



กรมการแพทย์  
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES



## แนวทาง

การตรวจคัดกรองวินิจฉัย  
และรักษาโรค

# มะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข  
ISBN 978-616-8322-15-4

(ปรับปรุง ครั้งที่ 3)

# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

พิมพ์ครั้งที่ 3

จำนวนพิมพ์ 500 เล่ม

จำนวนหน้า 156 หน้า

จัดพิมพ์โดย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถานที่ติดต่อ กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237

โทรสาร : 0 2644 9097

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-616-8322-15-4

พิมพ์ที่

บริษัท โพลีกราฟพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

# คำนำ

การจัดทำแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทย การจัดทำแนวทางฯ ฉบับนี้เป็นการทบทวนครั้งที่ 3 ซึ่งได้ทบทวนปรับปรุงให้ทันสมัย เนื่องจากองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทยมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนอย่างรวดเร็ว โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติทำหน้าที่เป็นแกนกลางในการประสานงานและวางแผนการดำเนินการจัดทำแนวทางฯ โดยได้เรียนเชิญประธานจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย และสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ร่วมเป็นคณะทำงาน รวมทั้งได้สรรหาผู้ทรงคุณวุฒิเพื่อทบทวนแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงด้วย ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเป็นงานศิลปะอย่างหนึ่ง ในการใช้แนวทางฯนี้อาจขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษาและสภาพของผู้ป่วยตลอดจนปัจจัยอื่นๆ ด้วย ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงไม่ควรใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใดๆ ในทางกฎหมาย

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ เล่มนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำแนะนำ คำวิจารณ์ต่างๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทยต่อไป

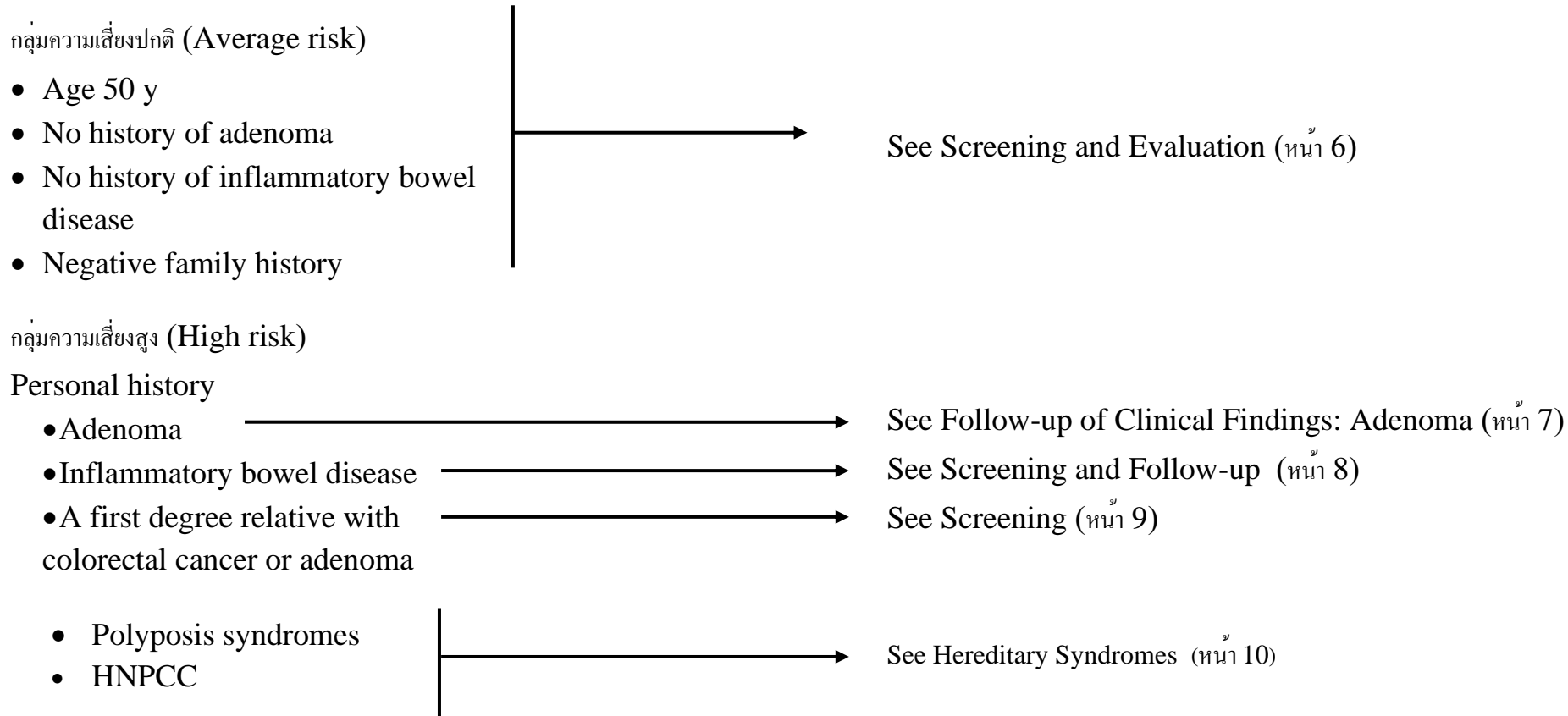
คณะทำงาน  
ธันวาคม 2564

# สารบัญ

	หน้า
◆ Flow chart	1
◆ ลำดับความเชื่อถือของหลักฐานและระดับคำแนะนำ	31
◆ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง (Colorectal cancer หรือ CRC)	32
1. การคัดกรองโรค (Screening)	40
2. แนวทางปฏิบัติในผู้ป่วยที่เกิดอาการเพื่อการวินิจฉัยโรค และการประเมินระยะของโรค	49
3. การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)	51
4. การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer)	70
5. การผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงที่มีภาวะแทรกซ้อน	72
6. การติดตาม และเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังการรักษา	74
7. การรักษาโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ	75
◆ แนวทางปฏิบัติเมื่อตรวจพบว่าพบ CEA สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Colorectal cancer ไปแล้ว	76
◆ แนวทางการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง	77
◆ ภาคผนวก	98
◆ รายนามคณะผู้จัดทำแนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง	152

# Colorectal Cancer Screening

### RISK ASSESSMENT



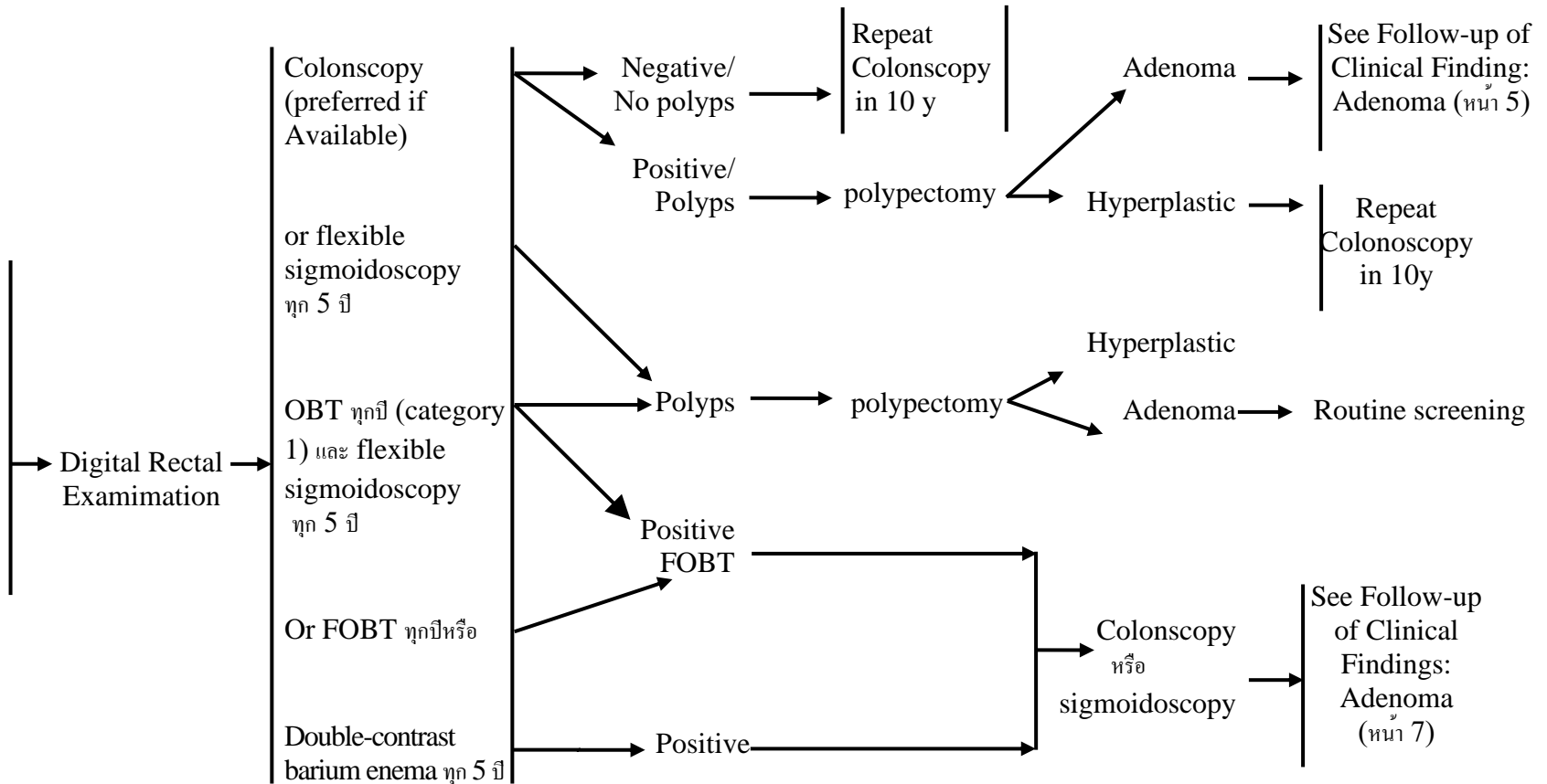
HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

Risk ASSESSMENT

SCREENING MODALITY AND SCHEDULE

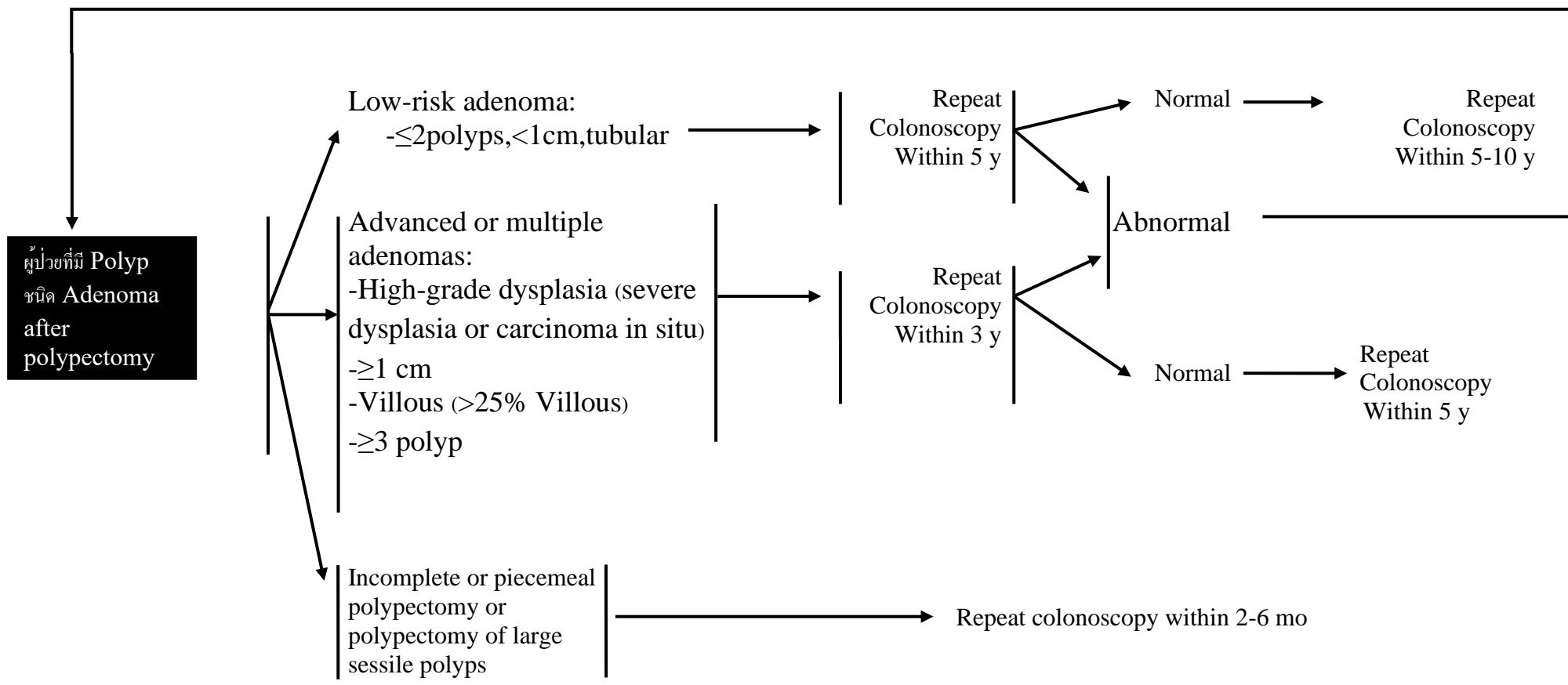
EVALUATION OF POSITIVE SCREENING FINDINGS

Average risk:  
Age  $\geq 50$  y  
No history of Adenoma  
No history of inflammatory bowel disease  
Negative family history



กลุ่มความเสี่ยงสูง (HIGH RISK)

# FOLLOW-UP OF CLINICAL FINDING: ADENOMA



RISK ASSESSMENT

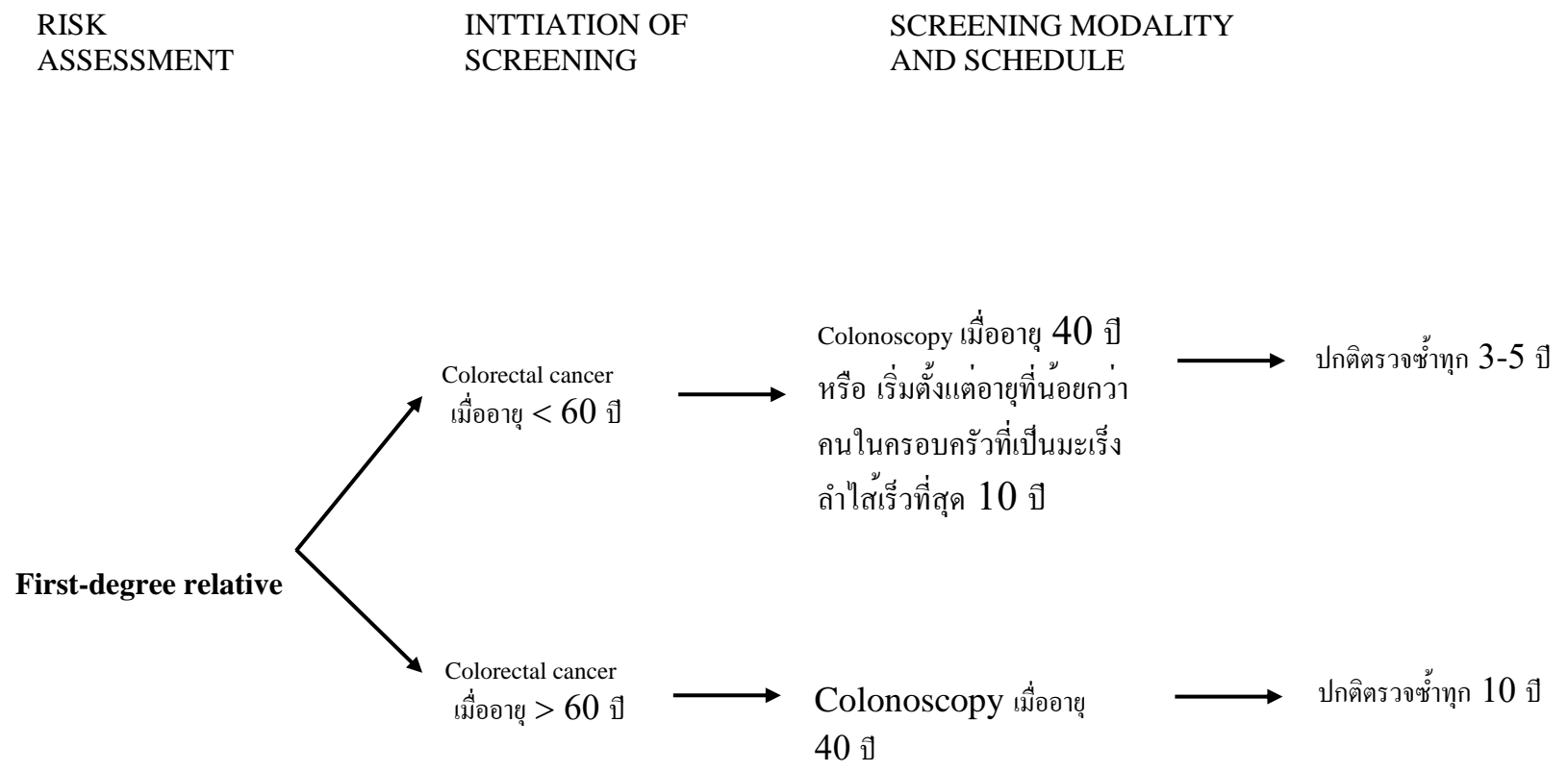
INTTIATION OF SCREENING

SCREENING MODALITY AND SCHEDULE

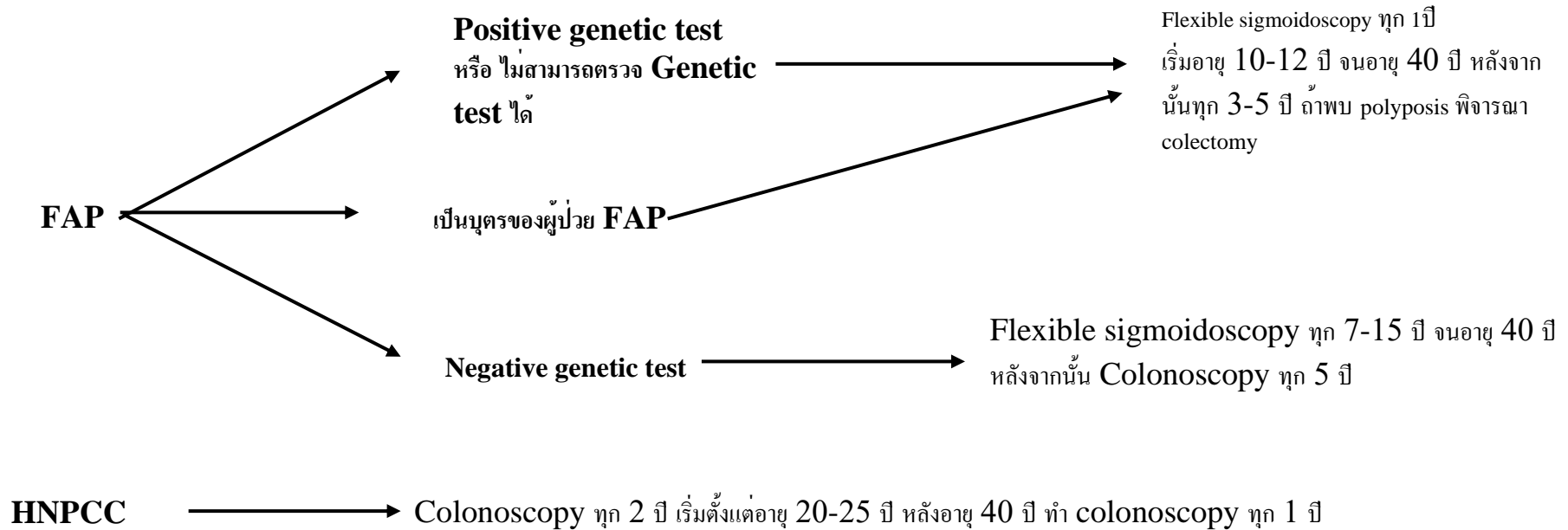
Inflammatory bowel disease  
-Ulecrativecolitis  
-Crohn'disease

8-10 y after  
Onset of  
symptoms

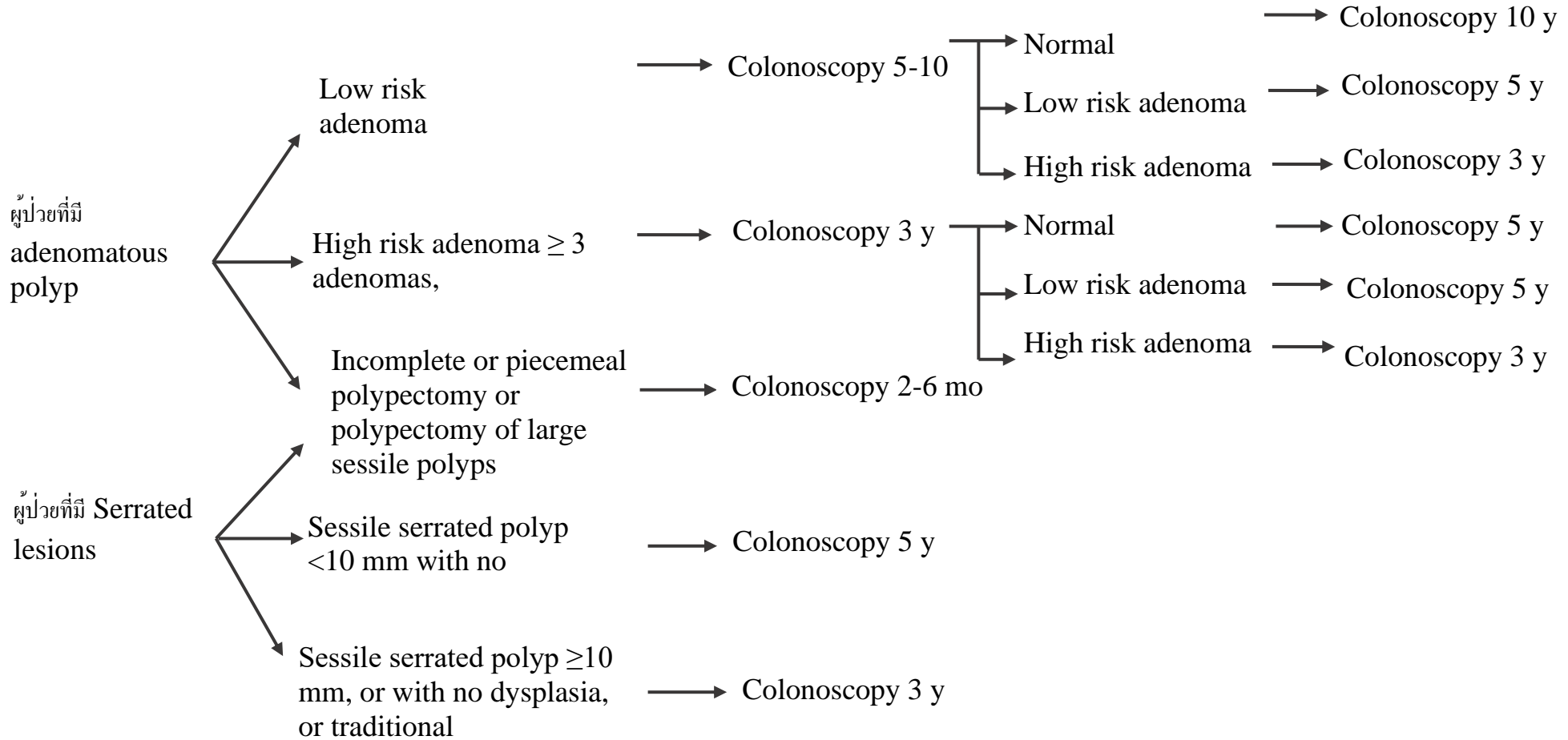
- พิจารณาสุ่มตัดชิ้นเนื้อ 2-4 ชิ้นทุก 10 ชม.ตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่และตัดเพิ่มจากบริเวณที่น่าสงสัย
- เป็น Pancolitis 10 ปี ทำ colonscopy ทุก 3 ปี
- เป็น Pancolitis 10 ปี ทำ colonscopy ทุก 2 ปี
- เป็น Pancolitis 10 ปี ทำ colonscopy ทุก 1 ปี
- ในรายที่เป็น Primary sclera sing cholangitis or thotropic liver transplantation ทำ colonscopy ทุกปี



**High RISK**



### FOLLOW-UP OF CLINICAL FINDINGS: ADENOMA

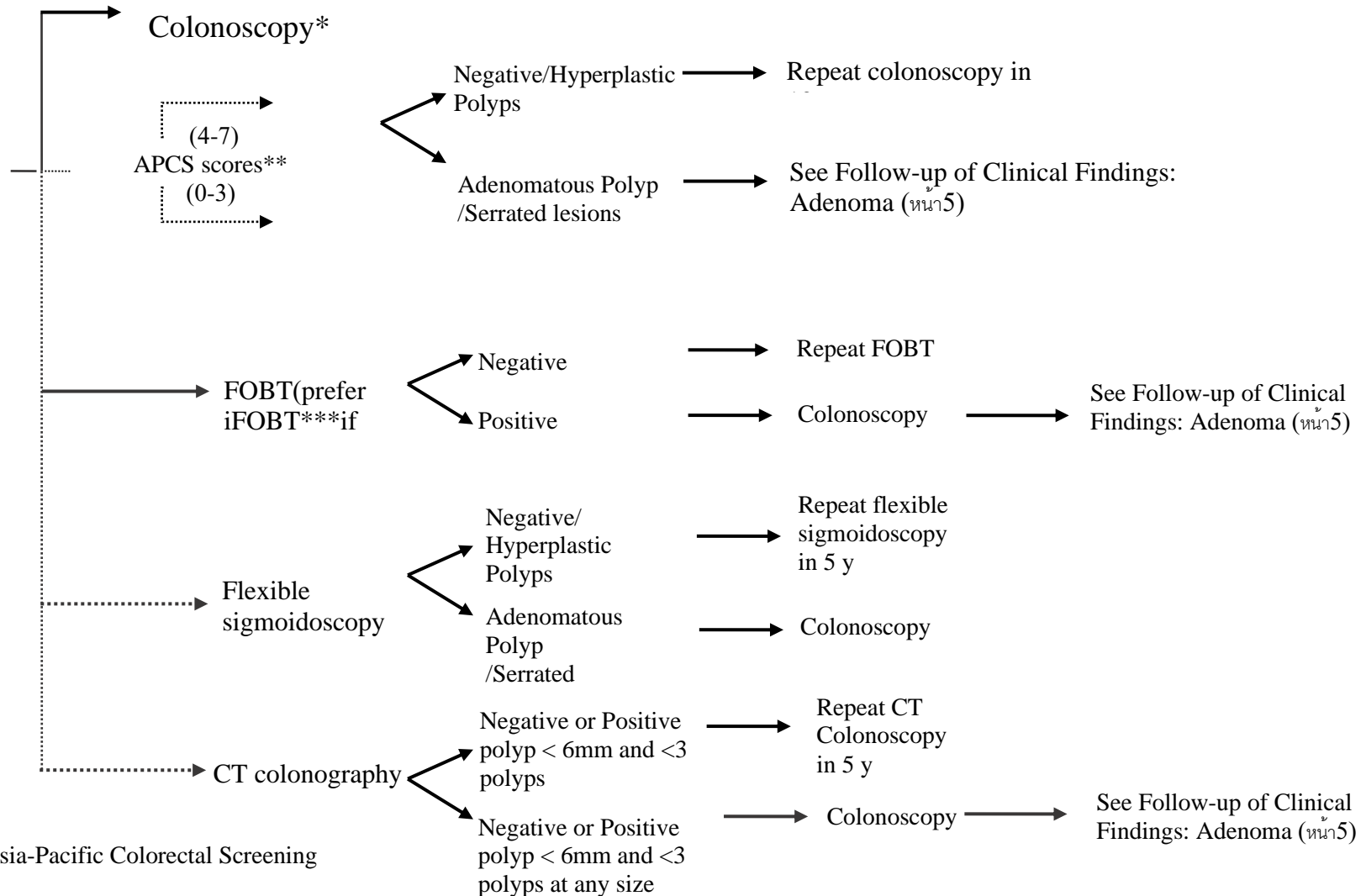


## Risk assessment

- Average risk:
- Age  $\geq$  50 y
  - No history of adenoma
  - No history of inflammatory bowel disease

## Screening Modality and Schedule

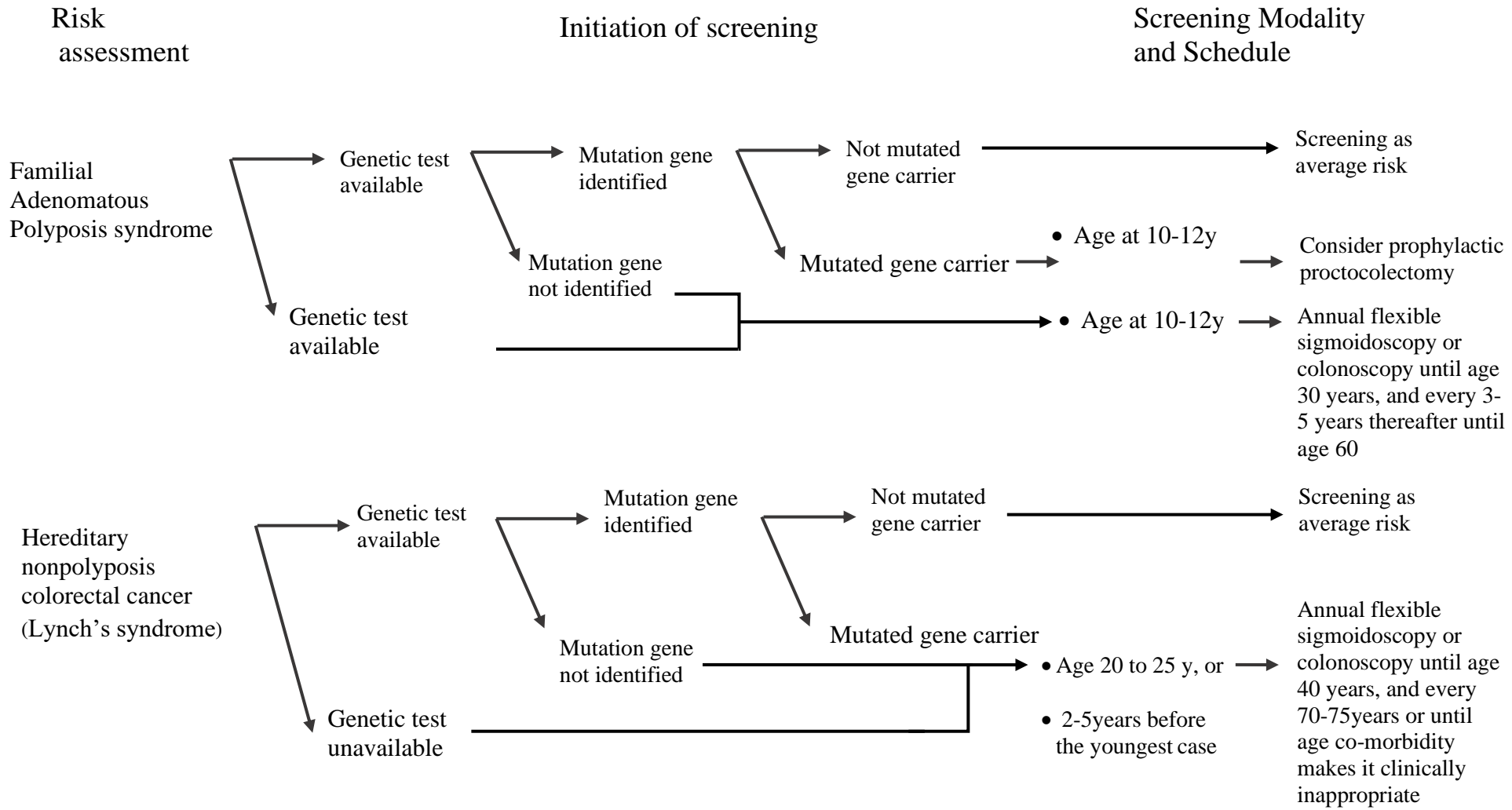
## Evaluation of positive Screening Findings

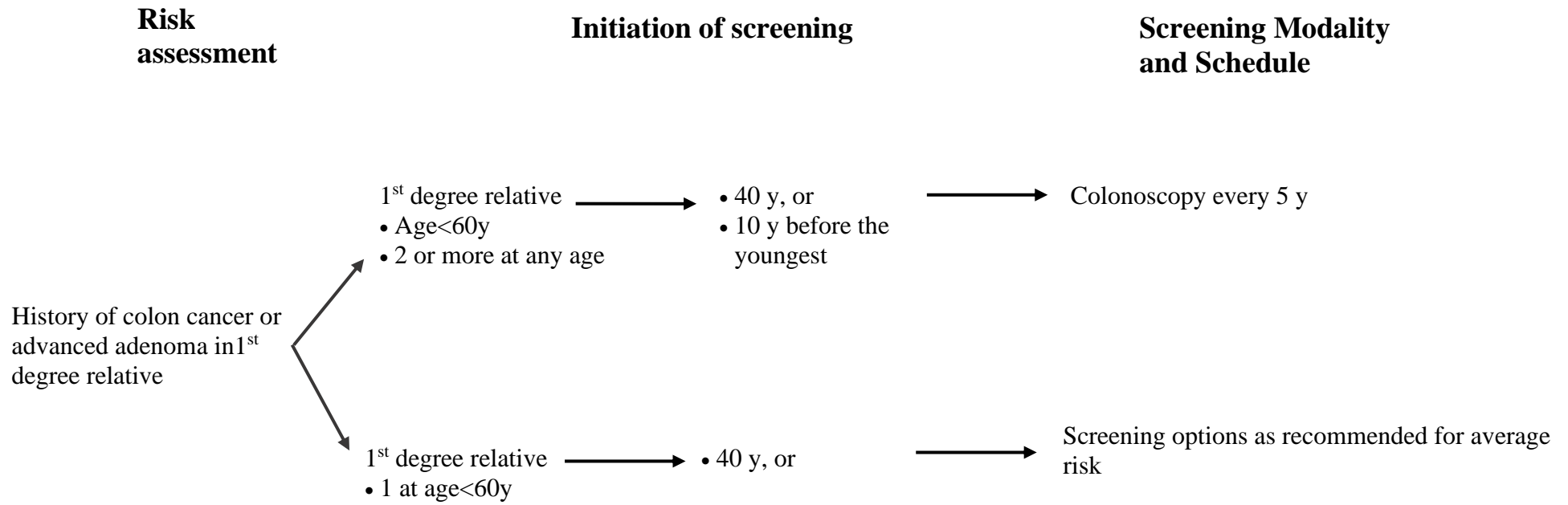


\*Preferred method

\*\*APCS scores = the Asia-Pacific Colorectal Screening score

\*\*\*iFOBT=immunohistochemical fecal occult blood test





**Risk assessment**

**Initiation of screening**

**Screening Modality and Schedule**

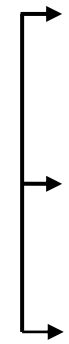
Inflammatory bowel disease  
 • Ulcerative colitis except proctitis  
 • Crohn's disease involves >1/3 of colon



- 8-10y after onset of symptoms
- Following the diagnosis of primary sclerosing cholangitis, irrespective of disease activity, extent, an duration
- Best to perform when the disease is in remission



Colonoscopy  
 • Prefer high definition endoscopy  
 • If chromoendoscopy is available chromoendoscopy is not available random biopsies [quadrantic biopsies every 10 cm] And targeted biopsies of any visible lesion



- High risk → Colonoscopy 1 y
- Moderate risk → Colonoscopy 2-3 y
- Low risk → Colonoscopy 5 y

Risk	
High risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stricture or dysplasia detected within the past 5 years</li> <li>• Primary sclerosing cholangitis</li> <li>• Extensive colitis with severe active inflammation</li> <li>• Family history of CRC in 1st degree relative at &lt; 50 years</li> </ul>
Moderate risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive colitis with mild or moderate active inflammation</li> <li>• Post-inflammatory polyps</li> <li>• Family history of CRC in 1st degree relative at &gt; 50 years</li> </ul>
Low risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not high/moderate risk</li> </ul>

# Colon Cancer

# Colon Cancer

## CLINICAL PRESENTATION

Pedunculated polyp (adenoma [tubular, tubulovillous, or villous]) with invasive cancer

- Pathology review
- Colonoscopy
- Marking of cancerous polyp site (at time of colonoscopy or within 2 wks)

Sessile polyp (adenoma [tubular, tubulovillous, or villous]) with invasive cancer

- Pathology review
- Colonoscopy
- Marking of cancerous polyp site (at time of colonoscopy or within 2 wks)

## FINDINGS

Single specimen, completely removed with favorable histological features and clear margins

Fragmented specimen or margin cannot be assessed or unfavorable histological features

Single specimen, completely removed with favorable histological features and clear margins

Fragmented specimen or margin cannot be assessed or unfavorable histological features

## SURGERY

Observe

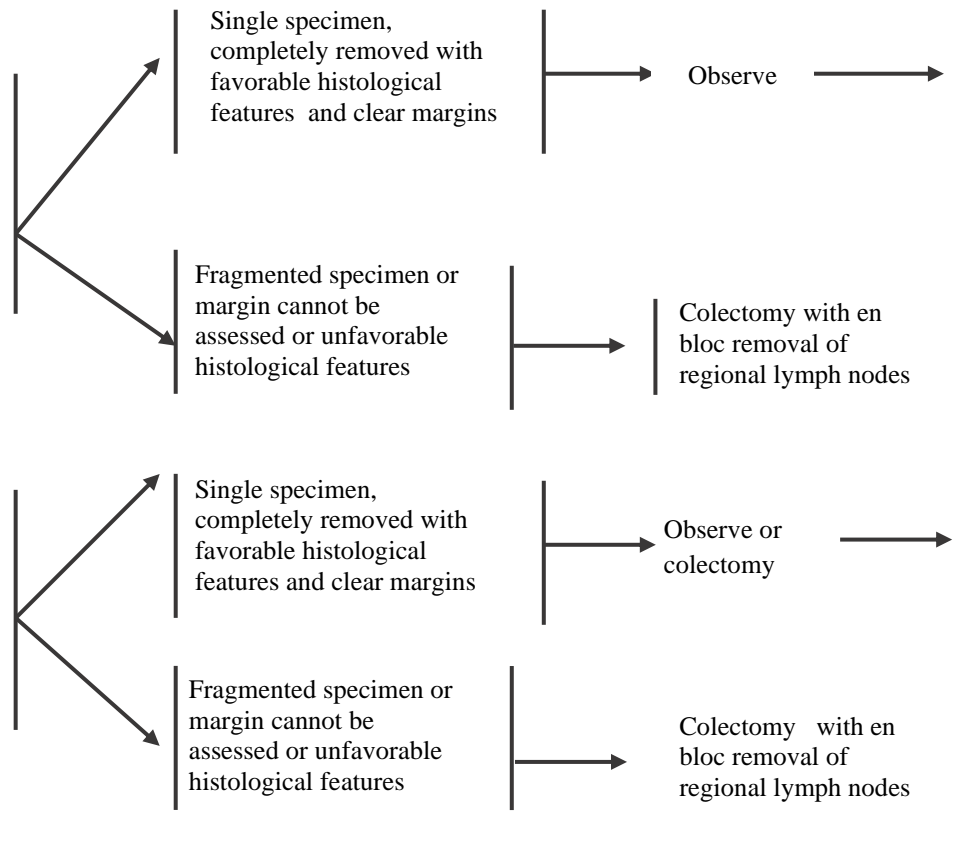
Colectomy with en bloc removal of regional lymph nodes

Observe or colectomy

Colectomy with en bloc removal of regional lymph nodes

See Pathologic Stage, Adjuvant Therapy, and Surveillance (หน้า 14)

See Pathologic Stage, Adjuvant Therapy, and Surveillance (หน้า 14)

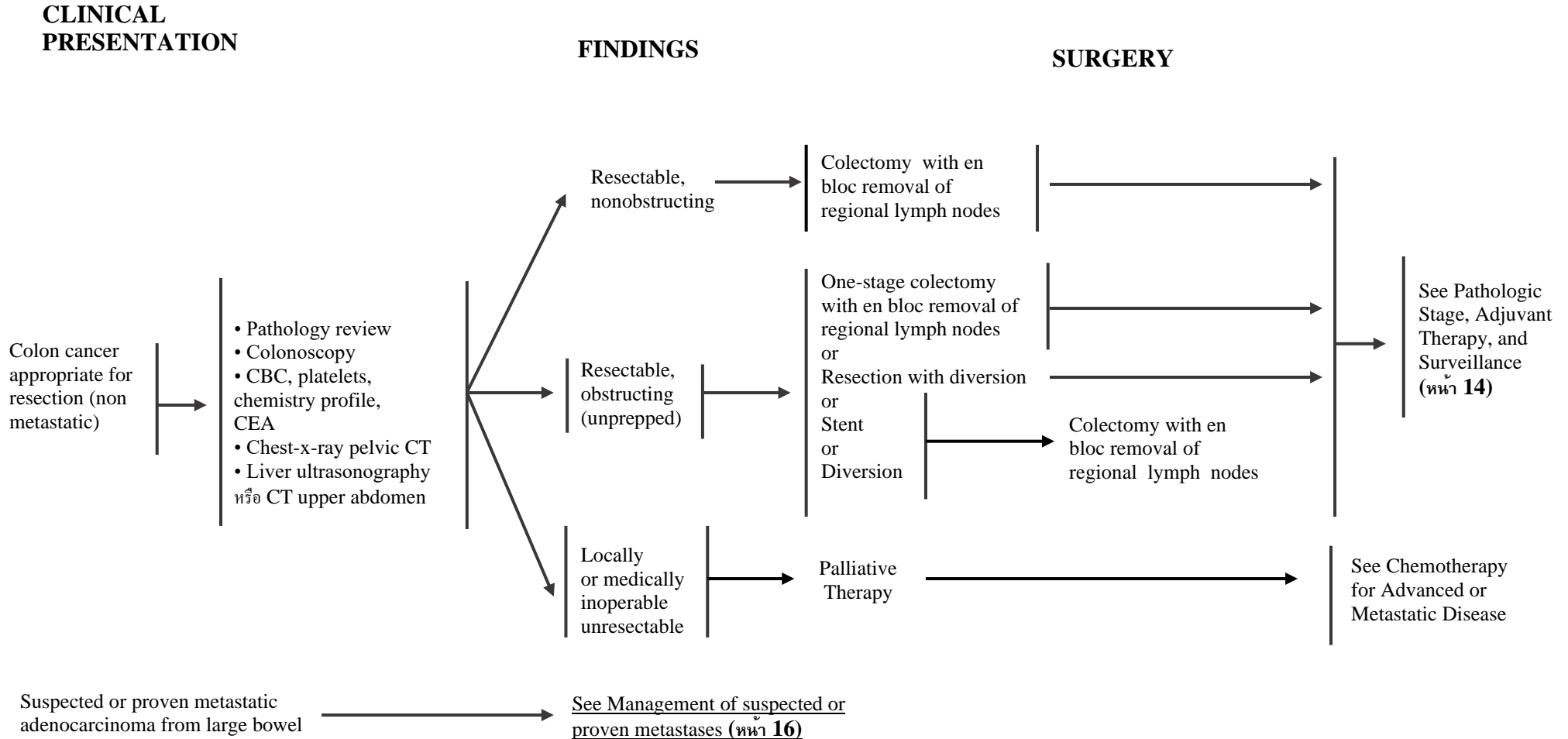


# Colon Cancer

## CLINICAL PRESENTATION

## FINDINGS

## SURGERY



# Colon Cancer

## **PATHOLOGIC STAGE**

Tis; T1, N0, M0;  
T2, N0, M0

## **ADJUVANT THERAPY**

None

T3, N0, M0  
(no high risk features)

T3, N0, M0 at high risk for systemic recurrence\* or T4, N0, M0; or T3 with localized perforation or close, indeterminate or positive margins

capecitabine  
or  
Clinical trial  
or  
Observation

or 5-FU/leucovorin or  
tegafur+uracil/leucovorin

## **SURVEILLANCE**

- History and physical every 3 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
- Chest/abdominal/pelvic CT may be considered annually x 5 y for patients at high risk for recurrence หรือ Chest-x-ray และ ultrasound liver ทุก 1 ปี จนครบ 5 ปี
- Colonoscopy in 1 y:
  - > If advanced adenoma, repeat in 1 y
  - > If no advanced adenoma\*\*, repeat in 3 y, then every 5 y
  - > If no preoperative colonoscopy due to obstructing lesion, colonoscopy in 3-6 mo.

