2 Bowel resection with primary anastomosis
 - 2.3 Self-expanding metallic stenting with or without subsequent bowel resection
 - 2.4 Bypass Operation

3. ภาวะมะเร็งไส้ตรงอุดตัน มีการวิธีการผ่าตัดรักษา ดังนี้

- 3.1 Proximal colostomy with subsequent resection with/without preoperative chemoradiotherapy
- 3.2 Hartmann's procedure
- 3.3 Bowel resection with primary anastomosis after intraoperative lavage with or without proximal protective ostomy
- 3.4 Transanal colonic decompression
 - Self-expanding metallic stenting with or without subsequent resection

5.2 โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีภาวะลำไส้ใหญ่แตกทะลุ

1. ภาวะที่มะเร็งอยู่ที่ลำไส้ใหญ่ด้านขวาและมีการแตกทะลุที่ Caecum แนะนำให้ทำการผ่าตัด แบบ Right hemi-colectomy with/without primary anastomosis
2. ภาวะที่มะเร็งอยู่ที่ลำไส้ใหญ่ด้านซ้ายและมีการแตกทะลุ
 - 2.1 ตำแหน่งทะลุอยู่ใกล้มะเร็ง แนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบ Resection without anastomosis
 - 2.2 ตำแหน่งทะลุอยู่ที่ Caecum แนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบ Subtotal colectomy with/without anastomosis
3. ภาวะมะเร็งไส้ตรงแตกทะลุ แนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบ Resection with Hartmann's procedure

5.3 ก้อนมะเร็งติดอวัยวะใกล้เคียง

1. ถ้าเนื้องอกทะลุอวัยวะใกล้เคียง ควรผ่าตัดแบบ "en bloc" ถ้าสามารถทำได้
2. ข้อบ่งชี้ในการตัดรังไข่ทั้งสองข้าง คือสงสัยว่ามีการกระจายของมะเร็งมายังรังไข่ อย่างไรก็ตาม ก็ดี ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการตัดรังไข่ในกรณีลักษณะภายนอกของรังไข่ดูปกติเพื่อป้องกันการกระจายมะเร็ง
3. ในกรณีที่ไม่สามารถตัดมะเร็งออกได้หมด (R2 resection) ควรใช้ Metallic clips ทำเครื่องหมายไว้เพื่อการให้รังสีรักษาต่อไป

5.4 ก้อนมะเร็งกระจายทั่วท้อง

1. ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด พิจารณาให้การรักษาแบบ Palliative care
2. อาจพิจารณาให้ Palliative chemotherapy (ภาคผนวก ก)
3. Intraperitoneal chemotherapy ยังอยู่ในระยะทำการศึกษาวิจัย

6. การติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังการรักษา (Surveillance and Follow-up)

การติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังการรักษามีข้อแนะนำ ดังนี้

1. ชักประวัติตรวจร่างกายทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปี และทุก 6 เดือน จนครบ 5 ปี
2. ตรวจ CEA ทุก 3-6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี และทุก 6 เดือน จนครบ 5 ปี
3. ตรวจ Colonoscopy หลังผ่าตัด 1 ปี และ 3 ปีหลังจากนั้นทุก 5 ปี
4. อาจพิจารณาส่ง Chest X-ray และ Ultrasound liver ทุก 1 ปี ในระยะ 5 ปีแรก
5. ถ้าทำ Colonoscopy หลังผ่าตัด 1 ปี พบสิ่งผิดปกติ และดำเนินการรักษาแล้ว แนะนำให้ตรวจซ้ำอีก 1 ปี
6. ในรายที่ไม่ได้ทำการตรวจลำไส้ใหญ่ตลอดความยาวก่อนผ่าตัดด้วยวิธี Colonoscopy หรือ Double contrast barium enema เนื่องจากเกิดภาวะลำไส้อุดตัน หรือจากสาเหตุอื่นๆ ควรตรวจ Colonoscopy หลังผ่าตัดภายใน 3-6 เดือน
7. การตรวจ CT scan พิจารณาตรวจในรายที่มีอัตราเสี่ยงในการเกิดการกลับเป็นของโรคซ้ำสูง ได้แก่ ผลทางพยาธิวิทยา มี Perineural หรือ Venous invasion หรือเป็น Poorly differentiated tumor
8. สำหรับรายที่มี Lung หรือ Liver metastasis ควรตรวจ Chest x-ray หรือ CT chest และ CT abdomen ทุก 3-6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี และทุก 6-12 เดือน จนครบ 5 ปี

7. การรักษาโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Treatment of Recurrent Colorectal Cancer)

เมื่อโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ ถ้าสามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ ดังนั้นถ้าก้อนมะเร็งนั้นมีแนวโน้มว่าจะผ่าตัดออกได้และผู้ป่วยมีความพร้อม รวมทั้งอยู่ในสถาบันที่มีความพร้อม ให้พิจารณาผ่าตัดและให้การรักษาเสริมตามความเหมาะสม ดังนี้

7.1 มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่รอยต่อ (Anastomotic recurrence) หรือ ในอุ้งเชิงกรานเพียงอย่างเดียว

- ในรายที่ยังไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนควรพิจารณาให้ Preoperative chemoradiotherapy (ดูตามผนวก ก) แล้วพิจารณาผ่าตัด หลังผ่าตัดพิจารณาให้ chemotherapy (ดูตามผนวก ก)
- ในรายที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนอาจพิจารณาให้รังสีรักษาเพิ่มเติม หรือ Palliative chemotherapy หรือ Palliative care

7.2 มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่นเพียงตำแหน่งเดียว(คำแนะนำ 2B)

- ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมถ้าไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปตำแหน่งอื่นที่ผ่าตัดไม่ได้ ควรทำการผ่าตัดแล้วตามด้วย chemotherapy (ภาคผนวก ก) แต่ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ ควรรักษาแบบเดียวกับ Unresectable disease

7.3 มะเร็งกลับเป็นซ้ำหลายตำแหน่ง หรือ Unresectable disease

- พิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative care (ภาคผนวก ก)

**แนวทางปฏิบัติเมื่อตรวจพบว่า CEA สูงขึ้น
ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Colorectal cancer ไปแล้ว
(Postoperative rising of CEA)**

ในระหว่างการตรวจติดตามผลการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (Surveillance) ถ้าพบว่าค่า CEA มีระดับสูงขึ้น ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติม ดังนี้

- Colonoscopy
- Abdominal CT scan หรือ Liver ultrasonography ร่วมกับ Pelvic CT scan
- Chest CT scan
- Bone Scan

ถ้าตรวจพบความผิดปกติให้การรักษาเช่นเดียวกับเมื่อโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติให้ตรวจซ้ำอีก อาจพิจารณา PET CT Scan โดยไม่ต้องให้การรักษาโรคมะเร็งจนกว่าจะตรวจพบรอยโรค

แนวทางการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

การเตรียมสิ่งส่งตรวจ (specimens) ก่อนนำส่ง

1. หากสามารถส่งตรวจห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาได้ภายใน 24 ชั่วโมง ให้ส่งตรวจชิ้นเนื้อสดได้ โดยใส่ถุงพลาสติกสองชั้นแล้วแช่ไว้ในตู้เย็นก่อนส่ง
2. หากไม่สามารถส่งตรวจได้ทันทีควรเปิดตามแนวยาวตรงข้ามกับรอยโรค
3. ทำเครื่องหมายบอกปลายบนและ/หรือปลายล่างไว้ เพื่อวัดระยะห่างของรอยโรคกับขอบตัด (resected margin) หรือเขียนอธิบายขอบตัดบนและ/หรือขอบตัดล่างไว้ในใบส่งตรวจชิ้นเนื้อ
4. ก่อนแช่ลงในฟอร์มาลิน ควรแช่สิ่งตกค้างและอุจจาระในลำไส้ก่อนเพื่อให้ฟอร์มาลินซึมผ่านผนังลำไส้ได้ ฟอร์มาลิน ที่ใช้ต้องสิ่งส่งตรวจควรเป็น 10% neural- buffered formalin
สูตร 10% neural-buffered formalin:

37-40% formaldehyde	100.0 ml
Distilled water	900.0 ml
Sodium Phosphate monobasic	4.0 grams
Sodium Phosphate dibasic, anhydrous	6.5 grams
5. ควรบันทึกสิ่งตกค้างในลำไส้ว่ามีเลือดปน/มีตัวปรสิต หรือเป็นอุจจาระอย่างเดียว

การวัดระยะต่างๆ จากตัวอย่างชิ้นเนื้อ

1. ความยาวของสิ่งส่งตรวจทั้งหมดแยกวัดความยาวบริเวณ terminal ileum, colon และ vermiform appendix
2. เส้นผ่าศูนย์กลาง (diameter) หรือเส้นรอบวง (circumference) ของขอบรอยตัดบน (proximal margin) และขอบรอยตัดล่าง (distal margin)
3. เส้นผ่าศูนย์กลางของลำไส้บริเวณส่วนต้นเหนือต่อรอยโรคที่ขยายออก (dilated proximal site)
4. ขนาดของรอยโรค 2 dimension (กว้างxยาว) ความลึกวัดจากหน้าตัดของก้อนเมื่อผ่ากลาง รอยโรค ผ่านฐานของ fungating mass หรือผ่านบริเวณที่ลึกที่สุดของ ulcerative lesion
5. ระยะห่างของรอยโรคกับขอบรอยตัดทั้งบนและล่าง (proximal and distal margins)
6. ขนาดของ fat tissue ที่ติดมากับชิ้นเนื้อ บริเวณที่ตรงกับรอยโรค อธิบายลักษณะผิวนอก (serosa/pelvic fat tissue) ที่คลุมอยู่ตรงรอยโรค บอกจำนวน (โดยประมาณ) และขนาด (เล็กที่สุด-ใหญ่ที่สุด) ของต่อมน้ำเหลืองที่ติดอยู่ในไขมันรอบๆ รอยโรค และบริเวณปลายสุดของหลอดเลือดที่ผูกไว้ (apical group)

การบรรยายลักษณะรอยโรค

1. ลักษณะของก้อนเนื้อออก: fungating, ulcerative, infiltrative
2. ขอบของก้อนเนื้อออก: pushing border, infiltrative border
3. หน้าตัด: solid, solid-cystic, cystic, mucinous, necrotic area, hemorrhage
4. ความลึกของรอยโรค: เมื่อวัดคู่ด้วยตาเปล่า (gross depth) สำหรับ rectum ให้วัดระยะห่างจากก้อนเนื้อออกไปยัง circumferential radial margin ที่ใกล้ที่สุด

การตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ

1. อย่างน้อย 1 section จากรอยโรคที่ลึกที่สุด รวมทั้งพิวด้านเยื่อและพิวนอกสุด สำหรับ rectum ให้รวม circumferential radial margin ของรอยโรค
2. อย่างน้อยอีก 1 section ที่แสดงรอยโรคและผนังลำไส้ที่อยู่ติดกัน (transitional zone)
3. ขอบรอยตัดบน (proximal margin): ตัดขวางจากขอบ 0.3-0.5 เซนติเมตร โดยรอบหรือตัดตามยาวจากส่วนกลางของผนังลำไส้ที่เปิดแล้วยาว 2-2.5 เซนติเมตร
4. ขอบรอยตัดล่าง (distal margin): ตัดขวางจากขอบ 0.3-0.5 เซนติเมตร โดยรอบหรือตัดตามยาวจากส่วนกลางของผนังลำไส้ที่เปิดแล้วยาว 2-2.5 เซนติเมตร
5. Apical vessels และ apical group ของต่อมน้ำเหลือง: ตัดหลอดเลือดซิดขอบที่ผูกไว้และต่อมน้ำเหลือง หากมีการแสดงตำแหน่งชัดเจน (mesocolon ตัดออกเป็นรูปสามเหลี่ยมมีการผูกหลอดเลือดที่ปลาย)
6. ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ ในไขมันโดยรอบลำไส้ โดยต่อมน้ำเหลืองในผนังลำไส้ (subserosa) ถือเป็น level I ต่อมน้ำเหลืองที่แยกได้จาก mesocolon เป็น level II

การเตรียมชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด Colorectal tumor

Gross checklist:

1. Specimen type : Right/ left hemicolectomy;
Segmental resection (specified _____)
Subtotal/ Total colectomy
Abdominal peritoneal resection
Low anterior resection
 2. Specimen includes : Terminal ileum _____ cm.(length x resected end diameter)
Appendix present/ absent _____ cm.(length x diameter)
Colon _____ cm.(length x resected end diameter, both sides)
Rectum _____ cm.(length x resected end diameter, both sides)
 3. Tumor site : Anatomic location (e.g. cecum, ascending colon, transverse colon etc.)
Distance from distal end (cm)
 4. Tumor configuration : Exophytic (pedunculated or sessile), ulcerative, diffusely infiltrative, etc.
 5. Tumor size : Greatest dimension(cm), or 3 dimensions
 6. Depth of invasion (see figure) : Grossly estimates whether the lesion confined to mucosa(Tis), submucosa (T1), muscularis propria (T2), invasion into the subserosa or into nonperitonealized pericolic or perirectal tissues (T3), direct invasion of other organs or structures (T4) or perforated visceral peritoneum (T4).
- For rectal carcinoma, measurement of the depth of invasion from grossly defined tumor nodule to the resected surface is recommended.
7. Additional features : polyps, ulcer, perforation, diverticuli, dilated diameter of the colon proximal to lesion etc.
 8. Fat tissue that attaches the specimen especially the right hemicolectomy and sigmoid colon resection.
 9. For rectum or rectosigmoid colon:
 - 9.1. Describe the relation of tumor to peritoneal reflection (above, at, below peritoneal reflection) (see figure).
 - 9.2. Mesorectum: Evaluate of the completion of resection with the presence of mesorectum as complete, nearly complete, incomplete.

ตัวอย่าง : Right hemicolectomy

Received fresh (formalin-fixed), labeled with the patient's name and unit number and "Colon" is a right hemicolectomy "consisting of terminal ileum (12 cm in length x 2.5 cm in diameter), cecum and ascending colon (60 cm in length x 3 cm in diameter of resected margin), and vermiform appendix (6 cm in length x 0.7 cm in diameter). The cecum is markedly dilated, 7 cm diameter. A 10 cm in length mesentery is noted at the IC valve and ascending colon. The remained portion of colon is covered anteriorly with serosa but posteriorly with small amount of fat tissue. There is an ulcerated circumferential mass, 6 cm long and 3 cm wide with irregular borders, at 10 cm from the distal end. The anterior serosal surface at the mass is contracted with rough granular appearance. The tumor is solid tan-pink in appearance and invades through the muscularis propria into the subserosa, 0.3 cm from the serosal surface anteriorly whereas the posterior side is confined to the colonic wall. The colonic lumen is narrowed approximately 1 cm in diameter. The remaining mucosal surface is unremarkable. Several firm lymph nodes are palpated in the pericolic fat tissue and another several nodes around the right colic vessels, the largest one is 1.6 cm in greatest dimension without necrosis on cut surface. Representative sections are taken and submitted as:

- Cassettes A, B and C** : Longitudinal section of the tumor mass through area of the deepest invasion and deep margin
- Cassettes D and E** : Sections of the tumor including adjacent mucosa (transitional zone)
- Cassette F** : Proximal margin, perpendicular/circular sections
- Cassette G** : Distal margin, perpendicular/circular sections
- Cassette H** : Apical vessels and node (if available)
- Cassettes I-J** : Dissected lymph nodes
- Cassette K** : Appendiceal tip, longitudinal section, 3 cm long

ตัวอย่าง : Abdominal peritoneal resection

Received fresh (formalin-fixed), labeled with the patient's name and unit number and "Colon, AP resection" is a closed(an opened) segment of rectosigmoid colon including anus measuring 20 cm long and 3.5 cm wide for the sigmoid colonic margin whereas the anal margin is 5.5 cm wide. A 6 cm-long pericolic fat tissue is present along the proximal portion of the rectosigmoid colon to the peritoneal reflection whereas the rectum is naked with scanty fat tissue around. Opening the specimen along the smooth-surface anterior wall reveals /There is a 2.5x3x 2 cm. tan-gray centrally ulcerated tumor with irregular border arising at 4 cm. from the distal anal end and 1 cm below the peritoneal reflection. The tumor invades grossly into, but not through, the muscularis propria. The rectal fat tissue has been spared and the radial margin is free. The tumor involves almost the entire rectal wall, only 0.5 cm. of the mucosa left uninvolved. The proximal colon is mildly dilated. The remaining colonic and anal mucosa is unremarkable with intact dentate line. Lymph nodes are hardly palpated in the perirectal fat tissue beneath the peritoneal reflection. Some nodes are noted in the mesenteric fat tissue, the largest one is 0.6 cm. in diameter. Representative sections are taken and submitted.

- Cassettes A/B** : Tumor at area of deepest invasion
(A = mucosal side-portion, B = tumor with rectal wall and fat portion)
- Cassette C** : Circumferential radial margin (CRM)
- Cassettes D and E** : Cross sections of the tumor including perirectal fat tissue
- Cassette F** : Perpendicular/circular section from the colonic margin
- Cassette G** : Perpendicular/circular section from anal margin
- Cassette H** : Peritoneal reflection with perirectal fat tissue
- Cassettes J-K** : Dissected lymph nodes and perirectal fat tissue
- Cassettes L-M** : Dissected lymph nodes from the pericolic fat tissue (if available)

การให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

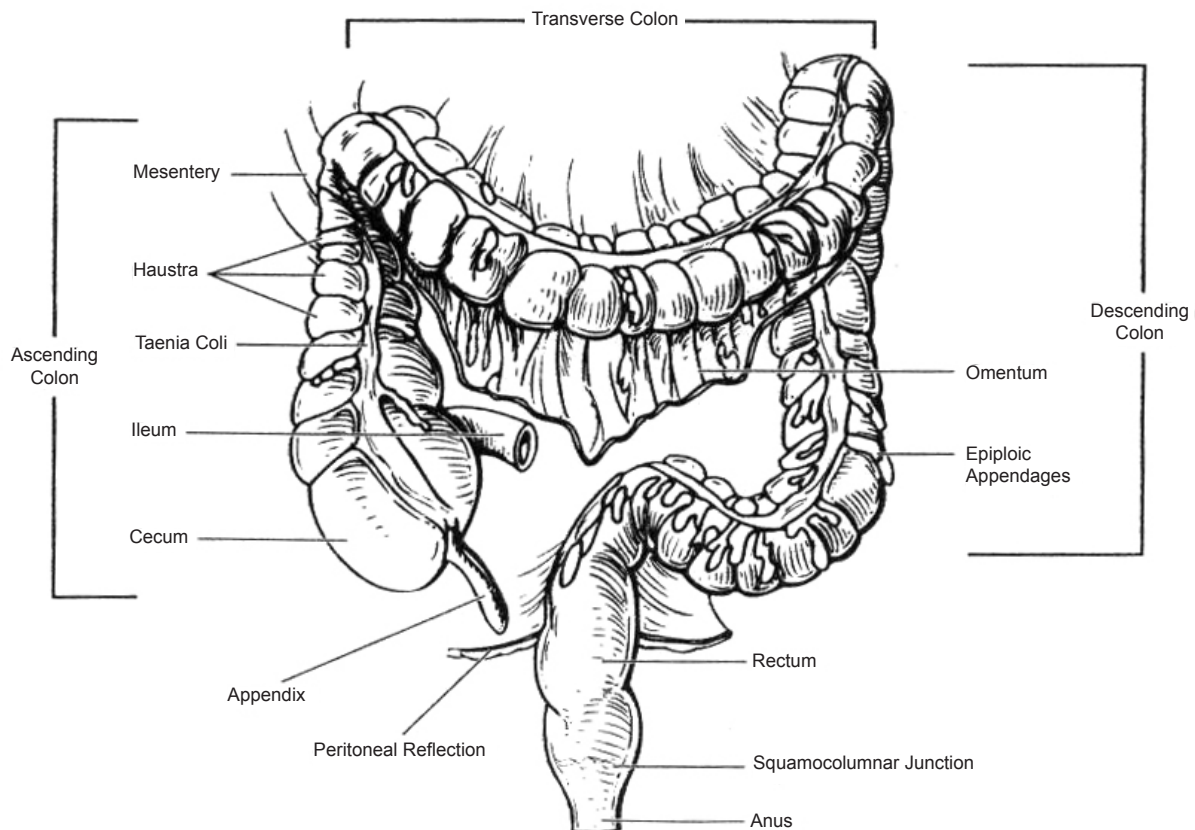
Checklist

1. **Site of tumor** : According to anatomical location
2. **Specimen type** : According to surgical procedure
3. **Histologic type** : Adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma (>50% signet ring cells), mucinous (colloid) adenocarcinoma (>50% mucinous), undifferentiated (no gland formation), “medullary (solid growth of uniform cells with prominent lymphocytic response) : small cell (poorly differentiated neuroendocrine carcinoma), squamous cell carcinoma, มะเร็งชนิดอื่น พบได้น้อยมาก
4. **Histologic grade** : Well, moderately, poorly differentiated, undifferentiated (see Appendix A)
5. **Tumor size** : Greatest dimension (cm)
6. **Depth of penetration:**
 - Tis : Carcinoma in situ, มะเร็งจำกัดอยู่ในบริเวณ mucosa (m) รวมทั้ง lamina propria
 - T1 : มะเร็งลุกลามเข้าสู่ชั้น submucosa (sm)
 - T2 : มะเร็งลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อของลำไส้ (muscularis propria, mp)
 - T3 : มะเร็งลุกลามผ่านชั้นกล้ามเนื้อไปยัง subserosa (ss) หรือ อยู่ในไขมัน (pericolonic, perirectal fat tissue) ที่ไม่มี peritoneum คลุม
 - T4 : มะเร็งลุกลามไปยังอวัยวะอื่น หรือมี perforated visceral peritoneum (serosa exposed, se), มี serosal seeding, มีรอยโรคในลำไส้ส่วนอื่น เนื่องจากการกระจายผ่าน serosa หรือ mesocolon
7. **Status of angiolymphatic and perineural invasions**
 - Lymphatic invasion : Present or absent, intramural or extramural
 - Venous invasion : Small or large vessel invasion คูที่ muscular vein ในบริเวณ submucosa และ / หรือ subserosa
 - Perineural invasion : Present or absent
8. **Regional lymph nodes:**
 - 8.1. Present or absent, number of nodes examined, number with metastases, extracapsular invasion
 - 8.2. Location or “apical” if designated by the surgeon

