

การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก (ตอนที่ 1) วิธีการในการประเมินความเสี่ยงและภาพรวม ของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษา

ประสาร ขจรรัตนเดช*
นรินทร์ วรวิทย์*

**Kachonrattanadet P, Voravud N. Secondary cancer from primary cancer treatment - I :
Risk assessment and overview. Chula Med J 2001 Dec; 45(12): 1093 - 107**

Nowadays some kinds of cancer can be treated effectively with modern therapy and some patients may survive for a long time after treatment of cancers. The major late adverse effect of cancer treatment such as second cancer is now more concerned among these long-termed survivors. Descriptive studies of second cancer risk are based on hospital-based cancer registries. Radiation was already known to be the cause of malignancies, especially in bone marrow, thyroid gland and female breast. Radiation-induced cancer risk is largely depended on a number of parameters, such as radiation dose, dose rate, percentage of organ exposed, age at exposure. The other factors include dose fractionation, interaction with environmental carcinogens, genetic susceptibility are going to be studied. While chemotherapy-induced second cancer was recognized much later than that of radiation, it is much more potent than

วัตถุประสงค์

1. สามารถสรุปความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สอง เนื่องจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรกได้กว้าง ๆ
2. สามารถอธิบายในรายละเอียดของชนิดและปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งชนิดที่สองบางชนิดที่พบบ่อยจากการฉายรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดได้
3. สามารถอธิบายให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ต้องการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดทราบถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองและเปรียบเทียบผลดีผลเสียจากการรักษาโรคมะเร็งได้อย่างถูกต้อง

radiation in inducing leukemia. There are two syndromes of chemotherapy – induced leukemia, i.e., classic syndrome from alkylating agents-induced and another syndrome from topoisomerase II inhibitors. They are different risk factors, the onset of increasing the risk of secondary leukemia, cytogenetic and morphological character of leukemic cells, relation with preceding myelodysplastic syndrome and response to treatment. Leukemogenicities of different alkylating agents are already known but leukemogenicities of different topoisomerase II inhibitors are still not known. The only established solid tumor from chemotherapy is cyclophosphamide induced bladder cancer. While risk of treatment-induced secondary leukemia within 2-10 years after exposure, the induction period of solid tumors may be much longer than the observation period available in published researches.

Key words : *Second cancer, Assessment, Radiotherapy, Chemotherapy.*

Reprint request : Voravud N. Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 15, 2001.

ในปัจจุบันผู้ป่วยโรคมะเร็งจำนวนหนึ่งซึ่งสามารถให้การรักษาได้ผลดีมีจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ นั้นการประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเป็นสิ่งที่มีความสำคัญมากขึ้นเช่นกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่ต้องรับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของการรักษา และอาจเกิดขึ้นภายหลังการรักษานานหลาย ๆ ปีก็ได้ การวิจัยในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาพบว่ายาเคมีบำบัดและการฉายรังสีรักษาสามารถเปลี่ยนเซลล์ปกติของร่างกายให้กลายเป็นเซลล์มะเร็งชนิดที่สองที่แตกต่างจากโรคมะเร็งชนิดเดิมได้ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุดอย่างหนึ่งของการรักษาโรคมะเร็ง

อย่างไรก็ตามการรักษามะเร็งชนิดแรกไม่ใช่สาเหตุที่สำคัญสาเหตุเดียวของการเกิดมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วยคนเดียวกัน การเกิดมะเร็งชนิดที่สองมีสาเหตุที่สำคัญอื่น ๆ อีกหลายประการได้แก่ การเกิดขึ้นโดยบังเอิญ การมีปัจจัยเสี่ยงของตัวผู้ป่วยเอง เช่น ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น การเกิดมะเร็งที่มีสาเหตุจากสารก่อมะเร็งชนิดเดียวกัน การเกิดมะเร็งจากสารก่อมะเร็งต่างชนิดในผู้ป่วยรายเดียวกัน ในการสำรวจทางระบาดวิทยานั้น การเกิดมะเร็งชนิดที่สองในกลุ่มผู้ป่วยจะต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงเรื่องอายุของผู้ป่วยเป็นอันดับแรก เนื่องจากโรคมะเร็งโดยทั่วไปเป็นโรคที่พบมากขึ้นตามอายุขัย อายุจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของการเกิดมะเร็งชนิดที่สองโดยบังเอิญในผู้ป่วยรายเดียวกัน ถ้าการเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะพื้นฐานเหมือนกันรวมทั้งปัจจัยเรื่องอายุและพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษามีการเกิดมะเร็งชนิดที่สองมากกว่าชัดเจนแล้วนั้นการพิจารณาสาเหตุอื่นๆ ของการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง นอกจากการเกิดโดยบังเอิญจึงเป็นสิ่งที่ควรกระทำต่อไป หลังจากนั้นการพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นของผู้ป่วยและการสัมผัสสารก่อมะเร็งเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงก่อนที่จะคิดว่าเกิดจากการรักษามะเร็งชนิดแรก การศึกษาหาความเสี่ยงของการก่อมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษามะเร็งชนิดแรกก็ยังสามารถทำได้ลำบาก เนื่องจากการรักษามะเร็งในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นการรักษาแบบผสมผสานยาเคมีบำบัดที่ใช้ก็มักให้ร่วมกัน

หลายชนิด การศึกษาเพื่อหาว่าผลจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรกเป็นสาเหตุของมะเร็งชนิดที่สองหรือไม่นั้น จึงต้องอาศัยการศึกษาทางระบาดวิทยา และการวิเคราะห์ทางสถิติอย่างละเอียดรอบคอบ

บทความนี้จะกล่าวถึงความเสี่ยงต่อการก่อมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษามะเร็งชนิดแรกเริ่มจากวิธีการที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อการก่อมะเร็ง ชนิดที่สองจากการรักษามะเร็งชนิดแรก ภาพรวมของผลการก่อมะเร็งจากยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา และบทวิจารณ์ของการก่อมะเร็งชนิดที่สองตามหลังจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรกที่พบบ่อย โดยเน้นที่การศึกษาในระยะหลังที่เพิ่งได้รับการตีพิมพ์เร็ว ๆ นี้

วิธีการในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง

ฐานข้อมูลที่ใช้ในการประเมินนี้จะมาจากทะเบียนรายชื่อผู้ป่วยมะเร็ง ของชุมชนหรือของโรงพยาบาล หรือจากกลุ่มตัวอย่างในรายงานการวิจัยทางคลินิก ของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรต่าง ๆ รูปแบบการวิจัยที่ใช้ได้แก่การศึกษาแบบ cohort และการศึกษาแบบมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (case - control study)

ในการศึกษาแบบ cohort นั้นผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดแรกจำนวนมากจะถูกติดตามเป็นเวลาตามที่กำหนดเพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง แล้วนำมาเทียบกับอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งชนิดนั้นในประชากรทั่วไปที่มีลักษณะพื้นฐานเหมือนกัน เพื่อหาความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง ถ้าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีค่าสูงก็ต้องนำมาแบ่งกลุ่มระหว่างผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่หนึ่ง ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเดียวกันเพื่อยืนยันว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่มีค่าสูงเกิดจากยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งชนิดแรกจริง นอกจากนี้ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งชนิดที่สองอาจแสดงในรูปแบบของค่าความเสี่ยงสะสม (cumulative risk) ซึ่งเป็นตัวเลขที่แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่หนึ่งที่มีชีวิตรอดตามเวลาที่กำหนด และมีโอกาสเกิดมะเร็งที่สองตามมา เนื่อง