See  
Recurrence  
and Workup  
(หน้า 20)

Node positive disease.  
See หน้า 15

\*: poorly differentiated histology (except in MSI-H tumor), lymphatic/vascular invasion, bowel obstruction, < 12 lymph node examined, perineural invasion

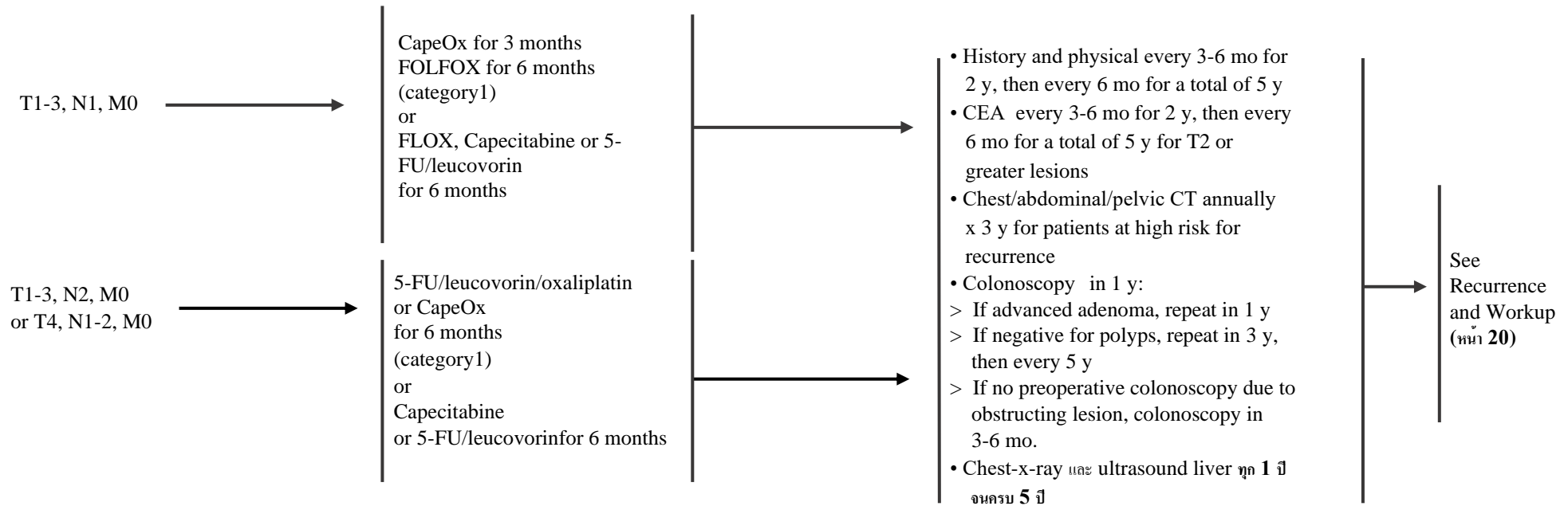
\*\* : Villous adenoma, polyp > 1 cm, or high-grade dysplasia.

# Colon Cancer

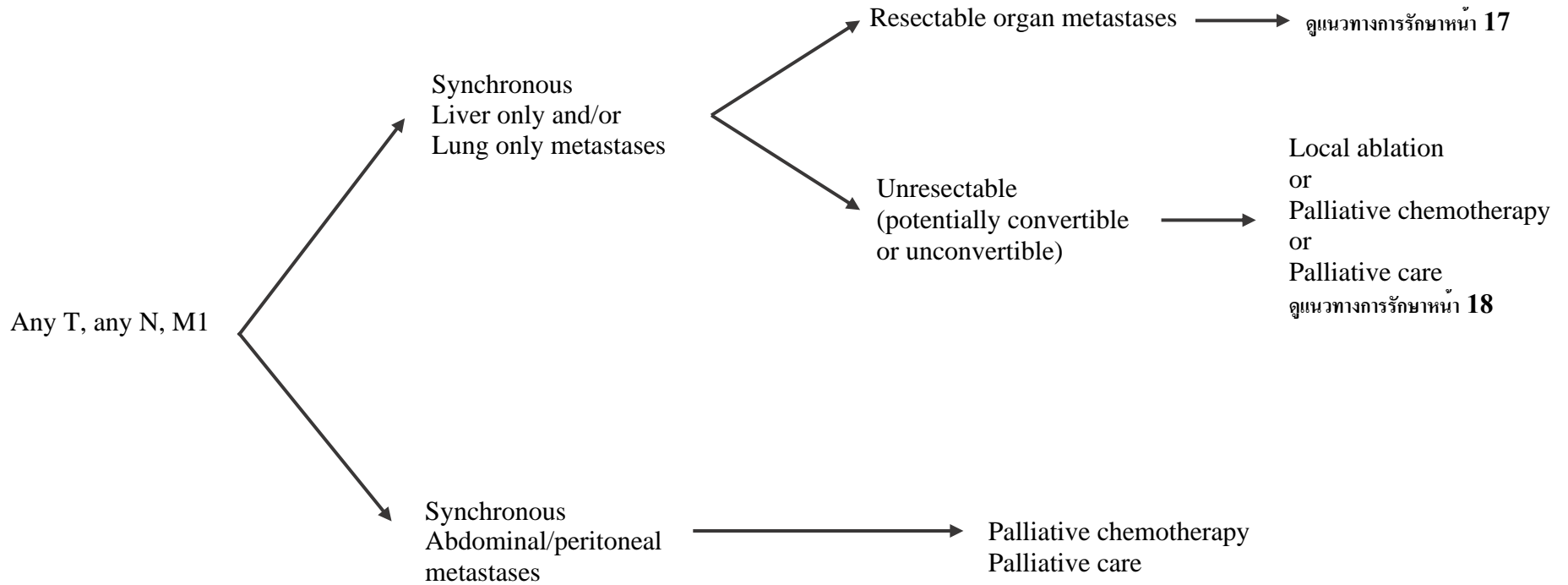
## PATHOLOGIC STAGE

## ADJUVANT THERAPY

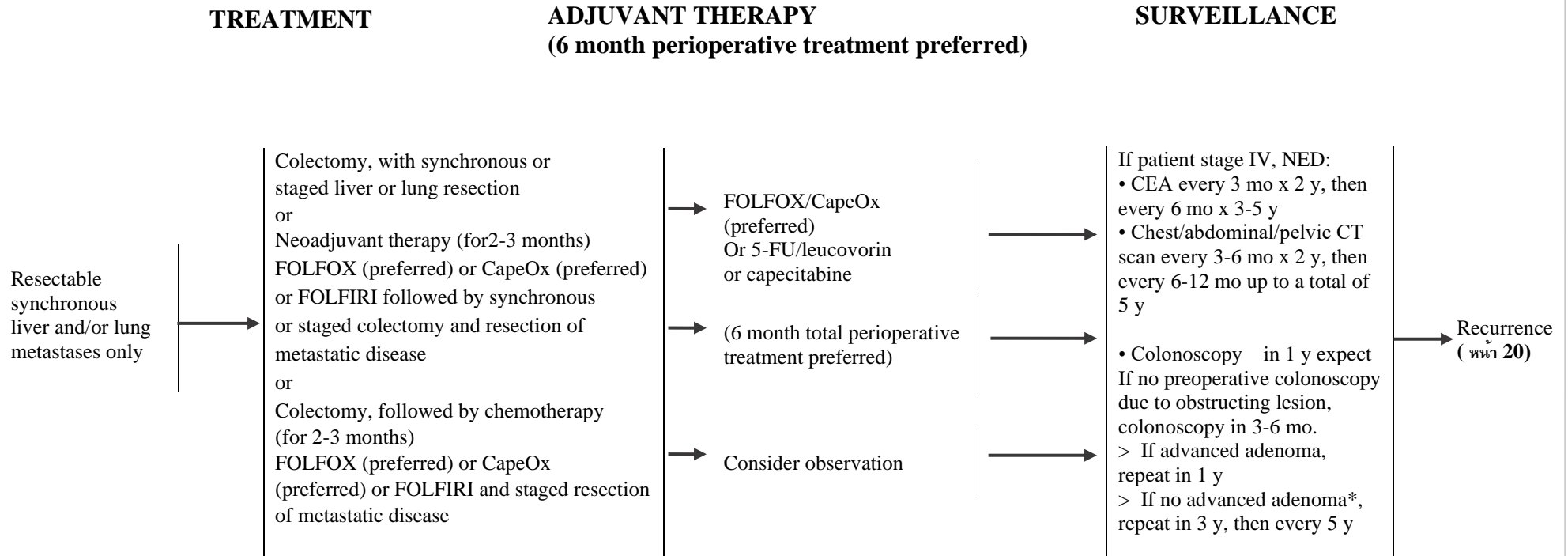
## SURVEILLANCE



# Colon Cancer



# 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 or FOLFOX ± cetuximab or panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT gene and left-sided tumors 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

Remains Unsectable

See Chemotherapy For Advanced or Metastatic Disease

Synchronized or staged resection of colon and metastatic cancer

## ADJUVANT THERAPY (6 month preferred)

Active chemotherapy regimen for advanced disease (category 2B) or Consider observation or shortened course of chemotherapy, if patient received neoadjuvant therapy

## SURVEILLANCE

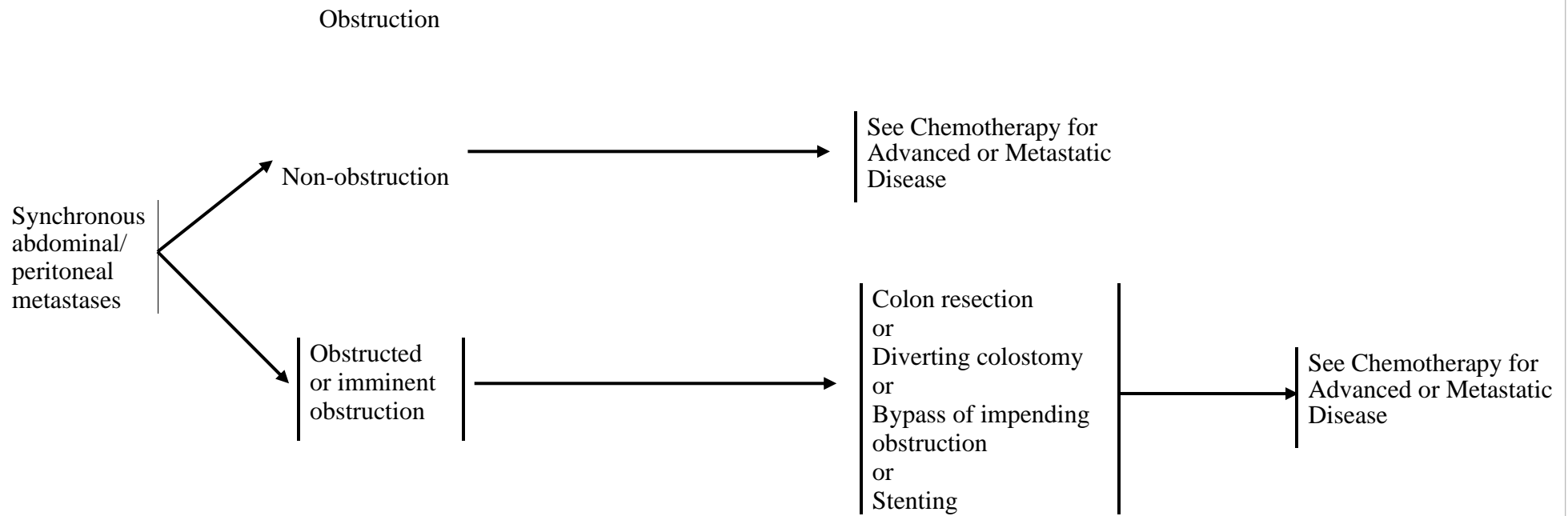
If patient stage IV, NED:

- 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 2y, 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

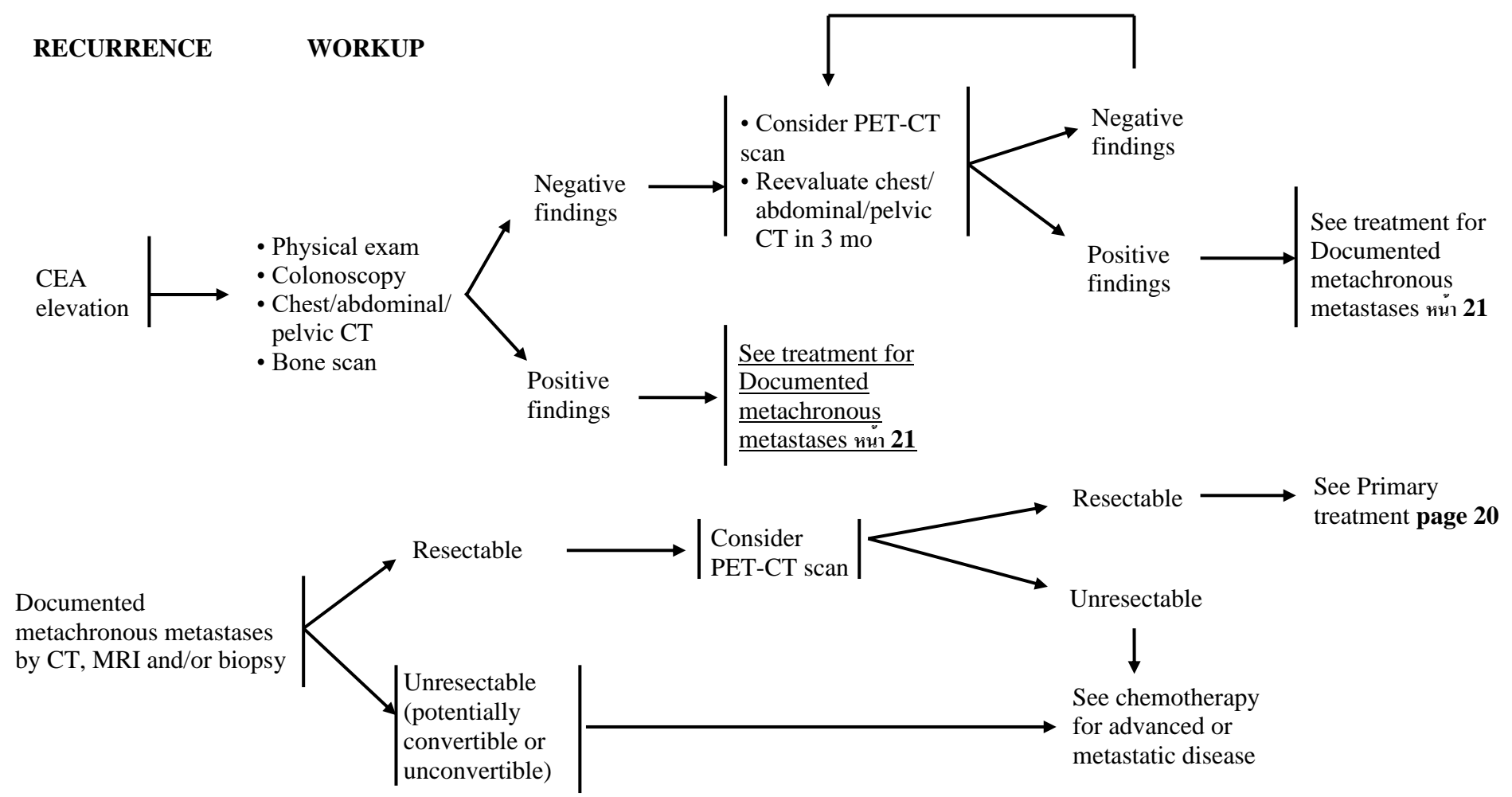
\*: Villous polyp, polyp > 1 cm, or high-grade dysplasia.

# Colon Cancer

## PRIMARY TREATMENT



# Colon Cancer

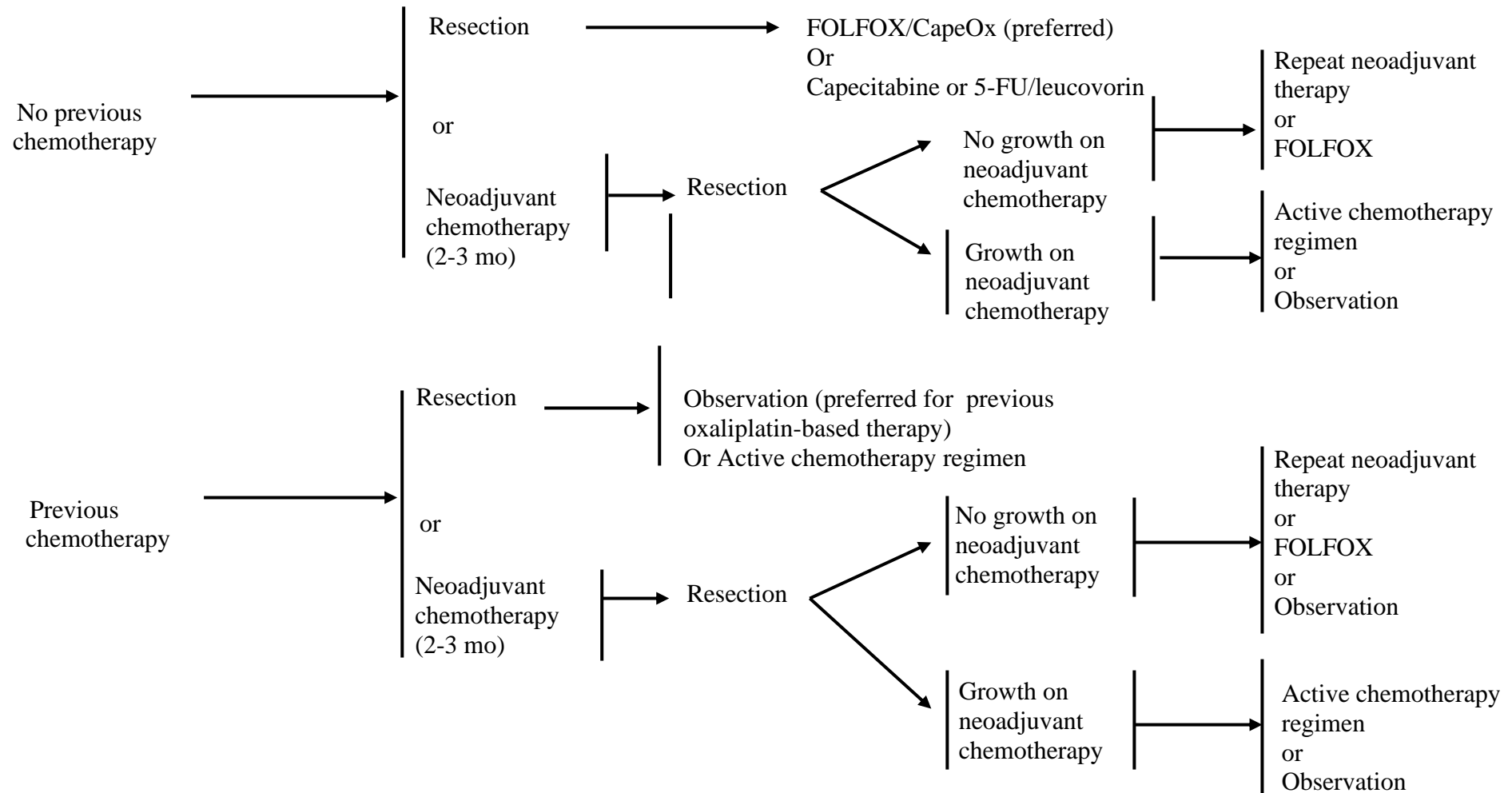


# Colon Cancer

## RESECTABLE METACHRONOUS METASTASES

### PRIMARY TREATMENT

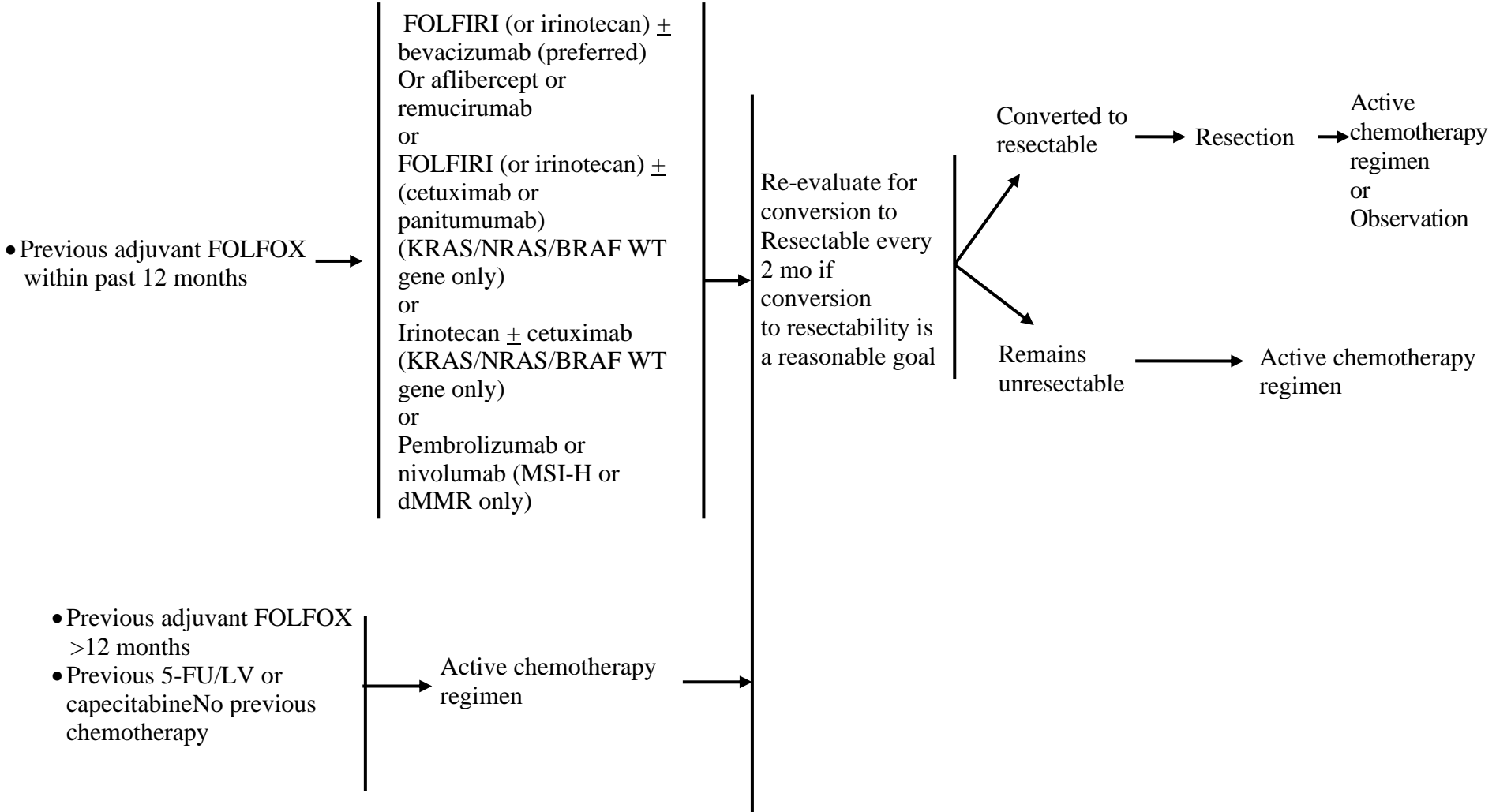
### ADJUVANT TREATMENT



# Colon Cancer

## UNRESECTABLE METACHRONOUS METASTASES

## PRIMARY TREATMENT



# Rectal Cancer

# Rectal Cancer

## CLINICAL PRESENTATION

Rectal cancer appropriate for resection

## WORKUP

- Biopsy
- Pathology review
- Colonoscopy
- Proctoscopy
- Chest/abdominal/pelvic CT
- CEA
- Endorectal ultrasound or Endorectal or pelvic MRI
- Enterostomal therapist as Indicated for preoperative Marking of site, teaching
- Chest-x-ray

## CLINICAL STAGE

T1-2, N0

See Primary Treatment (หน้า 25)

T3, N0  
or  
T any, N1-2

See Primary Treatment (หน้า 26)

T4 and/or locally unresectable

See Primary Treatment (หน้า 27)

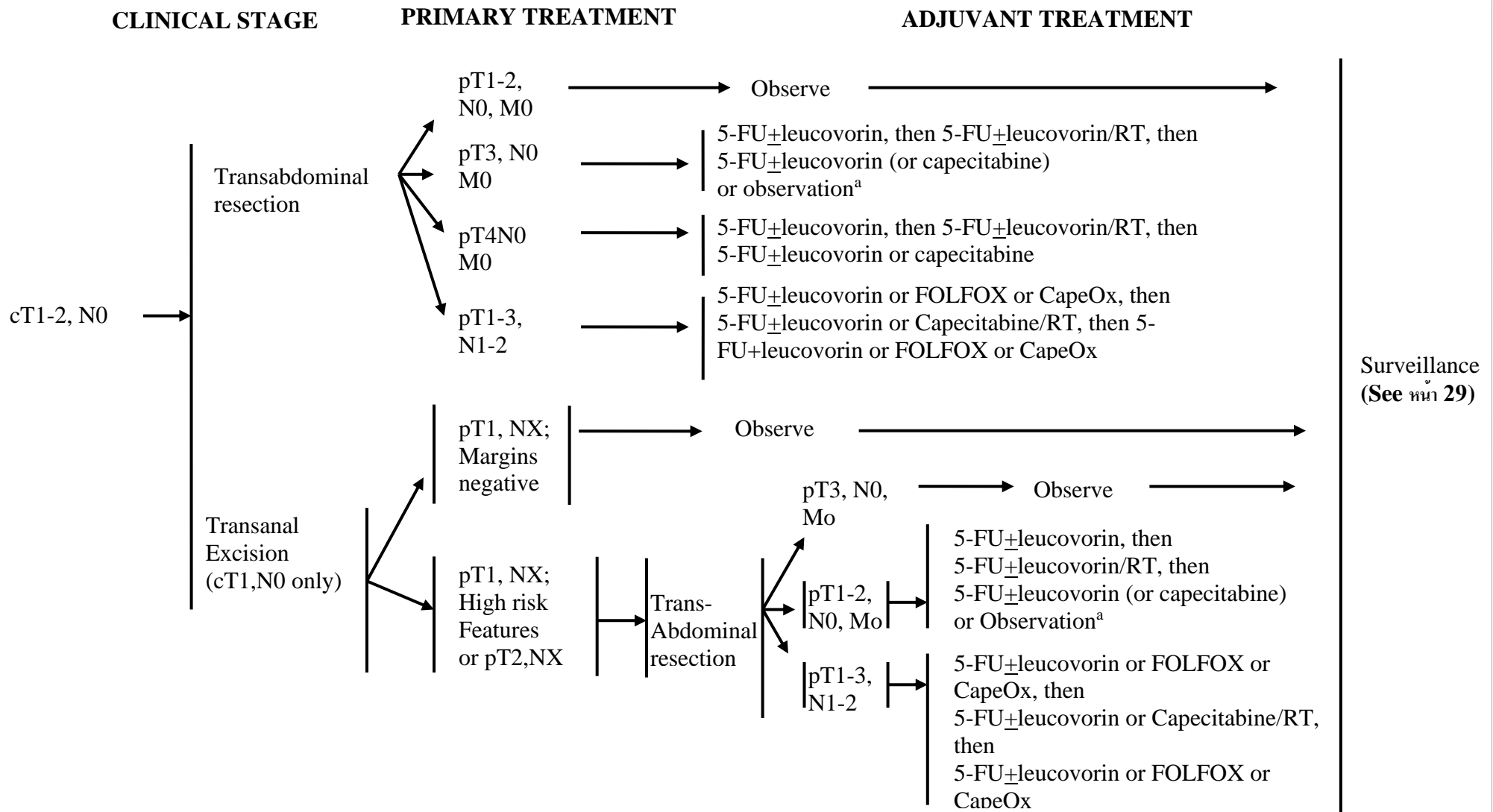
T any, N any, M1  
Respectable metastases

See Primary Treatment (หน้า 28)

T any, N any, M1  
Unrespectable Metastases or Medically inoperable

See Primary Treatment (หน้า 29)

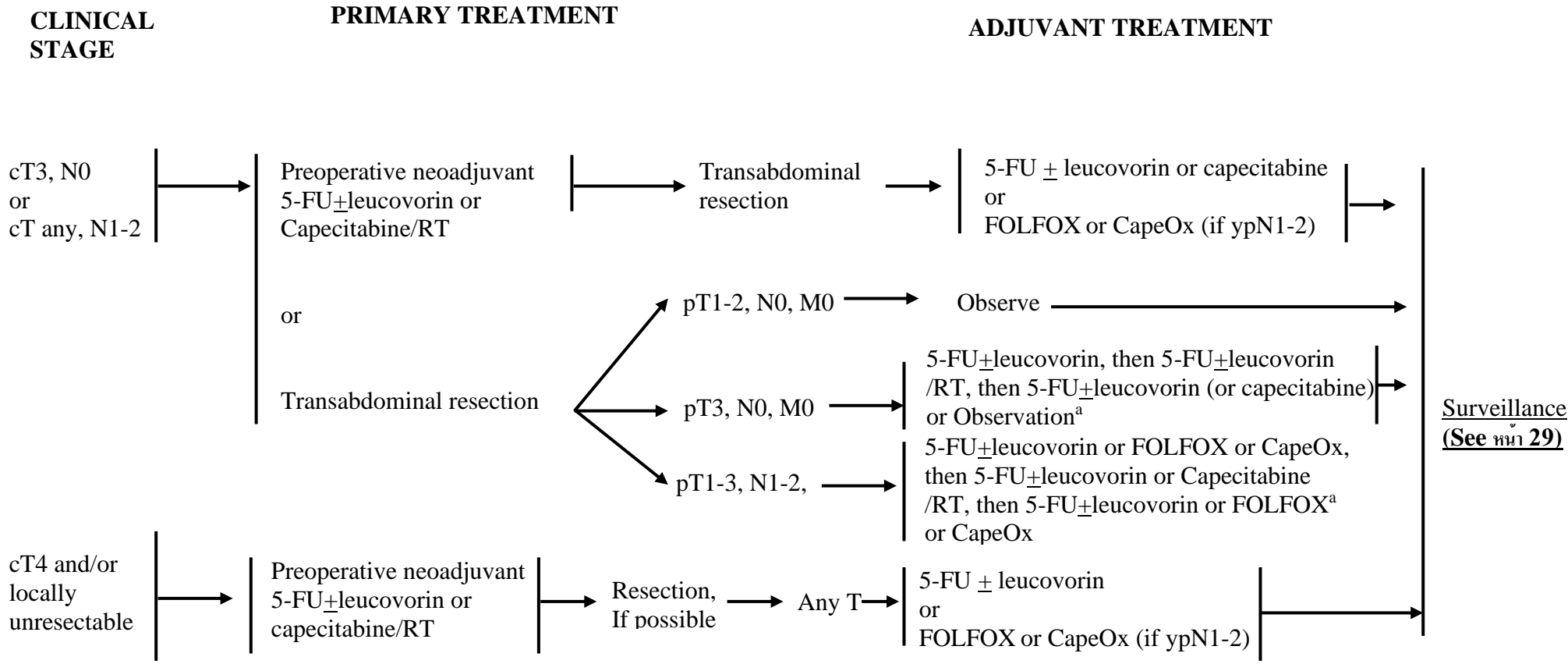
# Rectal Cancer



<sup>a</sup> Observation can be considered if the tumor was well-differentiated or moderately well-differentiated carcinoma invading less than 2 mm into the mesorectum, without lymphovascular invasion and was located in upper rectum.

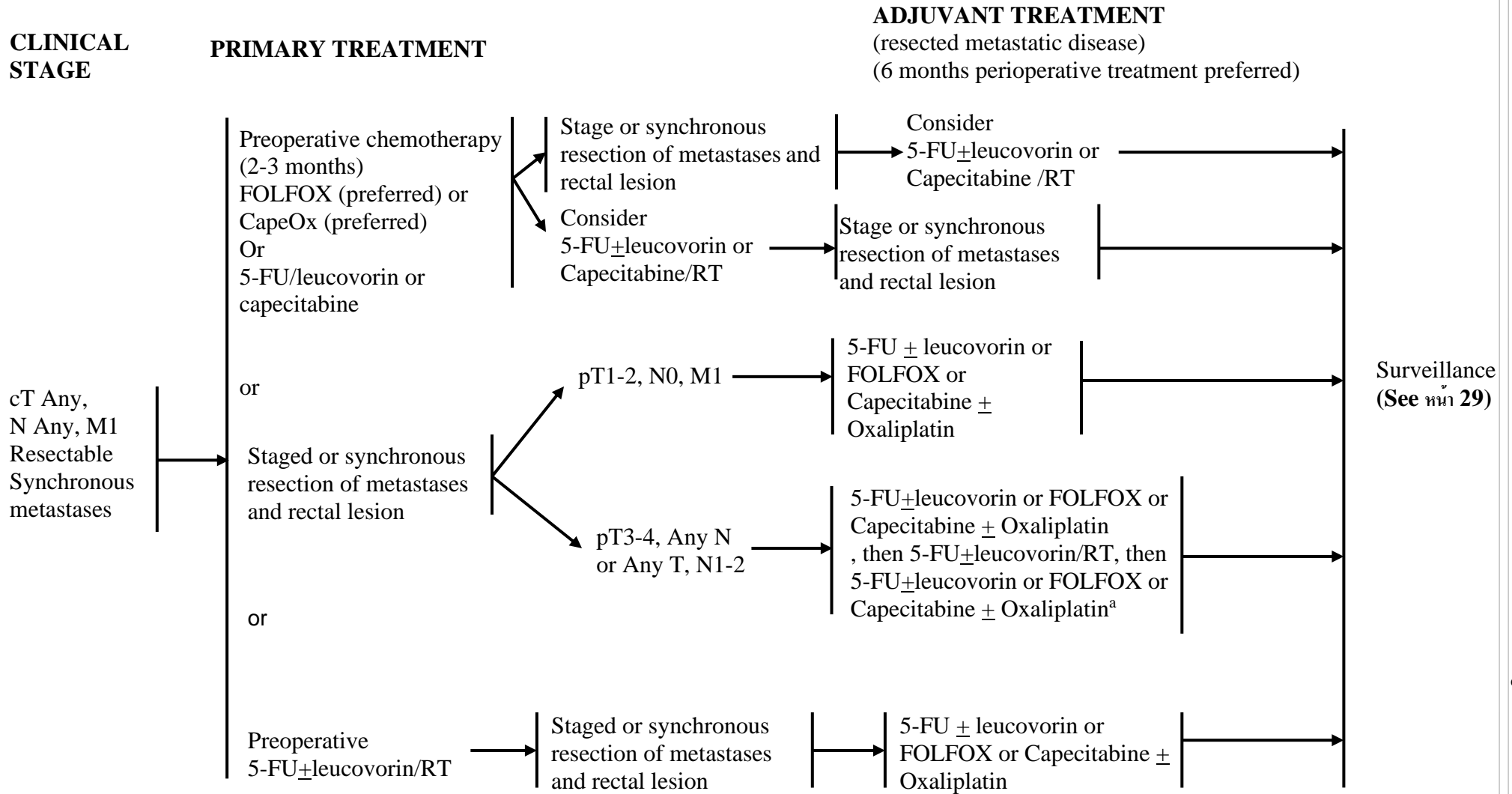
<sup>b</sup> High-risk features include positive margins, lymphovascular invasion, poorly differentiated tumors, or sm3 invasion

## Rectal Cancer

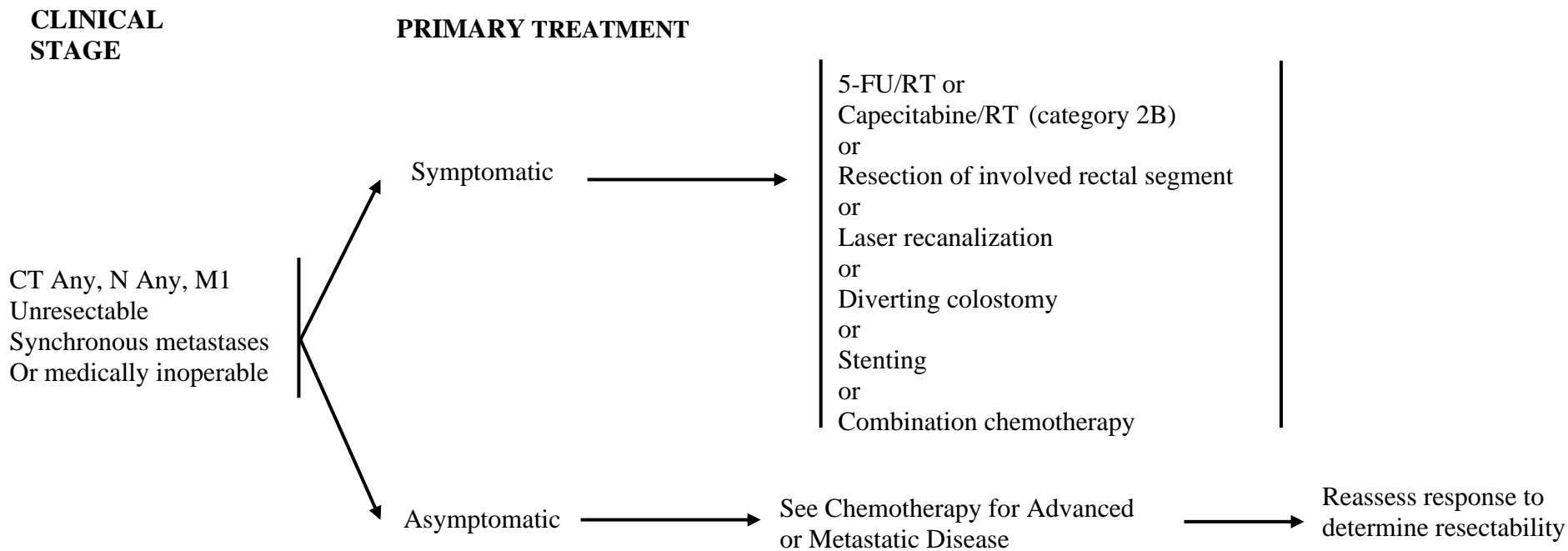


<sup>a</sup> Observation can be considered if the tumor was well-differentiated or moderately well-differentiated carcinoma invading less than 2 mm into the mesorectum, without lymphovascular invasion and was located in upper rectum.

