

การบรรเทาอาการปวดจากมะเร็งแพร่กระจายไปที่กระดูกด้วยสารเภสัชรังสี

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกาวนา กุสุวรรณ

สาขาวิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์, ภาควิชารังสีวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร ๑๐๗๐๐.

การรักษาอาการปวดกระดูกด้วยสารเภสัชรังสีเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดกระดูกจากการมีมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูกชนิด osteoblastic reaction ผลจากการลดอาการปวดช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีรายงานว่าสามารถใช้สารเภสัชรังสีหลายชนิดในการรักษา สำหรับในประเทศไทย สารเภสัชรังสีที่ใช้มากที่สุดคือ Sm-153 EDTMP

ความสำคัญของการปวดกระดูกจากการมีมะเร็งแพร่กระจายไปที่กระดูก

การมีมะเร็งแพร่กระจายไปที่กระดูกเป็นสาเหตุของอาการปวดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง และนำไปสู่พยาธิสภาพอื่น ๆ เช่น เดินไม่สะดวกหรือเดินไม่ได้ กระดูกหักในตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง ความผิดปกติของการทำงานของไขกระดูก อาการผิดปกติของระบบประสาท ระดับซีรั่มแคลเซียมสูง จนถึงเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ^๑ การแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูกอาจเกิดจากการลุกลามเข้าสู่กระดูกโดยตรง หรือจากการแพร่กระจายมาตามกระแสโลหิตซึ่งมักเกิดเริ่มแรกในไขกระดูก ร้อยละ ๗๐ ของการแพร่กระจายมาสู่กระดูกจะอยู่ในกระดูกสันหลังและกระดูกซี่โครง ร้อยละ ๔๐ ในกระดูกเชิงกราน ร้อยละ ๒๕ ที่กระดูก femur และร้อยละ ๑๕ ที่กะโหลกศีรษะ พบว่าประมาณร้อยละ ๑๐ ของผู้ป่วยจะเกิดการหักของกระดูก (pathological fracture) โดยประมาณครึ่งหนึ่งจะเกิดที่กระดูก femur และประมาณ

ร้อยละ ๑๕ เกิดที่กระดูก humerus^๒ มากกว่าร้อยละ ๘๐ ของมะเร็งที่ลุกลามมาที่กระดูกมีสาเหตุมาจากมะเร็งของอวัยวะต่อไปนี้คือ มะเร็งต่อมลูกหมาก เต้านม และปอด ซึ่งมากกว่าร้อยละ ๕๐ ของผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความการปวดจากการที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก

ก่อนการรักษาต้องวินิจฉัยสาเหตุของอาการปวดและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจเกิดร่วมด้วย เช่น การกดเส้นประสาทหรือไขสันหลัง รวมทั้งความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก^๓ การบรรเทาอาการปวดมีหลายวิธี เช่น การให้ยาแก้ปวด การรักษาด้วยยา bisphosphonates การรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาด้วยฮอร์โมน และการฉายรังสี เป็นต้น ได้มีการใช้สารเภสัชรังสีเพื่อบรรเทาอาการปวดกระดูกจากการแพร่กระจายของมะเร็งมานานกว่า 30 ปี^๔ และมีรายงานว่าทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตในช่วงสุดท้ายดีขึ้น อาจช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสมีชีวิตอยู่ยาวนานขึ้น^๕ ที่สำคัญคือสารเภสัชรังสีที่ใช้จะมีความจำเพาะต่อมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่กระดูกโดยจะไม่ไปสู่อวัยวะอื่น จึงมีโอกาสน้อยที่จะเกิดอันตรายต่ออวัยวะอื่น ผลแทรกซ้อนที่สำคัญจากการรักษาโดยวิธีนี้คือมีการกดการทำงานของไขกระดูกชั่วคราว

สารเภสัชรังสีที่ใช้บรรเทาอาการปวดกระดูกจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก

คุณสมบัติของสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมสำหรับใช้บรรเทาอาการปวดกระดูก^๖

- ถูกจับและคงค้างอยู่ในกระดูกตรงตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง (มีอัตราส่วนของ tumor-to-nontumor สูง)
- ถูกขับ (clearance) ออกจากเนื้อเยื่อและกระดูกปกติอย่างรวดเร็ว
- สามารถตรวจการกระจายตัวของสารเภสัชรังสี (biodistribution) ได้ด้วยเครื่องถ่ายภาพรังสีแกมมา
- กระบวนการผลิตไม่ซับซ้อน
- สารประกอบเคมีรังสีที่ผลิตมีความคงตัว (radiochemical stability)
- มีความคุ้มค่าของต้นทุนประสิทธิผล
- ไม่เป็นพิษ
- มีความปลอดภัยทางรังสี
- หามาใช้ได้ง่าย และการขนส่งไม่ยุ่งยาก

ความสำเร็จของการรักษาขึ้นอยู่กับปริมาณสารเภสัชรังสีที่ถูกจับและคงอยู่ในรอยโรคได้นาน สารเภสัชรังสีที่มีรายงานว่าสามารถนำมาใช้บรรเทาอาการปวดมีหลายชนิดดังตารางที่ ๑ พบว่าทั้ง Phosphorus-32 orthophosphate และ Strontium-89 chloride มีครึ่งชีวิตทางฟิสิกส์ค่อนข้างยาว และสลายตัวให้อนุภาคเบตาอย่างเดียว ส่วน Rhenium-186 hydroxyethylidene-diphosphonate (HEDP), Re-188 HEDP และ Samarium-153 ethylenediaminetetramethylene-phosphonate (EDTMP) มีครึ่งชีวิตสั้นกว่า และสลายตัวให้ทั้งรังสีแกมมาและอนุภาคเบตา ทำให้สามารถถ่าย