จากมะเร็งบางชนิดเป็นมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อยในประชากรทั่วไป เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน เป็นต้น ดังนั้น แม้มะเร็งชนิดนั้นจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์สูงในการเกิดเป็นมะเร็งชนิดที่สอง แต่ก็อาจจะมีค่าความเสี่ยงสะสมต่ำเกินไป ในกรณีนี้การหาค่าความเสี่ยงเกินอย่างสมบูรณ์ (absolute excess risk) เป็นการประมาณจำนวนของการเกิดมะเร็งชนิดนั้นเป็นมะเร็งชนิดที่สองในกลุ่มประชากรจำนวน 10,000 คนต่อปี เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง วิธีการนี้ยังนำมาใช้ประเมินได้ด้วยว่ามะเร็งชนิดไหนเป็นชนิดที่สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งชนิดที่สองมากที่สุดด้วย

สำหรับการศึกษาเพื่อตรวจสอบรายละเอียดของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดบางประการต่อการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง เช่น การทดสอบผลของปริมาณสะสมโดยรวมของยาเคมีบำบัด (accumulative dose) ต่อการเป็นมะเร็งชนิดที่สอง เป็นต้น บางครั้งการออกแบบการวิจัยเป็นแบบ cohort ก็อาจไม่เหมาะสมเนื่องจากจะต้องสิ้นเปลืองเวลาและค่าใช้จ่ายจำนวนมากในการหากกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ ในกรณีเช่นนี้การออกแบบการวิจัยย้อนเป็นแบบมีกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองตามหลังการวิจัยแบบ cohort ก็สามารถนำมาใช้ได้ ซึ่งจะช่วยในการลดจำนวนประชากรที่ต้องการในการศึกษาลงได้มาก การออกแบบการวิจัยในลักษณะนี้ย่อมจะไม่สามารถนำไปประเมินความเสี่ยงสะสม (cumulative risk) ต่อการเกิดมะเร็งชนิดที่สองได้ การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดที่สองจึงต้องใช้ในการหาค่าความเสี่ยงเกินอย่างสมบูรณ์แทน การศึกษาจำนวนมากในการใช้วิธีการเช่นนี้ก็ยืนยันว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพที่ดีเช่นกัน⁽⁵⁻¹²⁾

ฐานข้อมูลที่ใช้ได้แต่ละแบบก็มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน สำหรับทะเบียนผู้ป่วยมะเร็งของชุมชน (population based cancer registries) นั้นมีข้อดีคือมีประชากรจำนวนมากในฐานข้อมูล จึงนำมาใช้ในการหาข้อมูลของชนิดของมะเร็งที่เกิดเป็นชนิดที่สองในประชากรที่มีการเป็นมะเร็งชนิดที่หนึ่งจำนวนมากหลายชนิดแตกต่างกันได้ และเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาแบบ มีกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม

เพื่อประเมินผลข้างเคียงในการก่อมะเร็งของยาเคมีบำบัดต่อไป ข้อเสียของฐานข้อมูลชนิดนี้คือการบันทึกข้อมูลที่ ไม่ครบถ้วน และการรายงานการเกิดมะเร็งชนิดที่สองต่ำกว่าความเป็นจริง สำหรับฐานข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิกนั้นมีข้อดีคือ จะมีรายละเอียดของการรักษามะเร็งชนิดแรกครบถ้วน แต่ก็มีข้อเสียคือจำนวนของประชากรที่มักจะมีน้อย และจุดสิ้นสุดของการวิจัยทางคลินิกเหล่านี้ส่วนใหญ่คือ การตอบสนองต่อการรักษา และการรอดชีวิต ไม่ใช่การเกิดมะเร็งชนิดที่สอง ดังนั้นจึงอาจจะขาดข้อมูลในส่วนนี้เช่นกัน การประเมินการเกิดมะเร็งชนิดที่สองจากฐานข้อมูล ชนิดนี้จึงควรเป็นการรวบรวมข้อมูลจากรายงานการวิจัยทางคลินิกหลายรายงานร่วมกัน ส่วนทะเบียนรายชื่อผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลเป็นแหล่งข้อมูลที่มีประชากรจำนวนมากกว่าจำนวนประชากรจากการวิจัยทางคลินิกและมีความหลากหลายของชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดมากกว่า มีการเก็บข้อมูลในการรักษา และการติดตาม ผู้ป่วยได้ดีกว่าทะเบียนรายชื่อผู้ป่วยของชุมชน จึงเป็นแหล่งของข้อมูลที่ดีสำหรับการประเมินการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง รายงานส่วนใหญ่ที่ประเมินการเกิดมะเร็งชนิดที่สองตามหลังมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ก็ใช้ฐานข้อมูลจากทะเบียนรายชื่อผู้ป่วยของโรงพยาบาล⁽¹⁻⁴⁾

การก่อมะเร็งจากการรักษามะเร็งวิธีต่าง ๆ

การฉายรังสีรักษา

ผลข้างเคียงในการก่อมะเร็งจากกัมมันตภาพรังสีนั้นเป็นเรื่องที่ทราบกันมานานหลายสิบปี รายงานในการก่อมะเร็งจากกัมมันตภาพรังสีส่วนใหญ่เป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาที่ได้จากการศึกษาในผู้ที่รอดชีวิตจากระเบิดปรมาณูในประเทศญี่ปุ่น คนงานที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีจากการประกอบอาชีพ ผู้ป่วยที่ได้รับกัมมันตภาพรังสีปริมาณมากจากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย และผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาจากการรักษาโรคมะเร็งและโรคอื่น ๆ โรคมะเร็งที่เกิดจากสารกัมมันตภาพรังสีนั้นเกิดได้ในทุกส่วนของร่างกาย ยกเว้นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic lymphocytic leukemia⁽¹³⁻¹⁶⁾ แต่ก็จะมีมะเร็งในบาง