# Rectal Cancer



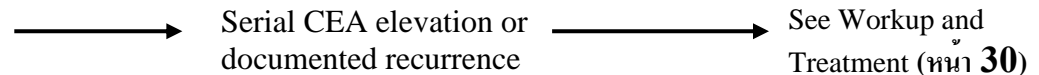
# Rectal Cancer



# 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 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
- Chest-x-ray + ultrasound every 1 y for a total of 5 y

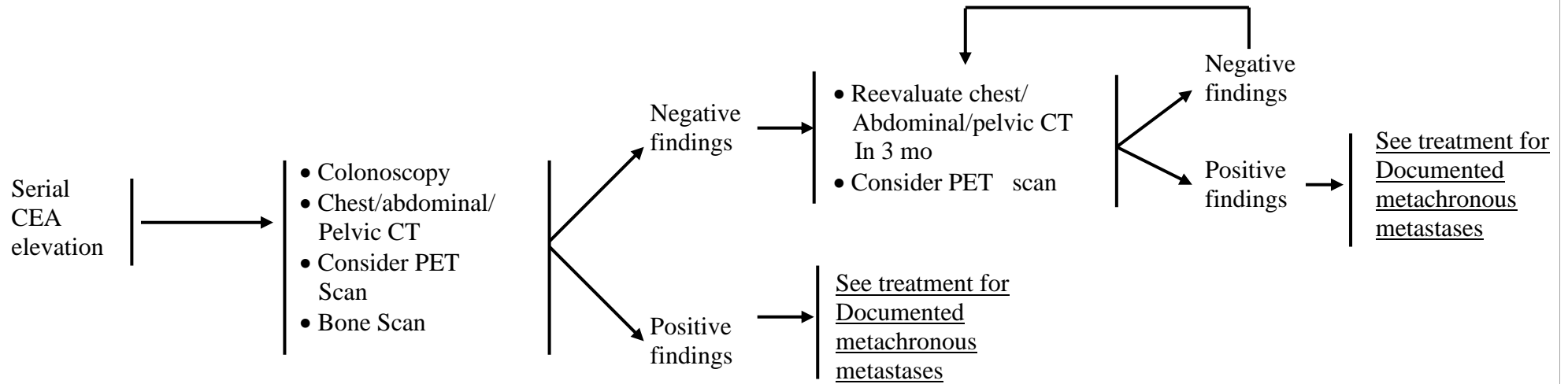


# Rectal Cancer

## RECURRENCE

## WORKUP

## TREATMENT



## ลำดับความเชื่อถือของหลักฐานและระดับคำแนะนำ

แนวทางเวชปฏิบัติ เป็นแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่คณะทำงานฯ ได้จัดทำขึ้นนี้ ยึดถือพื้นฐานจากการศึกษาวิจัย และความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ โดยชนิดของคำแนะนำประกอบด้วย 2 ส่วนประกอบที่สำคัญ คือระดับความมั่นใจของหลักฐาน (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:** คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานคุณภาพสูง (เช่นจาก randomized clinical trials หรือ Meta-analysis) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกันโดยผู้เชี่ยวชาญส่วนมากสนับสนุนคำแนะนำนี้ และอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านไม่ออกความเห็น

**ชนิดคำแนะนำ 2A:** คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพ ที่ต่ำกว่าชนิดคำแนะนำ 1 (เช่นจากการศึกษา Phase II หรือการศึกษาชนิด Cohort ขนาดใหญ่ หรือประสบการณ์ผู้เชี่ยวชาญ หรือ Retrospective studies จากประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยจำนวนมากของผู้เชี่ยวชาญ) ร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญมีฉันทามติในทิศทางเดียวกัน

**ชนิดคำแนะนำ 2 B:** คำแนะนำระดับนี้ได้จากหลักฐานที่มีคุณภาพต่ำกว่า 1 หรือ 2 A และคณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ว่าคำแนะนำนี้ควรนำไปใช้ และคำแนะนำนี้หลักฐานไม่สามารถสรุปได้ โดยแต่ละสถาบันอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันได้ถึงแม้ความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญไม่ไปในทิศทางเดียวกัน แต่ไม่มีความเห็นที่ขัดแย้งกันอย่างมาก ดังนั้นชนิดคำแนะนำ 2 B ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมอาจสามารถเลือกวิธีปฏิบัติได้มากกว่า 1 วิธีขึ้นกับหลักฐานทางคลินิกที่มี

**ชนิดคำแนะนำ 3:** คำแนะนำระดับนี้ คณะผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นขัดแย้งมากซึ่งคำแนะนำระดับ 3 นี้ ต้องมีผู้เชี่ยวชาญมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คน เห็นพ้องในคำแนะนำความขัดแย้งในความเห็น หรือคำแนะนำนี้อาจเกิดจากหลักฐานที่ได้นั้นยังไม่ได้มีการเปรียบเทียบโดย Randomized trial ดังนั้นชนิดคำแนะนำระดับ 3 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมควรพิจารณาข้อมูลในบทความ ซึ่งจะกล่าวถึงความคิดเห็นที่แตกต่างกัน

หมายเหตุ: แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาในเอกสารนี้อยู่ระดับที่ 1-2A นอกจากจะแสดงระดับไว้ในวงเล็บ

## มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (Colorectal cancer หรือ CRC)

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลกถ้าวินิจฉัยได้เร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีถึงร้อยละ 90 แต่ถ้าเป็นระยะท้ายซึ่งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ อัตราการรอดชีวิตเหลือเพียงร้อยละ 10<sup>(1)</sup> ตำแหน่งมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบส่วนใหญ่ร้อยละ 65-70 อยู่ด้านซ้ายต่ำกว่า splenic flexure โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ rectum และ sigmoid ที่เหลือร้อยละ 30-35 จะอยู่ด้านขวา<sup>(2)</sup> พยาธิสภาพมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 98 เป็น adenocarcinoma ซึ่งแบ่งเป็น well differentiated, moderately และ poorly differentiated ซึ่ง poorly differentiated นั้น มีการพยากรณ์โรคไม่ดีพบได้ประมาณร้อยละ 20 และถ้ามีลักษณะของเซลล์เป็น mucinous หรือ colloid ร่วมด้วย จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่า ซึ่งเซลล์ชนิด mucinous หรือ colloid พบได้ร้อยละ 15<sup>(3)</sup>

มะเร็งลำไส้ใหญ่แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

### 1. Sporadic CRC

ไม่มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัวพบร้อยละ 70-85 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด โดยมากพบในอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปมากกว่าร้อยละ 80 เริ่มจากตั้งเนื้อในลำไส้ชนิด adenomatous polyps มาก่อนมีส่วนน้อยที่เป็น non-polypoidal (flat หรือ depressed) lesions และเปลี่ยนแปลงกลายเป็นมะเร็งลำไส้ (de novo cancers) ซึ่งการเกิดมะเร็งในลักษณะนี้พบมากขึ้นในคนเอเชีย<sup>(4)</sup>

### 2. Familial CRC

มีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัวความผิดปกติอาจเกิดเนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรืออยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน พบประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด

### 3. Hereditary CRC syndrome

พบประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ได้แก่

#### ■ 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

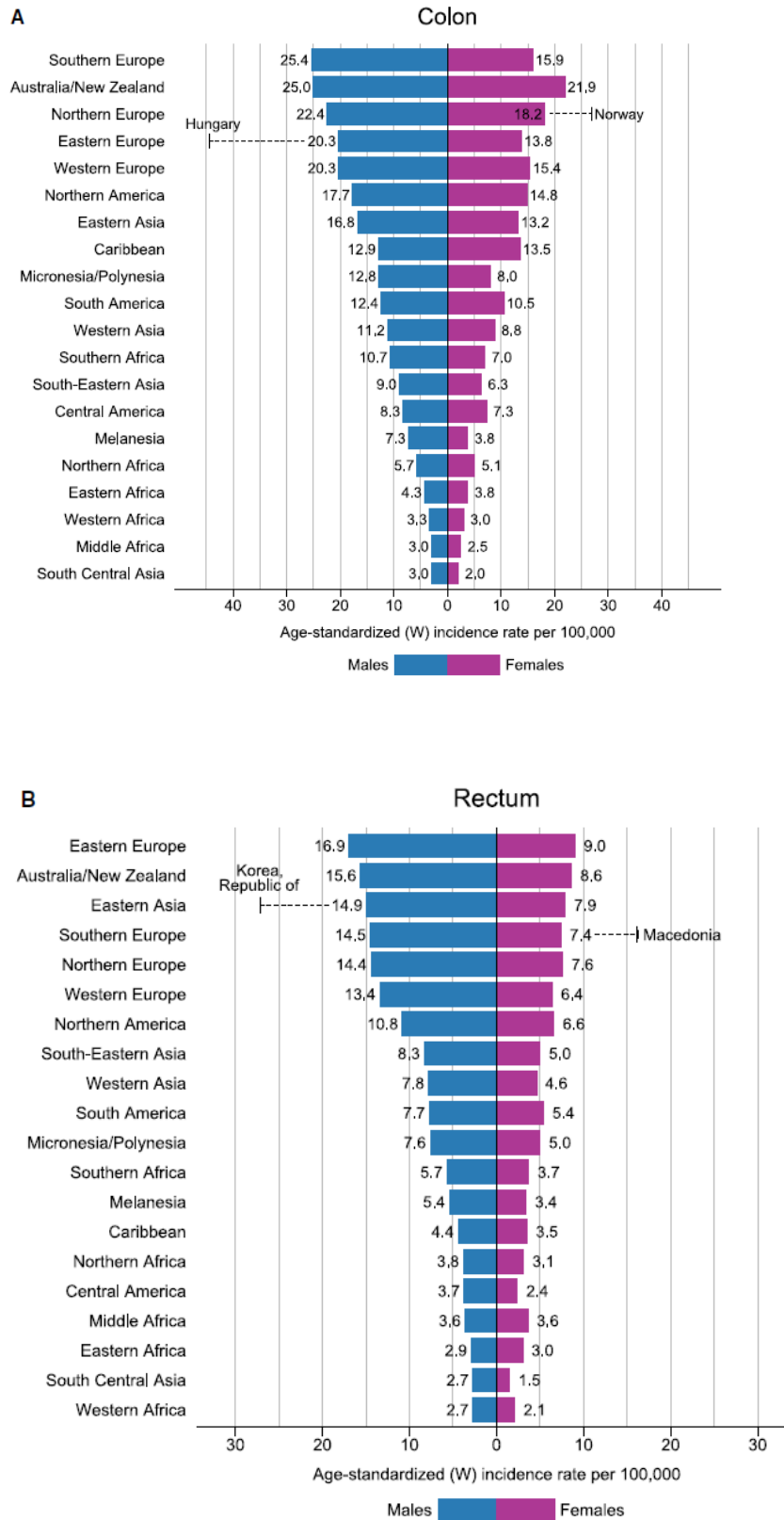
จากรายงาน GLOBOCAN พ.ศ. 2561 พบอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งใหม่ 18.1 ล้านราย และมีผู้เสียชีวิตทั่วโลก 9.6 ล้านราย และพบมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมะเร็งที่เสียชีวิต มาจากภูมิภาคเอเชีย เนื่องจากมีประชากรคิดเป็นร้อยละ 60 ของประชากรโลกจากองค์การอนามัยโลก (WHO)<sup>(5)</sup> รายงานว่าในปี พ.ศ.2561 มีผู้เสียชีวิตทั่วโลก 58 ล้านคน มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง 7.6 ล้านคนคิดเป็นร้อยละ 13 ของผู้เสียชีวิตทั้งหมด และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 2 ของมะเร็งทั้งหมด มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับ และมะเร็งเต้านม ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกของประชากรโลก<sup>(6)</sup>

อันดับที่	ชนิดมะเร็ง	อัตราการเสียชีวิต
1	มะเร็งปอด	1.76 ล้านคนต่อปี
2	มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	862,000 คนต่อปี
3	มะเร็งกระเพาะอาหาร	783,000 คนต่อปี
4	มะเร็งตับ	782,000 คนต่อปี
5	มะเร็งเต้านม	627,000 คนต่อปี

ถ้าจำแนกตามเพศพบว่า มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกในเพศชายได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งตับ กระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และต่อมลูกหมาก ตามลำดับ สำหรับในเพศหญิงได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปากมดลูกและมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามลำดับ องค์การอนามัยโลกได้ประมาณการไว้ว่าในปี พ.ศ.2563 จะมีประชากรโลกเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งมากกว่า 11.4 ล้านคนและอยู่ในประเทศกำลังพัฒนามากกว่า 7 ล้านคน

อุบัติการณ์สูงสุดของการพบมะเร็งลำไส้ใหญ่พบในกลุ่มประเทศยุโรป ออสเตรเลีย อเมริกาเหนือ และเอเชียตะวันออก เช่นเดียวกับมะเร็งไส้ตรง สำหรับอุบัติการณ์ต่ำในกลุ่มทวีปแอฟริกาและเอเชียใต้ จากสถิติของ GLOBOCAN พ.ศ.2561 พบอุบัติการณ์ใหม่มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง พบมากเป็นอันดับ 3 ของมะเร็งทั้งหมด อุตการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่สูงสุด พบใน กลุ่มประเทศยุโรปใต้ คือร้อยละ 25.4 ต่อประชากร 100,000 คน สำหรับอุบัติการณ์มะเร็งไส้ตรงสูงสุด พบใน กลุ่มประเทศยุโรปตะวันออก คือร้อยละ 16.9 ต่อประชากร 100,000 คน



รูปที่ 1 Region-Specific Incidence Age-Standardized Rates by Sex for Cancers of the (A) Colon and (B) Rectum in 2018

## ระบาดวิทยาของโรคมะเร็งและมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทย

จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งในประเทศไทย ใน Cancer in Thailand Vol.IX2013-2015พบว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง พบเป็นอันดับ 3 ในเพศชาย (รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด) มีอุบัติการณ์ คือ 16.2 ต่อประชากรแสนคน และเป็นอันดับ 4 ในเพศหญิง (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งตับและมะเร็งปากมดลูก) โดยมีอุบัติการณ์ 11.2 ต่อประชากรแสนคน โดยกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอาศัยอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและในเขตเมืองใหญ่ๆ อายุที่พบส่วนใหญ่มากกว่า 50 ปี อย่างไรก็ตามจากข้อมูลในหลายๆ โรงพยาบาลพบว่าแนวโน้มเริ่มเป็นในคนอายุน้อยลง<sup>(9-10)</sup>

## Molecular biology ของมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>(11-12)</sup>

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 G<sub>1</sub>/S transition ของวัฏจักรเซลล์ก่อนเนื้ออกนั้นจึงกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ การดำเนินโรคนี้จาก adenoma to carcinoma sequence ใช้เวลา 5-10 ปี

## Genetics of Colorectal Cancer

ยีนเป็นส่วนหนึ่งของดีเอ็นเอพบอยู่ในทุกเซลล์ของสิ่งมีชีวิตทุกชนิด โดยมีหน้าที่ควบคุม การเจริญเติบโต การทำงานเพื่อตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมและการพัฒนาเพื่อทำหน้าที่เฉพาะ (differentiation) ของเซลล์สิ่งมีชีวิตชนิดนั้นๆ หากยีนเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) หรืออาจจะเจริญคุกคามเซลล์ปกติข้างเคียงที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อเซลล์รอบข้าง เซลล์ที่มีคุณลักษณะดังกล่าวคือเซลล์มะเร็งและยีนที่อยู่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวเรียกว่ายีนก่อมะเร็ง<sup>(13)</sup>

สำหรับประเทศไทยพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เพิ่มขึ้นทุกปี<sup>(14)</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายีนที่ผิดปกติสามารถถ่ายทอดสู่สมาชิกภายในครอบครัวได้สมาชิกในครอบครัวที่ได้รับการถ่ายทอดยีนดังกล่าวมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งลำไส้ในอนาคตในครอบครัวที่มีปัจจัยเสี่ยงมีโอกาสได้รับการตรวจสอบยีนที่ผิดปกติก่อนการเกิดโรครก็จะมีโอกาสทราบถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคและเข้าสู่การเฝ้าระวังอย่างเป็นระบบโดยแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งจะช่วยลดอุบัติการณ์เสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ได้

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ามะเร็งลำไส้สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทคือ sporadic, familial และ hereditary หรือ inherited<sup>(15-16)</sup> สำหรับรายละเอียดประเภท inherited หรือแบบที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมพบประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นสองกลุ่มตามลักษณะของความผิดปกติที่พบคือ กลุ่มที่มีติ่งเนื้อ (polyp) ได้แก่ Familial adenomatous polyposis coli (FAP), Attenuated familial adenomatous polyposis coli (AFAP) และ

hamartomatous polyposis syndromes ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มที่ไม่มีติ่งเนื้อ ได้แก่ Hereditary no polyposis colorectal cancer (HNPCC)

### มะเร็งลำไส้ประเภท Inherited ที่พบบ่อยที่สุดคือ FAP และ HNPCC

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

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า FAP และ AFAP เกิดจากความผิดปกติของยีน Adenomatous polyposis coli (APC) ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 5q21 ยีน APC เป็น tumor suppressor gene มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับของโปรตีน  $\beta$ -Catenin ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการยึดติดกันของเซลล์ การเคลื่อนย้ายของเซลล์ หากระดับของโปรตีนชนิดนี้สูงขึ้นจะส่งผลให้เกิดการคัดลอก (transcription) ดีเอ็นเอสูงผิดปกติไปด้วยทำให้เกิดการสร้างเซลล์ใหม่จำนวนมาก<sup>(23)</sup> การกลายพันธุ์ของยีน APC จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของ  $\beta$ -Catenin ผลที่ตามมาคือยีนที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (differentiation) ของเซลล์ คือ *cyclin D1*, *c-myc*<sup>(24)</sup> จะไม่สามารถทำหน้าที่ตามปกติได้ ทำให้การเพิ่มจำนวนเซลล์มากผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง บทบาทที่สำคัญอีกประการหนึ่งของยีน APC คือ การควบคุมวัฏจักรการสร้างเซลล์ (cell cycle) โดยยีน APC ยับยั้งการสร้างเซลล์ในระยะ  $G_0 / G_1$  ไม่ให้เข้าสู่ระยะ S เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเซลล์มะเร็งขึ้น อีกทั้งยังช่วยในการรักษาเสถียรภาพของโครโมโซม

ยีน APC มีความยาวทั้งหมด 8,538 base pairs และมี 15 exons ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็นกรดอะมิโนจำนวน 2,843 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 30,900 ดาลตัน<sup>(25)</sup> gene expression เกิดขึ้นในหลายเซลล์ เช่น เยื่อบุผิวลำไส้<sup>(26)</sup> เป็นต้น จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าความผิดปกติของยีน APC มีมากกว่า 800 ตำแหน่ง<sup>(27)</sup> ลักษณะความผิดปกติที่เกิดขึ้นสามารถนำไปสู่การเกิดโรค FAP คือ รหัสหยุดสร้างโปรตีน ซึ่งการเกิดรหัสหยุดในการสร้างโปรตีนจะทำให้โปรตีนมีขนาดสั้นลงกว่าปกติ<sup>(28)</sup> และการทำหน้าที่ของโปรตีนก็จะเสียไปด้วยซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การเปลี่ยนแปลงเบสบนดีเอ็นเอ (nonsense mutation) พบร้อยละ 30

การที่มีเบสเพิ่ม (insertion) หรือการขาดหายไป (deletion) ทำให้การอ่านรหัสพันธุกรรมผิดไปทั้งหมดนับตั้งแต่ตำแหน่งที่มีเบสขาดไปหรือเพิ่มเข้า (frame shift mutation) พบร้อยละ 68 และการขาดหายไปทั้งยีนพบร้อยละ 2

สำหรับมะเร็งลำไส้ที่เป็นแบบ attenuated FAP (AFAP) นอกจากการกลายพันธุ์ของยีน APC ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคแล้วยังมียีนอีกชนิดหนึ่งที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดตั้งเนื้อ คือ ยีน Human MutY Homology (MYH or MUTYH) เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตั้งเนื้อที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ยีน MYH อยู่บนโครโมโซมที่ 1<sup>(29)</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาพบความผิดปกติของยีน MYH ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้แบบที่มีตั้งเนื้อน้อยกว่า 100 ตั้ง ในขณะที่ไม่พบความผิดปกติของยีน APC เช่นความผิดปกติของยีน MYH ที่ตำแหน่ง Y165C และ G382D ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้พบร้อยละ 80 ในกลุ่มคนผิวขาว (Caucasians)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าตำแหน่งความผิดปกติของยีนและการแสดงอาการทางคลินิกมีความสัมพันธ์กัน โดยผู้ป่วยที่เป็น FAP ที่มีความผิดปกติของยีนเกิดในช่วงต้นของ exon 15 ตรง codon 1250-1464 จะมีอาการทางคลินิกที่รุนแรงส่วนผู้ป่วยที่มี CHRPE ร่วมด้วยจะพบความผิดปกติที่ exon 9-15<sup>(30)</sup>

HNPCC เป็นมะเร็งลำไส้ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมอีกชนิดหนึ่งที่พบมากและมีการถ่ายทอดแบบพันธุเด่น (autosomal dominant) ลักษณะของโรคคือ มีอาการแสดงในช่วงอายุก่อน 50 ปี ตำแหน่งที่เกิดมะเร็งมักจะอยู่ที่ลำไส้ทางด้านขวา และอาจพบก้อนเนื้องอก (neoplasm) ที่อื่นร่วมด้วย เช่น ผนังมดลูก กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และรังไข่ เป็นต้น<sup>(31)</sup> มีการกำหนดหลักเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัย HNPCC การวินิจฉัยใหม่นี้ว่า Bethesda criteria<sup>(32)</sup> (ตารางที่ 1)

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด HNPCC คือ เกิดจากความผิดปกติของการเกิด mismatch repair gene ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถูกต้องของการจำลองแบบของดีเอ็นเอ (DNA replication) ปัจจุบันมี ยีนที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 4 ยีน คือ *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* และ *MSH6*<sup>(33)</sup> หากยีนดังกล่าวเกิดความผิดปกติจะมีผลต่อการเพิ่มลำดับเบสของดีเอ็นเอในบริเวณที่ซ้ำกัน 12-100 เท่า เรียกว่า Micro satellite Instability และอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนกลุ่มนี้เพียงตัวเดียวหรือหลายตัวรวมกันก็ได้<sup>(34)</sup> แต่ยีนที่พบความผิดปกติบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิด Micro satellite Instability คือ *MLH1*, *MSH2*<sup>(35)</sup>

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

มะเร็งลำไส้ทั้งสองชนิดที่ได้อธิบายมาแล้วนั้นสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้และผู้ที่ได้รับยีนที่มีความผิดปกติจะมีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งลำไส้ ปัญหาส่วนใหญ่ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ไม่ได้ผล คือ ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในระยะที่มีอาการมากแล้วหรือระยะสุดท้าย ดังนั้นการทราบว่าคนที่มียีนผิดปกติจะมีความเสี่ยงสูงในการเป็นมะเร็งลำไส้และการตรวจดูความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้จึงมีประโยชน์อย่างมากในการประเมินความเสี่ยงและการเฝ้าระวังผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยง

การตรวจหาความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้แต่ละชนิดเป็นปัญหาหลักที่สำคัญของห้องปฏิบัติการเวชพันธุศาสตร์เนื่องจากยีนที่เกี่ยวข้องมีขนาดใหญ่และมีความผิดปกติหลายตำแหน่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละครอบครัว<sup>(36-37)</sup> ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาแบบแผนของการตรวจสอบความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากการตรวจสอบให้ครอบคลุมทุกตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรค

เสียค่าใช้จ่ายสูงมาก ในปัจจุบันส่วนใหญ่จึงทำการตรวจสอบเฉพาะตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์ได้บ่อย (Hot spots) ของยีนก่อมะเร็งชนิดนั้นๆ ก่อน หากไม่พบความผิดปกติใดๆ จึงจะสืบค้นในตำแหน่งถัดไป

ดังนั้นการวินิจฉัยก่อนเกิดโรค (Pre symptomatic diagnosis) จึงมีประโยชน์ต่อการให้คำปรึกษาและเผื่อระวังสมาชิกในครอบครัวที่ได้รับยีนผิดปกตินี้และสามารถช่วยลดอัตราการตายและลดจำนวนผู้ป่วยที่ป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ได้ในอนาคต นอกจากนี้ชนิดของยีนที่กลายพันธุ์อาจบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคในการรักษาผู้ป่วยด้วย

## 1. การคัดกรองโรค (Screening)

การคัดกรองโรค เป็นวิธีการตรวจหาโรคก่อนที่จะมีอาการ โดยแบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่มคือ

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

### 1. กลุ่มความเสี่ยงสูง (High risk)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- 1.1 ผู้ที่มีประวัติเคยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่
- 1.2 ผู้ป่วยที่เคยตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่
- 1.3 ผู้มีญาติลำดับแรกเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือ advanced adenoma ในขณะที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีหรือมีญาติลำดับแรกอย่างน้อย 2 คนเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือ advanced adenoma โดยไม่คำนึงถึงอายุ
- 1.4 ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็น hereditary colorectal cancer เช่น Familial adenomatous polyposis หรือ Hereditary non-polyposis colon cancer
- 1.5 ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease)

คำแนะนำ การสืบค้นโรคในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงควรได้รับการตรวจโดยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (ภาคผนวก ก)

### 2. กลุ่มความเสี่ยงปกติ (Average risk)

เป็นกลุ่มประชากรที่มีลักษณะต่อไปนี้

- 2.1 ชายหรือหญิงที่อายุ 50 ปีขึ้นไปทุกคน
- 2.2 ไม่มีลักษณะของความเสี่ยงสูงดังกล่าวข้างต้น

กลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติมีทางเลือกเพื่อการสืบค้นโรคเพิ่มเติมดังต่อไปนี้ (ภาคผนวก ก)

- 2.3 การตรวจหาเลือดในอุจจาระ (Fecal Occult Blood Test, FOBT) ปีละครั้ง
- 2.4 การตรวจด้วย Flexible Sigmoidoscopy ทุก 5 ปี
- 2.5 การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) ทุก 10 ปี
- 2.6 การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ (CT colonography) ทุก 5 ปี

ทั้งนี้การเลือกวิธีการสืบค้นโรควิธีใดนั้นขึ้นอยู่กับความสามารถและข้อจำกัดของแต่ละสถานพยาบาลและความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละคนจากลักษณะทางคลินิกและความต้องการของผู้ป่วยหลังจากได้รับการอธิบายจากแพทย์ถึงข้อดีและข้อเสียของการตรวจแต่ละวิธีรวมถึงความสามารถในการเบิกจ่ายของการตรวจคัดกรองในประเทศไทยตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข ข้อดีและข้อเสียของการตรวจแต่ละวิธี มีดังนี้

### วิธีการเก็บตรวจ

- จำนวนครั้งของการส่งตรวจปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าควรตรวจกี่ครั้ง ในประเทศไทยแนะนำให้ตรวจอุจจาระอย่างน้อย 1 ครั้งโดยแนะนำให้เก็บอุจจาระที่ถ่ายออกมาเอง ไม่แนะนำให้ทำการเก็บอุจจาระโดยการใช้นิ้วตรวจทวารหนัก (digital rectal exam) เนื่องจากให้ความไวต่ำกว่าการเก็บแบบมาตรฐานมาก (ร้อยละ 5 เทียบกับร้อยละ 24)<sup>(1)</sup>
- แนะนำให้ตรวจด้วยวิธี iFOBT มากกว่าการตรวจด้วย gFOBT เพราะการตรวจ iFOBT ตรวจพบเฉพาะฮีโมโกลบินของมนุษย์และเลือดที่ออกจากลำไส้ใหญ่จึงมีความจำเพาะกับมะเร็งลำไส้ใหญ่สูงกว่า<sup>(2)</sup> ขณะที่ gFOBT มีผลบวกหลงได้จากอาหารที่มีเอนไซม์เปอร็อกซิเดส เช่น เนื้อแดง ดับหรือผักบางชนิด (หัวผักกาด หัวไชเท้า บรอกโคลี) และอาจให้ผลลบหลงได้หากได้อาหารที่มีฤทธิ์ antioxidant เช่น วิตามินซีปริมาณมากกว่า 250 มก. ต่อวัน และราคาการตรวจทั้ง 2 วิธีนี้ใกล้เคียงกัน
- ไม่ต้องหยุดการใช้ยาต้านเกร็ดเลือด (แอสไพรินขนาดต่ำและ clopidogrel) และยา warfarin กรณีใช้การตรวจวิธี iFOBT แต่แนะนำให้หยุดยาหากใช้การตรวจวิธี gFOBT เนื่องจากยาจะมีผลลดความจำเพาะและเพิ่มผลบวกหลงได้ใน การตรวจ gFOBT แต่ไม่มีผลกับการตรวจ iFOBT<sup>(3,4)</sup>

### ข้อดี

- สะดวกทำได้ง่ายและปลอดภัยทำให้ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการตรวจคัดกรองมากกว่า โดยการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยจำนวนมากว่า 50,000 รายพบว่าอัตราการตอบรับการคัดกรองในผู้ป่วยที่ได้รับการเชิญชวนให้ตรวจคัดกรองโดยวิธี iFOBT เท่ากับร้อยละ 34 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการเชิญชวนให้ตรวจคัดกรองโดยวิธีส่องกล้องลำไส้ใหญ่ตอบรับเพียงร้อยละ 25<sup>(5)</sup>
- ในกรณีที่ผลการตรวจ gFOBT เป็นผลบวกและผู้ป่วยได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ต่อตามคำแนะนำสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 9-32 เมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้ตรวจหลังติดตามไปนาน 13-30 ปี เนื่องจากสามารถตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ในระยะต้นมากกว่า<sup>(6-11)</sup>

### ข้อด้อย

- มีความไวในการตรวจด้อยกว่าการตรวจวิธีอื่นๆ โดยเฉพาะต่อติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่จะตรวจพบได้น้อยมากเนื่องจากหากมีขนาดไม่ใหญ่พอก็มักไม่มีเลือดออกและแม้แต่ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ก็อาจไม่มีเลือดออกหรือออกเป็นครั้งคราว ความไวในการตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ที่อันตรายอยู่ที่ประมาณร้อยละ 80 และร้อยละ 30 - 40 ตามลำดับดังนั้นอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่จึงไม่ได้ลดลงในกลุ่มที่คัดกรองโดย FOBT เทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(6-11)</sup>

- มีความจำเพาะไม่ดี มีผลบวกและลบวงได้ โดยเฉพาะการตรวจวิธี guaiac
- ต้องตรวจบ่อยทุก 1-2 ปี ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 25-40 ไม่มาตรวจติดตามตามเวลาที่ควรจะทำ<sup>(12-14)</sup> ทำให้ประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองลดลง<sup>(15)</sup>

### 1. การส่องกล้องซิกมอยด์ (Sigmoidoscopy)

เป็นการส่องกล้องทางทวารหนักโดยใช้กล้องแบบอ่อนยาว 60 ซม. โดยปกติสามารถตรวจได้ถึง splenic flexure

- มีความไวและความจำเพาะในการตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่สูงและสามารถตรวจพบติ่งเนื้อชนิดแบนราบ (flat) หรือบุ๋ม (depressed) ได้
- สามารถตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ออก (polypectomy) เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และในระยาลดอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ด้วย มีการศึกษามตอานาลัยซิสของการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบขนาดใหญ่ 5 การศึกษา ประชากรรวม 414,754 รายพบว่าคัดกรองด้วยการส่องกล้องซิกมอยด์สามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 18 และลดอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 28 ในช่วงเวลาการติดตาม 7-12 ปี<sup>(19)</sup> โดยผลจะชัดเจนที่รอยโรคบริเวณลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย (ลดอัตราการเกิดร้อยละ 24-36 ลดอัตราการตายร้อยละ 27-50) มากกว่ารอยโรคบริเวณลำไส้ใหญ่ด้านขวา (ลดอัตราการเกิดร้อยละ 2-14 ลดอัตราการตายร้อยละ 3-27)<sup>(20-23)</sup>

#### ข้อดี

- ไม่สามารถตรวจได้ตลอดลำไส้ใหญ่ทำให้พลาดการวินิจฉัยรอยโรคในลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ซึ่งมีการศึกษาพบว่าร้อยละ 46-57 ของผู้ป่วยที่มีติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่แบบอันตรายที่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้นจะตรวจไม่พบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายร่วมด้วย และร้อยละ 0.6-2.7 ของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบติ่งเนื้อที่ลำไส้ ส่วนปลายจะมีติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่แบบอันตรายที่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น<sup>(24-26)</sup> ซึ่งเนื้องอกที่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้นนั้นมีความสำคัญ โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น serrated polyps ซึ่งจะมีอุบัติการณ์ที่จะกลายเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้มากกว่า<sup>(27, 28)</sup>
- มีความเสี่ยงเกิดลำไส้ทะลุโดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.1 อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์น้อยกว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ประมาณครึ่งหนึ่ง
- ต้องเตรียมลำไส้ใหญ่ อย่างไรก็ตามการเตรียมใช้การสวนอุจจาระเท่านั้น ซึ่งรบกวนผู้ป่วยน้อยกว่าหากเทียบกับเตรียมลำไส้ก่อนส่องกล้องลำไส้ใหญ่
- ราคาสูง แต่ก็ยังต่ำกว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

#### แนวทางปฏิบัติหลังการตรวจ<sup>(16-18)</sup>

หากพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ชนิด adenoma แนะนำให้ส่องกล้องลำไส้ใหญ่ต่อทุกรายเนื่องจากการตรวจพบติ่งเนื้อจากการส่องกล้องซิกมอยด์จะเป็นการบอกทางอ้อมว่าลำไส้ใหญ่ส่วนอื่น ๆ ของผู้ป่วยรายนั้นอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกได้เช่นกัน ซึ่งยืนยันโดยเมตอานาลัยซิส โดย Lewis และคณะ<sup>(29)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบติ่ง

เนื้อชนิด adenoma มีความเสี่ยงต่อการมีรอยโรคในลำไส้ใหญ่ส่วนต้น แต่หากเป็นติ่งเนื้อชนิด hyperplastic ความเสี่ยงจะไม่ต่างจากคนปกติหากผลตรวจเป็นปกติในแนวทางปฏิบัติแนะนำให้ตรวจซ้ำทุก 5 ปี

## 2. การส่องกล้องลำไส้ใหญ่

### ข้อดี

- มีความไวและความจำเพาะในการตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่สูงที่สุดและสามารถตรวจพบติ่งเนื้อชนิดแบนราบ (flat) หรือบุ๋ม (depressed) ได้ซึ่งทำให้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ดีกว่าการตรวจทางรังสี เช่น การสวนแบเรียม และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้<sup>(30)</sup> ซึ่งรอยโรคชนิดแบนราบหรือบุ๋มนั้นมีความสำคัญเนื่องจากเกิดมะเร็งได้มากกว่ารอยโรคแบบติ่งเนื้อ และสามารถเกิดมะเร็งได้ทั้ง ๆ ที่รอยโรคมีขนาดเล็กกว่ารอยโรคแบบติ่งเนื้อ<sup>(31)</sup>
- สามารถตรวจได้ตลอดทั้งลำไส้ใหญ่ ทำให้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ดีกว่าการส่องกล้องซิกมอยด์
- สามารถตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ออกได้ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาแบบ cohort โดย Winawer และคณะในผู้ป่วย 1,418 ราย ที่ได้รับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เทียบกับสถิติของกลุ่มประชากรทั่วไปโดยติดตามประมาณ 6 ปี แรกพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลงร้อยละ 76<sup>(32)</sup> และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปประมาณ 16 ปี พบว่าอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลงร้อยละ 53 นอกจากนี้ยังพบอีกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีติ่งเนื้อและได้รับการตัดจะมีอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่ต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่พบติ่งเนื้อ<sup>(33)</sup> ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ร่วมกับการตัดติ่งเนื้อช่วยป้องกันการเกิดและลดอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

### ข้อด้อย

- มีความเสี่ยงจากหัตถการ ทั้งจากการได้รับยาชาล่อมประสาท ความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ และหลอดเลือด และความเสี่ยงจากการทำหัตถการเองได้แก่ เลือดออก และลำไส้ทะลุ โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกหรือลำไส้ใหญ่ทะลุประมาณร้อยละ 0.1-0.36 ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคประจำตัวมาก มีการตัดติ่งเนื้อ และการส่องกล้องโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์น้อย<sup>(34-36)</sup>
- ต้องมีการเตรียมลำไส้ก่อนทำ ซึ่งเพิ่มความลำบากและลดความร่วมมือของผู้ป่วย
- มีราคาแพง
- ความถูกต้องของการตรวจขึ้นกับความสามารถของแพทย์ผู้ทำ มีการศึกษาพบว่าอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ก่อนถึงเวลานัดตรวจส่องกล้องติดตามครั้งถัดไป (interval cancer) สัมพันธ์ผกผันกับ adenoma detection rate (ADR) ของแพทย์แต่ละคน โอกาสเกิด interval cancer ในแพทย์ที่มี ADR สูงกว่าร้อยละ 20 จะต่ำเพียง 2.4 รายต่อประชากร 100,000 ราย ในขณะที่พบ interval cancer สูงถึง 33.6 รายต่อประชากร 100,000 รายในแพทย์ที่มี ADR ต่ำกว่าร้อยละ 11<sup>(37)</sup>

### แนวทางปฏิบัติหลังการตรวจ

- หากผลตรวจเป็นบวกตรวจพบติ่งเนื้อให้ทำการตัดออกแล้วตรวจติดตามตามแนวทางปฏิบัติหลังการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่<sup>(38)</sup>
- หากผลตรวจปกติแนะนำให้ตรวจซ้ำทุก 10 ปี

### 3. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ (CT colonography)

เป็นการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ตัดภาพบริเวณลำตัวด้วยความละเอียดสูงแล้วนำมาประมวลผลสร้างเป็นภาพลำไส้ใหญ่ทั้งสองและสามมิติ

#### ข้อดี

- มีความไวและความจำเพาะสูงพอสมควร โดยจะแปรผันตามขนาดของติ่งเนื้อหรือเนื้องอกจากเม็ดต่อนาลัยซิส<sup>(39, 40)</sup> พบว่าสำหรับติ่งเนื้อขนาดใหญ่กว่า 9 มม. มีความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 83
- สามารถตรวจได้ตลอดลำไส้ใหญ่
- สามารถประเมินพยาธิสภาพนอกลำไส้ใหญ่ได้
- โอกาสเกิดลำไส้ทะลุจากการเป่าลมเพื่อขยายลำไส้ค่อนข้างน้อยมากมีรายงานร้อยละ 0.05 และผู้ป่วยไม่ต้องได้ยากล่อมประสาท

#### ข้อด้อย

- มีความไวต่ำในการตรวจพบรอยโรคชนิดแบนราบหรือปุ่มไตซึ่งมีการศึกษาพบว่ารอยโรคชนิดแบนราบหรือปุ่มไตมีโอกาสเป็น advanced neoplasm มากกว่ากลุ่มที่เป็น polypoid<sup>(31)</sup>
- มีความไวต่ำในติ่งเนื้อขนาดเล็กโดยพบเพียงร้อยละ 60 สำหรับติ่งเนื้อ 6-9 มม.<sup>(39, 40)</sup> และร้อยละ 50 สำหรับติ่งเนื้อขนาดเล็กกว่า 5 มม.<sup>(40)</sup> มีการศึกษาพบว่าติ่งเนื้อขนาด 6-9 มม. มีอุบัติการณ์เป็นติ่งเนื้อชนิดอันตรายได้สูงถึงร้อยละ 6.6-8.5<sup>(41, 42)</sup> และเป็นจำนวนมากถึงร้อยละ 30 ของติ่งเนื้อชนิดอันตรายมีขนาดน้อยกว่า 10 มม.<sup>(41)</sup>
- ต้องเตรียมลำไส้เหมือนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่
- ต้องสัมผัสกับรังสีอย่างไรก็ตามประเด็นนี้ยังเป็นที่ยกเถียงว่าส่งผลเสียหรือไม่เนื่องจากขนาดของรังสีที่ได้รับคิดเป็นปริมาณน้อยกว่าการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปกติ
- มีราคาแพง

### แนวทางปฏิบัติหลังการตรวจ<sup>(16, 17)</sup>

- หากตรวจพบติ่งเนื้อขนาด 6 มม. ขึ้นไป หรือพบติ่งเนื้อขนาดใดก็ได้ 3 อันขึ้นไป ควรส่องกล้องลำไส้ใหญ่ต่อเพื่อตัดติ่งเนื้อออก สำหรับติ่งเนื้อขนาด 5 มม. ลงมาแนะนำให้ตรวจติดตามต่อที่ 5 ปีเนื่องจากอุบัติการณ์ของติ่งเนื้อชนิดอันตรายในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบเพียงร้อยละ 1.7
- หากผลการตรวจปกติ แนะนำให้ทำการตรวจซ้ำทุก 5 ปี

## การตรวจคัดกรองที่ไม่แนะนำให้ใช้

### การตรวจค่า Carcino-embryonic Antigen (CEA)

ไม่นำมาใช้ในการตรวจคัดกรองเนื่องจากความไวและความจำเพาะต่ำ มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการที่ได้รับการตรวจคัดกรองโดยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีค่า CEA สูงและกลุ่มที่มีค่า CEA อยู่ในเกณฑ์ปกติพบว่าอัตราการตรวจพบติ่งเนื้อไม่ต่างกัน และมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมากถึงร้อยละ 38 ที่มีค่า CEA อยู่ในเกณฑ์ปกติ (เนื่องจากค่ามักจะสูงต่อเมื่อมะเร็งลุกลามไปจนเลเยอร์ serosa ไปแล้ว) ในทางกลับกันในผู้ป่วยที่ตรวจพบค่า CEA สูงกว่าปกติกลับตรวจพบ advance adenoma หรือมะเร็งลำไส้ใหญ่เพียงร้อยละ 8<sup>(43)</sup>

### การสวนแบเรียม (Double Contrast Barium Enema)

มีความไวในการตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ต่ำโดยพบเพียง ร้อยละ 48 สำหรับติ่งเนื้อขนาดใหญ่กว่า 10 มม. และร้อยละ 35 สำหรับติ่งเนื้อขนาด 6-9 มม.<sup>(30)</sup> ทำให้แนวทางปฏิบัติทั่วโลกส่วนใหญ่ไม่แนะนำให้ใช้แล้ว

### ระบบการคิดคะแนนที่อาจช่วยในการตัดสินใจเลือกการตรวจคัดกรอง

การศึกษาจาก multicenter ของ 11 ประเทศแถบเอเชียซึ่งรวมถึงประเทศไทยด้วยได้คิดค้นระบบการคิดคะแนนเพื่อพยากรณ์โอกาสในการเกิด advanced adenoma หรือมะเร็งจากการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการได้แก่ “The Asia-Pacific Colorectal Screening score (APCS)”<sup>(44)</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งพบว่าสามารถพยากรณ์โอกาสการเกิด advanced adenoma หรือมะเร็งได้ ซึ่งมีการศึกษาต่อมาโดยการนำระบบการคิดคะแนนอันนี้ไปใช้ประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ โดยกำหนดให้ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำและปานกลางเข้ารับการตรวจคัดกรองโดย FIT ก่อนหากผลเป็นบวกจึงส่องกล้องลำไส้ใหญ่ แต่หากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจะถูกส่งไปตรวจคัดกรองโดยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เลย พบว่าการใช้แบบแผนนี้เทียบกับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ผู้ป่วยทุกราย สามารถตรวจพบ advanced adenoma และมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ถึงร้อยละ 67.5 และ 95.1 ตามลำดับ และสามารถช่วยลดจำนวนการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้ถึงร้อยละ 43.1<sup>(45)</sup> การศึกษาในประเทศไทยโดยสตีมีซและคณะพบว่าการใช้ APCS scores ร่วมกับ FIT สามารถช่วยจำแนกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดติ่งเนื้อหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ดีเช่นเดียวกัน ซึ่งน่าจะช่วยให้คัดเลือกผู้ป่วยที่ควรส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้ดียิ่งขึ้นและช่วยลดการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ที่ไม่จำเป็นลง<sup>(46)</sup>