ภาพการกระจายตัวของสารเภสัชรังสีในร่างกายหลังการรักษา ส่วน Tin-117m diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) และ Ra-223 phosphate สลายตัวให้อิเล็กตรอนและอนุภาคแอลฟาตามลำดับ จึงมีระยะทางในเนื้อเยื่อสั้นมาก สารเภสัชรังสีบางชนิดเช่น Sr-89 chloride และ Ra-223 phosphate จะเข้าไปอยู่ในกระดูกส่วนที่มีเมตาบอลิซึมสูง ในขณะที่ Sm-153 EDTMP และ Rhenium HEDP ถูกเตรียมในรูปสารประกอบอยู่กับกลุ่ม phosphate และ diphosphonate เพื่อให้เข้าไปจับกับผิวของผลึกแคลเซียมในกระดูก

การพิจารณาเลือกใช้สารเภสัชรังสีชนิดใดขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ดังนี้ ค่าครึ่งชีวิตทางฟิสิกส์ของสารเภสัชรังสี ลักษณะการแพร่กระจายของมะเร็งในกระดูก ขนาดของรอยโรค (สัมพันธ์กับระยะทางของสารเภสัชรังสีในเนื้อเยื่อ) สภาพการทำงานของไขกระดูกของผู้ป่วย ชนิดของสารเภสัชรังสีที่มีให้ใช้ และราคาของสารเภสัชรังสี ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากรอยโรคจำนวนไม่มาก ยังมีการทำงานของไขกระดูกดี สามารถเลือกใช้การรักษาด้วย Sr-89 chloride หรือ P-32 orthophosphate ส่วนในรายที่มีการแพร่กระจายมาก และมีการทำงานของไขกระดูกลดลง รวมทั้งต้องการได้ผลการรักษาเร็ว มีความเหมาะสมที่จะรักษาด้วย Re-188 HEDP หรือ Sm-153 EDTMP ส่วนใหญ่ของสารเภสัชรังสีที่ใช้รักษามักไม่มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษหากใช้ในความแรงรังสีที่เหมาะสม ยกเว้น P-32 ที่มีความเสี่ยงต่อการกดการทำงานของไขกระดูกมากกว่าสารเภสัชรังสีตัวอื่น ๆ

ตารางที่ ๑. คุณสมบัติของสารเภสัชรังสีที่ใช้บรรเทาอาการปวดจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก

สารเภสัชรังสี	สารประกอบที่นำมาติดฉลาก	ค่าครึ่งชีวิตทางฟิสิกส์	พลังงานสูงสุด (MeV)	ระยะทางสูงสุด	รังสีแกมมา
P-32	orthophosphate	๑๔.๓ วัน	β 1.71	8.5 mm	0
Sr-89	chloride	๕๐.๕ วัน	β 1.46	7 mm	0
Re-186	HEDP	๘๙ ชม.	β 1.07	5 mm	137 keV
Re-188	HEDP	๑๖.๙ ชม.	β 2.1	10 mm	155 keV
Sm-153	EDTMP	๔๖.๓ ชม.	β 0.84	4 mm	103 keV
Sn-117m	DTPA	๑๓.๖ วัน	CE 0.16	0.3 mm	159 keV
Ra-223	phosphate	๑๑.๔ วัน	β 5.78	<10 μ m	154 keV

สารเภสัชรังสีที่มีใช้แพร่หลายในประเทศไทย ผลิตโดยสถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ คือ Sm-153 EDTMP จากการถ่ายภาพการกระจายตัวของ Sm-153 EDTMP ในร่างกาย พบว่ากระดูกจับ Sm-153 EDTMP ในลักษณะเดียวกับที่กระดูกจับ Tc-99m MDP ที่ใช้ตรวจ bone scan (รูปที่ ๑ และ ๒)

เทคนิคการบรรเทาอาการปวดกระดูกด้วยสารเภสัชรังสีข้อบ่งชี้

เพื่อบรรเทาอาการปวดจากการมีมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูกแบบ osteoblastic ในรายที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดการกดไขสันหลัง หรือการหักของกระดูกระยะยาว (pathological fracture) สามารถใช้การรักษาได้หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาอื่นเพื่อแก้ไขความเสี่ยงดังกล่าว เช่น การฉายรังสีเฉพาะที่ หรือการผ่าตัด โดยเฉพาะในรายที่มีอาการปวดกระดูกในตำแหน่งอื่น ๆ^๑

ข้อห้ามใช้

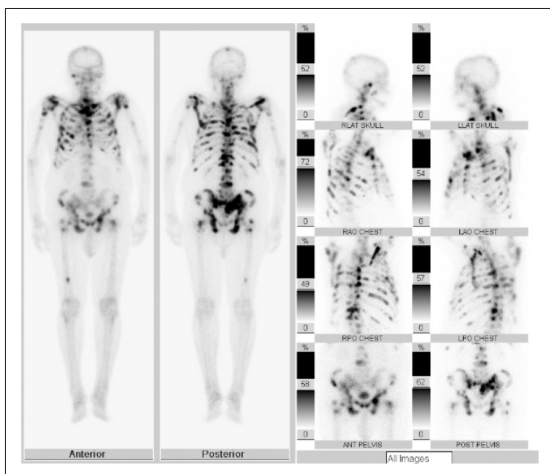
ข้อห้ามใช้แบบสมบูรณ์ (absolute)

ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์ หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร
ข้อห้ามใช้ที่ต้องพิจารณา (Relative)

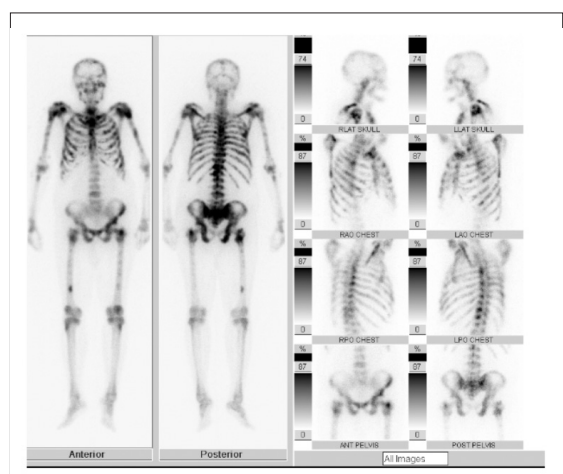
- มีความผิดปกติของ complete blood count (CBC) ต่ำกว่าเกณฑ์ เพราะการรักษาด้วยวิธีนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการกดการทำงานของไขกระดูก ควรทำการตรวจจำนวน CBC ภายใน ๗ วันก่อนการรักษา^๑ โดยทั่วไปจะพิจารณาไม่ใช้การรักษาถ้าตรวจพบความผิดปกติของ CBC ดังนี้ ฮีโมโกลบิน $<9.0 \text{ g/dL}$ เม็ดเลือดขาว $<3.5 \times 10^9/\text{L}$ เกร็ดเลือด $<100 \times 10^9/\text{L}$ และ absolute granulocyte $<2.0 \times 10^9/\text{L}$ หากจำเป็นอาจพิจารณารักษาผู้ป่วยที่มี CBC ผิดปกติ ถ้าเม็ดเลือดขาว $\geq 2.4 \times 10^9/\text{L}$ เกร็ดเลือด $\geq 60 \times 10^9/\text{L}$ และมีข้อแม้ว่าต้องไม่มีภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติเรื้อรัง (chronic disseminated intravascular coagulation)^๑

- พบความผิดปกติจาก bone scan เป็น super-scan ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่บ่งว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก แต่ยังไม่ถือเป็นข้อห้ามใช้โดยสมบูรณ์ถ้ายังมี CBC อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด^๑

- การทำงานของไตผิดปกติ จะลดการขับสารเภสัชรังสีออกจากร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีทั้งตัว (whole body dose) สูง เพิ่มความเสี่ยงของพิษต่อไขกระดูก ดังนั้นจึงไม่ควรรักษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไตอย่างรุนแรงจนทำให้มีระดับครีเอตินิน >180



รูปที่ ๑. การตรวจกระดูกด้วย Tc-99m MDP ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีอาการปวดกระดูกจากการแพร่กระจายของมะเร็ง แสดงบริเวณที่มีการจับสารเภสัชรังสีสูงผิดปกติซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในกระดูก axial หลายตำแหน่ง



รูปที่ ๒. ภาพถ่ายหลังฉีด Sm-153 EDTMP ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก (รายละเอียดที่แสดงในรูปที่ ๑) แสดงบริเวณที่มีการจับสารเภสัชรังสีผิดปกติลักษณะเดียวกับ bone scan ที่ทำไว้ก่อนการฉีด Sm-153 EDTMP

$\mu\text{mol/l}$ และ/หรือ $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนถึงความปลอดภัยและพิษจากการรักษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ แต่คาดว่าน่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไขกระดูก ดังนั้น European Association of Nuclear Medicine (EANM) guideline จึงแนะนำให้ลดความแรงรังสีลงร้อยละ ๕๐ ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance $< 50 \text{ ml/min}$ ตามสูตรการคำนวณค่า creatinine clearance (หน่วยเป็น ml/min) ของ Cockcroft and Gault ดังนี้ $[(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)} \times \text{C}]/(\text{plasma creatinine} \times 0.814)$ โดยคิดค่า $\text{C}=1$ ในเพศชาย และ $\text{C}=0.85$ ในเพศหญิง และมีหน่วยของ plasma creatinine เป็น $\mu\text{mol/l}$ และสารเภสัชรังสีที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ Sm-153 EDTMP และ Re-186 HEDP ^๔

- ในผู้ป่วยที่มีอาการของการกดไขสันหลังอย่างเฉียบพลันหรือมีการหักของกระดูกจากมะเร็งแพร่กระจาย จึงต้องทำการประเมินผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงนี้ จากประวัติการตรวจร่างกาย การประเมินความผิดปกติของระบบประสาท รวมถึงการถ่ายภาพเอกซเรย์ ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการของการกดไขสันหลังเรื้อรัง อาจให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี^{๔,๕๖}

- ผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิต (life expectancy) น้อยกว่า ๔ สัปดาห์ เนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาไม่ได้ เกิดทันทีหลังการบริหารสารเภสัชรังสี ดังนั้นการรักษานี้จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตค่อนข้างนาน^{๔,๕,๖๐} หากผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน ๑ สัปดาห์หลังรักษาพยาธิแพทย์ต้องทำการตรวจศพโดยสวมแว่นตา (goggles) และถุงมือสองชั้น^๔