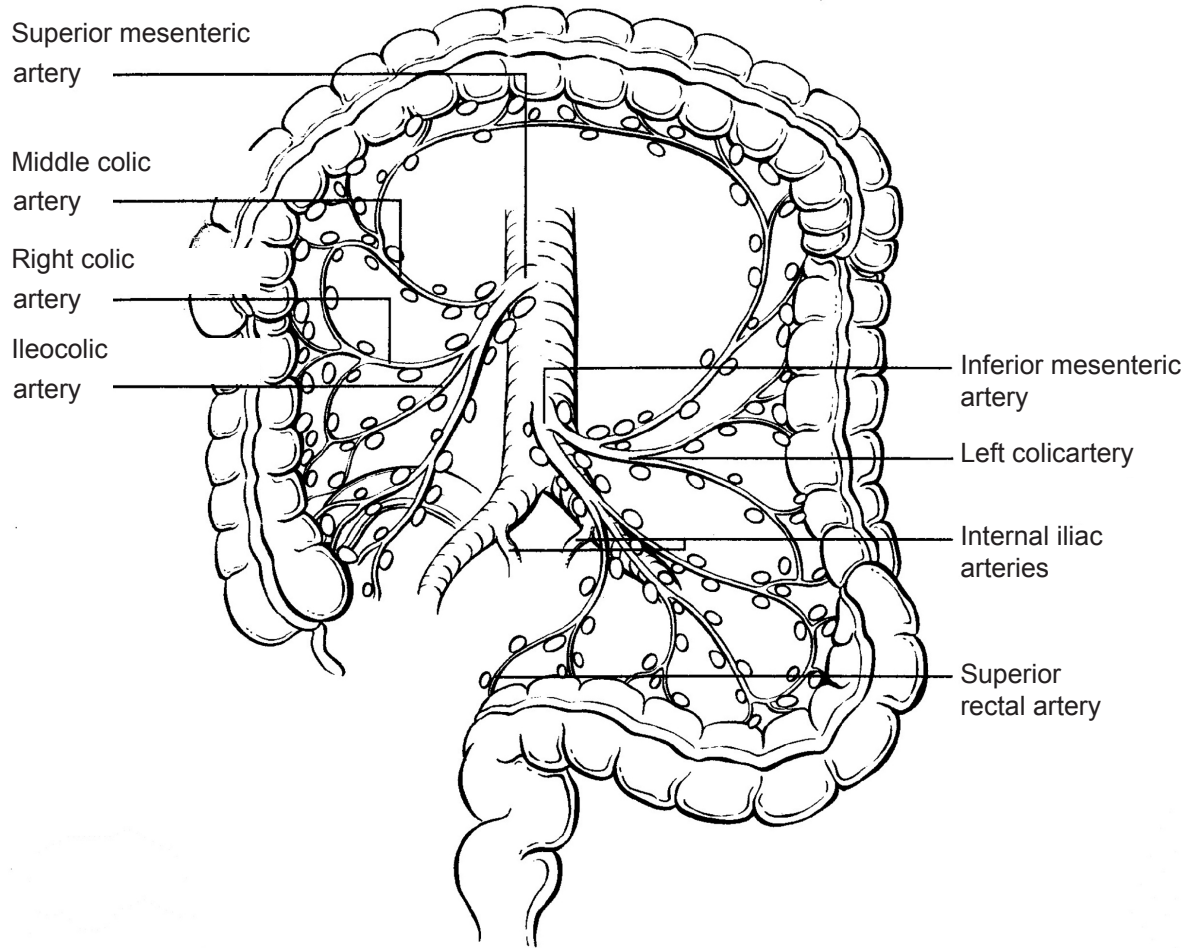
9. Status of proximal, distal and radial margins

Gross margin น้อยที่ 2 เซนติเมตร (proximal/ distal), microscopic free margin ≥ 0.5 เซนติเมตร (หากน้อยกว่า 0.5 เซนติเมตร ให้ระบุระยะห่างที่พบเซลล์มะเร็งจากขอบ)

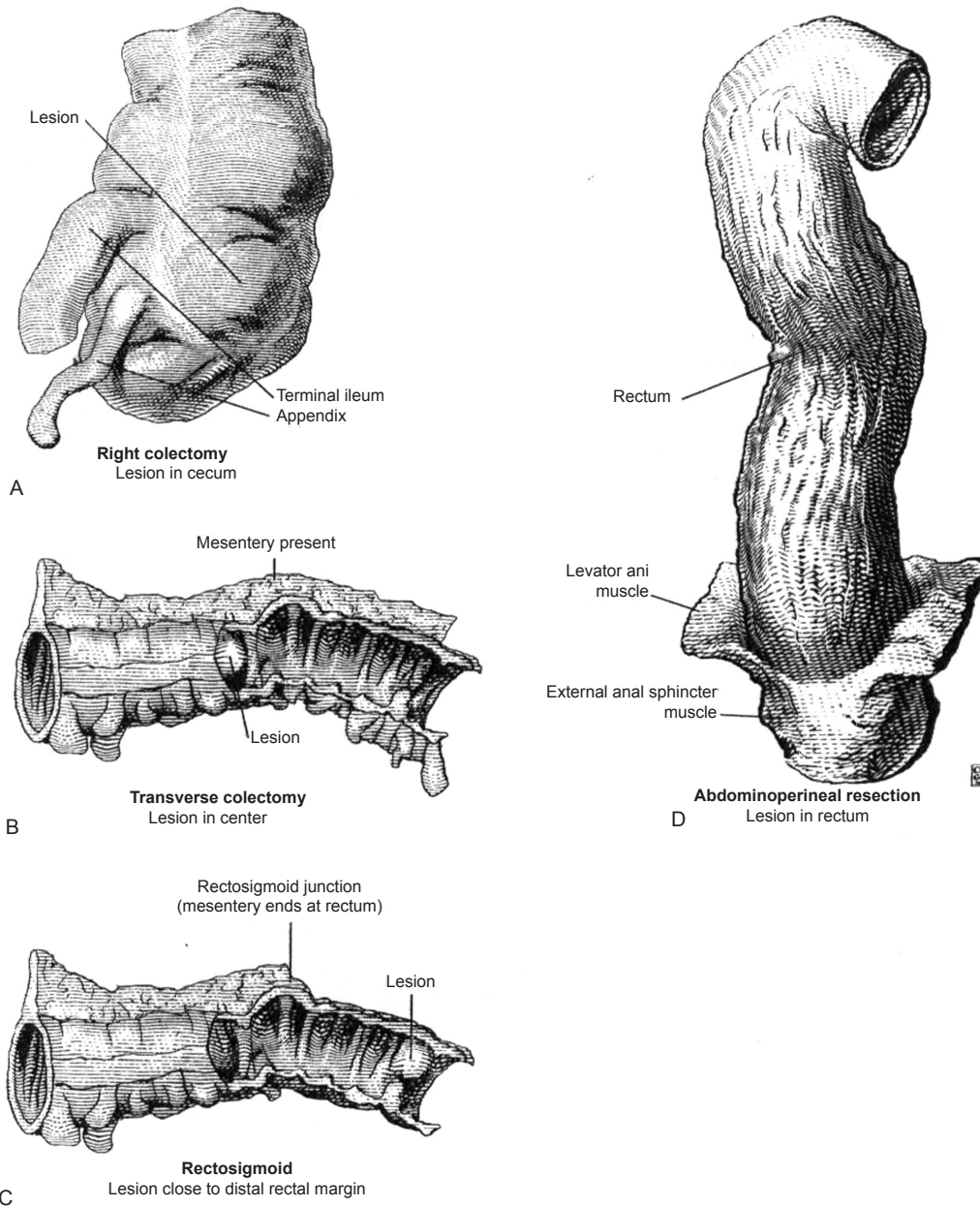
Radial circumferential margin นับจากขอบของ invasive cancer หรือขอบของต่อมน้ำเหลือง ในไขมันที่มีมะเร็งแพร่กระจายอยู่ (free margin ≥ 0.1 cm: NCCN guideline, V.1.2007)



ภาพประกอบ 1 ลักษณะกายวิภาคของลำไส้ใหญ่แบ่งออกเป็นส่วนต่างๆ ตั้งแต่ cecum ที่มีไส้ติ่ง (vermiform appendix) ติดอยู่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (ascending colon) เชื่อมต่อกับลำไส้เล็กส่วนปลาย (terminal ileum) Transverse colon มีไขมัน (omentum) ติดอยู่ตลอดแนวลำไส้ ลำไส้ส่วน descending colon มีเยื่อช่องท้องคลุมอยู่ด้านหน้า และมีไขมันติดเป็นริ้วๆ (epiploic appendages) ถึงลำไส้ส่วน sigmoid colon มีเยื่อช่องท้องคลุมอยู่โดยรอบบริเวณ Rectum ส่วนบนมีเยื่อช่องท้องคลุมอยู่ถึงตำแหน่ง peritoneal reflection ส่วนที่อยู่ต่ำกว่า squamocolumnar junction เป็นทวารหนัก (anus)



ภาพประกอบ 2 ลักษณะกายวิภาคของลำไส้ใหญ่ แสดงเส้นเลือดและต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ



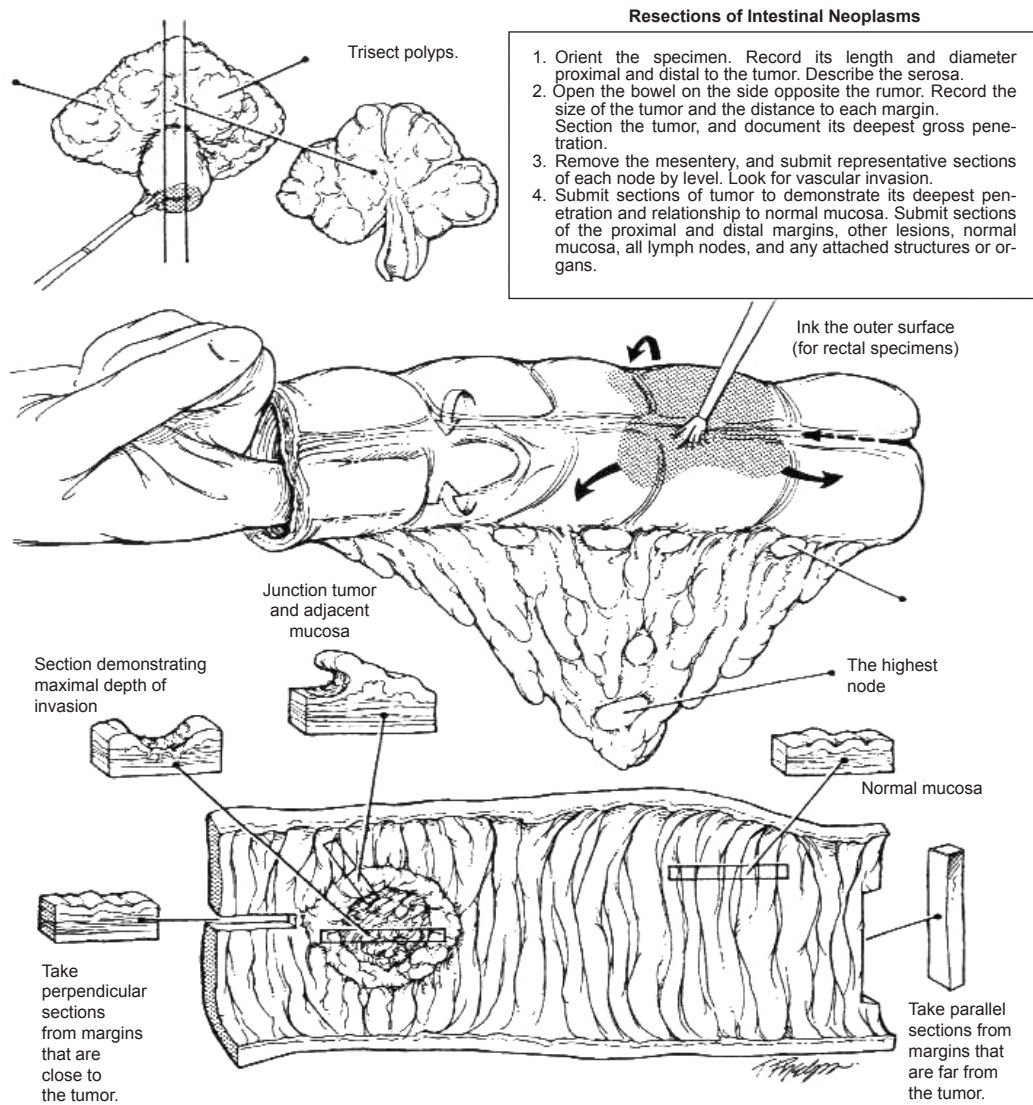
ภาพประกอบ 3 ภาพแสดงสิ่งส่งตรวจเนื้องอกของลำไส้แบบต่างๆ

ภาพ A : Right hemicolectomy ประกอบด้วย ลำไส้เล็กส่วนปลาย (terminal ileum) ไส้ติ่ง(vermiform appendix) และลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (ascending colon) รอยโรคอยู่ที่ cecum

ภาพ B : Transverse colectomy มีไขมันติดอยู่ตลอดแนวลำไส้ รอยโรคอยู่ตรงกลางลำไส้

ภาพ C : Rectosigmoid colon และรอยโรคอยู่ก่อนทางด้านปลายล่างของลำไส้ตรง ไขมันติดอยู่ถึงส่วนบนของลำไส้ตรง ที่ตำแหน่ง peritoneal reflection รอยโรคอยู่ต่ำกว่า peritoneal reflection

ภาพ D : Abdominoperineal resection และรอยโรคอยู่ที่ลำไส้ตรง ชั้นเนื้อไม่มีไขมันหุ้ม (naked) แต่ปลายล่างมี anal sphincter ติดมาด้วย



ภาพประกอบ 4 ภาพแสดงการวางแนวสิ่งส่งตรวจเนื้องอกของลำไส้

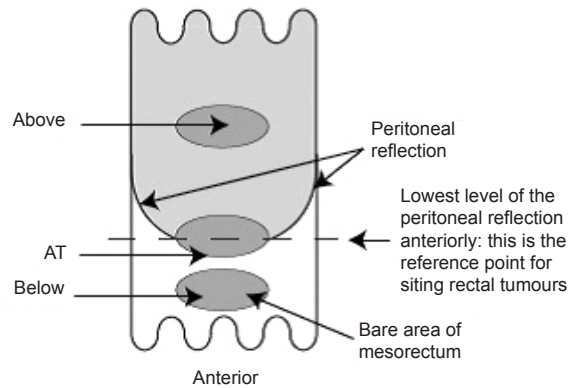
ภาพบน แสดงการตัดตัวอย่าง large pedunculated polyp ซึ่งสามารถชอยตามแนวตั้งผ่านก้าน ได้ 2-3 sections

ภาพกลาง แสดงการเปิดผ่านกลางลำไส้ตรงข้ามกับรอยโรค (specimen opening) ตรวจสอบไขมันและต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ แล้วจึงตัดแยกออกมาจากลำไส้ ตัวอย่าง rectum ควรทาบมีกสิที่ผิวหนังโดยรอบบริเวณที่ตรงกับรอยโรคก่อนเปิด จากนั้นจึงเช็ดทำความสะอาดด้านใน วัดขนาดรอยโรค วัดระยะห่างจากขอบตัดทั้งสองด้าน และบันทึกความผิดปกติอื่นๆ ถ้ามี

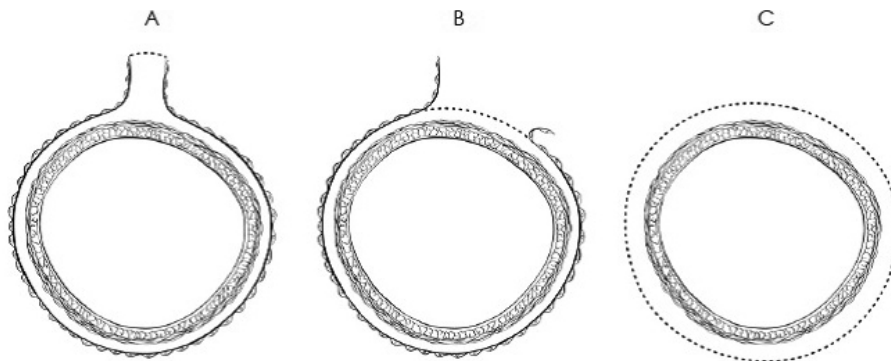
ภาพล่าง แสดงแนวทางการตัดตัวอย่างเพื่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (specimen sampling from tumor lesion, margins and normal colonic mucosa)

Site	Relationship to Peritoneum	Dimensions (approximate)
Cecum	Entirely covered by peritoneum	6x9 cm
Ascending colon	Retroperitoneal; posterior surface lacks peritoneal covering; lateral and anterior surfaces covered by visceral peritoneum (serosa)	15-20 cm long
Transverse colon	Intraperitoneal; has mesentery	Variable
Descending colon	Retroperitoneal; posterior surface lacks peritoneal covering; lateral and anterior surfaces covered by visceral peritoneum (serosa)	10-15 cm long
Sigmoid colon	Intraperitoneal; has mesentery	Variable
Rectum	Upper third covered by peritoneum on anterior and lateral surfaces; middle third covered by peritoneum only on anterior surfaces; lower third has no peritoneal covering	12 cm long

ตารางที่ 1 (Table 1 from CAP) ลักษณะกายวิภาคของลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (rectum) แสดงความสัมพันธ์กับเยื่อช่องท้อง และขนาดโดยประมาณ



ภาพประกอบ 5 ภาพแสดงความสัมพันธ์ของรอยโรคที่ rectum กับตำแหน่ง peritoneal reflection ที่ใช้อ้างอิงตรงส่วนที่ต่ำสุดทางด้านหน้า รอยโรคอยู่เหนือ (above) อยู่ตรงกับ/หรือคร่อมพอดี (at) หรืออยู่ต่ำกว่า (below) peritoneal reflection