ตารางที่ 2 แสดง The Asia-Pacific Colorectal Screening score

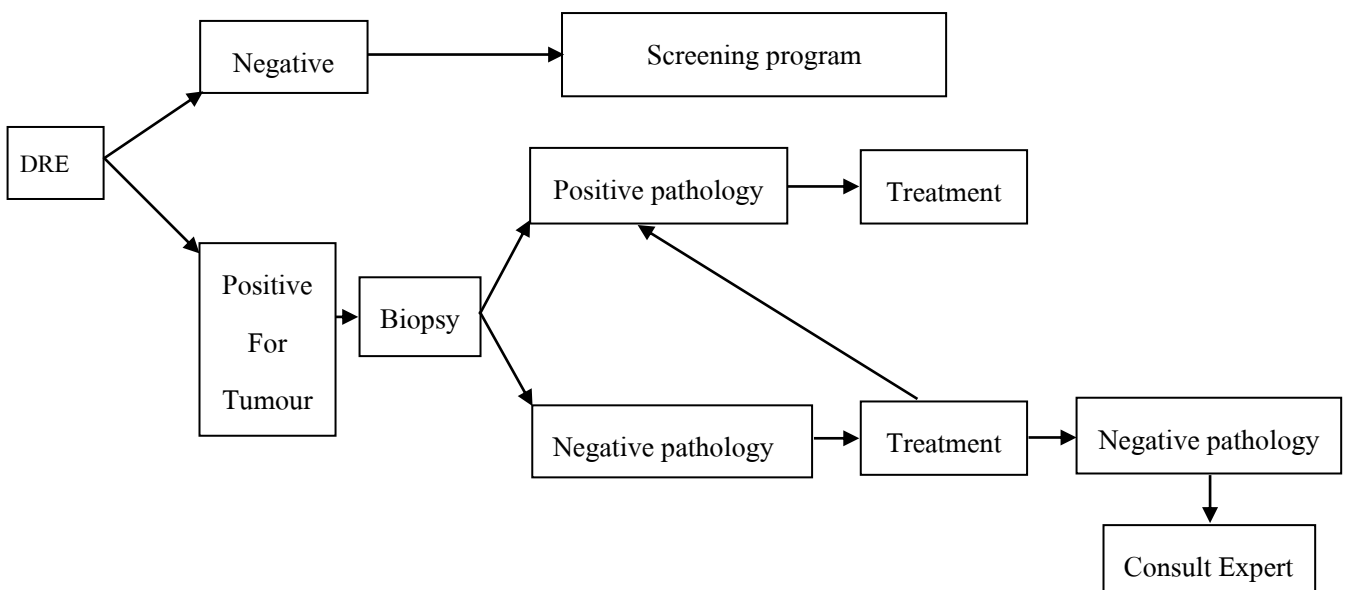
Risk factor	Criteria	คะแนน
อายุ	< 50 ปี	0
	50-69 ปี	2
	≥ 70 ปี	3
เพศ	หญิง	0
	ชาย	1
ประวัติมะเร็งลำไส้ในญาติลำดับที่หนึ่ง	ไม่มี	0
	มี	2
สูบบุหรี่	ไม่เคยสูบ	0
	เคยสูบหรือสูบบุหรี่	1

Low risk = 0-1, moderate risk = 2-3, high risk = 4-7

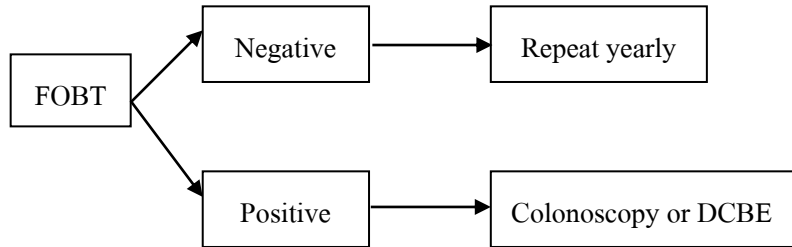
ตารางที่ 3 ข้อดีและข้อเสียของการตรวจคัดกรองแต่ละชนิด<sup>(47, 48)</sup>

วิธีตรวจ	ความไว (ร้อยละ)		ความสะดวก ปลอดภัย	ราคา
	ตั้งเนื้อชนิดอันตราย	มะเร็ง		
gFOBT (3 ตัวอย่าง)	14	47	มาก	ถูก
iFOBT	37-48	67-87	มาก	ถูก
Fecal DNA test รุ่นแรกๆ	18	51	มาก	แพง
Fecal DNA test รุ่นใหม่ๆ	42	93	มาก	แพง
การส่องกล้องซิกมอยด์	70	มากกว่า 95 (เฉพาะ ลำไส้ใหญ่ ส่วนปลาย)	ปานกลาง	ปานกลาง
การส่องกล้องลำไส้ใหญ่	88-98	มากกว่า 95	เสี่ยงมากที่สุด ต้องเตรียมลำไส้	แพง
การกลืนกล้องแคปซูลลำไส้ใหญ่ รุ่นที่สอง	88-92	มากกว่า 95	ปลอดภัยแต่ไม่ สะดวก	แพง
การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ลำไส้ใหญ่	ร้อยละ 80 สำหรับ ขนาดมากกว่า 9 มม. ร้อยละ 60 สำหรับขนาด 6-9 มม.	มากกว่า 90	เสี่ยงน้อย ต้องเตรียมลำไส้	แพง

แผนภาพที่ 1 แนวทางปฏิบัติต่อจากการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้วมือ (DRE)



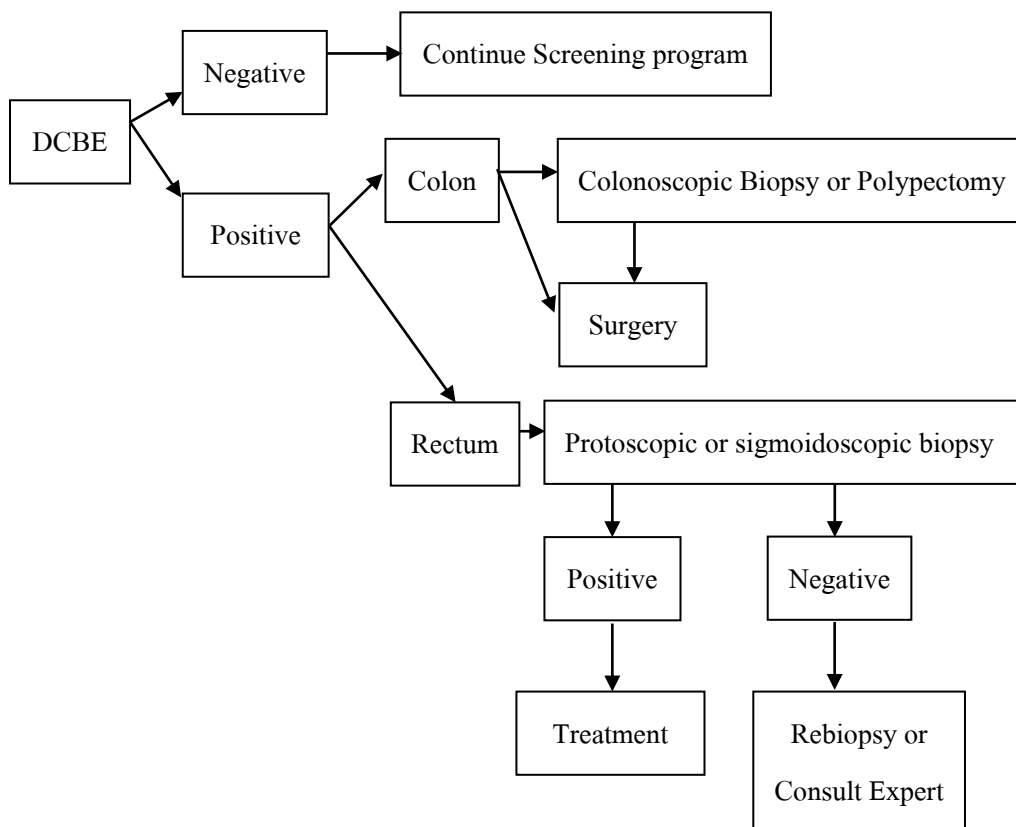
แผนภาพที่ 2 แนวทางปฏิบัติต่อจากการตรวจหาเลือดในอุจจาระ



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



### 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 อย่างไรก็ตามก็ดีพึงตระหนักว่ากระบวนการเหล่านี้ยังไม่ได้มีแผนชัดเจน และไม่มีผู้รับผิดชอบด้านค่าใช้จ่ายนอกจากนั้นยังเป็นการเพิ่มภาระงานแก่สถาบันที่รับผิดชอบการรักษาพยาบาลเงินอีกด้วย

## 2. แนวทางปฏิบัติในผู้ป่วยที่เกิดอาการเพื่อการวินิจฉัยโรคและการประเมินระยะของโรค

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จะไม่มีอาการในระยะแรก ๆ อาการที่พบบ่อยขึ้นกับตำแหน่งของมะเร็งเช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านขวาจะมีอาการอ่อนเพลีย ซีดจากการเสียเลือดเรื้อรัง น้ำหนักลดปวดท้อง หรือคลำได้ก้อน ถ้า มะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย มาด้วยอาการ ปวดท้อง ถ่ายเป็นมูกเลือดได้ ท้องผูกสลับท้องเสีย และถ้ามะเร็งอยู่ที่ลำไส้ตรง (rectum) อาจมีอาการท้องผูกสลับท้องเสีย, ถ่ายเป็นมูกเลือด, ซีดลง, ถ่ายไม่สุด, ถ่ายลำเล็กลง, ถ่ายเป็นเม็ดกระสุน จนถึงอุดตันจนถ่ายไม่ออก หรือผู้ป่วยมีอาการของภาวะแทรกซ้อนเช่น เลือดออก ลำไส้อุดตัน ลำไส้ทะลุ มีน้ำในช่องท้อง (ascites) ฯลฯ ตรวจร่างกายอาจไม่พบความผิดปกติ ความผิดปกติที่พบได้ ได้แก่ ซีด คลำได้ก้อนที่ท้อง ดับไต คลำต่อมน้ำเหลืองที่ supraclavicular หรือที่สะดือ น้ำในช่องท้อง ตรวจทางทวารหนักหรือ digital rectal examination (DRE) ประมาณร้อยละ 5-10 สามารถตรวจพบมะเร็งที่ทวารหนักจากการตรวจ DRE

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจพบมีภาวะซีด ตรวจอุจจาระพบ fecal occult bloodtest (FOBT) ให้ผลบวก (พบได้ร้อยละ 40-80) Liver function test อาจผิดปกติ ถ้ามีการแพร่กระจายมาที่ตับ การตรวจทางรังสีที่ช่วยยืนยัน การวินิจฉัย ได้แก่การทำ barium enema หรือ CT colonography ส่วนการตรวจที่แม่นยำเพื่อช่วยการวินิจฉัย และตรวจ ขึ้นเนื้อยืนยัน คือ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy)

ในผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยอาการผิดปกติที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เช่น ถ่ายอุจจาระเป็นมูกปนเลือด อุจจาระลำเล็กลง ท้องผูกสลับท้องเสีย เลือดจางโดยหาสาเหตุไม่พบ ควรได้รับการตรวจดังนี้

1. ซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด
2. ทำการตรวจทางทวารหนักด้วยนิ้วมือ (DRE) และ Proctoscopy
3. ทำการตรวจ Double contrast barium enema หรือทำ Colonoscopy
4. กรณีที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งเรกติ้มต้องตัดชิ้นเนื้อเพื่อให้ได้ผลตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคเสมอ
5. Endorectal ultrasonography (ถ้าสามารถทำได้)

## การประเมินระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

จุดประสงค์เพื่อวางแผนในการรักษาและพยากรณ์โรค ระบบการประเมินระยะของโรคที่ใช้นั้นมี 2 ระบบ คือ 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 enem

### 3. การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ให้ได้ผลดี ต้องเป็นการรักษาแบบสหสาขาวิชา ประกอบด้วย การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด และการให้รังสีรักษา โดยให้พิจารณาตามความเหมาะสมและข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละรายไป

#### การผ่าตัด (Surgery)

การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ผู้ป่วยต้องได้รับการเตรียมความพร้อมก่อนการผ่าตัดเช่นเดียวกับการผ่าตัดใหญ่ทั่วไป โดยมีแนวทางปฏิบัติตามที่กำหนดโดยราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ร่วมกับการเตรียมลำไส้ใหญ่ (Bowel preparation) และการให้ยาปฏิชีวนะ ดังนี้

##### 1. Mechanical Bowel Preparation

ควรมีการเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการผ่าตัดยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้าม ทั้งนี้ขึ้นกับความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

##### 2. Prophylactic Antibiotics

ให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย Gram negative และ Anaerobe เทคนิคในการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในตำแหน่งต่างๆ (ภาคผนวก ก)

#### การรักษาเสริมของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Adjuvant Therapy for Colon Cancer)

การรักษาเสริมหลังผ่าตัดขึ้นอยู่กับระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (ภาคผนวก จ) และสภาพของผู้ป่วยโดยมีข้อแนะนำดังนี้

##### 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** ที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- Poorly differentiated หรือ Undifferentiated tumor
- Lymphatic หรือ Vascular invasion
- Tumor obstruction
- Tumor perforation
- 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 ข) ส่วนรังสีรักษานั้นอาจพิจารณาในราย T4 lesion (ภาคผนวก ข)

### 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 ญ) หรือ Palliative care

#### 4.2 unresectable colon cancer

พิจารณาให้ Palliative chemotherapy (ภาคผนวก ญ) หรือ Palliative care

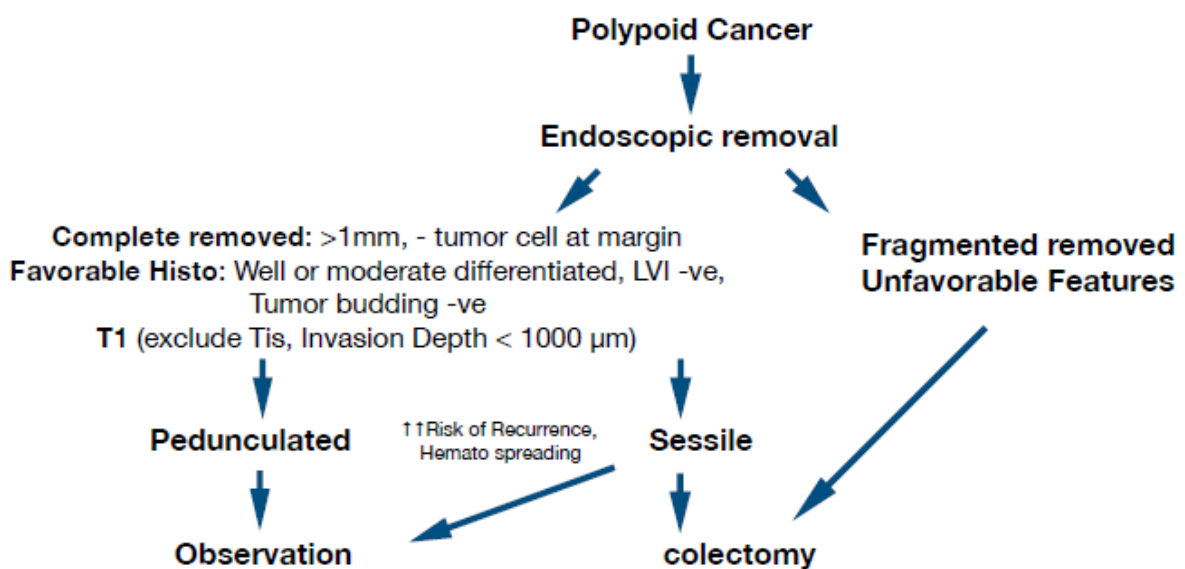
### Guideline for Surgical treatment of Colon Cancer

#### Definition of colon

Colon คือส่วนของลำไส้ตั้งแต่ cecum จนถึง rectosigmoid colon อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษา colon cancer จะรวมถึงส่วนของ upper rectum ที่อยู่เหนือต่อเส้นสมมติที่ลากจากขอบบนของ pubic symphysis ไปยัง promontory of sacrum จาก **Clinical presentation** สามารถจำแนกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ malignant polyp, localized cancer และ metastatic cancer ภาพ MRI หรือ CT scan และ/หรืออยู่ในระยะไม่เกิน 15 เซนติเมตรจาก anal verge จาก endoscopic view

*Malignant polyp* ในที่นี้หมายถึงรวมถึง polyp ที่มีเซลล์มะเร็งยังไม่ลุกลามผ่านชั้น muscularis mucosae (Tis) และที่พบเซลล์มะเร็งยังลุกลามผ่านชั้น muscularis mucosae เข้าไปสู่ชั้น submucosa (pT1) ในกรณีที่สามารถตัดออกได้หมดเป็นชิ้นเดียวด้วยวิธี endoscopic removal (Tis, T1<1000 micron) โดยที่ได้ margin > 1 มิลลิเมตร และไม่พบ unfavorable histopathological features (poor differentiation, lymphovascular invasion, tumor budding) สามารถใช้วิธีการติดตามการรักษาต่อเนื่อง ส่วนกรณีที่มีการตัดด้วยวิธี endoscopic removal แต่ไม่เข้าข่ายดังกล่าวข้างต้นได้แก่ fragmented removal หรือพบ unfavorable histopathological features รวมถึงมีการลุกลามลึกกว่า 1000 micron (T1>1000 micron) ควรให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการผ่าตัด colectomy with regional lymph node removal [Cooper et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. Gastroenterology 1995;108:1657-65.]

ข้อควรระวังใน sessile polyp ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการติดตามการรักษาต่อเนื่องหลัง endoscopic removal พบว่ามีโอกาสเกิด tumor recurrence และ hematological spreading มากกว่า pedunculated polyp [Choi et al. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. Dis Colon Rectum 2009;52:438-45.]



*Localized cancer* แนวทางการรักษาถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่มตามอาการแสดงและระยะของโรคได้ดังนี้

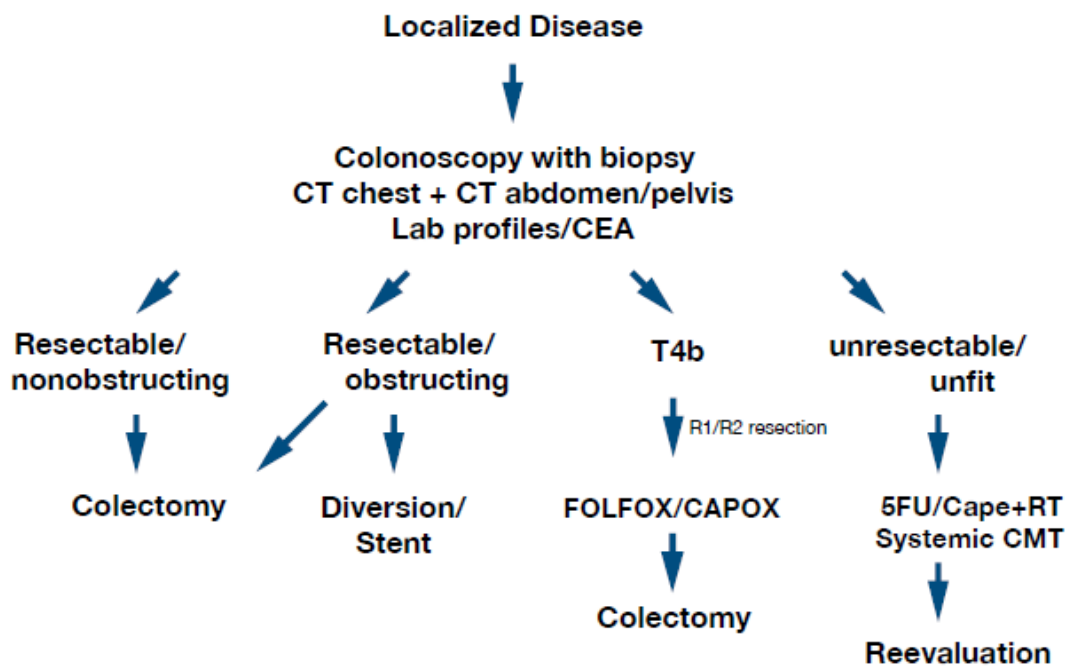
Group 1: Resectable/nonobstructing

Group 2: Resectable/obstructing

Group 3: Clinical T4b

Group 4: Unresectable/unfit for surgery

ก่อนเริ่มการรักษาถ้าเป็น nonobstructing cancer ควรทำ colonoscopy ร่วมกับ biopsy เพื่อยืนยัน การวินิจฉัย หารอยโรคร่วม และระบุตำแหน่งของเนื้องอก พิจารณาทำ cross sectional imaging (CT chest หรือ CXR, CT abdomen and pelvis หรือ MRI whole abdomen หรือ abdominal ultrasonography) เพื่อ ประเมิน การลุกลาม ทั้ง เฉพาะที่และไปยังอวัยวะอื่นๆ [Qiu M, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. Oncotarget 2015;6:38658-66.] PET/CT ที่มีบทบาทช่วยใน การวินิจฉัยในกรณีที่มีรอยโรคที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ อย่างชัดเจนด้วยการทำ CT/MRI หรือมีข้อห้ามในการฉีด สารทึบรังสี นอกจากนี้ควรพิจารณาเจาะเลือดตรวจประเมิน การทำงานของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต ภาวะเกลือแร่ในร่างกาย และค่า tumor marker เช่น CEA



*Group 1: Resectable/nonobstructing* การรักษา คือ การทำ colectomy with regional lymph node removal โดยให้ได้ lymph node อย่างน้อย 12 lymph nodes และพิจารณาให้ postoperative chemotherapy แก่ผู้ป่วยที่ตามระยะและ tumor biology ของโรค

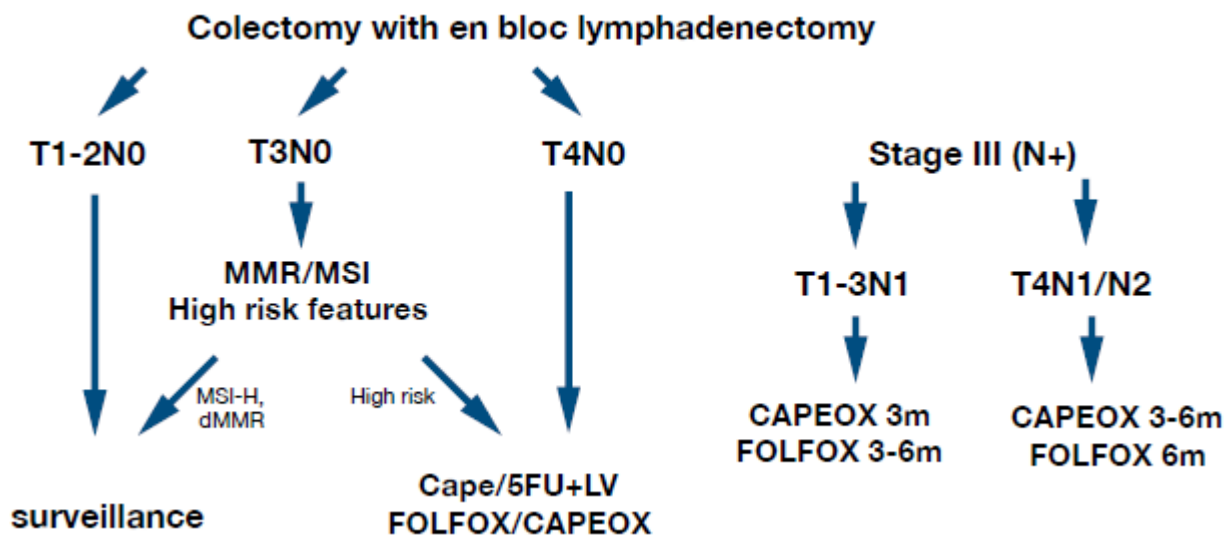
*Group 1.1:* T1-2N0M0 หลังผ่าตัด colectomy with regional lymph node removal สามารถใช้วิธีการติดตามการรักษาต่อเนื่อง

*Group 1.2:* T3N0M0 หลังผ่าตัด colectomy with regional lymph node removal ให้ พิจารณา high risk features ซึ่งได้แก่ poorly differentiation, lymphatic/vascular invasion, bowel obstruction, <12 lymph nodes examined, perineural invasion, localized perforation, และ close, indeterminate, or positive margins ในการพิจารณาให้

postoperative chemotherapy โดยถ้าผู้ป่วย colon cancer T3N0M0 ที่มี high risk features ต่อการ recurrence ควรพิจารณาให้ postoperative chemotherapy [Figueredo A, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the cancer care ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004;16:3395-407.]

**Group 1.3:** T4N0M0 ก่อนผ่าตัดควรประเมินว่าสามารถทำ en bloc resection แล้วได้ R0 resection หรือไม่ ถ้าไม่สามารถทำได้ให้พิจารณา diversion หรือส่งต่อ หลังการผ่าตัดควรพิจารณาให้ postoperative chemotherapy ถ้า T4 colon cancer ลูกกลามไปยัง fixed organ structure อาจพิจารณา radiation บริเวณที่สงสัย close หรือ positive margin

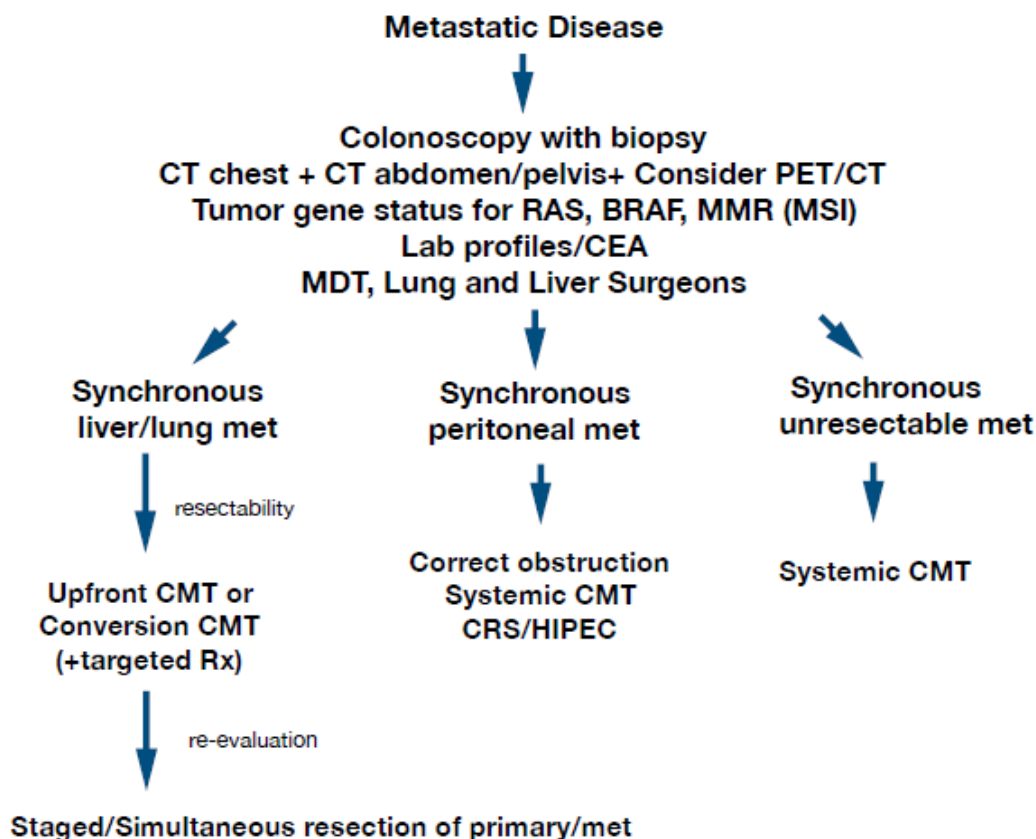
**Group 1.4:** TanyN+M0 ควรพิจารณาให้ postoperative chemotherapy หลังผ่าตัด colectomy with regional lymph node removal โดยการให้ oxaliplatin ร่วมกับ Capecitabine หรือ 5FU/ LV ให้ผู้ป่วย colon cancer ระยะที่ 3 เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน จะได้ survival benefits [Andre T, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-16.] [Shi Q, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration [abstract]. J Clin Oncol 2017;35 (suppl):LBA1]



**Group 2: Resectable/obstructing** สามารถพิจารณาผ่าตัด one-stage operation คือ colectomy with en bloc removal of regional lymph node หรือ two-stage operation คือ diversion หรือ colonic stent แล้วตามด้วย colectomy with en bloc removal of regional lymph node โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ได้

**Group 3: Clinical T4b** สามารถพิจารณาให้ neoadjuvant chemotherapy (FOLFOX/CAPEOX) ก่อนผ่าตัด colectomy with en bloc removal of regional lymph node หรือถ้าสามารถทำ R0 resection ได้ให้พิจารณาทำ colectomy with en bloc removal of regional lymph node ได้เลย

*Group 4: unresectable/unfit for surgery* การรักษาเริ่มด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดหรือ neoadjuvant chemoradiation แล้วพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่หลังจากฉายแสงหรือให้ยาเคมีบำบัด Metastatic disease หลักการสำคัญ คือ การประเมินว่าสามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกที่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ออกได้หมดหรือไม่ กรณีที่สามารถผ่าตัดออกได้หมดให้พิจารณาผ่าตัดก่อน แต่หากไม่สามารถผ่าตัดให้หมดได้ ให้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือ targeted แล้วค่อยประเมินอีกครั้งว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ หากไม่สามารถผ่าตัดให้ palliative หรือ best supportive care โดยการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาคล้ายกับผู้ป่วยที่เป็น localized disease แต่ควรพิจารณาส่งตรวจ tumor gene status คือ BRAF RAS และ MMR หรือ MSI การส่ง PET/CT ควรเลือกส่งเป็นรายๆ ไป และการรักษาควรผ่านความเห็นของ multidisciplinary team ซึ่ง รวมถึงศัลยแพทย์ทรวงอกและศัลยแพทย์ตับผู้เชี่ยวชาญด้วย ก่อนการรักษา metastatic disease ถ้ามะเร็ง บริเวณลำไส้ใหญ่มีอาการผิดปกติ เช่น obstruction, perforation หรือ bleeding ควรได้รับการแก้ไขก่อน ปัจจุบันแบ่งกลุ่มของ metastatic disease เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่กระจายไปที่ปอดหรือตับ ต้องพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดบริเวณที่มี metastatic disease ได้หรือไม่ (resectability) ซึ่งการใช้ chemotherapy หรือ targeted ก่อนการผ่าตัดสามารถเพิ่มอัตราการผ่าตัดได้ ถ้าสามารถผ่าตัดได้ให้พิจารณาผ่าตัด staged หรือ simultaneous resection ตามเหมาะสม และให้พิจารณาให้ chemotherapy ทั้งก่อนและหลังผ่าตัดเป็นระยะเวลารวม 6 เดือน ถ้ามะเร็งไม่ตอบสนองหรือลุกลามมากขึ้น พิจารณาให้ chemotherapy ตามเหมาะสม กลุ่มที่กระจายไปที่เยื่อช่องท้อง การรักษามาตรฐาน คือ การใช้ chemotherapy อย่งไรก็ตามการรักษาในปัจจุบัน อาจพิจารณาทำ cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) ถ้าไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด กลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณาให้ chemotherapy ตามเหมาะสม



**การติดตามการรักษา (Follow-up)**

การติดตามการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ขึ้นกับระยะของโรค คือ กลุ่มที่ 1 รอยโรคระยะที่ 1 แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดปีที่ 1 หรือให้ทำให้เร็วที่สุดถ้าก่อนผ่าตัดไม่ได้ complete colonoscopy หลังจากนั้นพิจารณาทำทุก 3-5 ปี ยกเว้นมี advanced adenoma คือ villous polyp, polyp > 1 cm และ high grade dysplasia แนะนำให้ส่องทุก 1 ปี จนกว่าจะปกติ กลุ่มที่ 2 รอยโรคระยะที่ 2-4 หลังการผ่าตัดสามารถติดตามอาการ โดยการตรวจร่างกาย เจาะระดับ CEA ในเลือด ทุก 3-6 เดือนในช่วง 2 ปีแรก หลังจากนั้นติดตามอาการทุก 6 เดือนจนครบ 5 ปี แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดปีที่ 1 หรือให้ทำให้เร็วที่สุดถ้าก่อนผ่าตัดไม่ได้ complete colonoscopy หลังจากนั้นพิจารณาทำทุก 3-5 ปี และทำ CT chest หรือ CXR, CT abdomen/pelvis หรือ abdominal ultrasonography อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง 5 ปีติดต่อกัน

## Guideline for Surgical treatment of Rectal Cancer

### Definition of Rectum

- Upper rectum คือส่วนของ rectum ที่อยู่เหนือ anterior peritoneum reflection
- Mid-rectum คือส่วนของ rectum ที่อยู่บริเวณ anterior peritoneal reflection
- Low-rectum คือส่วนของ rectum ที่อยู่ใต้ anterior peritoneal reflection

ในกรณีที่ไม่สามารถระบุตำแหน่ง rectum จากภาพ MRI หรือ CT scan ให้ใช้ระยะจากการส่องตรวจในกรณีที่ก้อนมะเร็งบริเวณ mid-rectum ให้ถือเอา epicentric of cancer เป็นหลักหรือในกรณีที่ไม่สามารถระบุตำแหน่ง rectum จากภาพ MRI หรือ CT scan ให้ใช้ระยะจากการตรวจทวารหนักด้วย digital rectal examination โดยประเมินระยะห่างจาก anal verge จนถึงขอบล่างสุดของก้อนมะเร็งบนผนัง rectum ประมาณ 6 เซนติเมตรเป็นอย่างน้อยหรือสุดปลายนิ้ว สำหรับก้อนมะเร็งที่อยู่ต่ำกว่าตำแหน่งนี้ให้ถือเป็น low

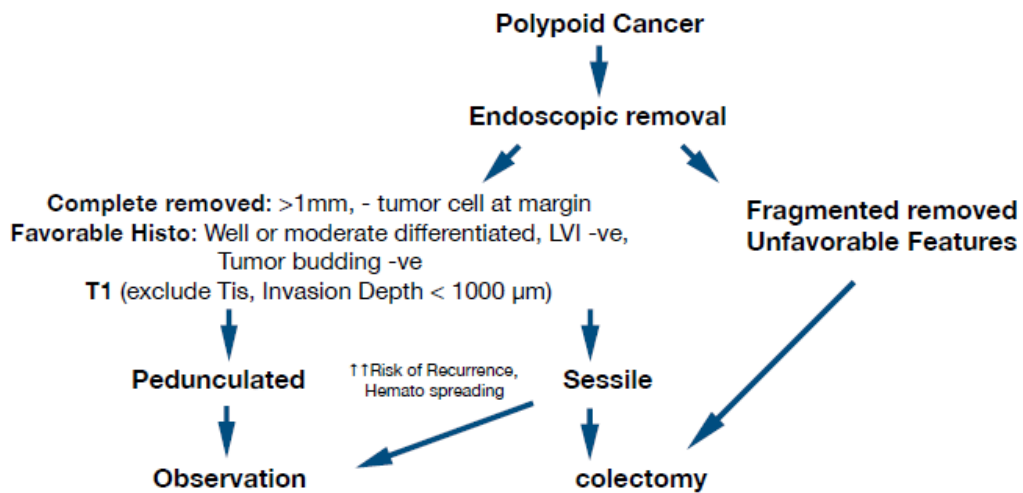
**Clinical presentation** สามารถจำแนกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ malignant polyp, localized cancer และ metastatic cancer

*Malignant polyp* ในที่นี้หมายถึงรวมถึง polyp ที่มีเซลล์มะเร็งยังไม่ลุกลามผ่านชั้น muscularis mucosae (Tis) และที่พบเซลล์มะเร็งยังลุกลามผ่านชั้น muscularis mucosae เข้าไปสู่ชั้น sub mucosa (pT1)

ในกรณีที่สามารถตัดออกได้หมดเป็นชิ้นเดียวด้วยวิธี endoscopic removal (Tis, T1<1000 micron) โดยที่ได้ margin > 1 มิลลิเมตร และไม่พบ unfavorable histopathological features (poor differentiation, lymph vascular invasion, perineural invasion, tumor budding) สามารถใช้วิธีการติดตามการรักษาต่อเนื่อง ส่วนกรณีที่การตัดด้วยวิธี endoscopic removal แต่ไม่เข้าข่ายดังกล่าวข้างต้นได้แก่ fragmented removal หรือพบ unfavorable histopathological features รวมถึงมีการลุกลามลึกกว่า 1000 micron (T1>1000 micron) หรือประเมินการลุกลามทางลึกไม่ได้ ควรให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการผ่าตัด transabdominal resection and lymphadenectomy (TAR) [Cooper at al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. Gastroenterology 1995;108 :1657-65.]

ในกรณีที่ตัดออกด้วยวิธี transanal local excision, TEM หรือ TAMIS โดยที่ได้ margin > 1 มิลลิเมตร และไม่พบ unfavorable histopathological features สามารถใช้วิธีการติดตามการรักษาต่อเนื่อง ส่วนกรณีที่ไม่ได้ adequate margin, fragmented removal หรือพบ unfavorable histopathological features รวมถึงมีการลุกลามลึกกว่า 1000 micron (T1>1000 micron) หรือประเมินการลุกลามทางลึกไม่ได้ ควรพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องด้วยการผ่าตัด transabdominal resection and lymphadenectomy

เกณฑ์ในการทำผ่าตัด transanal local excision เช่น polyp < 30% circumference of bowel, diameter < 3 cm in size, margin clear (>1 mm), mobile, non-fixed, locate within 8 cm of anal verge, T1 only, no LVI or PNI, well to moderately differentiated, negative LN on pretreatment imaging และการผ่าตัดควรได้ full thickness excision ขอควรระวังใน sessile polyp ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการติดตามการรักษาต่อเนื่องพบว่ามีโอกาสเกิด tumor recurrence และ hematological spreading มากกว่า pedunculated polyp แต่ข้อบ่งชี้ในการรักษาต่อเนื่องด้วยการผ่าตัด ใน sessile polyp ยังไม่ชัดเจน [Choi et al. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. Dis Colon Rectum 2009;52 :438-45.]