การเตรียมผู้ป่วย

- มีผลการตรวจ bone scan ในเวลาอย่างน้อย ๔-๘ สัปดาห์^{๔,๕} เพื่อยืนยันว่าตำแหน่งที่มีอาการปวดมีลักษณะเป็น osteoblastic แม้ตรวจพบจากภาพเอกซเรย์เป็น osteosclerosis ก็ไม่สามารถใช้เป็นเครื่องตัดสินใจการรักษา เพราะมีรายงานว่าในบางรายที่มี osteosclerosis มีลักษณะของ bone scan เป็น osteoblastic เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ทำให้รอยโรคนั้นไม่มีการจับสารเภสัชรังสี

ได้เพียงพอ ส่วนในรายที่พบเป็น osteolytic จากภาพเอกซเรย์ ถ้า bone scan พบเป็น osteoblastic ก็มักพบการจับสารเภสัชรังสีได้^๔

- ผู้ป่วยไม่ควรได้รับเคมีบำบัดที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูกอย่างน้อย ๔ สัปดาห์ (๖-๘ สัปดาห์สำหรับยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์นาน เช่น nitrosoureas)

- ไม่ได้รับการฉายรังสีแบบ hemibody อย่างน้อย ๒-๓ เดือนก่อนการรักษา ยกเว้นการฉายรังสีเฉพาะที่เพื่อรักษาอาการกดไขสันหลังหรือป้องกันกระดูกหัก^๔

- ไม่ต้องหยุดการรักษาด้วยฮอร์โมน เพราะไม่มีผลต่อการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี

- ผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้คือ ผู้ที่มีอาการปวดจนรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันหรือจำเป็นต้องใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม narcotic ทั้งนี้เพราะยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการปวดหรือมีอาการปวดเพียงเล็กน้อยว่าการบรรเทาปวดด้วยวิธีนี้จะช่วยยืดระยะเวลาของการเกิดอาการปวดออกไปได้หรือไม่

- สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม bisphosphonates ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ เช่นใน guideline ของ Society of Nuclear Medicine (SNM) กล่าวว่าในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาด้วย ethidronate หรือ bisphosphonates เนื่องจากยาทั้งสองชนิดนี้จะถูกจับที่ผิวของผลึก hydroxyapatite ในกระดูก จึงอาจทำให้เกิดการแย่งที่จับกับสารเภสัชรังสีในกระดูก ทำให้สารเภสัชรังสีถูกจับเข้าไปในรอยโรคลดลง มีผลให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง จึงแนะนำว่าถ้าต้องการรักษาด้วย bisphosphonates ภายใน ๒ สัปดาห์ก่อนการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี ควรตรวจ bone scan ซ้ำเพื่อยืนยันว่ามีการจับสารเภสัชรังสีเข้าไปในรอยโรคได้ และถ้าต้องการรักษาด้วย bisphosphonates หลังการรักษาด้วยสารเภสัชรังสีก็ควรรออย่างน้อย ๔๘ ชั่วโมงหลังได้รับสารเภสัชรังสี ส่วนทางยุโรปอธิบายว่าแม้ยาทั้งสองอาจมีฤทธิ์แย่งกันจับในรอยโรค แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่ามีการแย่งที่กันจริงจึงสามารถให้การรักษาร่วมกันได้^{๖๑,๖๒}

- ภาวะ hypercalcemia ไม่เป็นอุปสรรคต่อการรักษาด้วยสารเภสัชรังสี ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะไตวายร่วมด้วย

- ไม่ต้องงดอาหารก่อนการรักษา สามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอก

สรุปข้อมูลสำคัญก่อนการรักษา

๑. ข้อมูลทั่วไป เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง และการวินิจฉัยว่าเป็นการปวดกระดูกจากการแพร่กระจายของมะเร็ง
๒. ข้อบ่งชี้สำหรับการรักษา
๓. ยาที่ใช้อยู่โดยเฉพาะที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดและ bisphosphonates
๔. ลักษณะการแพร่กระจายที่พบจากการตรวจ bone scan ๔-๘ สัปดาห์ก่อนการรักษา
๕. ผลการตรวจ CBC และซีรัม creatinine ในระยะ ๑ สัปดาห์ก่อนการรักษา
๖. ผลการตรวจเอ็กซเรย์ และ/หรือ MRI ในตำแหน่งที่มีอาการปวดเพื่อยืนยันว่าไม่มีการกดไขสันหลัง หรือมีการทำลายกระดูกอย่างมาก (severe lytic) ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก
๗. การประเมิน life expectancy
๘. การตั้งครมหรือให้มนุตรเป็นข้อห้ามต่อการรักษา

การบริหารสารเภสัชรังสี

ฉีดสารเภสัชรังสีซ้ำ ๆ เข้าหลอดเลือดดำผ่านทางสายน้ำเกลือ เพื่อหลีกเลี่ยงการแตกของหลอดเลือดระหว่างที่ฉีด และช่วยลดปริมาณรังสีที่มือของแพทย์ผู้ฉีด รวมทั้งสามารถล้างกระบอกฉีดด้วยน้ำเกลือหลายครั้งเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความแรงรังสีตามที่กำหนด ในการฉีดควรใช้กระบอกฉีดที่เป็นพลาสติก ความแรงของสารเภสัชรังสีที่แนะนำให้ใช้ดังนี้