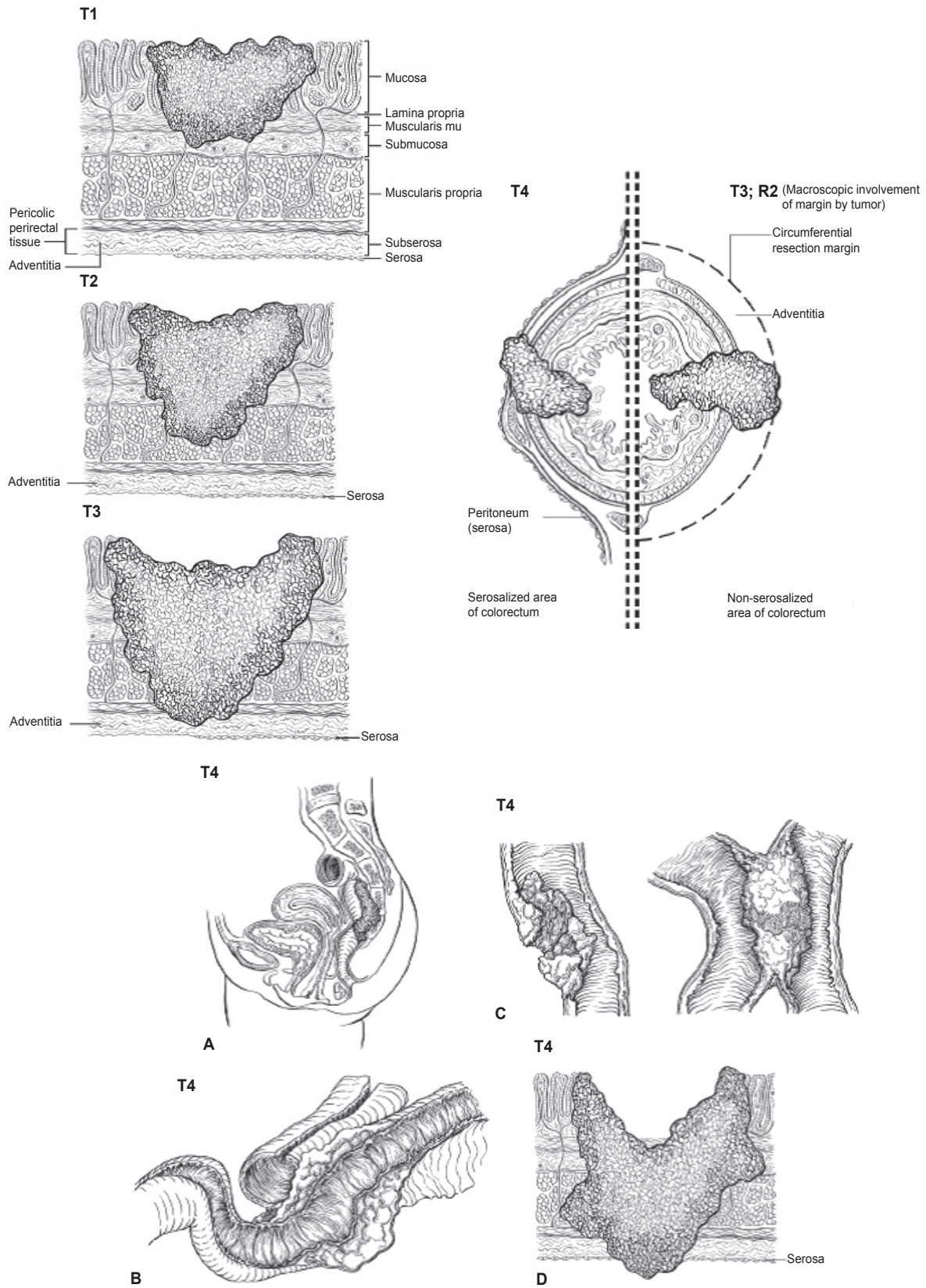


ภาพประกอบ 6 (Fig.3 from CAP) ภาพแสดงความสัมพันธ์ของวงลำไส้ และ radial margin:

ภาพ A : บริเวณ ลำไส้ใหญ่ที่มี peritoneum คลุมอยู่โดยรอบ (transverse and sigmoid colon)

ภาพ B : ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (ascending colon) และ Descending colon

ภาพ C : บริเวณ Rectum ส่วนล่างใต้ peritoneal reflection



ภาพประกอบ 7 (Fig.5/6 and 4 in order from CAP) ภาพแสดงการกำหนดระยะโรค (T staging) ตามการลุกลามของมะเร็ง

ตัวอย่างการวินิจฉัย**Cecum, right half colectomy**

Adenocarcinoma, well differentiated

Size: 3 cm; muscular propria invasion (T2)

Lymphatic (+, extramural lymphatic), venous (+, intramural)

Perineural (+)

Proximal margin: FREE; Distal margin: FREE

Lymph nodes, pericolic: Metastatic adenocarcinoma, n=2/12

Pathologic stage: pT2N1MX**Rectum, AP resection**

Mucinous adenocarcinoma

Size: 3 cm; invasion into perirectal fat tissue (T4)

Lymphatic (+, extramural), venous (+, extramural)

Perineural (-)

Proximal margin: FREE; Anal margin: FREE

Circumferential radial margin: FREE

Lymph nodes: NO METASTASIS, n=0/5

Pathologic stage: pT4N0MX**APPENDIX A****Histologic grade according to WHO**

- Well differentiated: gland formation >95%
- Moderately differentiated: gland formation 50-95%
- Poorly differentiated: gland formation 5-50%
- Undifferentiated : gland formation < 5%

ผลการรักษาก่อนการผ่าตัด**(page 21 from CAP Treatment effect put the table after explanation):**

เนื่องจากการตายของเนื้อมะเร็งจากการรักษาก่อนผ่าตัด และปริมาณเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่มีความสัมพันธ์ชัดเจนต่อการพยากรณ์โรค รอยโรคที่เหลืออยู่จะต้องตรวจทั้งหมด และการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาโดยใช้ tumor regression grade 0-3 น่าจะมีความคลาดเคลื่อนระหว่างผู้ตรวจน้อยที่สุด การวินิจฉัยดังกล่าวจะประเมินเฉพาะ primary lesion เท่านั้น รอยโรคที่เป็น acellular mucin pools ถือว่าเป็น grade 0

ต่อมน้ำเหลืองที่เหลืออยู่ แม้จะมีการแพร่กระจายจะไม่ประเมิน regression grade ให้นับจำนวนตามการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาปกติ

Ancillary testing (เลือกเฉพาะที่ได้ทำการตรวจ และมีคำอธิบายวิธีการตรวจ และการแปลผลประกอบ)

Distant Metastasis (pM)

- Not applicable
- pM1: Distant metastasis
+ Specify site(s): _____
- pM1a: Metastasis to single organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional lymph node)
- pM1b: Metastasis to more than 1 organ/site or to the peritoneum

+ Additional Pathologic Findings (select all that apply)

- None identified
- Adenoma(s)
- Chronic ulcerative proctocolitis
- Crohn disease
- Dysplasia arising in inflammatory bowel disease
- Other polyps (type[s]): _____
- Other (specify): _____

+Ancillary Studies (select all that apply) (Note N)

- Microsatellite Instability (specify testing method: _____)
 - Stable
 - Low
 - High

+ Immunohistochemistry Studies for Mismatch Repair Proteins

- MLH1
 - Intact nuclear positivity, tumor cells
 - Loss of nuclear positivity, tumor cells
 - Pending
 - Other (specify): _____
- MSH2
 - Intact nuclear positivity, tumor cells
 - Loss of nuclear positivity, tumor cells
 - Pending
 - Other (specify): _____
- MSH6
 - Intact nuclear positivity, tumor cells
 - Loss of nuclear positivity, tumor cells
 - Pending
 - Other (specify): _____
- PMS2
 - Intact nuclear positivity, tumor cells
 - Loss nuclear positivity, tumor cells
 - Pending
 - Other (specify): _____

+ Mutational Analysis

- BRAF V600E mutational analysis (specify testing method: _____)
 - Mutant BRAF detected
 - No mutant BRAF detected (wild type BRAF allele)
 - Other (specify): _____
- KRAS mutational analysis (specify testing method: _____)
 - Mutant KRAS detected (specify mutation _____)
 - No mutant KRAS detected (wild type KRAS allele)
 - Other (specify): _____

+ Other, specify: _____

Not performed

+ Comment(s)

Colorectal Polyp

A. Polypectomy

Macroscopic description:

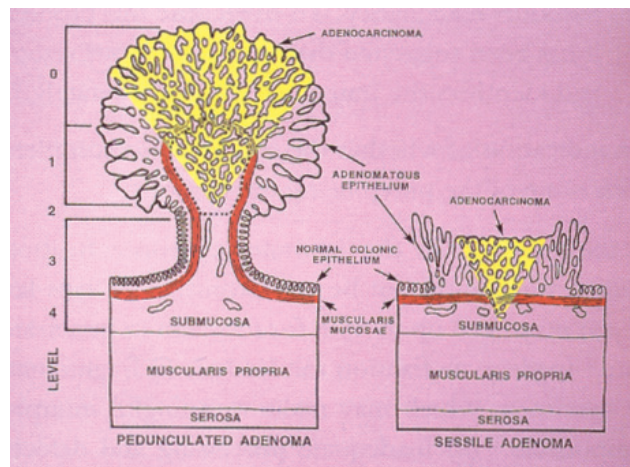
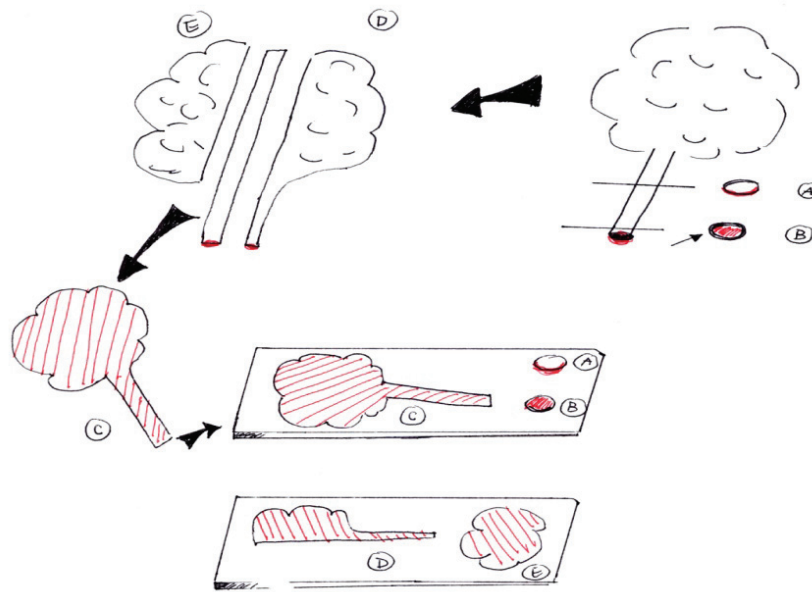
1. Tumor site : ระบุตำแหน่ง
2. Polyp size
 - Greatest dimension ___ cm. (additional dimensions: ___x___ cm)
 - Cannot determined
3. Polyp configuration
 - Pedunculated with stalk (stalk length: ___ cm)
 - Sessile
 - Fragmented

Microscopic description:

1. Histologic type
 - Nonneoplastic polyp (specify):
 - Hyperplastic polyp, conventional type
 - Hamartomatous polyp, etc.
 - Adenomatous polyp (specify):
 - Tubular adenoma
 - Tubulovillous adenoma
 - Villous adenoma
 - Flat/depressed adenoma
 - Sessile serrated adenoma/polyp, traditional serrated adenoma
 - Adenocarcinoma
2. Histologic grade
 - Low grade dysplasia
 - High grade dysplasia (Tie: intraepithelial)
 - Adenocarcinoma
 - T_{1m}: Intramucosal carcinoma/ invades to lamina propria
 - T_{1s}: Muscularis mucosae
 - T₁: submucosa

Location of invasive part through muscularis mucosae into the stalk (if pedunculated): use Haggitt's levels

- __ Upper (level 1 infiltrating the stalk with invasion limited to the stalk head)
- __ Middle (level 2 infiltrating below neck region, but sparing the basal region)
- __ Lower (level 3 infiltrating of the stalk base without invasion of the colorectal mucosa below the level of the polyp base)



For adenocarcinoma in fragmented pieces

- __ Well/moderately/poorly differentiated
- __ cannot be determined

3. Margin (stalk margin for pedunculated polyp and mucosal margin for sessile polyp)
__ cannot be assessed
__ Presence of normal epithelium/ dysplastic epithelium/ carcinoma
4. Angiolymphatic invasion (for carcinomatous change only)
__ Not seen (in the tissue examined)
__ Present
5. Additional pathological findings (e.g. infectious and/or inflammatory process)

เอกสารประกอบการจัดทำแนวทางการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

1. Lester S.G. Gastrointestinal specimens (including hepatobiliary and pancreatic specimens). In: Manual of Surgical Pathology. 2nd edition. p307-347. 2006. Elsevier., Churchill, Livingstone.
2. Montgomery E. Neoplastic Intestinal Disease. In: Westra W.H. et al: Surgical Patholog Dissection. An illustrated Guide. 2nd edition. P70-73. 2003. Springer-Verlag., New York.
3. Kempson R.L. Ad hoc committee of the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Appendix A: Standardization of the surgical pathology report. In: Rosai J.ed. Ackerman's Surgical Pathology. Vol.2. 8th edition. 1989. Mosby. St.Louis.
4. CAP. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum ended with AJCC/UICC TNM Classification, 2012.
5. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer.V.3 2013. available from www.nccn.org.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แนวทางการสืบค้นหาโรคในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูง
ต่อการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

A. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็น Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

- a. เป็นสมาชิกในครอบครัว และตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมจาก Genetic testing หรือไม่สามารถตรวจ Genetic testing ได้
ข้อเสนอแนะ ตรวจ Flexible sigmoidoscopy ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10-12 ปี ถ้าไม่พบ Polyp ให้ตรวจจนอายุ 40 ปี หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 3-5 ปี
- b. เป็นลูกของผู้ป่วย FAP โดยตรง
ข้อเสนอแนะ ตรวจ Sigmoidoscopy ทุกปี เริ่มเมื่ออายุประมาณ 10-12 ปี ถ้าพบ Polyp แนะนำให้ทำ Colectomy ถ้าไม่พบ Polyp ให้ตรวจจนอายุ 40 ปี หลังจากนั้นตรวจทุก 3-5 ปี
- c. เป็นญาติของผู้ป่วย FAP ที่มีอายุมากและไม่เคยตรวจมาก่อน
ข้อเสนอแนะ ตรวจ Colonoscopy ในการตรวจครั้งแรกและติดตามไปจนอายุ 40 ปี แล้วจึงรับการสืบค้นโรคแบบผู้ที่มีความเสี่ยงปกติ
- d. ในกรณีที่ตรวจ Genetic testing แล้วไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วย
ข้อเสนอแนะ ตรวจ Sigmoidoscopy ทุก 7-10 ปี จนอายุ 40 ปี หลังจากนั้น Colonoscopy ทุก 5 ปี

หมายเหตุ : ถ้าตรวจพบว่าเป็นโรค FAP

ข้อเสนอแนะ

- ให้คำแนะนำโดยละเอียดเกี่ยวกับการดำเนินของโรค และ Extracolonic manifestation
- พิจารณาทำ Prophylactic colectomy หรือ Proctocolectomy
- ถ้าเป็น Attenuated FAP ให้ตรวจ Colonoscopy

B. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็น Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

ถ้าสมาชิกในครอบครัวมีประวัติเข้าได้กับ Amsterdam Criteria ควรเริ่มตรวจ Colonoscopy ตั้งแต่อายุ 20-25 ปี และตรวจซ้ำทุก 2 ปี จนกระทั่งอายุ 40 ปี ต่อจากนั้นควรทำการตรวจปีละครั้ง

หมายเหตุ

Amsterdam I criteria	At least three relatives with histologically verified colorectal cancer: 1. One is a first-degree relative of the other two; 2. At least two successive generations affected; 3. At least one of the relatives with colorectal cancer diagnosed at < 50 years of age; 4. Familial adenomatous polyposis has been excluded.
Amsterdam II criteria	At least three relatives with an hereditary nonpolyposis colorectal cancer-associated cancer (colorectal cancer, endometrial, stomach, ovary, ureter/renal pelvis, brain, small bowel, hepatobiliary tract and skin (sebaceous tumors)): 1. One is a first-degree relative of the other two; 2. At least two successive generations affected; 3. At least one of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer-associated cancers should be diagnosed at < 50 years of age; 4. Familial adenomatous polyposis should be excluded in any colorectal cancer cases; Tumors should be verified whenever possible.

C. ผู้ป่วยที่มีสมาชิกครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงแต่ไม่เข้าเกณฑ์ Amsterdam Criteria สำหรับ HNPCC

- a. มีญาติลำดับแรกเป็นมะเร็งเพียง 1 คน และได้รับการวินิจฉัยโรคเมื่ออายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป
ข้อเสนอแนะ ตรวจ Colonoscopy ทุก 10 ปี เริ่มตั้งแต่อายุ 40 ปี
- b. มีญาติลำดับแรกเป็นมะเร็งเพียง 1 คน และได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุน้อยกว่า 60 ปี หรือมีญาติลำดับแรกหลายคนเป็นมะเร็ง
ข้อเสนอแนะ ตรวจ Colonoscopy ทุก 3-5 ปี เริ่มตั้งแต่อายุ 40 ปี หรือ ก่อนอายุที่น้อยที่สุดที่ญาติได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง 10 ปี

D. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory Bowel Disease – IBD)

ข้อเสนอแนะ

- ตรวจ Colonoscopy หลังจากเป็นโรค IBD มา 8-10 ปี เพื่อดูความรุนแรงของโรค

- การตรวจ Colonoscopy ควรทำเมื่อโรค IBD อยู่ในระยะ Remission
- พิจารณาสุ่มตัดชิ้นเนื้อ 2-4 ชิ้น ทุกๆ 10 เซนติเมตร ตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่ และตัดเพิ่มจากบริเวณที่น่าสงสัย
- พิจารณา Surveillance โดยเริ่มตั้งแต่ 8-10 ปี หลังจากอาการ Pancolitis หรือ 15-20 ปี หลังจากอาการ Left - sided disease
- เนื่องจากความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นตามเวลาจึงควรลดระยะเวลาระหว่างการตรวจติดตามแต่ละครั้งให้สั้นลงเมื่อเป็นโรคนานขึ้น โดยแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอาการ Pancolitis มานาน 10 ปี ควรได้รับการตรวจ Colonoscopy ทุก 3 ปี ถ้าเป็นนาน 20 ปี ควรตรวจทุก 2 ปี และถ้าเป็นนาน 30 ปีขึ้นไป ควรตรวจทุกปี
- ในรายที่เป็น Primary sclerosing cholangitis และในรายที่ทำ Orthotopic liver transplantation ควรได้รับการตรวจ Colonoscopy ทุกปี

E. ผู้ป่วยที่มี Polyp ชนิด Tubular Adenoma

ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามี Polyp ในลำไส้ใหญ่ควรได้รับการทำ Colonoscopic polypectomy ทุกรายไปและการติดตามผู้ป่วยขึ้นอยู่กับผลพยาธิวิทยาของ Polyp นั้นๆ

1. ถ้า Polyp ขนาดเล็ก พบ 1-2 Polyp และผลพยาธิวิทยาไม่พบ Malignancy การ Follow-up โดย Colonoscopy ควรทำทุก 5 ปี
2. ถ้า Polyp มีจำนวนมาก (≥ 3 ชิ้นไป) หรือมีขนาดใหญ่ (≥ 1 เซนติเมตร) หรือเป็น villous adenoma หรือพบ high grade dysplasia หรือพบ Non-invasive cancer บน Polyp ควรทำ Colonoscopy ทุก 3 ปี
3. ถ้าเป็น Sessile polyp ขนาดใหญ่ซึ่งตัดออกโดย piecemeal technique หรือ Polyp ที่ตัดออกไม่หมดให้ตรวจซ้ำภายในระยะ 2-6 เดือน
4. ถ้าเป็น Invasive cancer บน Polyp และผลพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่า incomplete resection หรือเป็น poorly differentiation หรือมี lymphovascular invasion แนะนำให้ทำ colon resection

คำแนะนำ หลักการและเหตุผลการเลือกวิธีตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

วิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่มีหลายวิธี แต่ละวิธี ล้วนมีทั้งข้อดี ข้อเสีย และข้อจำกัดทั้งต่อแพทย์ผู้ตรวจและผู้รับการตรวจ ดังจะกล่าวโดยละเอียดในแต่ละวิธีดังต่อไปนี้

1. Fecal Occult Blood Test

หลักการและเหตุผล มีผลการรวบรวมการศึกษาที่แน่ชัด⁽³⁸⁾ พบว่า การตรวจ fecal occult blood เพื่อคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะเริ่มต้น สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคได้ถึงร้อยละ 16 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ทำ polypectomy แล้วพบว่าเป็นมะเร็งในระยะแรกเริ่ม

ข้อดี สามารถทำได้ง่าย เหมาะสำหรับการใช้ในปริมาณมาก โดยเฉพาะในระดับประเทศ สามารถจัดตั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ ราคาไม่แพง และไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง

ข้อจำกัด การเก็บตรวจอุจจาระ (ต้องทำโดยเก็บใส่ในภาชนะที่กำหนดโดยห้ามสัมผัสกับน้ำ) มักทำให้ผู้รับการตรวจไม่ร่วมมือเท่าที่ควร การเก็บตรวจโดยใช้วิธีตรวจทวารหนัก (per rectal examination) เพียงอย่างเดียว หรือเก็บเพียงครั้งเดียวไม่เพียงพอในการใช้เป็นการตรวจคัดกรอง^(39,40) นอกจากนี้ ความไว (sensitivity) ในการตรวจยังค่อนข้างต่ำตั้งแต่ร้อยละ 4.9-57^(39,41) วิธีการตรวจ stool occult blood ที่ใช้ในปัจจุบันมี 2 วิธีหลักคือ

1.1 Guiac-based fecal occult blood test (G-FOBT)

เป็นการตรวจอุจจาระเพื่อหา Peroxides-like activity ของ hematin หรือผลิตภัณฑ์เลือดในอุจจาระซึ่งบ่งบอกว่ามีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารเกิดขึ้นหรือไม่⁽⁴²⁾ ถ้าการตรวจให้ผลบวกโดยที่ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานอาหารที่มีเนื้อแดง วิตามินซี ผลไม้สีแดง และยาแก้ปวดในกลุ่ม NSAIDs ก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 3 วัน รวมทั้งมีข้อสงสัยทางคลินิก ก็ให้พิจารณาการตรวจโดย DCBE หรือการส่องกล้องต่อไป โดยขึ้นกับความพร้อมของบุคลากรและเครื่องมือในแต่ละแห่ง