ตำแหน่งที่พบได้มากกว่าตำแหน่งอื่น ได้แก่ ต่อมธัยรอยด์ เต้านม และไขกระดูก

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการฉายรังสีจะเกิดขึ้นได้เร็วภายในเวลาไม่นานปีหลังการฉายรังสีรักษา อุบัติการณ์จะเกิดขึ้นมากที่สุดภายหลังจากการฉายรังสีรักษานาน 5 ถึง 9 ปี หลังจากนั้นอุบัติการณ์ดังกล่าวจะลดลงอย่างช้า ๆ^(6,15,17-19) ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังการฉายรังสีรักษาจะสามารถลดลงจนเท่ากับอุบัติการณ์ของคนปกติในชุมชนนั้นได้หรือไม่และใช้เวลานานเท่าใด^(6,15,19) จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีจากระเบิดปรมาณูนั้น พบว่าความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการฉายรังสีรักษาจะลดลงได้อย่างรวดเร็ว ถ้าได้รับกัมมันตภาพรังสีตั้งแต่อายุน้อย⁽¹⁵⁾ ส่วนการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors หลังการฉายรังสีรักษานั้นต้องใช้เวลานานกว่าการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมาก รายงานบางส่วนพบว่าหลังการฉายรังสีรักษานาน 5 ถึง 9 ปี ก็สามารถจะเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors ได้^(2,4,18,19) แต่รายงานส่วนใหญ่พบว่าโรคมะเร็งชนิดดังกล่าวจะเกิดขึ้นได้หลังการฉายรังสีรักษานาน 10 ปีขึ้นไป และสำหรับมะเร็งเต้านมนั้นมักจะเกิดขึ้นได้หลังการฉายรังสีรักษานาน 15 ปี หรือมากกว่านั้น โดยทั่วไปการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors จากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีจะเกิดขึ้นได้เมื่ออายุของผู้สัมผัสมากถึงกลุ่มอายุที่โรคมะเร็งชนิดนั้น ๆ เกิดขึ้นอยู่แล้วตามปกติ ดังนั้นสำหรับเด็กที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีจึงต้องใช้เวลานานมากกว่าจะเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors ขึ้นได้ การเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors จากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีนั้นในช่วงแรกที่พบได้จะมีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นมากจากคนปกติอยู่ 5 ถึง 10 ปี หลังจากนั้นอุบัติการณ์ดังกล่าวจะสูงเป็นสัดส่วนเดิมเทียบกับกลุ่มประชากรในอายุเดียวกันเท่า ๆ กันไปตลอดนั้นคืออุบัติการณ์ดังกล่าวจะสูงมากหรือน้อยก็ขึ้นอยู่กับอุบัติการณ์ของโรคมะเร็ง solid tumors ชนิดนั้น ๆ ในกลุ่มประชากรเดียวกันนั้นด้วย^(17,19,20) อุบัติการณ์ดังกล่าวนี้จะสูงกว่าคนปกติอยู่ได้นานตลอดชีวิตหรือไม่ยังไม่ทราบแน่นอน การ

ศึกษาจำนวนมากจากผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีจากระเบิดปรมาณู⁽²¹⁾ และจากการฉายรังสีโรคทางระบบสืบพันธุ์สตรีที่ไม่ร้ายแรง⁽¹⁹⁾ พบว่าความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงคงที่อยู่นานอย่างน้อย 30 ปี หลังการฉายรังสีรักษา แต่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบชนิด ankylosing spondylitis ที่ได้รับการฉายรังสีรักษาพบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors จะลดลงหลังการฉายรังสีรักษานาน 25 ปี โดยเฉพาะการเกิดโรคมะเร็งปอด⁽¹⁸⁾ รายงานชนิด cohort อีกฉบับที่ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีจากระเบิดปรมาณูแล้วติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 42 ปี พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors จะลดลงตามเวลาได้ในผู้ที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีขณะอายุน้อย แต่จะมีความเสี่ยงที่ค่อนข้างคงที่ในผู้ป่วยที่มีอายุมาก⁽²¹⁾

การเกิดโรคมะเร็งจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีนั้น ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีในขนาดที่ค่อนข้างต่ำดังเช่นในผู้ที่รอดชีวิตจากระเบิดปรมาณู การศึกษาการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยส่วนใหญ่พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจะสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณรังสีที่ได้รับซึ่งจะต้องไม่เกิน 1.5 ถึง 2 เกรย์^(6,15,16) ความเสี่ยงจากการได้รับรังสีในปริมาณมากกว่านี้จะค่อนข้างคงที่เทียบกับปริมาณรังสีที่มากขึ้น ส่วนการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors พบว่าความเสี่ยงจะสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณรังสีไม่เกิน 5 เกรย์^(18,21,22) ข้อมูลจากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับรังสีในปริมาณมากยังไม่แน่นอน เนื่องจากปริมาณรังสีในขนาดที่สูงทำให้เซลล์ปกติของร่างกายตายไปก่อนนั่นเอง

ความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการฉายรังสีรักษาขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ปริมาณรังสีที่ไขกระดูกได้รับอัตราการได้รับรังสีและปริมาณของไขกระดูกที่สัมผัสกับรังสี มีรายงานที่แน่ชัดว่าความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงกว่ามากเมื่อได้รับรังสีในปริมาณน้อย^(6,15,16) เชื่อว่าเกิดจากการทำลายเซลล์ที่มีโอกาสกลายเป็นเซลล์มะเร็งโดยกัมมันตภาพรังสีในปริมาณมากดังกล่าวแล้ว รายงานจำนวนมากได้ผลตรงกันว่าการฉายรังสีปริมาณมาก

ในพื้นที่จำกัดจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวน้อยมากหรือไม่เพิ่มเลย^(5,7,8,10) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีจากการฉายรังสีรักษาก็มีโอกาสของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าผู้ที่ได้รับรังสีในปริมาณเท่ากันจากระเบิดปรมาณู จากข้อมูลนี้จึงอาจเป็นไปได้ว่าการฉายรังสีรักษา ในปริมาณที่เหมาะสมและในอัตราการทำรังสีครั้งละน้อย ๆ จำนวนหลายครั้งอย่างสม่ำเสมอ น่าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวน้อยลง ส่วนอายุของผู้ป่วยขณะได้รับรังสีนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว^(5,16,19,20)

ในทางตรงข้ามรายงานหลายฉบับพบว่าอายุเป็นปัจจัยที่สำคัญในการชี้บ่งการเกิดโรคมะเร็งเต้านมจากการได้รับสารกัมมันตภาพรังสี โดยผู้ที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีขณะอายุน้อยเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม^(2,3) เชื่อว่าได้รับสารกัมมันตภาพรังสีอาจจะมีผลต่อเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำนมก่อนที่จะพัฒนาการของเต้านมจะเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีจากระเบิดปรมาณูพบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 10 ปีขณะสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมสูงเป็นห้าเท่าของผู้ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ขณะสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสี เช่นเดียวกับผลการศึกษาโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมหลังการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ก็จะมีโอกาสมากถ้าสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีขณะมีอายุน้อยเหมือนกัน^(4,24) การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ผู้ที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีขณะที่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไปจะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเต้านม^(4,12,22,24) โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมจะสูงขึ้นตามปริมาณรังสีที่ได้รับถ้าได้รับรังสีในปริมาณต่ำ การแบ่งให้รังสีหลายครั้ง (dose fractionation) ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม⁽²²⁾ การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมกับการได้รับสารกัมมันตภาพรังสีในปริมาณมากดังเช่นที่ใช้ในการฉายรังสีรักษานั้นมีจำนวนน้อย รายงานจากผู้ที่ได้รับรังสีที่เต้านมปริมาณ 4 ถึง 45 เกรย์จากการฉายรังสี

รักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ขณะที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปีจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงขึ้น 40 ถึง 75 เท่า^(4, 24, 25) ในจำนวนนี้รายงานฉบับหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีที่เต้านมปริมาณ 20 เกรย์ขึ้นไปจะมีโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่ได้รับสารกัมมันตภาพรังสีน้อยกว่า 20 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁵⁾

รายงานส่วนใหญ่เกี่ยวกับโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีก็พบว่าจะสูงขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับเฉพาะในปริมาณรังสีที่ต่ำเช่นกัน^(18,21) แต่มีรายงานบางส่วนจากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาจากการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's และโรคมะเร็งเต้านมพบว่าโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจะไม่เพิ่มขึ้นถ้าได้รับรังสีในปริมาณเกินกว่า 9 ถึง 10 เกรย์ขึ้นไป การศึกษาจากคนงานเหมืองแร่ยูเรเนียมและดีบุก ซึ่งได้รับสารกัมมันตภาพรังสีเรดอนเป็นประจำ และผู้ที่ได้รับการฉายรังสี รักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's พบว่าการสูบบุหรี่ร่วมกับการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีจะมีผลเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ทำให้โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปอดสูงขึ้นหลายเท่า^(26-28,30) แต่รายงานบางส่วนที่ศึกษาจากผู้รอดชีวิตจากระเบิดปรมาณูกลับพบว่าโอกาสเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการสูบบุหรี่ร่วมด้วยเป็นเพียงผลรวมกัน (additive) เท่านั้น⁽²⁹⁾ สาเหตุที่มีความแตกต่างดังกล่าว เชื่อว่าเกิดความแตกต่างของชนิดของกัมมันตภาพรังสี ระยะเวลาและจำนวนครั้งที่สัมผัส และปริมาณของปอดที่สัมผัสรังสี การศึกษาจากคนงานเหมืองแร่ยูเรเนียมในรัฐโคโลราโด^(31,32) และคนงานเหมืองแร่ดีบุกในประเทศจีน⁽²⁸⁾ พบว่าโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจะสูงขึ้นหลายเท่า ในผู้ที่สูบบุหรี่อยู่ก่อนหรือพร้อมกับการได้รับรังสี แต่จะเป็นเพียงผลรวมกันในผู้ที่ได้รับรังสีก่อนสูบบุหรี่ เชื่อว่าเกิดจากบุหรี่เป็นสารก่อมะเร็งแล้วมีสารกัมมันตภาพรังสีเป็นสารส่งเสริมมะเร็ง (tumor promoter) สำหรับการเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์จากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสี พบว่าแม้แต่การได้รับปริมาณ

รังสีมากกว่า 10 เกรย์ขึ้นไปจนถึง 60 เกรย์ก็ยังมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้⁽³³⁾ การศึกษาจำนวนเจ็ดการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสี⁽³⁴⁾ พบว่าโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์จะสูงที่สุดในปีที่ 15 ถึง 19 และยังคงสูงกว่าปกติในปีที่ 40 หลังการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสี โดยที่ผู้ที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีขณะมีอายุน้อยจะมีความเสี่ยงมาก และผู้ที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีขณะอายุมากกว่า 20 ปี ขึ้นไปจะมีความเสี่ยงมากกว่าปกติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁽²¹⁾ เมื่อเทียบกับการเกิดโรคมะเร็งชนิด solid tumors อื่น ๆ จากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีแล้วพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีในวัยเด็กจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์สูงกว่าโรคมะเร็งชนิด solid tumors อื่น ๆ ที่ได้รับรังสีในปริมาณเท่า ๆ กัน ส่วนการเกิดโรคมะเร็งกระดูก (bone sarcoma) จากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีในวัยเด็กของผู้ป่วยนั้น พบว่าโอกาสเสี่ยงจะไม่สูงกว่าปกติถ้าได้รับรังสีน้อยกว่า 10 เกรย์ แต่โอกาสเสี่ยงจะสูงขึ้นอย่างมากถ้าได้รับรังสีที่กระดูกมากกว่า 10 เกรย์ขึ้นไปจนกระทั่งเป็น 40 เท่าเมื่อได้รับรังสีที่กระดูกปริมาณ 60 เกรย์ขึ้นไป โอกาสเสี่ยงดังกล่าวจะสูงมากเมื่อมีการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีในวัยเด็กเช่นเดียวกัน

การศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็งจากการฉายรังสีรักษา กำลังมีความก้าวหน้ามากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน การศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับลักษณะความสัมพันธ์ของปริมาณรังสีในขนาดสูงและการก่อมะเร็ง ระยะเวลาของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลังการฉายรังสีรักษา ผลของการแบ่งให้รังสีรักษา (dose fractionation) และอายุของผู้ป่วยขณะได้รับรังสีรักษาต่อการก่อมะเร็ง และที่สำคัญ ได้แก่ ปฏิบัติการก่อมะเร็งระหว่างสารก่อมะเร็งอื่นและการฉายรังสีรักษา รวมทั้งผลจากความโน้มเอียงทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรค (genetic susceptibility) กับการก่อมะเร็งจากการฉายรังสีรักษา ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีการค้นพบจากการวิจัยว่า อาจจะสัมพันธ์กับการก่อมะเร็งจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีคือการแปรผันของยีน ataxia-telangiectasia (AT) ซึ่ง

จะตรวจพบเป็นการไม่เหมือนกันของยีน (AT heterozygotes) ความชุกของการตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวในประชากรทั่วไปคือร้อยละ 1.0 ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาไม่เหมือนกันของยีนที่ตำแหน่งของยีน AT ว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่ได้นามจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีหรือไม่⁽³⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีความพยายามในการหาความผิดปกติที่ตำแหน่งอื่น ๆ ทางพันธุกรรมนอกเหนือจากยีน AT ด้วย^(36 - 37) รายงานล่าสุดพบว่ารูปแบบกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็ง p53 จากผู้ป่วยมะเร็งปอดที่เกิดจากการสัมผัสรังสีอาจจะแตกต่างจากที่พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดจากการสูบบุหรี่^(38 - 40)

ยาเคมีบำบัด

การก่อมะเร็งจากยาเคมีบำบัดเป็นสิ่งที่ค้นพบภายหลังการก่อมะเร็งจากสารกัมมันตภาพรังสีเป็นเวลานาน เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดเพื่อการรักษาโรคมะเร็งเพิ่งจะเริ่มขึ้นในช่วงทศวรรษที่ 60 การตรวจสอบจากรายงานทางการแพทย์ต่าง ๆ พบว่าโดยทั่วไปการก่อมะเร็งจากยาเคมีบำบัดนั้นต้องใช้เวลานาน 5 ถึง 20 ปีขึ้นไปนับจากการเริ่มใช้ยาเคมีบำบัดชนิดหนึ่งในทางคลินิก จนกระทั่งค้นพบว่าการก่อมะเร็งจากยาเคมีบำบัดจากยาคีชนิดนั้น โรคมะเร็งที่พบได้บ่อยมากที่สุดว่าเกิดจากยาเคมีบำบัดคือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ซึ่งยาเคมีบำบัดจะมีผลในการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้มากกว่าการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีมาก ในระยะหลังพบว่า การก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดนั้นมีอย่างน้อยสองกลุ่มอาการ^(41 - 43) ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ซึ่งเป็นกลุ่มอาการดั้งเดิม (classic) และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จากยาเคมีบำบัดกลุ่มยับยั้งเอ็นไซม์ topoisomerase II

ในระหว่างทศวรรษที่ 70 ถึง 80 มีการศึกษาขนาดใหญ่จำนวนมากที่รายงานการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวอย่างมากหลังการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด

ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิด multiple myeloma โรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's และ non-Hodgkin's โรค มะเร็งรังไข่ โรค มะเร็งปอดและโรค มะเร็งเต้านม⁽⁴⁴⁾ โดย ที่ไม่พบการเพิ่มความเสียหายของการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือด ขาว ในผู้ป่วยโรคเดียวกันที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการ ผ่าตัดและการฉายรังสีรักษา ดังนั้นการเพิ่มความเสียหาย ของการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวจึงไม่ได้เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรค มะเร็ง ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับการเพิ่ม ความเสียหายของ โรค มะเร็งเม็ดเลือดขาว ได้แก่ ยา mechlorethamine chlorambucil cyclophosphamide melphalan semustine lomustine carmustine prednimustine busulfan dihydroxybusulfan⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ ส่วน procarbazine นั้นเป็นยา เคมีบำบัดที่ยังมีรายงานขัดแย้งกันอยู่ว่ามีผลเพิ่มความเสียหายของการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวจริงหรือไม่ ความ สามารถในการก่อโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวของยาเคมีบำบัด กลุ่ม alkylating agent ชนิดต่าง ๆ นั้นยังไม่เป็นที่ทราบ แน่ชัด การศึกษาในเรื่องนี้ยังมีปัญหาหลายโดยเฉพาะใน ด้านระเบียบ วิธีการวิจัย ตัวอย่างเช่น การให้ยาเคมีบำบัด ในปัจจุบัน ซึ่งมักให้ยาพร้อมกันหลายชนิดทำให้ยากใน การแปลผลว่าโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวเกิดจากยาชนิดใด การเปรียบเทียบความสามารถในการก่อโรค มะเร็งเม็ด เลือดขาวของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดก็ยังสามารถทำได้หลาย วิธี ได้แก่ การเปรียบเทียบโดยใช้ปริมาณยาทั้งหมด (cumulative dose) ที่เท่า ๆ กัน ซึ่งเป็นวิธีการที่ง่ายในการ นำมาใช้ทางคลินิก และการเปรียบเทียบโดยใช้ปริมาณ ยาที่ต่างกันแต่ทำให้เกิดผลการรักษาหรือผลทางคลินิกอื่น ที่เท่าเทียมกัน ซึ่งเป็นวิธีที่มีความสำคัญทางคลินิกมากกว่า วิธีแรก ข้อมูลจากการวิจัยพบว่า cyclophosphamide มีความสามารถในการก่อโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า melphalan mechlorethamine chlorambucil lomustine และ thiotepa^(5,7,10,46) มีข้อมูลจากการวิจัยหลายแห่งให้ ผลตรงกันว่า cyclophosphamide ปริมาณรวมน้อยกว่า 20 กรัมไม่ทำให้ความเสียหายต่อการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือด ขาวสูงขึ้นกว่าปกติมากนัก^(10,46)

การศึกษาจำนวนมากรายงานว่าความเสี่ยงของ การเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent จะสูงมากขึ้นเพียงใดขึ้นกับปริมาณยา รวมทั้งหมดที่ได้รับอย่างยิ่ง การศึกษาบางรายงานยังพบว่า ปริมาณยา รวมทั้งหมดมีผลสำคัญที่สุดต่อการก่อโรค มะเร็ง เม็ดเลือดขาวมากกว่าระยะเวลาที่ได้รับยาและความเข้มข้น ของขนาดยา (dose intensity) ที่ได้รับ^(10,46) ดังนั้นการรักษา ด้วยวิธีการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ในขนาด สูงร่วมกับการกระตุ้นการทำงานหรือเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกจึง จะต้องระมัดระวังการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามมาเสมอ สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของการมีความเสี่ยง สูงต่อการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ตามมา เสมอ สำหรับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของการมีความเสี่ยงสูงต่อ การเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จากการใช้ยา เคมีบำบัดในกลุ่ม alkylating agent ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี จำนวนเม็ดเลือดต่ำทั้งในช่วงหลังการให้ยาเคมีบำบัด และ ในระหว่างการติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา⁽⁴⁶⁾ ดังที่มีรายงานว่าผู้ป่วยโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดใน ขนาดสูงแล้วมีจำนวนเม็ดเลือดต่ำในช่วงเวลาที่ทำการ เปลี่ยนถ่ายไขกระดูกเป็นปัจจัยในการพยากรณ์การเกิด โรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ในอนาคต⁽⁴⁷⁾ สาเหตุ เชื่อว่ามาจากความแตกต่างในการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และการสันดาป (metabolism) ของ ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้ในแต่ละบุคคล ผู้ที่มีจำนวนเม็ดเลือด ต่ำหลังการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้จึงน่าจะเป็นผู้ที่มีปริมาณ ยาอยู่ในร่างกายมากกว่า (high bioavailability) นั่นเอง ส่วนปัจจัยด้านอายุและเพศของผู้ป่วยนั้น จากการศึกษา พบว่าน่าจะไม่มีความสำคัญต่อการมีความเสียหายของการ เกิดโรคดังกล่าวมากขึ้น

ความเสี่ยงต่อการเกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวจาก alkylating agent จะเริ่มสูงขึ้นในปีที่ 2 หลังการใช้ยาและ เพิ่มสูงมากที่สุดในปีที่ 5 ถึง 10 หลังการใช้ยา^(4,5,7) หลังจากนั้นยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานาน 15 ถึง 20 ปี หลังให้ยาจะมีการลดลงของความเสียหายต่อการ เกิดโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวลงมาเท่ากับประชากรทั่วไป

หรือไม่⁽⁴⁾ การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาในกลุ่ม alkylating agent นั้นมากกว่าร้อยละ 50 จะเกิดกลุ่มอาการ myelodysplastic (MDS) นำมาก่อน ซึ่งต่างกับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ไม่ได้เกิดจากยาเคมีบำบัดที่ไม่ค่อยมีกลุ่มอาการ myelodysplastic นำมาก่อน⁽⁴⁴⁾ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม alkylating agent แล้วเกิดกลุ่มอาการ myelodysplastic นั้นจะเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามมาภายในหนึ่งปี^(47,48) การศึกษาทางพันธุศาสตร์ (cytogenetics) พบว่ากลุ่มอาการ myelodysplastic และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent นั้นมักจะพบความผิดปกติของโครโมโซม โดยเฉพาะการสูญหายบางส่วน หรือทั้งหมดของแขนยาวของโครโมโซมที่ 5 หรือ 7^(48,49) การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจาก alkylating agent นั้น ส่วนใหญ่มักเกิดเป็นชนิดที่ M1 และ M2 ตามการแบ่งกลุ่มโรคด้วยวิธี FAB (French-American-British) มากที่สุด แต่ชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้ก็พบได้ยกเว้นชนิด M3⁽⁴⁴⁾ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้มักจะให้การตอบสนองต่อการรักษาได้น้อย^(49,52)

ในเวลาต่อมาเมื่อมีการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มที่เป็นสารยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ topoisomerase II มากขึ้น โดยเฉพาะกลุ่ม epipodophyllotoxin ก็พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นเช่นกัน Retain และคณะ⁽⁵⁰⁾ เป็นกลุ่มแรกที่สังเกตพบการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัด etoposide ในผู้ป่วยที่รักษาโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก รายงานในเวลาต่อมาที่ใช้ยาเคมีบำบัด etoposide ในการรักษาโรคมะเร็งอวัยวะ⁽⁵¹⁾ และใช้ยาเคมีบำบัด etoposide และ teniposide ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL (acute lymphoblastic leukemia)⁽⁵²⁾ ก็ยืนยันผลการค้นพบดังกล่าว การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้แตกต่างจากการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent บางประการ ได้แก่ ระยะเวลาในการเกิดโรคมะเร็งหลังจากได้รับยาซึ่งจะสั้นเพียงประมาณ 2 ถึง 3 ปีหลังจากได้ยาในกลุ่ม epipodophyllotoxin นอก