- P-32 orthophosphate 12 mCi ไม่รักษาซ้ำก่อน ๓ เดือน
- Sr-89 chloride 4 mCi ไม่รักษาซ้ำก่อน ๓ เดือน
- Re-186 HEDP 37 mCi ไม่รักษาซ้ำก่อน ๒ เดือน
- Re-188 HEDP 67-89 mCi ยังไม่มีการกำหนดเวลารักษาซ้ำ
- Sm-153 EDTMP 1 mCi/กก. ของน้ำหนัก

ตัวผู้ป่วย ไม่รักษาซ้ำก่อน ๒ เดือน

- Sn-117m DTPA 0.05-0.27 mCi/กก. ของน้ำหนักตัวผู้ป่วย ไม่รักษาซ้ำก่อน ๒ เดือน

มีรายงานว่าแพทย์บางรายคำนวณความแรงรังสีตาม lean body mass และมีการลดความแรงรังสีในผู้ป่วยไตพิการ (azotemia) หรือเพิ่มความแรงรังสีเล็กน้อยในรายที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาก แต่ก็ไม่มีการกำหนดเป็นแนวทางที่ชัดเจน^๗ มีรายงานการใช้สารเภสัชรังสีความแรงรังสีสูงร่วมกับการรักษาด้วย stem cell แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าสามารถลดอาการปวดกระดูกได้มากกว่า^๘

กลไกการทำงานของสารเภสัชรังสี

ภายหลังฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สารเภสัชรังสีจะถูกจับเข้าสู่กระดูกอย่างรวดเร็ว^{๑๓-๑๕} โดยยังไม่ทราบถึงกลไกที่แน่นอนในการออกฤทธิ์ของสารเภสัชรังสี สารเภสัชรังสีที่ไม่ถูกจับไว้ในกระดูกจะถูกขับออกทางไต

ผลแทรกซ้อน

- มีอาการปวดกระดูกเพิ่มขึ้น (flare phenomenon) พบได้ประมาณร้อยละ ๑๐ ของผู้ป่วย ส่วนใหญ่มักเกิดใน ๗๒ ชั่วโมงแรก พบไม่บ่อยที่อาจเกิดถึง ๒๑ วัน หลังฉีด มักเป็นชั่วคราวและหายได้เอง อาการปวดตอบสนองต่อยาแก้ปวด และอาการอาจคงอยู่ประมาณ ๒-๕ วัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองดีต่อการรักษา^{๗, ๑๖}
- ในรายที่มีการแพร่กระจายมาที่กระดูกสันหลังส่วนคอ มีความเสี่ยงที่อาจเกิดการกดไขสันหลัง อาจให้การรักษารักษาป้องกันด้วยสเตียรอยด์^{๑๗}
- มักพบมีจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดลดลงประมาณร้อยละ ๓๐-๗๐ ของระดับก่อนฉีดสารเภสัชรังสี^{๑๘} จากการรุดการทำงานของไขกระดูก มักพบระดับต่ำสุด (nadir) ที่ ๓-๕ สัปดาห์ (Sm-153 และ Re-186) และ ๑๒-๑๖ สัปดาห์ (Sr-89) ซึ่งถ้าปริมาณเม็ดเลือดขาวลดต่ำ อาจทำให้เกิดการอักเสบติดเชื้อ ถ้าปริมาณเกร็ดเลือดลดต่ำ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการเลือดออก ซึ่งอาจรักษาได้โดยการให้เกร็ดเลือด (platelet transfusion) ปัจจุบันที่มีผลต่อการรุดการทำงานของไขกระดูกประกอบ

ตารางที่ ๒. ประสิทธิภาพการบรรเทาอาการปวดจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก^๖

สารเภสัชรังสี	การบรรเทาปวดโดยรวม (%)	การบรรเทาปวดอย่างสมบูรณ์ (%)	เวลาที่เริ่มบรรเทาปวด	ช่วงเวลาที่บรรเทาปวด
P-32 phosphate	๕๐-๘๗	๒๐	๕-๑๔ วัน	๒-๔ เดือน
Sr-89 chloride	๔๕-๙๐	๑๐-๒๒	๒-๔ สัปดาห์	๓-๖ เดือน
Re-186 HEDP	๕๐-๙๒	๒๐	๒-๗ วัน	๒-๔ เดือน
Re-188 HEDP	๖๔-๗๗	๒๒-๒๖	๒-๗ วัน	๒-๖ เดือน
Sm-153 EDTMP	๖๕-๘๐	ไม่มีข้อมูล	๒-๗ วัน	๒-๔ เดือน
Sn-117m DTPA	๖๐-๘๓	๓๐	๒-๔ สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล

ด้วย การมีมะเร็งแพร่กระจายเข้าสู่ไขกระดูก การรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาด้วยสารเภสัชรังสี และการฉายรังสี ซึ่งถ้ามีร่วมกันตั้งแต่สองปัจจัยขึ้นไปจะเพิ่มโอกาสของการกดไขกระดูก^๗ โดยทั่วไปการกดไขกระดูกจะหายอย่างสมบูรณ์หรือหายเป็นบางส่วนภายใน ๓ เดือน และการหายจะเร็วหรือช้าจะขึ้นกับความแรงรังสีที่ได้รับ และสภาพความแข็งแรงของไขกระดูกก่อนการรักษา