Localized cancer ถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่มตามระยะของโรคได้ดังนี้

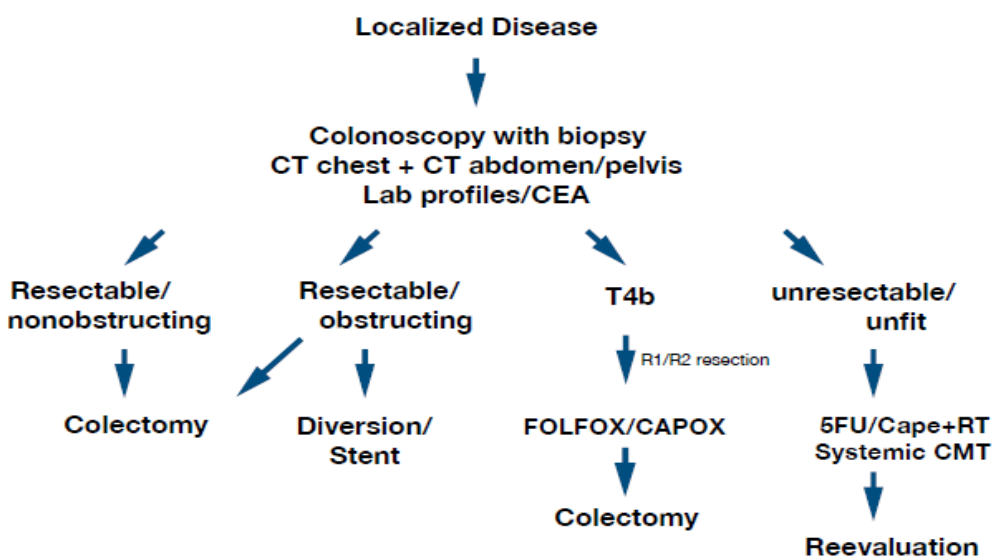
Group 1: T1N0

Group 2: T1-2N0

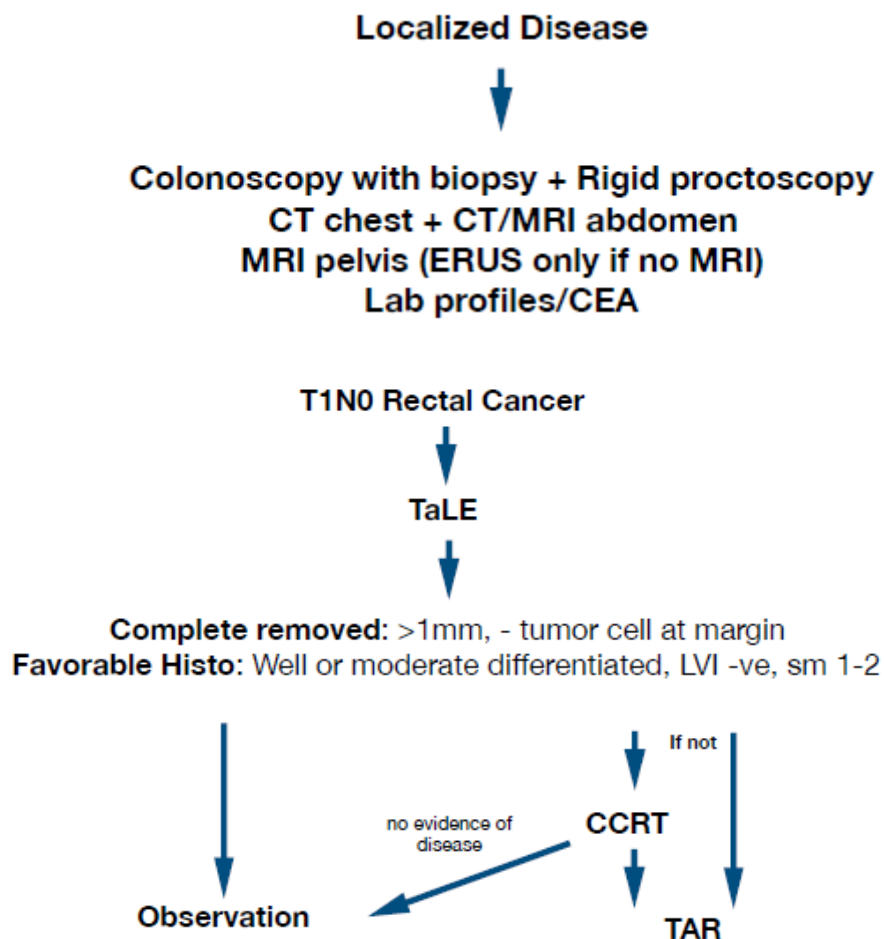
Group 3: T3 CRM-, T1-2 N1-2, EMVI +ve

Group 4: T3 CRM +, T4, unresectable

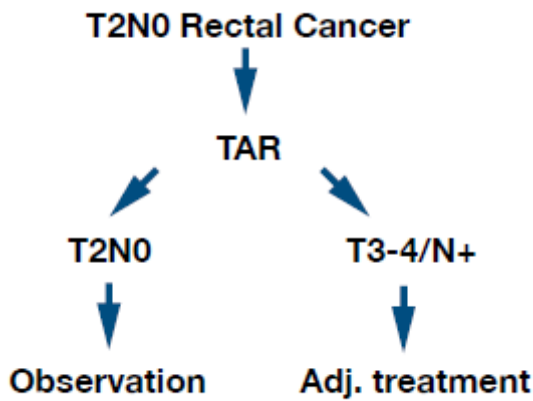
ก่อนเริ่มการรักษาควรทำการตรวจ colonoscopy ร่วมกับ biopsy หรือ rigid sigmoidoscopy เพื่อยืนยัน ยืนยัน วินิจฉัยหารอยโรคร่วมและระบุตำแหน่งของเนื้องอก พิจารณาทำการตรวจ cross sectional imaging (CT chest, CT abdomen and pelvis หรือ MRI whole abdomen) เพื่อประเมินการลุกลามเฉพาะที่และการ แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ [Qiu M, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. Oncotarget2015;6:38658-66.] การตรวจด้วย transanal ultrasound มีบทบาทจำกัดควรพิจารณาในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจ CT scan หรือ MRI ได้ [Ashraf S et al. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. Colorectal Dis 2012 ;14:821-6.] เช่นเดียวกับการตรวจด้วย PET/CT ที่มีบทบาทช่วย ในการวินิจฉัยในกรณีที่มียอยโรคที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้อย่างชัดเจนด้วยการทำ CT/MRI หรือมีข้อห้ามในการฉีด สารทึบ รั้งสี นอกจากนี้ควรพิจารณาเจาะเลือดตรวจประเมินการทำงานของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต ภาวะ กลีโธเร่ในร่างกาย และค่า tumor marker เช่น CEA



*Group 1:* T1N0 การประเมินการลุกลามเฉพาะที่ โดย MRI หรือ transanal ultrasound สงสัย submucosal invasion (T1) สามารถให้ทำการผ่าตัด transanal local excision ได้ ซึ่งถ้าสามารถผ่าตัดออกได้หมดเป็นชิ้น เดียวและมี favorable histopathological features (pT1<1000 micron, well or moderate differentiated, no lymph vascular invasion) สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้ [Nascimbeni R et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45:200-6.] แต่ถ้าผลชิ้นเนื้อไม่เข้าเกณฑ์จะต้องให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการทำ transabdominal resection with lymphadenectomy โดยมี postoperative chemotherapy/radiotherapy (CCRT) เป็นทางเลือกกรองให้แก่ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำผ่าตัด ปฏิเสธการผ่าตัดหรือปฏิเสธการมีทวารเทียมได้ [Shaikh I et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemo radiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta- analysis. Int J Colorectal Dis 2015;30:19-29.]

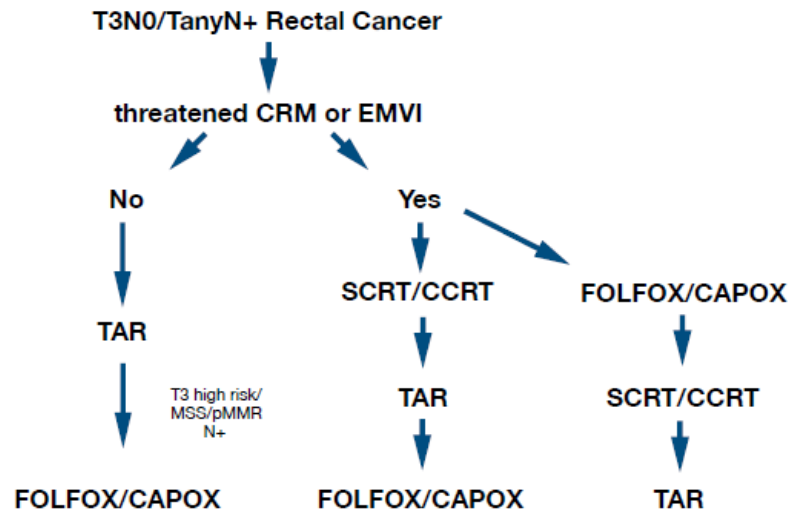


Group 2: T2N0 ซึ่งการประเมินการลุกลามพบมะเร็งแทรกเข้ามาในชั้นกล้ามเนื้อของผนังลำไส้ มีโอกาสในการเกิด lymph node metastasis >25 % หรือ T1N0 ที่มี unfavorable histopathological outcomes การรักษา มาตรฐานคือ transabdominal resection with lymphadenectomy หลังการผ่าตัดถ้าผลชิ้นเนื้อไม่พบการลุกลามเกิน muscularis propria และไม่มี lymph node metastasis สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้ แต่ถ้า พบมะเร็งลุกลามเกินชั้น muscularis propria (pT3) หรือมี lymph node metastasis อาจต้องพิจารณาให้การ รักษาเพิ่มเติม เช่น การให้ chemotherapy/radiotherapy ยกเว้น ในกลุ่ม pT3N0 ที่มี MSI-H หรือ dMMR พบว่าการให้ postoperative chemotherapy ไม่ได้ประโยชน์ Willett CG, et al.

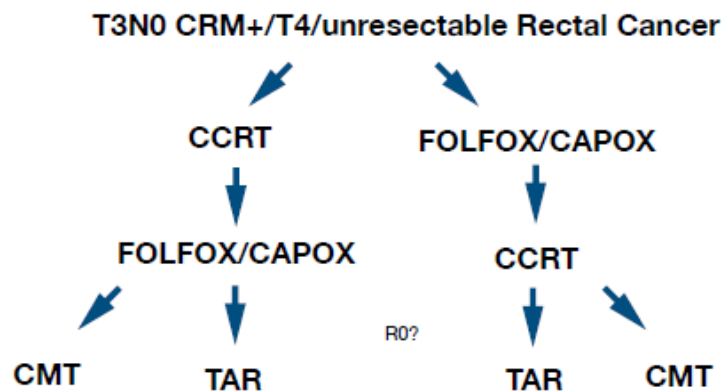


Group 3: T3N0 หรือ TanyN1-2 (จากMRI, CT scan หรือtransanal ultrasound) ในกลุ่มนี้มีปัจจัยสำคัญ ในการเลือก การรักษาคือCRM (circumferential margin) และ EMVI (extramural vascular invasion) ถ้า MRI ไม่พบ threatened CRM หรือEMVI การรักษามาตรฐานคือtransabdominal resection with lymphadenectomy ตามด้วย postoperative chemotherapy แต่ถ้า MRI มี threatened CRM หรือพบ EMVI ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย pre-operative concurrent chemoradiation (CCRT) ซึ่งสามารถทำได้ ทั้ง standard CCRT หรือ short course CCRT แล้วตามด้วยการผ่าตัด transabdominal resection withLymphadenectomy [Sauer R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 2012;30:1926-33.] ทั้งนี้อาจพิจารณาให้ post-operative chemotherapy ต่อด้วย ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะของโรคและ tumor biology

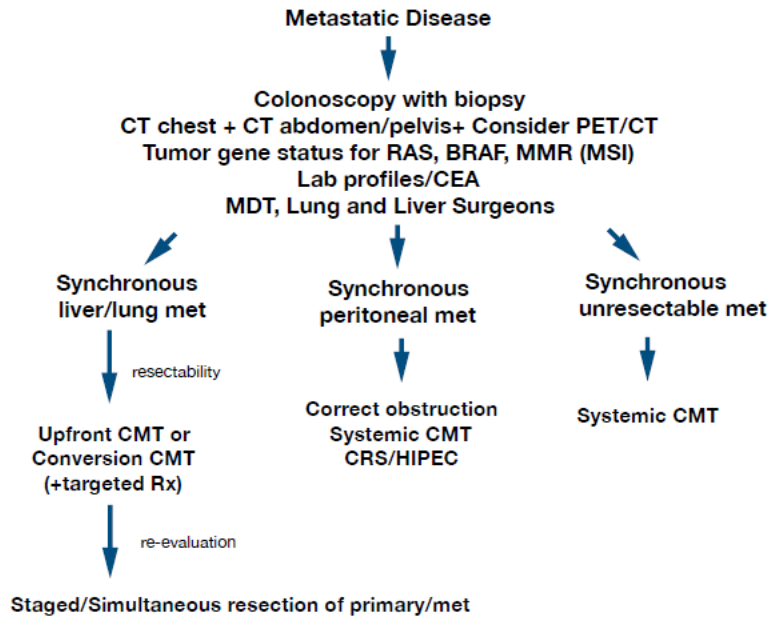
ทางเลือกในการรักษาสามารถเริ่มด้วยการให้ neoadjuvant chemotherapy แล้วตามด้วยการทำ CCRT ก่อน การผ่าตัด transabdominal resection with lymphadenectomy โดยระยะเวลาทั้งหมดของการให้ยา chemotherapy ประมาณ 6 เดือนหรือในกรณีที่มี complete clinical response (cCR) หลังการทำ CCRT อาจใช้วิธีติดตามอาการ ต่อเนื่อง (พิจารณาเป็นรายบุคคลเท่านั้น)



*Group 4: T3 CRM+, T4, unresectable* การรักษาร่วมด้วยการให้ยาเคมีบำบัดประมาณ 12-16 อาทิตย์ ร่วมกับการควบคุม การลุกลามเฉพาะที่ด้วยการทำ standard CCRT แล้วพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ ประมาณ 6 อาทิตย์ หลังจากฉายแสงหรือให้ยาเคมีบำบัด ถ้าสามารถผ่าตัดได้ควรทำ transabdominal resection with lymphadenectomy แต่ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือฉายแสงเพิ่มเติม ตามความเหมาะสม [Sclafani F et al. Systemic chemotherapy as salvage treatment for locally advanced rectal cancer patients who fail to respond to standard neoadjuvant chemoradiotherapy. Oncologist 2017;22:728-36.]



Metastatic disease การประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาคล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่เป็น localized disease แต่ควรพิจารณาส่งตรวจ tumor gene status คือ BRAF, RAS และ MMR หรือ MSI การส่ง PET/ CT ควรเลือกส่งเป็นรายๆ ในกรณีสงสัยว่ามี remote metastasis หรือ restating และการรักษาควรผ่านความเห็นของ multidisciplinary team ซึ่งรวมถึงศัลยแพทย์ทรวงอกและศัลยแพทย์ตับผู้เชี่ยวชาญด้วย ก่อนการรักษา metastatic disease ถ้ามะเร็งบริเวณลำไส้ใหญ่มีอาการผิดปกติ เช่น obstruction, perforation หรือ bleeding ควรได้รับการแก้ไขเป็นลำดับแรกปัจจุบันแบ่งกลุ่มของ metastatic disease เป็น 3 กลุ่ม คือ



กลุ่มที่กระจายไปที่ปอดหรือตับหลักการรักษาควรเริ่มด้วย chemotherapy ก่อนการผ่าตัดแต่ต้อง พิจารณาว่าสามารถผ่าตัดบริเวณที่มี metastatic disease ได้หรือไม่ (resectability) ซึ่งการใช้ targeted chemotherapy สามารถเพิ่มอัตราการผ่าตัดได้ หลังการผ่าตัดต้องทำการประเมินการตอบสนองก่อนการผ่าตัด อีกครั้ง ถ้าสามารถผ่าตัดได้ให้พิจารณาทำผ่าตัด staged หรือ simultaneous resection ตามความเหมาะสม และควรพิจารณาให้ chemotherapy ทั้งก่อนและหลังผ่าตัดเป็นระยะเวลารวม 6 เดือน กรณีมะเร็งไม่ตอบสนองหรือลุกลามมากขึ้นพิจารณาให้ chemotherapy ตามความเหมาะสมกลุ่มที่กระจายไปที่เยื่อช่องท้องการรักษามาตรฐานคือการใช้ chemotherapy ใดๆก็ตามการรักษาในปัจจุบันอาจพิจารณาทำผ่าตัด cytoreductive surgery and hyperthermi intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) ถ้าทำได้ไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด

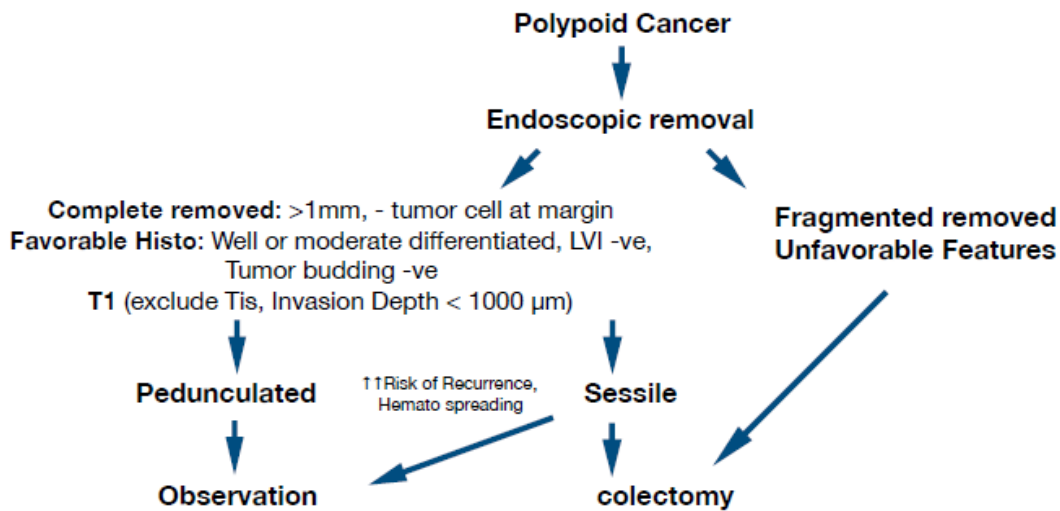
กลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ chemotherapy ตามเหมาะสม

**การติดตามการรักษา (Follow-up)**

การติดตามการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่มขึ้นกับระยะของโรค คือ

**กลุ่มที่ 1** รอยโรคระยะที่ 1 ทั้งที่ผ่านการทำ transanal local excision หรือ transabdominal resection and lymphadenectomy สามารถติดตามอาการโดยการตรวจร่างกายทำ proctoscopy ทุก 3-6 เดือนในช่วง 2 ปีแรก หลังจากนั้นติดตามอาการทุก 6 เดือนจนครบ 5 ปี แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดปีที่ 1 ปีที่ 3 และทุก 5 ปี ยกเว้นมี advanced adenoma คือ villous polyp, polyp > 1 cm และ high grade dysplasia อาจแนะนำให้ส่องทุก 1 ปี จนกว่าจะปกติ

**กลุ่มที่ 2** รอยโรคระยะที่ 2-4 หลังการผ่าตัดสามารถติดตามอาการโดยการตรวจร่างกายเจาะระดับ CEA ในเลือด ทุก 3-6 เดือน ในช่วง 2 ปีแรก หลังจากนั้นติดตามอาการทุก 6 เดือนจนครบ 5 ปี แนะนำให้ ส่องกล้องทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดปีที่ 1 ปีที่ 3 และทุก 5 ปี และแนะนำทำ CT chest/abdomen/pelvis อย่างน้อยปีละ 1 ครั้งจนครบ 5 ปี



Localized cancer ถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่มตามระยะของโรคได้ดังนี้

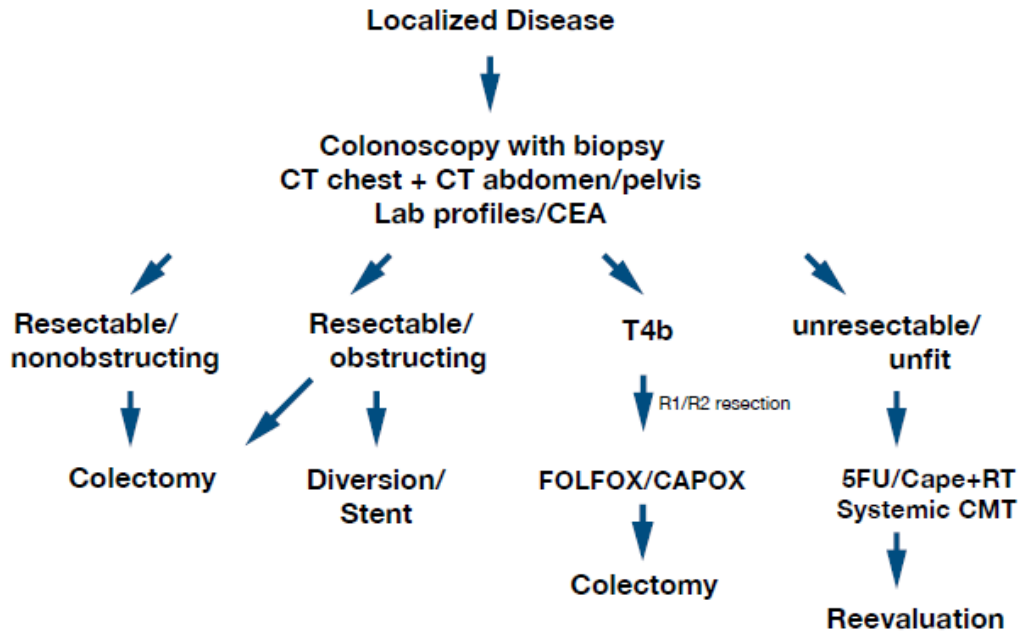
Group 1: T1N0

Group 2: T1-2N0

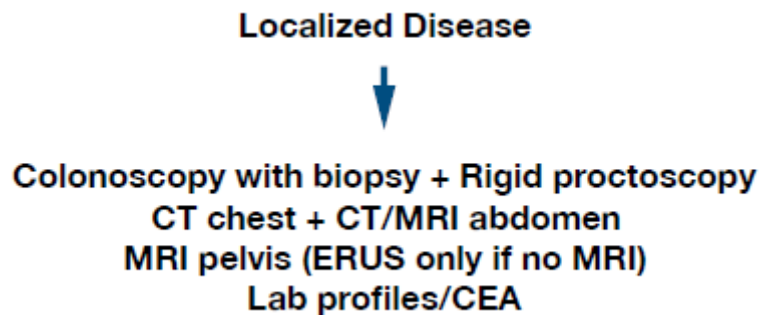
Group 3: T3 CRM-, T1-2 N1-2, EMVI +ve

Group 4: T3 CRM +, T4, unresectable

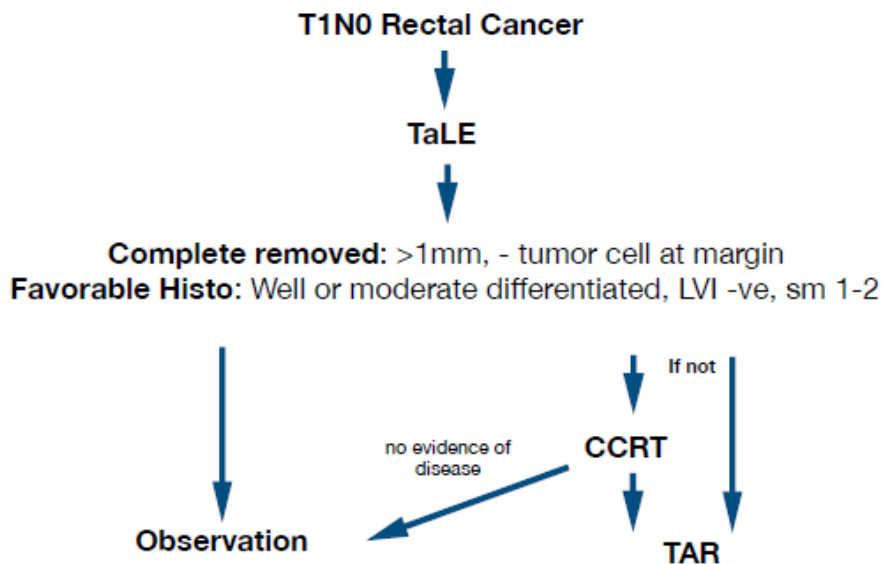
ก่อนเริ่มการรักษาควรทำการตรวจ colonoscopy ร่วมกับ biopsy หรือ rigid sigmoidoscopy เพื่อยืนยันการวินิจฉัยหารอยโรคร่วมและระบุตำแหน่งของเนื้องอก พิจารณาทำการตรวจ cross sectional imaging (CT chest, CT abdomen and pelvis หรือ MRI whole abdomen) เพื่อประเมินการลุกลามเฉพาะที่และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ [Qiu M, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. Oncotarget 2015;6:38658-66.] การตรวจด้วย transanal ultrasound มีบทบาทจำกัดควรพิจารณาในกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจ CT scan หรือ MRI ได้ [Ashraf S et al. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. Colorectal Dis 2012 ;14:821-6.] เช่นเดียวกับการตรวจด้วย PET/CT ที่มีบทบาทช่วยในการวินิจฉัยในกรณีที่มียอยโรคที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้อย่างชัดเจนด้วยการทำ CT/MRI หรือมีข้อห้ามในการฉีดสารทึบรังสี นอกจากนี้ควรพิจารณาเจาะเลือดตรวจประเมินการทำงานของเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต ภาวะเกลือแร่ในร่างกาย และค่า tumor marker เช่น CEA



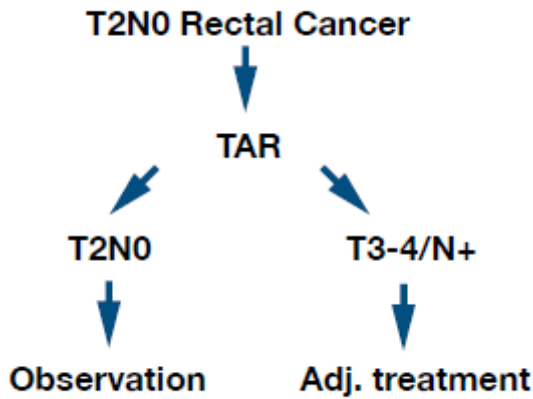
*Group 1:* T1N0 การประเมินการลุกลามเฉพาะที่โดย MRI หรือ transanal ultrasound สงสัย submucosal invasion (T1) สามารถให้ทำการผ่าตัด transanal local excision ได้ ซึ่งถ้าสามารถผ่าตัดออกได้หมดเป็นชิ้น เดียวและมี favorable histopathological features (pT1<1000 micron, well or moderate differentiated, no lymph vascular invasion) สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้ [Nascimbeni R et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45:200-6.] แต่ถ้าผลชิ้นเนื้อไม่เข้ากฎเกณฑ์จะต้องให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยการทำtransabdominal resection with lymphadenectomy โดยมีpostoperative chemotherapy/radiotherapy (CCRT) เป็นทางเลือกกรองให้แก่ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำผ่าตัด ปฏิเสธการผ่าตัด หรือปฏิเสธการมีทวารเทียมได้ [Shaikh I et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemo radiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta- analysis. Int J Colorectal Dis 2015;30:19-29.]



*Group 1:* T1N0 การประเมินการลุกลามเฉพาะที่โดย MRI หรือ transanal ultrasound สงสัย submucosal invasion (T1) สามารถให้ทำการผ่าตัด transanal local excision ได้ ซึ่งถ้าสามารถผ่าตัดออกได้หมดเป็นชิ้น เดียวและมี favorable histopathological features (pT1<1000 micron, well or moderate differentiated, no lymphovascular invasion) สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้ [Nascimbeni R et al. Risk of lymphnode metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45:200-6.] แต่ถ้าผลชิ้นเนื้อไม่เข้ากฎเกณฑ์จะต้องให้การรักษาเพิ่มเติม ด้วยการ ทำ transabdominal resection with lymphadenectomy โดยมี postoperative chemotherapy/radiotherapy (CCRT) เป็นทางเลือกกรองให้แก่วัยที่ไม่สามารถทำผ่าตัด ปฏิเสธการผ่าตัดหรือปฏิเสธการมีทวารเทียมได้ [Shaikh I et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2015;30:19-29.]

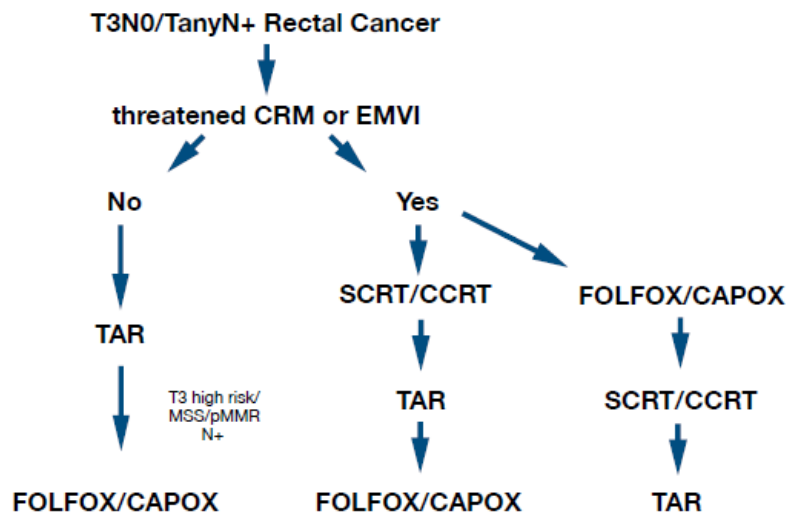


*Group 2:* T2N0 ซึ่งการประเมินการลุกลามพบมะเร็งแทรกเข้ามาในชั้นกล้ามเนื้อของผนังลำไส้ มีโอกาสในการเกิด lymph node metastasis >25 % หรือ T1N0 ที่มี unfavorable histopathological outcomes การรักษา มาตรฐาน คือ transabdominal resection with lymphadenectomy หลังการผ่าตัดถ้าผลชิ้นเนื้อไม่พบการลุกลามเกิน muscularis propria และไม่มี lymph node metastasis สามารถติดตามการรักษาต่อเนื่องได้ แต่ถ้า พบมะเร็งลุกลามเกินชั้น muscularis propria (pT3) หรือมี lymph node metastasis อาจต้องพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติม เช่น การให้ chemotherapy/radiotherapy ยกเว้นในกลุ่ม pT3N0 ที่มี MSI-H หรือ dMMR พบว่าการให้ postoperative chemotherapy ไม่ได้ประโยชน์ [Willett CG, et al.

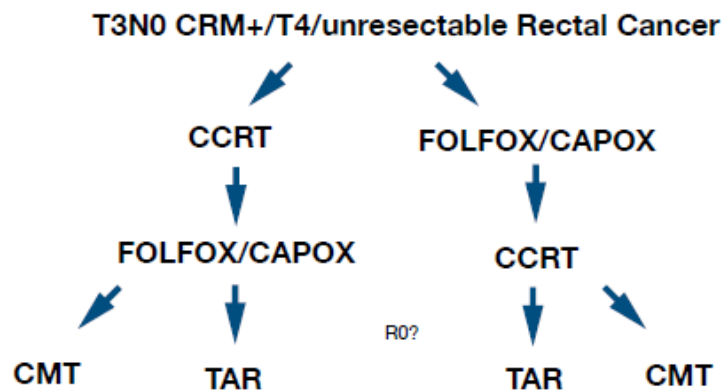


Group 3: T3N0 หรือ TanyN1-2 (จากMRI, CT scan หรือtransanal ultrasound) ในกลุ่มนี้มีปัจจัยสำคัญในการเลือกการรักษาคือ CRM (circumferential margin) และ EMVI (extramural vascular invasion) ถ้า MRI ไม่พบthreatened CRM หรือ EMVI การรักษามาตรฐานคือ transabdominal resection with lymphadenectomy ตามด้วย postoperative chemotherapy แต่ถ้ามRI มี threatened CRM หรือพบ EMVI ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย pre-operative concurrent chemoradiation (CCRT) ซึ่งสามารถทำได้ ทั้ง standard CCRT หรือ short course CCRT แล้วตามด้วยการผ่าตัด transabdominal resection with Lymphadenectomy [Sauer R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 2012;30:1926-33.] ทั้งนี้อาจพิจารณาให้ post-operative chemotherapy ต่อด้วยซึ่งขึ้นอยู่กับระยะของโรคและ tumor biology

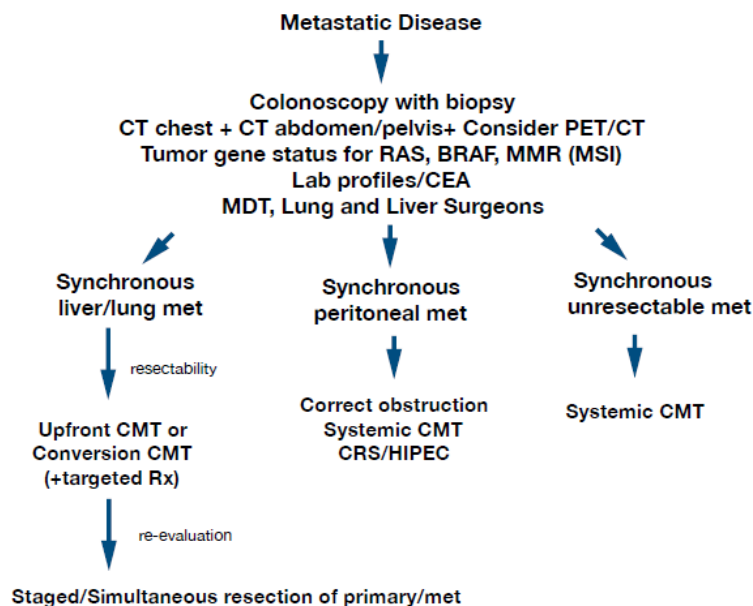
ทางเลือกในการรักษาสามารถเริ่มด้วยการให้ neoadjuvant chemotherapy แล้วตามด้วยการทำ CCRT ก่อนการผ่าตัด transabdominal resection with lymphadenectomy โดยระยะเวลาทั้งหมดของการให้ยา chemotherapy ประมาณ 6 เดือนหรือในกรณีที่มี complete clinical response (cCR) หลังการทำ CCRT อาจใช้วิธีติดตามอาการต่อเนื่อง (พิจารณาเป็นรายบุคคลเท่านั้น)



Group 4: T3 CRM+, T4, unresectable การรักษาเริ่มด้วยการให้ยาเคมีบำบัดประมาณ 12-16 อาทิตย์ ร่วมกับการควบคุมการลุกลามเฉพาะที่ด้วยการทำ standard CCRT แล้วพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ ประมาณ 6 อาทิตย์ หลังจากฉายแสงหรือให้ยาเคมีบำบัด ถ้าสามารถผ่าตัดได้ควรทำ transabdominal resection with lymphadenectomy แต่ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือฉายแสงเพิ่มเติมตามความเหมาะสม [Sclafani F et al. Systemic chemotherapy as salvage treatment for locally advanced rectal cancer patients who fail to respond to standard neoadjuvant chemoradiotherapy. Oncologist 2017;22:728-36.]



Metastatic disease การประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาคล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่เป็น localized disease แต่ควรพิจารณาส่งตรวจ tumor gene status คือ BRAF, RAS และ MMR หรือ MSI การส่ง PET/ CT ควรเลือกส่งเป็นรายๆ ในกรณีสงสัยว่ามี remote metastasis หรือ restating และการรักษาควรผ่านความเห็นของ multidisciplinary team ซึ่งรวมถึงศัลยแพทย์ทรวงอกและศัลยแพทย์ตับผู้เชี่ยวชาญด้วยก่อนการรักษา metastatic disease ถ้ามะเร็งบริเวณลำไส้ใหญ่มีอาการผิดปกติเช่น obstruction, perforationหรือbleeding ควรได้รับการแก้ไขเป็นลำดับแรกปัจจุบันแบ่งกลุ่มของ metastatic disease เป็น 3 กลุ่มคือ



กลุ่มที่กระจายไปที่ปอดหรือตับหลักการรักษาคือควรเริ่มด้วย chemotherapy ก่อนการผ่าตัดแต่ต้องพิจารณาว่าสามารถผ่าตัดบริเวณที่มี metastatic disease ได้หรือไม่ (respectability) ซึ่งการใช้ targeted chemotherapy สามารถเพิ่มอัตราการผ่าตัดได้ หลังการผ่าตัดต้องทำการประเมินการตอบสนองก่อนการผ่าตัด อีกครั้ง ถ้าสามารถผ่าตัดได้ให้พิจารณาทำผ่าตัด staged หรือ simultaneous resection ตามความเหมาะสม และควรพิจารณาให้ chemotherapy ทั้งก่อนและหลังผ่าตัดเป็นระยะเวลารวม 6 เดือนกรณีมะเร็งไม่ตอบสนองหรือลุกลามมากขึ้นพิจารณาให้ chemotherapy ตามความเหมาะสมกลุ่มที่กระจายไปที่เยื่อช่องท้องการรักษามาตรฐานคือการใช้ chemotherapy อย่งไรก็ตามการรักษาในปัจจุบันอาจพิจารณาทำผ่าตัด cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) ถ้าทำได้ไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด

กลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้พิจารณาให้ chemotherapy ตามเหมาะสม

การติดตามการรักษา (Follow-up) แบ่งเป็น 2 กลุ่มขึ้นกับระยะของโรค คือ

**กลุ่มที่ 1** รอยโรคระยะที่ 1 ทั้งที่ผ่านการทำ transanal local excision หรือ transabdominal resection and lymphadenectomy สามารถติดตามอาการโดยการตรวจร่างกายทำ proctoscopy ทุก 3-6 เดือน ในช่วง 2 ปีแรก หลังจากนั้นติดตามอาการทุก 6 เดือนจนครบ 5 ปี แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดปีที่ 1 ปีที่ 3 และทุก 5 ปี ยกเว้นมี advanced adenoma คือ villous polyp, polyp > 1 cm และ high grade dysplasia อาจแนะนำให้ส่องทุก 1 ปีจนกว่าจะปกติ

**กลุ่มที่ 2** รอยโรคระยะที่ 2-4 หลังการผ่าตัดสามารถติดตามอาการโดยการตรวจร่างกายเจาะระดับ CEA ในเลือดทุก 3-6 เดือน ในช่วง 2 ปีแรก หลังจากนั้นติดตามอาการทุก 6 เดือนจนครบ 5 ปี แนะนำให้ ส่องกล้องทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดปีที่ 1 ปีที่ 3 และทุก 5 ปี และแนะนำทำ CT chest/abdomen/pelvis อย่างน้อยปีละ 1 ครั้งจนครบ 5 ปี

#### 4. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง (Rectal cancer)

การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรงให้ได้ผลดีนั้น ต้องใช้การรักษาแบบสหสาขาวิชา ประกอบด้วย การผ่าตัด การให้เคมีบำบัด และการใช้รังสีรักษา โดยพิจารณาตามข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นหลัก

เนื่องจากในโรคมะเร็งไส้ตรงนั้น สามารถตรวจหาระยะของโรคก่อนการผ่าตัดได้ ดังนั้นการประเมินระยะของโรคจึงแบ่งเป็น

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

##### หมายเหตุ

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

#### การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง แบ่งตาม Clinical staging

##### 1. การรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง Clinical staging cT1 No Mo

การผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง คือ

- Transabdominal resection (ภาคผนวก ง)

- Transanal local excision (ภาคผนวก จ)

การพิจารณาให้การรักษาเสริม ขึ้นกับวิธีการผ่าตัด และ ผลทางพยาธิวิทยา 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 ก และ ข) (2B)

## 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 แบบ คือ

### 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) (2B)

## 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 แบบคือ

4.1.1 ทำการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง และ Metastasis ออกแบบ Curative resection แนะนำให้ทำผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงออกก่อน 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 livemetastasis (คำแนะนำระดับ 2B)

##### 4.2 Unresectable metastasis

พิจารณาให้ Palliative chemotherapy (ภาคผนวก ก) หรือ Palliative care

#### 5. การผ่าตัดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีภาวะแทรกซ้อน (Complicated Colon and Rectum Cancer Surgery)

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่พบบ่อยๆ 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
- พิจารณาการตรวจเพิ่มเติมวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้
  - Colonoscopy
  - Limited barium enema หรือ Gastrograffin enema
  - CT whole abdomen
  - CT colonography

วิธีการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็งที่มีภาวะลำไส้ใหญ่อุดตันนั้น ขึ้นอยู่กับสภาพทั่วไปของผู้ป่วยและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง โดยมีหลักดังนี้

**1. ภาวะมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านขวาอุดตันมีการวิธีการผ่าตัดรักษา 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 chemo radiotherapy
- 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 แนะนำให้ทำการผ่าตัดแบบ 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 ก่อนมะเร็งติอววยวะไกลเคียง

ถ้าเนื้องอกทะลุววยวะไกลเคียง ควรผ่าตัดแบบ “en bloc” ถ้าสามารถทำได้ขบ่งชี้ในการตัดรังไข่ทั้งสองข้าง คือสงสัยว่ามีการกระจายของมะเร็งมายังรังไข่ อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการตัดรังไข่ในกรณีลักษณะภายนอกของรังไข่ดูปกติเพื่อป้องกันการกระจายมะเร็งในกรณีที่ไม่สามารถตัดมะเร็งออกได้หมด (R2 resection) ควรใช้ Metallic clips ทำเครื่องหมายไว้เพื่อการให้รังสีรักษาต่อไป

### 5.4 ก่อนมะเร็งกระจายทั่วท้อง

ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด พิจารณาให้การรักษาแบบ Palliative care อาจพิจารณาให้ Palliative chemotherapy (ภาคผนวก ก) Intraperitoneal chemotherapy ยังอยู่ในระยะทำการศึกษาวินิจฉัย

## 6. การติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังการรักษา (Surveillance and Follow –up)

การติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยหลังการรักษามีข้อแนะนำดังนี้

1. ชักประวัติตรวจร่างกายทุก 3 เดือน เป็นเวลา 2 ปี และทุก 6 เดือนจนครบ 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 ปีในระยะ 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 เดือนจนครบ 5 ปี

## 7. การรักษาโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ (Treatment of Recurrent Colorectal Cancer)

เมื่อโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ ถ้าสามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ ดังนั้น ถ้าก่อนมะเร็งนั้นมีแนวโน้มว่าจะผ่าตัดออกได้และผู้ป่วยมีความพร้อมทั้งอยู่ในสถาบันที่มีความพร้อมให้พิจารณาผ่าตัดและให้การรักษาสริมตามความเหมาะสม ดังนี้

### 7.1 มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่รอยต่อ (Anastomotic recurrence) หรือในอุ้งเชิงกรานเพียงอย่างเดียว

- ในรายที่ยังไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนควรพิจารณาให้ Preoperative chemoradiotherapy (ดูตามผนวก ๓) แล้วพิจารณาผ่าตัด หลังผ่าตัดพิจารณาให้ chemotherapy (ดูตามผนวก ๓)
- ในรายที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนอาจพิจารณาให้รังสีรักษาเพิ่มเติม หรือ Palliative chemotherapy หรือ Palliative care

### 7.2 มะเร็งกลับเป็นซ้ำที่อวัยวะอื่นเพียงตำแหน่งเดียว (คำแนะนำ 2B)

- ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมถ้าไม่พบมะเร็งแพร่กระจายไปตำแหน่งอื่นที่ผ่าตัดไม่ได้ควรทำการผ่าตัดแล้วตามด้วย chemotherapy (ภาคผนวก ๓) แต่ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ ควรรักษาแบบเดียวกับ Unresectable disease

### 7.3 มะเร็งกลับเป็นซ้ำหลายตำแหน่งหรือ Unresectable disease

- พิจารณาให้ Palliative chemotherapy หรือ Palliative care (ภาคผนวก ๓)

## แนวทางปฏิบัติเมื่อตรวจพบค่า CEA สูงขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Colorectal cancer ไปแล้ว

ในระหว่างการตรวจติดตามผลการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (Surveillance) ถ้าพบว่า ค่า CEA มีระดับสูงขึ้น ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมดังนี้

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

ถ้าตรวจพบความผิดปกติให้การรักษาเช่นเดียวกับเมื่อโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติให้ตรวจซ้ำอีก อาจพิจารณา PET CT Scan โดยไม่ต้องให้การรักษาโรคมะเร็ง จนกว่าจะตรวจพบรอยโรค

## แนวทางการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

การเก็บสิ่งส่งตรวจ (specimens) ก่อนนำส่งห้องปฏิบัติการ หากสามารถส่งตรวจห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาได้ภายใน 24 ชั่วโมง ให้ส่งตรวจชิ้นเนื้อสดได้โดยใส่ถุงพลาสติกสองชั้นแล้วแช่ไว้ในตู้เย็นก่อนส่งหากไม่สามารถส่งตรวจได้ทันทีควรเปิดตามแนวยาวตรงข้ามกับรอยโรค หรือถ้าไม่สามารถบอกตำแหน่งของรอยโรคได้ชัดเจน ให้เปิดตามด้าน antimesentery ทำเครื่องหมายบอกปลายบนและ/หรือปลายล่างไว้ เพื่อวัดระยะห่างของรอยโรคกับขอบตัด (resected margin) หรือเขียนอธิบายขอบตัดบนและ/หรือขอบตัดล่างไว้ในใบส่งตรวจชิ้นเนื้อ ก่อนแช่ลงในฟอร์มาลิน ควรเช็ดสิ่งตกค้างและออกจาระในลำไส้ออกเพื่อให้ฟอร์มาลินซึมผ่านผนังลำไส้ได้ ฟอร์มาลิน ที่ใช้แช่สิ่งส่งตรวจต้องเป็น 10% neutral-buffered formalin สูตร 10% neutral-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

ควรบันทึกสิ่งตกค้างในลำไส้ว่ามีเลือดปน/มีตัวปรสิต หรือเป็นอุจจาระอย่างใดอย่างหนึ่งจากตัวอย่างชิ้นเนื้อความยาวของสิ่งส่งตรวจทั้งหมดแยกวัดความยาวบริเวณ terminal ileum, colon และ vermiform appendix ถ้ามี mesentery และ/หรือ omentum ให้วัดขนาดด้วยเส้นผ่าศูนย์กลาง (diameter) หรือเส้นรอบวง (circumference) ของขอบรอยตัดบน (proximal margin) และขอบรอยตัดล่าง (distal margin) เส้นผ่าศูนย์กลางของลำไส้บริเวณส่วนต้นเหนือต่อรอยโรคที่ขยายออก (dilated proximal site) หรือส่วนที่ตีบ (stenosis)

1. ขนาดของรอยโรค ทั้ง 3 แนว (กว้างxยาวxลึก) **ให้ความสำคัญกับความลึกของรอยโรค** (แนะนำให้วัดความลึกโดยวัดจากหน้าตัดของก้อนเมื่อผ่ากลางรอยโรค ผ่านฐานของ fungating mass หรือผ่านบริเวณที่ลึกที่สุดของ ulcerative lesion)
2. ระยะห่างของรอยโรคกับขอบรอยตัดทั้งบนและล่าง (proximal and distal margins)
3. วัดขนาดต่อมน้ำเหลืองที่ใหญ่ที่สุด

### การบรรยายลักษณะรอยโรค

1. ลักษณะของก้อนเนื้อออก: fungating, ulcerative, infiltrative
2. ขอบของก้อนเนื้อออก: pushing border, infiltrative border
3. ตำแหน่งของรอยโรค: ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, rectum
4. อธิบายลักษณะผิวหนัง (serosa/pelvic fat tissue) ที่คลุมอยู่ตรงรอยโรค
5. หน้าตัด: solid, solid-cystic, cystic, mucinous, necrotic area, hemorrhage
6. ความลึกของรอยโรค: เมื่อวัดด้วยตาเปล่า (gross depth) สำหรับ non-peritonealized tissue ให้วัดระยะห่างจากก้อนเนื้อออกไปยัง circumferential radial margin ที่ใกล้ที่สุด ในบริเวณที่มี visceral peritoneum คลุม ต้องสังเกตว่าก้อนเนื้อออกลุกลามเข้าไปที่ visceral peritoneum หรือไม่
7. ลำไส้ทะลุ: สังเกตว่ามีลำไส้ทะลุบริเวณไหน ตรงรอยโรคหรือลำไส้บริเวณอื่น

8. กรณีรอยโรคอยู่บริเวณ rectum ระบุว่ารอยโรคอยู่เหนืออยู่ใต้ต่อ หรืออยู่คร่อม anterior peritoneal reflection

### การตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ

1. ตั้รอยโรคอย่างน้อย 1 section ที่แสดงรอยโรคและเยื่อหุ้มลำไส้ที่อยู่ติดกัน (transitional zone)
2. ตั้รอยโรคอย่างน้อย 1 section ที่แสดงถึงรอยโรคที่ลึกที่สุด (ควรแสดงให้เห็นผิวนอกสุด)
3. ถ้ามีรอยโรคอื่นเช่น polyp, diverticulum, ulcer ให้ตัดมาด้วย
4. ตั้ขอบรอยตัดบน (proximal margin) และขอบรอยตัดล่าง (distal margin)
  - ตั้ขวางจากขอบ 0.3-0.5 เซนติเมตร โดยรอบ

หรือ - ตั้ตามยาวตั้งฉากกับรอยโรค ในกรณีที่ก้อนอยู่ชิดขอบและไม่สามารถประเมินด้วยตาเปล่าได้

5. Mesenteric/ circumferential radial margin \*
6. ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด ในไขมันรอบลำไส้ (ควรได้อย่างน้อย 12 ต่อมน้ำเหลือง)

\* Mesenteric margin สำหรับลำไส้ส่วน transverse และ sigmoid colon

Circumferential radial margin สำหรับลำไส้ส่วนที่มี non peritonealized surface ได้แก่ ascending colon, descending colon และ rectum

### ตัวอย่าง : Right hemicolectomy

Received fresh (formalin-fixed), labeled with the patient's name and unit number and "colon" is a right hemicolectomy specimen, 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). A 6 cm in length mesentery is present at the ileocecal valve and ascending colon. There is an ulcerated circumferential mass, 6 cm long and 3 cm wide with irregular border, 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 present in the pericolonic tissue, the largest measures 0.6 cm in greatest dimension. Representative sections are taken and submitted as:

- |                   |                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------|
| Cassettes A-B     | : Tumor at area of deepest invasion                     |
| Cassettes C       | : Tumor with radial margin                              |
| Cassettes D and E | : Cross sections of the tumor including adjacent mucosa |
| Cassettes F       | : Proximal margin, Perpendicular/circular section       |
| Cassettes G       | : Distal margin, Perpendicular/circular section         |

Cassettes H	: Apical vessels and node (if available)
Cassettes I-K	: Dissected lymph nodes
Cassettes L	: Appendix

#### ตัวอย่าง : Abdominoperineal 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 scant fatty tissue. Opening the specimen along the smooth-surface anterior wall reveals a 3x2.5x2 cm tan-gray centrally ulcerated tumor with irregular border, arising at 4 cm from the distal anal end and 1 cm below the anterior peritoneal reflection. The tumor grossly invades into, but not through, the muscularis propria. The rectal fat tissue is spared and the radial margin is free. The tumor involves almost entire rectal wall with only 0.5 cm of the mucosa left. The proximal colon is mildly dilated. The remaining colonic and anal mucosa is unremarkable. Dentate line is intact, 1 cm from the tumor. Lymph nodes in the perirectal tissue are hard to identify. Some nodes are found in the mesenteric fat tissue, measuring up to 0.6 cm in diameter. Representative sections are taken and submitted.