จากนี้จะไม่มีการเกิดกลุ่มอาการ myelodysplastic นำมาก่อน และมักจะพบว่าการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin มักเป็นชนิด M4 หรือ M5 นั่นคือ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ANLL ชนิด acute monoblastic leukemia และ acute myelomonocytic leukemia^(43,53,54) โดยพบร่วมกับความผิดปกติทางพันธุกรรมจากการสลับตำแหน่ง (translocation) ของสารพันธุกรรมในตำแหน่งโครโมโซมที่ 11q23 กับตำแหน่งที่ 21q22 ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จากยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent หรือไม่

รายงานบางส่วนยังพบว่ายาเคมีบำบัด doxorubicin และ 4-epidoxorubicin ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ topoisomerase II ได้เช่นกันก็อาจทำให้เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL ได้เหมือนกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin^(7,55,56) อย่างไรก็ตามจากรายงานทั้งหมดนั้นเป็นการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวตามหลังการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent หรือการฉายรังสีรักษาทั้งสิ้น จึงยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline ชนิดเดียวจะสามารถก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้หรือไม่

สำหรับกลไกการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin และกลุ่ม anthracycline นั้นเชื่อว่าเกิดจากยาเคมีบำบัดเหล่านี้ ออกฤทธิ์ให้มีการแยกสายของ DNA โดยเอ็นไซม์ topoisomerase II ในการแบ่งตัวของเซลล์ได้ตามปกติ แต่จะจับกับเอ็นไซม์ดังกล่าวและสาย DNA เป็นสารประกอบที่ไม่ให้มีการรวมของสาย DNA เดิมกับสาย DNA ที่สร้างขึ้นใหม่ได้ ทำให้มีการแยกสาย DNA อย่างถาวร ซึ่งในขณะเดียวกันก็เชื่อว่าอาจทำให้เกิดการเรียงตัวของสารพันธุกรรมในโครโมโซมชิ้นใหม่ ซึ่งเป็นการส่งเสริมการทำงานของยีนก่อมะเร็ง (oncogene) ได้^(41,43,57) กลไกดังกล่าวนี้สามารถนำมาอธิบายการเกิดยีน MLL ที่ค้นพบ

เมื่อไม่นานนี้บนตำแหน่งโครโมโซมที่ 11q23 ได้

ความสามารถในการก่อโรคมะเร็งของยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ ในกลุ่ม epipodophyllotoxin และ anthracycline นั้นมีความแตกต่างกันอย่างไรบ้างยังไม่ทราบชัดเจน รวมทั้งวิธีการให้ยาเคมีบำบัดปริมาณรวมของยาที่ได้รับจะมีผลทำให้ความเสี่ยงของการก่อโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะสูงขึ้นหรือไม่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด^(51,52,58) เรื่องเหล่านี้เป็นสิ่งที่จะต้องได้รับการศึกษาโดยเร็ว เนื่องจากยาเคมีบำบัดเหล่านี้เป็นยาที่ได้รับการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งการศึกษาดังกล่าวกำลังกระทำอยู่ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา นอกจากนี้ยาเคมีบำบัด methotrexate และ mercaptopurine ซึ่งอยู่ในกลุ่ม antimetabolite ก็กำลังได้รับการศึกษาเช่นกัน เนื่องจากการค้นพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวทันทีก่อนยาเคมีบำบัดกลุ่ม epipodophyllotoxin ทำให้เกิดการแยกสายของ DNA มากขึ้นในหลอดทดลอง⁽⁵⁹⁾

สำหรับมะเร็งชนิด solid tumors ที่เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัดนั้น ที่ยืนยันแน่ชัดมีเพียงการเกิดโรคมะเร็งกระดูกเฉพาะปัสสาวะจากการให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide เท่านั้น^(11,60,61) โอกาสของการก่อโรคมะเร็งกระดูกเฉพาะปัสสาวะจะมากขึ้นตามปริมาณรวมของยา cyclophosphamide ที่ผู้ป่วยได้รับ โดยความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงถึง 15 เท่าของคนปกติถ้าได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide ในปริมาณโดยรวมถึง 50 กรัมขึ้นไป นอกจากนี้ยังมีรายงานจำนวนน้อยกว่าถึงการก่อโรคมะเร็งกระดูก (osteogenic sarcoma)⁽⁹⁾ และโรคมะเร็งปอด^(62,63) จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว เป็นที่ทราบกันดีว่ายาเคมีบำบัดหลายชนิดมีฤทธิ์เป็นสารก่อมะเร็ง และก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ได้ในสัตว์ทดลอง⁽⁴⁵⁾ จึงอาจเป็นไปได้ว่าระยะเวลาในการก่อโรคมะเร็งจากยาเคมีบำบัดเหล่านี้ อาจต้องใช้เวลาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด มากกว่าที่มีการติดตามผู้ป่วยในการศึกษาทั่วไป ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานมากขึ้นเพื่อสังเกตการก่อโรคมะเร็งชนิด solid tumors จากยาเคมีบำบัดอื่น ๆ

สรุป

การรักษาโรคมะเร็งจำนวนหนึ่งซึ่งให้ผลการรักษาที่ดี และทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดได้นานกว่าอดีตนั้น ทำให้มีการค้นพบการเพิ่มของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองในปัจจุบัน การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองนั้นอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ รวมทั้งเป็นผลข้างเคียงในระยะยาวจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก การศึกษาในเรื่องนี้เป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาโดยอาศัยการศึกษาแบบ cohort และการศึกษาแบบมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม และใช้ฐานข้อมูลจากทะเบียนรายชื่อผู้ป่วยโรคมะเร็งของโรงพยาบาลเป็นหลัก การฉายรังสีรักษานั้นสามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ในแทบทุกส่วนของร่างกาย ที่สำคัญคือต่อมธัยรอยด์ เต้านมและไขกระดูก โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว จากการได้รับสารกัมมันตภาพรังสีมักเกิดขึ้นในเวลา 5 ถึง 9 ปี โดยจะมีความเสี่ยงสูงถ้าสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีปริมาณไม่มากเกินไปในจำนวนน้อยครั้ง ปริมาณไขกระดูกที่สัมผัสรังสีมาก ส่วนการเกิดโรคมะเร็งเต้านมจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีจะพบได้มาก ถ้าสัมผัสรังสีในขณะที่อายุน้อยและสัมผัสรังสีในปริมาณไม่มากเกินไป โอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปอดจากการสัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีจะสูงขึ้น สัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับเมื่อได้รับรังสีในปริมาณไม่มากเท่านั้น และความเสี่ยงจะสูงขึ้นหลายเท่าถ้าผู้ป่วยสูบบุหรี่ร่วมด้วย ส่วนความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์จากการสัมผัสรังสีจะสูงขึ้นแม้เมื่อได้รับรังสีปริมาณมากและเมื่อสัมผัสรังสีขณะอายุน้อย ส่วนยาเคมีบำบัดนั้นทำให้เกิดโรคมะเร็งของระบบโลหิตได้บ่อยที่สุด ที่สำคัญคือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งเกิดได้จากยาเคมีบำบัดที่สำคัญสองกลุ่ม ได้แก่ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent และกลุ่ม topoisomerase II inhibitor โดยเฉพาะยาพวก epipodophyllotoxin โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากยาเคมีบำบัดทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่แตกต่างกัน ส่วนโรคมะเร็งชนิด solid tumors ที่มีหลักฐานชัดเจนว่าเกิดจากยาเคมีบำบัดมีเพียงชนิดเดียวคือ โรคมะเร็งกระดูกเฉพาะปัสสาวะจากการได้รับยา cyclophosphamide ในปริมาณรวมที่มาก