คำแนะนำ ควรใช้ Guiac-based test (non rehydrated technique) ปีละครั้งเป็นการตรวจคัดกรองในผู้ที่ไม่มีอาการที่ อายุ 50 ปีขึ้นไป หากผลการทดสอบเป็นบวกให้พิจารณาตรวจด้วย colonoscopy แต่หากให้ผลลบให้ติดตามการตรวจซ้ำอย่างสม่ำเสมอทุก 1 ปี⁽⁴³⁾

1.2 Quantitative immunochemical fecal occult blood test

เป็นการตรวจที่จำเพาะสำหรับตรวจหา human hemoglobin ในอุจจาระโดยวิธี reverse passive hemagglutination⁽⁴⁴⁾ ข้อดีของการตรวจวิธีนี้คือไม่จำเป็นต้องจำกัดอาหารก่อนตรวจและสามารถตรวจหา ระดับของ hemoglobin ให้ต่ำลงมาเพื่อที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในการเลือกผู้ป่วย สำหรับการตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ⁽⁴⁵⁾ เป็นการตรวจอุจจาระที่เพิ่มความไวขึ้นโดยใช้เป็น Immunochemical test ซึ่งมีความไวเท่ากับหรือมากกว่า Guiac-based test และมีความจำเพาะ (specificity) มากขึ้น ทำให้ลดการทำ colonoscopy ที่ไม่จำเป็นลงได้^(24,25) แต่ราคาค่อนข้างสูง

การตรวจหาลักษณะผิดปกติของเซลล์ที่บ่งบอกถึงการเกิดเนื้องอกหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ชื่อว่า Fecal-based DNA assays

การตรวจอุจจาระเพื่อหาลักษณะผิดปกติของเซลล์ที่ติดออกมาทางอุจจาระ ซึ่งอาจพบได้ในผู้ที่มี Adenoma หรือ มะเร็งลำไส้เป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายกว่าและให้ผลชี้ว่ามีเซลล์ที่ผิดปกติไวกว่าการตรวจ Guiac-based FOBT⁽²⁶⁾ และมีความไว (sensitivity) สูงถึงร้อยละ 50-75 เมื่อเทียบกับ FOBT ซึ่งมี sensitivity ร้อยละ 13-35⁽²⁷⁾

2. Double contrast barium enema (DCBE)

ประโยชน์ของ DCBE ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่มากนัก แต่จากการสำรวจความคิดเห็นของรังสีวินิจฉัยแพทย์เกือบ 400 คนในสหรัฐอเมริกา พบว่า 3 ใน 4 เชื่อว่า DCBE มีความน่าเชื่อถือได้สูงในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่แพทย์ทั่วไป (General practitioner) คิดว่า DCBE มีความน่าเชื่อถือเพียง 1 ใน 3⁽⁴⁶⁾ อย่างไรก็ตามถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง เนื่องจากทำได้ค่อนข้างแพร่หลายกว่า แต่เนื่องจากความไวในการตรวจหารอยโรคต่ำกว่าการทำ colonoscopy และมีการศึกษาพบว่าติ่งเนื้อ adenoma ที่มีขนาด 1 เซนติเมตรขึ้นไป มี cumulative incidence ในการเกิดเป็น invasive carcinoma ที่เวลา 5 และ 10 ปี เป็นร้อยละ 2.5 และ 8 ตามลำดับ⁽⁴⁷⁾ จึงเป็นเหตุผลประกอบให้มีการตรวจทุก 5 ปี

ข้อดี เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย มีแพร่หลายในโรงพยาบาลเกือบทุกแห่ง มีภาวะแทรกซ้อนน้อย สามารถตรวจพบติ่งเนื้อและก้อนมะเร็งได้ โดยเฉพาะถ้ามีขนาด 1 เซนติเมตรขึ้นไป ประโยชน์อื่นที่ได้คือใช้ในกรณีที่ FOBT ได้ผลบวกแล้วแต่มีผลการทำ colonoscopy ไม่สมบูรณ์⁽⁴⁸⁾ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 5-15 ขึ้นกับความชำนาญของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องด้วย

ข้อจำกัด ความไวในการคัดกรองค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะหากติ่งเนื้อ มีขนาดเล็ก การศึกษาการใช้ DCBE ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่พบว่า สามารถตรวจพบติ่งเนื้อ adenoma ได้ร้อยละ 33-53 และ 27-48 ในติ่งเนื้อที่มีขนาดเล็กกว่า 0.6-1 เซนติเมตร และมากกว่า 1 เซนติเมตรขึ้นไป ตามลำดับ^(49,50) นอกจากนี้ยังมีผลบวกลวงและผลลบลวงได้ค่อนข้างสูง โดยเฉพาะถ้าติ่งเนื้อ มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร คือ ร้อยละ 50⁽⁵¹⁾ การศึกษาเปรียบเทียบความไวของ DCBE ในการตรวจมะเร็งเป็นร้อยละ 85 เทียบกับร้อยละ 95 เมื่อตรวจด้วย colonoscopy⁽⁴¹⁾ และผลการตรวจจะแปลผลได้ดีและชัดเจน ต้องมีการเตรียมลำไส้ที่ดี และต้องใช้อาระบายร่วมด้วย มิฉะนั้น อาจมีผลบวกลวงได้ (artifact) ทำให้ต้องได้รับการทำ colonoscopy ต่อโดยไม่จำเป็น นอกจากนี้ กรณีมีผลบวกจริง ก็ยังต้องทำ colonoscopy ซ้ำเพื่อเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อหรือตัดติ่งเนื้อออก และส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

การตรวจหา Colorectal polyp โดย single contrast barium enema (SCBE) จะได้ผลต่ำกว่าการตรวจโดย double contrast barium enema (DCBE)⁽⁹⁾

DCBE เป็นการตรวจลำไส้ใหญ่ทั้งหมด ที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด แต่ต้องคำนึงไว้ด้วยว่าการตรวจโดยวิธีดังกล่าวจะตรวจพบ adenoma ที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร ได้เพียงครึ่งเดียวของรอยโรค^(10,11) และยังสามารถตรวจไม่พบ polyps ขนาด 0-9 มิลลิเมตร ในบริเวณ recto sigmoid ถึงร้อยละ 87 และตรวจไม่พบ polyp ขนาดที่ใหญ่กว่า 9 มิลลิเมตร ในบริเวณเดียวกันถึงร้อยละ 67⁽⁸⁾

คำแนะนำ ถ้าจะใช้ DCBE ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ แนะนำให้ทำทุก 5 ปี

3. Sigmoidoscopy

การตรวจคัดกรองด้วย sigmoidoscopy สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เช่นกัน ทั้งนี้เนื่องจากการกระจายของมะเร็งและติ่งเนื้อ adenoma ส่วนใหญ่อยู่ที่ส่วนปลายมากกว่าส่วนต้น โดยระยะห่างของเวลาที่ควรทำ sigmoidoscopy คือที่ทุก ๆ 5 ปี โดยมีการศึกษาถึงระยะเวลาว่า หากติดตามทำซ้ำในระยะเวลาสั้นกว่า 5 ปี พบมะเร็งได้ก่อนจริงแต่ต่างกับการตรวจหาทุก 5 ปีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น^(3,52)

ข้อดี สามารถมองเห็นรอยโรค และตัดชิ้นเนื้อสำหรับตรวจได้ โดยไม่ต้องใช้ยา sedative ใดๆ ช่วยผู้รับการตรวจไม่ต้องรับประทานยาระบายเพื่อเตรียมลำไส้ ทำให้ลดค่าใช้จ่ายลงไปได้ มีความไวในการตรวจหา รอยโรคถึงร้อยละ 67-80 ใกล้เคียงกับการทำ colonoscopy แต่มีความปลอดภัยกว่า 10-20 เท่า⁽⁵³⁾ และใช้เวลาในการตรวจไม่นาน เฉลี่ย 5.8 นาที ส่วนใหญ่สามารถยอมรับ และการตรวจซ้ำได้⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾ นอกจากนี้ ยังมี การศึกษาถึงการทำให้ flexible sigmoidoscopy ภายใน 30 วันหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย 78 รายพบว่า มีเพียง 2 รายที่มีปัญหาหัวใจเต้นผิดจังหวะ (sinus bradycardia และ 2nd degree A-V block) ซึ่งอาจเป็นผลจาก meperidine และ lidocain ตามลำดับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถกลับเป็นปกติโดยไม่มี ภาวะแทรกซ้อนจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ⁽¹²⁾

ข้อจำกัด สามารถตรวจได้เพียงส่วนปลายของลำไส้ใหญ่เท่านั้น ไม่สามารถคัดกรองผู้ที่มีรอยโรค ทางลำไส้ใหญ่ส่วนต้นได้ มีการศึกษาถึงการให้ flexible sigmoidoscopy นี้ ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่ามีผู้เข้ารับการตรวจถึง 1 ใน 4 ที่ได้รับการตรวจไม่ถึงตำแหน่งที่ควรได้รับการตรวจ⁽⁴²⁾ และอีกการศึกษา พบว่ากลุ่มที่มีโอกาสตรวจได้ไม่สมบูรณ์ได้แก่ เพศหญิง และผู้สูงอายุ⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

เมื่อตรวจพบ Polyp ขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร ให้ตัดชิ้นเนื้อ (Biopsy) เพื่อส่งตรวจทางพยาธิ วิทยาว่าเป็นเนื้อเยื่อประเภทใดแต่ต้องระลึกไว้เสมอว่า Polyp ที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร การทำ Biopsy ซึ่งได้ชิ้นเนื้อเพียงบางส่วนอาจจะตรวจไม่พบส่วนประกอบที่เป็น adenoma ได้ ดังนั้นเมื่อทำ flexible sigmoidoscopy พบ polyp ที่มีขนาดตั้งแต่ 1 เซนติเมตร ขึ้นไปจะมีเพียง 1 อัน หรือมากกว่าก็ตามให้ พิจารณาส่งตรวจ colonoscopy ต่อไป

คำแนะนำ ควรใช้ Sigmoidoscopy ทุก 5 ปี เป็นการตรวจคัดกรองในผู้ที่ไม่มีอาการที่มีอายุ 50 ปี ขึ้นไป

4. Colonoscopy (การส่องกล้องลำไส้ใหญ่)

ประโยชน์ของการตรวจด้วยวิธี colonoscopy ดีต่อการลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ และการทำ colonoscopy ร่วมกับ polypectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ลงได้ น่าจะสรุปได้ว่า colonoscopy เป็นอีกวิธีการหนึ่งในการใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ โดยระยะห่างแต่ละครั้ง คือ 10 ปี เนื่องจากติ่งเนื้อ adenoma จะใช้เวลา 10 ปีในการกลายเป็นมะเร็ง⁽²⁴⁾ และมีการศึกษาเกี่ยวกับ อายุของผู้เข้ารับการคัดกรองพบว่าโอกาสพบ เนื้อร้ายในอายุ 40-49 ปี น้อยมาก^(25, 26)

ข้อดีของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่⁽²⁷⁾

1. มีความไวในการตรวจสูง
2. หากมีความจำเป็นต้องทำหัตถการ เช่น การตัดติ่งเนื้อ สามารถทำได้ในเวลาเดียวกัน
3. ไม่ต้องสัมผัสรังสี

colonoscopy ถือเป็นการตรวจที่มีความไวสูงในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ เหนือกว่าวิธี FOBT และ sigmoidoscopy^(28, 29) สามารถมองเห็นรอยโรคได้โดยตรงและตลอดทั้งลำไส้ใหญ่ สามารถเก็บ ตัวอย่างชิ้นเนื้อมาตรวจ รวมถึงให้การรักษาโดยตัดติ่งเนื้อที่พบออกได้ด้วย โดยเฉพาะในเพศหญิงและผู้สูงอายุ ซึ่งมักทนต่อการตรวจด้วย sigmoidoscopy ได้น้อยกว่า⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾ การศึกษาในระยะหลังมานี้ ยังพบอีกว่า

พบ มะเร็งลำไส้ใหญ่จากการทำ colonoscopy ที่ตำแหน่งลำไส้ใหญ่ส่วนต้นเพียงอย่างเดียวโดยไม่พบรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายเลย^(29, 30) ซึ่งอาจบ่งโดยอ้อมว่าการทำ sigmoidoscopy อาจไม่เพียงพอในการคัดกรองโรคในระยะเริ่มแรก

ข้อจำกัดของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

1. ความปลอดภัยและภาวะแทรกซ้อน : พบอุบัติการณ์ของการเกิดลำไส้ทะลุระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ร้อยละ 0.03-0.19 และร้อยละ 42 ของลำไส้ทะลุเกิดขึ้นระหว่างการส่องกล้องและไม่สัมพันธ์กับการทำหัตถการ และร้อยละ 30 ของลำไส้ทะลุเกิดขึ้นหลังจากการตัด polyps และร้อยละ 15 เกิดหลังจากการตัดชิ้นเนื้อในลำไส้ใหญ่⁽⁵⁸⁾ และจำนวนที่เสียชีวิตจากการใช้ไฟฟ้าจี้เพื่อหยุดเลือดออก การขยายรอยติบของลำไส้ใหญ่ และการทำ colonic decompression การมีเลือดออกไม่รุนแรงเป็นผลแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ พบได้ร้อยละ 7 และเลือดออกรุนแรงพบได้ร้อยละ 1.6⁽⁵⁹⁾ โดยขนาดของ polyp เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด ภาวะเลือดออกทั้งหมดนี้สามารถรักษาด้วยการใช้ไฟฟ้าจี้ผ่านการส่องกล้องได้

2. ความพึงพอใจของผู้ป่วย : ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักกังวลในเรื่องการเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการส่องกล้องและวิธีการส่องกล้อง มีรายงานพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการดมยาสลบก่อนการส่องกล้องมีอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 20-40⁽⁶⁰⁾

3. ความผิดพลาดของการส่องกล้องไม่พบ Polyps : พบได้ประมาณร้อยละ 14-30 โดยขึ้นกับขนาดของ polyps พบความผิดพลาดจากการส่องกล้องไม่พบ polyps ร้อยละ 1-8, ร้อยละ 8-20 และร้อยละ 21-30 ใน polyps ที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 มิลลิเมตร ขนาด 5-9 มิลลิเมตร และขนาด 1-5 มิลลิเมตรตามลำดับ⁽⁶¹⁾ เมื่อตรวจพบ Polyp จากการทำ colonoscopy⁽⁶²⁾

กรณีของ polypoid lesion มีขนาดตั้งแต่ 0.5 เซนติเมตร ขึ้นไป ให้ตัดออกและส่งชิ้นเนื้อตรวจต่อทางพยาธิวิทยา ในกรณีที่พบ Sessile polyp ขนาดใหญ่ ซึ่งมักจะมี malignant potential และยังมีโอกาสเกิด microscopic foci หลงเหลืออยู่หลังการตัดก้อนออกแล้ว⁽⁶³⁾ ควรพิจารณาการตรวจซ้ำในตำแหน่งเดิมภายในระยะเวลา 2-6 เดือน ถ้าตรวจพบส่วนที่หลงเหลืออยู่ให้ทำการตัดออก หลังจากนั้นก็ตรวจซ้ำอีกครั้งใน 6 เดือนต่อมา ถ้าหากตัดได้หมดในครั้งแรกหรือครั้งถัดมา ก็พิจารณาการตรวจซ้ำในระยะเวลาที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย แต่ถ้าพบ sessile polyp ขนาดใหญ่ที่ไม่สามารถตัดออกได้หมดในระยะการตรวจ 1-3 ครั้ง ก็ให้พิจารณาการผ่าตัดรักษาต่อไป⁽⁶⁴⁾

คำแนะนำ ใช้ Colonoscopy ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ทุก 10 ปี เป็นการตรวจคัดกรองในผู้ที่ไม่มีอาการที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป

การตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยเทคนิคอื่น ๆ

1. การตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT colonography)

CT colonography (CTC) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า “virtual colonoscopy” เป็นการตรวจ

ลำไส้ใหญ่ด้วยการใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยปกติแล้วการตรวจช่องท้องด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สามารถตรวจพยาธิสภาพผนังของลำไส้ใหญ่ (colonic wall) แต่ CTC เป็นวิธีการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ทำให้เห็นผนังด้านในของลำไส้ใหญ่ (mucosa) ได้ดีในระดับหนึ่ง ซึ่งตั้งเนื้อที่ยื่นเข้ามาในลำไส้ใหญ่สามารถตรวจพบได้โดยการตรวจ CTC

การตรวจ CTC ต้องอาศัยคุณสมบัติของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เป็น spiral CT หรือ multidetector CT ซึ่งควรใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่มีความสามารถในการสร้างภาพที่มีความหนาของภาพในระดับหนึ่งมิลลิเมตรหรือน้อยกว่า⁽⁶⁵⁾ ความหนาของภาพเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งที่ทำให้การสร้างภาพในระนาบต่าง ๆ รวมถึงการสร้างภาพแบบ 3 มิติเอื้อต่อการวินิจฉัยตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ได้ดี รวมถึงความถูกต้องในการวัดขนาดของตั้งเนื้อและการวิเคราะห์ห้องประกอบว่าเป็นตั้งเนื้อ เนื้ออกชนิดอื่น ๆ หรือว่าเป็นอุจจาระและเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์นั้น ๆ จะต้องมีซอฟต์แวร์ที่สามารถทำให้รังสีแพทย์สามารถเห็นผนังด้านในของลำไส้ใหญ่ในลักษณะที่คล้ายกับการส่องกล้อง นอกจากนี้ CTC จะประสบความสำเร็จได้ต้องอาศัยการเตรียมลำไส้ใหญ่ที่ดีเช่นเดียวกับการตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้อง แต่การเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการตรวจ CTC จะมีความหลากหลายกว่า และท้ายสุดจะต้องมีการทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพองขึ้นมาด้วยการใส่ลมผ่านทางสายสวนทวารหนัก

ในขณะนี้ CTC มีบทบาทเสริมในกรณีที่การส่องกล้องที่ไม่ประสบความสำเร็จไม่ว่าจะเป็นในกรณีที่ไม่สามารถผ่านกล้องตรวจตรงบริเวณที่มีการตีบแคบจากมะเร็งและทำให้ไม่สามารถยืนยันว่าลำไส้ส่วนที่เหลือมี synchronous lesion หรือไม่ หรือในกรณีที่ลำไส้ใหญ่มีลักษณะที่คดหรือโค้งงอมาก เกินไปซึ่งให้ความเสี่ยงต่อการที่ทำให้ลำไส้ใหญ่ทะลุได้จากการส่องกล้อง

โดยส่วนใหญ่แล้ว CTC จะถูกนำมาใช้ในการตรวจหาตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ที่เชื่อว่าน่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับ CTC ในการตรวจหาตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ โดยส่วนใหญ่แล้วให้ผลที่น่าพึงพอใจทั้งในแง่ของความน่าเชื่อถือและความถูกต้องโดยเฉพาะตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ที่มีขนาดมากกว่าหนึ่งเซนติเมตร^(66, 67) นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพึงพอใจต่อการตรวจด้วย CTC⁽⁶⁸⁾ จึงมีการผลักดัน CTC เป็นอีกหนึ่งวิธีในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่⁽⁶⁹⁾ ข้อเสียของ CTC คือ ราคาแพงกว่าวิธีการตรวจคัดกรองอื่น ๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบันและผู้ป่วยได้รับรังสี แต่อย่างไรก็ตาม ถ้าเปรียบเทียบการได้รับปริมาณรังสีกับวิธีตรวจคัดกรองซึ่งใช้ลำแสงเอ็กซ์เช่น barium enema พบว่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับไม่ได้มากไปกว่าการตรวจด้วย barium enema หรืออาจจะน้อยกว่า⁽⁶⁸⁾ ปัจจุบันนี้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ถูกพัฒนาให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์รุ่นดั้งเดิม

ในการทำ CTC มีทั้งข้อห้ามและสามารถทำได้แต่ต้องมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้⁽⁷⁰⁾

1. ภาวะที่มีความเสี่ยงหรือสงสัยว่าจะทำให้เกิดลำไส้ทะลุ ภาวะ severe acute fulminant หรือ toxic colitis ไม่ว่าจะมาจากสาเหตุอะไรก็ตามถือเป็นข้อห้าม
2. ภาวะตั้งครรภ์ถือเป็นข้อห้าม
3. ภาวะ symptomatic หรือ high-grade bowel obstruction ถือเป็นข้อห้าม

4. ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ถือเป็นข้อห้าม

5. ภาวะ acute colonic diverticulitis ถือเป็นข้อห้ามซึ่งต้องรอนานอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ในรายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