Cassettes A/B	: Tumor with the deepest invasion (A = upper portion of mass, B = lower portion of mass with perirectal fat)
Cassettes C	: Circumferential radial margin (CRM)
Cassettes D and E	: Mass with transitional zone
Cassettes F	: Perpendicular/circular section from the colonic margin
Cassettes G	: Perpendicular/circular section from anal margin
Cassettes H	: Peritoneal reflection with perirectal fat tissue
Cassettes I-K	: Dissected lymph nodes and pericorectal fat tissue

## แนวทางการให้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

**Diagnostic checklist****1. Procedure:**

- Right hemicolectomy
- Transverse colectomy
- Left hemicolectomy
- Sigmoidectomy
- Low anterior resection
- Total abdominal colectomy
- Abdominoperineal resection
- Transanal disk excision (local excision)
- Endoscopic mucosal resection
- Other (specify): \_\_\_\_\_
- Not specified

**2. Specimen includes:**

- Terminal ileum \_\_\_\_\_ cm. (length x resected end diameter)
- Appendix \_\_\_\_\_ 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 (select all that apply)**

- Cecum
- Ileocecal valve
- Right (ascending) colon
- Hepatic flexure
- Transverse colon
- Splenic flexure
- Left (descending) colon
- Sigmoid colon
- Rectosigmoid
- Rectum
- Colon, not otherwise specified
- Cannot be determined (explain): \_\_\_\_\_

**+ Tumor Location (applicable only to rectal primaries)**

- + \_\_\_ Entirely above the anterior peritoneal reflection
- + \_\_\_ Entirely below the anterior peritoneal reflection
- + \_\_\_ Straddles the anterior peritoneal reflection
- + \_\_\_ Not specified

**4. Tumor configuration**

- \_\_\_ Exophytic (pedunculated or sessile)
- \_\_\_ Ulcerative
- \_\_\_ Diffuse infiltrative
- \_\_\_ Other (specify): \_\_\_\_\_

**5. Tumor Size**

- Greatest dimension (centimeters): \_\_\_ cm
- + Additional dimensions (centimeters): \_\_\_ x \_\_\_ cm
- \_\_\_ Cannot be determined (explain): \_\_\_\_\_

**6. Dept of invasion**

- \_\_\_ Tis : Tumor invades lamina propria/muscularis mucosae (intramucosal carcinoma)  
(เนื้ออกจำกัดอยู่ในบริเวณ mucosa รวมถึง lamina propria แต่ไม่ทะลุ muscularis mucosae)
- \_\_\_ T1: Tumor invades submucosa  
(มะเร็งลุกลามเข้าสู่ชั้น submucosa)
- \_\_\_ T2: Tumor invades muscularis propria  
(มะเร็งลุกลามเข้าสู่ผนังกล้ามเนื้อของลำไส้)
- \_\_\_ T3: Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissue  
(มะเร็งลุกลามผ่านชั้นกล้ามเนื้อของลำไส้ ไปยัง subserosa หรือ ชั้นไขมัน (pericolic/perirectal fat tissue) ที่ไม่มี peritoneum คลุม)
- \_\_\_ T4a: Tumor invades the visceral peritoneum (including tumor continuous with serosal surface through area of inflammation)  
(มะเร็งลุกลามไปยัง serosa หรือ visceral peritoneum)
- \_\_\_ T4b: Tumor directly invades adjacent structures (specify: \_\_\_\_\_)  
(มะเร็งลุกลามไปอวัยวะข้างเคียง)
- \_\_\_ Cannot be assessed

หมายเหตุ: กรณีได้รับการรักษาแบบ neoadjuvant therapy: จะไม่นำ acellular mucin pool มาใช้ในการประเมิน T staging

**7. Macroscopic Tumor Perforation**

- Not identified
- Present
- Cannot be determined

**8. Macroscopic Intactness of Mesorectum (if applicable)**

- Complete
- Near complete
- Incomplete
- Cannot be determined

**9. Histologic type**

- Adenocarcinoma
- Signet ring cell carcinoma (>50% signet ring cells)
- Mucinous (colloid) carcinoma (>50% mucin)
- Medullary carcinoma (solid growth of uniform cells with prominent lymphocytic response)
- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated
- Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Micropapillary adenocarcinoma
- Serrated adenocarcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Undifferentiated carcinoma

**10. Histologic grade**

- Grade 1 - Well differentiated (>95% gland formation)
- Grade 2 - Moderately differentiated (50-95% gland formation)
- Grade 3 - Poorly differentiated (<50% gland formation)
- Grade 4 - Undifferentiated (no gland formation or mucin; no squamous or neuroendocrine differentiation)

### 11. Status of lymphovascular and perineural invasions:

- Small vessel lymphovascular invasion\* : Present or absent
- Large vessel (venous) invasion\*\* : Present or absent; intramural or extramural
- Perineural invasion : Present or absent

\* *Small vessel* หมายถึง *lymphatic vessels, capillaries และ post capillary venules* คือ เส้นเลือดขนาดเล็กที่ไม่มีชั้นกล้ามเนื้อหรือ ชั้น *elastic lamina*; การพบ *invasion* ของ *tumor* นั้น มีความสัมพันธ์กับการพบมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

\*\* *Large vessel (venous)* คือเส้นเลือดขนาดใหญ่ ที่มีชั้นกล้ามเนื้อ หรือ ชั้น *elastic lamina* โดย *Intramural* หมายถึง เส้นเลือดในชั้น *sub mucosa และ muscularis propria* ส่วน *extramural* หมายถึง เส้นเลือดนอกต่อชั้น *muscularis propria*; การพบ *invasion* ของ *tumor* กรณีเป็น *extramural venous invasion* นั้น มีความสัมพันธ์กับการพบมะเร็งกระจายไปที่ตับ

### 12. Regional lymph nodes:

- Number of lymph nodes examined: \_\_\_\_\_  
(จำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด)
- Number of lymph nodes involved: \_\_\_\_\_  
(จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีมะเร็งกระจายเข้าไป)
- Number of tumor deposits: \_\_\_\_\_  
(จำนวนก้อนมะเร็งในชั้นไขมัน ที่ไม่ใช่ต่อมน้ำเหลือง)

หมายเหตุ: กรณีได้รับการรักษาแบบ *neoadjuvant therapy*: จะไม่นำ *acellular mucin pool* มาใช้ในการประเมิน *N staging*

### 13. Status of proximal, distal and circumferential radial/ mesenteric margins:

- Distance from proximal margin\*: \_\_\_\_\_ cm.
- Distance from distal margin\*: \_\_\_\_\_ cm.
- Distance from circumferential radial/ mesenteric margin \*\*: \_\_\_\_\_ cm.

\* *Free margin* หมายถึง

- ระยะ 1.0 เซนติเมตรขึ้นไป สำหรับ มะเร็งระยะ T1 และ T2
- ระยะ 2.0 เซนติเมตรขึ้นไป สำหรับ มะเร็งระยะอื่นๆ

\*\* *Free margin* หมายถึง มะเร็ง หรือต่อมน้ำเหลืองหรือเส้นเลือดที่มะเร็งแพร่กระจายอยู่ ห่างจากรอยตัดมากกว่า 1 มิลลิเมตร กรณีที่พบต่อมน้ำเหลืองที่รอยตัด พบมะเร็งแพร่กระจาย ให้รายงานว่าเป็น *positive margin (intranodal tumor)* เนื่องจากกลุ่มที่พบเฉพาะมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองบริเวณรอยตัดนั้น พบว่าการดำเนินของโรคไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ *free margin*

### 14. Tumor regression score (modified Ryan Scheme):

- \_\_\_\_\_ 0 – Complete response (No viable cancer cells)  
(ไม่พบเซลล์มะเร็งเหลือ)
- \_\_\_\_\_ 1 – Near complete response (Only small clusters or single cancer cells remaining)

(พบเซลล์มะเร็งเหลือเพียงกลุ่มเล็กๆ หรือเป็นเซลล์เดี่ยวๆ)

\_\_\_ 2 – Partial response (Residual cancer remaining with evident of tumor regression but more than small clusters or single cancer cells) (พบเซลล์มะเร็งเหลือปานกลาง)

\_\_\_ 3 – Poor or no response (Minimal or no tumor kill; extensive residual cancer)  
(พบเซลล์มะเร็งเหลือจำนวนมาก)

### 15. Additional features

\_\_\_ Polyp

\_\_\_ Ulcer

\_\_\_ Diverticulum

\_\_\_ Other (specify): \_\_\_\_\_

### 16. Ancillary Study

#### การตรวจ molecular testing สำหรับ colorectal cancer

ในปัจจุบัน CAP (College of American Pathologists) และ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ได้กำหนดให้มีการทำ Molecular testing และในประเทศไทยได้กำหนดสิทธิประโยชน์ ในการรักษาผู้ป่วยที่ advanced colorectal carcinoma โดยสามารถทำการตรวจ ดังนี้

#### 1. Microsatellite instability (MSI) สามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่

##### 1.1 Immunohistochemistry for MMR (mismatched repair (protein

ได้แก่ MLH 1, PMS2, MSH2, และ MSH6 โดยพยาธิแพทย์จะเป็นผู้เลือก paraffin /slide ที่มีทั้ง รอยโรค และเยื่อเมือก ปกติร่วมกัน (transitional zone) โดยอาศัยเยื่อเมือกปกติ เป็น internal positive control. โปรตีนดังกล่าวจะติดที่ nucleus ทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งแรกควรมีเซลล์มะเร็งที่ยังมีชีวิต (viable cancer cells) ที่ไม่ติดกับบริเวณเนื้อตาย อย่าง น้อย 50 ตัวและแปลผลตามตารางด้านล่าง

ตารางที่ 4 การตรวจ MMR

Clinical Status	คำอธิบาย
Intact MMR protein expression	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ เซลล์มะเร็งที่ยังมีชีวิตติดสีเข้มอย่างชัดเจน (Unequivocal nuclear staining) จำนวนอย่างน้อย 10% และมี internal positive control (นิวเคลียสของ lymphocytes, fibroblasts, เซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ปกติที่อยู่ติดกับเซลล์มะเร็ง)</li> <li>➤ เซลล์มะเร็งติดสีบางส่วน (focal staining) โดยความเข้มของสีต้องเท่ากับหรือมากกว่า internal positive control และ ติดเซลล์หลายตัวเรียงต่อกัน (continuous/confluent) ในต่อม (gland) หรือกลุ่ม (nest) เดียวกัน</li> </ul>
Loss of MMR protein expression	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ เซลล์มะเร็งที่ยังมีชีวิต ไม่ติดสีเลยอย่างชัดเจน (Unequivocal loss of nuclear staining) และมี internal positive control (นิวเคลียสของ lymphocytes, fibroblasts, เซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ปกติที่อยู่ติดกับเซลล์มะเร็ง)</li> <li>➤ การติดสีนิวเคลียสเป็นจุด (Punctate nuclear staining) ถือว่า negative /loss</li> <li>➤ เซลล์มะเร็งติดสีบางส่วน (focal staining) โดยความเข้มของสีน้อยกว่า internal positive control (focal weak equivocal staining) หรือติดสีเข้มแต่เป็นเซลล์เดี่ยวๆ ไม่เรียงต่อกัน (ไม่ continuous/confluent)</li> </ul>
หากเซลล์มะเร็งไม่ติดสี แต่ไม่มี internal positive control หรือมี background staining เยอะทำให้รบกวนการแปลผล ให้ออกผลเป็น unacceptable และทำการย้อมใหม่	

ในโปรตีนทั้งสี่ตัว หาก positive ทั้งหมดถือว่า proficient MMR (pMMR) หากมีตัวใดตัวหนึ่ง Negative ถือว่า defective MMR (dMMR)

1.2 PCR-based method

พยาธิแพทย์จะเป็นผู้เลือกตำแหน่งก่อนเนื้อมะเร็งจาก paraffin block และเยื่อบุผิวปกติที่ห่างจากรอยโรค อย่างน้อย 2 เอ็มไซม์ในบล็อกที่เตรียมจาก resection margin โดยเปรียบเทียบค่า microsatellite instability ที่เกิดในเนื้อมะเร็ง เปรียบเทียบกับเยื่อบุผิวปกติ โดยใช้ primer ได้แก่ BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, และ D17S250

- MSS = microsatellite stable = ไม่มีความผิดปกติ
- MSI-L = microsatellite instable low = มีความผิดปกติตำแหน่งเดียว ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งเท่านั้น
- MSI-H = microsatellite instable high = มีความผิดตั้งแต่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป

## 2. การตรวจ RAS mutation ปัจจุบันต้องทำการตรวจ ทั้ง *KRAS*, *NRAS*

ใน exon 2 codon 12, 13

exon 3 codon 59, 61

exon 4 codon 117, 146

ด้วยวิธี PCR ซึ่งอาจใช้ เครื่องมือ RT-PCR หรือ next generation sequencing ที่สามารถตรวจ ร่วมกับยีนส์ตัวอื่นๆ แต่แปลผลเฉพาะ *RAS* หากตรวจไม่พบความผิดปกติทั้ง *KRAS* และ *NRAS* ทั้งหมด 6 exon ถือว่าเป็น wild Type สามารถใช้ targeted therapy และเบิกจ่ายได้ตามสิทธิ หากตรวจพบความผิดปกติที่ *KRAS* หรือ *NRAS* ใน exon ดังกล่าว หรือมี double mutation ถือว่า ผิดปกติ ไม่สามารถใช้ targeted therapy ได้ เช่น เพิ่มเติมอาจมีการตรวจยีนส์อื่นๆ ในอนาคต *BRAF*, *HER2* และ *PIK3CA* ซึ่งการใช้ NGS platform จะช่วยลดขั้นตอนการตรวจและใช้ได้กับชิ้นเนื้อที่จำกัด เช่น biopsy ได้

**แนวทางการรายงานผลทางพยาธิวิทยา สำหรับ Colonic Polyps**

**ตำแหน่งของเนื้องอก หรือ Tumor Site (ภาคผนวก A):**

- Cecum
- Right (ascending) colon
- Hepatic flexure
- Transverse colon
- Splenic flexure
- Left (descending) colon
- Sigmoid colon
- Colon-NOS; Overlapping and Unspecified
- Rectosigmoid region
- Rectum

**สภาพของชิ้นเนื้อ Polyp หรือ Specimen Integrity:**

- Intact
- Fragmented

หมายเหตุ ควรจะมีการบอกสภาพของชิ้นเนื้อ เนื่องจาก Fragmented หรือ piecemeal จะมีผลให้ไม่สามารถบอกขอบเขตการตัดหรือ margin ได้ และมีผลต่อ Guideline เช่น NCCN

**ขนาดของ Polyp หรือ Polyp Size:**

- Greatest dimension (centimeters): \_\_\_ cm
- Additional dimensions (centimeters): \_\_\_ x \_\_\_ cm
- Cannot be determined (explain): .....

**ลักษณะของ Polyp หรือ Polyp Configuration:**

- Pedunculated with stalk  
Stalk length (centimeters): \_\_\_ cm
- Sessile

**Histologic Type:**

ส่วนของ invasive carcinoma ที่เกิดใน Polyp รายงานชนิดตาม WHO Classification of Colorectal Carcinoma 2010

**Histologic Grade:**

ส่วนของ invasive carcinoma ที่เกิดใน Polyp รายงานชนิดตาม WHO Classification of Colorectal Carcinoma 2010

**Tumor Extension:**

- Tumor invades lamina propria
- Tumor invades muscularis mucosae
- Tumor invades submucosa
- Tumor invades muscularis propria
- Cannot be assessed

หมายเหตุ สำหรับ AJCC 8th แม้จะไม่ใช่ Malignant polyp (T1) แต่เป็น Polyp with high grade dysplasia ที่ในส่วน  
ของ high grade dysplasia นั้นเป็น intramucosal involvement จะให้มีการรายงานว่า Tumor invades lamina propria  
and /or muscularis mucosae

**ขนาดของ หรือ Size ของ Invasive Carcinoma:**

- +Greatest dimension (centimeters): \_\_\_\_ cm
- +Additional dimensions (centimeters): \_\_\_\_ x \_\_\_\_ cm
- +Cannot be determined (explain): .....

หมายเหตุ การรายงานขนาดของ Invasive Carcinoma มีหลายวิธี และในบางวิธีพบมีความสัมพันธ์กับการมีมะเร็ง  
กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ซึ่งอาจจะใช้เป็นข้อมูลประกอบในการพิจารณาทำการผ่าตัดเพิ่มเติม ได้แก่ Haggitt  
classification หรือ Kikuchi Classification หรือ Ueno method

**Margins:**

- Deep Margin (Stalk Margin)
  - Cannot be assessed
  - Uninvolved by invasive carcinoma
    - Distance of invasive carcinoma from margin: ....mm or ....cm
  - Involved by invasive carcinoma
- Mucosal Margin
  - Cannot be assessed
  - Uninvolved by invasive carcinoma
  - Involved by invasive carcinoma
  - Involved by adenoma

หมายเหตุ ถ้าระยะทางของขอบตัดหรือ margin ถึง Malignancy เท่ากับหรือน้อยกว่า 0.1cm (1mm) จะเพิ่ม Risk of  
adverse outcome

**Lymphovascular Invasion:**

- Not identified
- Present
- Small vessel lymphovascular invasion\*
- Large vessel (venous) invasion\*\*
- Cannot be determined

\* *Small vessel* หมายถึง *lymphatic vessels, capillaries และ post capillary venules* คือ เส้นเลือดขนาดเล็กที่ไม่มีชั้นกล้ามเนื้อหรือ ชั้น *elastic lamina*; การพบ *invasion* ของ *tumor* นั้น มีความสัมพันธ์กับการพบมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

\*\* *Large vessel (venous)* คือเส้นเลือดขนาดใหญ่ ที่มีชั้นกล้ามเนื้อ หรือ ชั้น *elastic lamina*; การพบ *invasion* ของ *tumor* กรณีเป็น *extramural venous invasion* นั้น มีความสัมพันธ์กับการพบมะเร็งกระจายไปที่ตับ

**Tumor Budding (ภาคผนวก จ)**

Number of tumor buds in 1 “hotspot” field (specify total number in area=0.785 mm<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_

- Low score (0-4)
- Intermediate score (5-9)
- High score (10 or more)
- Cannot be determined

หมายเหตุ- ใช้ในบางสถาบันเท่านั้น

- การรายงาน tumor budding แนะนำให้รายงานตาม tumor budding in colorectal cancer จาก International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

**Type of Polyp in Which Invasive Carcinoma Arose (ภาคผนวก ฉ)**

- Tubular adenoma
- Villous adenoma
- Tubulovillous adenoma
- Traditional serrated adenoma
- Sessile serrated adenoma/sessile serrated polyp
- Hamartomatous polyp
- Other (specify): \_\_\_\_\_

**Additional Pathologic Findings:**

- None identified
- Ulcerative colitis
- Crohn disease
- Other polyps (type[s]): \_\_\_\_\_
- Other (specify): \_\_\_\_\_

**ภาคผนวก****A. ตำแหน่งของเนื้องอก (Tumor Site):***Anatomical Site – ICD-O-3 Topographic Code**C18.0 - Cecum**C18.2 - Right (ascending) colon**C18.3 - Hepatic flexure**C18.4 - Transverse colon**C18.5 - Splenic flexure**C18.6 - Left (descending) colon**C18.7 - Sigmoid colon**C18.8 & C18.9 - Colon-NOS; Overlapping and Unspecified**C19 - Rectosigmoid region**C20 - Rectum***B. Histologic Type:**

ส่วนของ invasive carcinoma ที่เกิดใน Polyp จะรายงานชนิดตาม WHO Classification of Colorectal Carcinoma 2010

Adenocarcinoma - 8140/3

Cribriform comedo-type adenocarcinoma - 8201/3\*

Medullary carcinoma - 8510/3

Micropapillary carcinoma - 8265/3\*

Mucinous adenocarcinoma - 8480/3

Serrated adenocarcinoma - 8213/3\*

Signet ring cell carcinoma - 8490/3

Adenosquamous carcinoma - 8560/3

Spindle cell carcinoma - 8032/3

Squamous cell carcinoma - 8070/3

Undifferentiated carcinoma - 8020/3

Neuroendocrine carcinoma (NEC) - 8246/3

Large cell NEC - 8013/3

Small cell NEC - 8041/3

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma - 8244/3

**C. Histologic Grade:**

- Grade 1: Well differentiated (>95% gland formation)
- Grade 2: Moderately differentiated (50-95% gland formation)
- Grade 3: Poorly differentiated (<50% gland formation)
- Grade 4: Undifferentiated (no gland formation or mucin; no squamous or neuroendocrine differentiation)

ตาม The AJCC the 8th edition of the TNM manual กำหนดให้ใช้ a four-tiered grading system for colorectal cancer

**D. Tumor Extension:**

*“A malignant polyp is defined as one with cancer invading through the muscularis mucosa and into the submucosa (T1).”*

Invasive carcinoma ที่ตรวจพบใน Colorectal adenomas แบ่งเป็น 2 กรณีตาม definition และ Terminology คือ

**กรณีที่ 1** เรียกเป็น High-grade dysplasia / Intramucosal carcinoma เมื่อ invasive carcinoma ปรากฏเฉพาะใน lamina propria และ/หรือ muscularis mucosae ซึ่งจัดเป็น Tis ตาม TNM staging

**กรณีที่ 2** เรียกเป็น Invasive carcinoma (Malignant polyp) เมื่อ invasive carcinoma ทะลุผ่าน muscularis mucosae เป็นต้นไป

การตัด Malignant polyp โดยวิธีการ endoscopic polypectomy จำเป็นต้องประเมินความเสี่ยง หรือ Risk of adverse outcome ต่อการเกิดมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) หรือ การเกิด local recurrence จาก residual malignancy

ในทาง Histopathology แล้ว ปัจจัยที่เป็น independent prognostic significance และมีความสำคัญต่อการพิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัด คือ

High-grade carcinoma

Tumor at or less than 1 mm from the resection margin

Lymphatic/venous vessel involvement

นอกจากนั้นปัจจัยอื่น ที่พบมีความสัมพันธ์กับ adverse outcome อาจจะรายงานเพิ่มเติม ได้แก่ tumor budding และ depth or area of submucosal invasion

การรายงานขนาด และ Depth ของ Invasive Carcinoma มีหลายวิธี ได้แก่ Haggitt levels สำหรับ pedunculated polyps หรือ Kikuchi levels สำหรับ sessile polyps ทั้งนี้ความยากง่าย และ ความถูกต้องขึ้นกับ tissue orientation และการที่พยาธิแพทย์สามารถกำหนดขอบเขตของ muscularis mucosae ได้ นอกจากนั้นการวัด width and depth ของ Submucosal invasion โดย Ueno method สามารถทำได้ทั้ง pedunculated และ sessile polyps

การวัด depth ของ invasive carcinoma ควรวัดขนาดเป็น um (micron) เนื่องจากพบว่าหากขนาดของ invasive tumor ใหญ่เกินกว่า 1000 um (0.1 cm) มีความเสี่ยงที่จะมี metastasis ได้ 10% และศัลยแพทย์อาจทำการผ่าตัดลำไส้ เพื่อป้องกันการลุกลาม

- **Haggitt classification of depth of invasion of pedunculated malignant polyps**

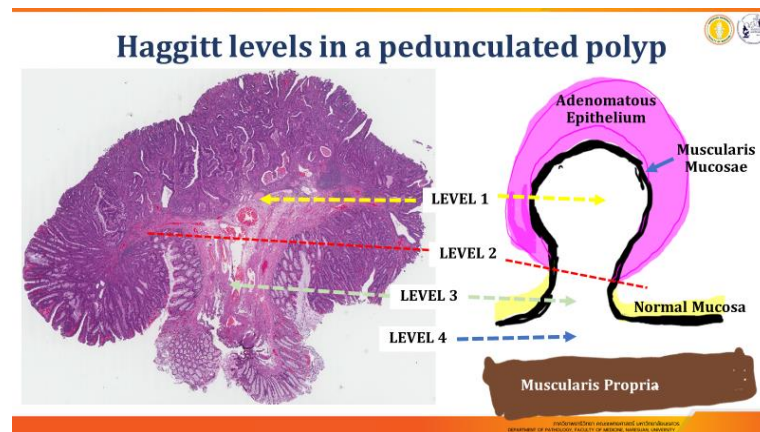
ประเมินตำแหน่งของ invasive cancer ว่ามีการรุกรานไปถึงระดับใด

ระดับ 1 (Level 1) ส่วนของ invasive cancer อยู่เฉพาะที่ Head of polyp

ระดับ 2 (Level 2) ส่วนของ invasive cancer รุกلامมาที่ระดับ Neck of polyp ซึ่งเป็นรอยต่อระหว่าง head กับ stalk ซึ่งเป็นรอยต่อระหว่าง adenoma กับ normal mucosa ด้วย

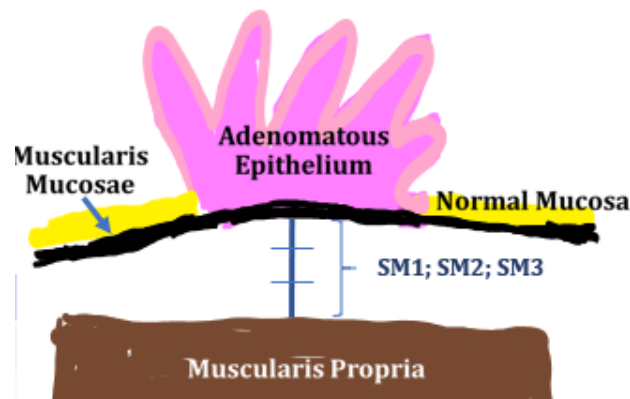
ระดับ 3 (Level 3) ส่วนของ invasive cancer รุกلامเกินระดับ Neck of polyp มาที่ส่วนใด ๆ ของ Stalk แล้ว

ระดับ 4 (Level 4) ส่วนของ invasive cancer รุกلامต่ำกว่าระดับ Stalk ลงมาที่ submucosa ของ bowel wall



- **Kikuchi Classification of the depth of submucosal invasion of a sessile malignant polyp**

เป็นวิธีการประเมินตำแหน่งของ invasive cancer ว่ามีการรุกรานไปถึงระดับใดสำหรับ Sessile polyp โดยจะแบ่งระยะทางระหว่าง Muscularis mucosa ถึง Muscularis propria ออกเป็น 3 ส่วนเท่ากัน



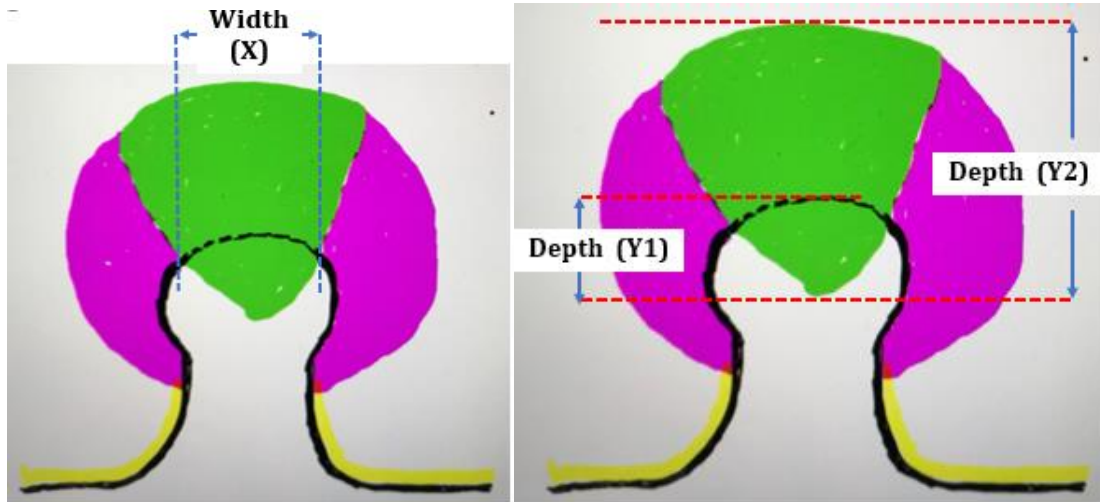
ระดับ SM 1 เมื่อ invasive cancer รุกلامผ่าน muscularis mucosae ลงมาใน submucosa แต่ไม่เกิน 1 ใน 3 ของระยะระหว่าง submucosa กับ ขอบบนของ muscularis propria

ระดับ SM 2 เมื่อ invasive cancer รุกلامเกิน 1 ใน 3 ของระยะระหว่าง submucosa กับ ขอบบนของ muscularis propria แต่ไม่เกิน 2 ใน 3

ระดับ SM 3 เมื่อ invasive cancer รุกلامเกิน 2 ใน 3 ของระยะระหว่าง submucosa กับ ขอบบนของ muscularis propria แต่ยังไม่ถึง muscularis propria

• **Width and depth of invasion in Ueno method for Pedunculated and Sessile polyps**

เป็นวิธีการวัดขนาดของ invasive cancer ที่สามารถใช้ได้ทั้ง Pedunculated and Sessile polyps โดยยึด muscularis mucosae เป็น reference ที่สำคัญ



**Width of submucosal invasion (X)** จะวัดความกว้างของ invasive carcinoma ที่รุกรานผ่าน muscularis mucosae ลงมา โดยวัดจากรอยต่อของ muscularis mucosae ที่ไม่ถูกทำลายด้านหนึ่ง ไปที่ตำแหน่งของ muscularis mucosae อีกด้านหนึ่งของ polyp

**Depth of submucosal invasion (Y)** จะวัดความลึกที่มากที่สุดของ invasive carcinoma ที่รุกรานผ่าน muscularis mucosae ลงมา โดยสามารถวัดได้ 2 แบบ

- ระยะลึก Y1 ในกรณีที่ยังพอจะเห็นร่องรอยของ muscularis mucosae ใน invasive carcinoma ให้วัดระยะระหว่าง muscularis mucosae และตำแหน่งที่ลึกที่สุด
- ระยะลึก Y2 ในกรณีที่ไม่มีร่องรอยของ muscularis mucosae ใน invasive carcinoma ปรากฏให้วัดระยะระหว่างจุดบนสุดถึงจุดลึกที่สุดของ invasive carcinoma

**E. Tumor Budding:**

การรายงาน tumor budding ตาม Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

- การรายงาน tumor budding อย่างน้อย ทำในกรณี pT1 colorectal cancer เพื่อทำนาย lymph node metastasis (นอกจาก poor differentiation, lymphovascular invasion and depth/level of submucosal invasion) และเป็น predictor of survival in stage II colorectal cancer
- Tumor budding - เซลล์มะเร็งเดี่ยวหรือกลุ่มเซลล์มะเร็งขนาดเล็ก มีจำนวนที่น้อยกว่า 5 เซลล์ต่อกลุ่มในกรณีนี้จะนับเฉพาะ tumor budding อยู่ที่ขอบ/peritumoral area (ไม่นับกลุ่มเซลล์มะเร็งในตัวก้อนมะเร็ง) และนับที่อยู่ในบริเวณที่มีการรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasive front).

**หมายเหตุ** จำนวน tumor cells ในกลุ่มตั้งแต่ 5 เซลล์ขึ้นไป โดยไม่มี gland differentiation = Poorly differentiated cluster (PDC)

- การนับ tumor budding จะทำในสไลด์ที่ย้อมสี routine H&E (ยังไม่ต้องย้อม IHC)
- เลือกนับ tumor budding (Bd) ใน invasive front ที่เป็น hot spot (ตำแหน่งที่มี Bd มากที่สุด) ตำแหน่งเดียวเท่านั้น โดยใช้เลนส์วัตถุขนาด 20 X. ทั้งนี้ที่เลนส์มาตรฐาน, Eyepiece FN diameter = 20 จะได้พื้นที่เท่ากับ  $0.785 \text{ mm}^2$

### ขั้นตอนการรายงาน tumor budding ประกอบด้วย

1. เช็คล้องจุลทรรศน์ว่า พื้นที่สำหรับการตรวจด้วยเลนส์วัตถุขนาด 20X เป็นเท่าไร โดยดูจากชนิดของเลนส์ตา ถ้าเป็น Eyepiece FN diameter เท่ากับ 20 พื้นที่จะเท่ากับ 0.785 เมื่อตรวจด้วยเลนส์วัตถุขนาด 20X แต่ถ้าไม่ใช่ก็ใช้การคำนวณตามตาราง

Objective magnification: 20		
Eyepiece FN Diameter (mm)	Specimen Area (mm <sup>2</sup> )	Normalization Factor
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

Modern Pathology (2017) 30, 1299–1311

2. เลือกชิ้นเนื้อมะเร็งหรือสไลด์มะเร็งที่มี tumor buddings ที่ส่วนของ invasive front จำนวนเยอะที่สุด



Modern Pathology (2017) 30, 1299–1311

3. คูณสไลด์มะเร็งที่ invasive front ด้วยเลนส์วัตถุขนาด 10 X จำนวน 10 fields เพื่อหา hotspot ของ tumor buddings
  4. นับจำนวน tumor buddings ที่ตำแหน่ง hotspot โดยใช้เลนส์วัตถุขนาด 20X
  5. รายงานจำนวน tumor buddings ทั้งจำนวนและ เลือก categories ในการรายงาน
- ในกรณีที่ Eyepiece FN นั้นไม่ใช่ 20 ให้หาค่า Normalization factor ของเลนส์ตาที่เราใช้มาหารเป็นจำนวน Bud count ต่อพื้นที่  $0.785 \text{ mm}^2$

$\text{Tumor bud count per } 0.785 \text{ mm}^2 = \frac{\text{Bud count (20x objective)}}{\text{Normalization factor}^*}$	
<b>Bd1 (low):</b> <b>Bd2 (intermediate):</b> <b>Bd3 (high):</b>	0-4 buds 5-9 buds ≥10 buds
} per 0.785 mm <sup>2</sup>	

Modern Pathology (2017) 30, 1299–1311

## F. Histologic Type of Polyp ที่พบ Invasive carcinoma

ส่วนของ Lesion ที่ตรวจพบใน Polyps นอกจาก Invasive carcinoma จะรายงานชนิดตาม WHO Classification of Colorectal Carcinoma 2010

### Adenoma

- Tubular adenoma – 8211/0
- Villous adenoma – 8261/0
- Tubulovillous adenoma – 8263/0

### Serrated lesions

- Traditional serrated adenoma – 8213/0
- Sessile serrated adenoma/sessile serrated polyp – 8213/0

Hamartomatous polyp

## ตัวอย่างการวินิจฉัย Malignant polyp


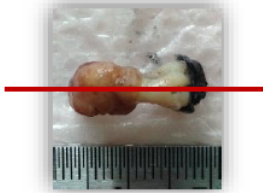
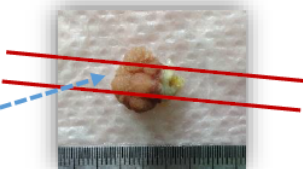
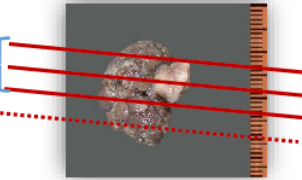
Colonic polyp at sigmoid colon (20 cm from AV): -

- Adenocarcinoma, moderately differentiated arising in tubulovillous adenoma
- Polyp Size: 1.5x1.2 cm
- Polyp Configuration: Pedunculated with stalk  
Stalk = 0.7 cm in length x 0.5 cm in diameter
- Tumor invades submucosa
  - Haggitt level 1
- Size of Invasive Carcinoma:
  - Width (X) of submucosal invasion by Ueno method: 0.5 cm
  - Depth (Y1) of submucosal invasion by Ueno method: 0.2 cm
- Absence of lymphovascular invasion
- Tumor budding: low (2 clusters in hotspot)
- Deep (Stalk)Margin: Not involved by carcinoma Distance: 0.3 cm

### ข้อควรปฏิบัติในการตรวจและลงชิ้นเนื้อ Colonic Polyps

“ในใบขอส่งตรวจควรมีการระบุให้ชัดเจนว่าเป็น biopsy or a polypectomy specimen”

1. ชิ้นเนื้อ Polyps ทั้งหมด ควรได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยา
2. ในกรณีที่ชิ้นเนื้อยังไม่ fixed ใน formalin อย่างเหมาะสม ควรลงเนื้อในวันถัดไป
3. Polyp ที่มาจากตำแหน่งแตกต่างกัน ควรแยกลงในตลับ (Cassette) ที่ต่างกัน (หมายเหตุ สามารถทำได้ในกรณีที่แยกและระบุตำแหน่งมาแล้ว)
4. ในกรณีที่ชิ้นเนื้อ Polyps ขนาดเล็ก หลายๆ อันที่ตำแหน่งเดียวกัน สามารถลงในตลับเดียวกันได้
5. ควรมีการระบุจำนวนชิ้นเนื้อหรือ Polyps และ ชนิดของ Polyps ที่ตรวจว่ามีก้าน (Stalk) ให้ชัดเจน
6. วิธีการลงชิ้นเนื้อขึ้นกับขนาดของ Polyps และ ชนิดของ Polyps
  - สำหรับ Pedunculated polyps ควรมีการวัดขนาดของก้านหรือ stalk (length x diameter) และป้าย ink ที่ปลายขอบที่ตัด
  - สำหรับ Sessile polyps ปลายขอบที่ตัด หรือ margin จะมีสีซีด ให้ ink ที่บริเวณดังกล่าว
  - ชิ้นเนื้อ Polyps ที่มีก้าน (Stalk) ควรมีการวางชิ้นเนื้อเพื่อได้ตรวจพยาธิสภาพภายในก้านของ Polyps และ ขอบที่ตัด (margin) ได้อย่างเหมาะสม
  - การลงชิ้นเนื้อสามารถแบ่งตามความหนาของ Polyps ออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

<b>ขนาดของ Polyps</b>		
<p>เล็กกว่า 0.4 เซนติเมตร</p>	<p>ให้นำชิ้นเนื้อทั้งหมดลงในตลับได้เลย โดยไม่ต้องแบ่งลง</p>	
<p>ขนาดใหญ่กว่า 0.4 เซนติเมตร แต่ไม่เกิน 0.8 เซนติเมตร</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ให้แบ่งครึ่ง Polyp โดยให้ผ่านตำแหน่งที่เป็น stalk และ/หรือ margin ลงทั้ง 2 ส่วนในตลับเดียวกัน</li> <li>• ตัดสไลด์ 2-3 levels ต่อตลับ</li> </ul>	
<p>ขนาดใหญ่กว่า 0.8 เซนติเมตร แต่ไม่เกิน 1.2 เซนติเมตร</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ให้ผ่าแบ่ง polyp ออกเป็น 3 ส่วน โดยให้มี stalk อยู่ตรงกลาง และลงแยกเป็น 1 ตลับ</li> <li>• ส่วนด้านข้างที่เหลือทั้งสองด้าน ให้ลงอีกตลับ</li> <li>• ตัดสไลด์ 2-3 levels ต่อตลับในส่วนตรงกลาง</li> </ul>	
<p>ขนาดใหญ่กว่า 1.2 เซนติเมตร ขึ้นไป</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ในกรณีที่ Polyp มีขนาดใหญ่ จะต้องแบ่งลงหลายตลับ</li> <li>• โดยให้แบ่งเนื้อส่วนตรงกลางที่ครอบคลุมทั้งส่วนของ Stalk และ margin ลงแยกตลับ</li> <li>• ตัดสไลด์ 2-3 levels ต่อตลับในส่วนตรงกลาง</li> </ul>	

## ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แนวทางการสืบค้นหาโรคลในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูง  
ต่อการเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

A. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็น Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

1.1 เป็นสมาชิกในครอบครัว และตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมจาก Genetic testing หรือไม่สามารถตรวจ Genetic testing ได้

ขอแนะนำ ตรวจ Flexible sigmoidoscopy ปีละครั้ง ตั้งแต่อายุ 10-12 ปี ถ้าไม่พบ Polyp ให้ตรวจจนอายุ 40 ปี หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 3-5 ปี

1.2 เป็นลูกของผู้ป่วย FAP โดยตรง

ขอแนะนำ ตรวจ Sigmoidoscopy ทุกปี เริ่มเมื่ออายุประมาณ 10-12 ปี ถ้าพบ Polyp แนะนำให้ทำ Colectomy ถ้าไม่พบ Polyp ให้ตรวจจนอายุ 40 ปี หลังจากนั้นตรวจทุก 3-5 ปี

1.3 เป็นญาติของผู้ป่วย FAP ที่มีอายุมากและไม่เคยตรวจมาก่อน

ขอแนะนำ ตรวจ Colonoscopy ในการตรวจครั้งแรกและติดตามไปจนอายุ 40ปี แล้วจึงรับการสืบค้นโรคแบบผู้ที่มีความเสี่ยงปกติ

1.4 ในกรณีที่ตรวจ Genetic testing แล้วไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วย

ขอแนะนำ ตรวจ Sigmoidoscopy ทุก 7-10 ปี จนอายุ 40 ปี หลังจากนั้น Colonoscopy ทุก 5 ปี

หมายเหตุ : ถ้าตรวจพบว่าเป็นโรค FAP

ขอแนะนำ

1.4.1 ให้คำแนะนำโดยละเอียดเกี่ยวกับการดำเนินของโรค และ Extracolonic manifestation

1.4.2 พิจารณาทำ Prophylactic colectomy หรือ Proctocolectomy

1.4.3 ถ้าเป็น Attenuated FAP ให้ตรวจ Colonoscopy

## 2. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็น Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

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

### หมายเหตุ

<b>Amsterdam I criteria</b>	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.
<b>Amsterdam II criteria</b>	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.