การประเมินผลการรักษา

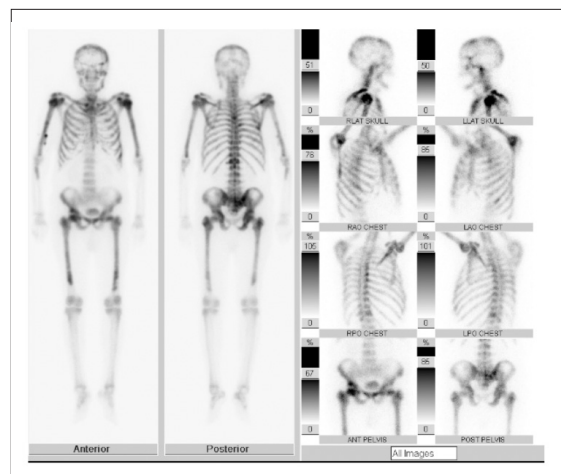
โดยการสอบถามเพื่อประเมินอาการปวดแบบ visual analogue scale จาก ๐-๑๐ ประเมินคุณภาพชีวิตหรือประเมินปริมาณยาแก้ปวดที่ใช้^๘

ประสิทธิภาพการรักษา

คุณสมบัติที่ต่างกันของสารเภสัชรังสี ได้แก่ ค่าครึ่งชีวิตทางฟิสิกส์ ค่าพลังงานของรังสีแกมมาและอนุภาคเบตา จะมีผลทั้งต่อประสิทธิภาพการรักษาและความเป็นพิษ แม้ว่าไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนของประสิทธิภาพการรักษาระหว่าง Sr-89 chloride, Sm-153 EDTMP และ Re-186 HEDP แต่ก็มีผลแตกต่างของเวลาที่เริ่มตอบสนอง ช่วงระยะเวลาของการบรรเทาปวด และความเป็นพิษ

จากตารางที่ ๒ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารเภสัชรังสีโดยรวมอยู่ในช่วงร้อยละ ๔๕-๙๒^{๖,๑๖-๑๙} โดยอาจตอบสนองบางส่วน (ลดปริมาณยาแก้ปวดที่ใช้) หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (สามารถหยุดใช้ยาแก้ปวด) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ ๑๐-๓๐ ของผู้ป่วย

กลุ่มที่ตอบสนอง ระยะเวลาที่เริ่มมีการบรรเทาปวดด้วยสารเภสัชรังสีที่มีครึ่งชีวิตยาว (กลุ่มของ P-32, Sr-89 และ Sn-117m) จะพบได้ที ๑-๔ สัปดาห์ ซึ่งเกิดช้ากว่ากลุ่ม Re-186, Re-188 และ Sm-153 ที่พบว่าเริ่มตอบสนองที่ ๒-๗ วันหลังรักษา อันเป็นระยะเวลาที่ใกล้เคียงกับการรักษาโดยการฉายรังสี^{๔,๖,๑๐,๑๘} ระยะเวลาของการบรรเทาปวดอาจมีความแตกต่างกันบ้าง แต่โดยเฉลี่ยจะอยู่ในช่วง ๒-๖ เดือน^๖ พยาธิสภาพของการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่กระดูกในผู้ป่วยบางรายมีการลดลงทั้งขนาดและจำนวนภายหลังรักษา (รูปที่ ๓)



รูปที่ ๓. การตรวจติดตามผลด้วยการตรวจกระดูก (Tc-99m MDP) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก (รายเดียวกับในรูปที่ ๑) ที่ ๓ เดือนหลังการรักษาด้วย Sm-153 EDTMP พบว่าอาการปวดลดลง รวมทั้งมีความผิดปกติของการจับสารเภสัชรังสีในกระดูกที่มีพยาธิสภาพลดลงด้วย

มีรายงานว่าในรายที่ตอบสนองต่อการรักษาสามารถทำการรักษาซ้ำได้อย่างปลอดภัยหากมีอาการปวดอีก^๓ สำหรับของ SNM แนะนำให้รักษาซ้ำหลัง ๑๒ สัปดาห์ ถ้าผล CBC ยังคงอยู่ในเกณฑ์^๔ ส่วนทางยุโรปแนะนำให้รักษาซ้ำที่ ๘ สัปดาห์หลังการรักษาด้วย Sm-153 EDTMP ควรรอ ๖-๘ สัปดาห์สำหรับ Re-186 HEDP และรอ ๑๒ สัปดาห์สำหรับ Sr-89 chloride ๑๙-๒๐ พบอัตราตอบสนองต่อการรักษาครั้งที่สองได้ประมาณร้อยละ ๕๐ มีรายงานว่าผู้ป่วยยังตอบสนองต่อการรักษาได้ถึง ๗ ครั้ง แต่ความเสี่ยงของการเกิดพิษก็จะเพิ่มขึ้นในแต่ละครั้งที่ได้รับการรักษา^๕ อาจพบการตอบสนองได้แม้ว่าไม่พบการตอบสนองหลังการรักษาครั้งแรก^{๕,๖}

แม้ว่ายังไม่สามารถสรุปผลได้ในขณะนี้ แต่พบแนวโน้มว่าการรักษาด้วยสารเภสัชรังสีอาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยเฉพาะถ้าใช้ตั้งแต่ในระยะแรก ๆ ที่มีการแพร่กระจายของโรค หรือใช้ร่วมกับเคมีบำบัด หรือการฉายรังสี^{๒,๑๒-๒๕}