6. ภาวะ inguinal hernia โดยมี sigmoid colon ยื่นเข้าไปเพราะจะทำให้เกิด closed-loop obstruction ได้ ซึ่งต้องระวังเป็นอย่างยิ่งโดยเฉพาะในรายที่ใช้ room air ในการที่ทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพอง การใช้เครื่อง low-pressure automated CO₂ แทนการใช้ room air จะมีความปลอดภัยกว่า สำหรับ colon-containing hernia ที่มีตำแหน่ง hernia ที่มีรูกว้างมักจะไม่มีปัญหาถ้าจะตรวจ ด้วย CTC

7. สำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้องและต้องการตรวจต่อด้วยการตรวจ CTC ในวันเดียวกัน ถ้าเป็นรายที่ผ่านการทำ deeply penetrating biopsy จะต้องรอนานอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ แต่ถ้าเป็น superficial biopsy อาจจะสามารถทำได้ภายในวันเดียวกับวันส่องกล้อง แต่การที่จะบอกว่าเป็น superficial biopsy หรือ deeply penetrating biopsy ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง ในรายที่การส่องกล้องล้มเหลวและต้องการทำ CTC ในวันเดียวกัน การ scan ช่องท้องก่อนการใส่ลมเข้าไปในลำไส้ใหญ่จะช่วยทำให้บอกได้ว่า ถ้าพบ free air น่าจะเป็น free air จากการส่องกล้องและทำให้ช่วยในการตัดสินใจว่าจะทำต่อหรือไม่

8. บทบาทของ CTC ใน ulcerative colitis และ Crohn's disease ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ ยกเว้นในผู้ป่วยที่มาด้วยระยะเฉียบพลัน การทำ CTC ถือเป็นข้อห้าม

9. CTC ไม่มีบทบาทใน hereditary colon cancer syndromes ไม่ว่าจะในกลุ่ม polyposis หรือ nonpolyposis ก็ตาม

ในการรายงานผลของ CTC รังสีแพทย์จะอ้างอิงตามมาตรฐานการรายงานผลที่เรียกว่า C-RADS หรือ CT colonography Reporting and Data System⁽⁷¹⁾ โดยมีจุดประสงค์เพื่อช่วยผู้ป่วยและแพทย์ที่ส่งการตรวจ ได้มีความเข้าใจที่ตรงกันกับรังสีแพทย์ นอกจากนี้ C-RADS ช่วยส่งเสริมการเปรียบเทียบผลการศึกษา CTC ของสถาบันแต่ละแห่งให้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น

เนื้อหาของ C-RADS ประกอบด้วยในส่วนของรายงานความผิดปกติที่พบในลำไส้ใหญ่ และการพบความผิดปกตินอกเหนือจากลำไส้ใหญ่ (extracolonic findings) ดังต่อไปนี้

ความผิดปกติที่พบในลำไส้ใหญ่

CO: หมายถึงการตรวจที่ยังไม่สมบูรณ์ไม่ว่าจะเป็นจากการเตรียมลำไส้ใหญ่ที่ไม่ดี เหลืออุจจาระและน้ำในลำไส้ใหญ่มากหรือเป็นจากการที่ไม่สามารถทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพองเป็นผลให้ไม่สามารถที่จะทำการวินิจฉัยได้ การที่จะทำการตรวจซ้ำขึ้นอยู่กับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ว่ายังสามารถตรวจได้ด้วยวิธีนี้หรือไม่ หรือถ้าพิจารณาแล้วยังสามารถที่จะตรวจได้ด้วยวิธีนี้ ระยะเวลาที่จะตรวจซ้ำขึ้นกับอายุและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละคน นอกจากนี้การศึกษาที่รอการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงขนาดของติ่งเนื้อของลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบจากการศึกษาครั้งที่แล้วก็จัดเป็น CO

C1: หมายถึงการตรวจที่ไม่พบความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ หรือพบติ่งเนื้อแต่ติ่งเนื้อที่มีขนาดเล็กกว่า 6 มิลลิเมตร หรือตรวจพบก้อนเนื้อชนิด lipoma หรือตรวจพบ inverted diverticulum หรือ colonic diverticula ผู้ป่วยในกลุ่มนี้แนะนำให้มีการเฝ้าระวังด้วยการตรวจ CTC ทุก 5 ถึง 10 ปี

C2: หมายถึงการตรวจที่พบติ่งเนื้อที่มีขนาด 6 ถึง 9 มิลลิเมตร โดยมีจำนวนน้อยกว่าสามก้อน การเฝ้าระวังด้วย CTC อีกครั้งในอีกสามปีข้างหน้าจะมีความเหมาะสม แต่ระยะเวลาการเฝ้าระวังยังขึ้นกับอีกหลายปัจจัยเช่น ขนาดของติ่งเนื้อที่ตรวจพบ (เช่น 6 หรือ 9 มิลลิเมตร) อายุ โรคอื่นๆ ที่ผู้ป่วยมีอยู่ และการตัดสินใจของตัวผู้ป่วยเอง ในกรณีที่ทำการเฝ้าระวังซ้ำแล้วพบว่าติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ควรที่จะส่งผู้ป่วยทำการส่องกล้องเพื่อที่จะทำการตัดติ่งเนื้อเหล่านี้

C3: หมายถึงการตรวจที่พบติ่งเนื้อที่มีขนาด 6 ถึง 9 มิลลิเมตร โดยมีจำนวนมากกว่าสามก้อน หรือตรวจพบติ่งเนื้อที่ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร ควรที่จะส่งผู้ป่วยทำการส่องกล้องเพื่อที่จะทำการ ตัดติ่งเนื้อเหล่านี้

C4: หมายถึงการตรวจที่พบลักษณะของมะเร็งของลำไส้ใหญ่ ให้ทำการติดต่อแพทย์เจ้าของไข้ พร้อมการรายงานผลความผิดปกติอื่นๆ ที่พบนอกเหนือจากลำไส้ใหญ่ที่มีความสำคัญต่อการประเมินระยะของโรคที่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ความผิดปกตินอกเหนือจากลำไส้ใหญ่ (extracolonic findings)

E0: หมายถึงการตรวจที่มีข้อจำกัดเช่นภาพถูกบดบังจาก artifact ที่มาจาก hip arthroplasty, spinal support hardware

E1: หมายถึงการตรวจที่ไม่พบความผิดปกติใดๆ หรือตรวจพบ anatomic variant เช่น retroaortic left renal vein, replaced hepatic artery จาก superior mesenteric artery

E2: หมายถึงการตรวจพบความผิดปกติที่ไม่มีความสำคัญในทางคลินิกเช่น simple cysts ในตับ ไต การตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีที่ไม่มีภาวะการอักเสบร่วมด้วย หรือการตรวจพบ vertebral hemangioma

E3: หมายถึงการตรวจพบความผิดปกติที่อาจจะมีความสำคัญในทางคลินิกเช่น complex renal cysts หรืออาจจะเป็นการตรวจพบความผิดปกติที่ไม่สามารถระบุได้ชัดเจน การพิจารณาการตรวจต่อขึ้นอยู่กับผู้ป่วยเป็นรายๆไป

E4: หมายถึงการตรวจพบความผิดปกติที่มีความสำคัญในทางคลินิก เช่น solid renal mass, lymphadenopathy, aortic aneurysm, non-uniformly calcified parenchyma nodule ที่มีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร รวมถึงการบรรยายการลุกลามของมะเร็งที่ต่อเนื่องจากลำไส้ใหญ่

2. FDG PET-CT for Colorectal Cancer

ลักษณะทางชีวเคมีที่สำคัญอย่างหนึ่งของเซลล์มะเร็งคือมี glucose metabolism เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีปริมาณ glucose transporter proteins (ส่วนใหญ่ได้แก่ Glut-1 และ Glut-3) ที่ผิวของเซลล์และ

มี enzyme hexokinase และ phosphofructokinase ภายในเซลล์มากขึ้นทำให้อัตราการเกิด glycolysis เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นกลไกของความสามารถใช้ FDG (fluorodeoxyglucose) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ glucose ในการตรวจหาเซลล์มะเร็งด้วยเครื่องมือ PET (Positron Emission Tomography)

The role of FDG PET in initial staging:

มีการศึกษาที่แสดงว่า FDG PET imaging มีประโยชน์มากที่สุดใน staging⁽⁷²⁾ ก่อนที่จะทำการผ่าตัดเพื่อการรักษาให้หายขาดหรือเพื่อช่วยในรายที่ผลการตรวจอย่างอื่น ๆ ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ การศึกษาเปรียบเทียบ FDG PET กับ CT และอัลตราซาวด์⁽⁷³⁾ ใน initial staging พบว่า FDG PET มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการตรวจพบโรคในทุก ๆ ตำแหน่งทั้ง local lesion, lymph node และ distant metastasis แม้ว่าความไวในการตรวจพบ lymph node metastasis จะไม่สูงนักเนื่องจากส่วนใหญ่มักจะมี ขนาดเล็กและอยู่ใกล้กับ local lesion แต่ก็ยังดีกว่าการตรวจด้วย CT และอัลตราซาวด์

Monitor response to therapy:

การที่ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นมากในปัจจุบัน การทราบถึงการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เนิ่น ๆ จะทำให้สามารถเลือกการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่าง metabolic response ซึ่งตรวจด้วย FDG ใน 5 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา กับผลของการรักษา⁽⁷⁴⁾ ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งพบว่า การตรวจ FDG PET scan ในวันที่ 14 ตั้งแต่จบการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบแรกมีความสัมพันธ์ที่ดีกับการตรวจการตอบสนองด้วยวิธี anatomic imaging⁽⁷⁵⁾ ซึ่งจะต้องรอเวลาในการตรวจพบนานกว่า นอกจากนี้ FDG PET ยังสามารถแยกแยะระหว่าง post-therapy changes กับ residual tumor ได้ดีกว่า CT scan ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย radiofrequency ablation⁽⁷⁶⁾

Evaluation for recurrence and post-operative/post-therapy change:

การตรวจติดตามผู้ป่วยด้วย CEA ถือว่ามีความสะดวกมีความไวและความจำเพาะดีพอสมควร แต่ CEA ไม่สามารถบอกตำแหน่งของ recurrence หรือ metastasis ได้ การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด recurrence หรือ metastasis เพื่อหวังผลการรักษาหายขาดนั้นมี long term survival เพียงประมาณร้อยละ 35 โดยเหตุผลส่วนใหญ่ได้แก่การมีมะเร็งแพร่กระจายในส่วนอื่น ๆ ที่ตรวจไม่พบตั้งแต่ก่อนการผ่าตัด ดังนั้นการเลือกผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการผ่าตัดจริง ๆ จึงมีความสำคัญมากเพื่อหลีกเลี่ยงการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น ข้อดีของการตรวจด้วย PET scan คือสามารถตรวจได้ทั้งร่างกายทำให้สามารถตรวจพบ lesion ในตำแหน่งที่ไม่สงสัยได้ดี การศึกษาเทียบกับ MDCT พบว่า PET/CT สามารถตรวจพบ recurrence และ metastatic disease ได้ดีกว่า⁽⁷⁷⁾ โดยมี sensitivity ประมาณร้อยละ 90 การตรวจ FDG PET ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาในผู้ป่วย ร้อยละ 26 - 65 โดยช่วยให้สรุปได้ว่าผู้ป่วย รายใดจะสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ การศึกษาหนึ่งพบว่าหากใช้ PET/CT เป็นการตรวจอย่างแรก จะทำให้เกิดประโยชน์มากขึ้นในผู้ป่วยถึงร้อยละ 65 คือความมั่นใจในการให้การวินิจฉัยและการเปลี่ยนแปลงการรักษา⁽⁷⁸⁾

Indications for FDG PET imaging in colorectal carcinoma include (presently reimbursed in USA):

1. ระดับ CEA เพิ่มขึ้นโดยหาสาเหตุไม่ได้ด้วย conventional imaging method (sensitivity ของ FDG PET ร้อยละ 93-100⁽⁷⁹⁾)
2. พยาธิสภาพที่ไม่สามารถสรุปได้ด้วย conventional imaging
3. ตรวจหา hepatic และ extrahepatic metastases ในการทำ staging ครั้งแรก
4. Preoperative staging ก่อนทำการผ่าตัดในกรณี recurrent disease เพื่อยืนยันว่าจะได้ประโยชน์จากการผ่าตัด
5. แยกแยะระหว่าง local recurrence กับ post-operative scar

3. การตรวจ Pelvis MRI

การตรวจ MRI มีบทบาทสำคัญในการช่วยวางแผนการรักษา มะเร็งไส้ตรง (rectal cancer) ทั้งในการประเมินระยะของมะเร็งก่อนให้การรักษา (preoperative staging) และประเมินผลการรักษาภายหลังการฉายแสง โดยการตรวจ MRI จะช่วยประเมินมะเร็งที่เกิดภายในชั้นต่างๆ ของผนังลำไส้ การลุกลามมายังเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ (mesorectal fat) mesorectal fascia หูรูดทวารหนัก (anal sphincter) และอวัยวะอื่นๆ ที่อยู่ใกล้เคียงเพื่อบอกระยะของมะเร็ง (Tumor staging) และการลุกลามมายังต่อมน้ำเหลือง เพื่อช่วยประกอบการวางแผนการรักษา

การตรวจ Pelvis MRI

1. ชนิดของ coil

1.1 Endorectal coil : เป็นการตรวจไส้ตรง โดยใส่ endorectal coil เข้าไปในไส้ตรง ซึ่งจะให้รายละเอียดของแต่ละชั้นภายในผนังลำไส้ได้ค่อนข้างดี คล้ายกับการตรวจ transrectal ultrasound เหมาะสมในการตรวจมะเร็งในระยะแรก คือ T1 ถึง T3 ระยะแรก ข้อจำกัดในการตรวจ MRI โดย endorectal coil คือ ไม่สามารถจะตรวจมะเร็งที่ทำให้ลำไส้ตีบแคบ เนื่องจากไม่สามารถใส่ endorectal coil เข้าไปได้ มะเร็งที่เกิดกับไส้ตรงส่วนที่อยู่สูงเกินขอบบนของ endorectal coil และเนื่องจากการตรวจโดยวิธีนี้จะมีพื้นที่การมองเห็นแคบ (small field of view) ครอบคลุมได้เฉพาะเนื้อเยื่อและไขมันที่อยู่รอบๆ ไส้ตรงเท่านั้น ไม่สามารถบอกการลุกลามของมะเร็งที่ mesorectal fascia และต่อมน้ำเหลืองที่อยู่เกินขอบเขตการมองเห็นได้⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

1.2 Phased-array surface coil เป็นการตรวจโดยการวาง coil บนตัวผู้ป่วย และเลือกทำการตรวจโดยเทคนิคที่ให้รายละเอียดสูง (high resolution) ทำให้สามารถแสดงชั้นต่างๆ ภายในผนังลำไส้ (submucosa และ muscularis propria) ได้ค่อนข้างดี แสดง mesorectal fascia และอวัยวะต่างๆ ในท้องน้อยได้อย่างชัดเจน (large field of view) จึงสามารถบอกการลุกลามของมะเร็งตาม tumor staging ได้

โดยเฉพาะในระยะ T2-T4⁽⁸²⁾ การตรวจ MR จะช่วยแสดงก้อนมะเร็งว่ามีการลุกลามออกมานอกชั้น muscularis propria หรือไม่ (แยกระยะ T2 และ T3) สำหรับในระยะ T3 การตรวจ MR จะช่วยประเมินความรุนแรงของมะเร็งที่ลุกลามออกมายังเนื้อเยื่อโดยรอบ โดยการวัดความลึกของการลุกลามของก้อนมะเร็งหรือต่อมน้ำเหลืองที่เป็นมะเร็งที่ไกลสุดใน mesorectal fat กับชั้น muscularis propria (depth of invasion outside the muscularis propria) และช่วยประเมินดูการลุกลามมายัง mesorectal fascia หรือ circumferential resection margin (CRM) และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง (ระยะ T4) รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองได้⁽⁸²⁻²³⁾ ดังนั้นการตรวจ MRI จึงมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจวางแผนการรักษาว่าควรจะให้การรักษาโดยการผ่าตัดได้เลยหรือควรจะให้การรักษาโดย neoadjuvant chemoradiation ก่อนเพื่อลดขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง แล้วจึงทำการผ่าตัดในภายหลัง

ข้อจำกัดในการตรวจ MRI คือ ในบางครั้งการตรวจ MR จะไม่สามารถแยกมะเร็งระยะ T2 ออกจาก T3 ระยะแรกได้ เนื่องจากก้อนมะเร็งอาจสร้างพังผืด (fibrosis) แทรกออกมายังเนื้อเยื่อโดยรอบ ซึ่งจะทำให้ลักษณะคล้ายกับการลุกลามของมะเร็งได้จากการตรวจ MR ทำให้เกิดการวินิจฉัยผิดว่าเป็นมะเร็งระยะ T3 ได้

2. เทคนิคการตรวจ MRI⁽⁸³⁾

2.1 T2-weighted sequence with fat suppression: high-resolution thin-section MRI

- Sagittal เพื่อบอกตำแหน่งของมะเร็งอยู่ส่วนใดของไส้ตรง
- Axial ตั้งฉากกับก้อนมะเร็ง เพื่อประเมินการลุกลามของมะเร็งมายังเนื้อเยื่อโดยรอบ (perirectal fat) และ mesorectal fascia หรือ circumferential resection margin (CRM)
- Coronal เพื่อประเมิน anal sphincter สำหรับมะเร็งไส้ตรงส่วนล่าง

2.2 Gadolinium enhanced T1-WI with fat suppression of lower abdomen (option)

2.3 Diffusion-weighted sequence (option)

ภาคผนวก ข

การประเมินระยะของโรค

Clinical Staging การประเมินระยะของโรค CRC ในทางคลินิก ประกอบด้วย

1. ประวัติและการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจหา ascites ตับโตหรือต่อมน้ำเหลืองโต

2. CT scan ของ abdomen กับ pelvis และ chest x-ray

CT Scan^(2-12,43) สามารถประเมินระยะการลุกลามของโรคที่บริเวณลำไส้ ต่อมน้ำเหลืองและการกระจายไปที่อื่น รวมทั้งโรคแทรกซ้อนที่เกิดจาก CRC เช่น การอุดตัน การทะลุหรือมี fistula เกิดขึ้น ความไวของ CT ในการตรวจการกระจายของโรคได้ประมาณ ร้อยละ 75-87 ส่วนความไวในการตรวจการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองประมาณร้อยละ 45-73 และการตรวจความลึกของรอยโรคที่ลำไส้มีความไว ร้อยละ 50 CT scan สามารถจะตรวจพบต่อมน้ำเหลืองที่มีรอยโรคได้มากกว่าใน rectal cancer เมื่อเปรียบเทียบกับ colon cancer

ความจำเป็นในการทำ Preoperative CT scan อาจไม่จำเป็นต้องทำทุกราย ส่วนการประเมินด้วย intra-operative ultrasound ร่วมกับการคลำ อาจจะดีกว่าการตรวจโดย pre-operative CT scan โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี transmural tumor (T3/T4) ที่พบในระหว่างการผ่าตัด⁽¹⁰⁻¹²⁾

นอกจากนี้แล้วการตรวจพบ liver metastasis จาก pre-operative CT scan อาจจะไม่เปลี่ยนแปลงแผนการผ่าตัดของเนื้องอกบริเวณลำไส้ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีอาการจากเนื้องอกตรงลำไส้ เช่น มีเลือดออกหรือกำลังจะมีการอุดตันเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปที่ตับน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ตำแหน่ง การทำผ่าตัดเอารอยโรคที่ตับออกไปอาจจะทำให้โรคหายได้ โดยมีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 24-38 โดยทั่วไปแล้วศัลยแพทย์ส่วนใหญ่มักจะทำการผ่าตัด 2 ครั้งในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ตับ แต่ศัลยแพทย์บางท่านอาจจะทำการรักษาทั้งสองแห่งในการผ่าตัดเดียวกัน⁽⁴²⁾

MRI การใช้ contrast enhanced MRI อาจจะตรวจพบรอยโรคที่ตับได้มากกว่า CT scan^(1,36) นอกจากนี้ MRI อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย Rectal cancer เนื่องจาก MRI สามารถจะตรวจดูการลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม perirectal nodes

3. **Endoscopic ultrasound (EUS) สำหรับ Rectal Cancer** ความลึกของการลามของเนื้องอกและสภาพของต่อมน้ำเหลือง มีความสำคัญในการวางแผนการรักษา Rectal Cancer การรักษาด้วย neoadjuvant เป็น combined modality โดยใช้ chemotherapy และ radiation ทำให้มี toxicity น้อยกว่าและทำให้โอกาสที่จะผ่าตัดโดยสามารถเก็บ sphincter ของทวารหนักไว้ได้มีมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี distal transmural tumor