นอกจากนี้แล้วยังคงเป็นสิ่งที่ต้องการการศึกษาและติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานยิ่งขึ้นในอนาคต

อ้างอิง

1. Dietrich PY, Henry-Amar M, Cosset JM, Bodis S, Bosq J, Hayat M. Second primary cancers in patients continuously disease-free from Hodgkin's disease: a protective role for the spleen? *Blood* 1994 Aug 15;84(4):1209-15
2. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988 Jan 14;318(2):76-81
3. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, Banfi A, Bonadonna G. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986 Jun; 4(6):830-7
4. van Leeuwen FE, Klofman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, van Heerde P. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994 Feb;12(2): 312-25
5. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Host H, Prior P, Karjalainen S. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990 Jan 4;322(1):7
6. Boice JD Jr, Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, Nolonoy WC, Engholm G, Austin DF, Bosch A. Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 1987 Dec;79(6):1295-311
7. Kaldor JM, Day NE, Petterson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Host H, Prior P, Karjalainen S. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990 Jan 4;322(1):1-6
8. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, Stovall M, Oberlin O, Stone BJ, Birch J, Voute PA. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987 Mar;78(3):459-64
9. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, Strong LC, Li FP, Stovall M, Stone BJ, Green DM. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987 Sep 3;317(10):588-93
10. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, Schwartz AG, Weyer P. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992 Jun 25;326(26):1745-51
11. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr 5; 87(7):524-30
12. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992 Mar 19;326(12):781-5
13. National Research Council. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR V). Washington DC: National Academy Press, 1990.
14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 1994 Report to

- the General Assembly with Scientific Annexes. New York: United Nations, 1994.
15. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma. 1950-1987. [Published erratum appears in Radiat Res 1994;139 (1): 129]. Radiat Res 1994;137 Suppl:S68 – S97
 16. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, Bernstein L, Holowaty E, Karjalainen S, Langmark F, Nasca PC, Schwartz AG. Relationship of leukemia risk to radiation dose following cancer of the uterine corpus. J Natl Cancer Inst 1994 Sep 7;86(17):1315-24
 17. Boice JD Jr. Carcinogenesis : a synopsis of human experience with external exposure in medicine. Health Phys 1988 Oct;55(4):621-30
 18. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. Int J Cancer 1994 Nov 1;59(3): 327-38
 19. Darby SC, Reeves G, Key T, Doll R, Stovall M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. Int J Cancer 1994 Mar 15; 56(6):793-801
 20. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985. Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). Radiat Res 1990 May;121(2):120-66
 21. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II. Solid tumors. 1958-1987. [Published erratum appears in Radiat Res 1994;139(1):129]. Radiat Res 1994 Feb (2 Suppl): S17- S67
 22. Boice JD Jr, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res 1991;125: 214-22
 23. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. Radiat Res 1994 May;138(2):209-23
 24. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1993 Jan 6;85(1):25-31
 25. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bumin G, Fossati-Bellani F, Meadow AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Eng J Med 1996 Mar 21; 334(12):745-51
 26. National Research Council. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington, DC: National Academy Press, 1988.
 27. Moolgavkar SH, Luebeck EG, Krewski D, Zielinski JM. Radon , cigarette smoke, and lung cancer: a re-analysis of the Colorado Plateau uranium miners' data. Epidemiology 1993 May;4(3): 204-17
 28. Yao SX, Lubin JH, Qiao YL, Boice JD Jr, Li JY, Cai SK, Zhang FM, Blot WJ. Exposure to radon progeny, tobacco use and lung cancer in a case-control study in southern China. Radiat Res 1994 Jun;138(3):326-36
 29. Prentice RL, Yoshimoto Y, Mason MW.

- Relationship of cigarette smoking and radiation exposure to cancer mortality in Hiroshima and Nagasaki. *J Natl Cancer Inst* 1983 Apr;70(4): 611-22
30. van Leeuwen FE, Klokman WJ. Re: Smoking treatment for Hodgkin's disease, and subsequent lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1996 Feb 21; 88(3-4): 209
31. Thomas D, Pogoda J, Langholz B, Mack W. Temporal modifiers of the radon-smoking interaction. [Published erratum appears in *Health Phys* 1994;67(6):675] *Health Phys* 1994 Mar; 66(3): 257-62
32. Thomas D, Pogoda J, Langholz B, Mack W. Temporal modifiers of the radon-smoking interaction. *Health Phys* 1994 Mar;67(3): 675-62
33. Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, Robinson LL, Stone BJ, Stovall M, Jenkin RD, Rubin JH, Baum ES. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991 Jun 1; 51(11): 2885-8
34. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottem LM, Schneider AB, Tucker MA. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995 Mar; 141(3): 259-77
35. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 Dec 26; 325(26): 1831-6
36. Sankaranarayanan K, Chakraborty R. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. I. Background. (Review) *Radiat Res* 1995 Aug;143(2):121-43
37. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994 May; 54(1): 4855-9
38. Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, Harris CC. Mutations of p53 and ras genes in radon-associated lung cancer from uranium miners. *Lancet* 1992 Mar 7; 339(8793): 576-80
39. Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. p53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet* 1994 Jan 8; 343(8889): 86-7
40. De Benedetti VMG, Travis LB, Welsh JA, van Leeuwen FE, Stovall M, Clarke EA, Boice JD Jr. p53 Mutations in lung cancer following radiation therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 Feb; 5(2): 93-8
41. Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23(2): 86-98
42. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Daugaard G, Erbsoll J, Hansen SW. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 1993 Dec; 7(12): 1975-86

43. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. (Review) *Blood* 1994 May 15; 83(10): 2780-6
44. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992 Feb; 19(1): 47-84
45. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC, *Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987;7:1
46. van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, Hagenbeek A, Noyon R, van Kerhoff EH, Pinedo HM. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994 May; 12(5): 1063-73
47. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, Takvorian T, Whelan M, Rabinowe SN, Aster JC, Leavitt P. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994 Dec; 12(12): 2535-42
48. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985 Jun; 65(6): 1364-72
49. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Jensen G, Byrting K. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990 Sep 15; 76(6): 1083-91
50. Ratain MJ, Kaminer LS, Bitran JD, Larson RA, Le Beau MM, Skosey C, Purl S, Hoffman PC. Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Blood* 1987 Nov; 70(5): 1412-7
51. Pedersen-Bjergaard J, Dauggard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991 Aug 10; 338(8163): 359-63
52. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimond SC, Head DR, Behm FG. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991 Dec 12; 325(24): 1682-7
53. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood* 1991 Aug 15; 78(4): 1147-8
54. Rubin CM, Arthur DC, Woods WG, Lange BJ, Nowell PC, Rowley JD, Nachman J, Bostrom B, Baum ES. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in