ข้อควรระวัง

แนะนำผู้ป่วยและญาติ เรื่องการป้องกันไม่ให้ญาติและบุคคลข้างเคียงได้รับรังสีโดยไม่จำเป็น

หลังการรักษาควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์อย่างน้อย ๖ เดือน^๓

ควรมีภาวะ hydration ที่ดีทั้งก่อนและหลังการรักษา ในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกควรให้ผู้ป่วยอยู่ในแผนกเวชศาสตร์นิวเคลียร์ในช่วง ๔-๖ ชั่วโมงแรกหลังฉีดสารเภสัชรังสี

ในช่วง ๒-๓ วันแรกหลังฉีดสารเภสัชรังสี ต้องระวังเรื่องการขับสารเภสัชรังสีออกทางปัสสาวะ โดยเฉพาะถ้าใช้ Sr-89 chloride สำหรับ Sm-153 EDTMP จะถูกขับออกทางปัสสาวะเกือบสมบูรณ์ในช่วง ๘-๑๒ ชั่วโมงแรก ส่วน Re-186 HEDP จะถูกขับออกส่วนใหญ่ใน ๒๔ ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องกลั้นปัสสาวะไม่ได้ (incontinent) ควรใส่สายสวนปัสสาวะก่อนฉีดสารเภสัชรังสี และสวนไว้นาน ๔ วันสำหรับ Sr-89 chloride ส่วนนาน ๒-๓ วันสำหรับ Re-186 HEDP และสวนนาน ๒๔ ชั่วโมงสำหรับ Sm-153 EDTMP^๖

การลดการทำงานของไขกระดูกเป็นผลแทรกซ้อนที่สำคัญ ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง จึงควรมีการตรวจ CBC จนถึง ๖ สัปดาห์หลังได้รับการรักษาด้วย Sm-153 EDTMP และ Re-186 HEDP และควรตรวจ CBC นาน ๑๒-๑๖ สัปดาห์ในรายที่ได้รับการรักษาด้วย Sr-89 chloride^๖

ไม่ควรให้การรักษาด้วยสารเภสัชรังสีในรายที่พบมีการทำลายกระดูกส่วน cortex ของกระดูกกระบังค้มากกว่าร้อยละ ๕๐ หรือในรายที่ปวดจากการมี pathological fracture

ปริมาณรังสีจากการรักษา^๓

Radiation dosimetry: P-32 ความแรงรังสีที่ใช้รักษา 5-10 mCi ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือกิน 10-12 mCi

Organ	mGy/MBq	Rad/mCi
Bone surface	10	37
Red bone marrow	7.6	28
Lower bowel wall	0.001	0.003
Bladder wall	0.001	0.003
Testes	0.001	0.003
Ovaries	0.001	0.003
Uterine wall	0.001	0.003
Kidneys	0.001	0.003

Radiation dosimetry: Sr-89 chloride ความแรงรังสีที่ใช้รักษา 40-60 μCi ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Organ	mGy/MBq	Rad/mCi
Bone surface	17	63
Red bone marrow	11.0	41
Lower bowel wall	4.7	17
Bladder wall	1.3	4.8
Testes	0.80	3.0
Ovaries	0.80	3.0
Uterine wall	0.80	3.0
Kidneys	0.80	3.0

Radiation dosimetry: Sm-153 EDTMP ความแรงรังสีที่ใช้รักษา 1 mCi/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Organ	mGy/MBq	Rad/mCi
Bone surface	6.8	25
Red bone marrow	1.5	5.6
Lower bowel wall	0.010	0.037
Bladder wall	1.0	3.7
Testes	0.0050	0.019
Ovaries	0.0090	0.033
Kidneys	0.020	0.074

Radiation dosimetry: Re-186 HEDP ความแรงรังสีที่ใช้รักษา 37mCi ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Organ	mGy/MBq	Rad/mCi
Bone surface	1.4	5.19
Red bone marrow	1.3	4.95
Lower bowel wall	0.57	2.12
Bladder wall	0.54	1.98
Testes	0.008	0.03
Ovaries	0.019	0.07
Kidneys	1.5	5.6

บทสรุป

แม้ว่าการรักษานี้จะเป็นเพียงการรักษาแบบบรรเทาอาการ แต่อาจช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ช่วยลดความเจ็บปวด และสามารถให้การรักษาแบบ

ผู้ป่วยนอก ทำให้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ช่วยประหยัดทั้งเวลาและค่าใช้จ่าย รวมทั้งเป็นการเพิ่มทางเลือกให้แก่แพทย์ที่จะเลือกการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

การรักษาด้วยสารเภสัชรังสีเป็นการรักษาแบบบรรเทาอาการ แม้ว่าอาจจะมีผลทำลายเซลล์มะเร็งบางส่วนก็ตาม สามารถบรรเทาอาการปวดได้ประมาณร้อยละ ๒๕-๔๐ มีโอกาสพบการบรรเทาอาการปวดที่หายอย่างสมบูรณ์ แต่พบได้น้อย

ผลแทรกซ้อนที่สำคัญมี ๒ อย่างคือ

- มีโอกาสมีอาการปวดกระดูกเพิ่มขึ้น (flare phenomenon) พบได้ประมาณร้อยละ ๑๐ ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดใน ๗๒ ชั่วโมงหลังฉีด อาการปวดอาจคงอยู่ประมาณ ๒-๕ วัน รักษาด้วยการกินยาแก้ปวด และอาการจะหายไปเอง

- โอกาสของการมีจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งอาจลดลงร้อยละ ๓๐-๗๐ ของระดับก่อนการรักษา ดังนั้นแพทย์อาจต้องนัดมาตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด เพราะถ้าปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจทำให้เกิดการอักเสบติดเชื้อ ส่วนถ้าปริมาณเกร็ดเลือดต่ำ อาจทำให้มีเลือดออกผิดปกติ

- อาการปวดอาจไม่ลดลงในช่วงสัปดาห์แรก ส่วนใหญ่มักเกิดในสัปดาห์ที่สอง หรือบางทีอาจเกิดนานถึง ๒๕ วันหลังฉีด

- สามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติ ควรดื่มน้ำให้มากเพื่อช่วยเจือจางปริมาณรังสีที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะ ต้องระวังความเปราะเปื้อนโดยเฉพาะในการถ่ายปัสสาวะนานประมาณ ๒ สัปดาห์ เช่นนั่งลงถ่ายปัสสาวะ ชักโครกสองครั้ง เป็นต้น ล้างมือให้สะอาดหลังออกจากห้องน้ำ ถ้าคิดว่ามือเปื้อน ให้ล้างน้ำมาก ๆ โดยไม่ต้องใช้สบู่ขัดถูมือ เสื้อผ้าที่เปื้อนปัสสาวะควรแยกซักต่างหาก

REFERENCES

- Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. Eur J Nucl Med 1993;20:66-74.
- Silberstein EB. Treatment of pain from bone metastases employing unsealed sources. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTH, Gottschalk A, editors. Diagnostic nuclear medicine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 1027-33.

- Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. J Nuclear Medicine 2001;42:895-906.
- Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. J Nucl Med 2005;46:38S-47S.
- Palmedro H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IGH, Reinhardt M, Ezziddin S, et al. Repeated bone targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphate. J Clin Oncol 2003;21:2869-75.
- IAEA. Criteria for palliation of bone metastases – clinical application. Vienna: IAEA; 2007.
- Silberstein EB, Buscombe JR, McEwan A, Taylor AT. Society of Nuclear Medicine Practice guideline for palliative treatment of painful bone metastases. Version 3.0, January 25,2003. Available at http://interactive.snm.org/docs/pg_ch25_0403.pdf Accessed: 20 April 2012.
- Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. Eur J Nucl Med Imaging 2008. Available at http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_treatment.pdf Accessed: 20 April 2012.
- James ND, Bloomfield D, Luscombe C. The changing pattern of management for hormone-refractory, metastatic prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9:221-9.
- Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2005;6:392-400.
- Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. Semin Nucl Med 2001;31:62-8.
- Lam MG, Dahmane A, Stevens WH, van Rijk PP, de Klerk JM, Zonnenberg BA. Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;35:756-64.
- Singh A, Holmes RA, Farhangi M, Volkert WA, Williams A, Stringham LM, et al. Human pharmacokinetics of samarium-153 EDTMP in metastatic cancer. J Nucl Med 1989;30:1814-8.
- ภวณา ภูสุวรรณ, ชวิชัย ชัยวัฒน์รัตน์, พจิ เจษฎาเกษมตริน, นันทา วีระวัฒน์, พิชญภูมิ ภัทรานุชาพร, เขียวลักษณ์ ชาญศิลป์ และคณะ การบรรเทาอาการปวดจากการมีมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูกด้วย 153Sm-EDTMP. การประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีนิวเคลียร์ ครั้งที่ ๖ กรุงเทพฯ ๒-๔ ธันวาคม ๒๕๓๕ หน้า ๔๕๒-๖๐.
- Pusuwan P, Chaiwatanarat T, Chaudakshetrin P, Virawat N, Pattaranutaporn P, Chansilpa Y, et al. Pharmacokinetics of samarium-153-EDTMP in disseminated skeletal metastases. J Med Assoc Thai 1996;79:579-84.
- Podoloff DA, Kasi LP, Kim EE, Fosella F, Bhadkamar VA. Evaluation of Sm-153 EDTMP as a bone imaging agent during a therapeutic trial. J Nucl Med 1991;32(Suppl):918.
- Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene. Eur J Cancer 1991;27:1085-6.
- Taylor AJ Jr. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. J Nucl Med 1994;35:2054.
- Fuster D, Herranz R, Aleover J, Mateos JJ, Martin F, Vidal-Sicart S, et al. Treatment of metastatic bone pain with repeated doses of strontium-89 in patients with prostate neoplasm. Rev Esp Med Nucl 2000; 19:270-4.
- Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, Quick DP, Ell PJ. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. Cancer 2007;109:637-43.

21. Tu SM, Kim J, Pagliaro LC, Vakar-Lopez F, Wong FC, Wen S, et al. Therapy tolerance in selected patients with androgen-independent prostate cancer following strontium-89 combined with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23: 7904-10.
22. Windsor PM. Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10-year experience. *Clin Oncol* 2001;13:219-27.
23. Zyskowski A, Lamb D, Morum P, Hamilton D, Johnson C. Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: does a prostate-specific antigen response predict for improved survival? *Australas Radiol* 2001;45:39-42.
24. Pagliaro LC, Delpassand ES, Williams D, Millikan RE, Tu SM, Logothetis CJ. A phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases. *Cancer* 2003;97:2988-94.
25. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005; 35:152-8.