ความแม่นยำของ EUS ในการประเมิน tumor stage (T) อยู่ที่ร้อยละ 80-95 ซึ่งดีกว่า CT scan ร้อยละ 65-75 และดีกว่า MRI ร้อยละ 75-85 แต่ EUS ประเมินสถานภาพของต่อมน้ำเหลืองได้เพียงร้อยละ 70-75 ซึ่งพอๆ กับ CT scan และ MRI ร้อยละ 55-65 และ 60-65 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การทำ EUS-FNA ของ nodes ทำให้ความแม่นยำของ EUS ในการประเมิน N staging ดีขึ้น

4. Intra-operative evaluation การทำ intra-operative evaluation ก็ยังเป็นวิธีการที่สำคัญในการประเมินระยะของโรคในผู้ป่วย เนื่องจาก CT Scan เป็นการตรวจที่ไม่สามารถจะเชื่อถือได้ทั้งหมดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกปริมาณต่ำบริเวณผิวของเยื่อช่องท้อง⁽⁴¹⁾

ภาคผนวก ค

ข้อแนะนำในการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่แบบหวังผลหายขาด Resection with Curative Intent

1. ควรตัดลำไส้ใหญ่ห่างจากเนื้อมะเร็งไม่น้อยกว่า 5 เซนติเมตร ทั้ง Proximal และ Distal margin
2. ตัด Vascular และ Lymphatic drainage จากส่วนของมะเร็งออกให้เพียงพอ
3. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Caecum หรือ Ascending colon ควรผ่าตัดแบบ Right hemicolectomy
4. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Hepatic flexure ควรผ่าตัดแบบ Extended right hemicolectomy โดยตัดที่ขั้วของ Middle colic artery
5. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Transverse colon
ถ้าอยู่ใกล้ Hepatic flexure ควรผ่าตัดแบบ Extended right hemicolectomy
ถ้าอยู่ระหว่าง Hepatic และ Splenic flexure ควรผ่าตัดแบบ Transverse colectomy หรือ Extended right hemicolectomy
ถ้าอยู่ใกล้ Splenic flexure ควรผ่าตัดแบบ Left segmental colectomy หรือ Subtotal colectomy
6. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Splenic flexure ควรผ่าตัดแบบ Left hemicolectomy หรือ Segmental resection ของ Transverse / Descending colon หรือพิจารณาทำผ่าตัดแบบ Subtotal colectomy
7. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Descending colon ควรผ่าตัดแบบ Left hemicolectomy หรือ Limited resection (ตัดบริเวณที่เลี้ยงด้วย Left colic artery ออก)
8. มะเร็งลำไส้ใหญ่ตำแหน่ง Sigmoid colon ควรผ่าตัดแบบ Sigmoid colon resection
9. ควรเอา Regional lymph node ออกให้มากที่สุด เนื่องจากการยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น stage II (T3-4, No) จำเป็นต้องได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองเป็น Negative จากการเอาต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 12 ต่อขึ้นไป
10. การทำ Anastomosis สามารถทำได้โดยการเย็บต่อด้วยมือ หรือการใช้เครื่องมือตัดเย็บอัตโนมัติ (Staple)
11. การผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยใช้วิธี Laparoscopic colectomy เป็นการรักษาที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง

ภาคผนวก ง

ข้อแนะนำในการทำผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงแบบหวังผลหายขาด Resection with Curative Intent

1. การผ่าตัดมะเร็งไส้ตรง ส่วนบน (Upper rectum) ควรตัดส่วนเนื้อต่อมะเร็งอย่างน้อย 5 เซนติเมตร และส่วนปลายล่างห่างจากมะเร็งประมาณ 5 เซนติเมตร ร่วมกับการตัดหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองออกแบบ Adequate mesorectal excision
2. การผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงส่วนกลางและส่วนล่าง (Middle and Lower rectum) ควรตัดส่วนเนื้อเนื้อมะเร็งอย่างน้อย 5 เซนติเมตร และส่วนปลายต่อเนื้อมะเร็ง 2 เซนติเมตร หรือได้ระยะ free margin จากผลทางพยาธิวิทยา ร่วมกับการตัดหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองออกทั้งหมด (Total mesorectal excision)
3. สำหรับมะเร็งไส้ตรงที่ไม่สามารถผ่าตัดให้ได้ Distal free margin เพราะจะเกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหูรูดหรือไม่สามารถเก็บกล้ามเนื้อหูรูดได้ด้วยเหตุอื่น ควรผ่าตัดแบบ Abdomino-perineal resection
4. มะเร็งไส้ตรงส่วนปลายขนาดเล็ก ระยะเริ่มแรกอาจพิจารณาทำ Transanal local excision (ดูข้อบ่งชี้ในภาคผนวก จ) แล้วพิจารณารักษาต่อตามผลทางพยาธิที่ได้
5. การตัดต่อไส้ตรงด้วยอุปกรณ์ตัดต่ออัตโนมัติ (Stapler) ถือเป็นวิธีมาตรฐานวิธีหนึ่ง
6. การผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงโดยการส่องกล้อง (Laparoscopic Rectal Resection) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา
7. การยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น Rectal cancer stage II (T3-4 N0M0) จำเป็นต้องได้ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของ ต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาเป็น Negative จากการเจาะต่อมน้ำเหลืองได้ตั้งแต่ 4 ต่อมน้ำขึ้นไป

ภาคผนวก จ

Transanal Local Excision for Rectal Cancer

ข้อบ่งชี้ในการทำผ่าตัด Transanal Local Excision ต้องเป็นมะเร็งไส้ตรง ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

- ขนาดก้อนน้อยกว่า ร้อยละ 30 ของเส้นรอบวงของไส้ตรง
- ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนน้อยกว่า 3 เซนติเมตร
- สามารถตัดได้ Free margin มากกว่า 3 มิลลิเมตร
- ก้อน Mobile, ไม่ Fix
- ก้อนอยู่ห่างจาก Anal verge ไม่เกิน 8 เซนติเมตร
- Clinical staging T1 หรือ T2 ที่ไม่สามารถทำ Transabdominal resection
- Clinical staging No
- Malignant polyp ที่ตัดออกไม่สมบูรณ์ หรืออ่านผลทางพยาธิวิทยาไม่ชัดเจน
- ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่มี Lymphovascular หรือ Perineural invasion
- ผลการตรวจหาพยาธิวิทยาเป็น Well หรือ Moderately differentiated adenocarcinoma

ภาคผนวก ฉ

การแบ่งระยะโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Staging of Colon Cancer)

การแบ่งระยะมะเร็งลำไส้ใหญ่ตาม American Joint Committee of Cancer (AJCC) โดยใช้

TNM system

Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria¹
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum²
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{2,3}

Regional Lymph Nodes (N)⁴

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Distant Metastasis (M)

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (for example, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).
*Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any TN1 M0 and Any T N2M0).MAC is the modified Astler-Coller classification.

Notes

- ¹ Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- ² Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (that is, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- ³ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.
- ⁴ A satellite peritumoral nodule in the pericorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread venous invasion with extravascular spread (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

การพยากรณ์โรค (Prognosis) การพยากรณ์โรคได้ดีที่สุดได้แก่ pathological stage ตอนที่วินิจฉัยโรค ปัจจัยสำคัญได้แก่ การกระจายของโรคไปที่อื่น ระดับการลุกลามของรอยโรคที่ลำไส้ การลามไปต่อมน้ำเหลืองและการหลงเหลือของเนื้องอกหลังการผ่าตัด และอาจประเมินจาก molecular diagnosis และ clinical features

Colon cancer อัตราการอยู่รอดเกิน 5 ปี ในรายงานผู้ป่วย 119,000 ราย แบ่งตาม TNM staging ที่รายงานล่าสุดพบว่า⁽¹⁴⁾

Stage I (T1-2N0)	ร้อยละ 93
Stage IIA (T3N0)	ร้อยละ 85
Stage IIB (T4N0)	ร้อยละ 72
Stage IIIA (T1-2 N1)	ร้อยละ 83
Stage IIIB (T3-4 N1)	ร้อยละ 64
Stage IIIC (N2)	ร้อยละ 44
Stage IV	ร้อยละ 8

ภาคผนวก ข

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งไส้ตรง (Staging of rectal cancer)

การแบ่งระยะของมะเร็งไส้ตรงใช้ตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) โดยใช้ TNM system

Primary Tumor (T)

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria¹
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum²
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{2,3}

Regional Lymph Nodes (N)⁴

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Distant Metastasis (M)

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (for example, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).
*Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any TN1 M0 and Any T N2M0).MAC is the modified Astler-Coller classification.

Notes

- ¹ Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- ² Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (that is, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- ³ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.
- ⁴ A satellite peritumoral nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread venous invasion with extravascular spread (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

การพยากรณ์โรค (Prognosis) การพยากรณ์โรคได้ดีที่สุดได้แก่ pathological stage ตอนที่วินิจฉัยโรค ปัจจัยสำคัญได้แก่ การกระจายของโรคไปที่อื่น ระดับการลุกลามของรอยโรคที่ลำไส้ การลามไปต่อมน้ำเหลืองและการหลงเหลือของเนื้องอกหลังการผ่าตัด และอาจประเมินจาก molecular diagnosis และ clinical features

Rectal cancer อัตราการอยู่รอดเกิน 5 ปี ต่ำกว่าของ colon cancer บ้าง รายงานของประเทศอเมริกาพบว่าอัตราการอยู่รอดเกิน 5 ปีที่^(15, 16)

Stage I	ร้อยละ 72 - 92
Stage II	ร้อยละ 52 - 73
Stage III	ร้อยละ 37 - 56
Stage IV	ร้อยละ 4 - 8

ภาคผนวก ข

แนวทางปฏิบัติในการให้รังสีรักษา

เทคนิคการให้รังสีรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon Cancer)

การให้รังสีรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ จะให้รังสีเฉพาะบริเวณรอยโรคเดิม และ/หรือ ตำแหน่งที่อาจมีโรคเหลืออยู่เท่านั้น (Local field irradiation) ไม่นิยมให้รังสีคลุมบริเวณต่อมน้ำเหลืองเฉพาะที่ร่วมไปด้วย การกำหนดขอบเขตการฉายรังสี ทำได้โดยใช้ภาพจาก CT abdomen ก่อนการผ่าตัด และ/หรือ Surgical clips ซึ่งศัลยแพทย์ได้วางไว้ในตำแหน่งที่ยังมีหรืออาจมีโรคเหลืออยู่

Local field irradiation

ขอบเขตการฉายรังสี	รอยโรคเดิม และ/หรือ ตำแหน่งที่อาจมีโรคเหลืออยู่ (ตำแหน่งที่มี Surgical clips) และเพิ่มขอบเขต โดยรอบอีก 3-5 เซนติเมตร
เครื่องฉายรังสี	Linear accelerator หรือ Cobalt -60 unit
วิธีการฉายรังสี	Conventional Radiation หรือ 3D-Conformal Radiation หรือ Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)
ปริมาณรังสี	1.8-2 Gy/ครั้ง, วันละ 1 ครั้ง, สัปดาห์ละ 5 วัน ปริมาณรังสีรวม 45-50 Gy/25-28 ครั้ง/5-51/2 สัปดาห์
ข้อจำกัด	ลำไส้เล็กไม่ควรได้รับปริมาณรังสีรวมมากกว่า 45 Gy เพราะลำไส้เล็กที่อยู่ในพื้นที่ฉายรังสีจะได้รับรังสีไปด้วย

เทคนิคการให้รังสีรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง (Rectal Cancer)

การฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง จะฉายรังสีคลุมตำแหน่งลำไส้ตรงและต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานทั้งหมด เรียกว่า Whole pelvic irradiation นิยมใช้เครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาค (Linear accelerator) หรือเครื่องโคบอลต์-60 โดยกำหนดลำรังสีเข้าเป็น 3-4 ทิศทาง (Multiple fields technique) หรือที่เรียกว่า 3 field technique (Postero-anterior (PA) field และ 2-Lateral fields) หรือ 4 Field technique (Antero-posterior (AP), Postero-anterior (PA) และ 2-Lateral fields) แต่ผู้ป่วยบางรายที่มีความหนาของลำตัวไม่เกิน 20 เซนติเมตร อาจจะพิจารณาให้การฉายรังสีรักษาแบบ AP/PA-opposing fields โดยใช้เครื่อง Cobalt-60 ก็ได้ ส่วน 3D-CRT หรือ IMRT สามารถใช้ได้ โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยเคยฉายรังสีมาแล้ว

Whole pelvic irradiation: ให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนคว่ำและ Full bladder ขณะฉายรังสี

ขอบเขตการฉายรังสี PA/AP fields

ด้านบน	ระดับสูงกว่า Sacral promontory 1.5 เซนติเมตร หรือประมาณระดับ L5-S1 เพื่อคลุมต่อมน้ำเหลือง Common iliac
ด้านล่าง	ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการผ่าตัด หรือได้รับการผ่าตัดแล้วแต่ไม่มีแผลผ่าตัดบริเวณ perineum ขอบล่างจะคลุมถึงระดับ Obturator foramen หรือต่ำกว่าก่อนมะเร็ง 2-5 เซนติเมตร แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด Abdominoperineum resection (APR) และมีแผลผ่าตัดบริเวณ Perineum ขอบล่างจะต้องฉายรังสีคลุมถึง Perineum ด้วย
ด้านข้าง	คลุม Pelvic inlet ให้เลยเข้ามาใน bony pelvis ประมาณ 1.5-2 เซนติเมตร ทั้ง 2 ข้าง

ขอบเขตการฉายรังสี 2-Lateral field

ด้านบนและล่างระดับเดียวกับ PA/AP field

ด้านหลัง	คลุม Rectum และ Perirectal tissue ทั้งหมด ซึ่งอยู่หน้าต่อกระดูก Sacrum และ Coccyx และคลุมต่อมน้ำเหลือง Internal iliac และต่อมน้ำเหลือง Presacral ด้วย โดยกำหนดขอบเขตให้อยู่หลังต่อขอบหน้าของกระดูก Sacrum ประมาณ 1.5-2 เซนติเมตร
ด้านหน้า	คลุมประมาณ 1/2 ถึง 1/3 จากขอบหลังของกระดูก Symphysis pubis เพื่อคลุมต่อมน้ำเหลือง Internal iliac แต่ถ้าโรคลุกลามอวัยวะอื่นในช่องเชิงกรานควรฉายรังสีคลุมถึงขอบหน้าของกระดูก Symphysis pubis เพื่อคลุมต่อมน้ำเหลือง External iliac ด้วย
เครื่องฉายรังสี	Linear accelerator หรือ Cobalt-60 unit
วิธีการฉายรังสี	Conventional Radiation
ปริมาณรังสี	1.8-2 Gy/ครั้ง, วันละ 1 ครั้ง , สัปดาห์ละ 5 วัน ปริมาณรังสีรวม 45-50 Gy/25-28 ครั้ง
หมายเหตุ	1. ในรายที่ได้รับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด อาจพิจารณาให้รังสีเพิ่มเติมในบริเวณรอยโรคอีก 5.4 Gy/3 ครั้ง และ ใน T4 และ/หรือ unresectable lesion ควรพิจารณาให้รังสีเพิ่มเติมอีก 2. ในรายที่ผ่าตัดแล้ว และมี Close หรือ positive margins (R1 หรือ R2 margins) ควร พิจารณาให้รังสีเพิ่มเติมที่รอยโรคเดิม และ/หรือ ตำแหน่งที่อาจมีโรคเหลืออยู่
ข้อจำกัด	ลำไส้เล็ก ไม่ควรได้รับปริมาณรังสีรวมมากกว่า 45 Gy เพราะลำไส้เล็กที่อยู่ในพื้นที่ฉายรังสีจะได้รับรังสีไปด้วย

เทคนิคการให้รังสีรักษาเมื่อโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

1. ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับรังสีรักษาในบริเวณนี้มาก่อนแล้ว หรือ มีสุขภาพทั่วไปไม่แข็งแรง (ECOG 2-4) ควรพิจารณา Local field irradiation
2. ถ้าผู้ป่วยมีสุขภาพทั่วไปแข็งแรง (ECOG 0-1) และไม่เคยได้รับรังสีรักษาในบริเวณนี้มาก่อน ควรพิจารณา Whole pelvic irradiation และ/หรือ การให้ Local field irradiation

เทคนิคการให้รังสีรักษาเมื่อโรคมะเร็งมีการแพร่กระจายที่ตับและปอด

โรคมะเร็งมีการแพร่กระจายที่ตับและปอด ที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด แต่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมที่จะทำการผ่าตัดให้พิจารณา Local field irradiation

ภาคผนวก ญ

Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer

การรักษาเสริมด้วย Adjuvant chemotherapy ใน Colon cancer นั้น ควรให้ใน Stage III colon cancer และ High-risk stage II colon cancer ควรเริ่มภายในประมาณ 6-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด โดยอาจให้เป็น Regimen อันใดอันหนึ่งตามข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

Regimen	Stage II high risk	Stage III
Mayo	+	+
Capecitabine	+	+
de Gramont (LV5FU2)	+	+
UFT/leucovorin	+	+
FOLFOX4, mFOLFOX6	-	+
FLOX	-	+
CapeOx		+

หมายเหตุ + พิจารณาใช้ได้
- ไม่แนะนำให้ใช้

Bolus or infusional 5-FU/leucovorin

Mayo Regimen

- Leucovorin 20 mg/m²/day IV bolus, days 1-5
- 5FU 375-425 mg/ m²/day IV bolus after Leucovorin, days 1-5
- Repeat every 4-5 weeks for 6 cycles

Capecitabine

- 2,000 mg/ m² /day divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Repeat every 3 weeks for 8 cycles
- ไม่ควรใช้ Capecitabine ในกรณีที่ผู้ป่วยมี Glomerular filtration rate (GFR) < 50 ml/min

FOLFOX 4

- Oxaliplatin 85 mg/ m²/ day IV over 2 hour, day 1 simultaneously with
- Leucovorin 200 mg/ m²/ day IV over 2 hours, days 1 and 2
- 5FU 400 mg/ m²/ day IV bolus, then 600 mg/ m²/ day IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks for 12 cycles

mFOLFOX6

- Oxaliplatin 85 mg/ m²/ day IV over 2 hour, day 1 simultaneously with
- Leucovorin 400 mg/ m²/ day IV over 2 hours, day 1
- 5FU 400 mg/ m²/ day IV bolus day 1, then 2,400 mg/ m² IV continuous infusion over 46 hours
- Repeat every 2 weeks for 12 cycles

FLOX

- Oxaliplatin 85 mg/ m²/ day IV over 2 hour, day 1, 15, 29
- Leucovorin 500 mg/ m²/ day IV days 1, 8, 15, 22, 29 and 35
- 5FU 500 mg/ m²/ day days 1, 8, 15, 22, 29 and 35
- Repeat every 8 weeks for 3 cycles

Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx)

- Capecitabine 2,000 mg/ m²/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Oxaliplatin 130 mg/ m² IV infusion over 2 hour, day 1
- Repeat every 3 weeks

de Gramont (LV5FU2)

- Leucovorin 200 mg/ m²/ day IV infusion over 2 hours, days 1 and 2
- 5FU 400 mg/ m² IV bolus, then 600 mg/ m² IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks for 12 cycles

UFT/Leucovorin (every 5 weeks)

- UFT 300 mg/m²/d PO day 1-28 (4 wks stop1 wk)

- Leucovorin 90 mg/d PO day 1-28 (4 wks stop1 wk)

หมายเหตุ การเลือกจะให้ยา Regimen ใด หรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ ควรเปลี่ยนสูตรในกรณีที่มี severe toxicity จากสูตรแรก

การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

ข้อบ่งชี้ของการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ขึ้นกับระยะโรค มะเร็งของผู้ป่วย โดยทั่วไปมีข้อแนะนำในการรักษาดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage I ไม่แนะนำให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II จะมีการจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค ออกเป็น low risk และ high risk โดยจะแนะนำให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดแก่ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม high risk เท่านั้น

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II ที่จัดว่าเป็น high risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็ง T4 หรือ โรคมะเร็งอย่างน้อย T3 ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ที่บ่งบอกพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่

- poorly differentiated histology
- lymphovascular invasion
- perineural invasion
- tumor obstruction
- tumor perforation
- close, intermediate หรือ positive margin
- น้อยกว่า 12 resected lymph nodes sampling

ยาเคมีบำบัดเสริมที่แนะนำให้แก่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II ที่จัดว่าเป็น high risk ได้แก่ 5 FU/leucovorin, tegafur+uracil/leucovorin หรือ capecitabine แต่ทั้งนี้ยังมีทางเลือกที่จะไม่รับยาเคมีบำบัดโดยเฝ้ารอโรครไปเรื่อยๆก็ได้

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage III แนะนำให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดประมาณ 6 เดือน โดยยาเคมีบำบัดเสริมที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ FOLFOX-4, mFOLFOX-6, FLOX, CapeOx, capecitabine หรือ 5 FU/leucovorin

ภาคผนวก ก

Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer

1. Postoperative chemoradiotherapy

1.1 5FU + leucovorin

- 5FU 425 mg/ m²/ day IV bolus after Leucovorin 20 mg/ m²/ day IV bolus, day 1-5 every 28 days for 2 cycles
- 5 FU 400 mg/ m²/ day IV after leucovorin 20 mg/ m²/ day IV for 4 days during 1st and 5th week of radiotherapy
- 5FU 380-400 mg/ m²/ day IV bolus after Leucovorin 20 mg/ m²/ day IV bolus, day 1-5 every 28 days for 2 cycles