## 3. ผู้ป่วยที่มีสมาชิกครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงแต่ไม่เข้าเกณฑ์ Amsterdam Criteria สำหรับ HNPCC

3.1 มีญาติลำดับแรกเป็นมะเร็งเพียง 1 คน และได้รับการวินิจฉัยโรคเมื่ออายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป

ข้อเสนอแนะ ตรวจ Colonoscopy ทุก 10 ปี เริ่มตั้งแต่อายุ 40 ปี

3.2 มีญาติลำดับแรกเป็นมะเร็งเพียง 1 คน และได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุน้อยกว่า 60 ปี หรือมีญาติลำดับแรกหลายคนเป็นมะเร็ง

ข้อเสนอแนะ ตรวจ Colonoscopy ทุก 3-5 ปี เริ่มตั้งแต่อายุ 40 ปี หรือ ก่อนอายุที่น้อยที่สุด ที่ญาติได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง 10 ปี

#### 4. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory Bowel Disease – IBD)

##### ข้อแนะนำ

- 4.1 ตรวจ Colonoscopy หลังจากเป็นโรค IBD มา 8-10 ปี เพื่อดูความรุนแรงของโรค
- 4.2 การตรวจ Colonoscopy ควรทำเมื่อโรค IBD อยู่ในระยะ Remission
- 4.3 พิจารณาสุ่มตัดชิ้นเนื้อ 2-4 ชิ้น ทุกๆ 10 ซม. ตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่ และตัดเพิ่มจากบริเวณน่าสงสัย
- 4.4 พิจารณา Surveillance โดยเริ่มตั้งแต่ 8-10 ปี หลังจากอาการ Pancolitis หรือ 15-20 ปี หลังจากอาการ Left - sided disease
- 4.5 เนื่องจากความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นตามเวลาจึงควรลดระยะเวลาระหว่างการตรวจติดตามแต่ละครั้งให้สั้นลงเมื่อเป็นโรคนานขึ้น โดยแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอาการ Pancolitis มานาน 10 ปี ควรได้รับการตรวจ Colonoscopy ทุก 3 ปี ถ้าเป็นนาน 20 ปี ควรตรวจทุก 2 ปี และถ้าเป็นนาน 30 ปีขึ้นไป ควรตรวจทุกปี
- 4.6 ในรายที่เป็น Primary sclerosing cholangitis และในรายที่ทำ Orthotropic liver transplantation ควรได้รับการตรวจ Colonoscopy ทุกปี

#### 5. ผู้ป่วยที่มี Polyp ชนิด Tubular Adenoma

ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามี Polyp ในลำไส้ใหญ่ควรได้รับการทำ Colonoscopic polypectomy ทุกรายไปและการติดตามผู้ป่วยขึ้นอยู่กับผลพยาธิวิทยาของ Polyp นั้นๆ

- 5.1 ถ้า Polyp ขนาดเล็ก พบ 1-2 Polyp และผลพยาธิวิทยาไม่พบ Malignancy การ Follow-up โดย Colonoscopy ควรทำทุก 5 ปี
- 5.2 ถ้า Polyp มีจำนวนมาก ( $\geq 3$  ชิ้น ไป) หรือมีขนาดใหญ่ ( $\geq 1$  cm.) หรือเป็น villous adenoma หรือพบ high grade dysplasia หรือพบ Non-invasive cancer บน Polyp ควรทำ Colonoscopy ทุก 3 ปี
- 5.3 ถ้าเป็น Sessile polyp ขนาดใหญ่ซึ่งตัดออกโดย piecemeal technique หรือ Polyp ที่ตัดออกไม่หมดให้ตรวจซ้ำภายในระยะ 2-6 เดือน
- 5.4 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** มีผลการรวบรวมการศึกษาที่แน่นชัด<sup>(38)</sup> 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) เพียงอย่างเดียวหรือเก็บเพียงครั้งเดียวไม่เพียงพอในการใช้เป็น การตรวจคัดกรอง<sup>(39,40)</sup> นอกจากนี้ ความไว (sensitivity) ในการตรวจยังค่อนข้างต่ำตั้งแต่ร้อยละ 4.9-57<sup>(39,41)</sup> วิธีการตรวจ stool occult blood ที่ใช้ในปัจจุบันมี 2 วิธีหลักคือ

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

เป็นการตรวจอุจจาระเพื่อหา Peroxides-like activity ของ hematin หรือผลิตภัณฑ์เลือดในอุจจาระซึ่งบ่งบอกว่ามีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารเกิดขึ้นหรือไม่<sup>(42)</sup> ถ้าการตรวจให้ผลบวกโดยที่ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานอาหารที่มีเนื้อแดง วิตามิน ซี 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<sup>(43)</sup>

### 1.2 Quantitative immunochemical fecal occult blood test

เป็นการตรวจที่จำเพาะสำหรับตรวจหา human hemoglobin ในอุจจาระ โดยวิธี reverse passive hemagglutination<sup>(44)</sup> ข้อดีของการตรวจวิธีนี้คือไม่จำเป็นต้องจำกัดอาหารก่อนตรวจและสามารถตรวจหาระดับของ hemoglobin ให้ต่ำลงมาเพื่อที่จะนำผลไปประยุกต์ใช้ในการเลือกผู้ป่วย สำหรับการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ<sup>(45)</sup> เป็นการตรวจอุจจาระที่เพิ่มความไวขึ้นโดยใช้เป็น Immunochemical test ซึ่งมีความไวเท่ากับหรือมากกว่า Guiac-based test และมีความจำเพาะ (specificity) มากขึ้น ทำให้ลดการทำ colonoscopy ที่ไม่จำเป็นลงได้<sup>(24,25)</sup> แต่ราคาค่อนข้างสูง

### การตรวจหาลักษณะผิดปกติของเซลล์ที่บ่งบอกถึงการเกิดเนื้องอกหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ชื่อว่า Fecal-based DNA assays

การตรวจอุจจาระเพื่อหาลักษณะผิดปกติของเซลล์ที่ติดออกมาทางอุจจาระ ซึ่งอาจพบได้ในผู้ที่มี Adenoma หรือ มะเร็งลำไส้เป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายกว่าและให้ผลดีกว่ามีเซลล์ที่ผิดปกติไวกว่าการตรวจ Guiac-based FOBT<sup>(26)</sup> และมีความไว (sensitivity) สูงถึง 50-75% เมื่อเทียบกับ FOBT ซึ่งมี sensitivity 13-35%<sup>(27)</sup>

## 2. Double contrast barium enema (DCBE)

ประโยชน์ของ DCBE ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่มากนัก แต่จากการสำรวจความคิดเห็นของ รังสีวินิจฉัยแพทย์เกือบ 400 คนในสหรัฐอเมริกา พบว่า 3 ใน 4 เชื่อว่า DCBE มีความน่าเชื่อถือได้สูงในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่แพทย์ทั่วไป (General practitioner) คิดว่า DCBE มีความน่าเชื่อถือเพียง 1 ใน 3<sup>(46)</sup> อย่างไรก็ตามถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง เนื่องจากทำได้ค่อนข้างแพร่หลายกว่า แต่เนื่องจากความไวในการตรวจหารอยโรคต่ำกว่าการทำ colonoscopy และมีการศึกษาพบว่าตั้งเนื้อ adenoma ที่มีขนาด 1 เซนติเมตรขึ้นไป มี cumulative incidence ในการเกิดเป็น invasive carcinoma ที่เวลา 5 และ 10 ปีเป็นร้อยละ 2.5 และ 8 ตามลำดับ<sup>(47)</sup> จึงเป็นเหตุผลประกอบให้มีการตรวจทุก 5 ปี

**ข้อดี** เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย มีแพร่หลายในโรงพยาบาลเกือบทุกแห่ง มีภาวะแทรกซ้อนน้อย สามารถตรวจพบติ่งเนื้อและก้อนมะเร็งได้ โดยเฉพาะถ้ามีขนาด 1 เซนติเมตรขึ้นไป ประโยชน์อื่นที่ได้คือใช้ในกรณีที่ไม่ได้ผลบวกแล้วแต่มีผลการทำ colonoscopy ไม่สมบูรณ์<sup>(48)</sup> 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<sup>(49,50)</sup> นอกจากนี้ยังมีผลบวกลวงและผลลบลวงได้ค่อนข้างสูง โดยเฉพาะถ้าติ่งเนื้อ มีขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร คือ ร้อยละ 50<sup>(51)</sup> การศึกษาเปรียบเทียบความไวของ DCBE ในการตรวจมะเร็งเป็นร้อยละ 85 เทียบกับร้อยละ 95 เมื่อตรวจด้วย colonoscopy<sup>(41)</sup> และผลการตรวจจะแปลผลได้ดีและชัดเจน ต้องมีการเตรียมลำไส้ที่ดี และต้องใช้ยาาระบายร่วมด้วย มิฉะนั้น อาจมีผลบวกลวงได้ (artifact) ทำให้ต้องได้รับการทำ colonoscopy ต่อโดยไม่จำเป็น นอกจากนี้ กรณีมีผลบวกจริง ก็ยังต้องทำ colonoscopy ซ้ำเพื่อเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อหรือตัดติ่งเนื้อออก และ ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

การตรวจหา Colorectal polyp โดย single contrast barium enema (SCBE) จะได้ผลต่ำกว่าการตรวจโดย double contrast barium enema (DCBE)<sup>(9)</sup>

DCBE เป็นการตรวจลำไส้ใหญ่ทั้งหมด ที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด แต่ต้องคำนึงไว้ด้วยว่าการตรวจโดยวิธีดังกล่าวจะตรวจพบ adenoma ที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร ได้เพียงครั้งเดียวของรอยโรค<sup>(10,11)</sup> และยังอาจตรวจไม่พบ polyps ขนาด 0-9 มิลลิเมตร ในบริเวณ recto sigmoid ถึง 87% และตรวจไม่พบ polyp ขนาดที่ใหญ่กว่า 9 มิลลิเมตร ในบริเวณเดียวกันถึง 67%<sup>(8)</sup>

**คำแนะนำ** ถ้าจะใช้ DCBE ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ แนะนำให้ทำทุก 5 ปี

## 3. Sigmoidoscopy

การตรวจคัดกรองด้วย sigmoidoscopy สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เช่นกัน ทั้งนี้เนื่องจากการกระจายของมะเร็งและติ่งเนื้อ adenoma ส่วนใหญ่อยู่ที่ส่วนปลายมากกว่าส่วนต้น โดยระยะห่างของเวลาที่ควรทำ sigmoidoscopy คือที่ทุกๆ 5 ปี โดยมีการศึกษาถึงระยะเวลาว่า หากติดตามทำซ้ำในระยะเวลาสั้นกว่า 5 ปี พบมะเร็งได้ก่อนจริง แต่ต่างกับการตรวจหาทุก 5 ปีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น<sup>(3,52)</sup>

**ข้อดี** สามารถมองเห็นรอยโรค และตัดชิ้นเนื้อสำหรับตรวจได้ โดยไม่ต้องใช้ยา sedative ใดๆช่วย ผู้รับการตรวจไม่ต้องรับประทานยาระบายเพื่อเตรียมลำไส้ ทำให้ลดค่าใช้จ่ายลงไปได้ มีความไวในการตรวจหารอยโรคถึงร้อยละ 67-80 ใกล้เคียงกับการทำ colonoscopy แต่มีความปลอดภัยกว่า 10-20 เท่า<sup>(53)</sup> และใช้เวลาในการตรวจไม่นาน เฉลี่ย 5.8 นาที ส่วนใหญ่สามารถยอมรับ และการตรวจซ้ำได้<sup>(54-55)</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงการทำ flexible sigmoidoscopy ภายใน 30 วันหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วย 78 รายพบว่า มีเพียง 2 รายที่มีปัญหาหัวใจเต้นผิดปกติหวัหะ (sinus bradycardia และ 2<sup>nd</sup> degree A-V block) ซึ่งอาจเป็นผลจาก meperidine และ lidocain ตามลำดับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถกลับเป็นปกติโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากหัวใจเต้นผิดปกติหวัหะ<sup>(12)</sup>

**ข้อจำกัด** สามารถตรวจได้เพียงส่วนปลายของลำไส้ใหญ่เท่านั้น ไม่สามารถคัดกรองผู้ที่มีรอยโรคทางลำไส้ใหญ่ส่วนต้นได้ มีการศึกษาถึงการใช้ flexible sigmoidoscopy นี้ ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่พบว่า ผู้เข้ารับการตรวจถึง 1 ใน 4 ที่ได้รับการตรวจไม่ถึงตำแหน่งที่ควรได้รับการตรวจ<sup>(42)</sup> และอีกการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีโอกาสตรวจได้ไม่สมบูรณ์ได้แก่ เพศหญิง และผู้สูงอายุ<sup>(56-57)</sup>

เมื่อตรวจพบ Polyp ขนาดเล็กกว่า 1 เซนติเมตร ให้ตัดชิ้นเนื้อ (Biopsy) เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาว่าเป็นเนื้อเยื่อประเภทใดแต่ต้องระลึกไว้เสมอว่า Polyp ที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร การทำ Biopsy ซึ่งได้ชิ้นเนื้อเพียงบางส่วนอาจจะตรวจไม่พบส่วนประกอบที่เป็น adenoma ได้ ดังนั้นเมื่อ ทำ flexible sigmoidoscopy พบ polyp ที่มีขนาดตั้งแต่ 1 เซนติเมตร ขึ้นไปจะมีเพียง 1 อัน หรือมากกว่าก็ตาม ให้พิจารณาส่งตรวจ colonoscopy ต่อไป

**คำแนะนำ** ควรใช้ Sigmoidoscopy ทุก 5 ปี เป็นการตรวจคัดกรองในผู้ที่ไม่มีอาการที่มี อายุ 50 ปี ขึ้นไป

#### 4. Colonoscopy (การส่องกล้องลำไส้ใหญ่)

ประโยชน์ของการตรวจด้วยวิธี colonoscopy คือการลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ และการทำ colonoscopy ร่วมกับ polypectomy พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ลงได้ น่าจะสรุปได้ว่า colonoscopy เป็นอีกวิธีการหนึ่งในการใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ โดยระยะห่างแต่ละครั้งคือ 10 ปี เนื่องจากตั้งเนื้อ adenoma จะใช้เวลาร่วม 10 ปีในการกลายเป็นมะเร็ง<sup>(24)</sup> และมีการศึกษาเกี่ยวกับอายุของผู้เข้ารับการคัดกรองพบว่าโอกาสพบเนื้อร้ายในอายุ 40-49 ปี น้อยมาก<sup>(25, 26)</sup>

##### ข้อดีของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่<sup>(27)</sup>

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

colonoscopy ถือเป็นการตรวจที่มีความไวสูงในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่เหนือกว่าวิธี FOBT และ sigmoidoscopy<sup>(28, 29)</sup> สามารถมองเห็นรอยโรคได้โดยตรงและตลอดทั้งลำไส้ใหญ่ สามารถเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อมาตรวจ รวมถึงให้การรักษาโดยตัดติ่งเนื้อที่พบออกได้ด้วย โดยเฉพาะในเพศหญิงและผู้สูงอายุ ซึ่งมักทนต่อการตรวจด้วย sigmoidoscopy ได้น้อยกว่า<sup>(56-57)</sup> การศึกษาในระยะหลังมานี้ ยังพบอีกว่า พบมะเร็งลำไส้ใหญ่จากการทำ colonoscopy ที่ตำแหน่งลำไส้ใหญ่ส่วนต้นเพียงอย่างเดียวโดยไม่พบรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายเลย<sup>(29, 30)</sup> ซึ่งอาจบ่งโดยอ้อมว่าการทำ sigmoidoscopy อาจไม่เพียงพอในการคัดกรองโรคในระยะเริ่มแรก

### ข้อจำกัดของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

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

2. ความพึงพอใจของผู้ป่วย : ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักกังวลในเรื่องการเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการส่องกล้อง และวิธีการส่องกล้อง มีรายงานพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการดมยาสลบก่อนการส่องกล้องมีอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 20-40<sup>(60)</sup>

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<sup>(61)</sup> เมื่อตรวจพบ Polyp จากการทำ colonoscopy<sup>(62)</sup>

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

คำแนะนำ ใช้ Colonoscopy ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ทุก 10 ปี เป็นการตรวจคัดกรองในผู้ที่ไม่มีอาการที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป

### การตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยเทคนิคอื่นๆ

#### 1. การตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT colonography)

CT colonography (CTC) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า “virtual colonoscopy” เป็นการตรวจ ลำไส้ใหญ่ด้วยการใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยปกติแล้วการตรวจช่องท้องด้วยเครื่อง เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สามารถตรวจพยาธิสภาพผนังของลำไส้ใหญ่ (colonic wall) แต่ CTC เป็นวิธีการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ทำให้เห็นผนังด้านในของลำไส้ใหญ่ (mucosa) ได้ดีในระดับหนึ่ง ซึ่งตั้งเนื้อที่ยื่นเข้ามาในลำไส้ใหญ่สามารถตรวจพบได้โดยการตรวจ CTC

การตรวจ CTC ต้องอาศัยคุณสมบัติของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่เป็น spiral CT หรือ multidetector CT ซึ่งควรรู้ชื่อเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่มีความสามารถในการสร้างภาพที่มีความหนาของภาพในระดับหนึ่ง มิลลิเมตรหรือน้อยกว่า<sup>(65)</sup> ความหนาของภาพเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งที่ทำให้ การสร้างภาพในระนาบต่างๆ รวมถึง การสร้างภาพแบบ 3 มิติเพื่อการวินิจฉัยตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ได้ดี รวมถึงความถูกต้องในการวัดขนาดของตั้งเนื้อ และการวิเคราะห์ห่อคัพประกอบว่าเป็นตั้งเนื้อ เนื้อออก ชนิดอื่น ๆ หรือว่าเป็นอุจจาระและเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ นั้นๆจะต้องมีซอฟต์แวร์ที่สามารถทำให้ รังสีแพทย์สามารถเห็นผนังด้านในของลำไส้ใหญ่ในลักษณะที่คล้ายกับการส่องกล้อง นอกจากนี้ CTC จะประสบความสำเร็จได้ต้องอาศัยการเตรียมลำไส้ใหญ่ที่ดีเช่นเดียวกับการตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้อง แต่การเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการตรวจ CTC จะมีความหลากหลายกว่า และท้ายสุดจะต้องมีการ ทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพองขึ้นมาด้วยการใส่ลมผ่านทางสายสวนทวารหนัก

ในขณะนี้ CTC มีบทบาทเสริมในกรณีที่การส่องกล้องที่ไม่ประสบความสำเร็จไม่ว่าจะเป็นใน กรณีที่ไม่สามารถผ่านกล้องตรวจตรงบริเวณที่มีการตีบแคบจากมะเร็งและทำให้ไม่สามารถยืนยันว่าลำไส้ส่วนที่เหลือมี synchronous lesion หรือไม่ หรือในกรณีที่ลำไส้ใหญ่มีลักษณะที่คดหรือโค้งงอมากเกินไปซึ่งให้ความเสี่ยงต่อการที่ ทำให้ลำไส้ใหญ่ทะลุได้จากการส่องกล้อง

โดยส่วนใหญ่แล้ว CTC จะถูกนำมาใช้ในการตรวจหาตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ที่เชื่อว่าจะจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับ CTC ในการตรวจหาตั้งเนื้อในลำไส้ใหญ่ โดยส่วนใหญ่แล้ว ให้ผลที่น่าพึงพอใจทั้งในแง่ของความน่าเชื่อถือและความถูกต้อง โดยเฉพาะตั้งเนื้อใน ลำไส้ใหญ่ที่มีขนาดมากกว่าหนึ่งเซ็นต์เมตร<sup>(66, 67)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพึงพอใจต่อการ ตรวจด้วย CTC<sup>(68)</sup> จึงมีการผลักดัน CTC เป็น อีกหนึ่งวิธีในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>(69)</sup> ข้อเสียของ CTC คือ ราคาแพงกว่าวิธีการตรวจคัดกรองอื่นๆที่มี อยู่ในปัจจุบันและผู้ป่วยได้รับรังสี แต่อย่างไรก็ตาม ถ้าเปรียบเทียบการได้รับปริมาณรังสีกับวิธีตรวจคัดกรองซึ่งใช้ ลำแสงเอ็กซเรย์เช่น barium enema พบว่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับไม่ได้มากไปกว่าการตรวจด้วย barium enema หรือ อาจจะ น้อยกว่า<sup>(68)</sup> ปัจจุบันนี้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ถูกพัฒนาให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์รุ่นดั้งเดิม

ในการทำ CTC มีทั้งข้อห้าม และสามารถทำได้แต่ต้องมีเงื่อนไข ดังต่อไปนี้<sup>(70)</sup>

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 ถือเป็นข้อห้ามซึ่งต้องรออย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ในรายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน
6. ภาวะ inguinal hernia โดยมี sigmoid colon ขึ้นเข้าไปเพราะจะทำให้เกิด closed-loop obstruction ได้ ซึ่งต้องระวังเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในรายที่ใช้ room air ในการที่ทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพอง การใช้เครื่อง low-pressure

automated CO<sub>2</sub> แทนการใช้ room air จะมีความปลอดภัยกว่า สำหรับ colon- containing hernia ที่มีตำแหน่ง hernia ที่มีรูกว้างมักจะไม่มีปัญหาถ้าจะตรวจ ด้วย CTC

7. สำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้องและต้องการตรวจต่อด้วยการ ตรวจ CTC ในวันเดียวกัน ถ้าเป็นรายที่ผ่านการทำ deeply penetrating biopsy จะต้องรอนาน้อย 4-6 สัปดาห์ แต่ถ้าเป็น superficial biopsy อาจจะสามารถทำได้ภายในวันเดียวกับวันส่องกล้อง แต่การที่จะบอกว่าเป็น superficial biopsy หรือ deeply penetrating biopsy ขึ้นอยู่กับการ ตัดสินใจของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง ในรายที่การส่องกล้องล้มเหลว และต้องการทำ CTC ในวันเดียวกัน การ scan ช่องท้อง ก่อนการใส่ลมเข้าไปในลำไส้ใหญ่จะช่วยทำให้บอกได้ว่า ถ้าพบ free air น่าจะเป็น free air จากการส่องกล้องและทำให้ช่วยในการตัดสินใจว่าจะทำต่อ หรือไม่

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

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

ในการรายงานผลของ CTC รังสีแพทย์จะอ้างอิงตามมาตรฐานการรายงานผลที่เรียกว่า C-RADS หรือ CT colonography Reporting and Data System<sup>(71)</sup> โดยมีจุดประสงค์เพื่อช่วยผู้ป่วยและแพทย์ที่ส่งการตรวจ ได้มีความเข้าใจที่ตรงกันกับรังสีแพทย์ นอกจากนี้ C-RADS ช่วยส่งเสริมการ เปรียบเทียบผลการศึกษา CTC ของสถาบันแต่ละแห่งให้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น

เนื้อหาของ C-RADS ประกอบด้วยในส่วนของการรายงานความผิดปกติที่พบในลำไส้ใหญ่และ การพบความผิดปกตินอกเหนือจากลำไส้ใหญ่ (extracolonic findings) ดังต่อไปนี้

### ความผิดปกติที่พบในลำไส้ใหญ่

C0: หมายถึงการตรวจที่ยังไม่สมบูรณ์ไม่ว่าจะเป็นจากการเตรียมลำไส้ใหญ่ที่ไม่ดี เหลืออุจจาระและ น้ำในลำไส้ใหญ่มากหรือเป็นจากการที่ไม่สามารถทำให้ลำไส้ใหญ่โป่งพองเป็นผลให้ไม่สามารถที่จะทำการวินิจฉัยได้ การที่จะทำการตรวจซ้ำขึ้นอยู่กับผู้ป่วยเป็นรายๆว่ายังสามารถตรวจได้ด้วยวิธีนี้หรือไม่ หรือถ้าพิจารณาแล้วยังสามารถที่จะตรวจได้ด้วยวิธีนี้ ระยะเวลาที่จะตรวจซ้ำขึ้นกับอายุและปัจจัยเสี่ยง ของผู้ป่วยแต่ละคน นอกจากนี้ การศึกษาที่รอการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงขนาดของติ่งเนื้อของ ลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบจากการศึกษาครั้งที่แล้วก็จัดเป็น C0

C1: หมายถึงการตรวจที่ไม่พบความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ หรือพบติ่งเนื้อแต่ติ่งเนื้อ มีขนาดน้อยกว่า 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 แต่ระยะเวลาการเฝ้าระวังยังขึ้นกับอีก หลายปัจจัยเช่น ขนาดของติ่งเนื้อที่ตรวจพบ (เช่น 6 หรือ 9 มิลลิเมตร) อายุ โรคอื่นๆที่ผู้ป่วยมีอยู่ และการตัดสินใจของตัวผู้ป่วยเอง

ในกรณีที่ทำการเฝ้าระวังซ้ำแล้วพบว่าติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ควรที่จะส่งผู้ป่วยทำการส่องกล้องเพื่อที่จะทำการตัดติ่งเนื้อเหล่านี้

C3: หมายถึงการตรวจที่พบติ่งเนื้อที่มีขนาด 6 ถึง 9 มิลลิเมตร โดยมีจำนวนมากกว่าสามก้อนหรือตรวจพบติ่งเนื้อที่ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร ควรที่จะส่งผู้ป่วยทำการส่องกล้องเพื่อที่จะทำการตัดติ่งเนื้อเหล่านี้

C4: หมายถึงการตรวจที่พบลักษณะของมะเร็งของลำไส้ใหญ่ ให้ทำการติดต่อแพทย์เจ้าของไข้พร้อมการรายงานผลความผิดปกติอื่นๆที่พบนอกเหนือจากลำไส้ใหญ่ที่มีความสำคัญต่อการประเมินระยะของโรคที่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

### 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 การพิจารณาการตรวจต่อขึ้นอยู่กับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

E4: หมายถึงการตรวจพบความผิดปกติที่มีความสำคัญในทางคลินิกเช่น solid renal mass, lymphadenopathy, aortic aneurysm, non-uniformly calcified parenchyma nodule ที่มีขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร รวมถึงการบรรยายการลุกลามของมะเร็งที่ต่อเนื่องจากลำไส้ใหญ่

## 2. FDG PET-CT for Colorectal Cancer

ลักษณะทางชีวเคมีที่สำคัญอย่างหนึ่งของเซลล์มะเร็ง คือ มี glucose metabolism เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีปริมาณ glucose transporter proteins (ส่วนใหญ่ได้แก่ Glut-1 และ Glut-3) ที่ผิวของ เซลล์และมี 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 มีประโยชน์มากที่สุดในการ staging<sup>(72)</sup> ก่อนที่จะทำการผ่าตัดเพื่อการรักษาให้หายขาดหรือเพื่อช่วยในรายที่ผลการตรวจอย่างอื่นไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ การศึกษาเปรียบเทียบ

FDG PET กับ CT และอัลตราซาวด์<sup>(73)</sup> ใน initial staging พบว่า FDG PET มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการตรวจพบโรคในทุกๆ ตำแหน่งทั้ง local lesion, lymph node และ distant metastasis แม้ว่าความไวในการตรวจพบ lymph node metastasis จะไม่สูงนักเนื่องจากส่วนใหญ่มักจะมีขนาดเล็กและอยู่ใกล้กับ local lesion แต่ก็ยังดีกว่าการตรวจด้วย CT และอัลตราซาวด์

#### Monitor response to therapy:

การที่ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นมากในปัจจุบัน การทราบถึงการตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่เนิ่นๆ จะทำให้สามารถเลือกการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่าง metabolic response ซึ่งตรวจด้วย FDG ใน 5 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา กับผลของการรักษา<sup>(74)</sup> ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าการตรวจ FDG PET scan ในวันที่ 14 ตั้งแต่จบการรักษาด้วยเคมีบำบัดรอบแรกมีความสัมพันธ์ที่ดีกับการตรวจการตอบสนองด้วยวิธี anatomic imaging<sup>(75)</sup> ซึ่งจะต้องรอเวลาในการตรวจพบนานกว่า นอกจากนี้ FDG PET ยังสามารถแยกแยะระหว่าง post-therapy changes กับ residual tumor ได้ดีกว่า CT scan ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย radiofrequency ablation<sup>(76)</sup>

#### 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 เพียง ประมาณ 35% โดยเหตุผลส่วนใหญ่ได้แก่การมีมะเร็งแพร่กระจายในส่วนอื่นๆ ที่ตรวจไม่พบตั้งแต่ก่อน การผ่าตัด ดังนั้นการเลือกผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการผ่าตัดจริงๆ จึงมีความสำคัญมากเพื่อหลีกเลี่ยงการผ่าตัดโดยไม่จำเป็น ข้อดีของการตรวจด้วย PET scan คือสามารถตรวจได้ทั้งร่างกายทำให้สามารถตรวจพบ lesion ในตำแหน่งที่ไม่สงสัยได้ดี การศึกษาเทียบกับ MDCT พบว่า PET/CT สามารถ ตรวจพบ recurrence และ metastatic disease ได้ดีกว่า<sup>(77)</sup> โดยมี sensitivity ประมาณ 90% การตรวจ FDG PET ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาในผู้ป่วย 26% - 65% โดยช่วยให้สรุปได้ว่าผู้ป่วย รายใดจะสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ การศึกษาหนึ่งพบว่าหากใช้ PET/CT เป็นการตรวจอย่างแรก จะทำให้เกิดประโยชน์มากขึ้นในผู้ป่วยถึง 65% คือความมั่นใจในการให้การวินิจฉัยและการเปลี่ยนแปลงการรักษา<sup>(78)</sup>

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

1. ระดับ CEA เพิ่มขึ้นโดยสาเหตุไม่ชัดเจนด้วย conventional imaging method (sensitivity ของ FDG PET 93-100 %<sup>(79)</sup>)
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 จะช่วยประเมินมะเร็งที่เกิดภายในชั้นต่างๆของผนังลำไส้ การลุกลามมายังเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ (mesorectal fat) mesorectal fascia หูรูดทวารหนัก (anal sphincter) และอวัยวะอื่นๆที่อยู่ใกล้เคียงเพื่อบอกระยะของมะเร็ง (Tumor staging) และการลุกลามมายังต่อมน้ำเหลือง เพื่อช่วยประกอบการวางแผนการรักษา

#### การตรวจ Pelvis MRI

##### 1. ชนิดของ coil

1.1 Endorectal coil : เป็นการตรวจไส้ตรง โดยใช้ 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 และต่อมน้ำเหลือง ที่อยู่เกินขอบเขตการมองเห็นได้<sup>(80-82)</sup>

1.2 Phased-array surface coil เป็นการตรวจโดยการวาง coil บนตัวผู้ป่วย และเลือกทำการตรวจโดยเทคนิคที่ให้รายละเอียดสูง (high resolution) ทำให้สามารถแสดงชั้นต่างๆภายในผนังลำไส้ (submucosa และ muscularis propria) ได้ค่อนข้างดี แสดง mesorectal fascia และอวัยวะต่างๆ ในท้องน้อยได้อย่างชัดเจน (large field of view) จึงสามารถบอกการลุกลามของมะเร็งตาม tumor staging ได้ โดยเฉพาะในระยะ T2 -T4<sup>(82)</sup> การตรวจ MR จะช่วยแสดงก่อนมะเร็งว่ามีการลุกลามออกมานอกชั้น 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) และช่วยประเมินการลุกลามมายัง mesorectal fascia หรือ circumferential resection margin (CRM) และอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง (ระยะ T4) รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองได้<sup>(82-23)</sup> ดังนั้นการตรวจ MRI จึงมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจวางแผนการรักษาว่าควรจะให้การรักษาโดยการผ่าตัดได้เลยหรือควรจะให้การรักษาโดย neoadjuvant chemoradiation ก่อนเพื่อลดขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง แล้วจึงทำการผ่าตัดในภายหลัง

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

2. เทคนิคการตรวจ MRI <sup>(83)</sup>

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

2.1.1 Sagittal เพื่อบอกตำแหน่งของมะเร็งอยู่ส่วนใดของไส้ตรง

2.1.2 Axial ตั้งฉากกับก้อนมะเร็ง เพื่อประเมินการลุกลามของมะเร็งมายังเนื้อเยื่อโดยรอบ (perirectal fat) และ mesorectal fascia หรือ circumferential resection margin (CRM)

2.1.3 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**<sup>(2-12,43)</sup> สามารถประเมินระยะการลุกลามของโรคที่บริเวณลำไส้ ต่อม้ำเหลืองและการกระจายไปที่อื่น 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<sup>(10-12)</sup>

นอกจากนี้แล้วการตรวจพบ liver metastasis จาก pre-operative CT scan อาจจะไม่เปลี่ยนแปลงแผนการผ่าตัดของเนื้องอกบริเวณลำไส้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการจากเนื้องอกตรงลำไส้ เช่น มีเลือดออกหรือกำลังจะมีการอุดตันเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปที่ตบ้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ตำแหน่ง การทำผ่าตัดเอารอยโรคที่ตบ้นออกไปอาจจะทำให้โรคหายได้ โดยมีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีประมาณ ร้อยละ 24-38 โดยทั่วไปแล้วศัลยแพทย์ส่วนใหญ่ มักจะทำการผ่าตัด 2 ครั้งในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปที่ตบ้น แต่ศัลยแพทย์บางท่านอาจจะทำการรักษาทั้งสองแห่งในการผ่าตัดเดียวกัน<sup>(42)</sup>

**MRI** การใช้ contrast enhanced MRI อาจจะตรวจพบรอยโรคที่ตบ้นได้มากกว่า CT scan<sup>(1,36)</sup> 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) อยู่ที่ ร้อยละ 80-95 ซึ่งดีกว่า CT scan ร้อยละ 65-75 และ ดีกว่า MRI ร้อยละ 75-85 แต่ EUS ประเมินสถานภาพของต่อมน้ำเหลืองได้เพียง ร้อยละ 70-75 ซึ่งพอ ๆ

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 เป็นการตรวจที่ไม่สามารถจะเชื่อถือได้ทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกปริมาณต่ำบริเวณผิวของเยื่อช่องท้อง<sup>(41)</sup>

## ภาคผนวก ก

### 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. ควรเลาะ Regional lymph node ออกให้มากที่สุด เนื่องจากการยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น stage II (T3-4, No) จำเป็นต้องได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองเป็น Negative จากการเลาะต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 12 ต่อมนขึ้นไป
10. การทำ Anastomosis สามารถทำได้โดยการเย็บต่อด้วยมือ หรือการใช้เครื่องมือตัดเย็บอัตโนมัติ (Staple)
11. การผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยวิธี Laparoscopic colectomy เป็นการรักษาที่ได้มาตรฐานอีกวิธีหนึ่ง

## ภาคผนวก ง

### ข้อแนะนำในการทำผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงแบบหวังผลหายขาด

#### Resection with Curative Intent

1. การผ่าตัดมะเร็งไส้ตรง ส่วนบน (Upper rectum) ควรตัดส่วนเหนือต่อมะเร็งอย่างน้อย 5 เซนติเมตร และส่วนปลายล่างห่างจากมะเร็งประมาณ 5 เซนติเมตร ร่วมกับการตัดหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองออกแบบ Adequate mesorectal excision
2. การผ่าตัดมะเร็งไส้ตรงส่วนกลางและส่วนล่าง (Middle and Lower rectum) ควรตัดส่วนเหนือเนื้อมะเร็งอย่างน้อย 5 เซนติเมตร และส่วนปลายต่อเนื้อมะเร็ง 2 เซนติเมตร หรือได้ระยะ free margin จากผลทางพยาธิวิทยา ร่วมกับการตัดหลอดเลือดและระบบน้ำเหลืองออกทั้งหมด (Total mesorectal excision)
3. สำหรับมะเร็งไส้ตรงที่ไม่สามารถผ่าตัดให้ Distal free margin เพราะจะเกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหูรูดหรือไม่สามารถเก็บกล้ามเนื้อหูรูดได้ด้วยเหตุอื่น ควรผ่าตัดแบบ Abdominoperineal 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 ต่อม้ำเหลืองที่ตัดออกมาเป็น Negative จากการเลาะต่อม้ำเหลืองได้ตั้งแต่ 4 ต่อมขึ้นไป

## ภาคผนวก จ

**Transanal Local Excision for Rectal Cancer**

ข้อบ่งชี้ในการทำผ่าตัด Transanal Local Excision ต้องเป็นมะเร็งไส้ตรง ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1. ขนาดก้อนน้อยกว่า 30 % ของเส้นรอบวงของไส้ตรง
2. ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนน้อยกว่า 3 เซนติเมตร
3. สามารถตัดได้ Free margin มากกว่า 3 มิลลิเมตร
4. ก้อน Mobile, ไม่ Fix
5. ก้อนอยู่ห่างจาก Anal verge ไม่เกิน 8 เซนติเมตร
6. Clinical staging T1 หรือ T2 ที่ไม่สามารถทำ Transabdominal resection
7. Clinical staging No
8. Malignant polyp ที่ตัดออกไม่สมบูรณ์ หรืออ่านผลทางพยาธิวิทยาไม่ชัดเจน
9. ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่มี Lymphovascular หรือ Perineural invasion
10. ผลการตรวจหาพยาธิวิทยาเป็น Well หรือ Moderately differentiated adenocarcinoma