- children: correlation between chromosomal abnormalities and prior therapy. *Blood* 1991 Dec 1; 78(11): 2982-8
55. Pedersen-Bjerggaard J, Sigsgaard TC, Nielsen D, Gjedde SB, Philip P, Hansen M, Larsen SO, Rorth M. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. (See comments). *J Clin Oncol* 1992 Sep; 10(9): 1444-51
56. Sandoval C, Pui CH, Bowman LC, Heaton CA, Raimond SC, Behm FG, Head DR. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 1993 Jun; 11(6): 1039-45
57. Davies SM. Mechanisms of cytotoxicity and leukemogenesis: topoisomerase II inhibitors, and alkylating agents. In: ASCO Educational Book; American Society of Clinical Oncology Educational Symposia; 31st annual meeting. May 20-23, 1995. Los Angeles. Los Angeles: American Society of Clinical Oncology, 1995: 204
58. Boshoff C, Begent RH, Oliver RT, Rustin GJ, Newland ES, Andrews R, Skelton M, Holden L. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1995 Jan; 6(1): 35-40
59. Lorico A, Rappa G, Boiocchi M, Anzanello F, D'Incalci M. Increase in etoposide-induced topoisomerase II-mediated DNA breaks after cell synchronization induced by low doses of methotrexate. *Biochem Pharmacol* 1988 May 1; 37(9): 1883-4
60. Pedersen-Bjerggaard J, Ersboll J, Hansen VL, Sorensen BL, Christoffersen K, Hou-Jensen K, Nissen NI. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988 Apr 21; 318(16): 1028-32
61. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pederson D, Prior P, Neal F. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sep 27; 63(1): 1-6
62. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, Hudson BV, Bennett MH, MacLennan KA. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *Br Med J* 1992 May 2; 304(6835): 1137-43
63. Kaldor JM, Day NE, Bell J, Clarke EA, Langmark F, Karijalainen S, Band P, Pedersen D. Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study. *Int J Cancer* 1992 Nov 11; 52(5): 677-81

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก (ตอนที่ 1) วิธีการในการประเมิน ความเสี่ยง และภาพรวมของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษา" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม แล้วใส่ซองพร้อมซองเปล่า (ไม่ต้องติดแสตมป์) จ่าหน้าซองถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณธิการจุฬาลงกรณ์เวชสารและประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

จุฬาลงกรณ์เวชสารขอสงวนสิทธิ์ที่จะส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องอย่างเป็นทางการ ดังกล่าวแล้วข้างต้นสำหรับท่านที่เป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารเท่านั้น สำหรับท่านที่ยังไม่เป็นสมาชิกแต่ถ้าท่านสมัครเข้าเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารสำหรับวารสารปี 2545 (เพียง 200 บาทต่อปี) ทางจุฬาลงกรณ์เวชสารยินดีดำเนินการส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองให้ตั้งแต่ฉบับ กันยายน 2544 จนถึงฉบับเดือนธันวาคม 2545

คำถาม - คำตอบ

1. ข้อใดน่าจะเป็นการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการฉายรังสีรักษามากที่สุด

1. นาย ก. อายุ 65 ปี เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CLL ภายหลังจากผ่าตัดและการรังสีรักษาโรคมะเร็งกล่องเสียง นาน 6 ปี
2. นาง ข. อายุ 65 ปี เป็นโรคมะเร็งเต้านมข้างขวาหลังการรักษาโรคมะเร็งปอดข้างซ้ายด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีรักษานาน 20 ปี
3. นาย ค. อายุ 70 ปี เป็นโรคมะเร็งปอดข้างซ้ายหลังการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารด้วยการให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสีรักษาและการผ่าตัดนาน 4 ปี
4. นาง ง. อายุ 35 ปี เป็นโรคมะเร็งเต้านมทั้งซ้ายหลังการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's ที่บริเวณทรวงอกขนาด 24 เกรย์ นาน 18 ปี

ก. 2 และ 3

ข. 2 และ 4

ค. 1 และ 2 และ 3

ง. 4

จ. ผิดทุกข้อ

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "การเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดแรก (ตอนที่ 1)

วิธีการในการประเมินความเสี่ยงและภาพรวมของการเกิดโรคมะเร็งชนิดที่สองจากการรักษา"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 45 ฉบับที่ 12 เดือนธันวาคม พ.ศ. 2544

ชื่อ-นามสกุลผู้ขอ CME credit เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

6. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. ข้อใดถูก

- ก. ผู้ที่สัมผัสสารกัมมันตภาพรังสีที่ต่อมธัยรอยด์ขณะอายุมากจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งต่อมธัยรอยด์มากกว่าผู้ที่สัมผัสขณะอายุน้อย
- ข. การเกิดโรคมะเร็งจากการฉายรังสีรักษาจะมีความเสี่ยงมากขึ้นตามปริมาณรังสีที่ได้รับเสมอ
- ค. ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากการฉายรังสีรักษาจะสูงมากขึ้นพร้อมกับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิด Solid tumors
- ง. ผู้ที่สูบบุหรี่ภายหลังการได้รับรังสีรักษาจะมีผลเสริมฤทธิ์ (Synergistic effect) ต่อการเกิดโรคมะเร็งปอดจากการฉายรังสีรักษา
- จ. ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีขณะอายุน้อยกว่า 10 ปี จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีขณะอายุมากกว่า 40 ปี หลายเท่า

3. ข้อใดถูก

- ก. โรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดจากการให้ยาเคมีบำบัดคือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL
- ข. การฉายรังสีรักษาจะทำให้เกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัด
- ค. การเกิดโรคมะเร็งจากยาเคมีบำบัดมักเกิดภายใน 1 - 5 ปี หลังการให้ยาเคมีบำบัด
- ง. โรคมะเร็งชนิด Solid tumors นี้มีรายงานชัดเจนว่าเกิดจากการให้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ โรคมะเร็งปอดและโรคมะเร็งปอด และโรคมะเร็งโพรงหลังจมูก
- จ. โรคมะเร็งกระดูก (bone sarcoma) เป็นโรคมะเร็งที่เกิดตามหลังการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งเต้านมได้บ่อย

4. นาง ก. ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร GAC จำนวน 6 ครั้ง (ได้รับ Cyclophosphamide รวม 48 มิลลิกรัม) ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ นาง ก.

- ก. นาง ก. มีโอกาสเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมากกว่าคนปกติมาก
- ข. ความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะสูงมากที่สุดในปีที่ 5 - 10 หลังการให้ยาเคมีบำบัด
- ค. นาง ก. มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิด Solid tumors หลายชนิด รวมทั้งโรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะและโรคมะเร็งเต้านม มากกว่าคนปกติ
- ง. ถ้านาง ก. เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะเป็นชนิด M4 หรือ M5 มากที่สุด
- จ. การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดขึ้นมีโอกาสได้ผลไม่แตกต่างจากปกติ

5. นาย ก. ได้รับยาเคมีบำบัด etoposide ในการรักษาโรคมะเร็งอัมตะจนหายขาด ข้อใดถูก

- ก. นาย ก. มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ทั้งชนิด ALL และ ANLL เท่า ๆ กัน
- ข. ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวจะสูงมากที่สุดในปีที่ 5 - 10 หลังการรักษาดังกล่าว
- ค. มักจะไม่เกิดกลุ่มอาการ myelodysplastic นำมาก่อนโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว
- ง. ถ้านาย ก. เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ANLL จะเป็นชนิด M3 มากที่สุด
- จ. การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดขึ้นมีโอกาสได้ผลไม่ต่างจากคนปกติ

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330