1.2 Capecitabine

- Capecitabine 2,000 mg/m²/day PO week 1-2 and 4-5
- Capecitabine 1,650 mg/m²/day PO week 8-13 concurrent with radiotherapy
- Capecitabine 2,000 mg/m²/day PO week 15-16, 18-19 and 21-22

1.3 Capecitabine + Oxaliplatin

- Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours, day 1
- Capecitabine 1,700-2,000 mg/m²/day PO day 1-14
- Repeat every 3 weeks

2. Preoperative chemoradiotherapy

- 2.1) 5FU 1,000 mg/ m²/ day continuous IV x 5 days during 1st and 5th week of Radio therapy then surgery then 5FU 500 mg/ m²/ day IV bolus day 1-5 every 28 days for 4 cycles
- 2.2) 5 FU 350 mg/ m²/ day IV after leucovorin 20 mg/ m²/ day IV for 5 days during 1st and 5th week of radiotherapy then surgery then 5 FU 380-400 mg/ m²/ day IV after leucovorin 20 mg/ m²/ day IV day 1-5 every 28 days for 4 cycles
- 2.3) Capecitabine 1,650 mg/m²/day PO week 1-5 concurrent with radiotherapy then surgery then Capecitabine 2,000 mg/m²/day PO day 1-14 every 21 days for 5 cycles (week 16-17, 19-20, 22-23, 25-26 and 28-29)

หมายเหตุ: การเลือกจะให้ยา Regimen ใด หรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ

การวางแผนการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (Rectal cancer)

การวางแผนการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (Rectal cancer) ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายนั้น เป็นเรื่องละเอียด ซับซ้อน แพทย์ผู้รักษาจะต้องพิจารณาหลายปัจจัย ได้แก่ เป้าหมายของการรักษา (หวังผลหายขาด หรือ ควบคุมประคองอาการ) คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (การทำงานของอวัยวะต่างระหว่างและหลังการรักษา เช่น หูดทวารหนัก ภาวะเพ้อสภาวะ เป็นต้น)

โอกาสเกิดโรคกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence) เนื่องจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย มีโอกาสเกิดการกำเริบเฉพาะที่มากกว่า มะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป และมักจะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี⁽⁸⁴⁾ การเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยแพทย์หลายสาขา (Multidisciplinary team approach) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง การผ่าตัด rectal cancer ระยะแรกมี 2 วิธีคือ Transanal excision และ Transabdominal resection

สำหรับ Transanal excision เหมาะสำหรับระยะ clinical T1N0 เท่านั้น เพราะมะเร็งขนาดเล็ก (<3 เซนติเมตร) ที่เป็น well to moderate differentiation อยู่สูงไม่เกิน 8 เซนติเมตร จาก anal verge และขอบเขตไม่เกินร้อยละ 30 ของเส้นรอบวงของผนังลำไส้ มักจะไม่มีมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงสามารถรักษาด้วย Transanal excision การรักษาวิธีนี้สามารถลด ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด และช่วยให้ฟื้นตัวหลังผ่าตัดเร็วขึ้น^(85, 86) อย่างไรก็ตาม หากผลตรวจทางพยาธิวิทยา พบลักษณะที่ไม่ดี ดังต่อไปนี้ positive margins, lymphovascular invasion (LVI), poorly differentiation หรือ invasion into the lower third of the submucosa (sm3 level) อาจจำเป็นต้องผ่าตัดเพิ่ม เพราะมีโอกาสที่จะมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง^(87, 88) การกระจายไปต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงพบได้บ่อยในมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะแรก และอาจตรวจโดย transrectal ultrasound ไม่พบ⁽⁸⁹⁾ ด้วยเหตุนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ transanal excision จึงมีโอกาสเกิด local recurrence มากกว่าการผ่าตัดแบบ transabdominal resection^(86,90)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดแบบ transanal excision ควรได้รับการผ่าตัดแบบ transabdominal resection และถ้าเป็นไปได้ ควรทำ sphincter preservation ร่วมด้วย ในบางรายอาจจำเป็นต้องรักษาก่อนการผ่าตัดด้วย concurrent chemoradiotherapy เพื่อลดขนาดของโรค และเพิ่มโอกาสทำ sphincter preservation มากขึ้น^(91,92)

ในผู้ป่วยที่พบว่ามีระยะที่ 2 (T3-4N0) และระยะที่ 3 (Node positive M0) จะมีความเสี่ยงที่จะเกิด locoregional recurrence สูง เนื่องจากลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย อยู่ใกล้กับอวัยวะข้างเคียงมาก และการผ่าตัดให้ได้ free margin ทำได้ยากผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงควรได้รับการรักษาด้วย neoadjuvant ก่อนผ่าตัดและ/หรือ adjuvant therapy หลังผ่าตัด

ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยรังสีรักษาสามารถลดโอกาสเกิด local recurrence ได้ แต่รังสีรักษาก่อนหรือหลังการผ่าตัด ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่าการผ่าตัดเพียงวิธีเดียว^(93,94) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายที่มีลักษณะต่อไปนี้ ได้แก่ proximal tumor และ T3N0 มีความเสี่ยงในการเกิด local recurrence ต่ำ อาจจะ

รักษาด้วยการผ่าตัดและ adjuvant chemotherapy เท่านั้น^(93, 95, 96) ในทางกลับกัน มีการศึกษาผู้ป่วยที่มี clinical T3N0 โดย EUS หรือ MRI 188 รายที่ได้รับ chemoradiotherapy ก่อนผ่าตัด พบว่ามี ร้อยละ 22 ที่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง แสดงว่า ผู้ป่วยที่มี clinical T3N0 ส่วนหนึ่ง อาจมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ตั้งแต่แรก สมควรได้รับการรักษาด้วย chemoradiotherapy ก่อนผ่าตัด⁽⁹⁷⁾

คำถามต่อมาคือ ควรใช้รังสีรักษาก่อนหรือหลังผ่าตัดดีกว่ากัน เหตุผลประการแรกที่สนับสนุนการรักษาก่อนผ่าตัดคือ สามารถลดขนาดของมะเร็งลง ในผู้ป่วยที่ตอบสนองดี แต่อาจจะไม่สามารถเพิ่มโอกาสที่จะทำ sphincter preservation ได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่จากการศึกษา Meta analysis 2 รายงาน^(98, 99) เหตุผลที่ 2 คือ เนื้อมะเร็งยังไม่ได้รับการผ่าตัด จึงยังได้รับออกซิเจนเต็มที่ จะช่วยให้ตอบสนองต่อ รังสีรักษาได้ดีขึ้น เหตุผลที่ 3 คือ รังสีรักษาหลังผ่าตัดทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อลำไส้เล็ก ที่เคลื่อนลงไปอยู่ในช่องเชิงกรานมากกว่า และเหตุผลสุดท้ายคือ เนื้อเยื่อที่ได้รับรังสีรักษาจะถูกตัดออกไปหมด ทำให้มีโอกาสทำการผ่าตัดต่อลำไส้ด้วยลำไส้ใหญ่ปกติมากขึ้น อย่างไรก็ตามข้อเสียประการหนึ่งของรังสีรักษาก่อนการผ่าตัด คือ ผู้ป่วยที่มีโรคระยะแรกบางรายอาจต้องได้รับรังสีรักษาก่อนผ่าตัดโดยไม่จำเป็น^(91, 100) การให้เคมีบำบัด พร้อมกับรังสีรักษาก่อนผ่าตัด (Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy) ช่วยลดโอกาสเกิด local recurrence ได้ดีกว่าการใช้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวก่อนผ่าตัด แต่การให้ adjuvant chemotherapy หลังการผ่าตัด ไม่มีผลต่ออัตราการเกิด local recurrence

อย่างไรก็ตาม การให้ adjuvant chemotherapy มีความจำเป็น โดยเฉพาะกรณีที่ผลตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่ามี down staging เป็น ypT0-2 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับประโยชน์จาก adjuvant chemotherapy ทั้งด้าน progression-free survival และ overall survival⁽¹⁰¹⁾ จากการศึกษาในผู้ป่วย 9,785 ราย พบว่า การรักษาด้วย adjuvant 5-FU based chemotherapy หลังผ่าตัดช่วยให้ overall survival และ disease-free survival นานขึ้น⁽¹⁰²⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อ Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy ควรจะได้รับ adjuvant chemotherapy หลังผ่าตัด ส่วนช่วงเวลาที่จะเริ่ม adjuvant chemotherapy คือ เร็วที่สุดหลังผ่าตัด ทันทีที่ผู้ป่วยสามารถรับยาไหว เนื่องจาก overall survival ลดลงที่ร้อยละ 14 เมื่อเริ่มรักษาช้าไปทุกๆ 4 สัปดาห์⁽¹⁰³⁾

สำหรับสูตรยาที่ใช้ร่วมกับรังสีรักษาก่อนผ่าตัด มีข้อมูลเปรียบเทียบการให้ 5-FU แบบระยะยาว (infusion) กับแบบระยะสั้น (bolus) พบว่า อัตราการรอดชีวิต และ disease-free survival ไม่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าผลข้างเคียงด้านการกดการทำงานของไขกระดูก พบมากกว่าจากการให้ระยะสั้น⁽¹⁰⁵⁾ ส่วนการใช้ capecitabine ร่วมกับรังสีรักษา พบว่าไม่แตกต่างกับ 5-FU ในด้านอัตราการรอดชีวิต แต่ capecitabine ทำให้ disease-free survival ที่ 3 ปีมากกว่า (75.2% vs 66.6%; P = .034)⁽²²⁾ capecitabine จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ 5-FU แต่สามารถทานยาอย่างสม่ำเสมอตามแผน ส่วนการใช้ oxaliplatin ร่วมกับ 5-FU หรือ capecitabine จะให้ผลการรักษาดีกว่า 5-FU หรือ capecitabine อย่างเดียวหรือไม่ จากการศึกษา NSABP R-04 ในผู้ป่วยระยะที่ 2 และ 3 จำนวน 1,608 ราย พบว่า ไม่พบความแตกต่างของ

complete pathologic response, sphincter-saving surgery หรือ surgical downstaging แต่พบผลข้างเคียงของกลุ่มที่ได้รับ oxaliplatin มีมากกว่า⁽⁹⁶⁾

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาก่อนผ่าตัด มักจะเกิด tumor downstaging ประมาณร้อยละ 50-60 โดยพบว่ามี pathological complete response ประมาณร้อยละ 20 จากการทำ MRI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า tumor regression grade ประเมินโดย MRI มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต และ disease-free survival อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยที่มี tumor regression grade ดีเทียบกับไม่ดีเท่ากับ ร้อยละ 72 และร้อยละ 27 ตามลำดับ ส่วน disease-free survival ของผู้ป่วยที่มี tumor regression grade ดีเทียบกับไม่ดี เท่ากับ ร้อยละ 64 และ ร้อยละ 31 ตามลำดับ⁽¹⁰⁶⁾ ส่วนการตอบสนองทางพยาธิวิทยา (pathological response) มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาเช่นกัน คือ ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบ complete, intermediate และตอบสนองไม่ดี มี disease-free survival ที่ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 90.5, ร้อยละ 78.7 และ ร้อยละ 58.5 ตามลำดับ ($P < .001$)⁽²⁴⁾

ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายระยะที่ 2 และ 3 ส่วนใหญ่ ควรได้รับ การรักษาก่อนผ่าตัด ด้วย concurrent chemoradiotherapy โดยใช้ยา 5-FU based (5-FU +/- leucovorin หรือ capecitabine) และ adjuvant chemotherapy (5-FU +/- leucovorin หรือ capecitabine และ +/- oxaliplatin) หลังผ่าตัด รวมระยะเวลาที่ได้รับเคมีบำบัดทั้งหมดประมาณ 6 เดือน

ภาคผนวก ก

Chemotherapy Regimens for Advanced or Metastatic Colorectal Cancer

มีหลาย ๆ Regimens ดังต่อไปนี้

1. Bolus or infusional 5FU/Leucovorin

1.1 Mayo Regimen

- Leucovorin 20 mg/m² IV bolus, days 1-5
- 5FU 375-425 mg/m² IV bolus after Leucovorin, days 1-5
- Repeat every 4-5 weeks for 6 cycles

1.2 de Gramont

- Leucovorin 200 mg/m² IV infusion over 2 hours, days 1 and 2
- 5FU 400 mg/m² IV bolus, then 600 mg/m² IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks

2. Capecitabine

- Capecitabine 2,500 mg/ m²/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Repeat every 3 weeks

3. FOLFOX

3.1 FOLFOX4*

- Oxaliplatin 85 mg/m² IV infusion over 2 hour, day 1 simultaneously with
- Leucovorin 200 mg/m² IV infusion over 2 hours, days 1 and 2
- 5FU 400 mg/ m² IV bolus, then 600 mg/ m² IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks

3.2 mFOLFOX6*

- Oxaliplatin 85 mg/m² IV infusion over 2 hour, day 1 simultaneously with
- Leucovorin 400 mg/m² IV infusion over 2 hours, days 1
- 5FU 400 mg/ m² IV bolus, then 2,400 mg/ m² IV over 48 hours continuous infusion
- Repeat every 2 weeks

4. FOLFOX4* + Bevacizumab (คู่มือ 11)**5. Capecitabine/oxaliplatin***

- Capecitabine 2,000 mg/m²/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Oxaliplatin 130 mg/m² IV infusion over 2 hour, day 1
- Repeat every 3 weeks

6. Capecitabine /oxaliplatin* + Bevacizumab (คู่มือ 11)**7. FOLFIRI***7.1) Irinotecan 180 mg/ m² IV infusion over 2 hours, day 1

- Leucovorin 200mg/ m² IV infusion over 2 hours prior to 5-FU, days 1 and 2
- 5FU 400 mg/ m² IV bolus, then 600 mg/ m² IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- Repeat every 2 weeks

7.2) Irinotecan 180 mg/ m² IV infusion over 90 minutes, day 1

- Leucovorin 2 400mg/ m² IV infusion over 2-hour infusion during irinotecan, day 1
- 5-FU 400 mg/ m² IV bolus, then 2,400 mg/m² IV continuous infusion over 46 hours
- Repeat every 2 weeks

8. FOLFIRI + Bevacizumab (คู่มือ 11)**9. Irinotecan**

Irinotecan 100-125mg/ m² IV infusion over 90 minutes, once a week for 4 weeks

- Repeat every 6 weeks

10. FOLFOXIRI*

- Irinotecan 165 mg/ m² IV infusion over 60 minutes, day 1
- Oxaliplatin 85 mg/m² IV infusion over 2 hour, day 1
- Leucovorin 400 mg/m² IV infusion over 2 hours, days 1
- 5FU 3,200 mg/m² IV continuous infusion over 48 hours
- Repeat every 2 weeks

11. Bevacizumab และ Cetuximab (ใช้กับ KRAS wide-type)

ยาทั้ง 2 ชนิดนี้มีผลข้างเคียงสูงควรพิจารณาใช้ภายใต้ดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และเฉพาะผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

- หมายเหตุ 1. การเลือกจะให้ยา Regimen ใด หรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วย และดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ
2. Regimen ที่มี * ควรพิจารณาใช้กับผู้ป่วยที่สามารถทนต่อผลข้างเคียงสูงได้

การให้ยาเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายมีทางเลือกในการใช้ยาเคมีบำบัดได้หลายอย่าง และยังมีข้อมูลของการใช้ targeted-agent เช่น ยากลุ่ม anti-VEGF (ตัวอย่างเช่น bevacizumab) หรือ anti-EGFR (ตัวอย่างเช่น cetuximab) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้อีกด้วย การที่จะเลือกใช้ในกลุ่ใดหรือหลายกลุ่มร่วมกันขึ้นกับหลากหลายปัจจัยที่ต้องพิจารณา อาทิเช่น เป้าหมายในการรักษาถ้าจะหวังให้ขาดต้องมีการรักษาผ่าตัดเอาโรคที่แพร่กระจายออกร่วมกับการใช้ยา หรือ ปัจจัยที่ถูกกำหนดจากประวัติที่ผู้ป่วยเคยได้รับยากลุ่มใดมาก่อนและระยะเวลาหลังจากที่เคยได้รับยามาก่อน อีกทั้งยังต้องพิจารณาความแข็งแรงของผู้ป่วยว่าจะทนต่อการรักษาด้วยยากลุ่มใดหรือทนต่อการการใช้ยาหลายกลุ่มร่วมกันในการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนใหญ่จะมีโรคแพร่กระจายที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรค (metastatectomy) ออกได้หมดตั้งแต่แรก ซึ่งการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นการให้ยาเป็นหลักที่จะได้กล่าวต่อไป ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายควรจะได้มีการประเมินเรื่องการผ่าตัดรอยโรคที่แพร่กระจายออกให้หมด ผู้ป่วยที่สามารถรับการรักษาดูด้วย curative resection แนะนำให้ระยะเวลาในการให้ยาาร่วมไปกับการผ่าตัด (peri-operative chemotherapy) ทั้งหมดทั้งก่อน และหรือ หลังการผ่าตัดประมาณ 6 เดือน การรักษาผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายที่จำกัดอยู่ภายในตับเพียงที่เดียว และหรือ ที่ปอด ที่ทีมผู้รักษาประเมินว่าสามารถผ่าตัดออกหมดได้ตั้งแต่แรก ควรพิจารณาการผ่าตัดออกให้หมด (curative resection) ก่อน หลังจากการผ่าตัดออกได้หมดให้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดต่อเป็นเวลาประมาณ 6 เดือน ซึ่งการให้ยาแก่ผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดออกได้หมดมีวัตถุประสงค์เพื่อจขจัดรอยโรคที่ซ่อนเร้นหลังการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยที่มีโรคแพร่กระจายที่ประเมินว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable disease) ในตอนแรก ควรเริ่มด้วยการให้ยาก่อนแล้วทำการประเมินผลการให้ยาเป็นระยะว่ามีรอยโรคมึขนาดเล็กลงจนผ่าตัดตามมาได้หรือไม่ (conversion to resectability) ซึ่งผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้จนหมดหลังการให้ยาในช่วงแรก หลังจากการผ่าตัดออกได้หมดให้พิจารณาให้ยาที่เคยได้รับก่อนผ่าตัดต่อไปจนครบประมาณ 6 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ประเมินว่ารอยโรคยังคงไม่สามารถผ่าตัดออกได้หลังจากที่ให้ยาไปแล้วควรรักษาต่อด้วยการให้ยาเดิมต่อไป

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่มีความแข็งแรงดีและคาดว่าจะทนต่อการให้ยาได้ดีจะเหมาะกับการให้ยาหลายตัวร่วมกันตั้งแต่แรก ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาอ้างอิงถึงประสิทธิภาพในการรักษา อาทิเช่น FOLFOX (FOLFOX-4, FOLFOX-6), CapeOx, FOLFIRI และ FOLFOXIRI เป็นต้น ส่วนผู้ป่วยที่ไม่แข็งแรงพอต่อการให้สูตรยาผสมอาจเลือกยาเดี่ยว ตัวอย่างเช่น 5-FU/leucovorin หรือ capecitabine เป็นต้น

ยาในกลุ่ม anti-VEGF ได้แก่ bevacizumab ได้ถูกนำมาใช้เป็น first-line therapy ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย มี randomized studies หลายการศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ bevacizumab ร่วมกับ first-line chemotherapy หลายสูตร เช่น IFL, FOLFOX, CapeOx, 5-FU/LV หรือ capecitabine กับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว การศึกษาเหล่านี้ได้แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาที่เพิ่มขึ้นของการให้ bevacizumab ร่วมไปกับยาเคมีบำบัด มี meta-analysis ที่รวบรวมรายงานการศึกษาเหล่านี้ตามออกมาเป็นระยะ ตัวอย่างหนึ่งของ pooled analysis ที่รายงานโดย Hurwitz และคณะในปี ค.ศ. 2013 ที่ได้รวบรวม randomized controlled trials จำนวน 7 การศึกษาที่มีผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์รวมกัน 3,763 ราย สรุปได้ว่าการให้ bevacizumab ร่วมไปกับยาเคมีบำบัดในการศึกษาเหล่านี้จะเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตจากการรักษาเหนือกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ โดยมี overall survival เป็นเวลา 18.7 เดือนเทียบกับ 16.1 เดือนตามลำดับ โดยมี hazard ratio 0.80

นอกจากนี้ยังมีการใช้ bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษา non-first-line setting ตัวอย่างของการศึกษาอ้างอิง (Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200) ที่ใช้ bevacizumab เป็น second-line therapy ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX เทียบการให้ยาเคมีบำบัด FOLFOX เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ได้ผ่านการรักษา first-line therapy ด้วยยา fluoropyrimidine และ irinotecan มาแล้วแต่ยังไม่เคยได้ bevacizumab มาก่อน พบว่าการให้ bevacizumab ร่วมกับ FOLFOX จะเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตจากการรักษาเหนือกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี overall survival เป็นเวลา 12.9 เดือนเทียบกับ 10.8 เดือนตามลำดับ โดยมี hazard ratio 0.75