## ภาคผนวก จ

## 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 propria<sup>1</sup>
- 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 peritoneum<sup>2</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>2,3</sup>

**Regional Lymph Nodes (N)<sup>4</sup>**

- 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
IIIC	T1–T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
IIV	T4b	N1–N2	M0	C	C3
	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 T N1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

## Notes

- <sup>1</sup> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) of mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- <sup>2</sup> 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).
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> 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 of 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 <sup>(14)</sup>

Stage I (T1-2N0)	93 %
Stage IIA (T3N0)	85 %
Stage IIB (T4N0)	72 %
Stage IIIA (T1-2 N1)	83 %
Stage IIIB (T3-4 N1)	64 %
Stage IIIC (N2)	44 %
Stage IV	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 propria<sup>1</sup>
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>2</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>2,3</sup>

### Regional Lymph Nodes (N)<sup>4</sup>

- 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 N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

## Notes

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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).
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> 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 of 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 บางรายงานของสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราการอยู่รอดเกิน 5 ปีที่<sup>(15, 16)</sup>

Stage I	72- 92%
Stage II	52-73%
Stage III	37- 56%
Stage IV	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/5-5 1/2 สัปดาห์
ข้อจำกัด	ลำไส้เล็กไม่ควรได้รับปริมาณรังสีรวมมากกว่า 45 Gy เพราะลำไส้เล็กที่อยู่ในพื้นที่ฉายรังสีจะได้รับรังสีไปด้วย

#### เทคนิคการให้รังสีรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง (Rectal Cancer)

การฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งไส้ตรง จะฉายรังสีคลุมตำแหน่งลำไส้ตรงและต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานทั้งหมด เรียกว่า Whole pelvic irradiation นิยมใช้เครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาค (Linear accelerator) หรือเครื่อง โคบอลต์-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 อาจพิจารณาให้การฉายรังสีรักษาแบบ AP/PA-opposing fields โดยใช้เครื่อง Cobalt-60 ก็ได้ ส่วน 3D-CRT หรือ IMRT สามารถใช้ได้ โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยเคยฉายรังสีมาแล้ว

**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) ควรพิจารณาให้รังสีเพิ่มเติมที่รอยโรคเดิม 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

## ยาเคมีบำบัดเสริมการรักษา (adjuvant Chemotherapy) สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่

1. การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดในมะเร็งลำไส้ใหญ่นั้น ควรพิจารณาให้ใน ผู้ป่วยระยะที่ 3 ทุกคนและผู้ป่วยระยะที่ 2 ที่มีความเสี่ยง โรคลกลับเป็นซ้ำสูง โดยควรเริ่มภายในระยะเวลา 4-8 สัปดาห์หลังผ่าตัด โดยอาจให้เป็นสูตรยาอื่นใดอันหนึ่งตามข้อบ่งชี้ ดังต่อไปนี้

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

หมายเหตุ + พิจารณาใช้ได้  
- ไม่แนะนำให้ใช้

**Bolus or infusional 5-FU/leucovorin****Mayo Regimen**

- Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>/day IV bolus, days 1-5
- 5FU 375-425 mg/ m<sup>2</sup>/day IV bolus after Leucovorin, days 1-5
- Repeat every 4 weeks for 6 cycles

**Roswell Park Regimen**

- Leucovorin 500 mg/ m<sup>2</sup>/ day IV days 1, 8, 15, 22, 29 and 35
- 5FU 500 mg/ m<sup>2</sup>/ day days 1, 8, 15, 22, 29 and 35
- Repeat every 8 weeks for 3 cycles

**Capecitabine**

- 2,000-2,500 mg/ m<sup>2</sup>/day divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Repeat every 3 weeks for 8 cycles
- ไม่ควรใช้ Capecitabine ในกรณีผู้ป่วยมี Glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/min

**FOLFOX 4**

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

**mFOLFOX6**

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

**FLOX**

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

**Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx)**

- Capecitabine 2,000 mg/ m<sup>2</sup>/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- Oxaliplatin 130 mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hour, day 1
- Repeat every 3 weeks for 4 or 8 cycles \*

**de Gramont (LV5FU2)**

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

**UFT/Leucovorin**

- UFT 300 mg/ m<sup>2</sup>/ d PO day 1-28 (4 wks stop 1 wk)
- Leucovorin 90 mg/ m<sup>2</sup>/ d PO day 1-28 (4 wks stop 1 wk)
- Repeat every 5 wks for 5 cycles

หมายเหตุ 1. การเลือกจะให้ยา Regimen ใดหรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ ควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรในกรณีที่มี severe toxicity จากสูตรแรก

2. ระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย stage III สามารถพิจารณาให้ยา 3 หรือ 6 เดือน โดย
  - พิจารณาให้ยาสูตร CapeOx 3 เดือน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำต่ำ (T1-3 และ N1)
  - ยาสูตร FOLFOX ควรพิจารณาให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน
  - ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำสูง (T4 หรือ N2) ควรได้รับยาเป็นเวลา 6 เดือน
  - สามารถพิจารณาให้ยา 3-6 เดือนในผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงสะสมระดับรุนแรง โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อเส้นประสาท

### การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

ข้อบ่งชี้ของการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ขึ้นกับระยะโรคมะเร็งของผู้ป่วย โดยทั่วไปมีข้อแนะนำในการรักษาดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่ 1 ไม่แนะนำให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่ 2 เนื่องจากประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเสริม หลังการผ่าตัดในการเพิ่มอัตราการรอดชีพแบบปลอดโรค (disease free survival) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 มีไม่มาก (1, 2) จึงแนะนำให้พิจารณาเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูง (high risk) เท่านั้น ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- T4
- Poorly differentiated histology (ไม่รวมเนื้องอก MSI-H)
- Lymphovascular invasion
- Perineural invasion
- Tumor obstruction
- Localized perforation
- Close, indeterminate หรือ positive margins
- น้อยกว่า 12 resected lymph nodes sampling

ยาเคมีบำบัดเสริมที่แนะนำให้แก่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage II ที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ 5 FU/leucovorin, tegafur+uracil/leucovorin หรือ capecitabine แต่ทั้งนี้การเฝ้าระวังโรค (surveillance) เพียงอย่างเดียวโดยไม่ให้ยาเคมีบำบัดถือเป็นทางเลือกการรักษาที่ทำได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ stage III แนะนำให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด โดยยาเคมีบำบัดเสริมที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ FOLFOX-4, mFOLFOX-6, FLOX, CapeOx, capecitabine หรือ 5 FU/leucovorin โดยการให้ยา oxaliplatin ร่วมด้วยสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพแบบปลอดโรคกลับเป็นซ้ำและการรอดชีพรวม เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยา fluoropyrimidine เพียงอย่างเดียว(3-7)

ระยะเวลาการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย stage III จากข้อมูลของ IDEA collaboration สามารถพิจารณาให้ยา 3 หรือ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำต่ำ (T1-3 และ N1) สามารถพิจารณาให้ยาสูตร CapeOx 3 เดือนหรือยาสูตรอื่นเป็นเวลา 6 เดือน แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำสูง (T4 หรือ N2) ควรพิจารณาให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงสะสมระดับรุนแรง โดยเฉพาะอาการ

ข้างเคียงต่อเส้นประสาท สามารถพิจารณาให้ยา 3-6 เดือนได้ สำหรับยาสูตร FOLFOX-4, mFOLFOX-6, FLOX, capecitabine และ 5FU/leucovorin ควรให้ยาเป็นเวลา 6 เดือน(8)

ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี ได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดไม่ต่างจากผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า แพทย์สามารถพิจารณาให้ยา 5FU/LV หรือ capecitabine แต่ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนที่เพียงพอสำหรับการให้ยา oxaliplatin ร่วมด้วยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (9)

## ภาคผนวก ก

### การเสริมการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรง

#### 1) Concurrent chemoradiotherapy

- 1.1 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus + leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus for 4 days during week 1 and 5 of XRT
- 1.2 5-FU 350 mg/m<sup>2</sup> IV bolus + leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus for 5 days during week 1 and 5 of XRT
- 1.3 Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> twice daily 5 d/wk + XRT x 5 weeks
- 1.4 5FU 1,000 mg/ m<sup>2</sup>/ day continuous IV x 5 days during 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> week of XRT

#### 2) Adjuvant chemotherapy

##### 2.1 5FU + leucovorin

- 5FU 380-425 mg/ m<sup>2</sup>/ day IV bolus after Leucovorin 20 mg/ m<sup>2</sup>/ day IV bolus, day 1-5 every 28 days

##### 2.2 Capecitabine

- Capecitabine 1,000-1,250 mg/m<sup>2</sup>/day twice daily days 1-14 every 3 weeks

##### 2.3 Capecitabine + Oxaliplatin

- Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1
- Capecitabine 2,000 mg/m<sup>2</sup>/day PO day 1-14
- Repeat every 3 weeks

##### 2.4 FOLFOX 4

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

##### 2.5 mFOLFOX6

- Oxaliplatin 85 mg/ m<sup>2</sup>/ day IV over 2 hour, day 1 simultaneously with
- Leucovorin 400 mg/ m<sup>2</sup>/ day IV over 2 hours, day 1
- 5FU 400 mg/ m<sup>2</sup>/ day IV bolus day 1, then 2,400 mg/ m<sup>2</sup> IV continuous infusion over 46 hours
- Repeat every 2 weeks

**หมายเหตุ**

1. การเลือกจะให้ยา Regimen ใด หรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ
2. การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ควรพิจารณาทำการผ่าตัด
3. ระยะเวลาการรักษาทั้งหมดประมาณ 6 เดือนรวมทั้ง chemoradiation และ adjuvant chemotherapy

**การวางแผนการรักษา มะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer)**

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรงระยะที่ 2 (T3-4N0) และระยะที่ 3 (Node positive M0) มีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence) สูง ควรพิจารณาการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม รังสีรักษา ก่อนหรือหลังการผ่าตัด ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่าการผ่าตัดเพียงวิธีเดียว<sup>(10, 11)</sup> ผู้ป่วยบางรายที่มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ต่ำ ได้แก่ proximal tumor และ T3N0 อาจพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดและ adjuvant chemotherapy เท่านั้นได้<sup>(10, 12, 13)</sup>

ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้สำหรับการฉายรังสี แนะนำให้ได้รับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (preoperative chemoradiation) เนื่องจากสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และอาการข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาหลังผ่าตัด (postoperative chemoradiation)<sup>(14)</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ควรได้รับยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ด้วยทุกคน

สูตรยาที่เคมีบำบัดใช้ร่วมกับรังสีรักษา สามารถพิจารณาใช้ยา fluorouracil (ตัวเดียวหรือร่วมกับยา leucovorin) หรือยา capecitabine เพียงตัวเดียว โดยไม่แนะนำให้ยา oxaliplatin ร่วมด้วย<sup>(15-18)</sup>

การให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยาสูตรเดียวกับที่ให้ร่วมกับการฉายรังสี แต่ด้วยขนาดยามากขึ้น เท่ากับหรือใกล้เคียงกับกรณีที่ได้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยรวมระยะเวลาทั้งหมดของการให้ยาและการฉายรังสีประมาณ 6 เดือน

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด และผลพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดพบมะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (ypN+) ควรพิจารณาให้ยา oxaliplatin ร่วมด้วยในการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด<sup>(19)</sup>

ดังนั้น ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรงระยะที่ 2 และ 3 ส่วนใหญ่ ควรได้รับ การรักษา ก่อนผ่าตัดด้วย 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

### สูตรยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

#### 1) Bolus or infusional 5FU/Leucovorin

##### 1.1 Mayo Regimen

- 1.1.1 Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus, days 1-5
- 1.1.2 5FU 375-425 mg/m<sup>2</sup> IV bolus after Leucovorin, days 1-5
- 1.1.3 Repeat every 4-5 weeks for 6 cycles

##### 1.2 de Gramont

- 1.2.1 Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours, days 1 and 2
- 1.2.2 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus, then 600 mg/m<sup>2</sup> IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- 1.2.3 Repeat every 2 weeks

#### 2) Capecitabine

- 2.1 Capecitabine 2,000-2,500 mg/ m<sup>2</sup>/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- 2.2 Repeat every 3 weeks

#### 3) FOLFOX

##### 3.1 FOLFOX4\*

- 3.1.1 Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hour, day 1 simultaneously with
- 3.1.2 Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours, days 1 and 2
- 3.1.3 5FU 400 mg/ m<sup>2</sup> IV bolus, then 600 mg/ m<sup>2</sup> IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2
- 3.1.4 Repeat every 2 weeks

##### 3.2 mFOLFOX6\*

- 3.2.1 Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hour, day 1 simultaneously with
- 3.2.2 Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours, days 1
- 3.2.3 5FU 400 mg/ m<sup>2</sup> IV bolus, then 2,400 mg/ m<sup>2</sup> IV over 46-48 hours continuous infusion
- 3.2.4 Repeat every 2 weeks

#### 4) Capecitabine/oxaliplatin\*

- 4.1 Capecitabine 2,000 mg/ m<sup>2</sup>/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest
- 4.2 Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hour, day 1
- 4.3 Repeat every 3 weeks

**5) FOLFIRI\***

5.1 Irinotecan 180 mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours, day 1

5.1.1 Leucovorin 200mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours prior to 5-FU, days 1 and 2

5.1.2 5FU 400 mg/ m<sup>2</sup> IV bolus, then 600 mg/ m<sup>2</sup> IV over 22 hours continuous infusion, days 1 and 2

5.1.3 Repeat every 2 weeks

5.2 Irinotecan 180 mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 90 minutes, day 1

5.2.1 Leucovorin 2 400mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 2-hour infusion during irinotecan, day 1

5.2.2 5-FU 400 mg/ m<sup>2</sup> IV bolus, then 2,400 mg/m<sup>2</sup> IV continuous infusion over 46 hours

5.2.3 Repeat every 2 weeks

**6) modified CapeIRI**

6.1 Irinotecan 150-200 mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours, day 1

6.2 Capecitabine 800 mg/ m<sup>2</sup>/ day PO divided into 2 doses, days 1-14, followed by 7 days rest

6.3 Repeat every 3 weeks

**7) Irinotecan**

7.1 Irinotecan 100-125mg/ m<sup>2</sup> IV over 30-90 minutes, days 1, 8

Repeat every 3 weeks

7.2 Irinotecan 150-180 mg/m<sup>2</sup> IV over 60-90 minutes day 1

Repeat every 2 weeks

**8) FOLFOXIRI\***

8.1 Irinotecan 165 mg/ m<sup>2</sup> IV infusion over 60 minutes, day 1

8.2 Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hour, day 1

8.3 Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over 2 hours, days 1

8.4 5FU 3,200 mg/m<sup>2</sup> IV continuous infusion over 48 hours

8.5 Repeat every 2 weeks

**9) Anti-angiogenetic agents**

9.1 Bevacizumab 2.5 mg/kg /wk IV

Repeat every 2-3 weeks

9.2 Aflibercept 4 mg/kg IV

Repeat every 2 weeks

9.3 Ramucirumab 8mg/kg IV

Repeat every 2 weeks

9.4 Regorafenib 160 mg per day for 21 days then rest 7 days

Repeat every 4 weeks

**10) Anti-EGFR agents (เฉพาะใน *RAS* wild type)**

10.1 Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusion at first dose then 250 mg/m<sup>2</sup> IV infusion weekly, or 500 mg/m<sup>2</sup> IV infusion, days 1, repeat every 2 weeks

10.2 Panitumumab 6 mg/kg IV. Repeat every 2 weeks

- หมายเหตุ
1. การเลือกจะให้ยา Regimen ใด หรือขนาดยาเท่าใดนั้น ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วยและดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาเป็นสำคัญ
  2. Regimen ที่มี \* ควรพิจารณาใช้กับผู้ป่วยที่สามารถทนต่อผลข้างเคียงสูงได้
  3. ยา bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, cetuximab, panitumumab ให้รวมกับยาเคมีบำบัดเท่านั้น

## การให้ยาเคมีบำบัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายมีทางเลือกในการให้ยาเคมีบำบัดได้หลายอย่าง และยังมีข้อมูลของการใช้ targeted-agent เช่น ยาในกลุ่ม anti-angiogenesis (ตัวอย่างเช่น bevacizumab) หรือ anti-EGFR (ตัวอย่างเช่น cetuximab) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้อีกด้วย การที่จะเลือกให้ยาในกลุ่มใดหรือหลายกลุ่มร่วมกัน ขึ้นกับหลากหลายปัจจัยที่ต้องพิจารณา อาทิเช่น เป้าหมายในการรักษาถ้าจะหวังให้หายขาดต้องมีการรักษาผ่าตัดเอาโรคที่แพร่กระจายออกพร้อมกับการใช้ยา หรือ ปัจจัยที่ถูกกำหนดจากประวัติที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาในกลุ่มใดมาก่อนและระยะเวลาหลังจากที่เคยได้รับยามาก่อน อีกทั้งยังต้องพิจารณาความแข็งแรงของผู้ป่วยว่าจะทนต่อการรักษาด้วยยา กลุ่มใดหรือทนต่อการการใช้ยาหลายกลุ่มร่วมกันในการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่มีความแข็งแรงดีและคาดว่าจะทนต่อการให้ยาได้ดีจะเหมาะกับการให้ยาหลายตัวร่วมกันตั้งแต่แรก ยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาอ้างอิงถึงประสิทธิภาพในการรักษา อาทิเช่น FOLFOX (FOLFOX-4, FOLFOX-6), CapeOx, FOLFIRI, CapeIRI และ FOLFOXIRI เป็นต้น ส่วนผู้ป่วยที่ไม่แข็งแรงพอต่อการให้สูตรยาผสมอาจเลือกยาเดี่ยว ตัวอย่างเช่น 5-FU/leucovorin หรือ capecitabine เป็นต้น โดยทั่วไปถือว่าสูตรยาที่ประกอบด้วยยาสองชนิด ได้แก่ 5FU/capecitabine และ oxaliplatin หรือ irinotecan เป็นสูตรยา มาตรฐานของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย อย่างไรก็ตาม การให้ยามากขึ้นย่อมได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ทั้งในแง่ อัตราการตอบสนองและระยะเวลาการรอดชีพ แต่จะมีอาการข้างเคียงเพิ่มขึ้นเช่นกัน การพิจารณาให้ยาสูตรใด ขึ้นอยู่กับลักษณะโรค เป้าหมายการรักษา และสภาพร่างกายของผู้ป่วยเป็นสำคัญ<sup>(20-24)</sup>

ยาในกลุ่ม anti-angiogenesis ได้แก่ bevacizumab<sup>(25,26)</sup>, aflibercept<sup>(27)</sup>, ramucirumab<sup>(28)</sup> และ regorafenib<sup>(29)</sup> เป็นยาในกลุ่มหลักที่สามารถพิจารณาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายได้ ตามข้อบ่งชี้ ลักษณะโรค และสภาพร่างกายของผู้ป่วย โดยพิจารณาให้ยา bevacizumab, aflibercept หรือ ramucirumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด หลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนประโยชน์ของยาทั้งสามตัวในการให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรคระหว่างหรือหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก โดยสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม แม้จะมีข้อมูลประโยชน์ของยา bevacizumab ในการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรแรก แต่พบว่า ไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้ร่วมกับยาสูตร FOLFOX หรือ CapeOx<sup>(30)</sup> ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาสูตรที่สอง เมื่อผู้ป่วยมีการลุกลามเพิ่มขึ้นของโรคระหว่างหรือหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรแรก โดยยา bevacizumab สามารถพิจารณาให้ ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX, CapeOx หรือ FOLFIRI แต่ยา aflibercept และ ramucirumab สามารถพิจารณาให้ร่วมกับสูตรยา FOLFIRI เท่านั้น ส่วนยา regorafenib ใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่โรคลุกลามเพิ่มขึ้น หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด fluoracil, oxaliplatin, irinotecan และ anti-EGFR (กรณี *RAS* wild type) ไปแล้ว โดยการวิจัยคลินิกระยะที่ 3 พบว่า ยา regorafenib สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก<sup>(29)</sup> อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยามีอาการข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงควรพิจารณาใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่ยังแข็งแรงดี ECOG performance status 0-1

ยา anti-EGFR ได้แก่ ยา cetuximab และ panitumumab เป็นยาในกลุ่มหลักที่สามารถพิจารณาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายได้ ตามข้อบ่งชี้ ลักษณะโรค และสภาพร่างกายของผู้ป่วย โดยพิจารณาใช้เฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด *RAS* wild type เท่านั้น แม้หลักฐานเชิงประจักษ์จะสนับสนุนประโยชน์ของยา anti-EGFR ในการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดทั้งในผู้ป่วยที่เคยและไม่เคยรับการรักษามาก่อน แต่ประโยชน์ของยาทั้งใน

แก่การควบคุมโรคและการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพมีมากขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดลำดับหลังๆ รวมถึงการให้ร่วมกับยา irinotecan ในผู้ป่วยที่เคยมีหลักฐานว่าโรคลุกลามเพิ่มขึ้นหลังจากได้ยาสูตร irinotecan แล้ว<sup>(31-33)</sup>

ดังนั้นจึงแนะนำให้พิจารณาให้ยา anti-EGFR ร่วมกับยาเคมีบำบัด irinotecan เป็นลำดับที่ 3 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ชนิด *RAS* wild type ระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับยา irinotecan มาแล้ว อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยา anti-EGFR สามารถเพิ่มอัตราตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้อย่างชัดเจน จึงอาจพิจารณาเป็นการรักษาลำดับแรกร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด *RAS* wild type ระยะแพร่กระจาย ที่อาจสามารถผ่าตัดออกได้หากตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด (potentially resectable metastatic colorectal cancer) การพิจารณาให้ยา anti-EGFR การเลือกผู้ป่วยเพื่อให้อายุขัยการรักษาดูแลด้วยยา anti-EGFR จำเป็นต้องมีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *RAS* ดังกล่าวข้างต้น โดยแนะนำให้ตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* exon 2,3,4 และ *NRAS* exon 2, 3, 4 หรือที่เรียกว่า extended *RAS* analysis ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาในชั้นเนื้อตัวอย่างของผู้ป่วยในการวิจัยคลินิกของทั้งยา cetuximab และ panitumumab พบว่าการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *RAS* ดังกล่าวสามารถแยกผู้ป่วยที่ได้และไม่ได้รับประโยชน์จากยา anti-EGFR รวมถึงในผู้ป่วยที่เนื้องอก *KRAS* exon 2 mutant<sup>(34, 35)</sup> หากตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *BRAF* ข้อมูลจาก meta-analysis รวบรวมข้อมูลจากการวิจัยคลินิกของยา anti-EGFR พบว่า ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอก *RAS* wild type แต่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRAF* ไม่ได้ได้รับประโยชน์จากยา anti-EGFR<sup>(36, 37)</sup> การพิจารณาตำแหน่งของเนื้องอกปฐมภูมิ จากข้อมูลของการวิจัยคลินิกระยะที่ 3 เปรียบเทียบยา cetuximab กับยา bevacizumab ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ *KRAS* wild type ระยะแพร่กระจาย สองการศึกษาให้ข้อมูลตรงกัน โดยพบว่า ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกอยู่ฝั่งซ้าย (splenic flexure to rectal tumor) ที่ได้รับยา cetuximab มีระยะเวลาการรอดชีพยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bevacizumab แต่ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกอยู่ฝั่งขวา (cecal to hepatic flexure tumor) ที่ได้รับยา cetuximab จะมีระยะเวลาการรอดชีพสั้นกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bevacizumab และมีระยะเวลาสั้นที่สุดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ<sup>(38, 39)</sup> แต่ข้อมูลในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนยังไม่สามารถสรุปได้<sup>(39)</sup> ดังนั้น ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ *RAS* wild type ระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable metastatic colorectal cancer) หากต้องการให้ยา anti-EGFR เป็นยาสูตรแรก ควรพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ฝั่งซ้าย

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย ที่โรคกระจายไปที่ตับ (colorectal cancer with liver metastasis) ควรพิจารณาผ่าตัดเนื้องอกที่กระจายไปที่ตับออกถ้าทำได้ โดยถ้อยโรคที่ตับสามารถผ่าตัดออกได้หมดตั้งแต่ต้น (resectable liver metastasis) สามารถพิจารณาผ่าตัดเลยตั้งแต่ต้น ตามด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX, CapeOX, 5FU/LV หรือ capecitabine หรือให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัด (peri-operative chemotherapy) ด้วยยาสูตร FOLFOX หรือ CapeOX โดยระยะเวลารวมทั้งหมดของการให้ยาไม่เกิน 6 เดือน<sup>(40, 41)</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่อาจสามารถผ่าตัดได้หลังการรักษาด้วยวิธีอื่นก่อน (potentially resectable liver metastasis) สามารถพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดแบบ conversion chemotherapy ซึ่งสามารถให้ยาเคมีสูตร FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI โดยอาจพิจารณาให้ยา anti-EGFR (เฉพาะ *RAS* wild type) ร่วมด้วย โดยติดตามผลการรักษาทุก 2 เดือน และพิจารณาผ่าตัดให้เร็วที่สุดเมื่อโรคตอบสนองและสามารถผ่าตัดได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแล้วสามารถพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดต่อจนครบ 6 เดือน โดยไม่แนะนำให้ยา anti-EGFR ต่อ และเนื่องจากผู้ป่วยมักจะได้อายุเคมีบำบัดต่อหลังผ่าตัด ดังนั้น จึงแนะนำให้พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร oxaliplatin ก่อน เนื่องจากมีข้อมูลว่าไม่พบประโยชน์ของการให้ยา irinotecan เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยา 5FU/LV ตามหลังการผ่าตัดมะเร็งที่กระจายไปที่ตับ

การให้ยาเคมีบำบัดต่อเนื่องเพื่อควบคุมโรค (Maintenance therapy) โดยมักให้ยา FU/LV หรือ capecitabine เพียงอย่างเดียว หลังจากยาเคมีบำบัดสูตรแรกสามารถควบคุมโรคได้ มีข้อมูลการวิจัยคลินิกในระยะที่ 3 สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคลูกกลม (progression free survival) แต่ไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีพรวม<sup>(43,44)</sup>

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่มีการตรวจพบ microsatellite instability สูง (MSI high, MSI-H) หรือโปรตีน mismatch repair ผิดปกติ (deficient MMR, dMMR) ซึ่งพบได้เพียงร้อยละ 3-5 พบว่า การให้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด checkpoint inhibitors ได้แก่ ยา pembrolizumab และยา nivolumab ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาเคมีบำบัดสำหรับโรคระยะแพร่กระจายแล้วอย่างน้อย 1 สูตร โดยตามข้อมูลการวิจัยคลินิกในระยะที่ 2 มีอัตราตอบสนองต่อยาค้างกล่าวประมาณร้อยละ 30 และระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดโรคลูกกลมที่ 1 ปีร้อยละ 50<sup>(45,46)</sup>

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้ง 5FU, oxliplatin และ irinotecan. และได้รับยา anti-EGFR (เฉพาะ RAS wild type) นอกจากยา regorafenib สามารถพิจารณาให้ยา trifluridine/tipiracil โดยมีการวิจัยคลินิกในระยะที่ 3 พบว่า ยาสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพได้เปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ร่างกายแข็งแรง ECOG performance status 0-1 เนื่องจากมีโอกาสภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงร้อยละ 38<sup>(47)</sup>

## เอกสารอ้างอิง

## References คัดกรอง

1. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med.* 2005;142(2):81-5. Epub 2005/01/20.
2. Zhu MM, Xu XT, Nie F, et al. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis.*11(3):148-60. Epub 2010/06/29.
3. Gandhi S, Narula N, Gandhi S, et al. Does acetylsalicylic acid or warfarin affect the accuracy of fecal occult blood tests? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(6):931-6.
4. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1217-37 e3.
5. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012;366(8):697-706. Epub 2012/02/24.
6. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(9):846-51.
7. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1674-80.
8. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95(8):1029-36.
9. Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(5):434-7. Epub 1999/03/10.
10. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1106-14.
11. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, et al. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut.* 2012;61(7):1036-40.
12. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet.* 1996;348(9040):1472-7. Epub 1996/11/30.
13. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993;328(19):1365-71. Epub 1993/05/13.

14. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348(9040):1467-71. Epub 1996/11/30.
15. Pignone M, Saha S, Hoerger T, et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137(2):96-104. Epub 2002/07/18.
16. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153(1):307-23.
17. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(23):2564-75.
18. Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut*. 2015;64(1):121-32.
19. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009259. Epub 2013/10/03.
20. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624-33. Epub 2010/05/01.
21. Segnan N, Rosso S, Ponti A. Is the breast cancer mortality decrease in Sweden due to screening or treatment? Not the right question. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(14):1040-1. Epub 2012/07/20.
22. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2345-57. Epub 2012/05/23.
23. Holme O, Loberg M, Kalager M. Colorectal cancer and the effect of flexible sigmoidoscopy screening--reply. *JAMA*. 2014;312(22):2411-2.
24. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*. 2000;343(3):162-8. Epub 2000/07/20.
25. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;343(3):169-74. Epub 2000/07/20.
26. Erarslan E, Turkay C, Isik A, et al. Prevalence of proximal neoplasms among asymptomatic patients according to distal colorectal findings. *Dig Dis Sci*. 2009;54(6):1312-6. Epub 2009/02/03.

27. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*.139(5):1497-502. Epub 2010/07/17.
28. Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*.34(7):927-34. Epub 2010/06/17.
29. Lewis JD, Ng K, Hung KE, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):413-20. Epub 2003/02/18.
30. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet*. 2005;365(9456):305-11. Epub 2005/01/25.
31. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008;299(9):1027-35. Epub 2008/03/06.
32. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81. Epub 1993/12/30.
33. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96. Epub 2012/02/24.
34. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1899-906, 906 e1. Epub 2008/10/22.
35. Arora G, Mannalithara A, Singh G, et al. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):654-64. Epub 2009/03/11.
36. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, et al. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(3):230-6. Epub 2003/02/06.
37. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795-803. Epub 2010/05/14.
38. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-57. Epub 2012/07/06.
39. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, et al. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion*. 2009;80(1):1-17. Epub 2009/05/02.

40. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med.* 2007;120(3):203-10 e4. Epub 2007/03/14.
41. Sung JJ, Luo DJ, Ng SS, et al. Patients with polyps larger than 5 mm in computed tomography colonoscopy screening have high risk for advanced colonic neoplasia in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol.*9(1):47-51. Epub 2010/10/20.
42. Lieberman D, Moravec M, Holub J, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1100-5. Epub 2008/08/12.
43. Lee JH, Hong SP, Jeon TJ, et al. Should a colonoscopy be recommended for healthy individuals with increased carcinoembryonic antigen levels? A case-control study. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2396-403. Epub 2011/02/18.
44. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut.* 2011;60(9):1236-41. Epub 2011/03/16.
45. Chiu HM, Ching JY, Wu KC, et al. A Risk-Scoring System Combined With a Fecal Immunochemical Test Is Effective in Screening High-Risk Subjects for Early Colonoscopy to Detect Advanced Colorectal Neoplasms. *Gastroenterology.* 2016;150(3):617-25 e3.
46. Aniwan S, Rerknimitr R, Kongkam P, et al. A combination of clinical risk stratification and fecal immunochemical test results to prioritize colonoscopy screening in asymptomatic participants. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(3):719-27.
47. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1179-87. Epub 2009/09/18.
48. Launois R, Le Moine JG, Uzzan B, et al. Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(9):978-89. Epub 2014/07/30.

## เอกสารอ้างอิง พยาธิวิทยา

- Kakar S, Shi C, Berho ME, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists. Cersion 4.0.1.0; 2017.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(4):377-384.
- Santos C, López-Doriga A, Navarro M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Colorectal Dis*. 2013;15(4):414-422.
- Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-638.
- Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002;235(4):449-457.
- Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):350-357.

## เอกสารอ้างอิง เคมีบำบัด

1. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2020-9. PubMed PMID: 18083404.
2. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta oncologica*. 2015 Jan;54(1):5-16. PubMed PMID: 25430983.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51. PubMed PMID: 15175436.
4. Andre T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16. PubMed PMID: 19451431.
5. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204. PubMed PMID: 17470851.
6. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Jan 1;25(1):102-9. PubMed PMID: 17194911.
7. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704. PubMed PMID: 15987918.
8. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 Mar 29;378(13):1177-88. PubMed PMID: 29590544.
9. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Jul 10;31(20):2600-6. PubMed PMID: 23733765. Pubmed Central PMCID: 3699725.
10. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Seminars in oncology*. 2006 Dec;33(6 Suppl 11):S70-4. PubMed PMID: 17178292.

11. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Sep 1;23(25):6199-206. PubMed PMID: 16135487.
12. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Apr 1;20(7):1744-50. PubMed PMID: 11919230.
13. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 May 15;22(10):1785-96. PubMed PMID: 15067027.
14. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. PubMed PMID: 15496622.
15. 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.
16. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014 Jun 20;32(18):1927-34. PubMed PMID: 24799484. Pubmed Central PMCID: 4050205.
17. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80. PubMed PMID: 21606427.
18. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Nov;107(11). PubMed PMID: 26374429. Pubmed Central PMCID: 4849360.
19. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after

- preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Oct;15(11):1245-53. PubMed PMID: 25201358.
20. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *European journal of cancer*. 1999 Sep;35(9):1338-42. PubMed PMID: 10658524.
  21. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Jan 15;22(2):229-37. PubMed PMID: 14657227.
  22. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *European journal of cancer*. 1999 Sep;35(9):1343-7. PubMed PMID: 10658525.
  23. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Dec 20;30(36):4558-65. PubMed PMID: 23109696.
  24. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 May 1;25(13):1670-6. PubMed PMID: 17470860.
  25. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42. PubMed PMID: 15175435.
  26. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44. PubMed PMID: 17442997.
  27. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506. PubMed PMID: 22949147.

28. Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015 May;16(5):499-508. PubMed PMID: 25877855.
29. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. PubMed PMID: 23177514.
30. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. PubMed PMID: 18421054.
31. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 22;351(4):337-45. PubMed PMID: 15269313.
32. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. PubMed PMID: 19339720.
33. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705. PubMed PMID: 20921465.
34. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Taberero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34. PubMed PMID: 24024839.
35. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 Mar 1;33(7):692-700. PubMed PMID: 25605843.
36. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1888-94. PubMed PMID: 25989278. Pubmed Central PMCID: 4580381.

37. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *European journal of cancer*. 2015 Mar;51(5):587-94. PubMed PMID: 25673558.
38. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA oncology*. 2016 Oct 10. PubMed PMID: 27722750.
39. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017 Aug 1;28(8):1713-29. PubMed PMID: 28407110. Pubmed Central PMCID: 6246616.
40. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16. PubMed PMID: 18358928. Pubmed Central PMCID: 2277487.
41. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Oct 20;26(30):4906-11. PubMed PMID: 18794541.
42. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009 Dec;20(12):1964-70. PubMed PMID: 19567451.
43. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1843-52. PubMed PMID: 25862517.
44. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Oct;16(13):1355-69. PubMed PMID: 26361971.
45. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. PubMed PMID: 26028255. Pubmed Central PMCID: 4481136.

46. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017 Sep;18(9):1182-91. PubMed PMID: 28734759. Pubmed Central PMCID: 6207072.
47. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 May 14;372(20):1909-19. PubMed PMID: 25970050.

Late side effects

### เอกสารอ้างอิง เนื้อหาด้านเคมีบำบัด

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, Diaz-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.

## รายนามคณะผู้จัดทำ

## รายนามคณะผู้จัดทำ

### หนังสือ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากชมรมศัลยแพทย์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ประเทศไทย)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากสมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
8. คณะผู้ทรงคุณวุฒิจากราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

#### 1. คณะทำงาน

1.1 รองอธิบดีกรมการแพทย์	กรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
1.2 นายแพทย์วีรวุฒิ อิ่มสำราญ	ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
1.3 นางสาวศุภิพร แสงกระจ่าง	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
1.4 ประธานราชวิทยาลัยศัลยแพทย์	ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
1.5 ประธานราชวิทยาลัยรังสีแพทย์	ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
1.6 ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
1.7 นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
1.8 นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
1.9 นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	สมาคมแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
1.10 ประธานชมรมศัลยแพทย์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ประเทศไทย)	ชมรมศัลยแพทย์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ประเทศไทย)	คณะทำงาน
1.11 ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
1.12 ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน

1.13	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
1.14	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
1.15	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
1.16	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
1.17	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
1.18	ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา	คณะทำงาน
1.19	นายแพทย์อริยะ รุขปรการ	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
1.20	นางกาญจนา คาวประเสริฐ	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
1.21	นางวารภรณ์ ภูจิตติ	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
1.22	นายแพทย์ธนระรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.23	แพทย์หญิงหทัยวรรณ ม่วงตาด	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.24	นายแพทย์ภูวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.25	นายแพทย์พีรวิชญ์ ทัพวงษ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.26	แพทย์หญิงศิริกัญญา จงเสถียรธรรม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.27	แพทย์หญิงชญาณิษฐ์ ศิริโรไสย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.28	นางสาวอรภรณ์ สิงห์สุธรรม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.29	นางสาวกาญจนา ทองคำ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.30	นางสาวสุภาวดี ลาน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.31	นางสาววิภา กนกภรณ์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.32	นางสาวหทัยทิพย์ อินชนะ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.33	นางสาวสุภาวดี นาดชนะรุ่ง	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.34	นางสาวณัฐริกา ลาดคอมมอม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.35	นางสาวประภาพรธรรม บูชาเกียรติ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.36	นายชงไชย อนุภาพประเสริฐ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
1.37	นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา
1.38	นายพรศักดิ์ เรืองจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ฝ่ายโสตทัศนศึกษา

## 2. ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

- |     |                                                |                                    |
|-----|------------------------------------------------|------------------------------------|
| 2.1 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ไพศิษฐ์ ศิริวิทยาการ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 2.2 | นายแพทย์คน คงเป็นสุข                           | โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า        |

## 3. ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย

- |     |                                                                                           |                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 3.1 | รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัญชลี ชูโรจน์                                                     | ราชวิทยาลัยรังสีแพทย์แห่งประเทศไทย |
| 3.2 | อาจารย์นายแพทย์บัณฑิต เจ้าปฐมกุล                                                          | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3.3 | รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวดี พงมานวิพุธ                                                   | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  |
| 3.4 | รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชชัย ชัยวัฒน์รัตน์                                                | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3.5 | รองศาสตราจารย์นาวาตรีหญิงแพทย์หญิงจันทร์จิรา ชัชวาลา ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลรามาริบดี | ภาควิชารังสีวิทยา ศิริราชพยาบาล    |
| 3.6 | รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวุฒิสิริ วีรสาร                                                    | ภาควิชารังสีวิทยา ศิริราชพยาบาล    |
| 3.7 | รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอภิัญญา เจริญศักดิ์                                                | ภาควิชารังสีวิทยา ศิริราชพยาบาล    |

## 4. ชมรมศัลยแพทย์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ประเทศไทย)

- |     |                                                 |                                                     |
|-----|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 4.1 | นาวาเอกนายแพทย์คนัย ชัยสมบูรณ์                  | ประธานชมรมศัลยแพทย์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ประเทศไทย) |
| 4.2 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วีรพัฒน์ สุวรรณธรรมมา | ภาควิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบดี                |
| 4.3 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จิรวัดน์ พัฒนะอรุณ    | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย                  |
| 4.4 | นายแพทย์วรมินทร์ เจริญสุวรรณ                    | ภาควิชาศัลยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล                     |

## 5. สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

- |     |                                             |                                    |
|-----|---------------------------------------------|------------------------------------|
| 5.1 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ แดงประเสริฐ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล         |
| 5.2 | แพทย์หญิงณภัช อมรวิเศษฐ์                    | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 5.3 | แพทย์หญิงสมวิไล จักรพันธุ์                  | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  |
| 5.4 | รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวุฒิสิริ วีรสาร      | ภาควิชารังสีวิทยา ศิริราชพยาบาล    |
| 5.5 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงชมพร สีตะชนี     | หน่วยรังสีรักษา โรงพยาบาลรามาริบดี |

## 6. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

- |     |                                              |                                   |
|-----|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| 6.1 | รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิเชียร ศรีมนินทรนimit | นายกมะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย |
| 6.2 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์เอกภพ ลิระชัยนันท์ | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบดี  |
| 6.3 | ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สืบพงศ์ ธนสารวิมล  | โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย   |
| 6.4 | รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยยุทธ เจริญธรรม      | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 6.5 | นางจิตรดา จวนเจริญ                           | มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย     |
| 6.6 | นางสาวนุชนาถ จิระวัฒนากิจ                    | มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย     |

## 7. สมาคมแพทยโรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

- |                                                     |                                  |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|
| 7.1 แพทย์หญิง โฉมศรี โฉมิตชัยวัฒน์                  | โรงพยาบาลรามาชิปดี               |
| 7.2 แพทย์หญิง นนทลี เผ่าสวัสดิ์                     | ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล |
| 7.3 รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ หม่อมหลวง ทยา กิตติยากร | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาชิปดี |
| 7.4 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ จุลจักร ลิ้มศรีวิไล | ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล |

## 8. ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

- |                                                       |                                        |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 8.1 นายแพทย์ ทรงคุณ วิญญูวรรณ                         | สถาบันพยาธิวิทยา                       |
| 8.2 รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นิรัชร์ เลิศประเสริฐกุล  | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่     |
| 8.3 รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นฤมล คล้ายแก้ว           | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย    |
| 8.4 รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อนัญญา พงษ์ไพบูลย์       | คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล            |
| 8.5 นายแพทย์ พัฒนา ศรีมยุรา                           | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาชิปดี       |
| 8.6 แพทย์หญิง สมรมาศ กันเงิน                          | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 8.7 พันโทรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ มงคล เจริญพิทักษ์ชัย | วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า        |
| 8.8 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง จุลินทร ตำราญ        | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร        |
| 8.9 นายแพทย์ อนพัช สรรพาวัตร                          | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย    |
| 8.10 นายแพทย์ ฌภัทร อังค์ชัยสกุล                      | คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาชิปดี       |
| 8.11 แพทย์หญิง เฟิร์น ชาญด้วยวิทย์                    | สถาบันพยาธิวิทยา                       |
| 8.12 นายแพทย์ ฌกษ ฌุณานันท์                           | คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล            |