ยังมีการศึกษาที่ใช้ bevacizumab ต่อไปอีกแก่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ได้ผ่านการรักษา first-line therapy ด้วยยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดมาแล้ว ตัวอย่างจากการศึกษาในกรณีนี้ ได้แก่ ML18147 study ที่เปรียบเทียบ second-line therapy ที่ให้ bevacizumab ต่อไปอีกร่วมกับ chemotherapy กับการให้ second-line chemotherapy เพียงอย่างเดียวแก่ผู้ป่วยที่เคยได้ bevacizumab ร่วมกับ first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy มาแล้ว พบว่าการให้ bevacizumab ต่อไปอีกร่วมกับ second-line chemotherapy จะเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตจากการรักษาเหนือกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี overall survival เป็นเวลา 11.2 เดือนเทียบกับ 9.8 เดือนตามลำดับ โดยมี hazard ratio 0.81

การให้ยา anti-EGFR เช่น cetuximab จะได้ประโยชน์กับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบว่ามะเร็งมี KRAS-wild type เท่านั้น ซึ่งการตรวจ KRAS mutation สามารถตรวจได้จากชิ้นเนื้อจาก primary tumor ที่ลำไส้หรือจากก้อนมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่นใดก็ได้ มี randomized trials ที่เป็น first-line therapy ที่เปรียบเทียบการใช้ cetuximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลากหลายสูตร อาทิเช่น FOLFIRI, FOLFOX, CapeOX หรือ FLOX เป็นต้น กับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ผลการศึกษาของการให้

cetuximab ร่วมกับ first-line chemotherapy ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบว่ามี *KRAS*-wild type ที่ได้ผลชัดเจนที่สุดเป็นผลจาก CRYSTAL trial ที่พบว่าการรักษา cetuximab ร่วมกับ FOLFIRI แก่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ *KRAS*-wild type ได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าการให้ยา FOLFIRI เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า median progression free-survival ที่ดีขึ้นเป็นเวลา 9.9 เดือน เทียบกับ 8.4 เดือน โดยมี hazard ratio 0.69 และมี median overall survival ที่ดีขึ้นเป็นเวลา 23.5 เดือน เทียบกับ 20 เดือนตามลำดับ โดยมี hazard ratio 0.796

มีการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของการให้ยา cetuximab เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด อาทิเช่น irinotecan หรือ FOLFIRI ในการรักษา non-first-line setting ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ยังไม่เคยได้ cetuximab มาก่อน ตัวอย่างการศึกษาในยุคแรกที่ยังไม่มีการตรวจ *KRAS* เช่น BOND study ที่คัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่ต่อต่อการรักษาด้วยยา irinotecan มาแล้วมาให้การรักษาด้วยยา cetuximab เพียงอย่างเดียวเทียบกับการให้ cetuximab ร่วมกับยา irinotecan พบว่าการให้ cetuximab ร่วมกับยา irinotecan มีประสิทธิภาพในการรักษาที่เหนือกว่า cetuximab เพียงอย่างเดียว โดยพบว่า median progression free-survival เป็นเวลา 4.1 เดือน เทียบกับ 1.5 เดือนและอัตราการตอบสนองต่อการรักษาได้ร้อยละ 23 เทียบกับร้อยละ 11 ตามลำดับ ส่วนระยะเวลาที่รอดชีวิตจากการรักษาไม่แตกต่างกัน อีกตัวอย่างหนึ่งของ EPIC trial ที่เป็นการศึกษา second-line treatment ของผู้ป่วยที่ต่อต่อยา fluoropyrimidines และ oxaliplatin มาแล้ว มาให้การรักษาด้วยยา irinotecan เพียงอย่างเดียวเทียบกับการให้ cetuximab ร่วมกับยา irinotecan พบเช่นเดียวกันว่าการให้ cetuximab ร่วมกับยา irinotecan มีประสิทธิภาพในการรักษาที่เหนือกว่า irinotecan เพียงอย่างเดียว โดยพบว่า median progression free-survival เป็นเวลา 4.0 เดือน เทียบกับ 2.6 เดือน และอัตราการตอบสนองต่อการรักษาได้ร้อยละ 16.4 เทียบกับร้อยละ 4.2 ตามลำดับ ส่วนระยะเวลาที่รอดชีวิตจากการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษาในกลุ่มที่ต่อต่อยา irinotecan มีโอกาสข้ามไปรับยา cetuximab ร่วมไปด้วยเมื่อมีโรคกำเริบ

ส่วนตัวอย่างของการใช้ยา cetuximab เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย ได้แก่ การศึกษา NCIC CO.17 ที่ใช้ cetuximab เพียงอย่างเดียวเทียบกับ best supportive care ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ต่อต่อทั้ง fluoropyrimidines, irinotecan และ oxaliplatin มาแล้ว ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยร้อยละ 68.9 ที่สามารถตรวจหา *KRAS* ได้ ผลการรักษาผู้ป่วยในการศึกษาที่มี *KRAS*-wild type พบว่าการให้ cetuximab มีประสิทธิภาพเหนือกว่า best supportive care อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า median overall survival เป็นเวลา 9.5 เดือน เทียบกับ 4.8 เดือนตามลำดับ โดยมี hazard ratio 0.55 และ median progression free-survival พบเป็นเวลา 3.7 เดือน เทียบกับ 1.9 เดือน โดยมี hazard ratio 0.40

เอกสารประกอบการจัดทำ ภาคผนวก ก

1. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-44.
2. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
3. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-64.
4. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
5. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-9.
6. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-204.
7. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-71.
8. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
9. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-75.
10. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
11. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
12. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
13. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-8.
14. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18:1004-12.
15. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.1
16. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.

17. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
18. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
19. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
20. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.

เอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-5.
2. McCallion K, Mitchell RM, Wilson RH, Kee F, Wastson RG, Collins JS, et al. Flexible sigmoidoscopy and the changing distribution of colorectal cancer: implications for screening. *Gut* 2001;48:522-5.
3. Kanazawa T, Watanabe T, Kazama S, Tada T, Koketsu S, Nagawa H. Poorly differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma of the colon and rectum show higher rates of loss of heterozygosity and loss of E-cadherin expression due to methylation of promoter region. *Int J Cancer* 2002;102:225-9.
4. Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK; Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol*. 2005;6(11):871-6.
5. Yashiro M, Carethers JM, Laghi L, Saito K, Slezak P, Jaramillo E, et al. Genetic pathways in the evolution of morphologically distinct colorectal neoplasms. *Cancer Res* 2001;61:2676-83.
6. Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am*. 2005;89(1):1-42,
7. Benito M, Díaz-Rubio E. Molecular biology in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006 Jun;8(6):391-8.
8. Souglakos J. Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig Dis*. 2007;25(1):9-19.
9. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
10. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC CancerBase number 5. Lyon: IARC Press, 2004.
11. Karol Sikora. Developing a global strategy for cancer. หนังสือประกอบการประชุมแผนการป้องกัน และควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ วันที่ 20 เมษายน 2541 กระทรวงสาธารณสุข
12. Vatanasapt V., Martin N., Sriplung H, Chindavijak K. et al Cancer in Thailand 1988-1991. IARC
13. เตือนจิต คำพิทักษ์, ปิติ ฐวจิตต์ และ อีรวรรณ ชันทอง และคณะ. พันธุศาสตร์ทางการแพทย์. ขอนแก่น : โรงพิมพ์มหาวิทยาลัย ขอนแก่น, 2543; 121.
14. Matin N, Pongnikorn S. Colon and Rectum. *Cancer in Thailand volume 3*.
15. Gonzalez S, Blanco I, Campos O, et al. Founder mutation in familial adenomatous polyposis (FAP) in the Balearic Islands. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005;158:70-74.
16. Bussey HJR. Familial polyposis coli family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment. Baltimore: John Hopkins University Press, 1975.
17. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP) Frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994;3:121-5.
18. Ruhswurm I, Zehetmayer M, Dejaco C, et al. Ophthalmic and genetic screening in pedigrees with familial adenomatous polyposis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:680-6.
19. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:639-42.
20. Truta B, Allen BA, Conrad PG, et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer* 2003;2:95-9.
21. Thomas D, Pritchard J, Davidson R, et al. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: Renewed call for molecular research. *Eur J Cancer* 2003;39:2200-4.

22. Inukai T, Furuuchi K, Sugita K, et al. Nuclear accumulation of beta-catenin without an additional somatic mutation in coding region of the APC gene in hepatoblastoma from a familial adenomatous polyposis patient. *Oncol Rep* 2004;11:121–6.
23. Giardiello F, Brensiger J, Luce M, Petersen G, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 50 region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med.* 1997;514–9.
24. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, Slominski-Castor S, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 2427–2433.
25. Behrens J, von Kries JP, KM et al. Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1. *Nature* 1996; 382: 638–42.
26. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000;18:1967–79.
27. Kim DW, Kim LI-J, Kang CK et al. Mutation Spectrum of the APC gene in 83 Korean FAP Families. *Human Mutation* 2005:1-12.
28. Van Es JH, Giles RH, Clevers HC. The many faces of the tumor suppressor gene APC. *Exp Cell Res* 2001;264: 126–34.
29. Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H: The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor: Genetics, function and disease. *Mol Med Today* 6:462-469, 2000.
30. B´eroud C, Soussi T. APC gene: Database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucl Acids Res* 1996;24:121–4.
31. Slupska MM, Baikov C, Luther WM, et al. Cloning and sequencing a human homolog (hMH) of the Escherichia coli mut Y gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J. Bacteriol* 1996;178:3885–92.
32. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362:39–41.
33. Gismondi V, Meta M, Bone IliL, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer* 2004;109: 680–4.
34. Olschwang S, Tiret A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R, Thomas G (1993b) Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell* 75:959–968.
35. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mand IM, Boisson C, Bo¨ker T, Augustin A, et al (1995) Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 4:337–340.
36. Knudsen AL, Bisgaard ML and Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. (2003). *Familial Cancer* 2: 43–55, 2003.
37. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and the historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1114–25.
38. IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco smoke and involuntary smoking. Volume 83 ed. 2004, Lyon: IARC Press.
39. Tejpar S. Risk stratification for colorectal cancer and implications for screening. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005 Apr-Jun;68(2):241-2.

40. Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, et al. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. : *Gastrointest Endosc.* 2006 Apr;63(4):546-57.
41. Bresalier RS. Malignant Neoplasms of the Large Intestine. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2006. p 2760-2810.
42. American Cancer Society. Detailed Guide: Colon and Rectum Cancer. How Is Colorectal Cancer Staged? Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_colon_and_rectum_cancer_staged.asp/(accessed on June 11, 2007).
43. Natarajan N, Shuster TD. New agents, combinations, and opportunities in the treatment of advanced and early-stage colon cancer. *Surg Clin North Am.* 2006;86(4):1023-43.
44. National Cancer Institute. Colon Cancer (PDQ®): Treatment . Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page4> /(accessed on June 11, 2007).
45. Giardiello F, Brensiger J, Luce M, Petersen G, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 50 region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med.* 1997;514—519.
46. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest. Endosc* 2006; 63(40):546-557.
47. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and the historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1114—25.
48. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991; 34:424-5.
49. Syngal S, Fox EA, Li C, Dovidio M, Eng C, Kolodner RD, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. *JAMA.* 1999; 282:247-53.
50. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatches repair and cancer. *Gastroenterology.* 1995; 109:1685-99.
51. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003; 138:560-570.
52. Allison JE, Review article: faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1-10.
53. Norat, T., et al., Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97(12):906-16.
54. Levi Z, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244-55.
55. Anwar R. Screening for colorectal cancer in the UK. *Digestive and Liver Disease.* 2006;34:279-82.
56. Deenadyalu V, Rex D, Fecal-based DNA assays: a new, noninvasive approach to colorectal cancer screening. *Cleve Clin J Med* 2004;71:497-503.
57. DeRoos A, Hermans J, Shaw P, et al. Colon polyps and carcinomas: Prospective comparison of the single-and-double-contrast examination in the same patients. *Radiology* 1985;154:11-3.
58. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Bucklery JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:17-23.
59. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy: National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-72.
60. Cheong Y, Farrow R, Frank CS, Stevenson GW. Utility of flexible sigmoidoscopy as an adjunct to double-contrast barium enema examination. *Abdominal Imaging* 1998;23:138-40.

61. Atkin W, Northover J. Population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut* 2003;52:321-2.
62. Beresford, S.A., et al., Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*, 2006. 295(6): p. 643-54.
63. Slattery, M.L., et al., Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States). *Cancer Causes Control*, 2003. 14(1): p. 75-84.
64. Su, L.J. and L. Arab, Alcohol consumption and risk of colon cancer: evidence from the national health and nutrition examination survey I epidemiologic follow-up study. *Nutr Cancer*, 2004. 50(2): p. 111-9.
65. Laghi A, Iannaccone R, Mangiapane F, Piacentini F, Iori S, Passariello R. Experimental colonic phantom for the evaluation of the optimal scanning technique for CT colonography using a multidetector spiral CT equipment. *Eur Radiol* 2003;13:459
66. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-200.
67. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1179-87.
68. Laghi A, Iafate F, Rengo M, Hassan C. Colorectal cancer screening: the role of CT colonography. *World J Gastroenterol* 2010;16:3987-94.
69. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2012.
70. Pickhardt PJ, DH. K. Indications for performing CT colonography. In: Pickhardt PJ, DH. K, editors. *CT colonography: principles and practice of virtual colonoscopy*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 88-90.
71. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, et al. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005;236:3-9.
72. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;43:759-67; discussion 67-70.
73. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784-8.
74. Kostakoglu L, Agress H, Jr., Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003;23:315-40; quiz 533.
75. Hendlisz A, Golfopoulos V, Garcia C, Covas A, Emonts P, Ameye L, et al. Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Ann Oncol* 2011.
76. Khandani AH, Calvo BF, O'Neil BH, Jorgenson J, Mauro MA. A pilot study of early 18F-FDG PET to evaluate the effectiveness of radiofrequency ablation of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1199-202.
77. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:766-71.
78. Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, Breitenstein S, Tschopp A, Mende KA, et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? *J Nucl Med* 2008;49: 354-61.
79. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001;39: 883-917.

80. Blomqvist L, Holm T, Rubio C, et al. Rectal tumours: MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections — a comparative study. *Acta Radiol* 1997;38:437-44.
81. Hunerbein M, Pegios W, Vogl TJ, et al. Endorectal MRI for staging rectal carcinoma: preliminary experience [abstr]. *Br J Cancer* 1995;72:11.
82. Laghi A, Ferri M, Catalano C, et al. Local staging of rectal cancer using a phased array body coil. *Abdom Imaging* 2002;27:425-31.
83. Kaur H, Choi H, You N, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *RadioGraphics* 2012;32:389-409.
84. Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol*. 2007 Jun;34(3):241-9. PubMed PMID: 17560986. Epub 2007/06/15. eng.
85. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):1014-20. PubMed PMID: 17350952. Epub 2007/03/14. eng.
86. YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):726-33. PubMed PMID: 17457165. Pubmed Central PMCID: 1877081. Epub 2007/04/26. eng.
87. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):200-6. PubMed PMID: 11852333. Epub 2002/02/20. eng.
88. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug;51(58):998-1000. PubMed PMID: 15239233. Epub 2004/07/09. eng.
89. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum*. 2007 Oct;50(10):1520-5. PubMed PMID: 17674104. Epub 2007/08/04. eng.
90. GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Apr;52(4):577-82. PubMed PMID: 19404055. Epub 2009/05/01. eng.
91. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. PubMed PMID: 15496622. Epub 2004/10/22. eng.
92. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Aug 1;42(1): 51-7. PubMed PMID: 9747819. Epub 1998/09/25. eng.
93. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol*. 2006 Dec;33(6 Suppl 11):S70-4. PubMed PMID: 17178292. Epub 2006/12/21. eng.
94. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6199-206. PubMed PMID: 16135487. Epub 2005/09/02. eng.
95. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10): 1785-96. PubMed PMID: 15067027. Epub 2004/04/07. eng.

96. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, 3rd, Cummings B, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20(7):1744-50. PubMed PMID: 11919230. Epub 2002/03/29. eng.
97. JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):368-73. PubMed PMID: 18202411. Epub 2008/01/19. eng.
98. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol.* 2006 Jul;80(1):4-12. PubMed PMID: 16730086. Epub 2006/05/30. eng.
99. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (2):CD002102. PubMed PMID: 17443515. Epub 2007/04/20. eng.
100. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1790-2. PubMed PMID: 15496630. Epub 2004/10/22. eng.
101. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4379-86. PubMed PMID: 17906203. Epub 2007/10/02. eng.
102. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;3:CD004078. PubMed PMID: 22419291.
103. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *European journal of cancer.* 2010 Apr;46(6):1049-55. PubMed PMID: 20138505.
104. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3542-7. PubMed PMID: 16877719. Epub 2006/08/01. eng.
105. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet oncology.* 2012 Jun;13(6):579-88. PubMed PMID: 22503032. Epub 2012/04/17. eng.

รายนามคณะผู้จัดทำ

รายนามคณะผู้จัดทำ
หนังสือ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา
โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้ทบทวน (Peer Reviewers)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโรกระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Medicine)
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)
8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

คณะทำงาน

1. รองอธิบดีกรมการแพทย์	กรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
2. นายแพทย์ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
3. นายแพทย์วีรวุฒิ อิ่มสำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
4. ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. นายกมะเร็งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร	สมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหาร แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
10. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน

14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
16. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ ธิญบุรี ธิญบุรี	โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ ธิญบุรี	คณะทำงาน
17. นายแพทย์วิษณุ ปานจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
18. นายแพทย์อัครม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและเลขานุการ
19. นางสาวคนธ์ สุกรโยธิน	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการ
20. นางสาวพรนภา จันทร์วีระกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการ
21. นางสุพัตรา รักเอียด	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ผู้ประสานงานโครงการ
22. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
23. นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา

คณะผู้ทบทวน (Peer Reviewers)

ด้านศัลยศาสตร์	1. ศาสตราจารย์นายแพทย์ชนพล ไหมแพง	โรงพยาบาลวชิรเมธี
ด้านรังสีวินิจฉัย	2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
	3. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิตยา ฉมาดล	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย ขอนแก่น
ด้านรังสีรักษา	4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัมใจ ชิตาพนารักษ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย เชียงใหม่
ด้านเคมีบำบัด	5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
	6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงธิดิยา เดชเทพพร	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามธิบดี
ด้านโรคระบบ ทางเดินอาหาร	7. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิโรชา มหาชัย	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
ด้านพยาธิวิทยา	8. ศาสตราจารย์นายแพทย์พิเชฐ สัมปทานกุล	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
	9. นายแพทย์อนันต์ กรลักษ์ณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านโรกระบบทางเดินอาหาร

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สถาพร มานัสสถิตย์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านศัลยศาสตร์ (Surgery)

1. พลตรีรองศาสตราจารย์นายแพทย์ปริญญา ทวีชัยการ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีวินิจฉัย (Radiologic Diagnosis)

1. อาจารย์นายแพทย์บัณฑิต เจ้าปฐมกุล คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวดี พจมานวิพุธ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
3. พันเอกหญิงบุษบง หนูหล้า วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
4. อาจารย์นายแพทย์วิเชษฐ ปิยะวงศ์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
5. รองศาสตรจารย์นายแพทย์รัชชัช ชัยวัฒน์รัตน์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. นายแพทย์ยงยุทธ คงธนรัตน์ โรงพยาบาลราชวิถี
3. รองศาสตราจารย์พลตรีนายแพทย์ประมุข พรหมรัตน์พงศ์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวุฒิสิริ วีรสสาร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

1. ศาสตราจารย์นายแพทย์วรชัย รัตนธรรธร คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดสวาท เลาหวินิจ โรงพยาบาลราชวิถี
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทร์นิมิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
4. นายแพทย์วิจิต อภรณ์วีรัตน์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยยุทธ เจริญธรรม คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ สิริชยันนท์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิรัชร์ เลิศประเสริฐสุข | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงนฤมล คล้ายแก้ว | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต ไพโรจน์กุล | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 4. แพทย์หญิงภานินี ถาวรวงูร | สถาบันพยาธิวิทยา |
| 5. นายแพทย์พัฒนา ศรีมยุรา | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี |
| 6. แพทย์หญิงอนัญญา พงษ์ไพบูลย์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 7. แพทย์หญิงสมรมาศ กันเงิน | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 8. นายแพทย์ไพโรจน์ จรรยาขันธ์กุล | โรงพยาบาลสมิติเวชศรีนครินทร์ |
| 9. นายแพทย์คณิต อธิสุข | โรงพยาบาลรามคำแหง |