



Cancer Treatment-Related Lung Injury (CTLI)

ณภัทร จิรวัฒน์ พ.บ.
ธิตีวัฒน์ ศรีประศาสน์ พ.บ.

สาขาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตทางเดินหายใจ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

การรักษามะเร็งปอดที่เป็นมาตรฐานส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็งเอง หากเป็นระยะต้น การรักษาที่เป็นมาตรฐานก็เป็นการผ่าตัด หากระยะมากขึ้นจนถึงระยะแพร่กระจาย การรักษาจำเป็นต้องใช้หลักการแบบหลายแขนง (multimodality treatment) โดยอาจต้องอาศัยการฉายแสง (radiotherapy) การให้ยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy) รวมไปถึงยามุ่งเป้า (cancer targeted therapy) และการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ทั้งที่ขึ้นกับการตรวจวิเคราะห์คุณลักษณะทางโมเลกุล (molecular profile) ของเซลล์มะเร็ง โดยเป้าหมายของการรักษาเองขึ้นกับระยะว่า เลือกรักษาให้หายขาดได้ หรือว่าเป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น โดยในผู้ป่วยบางกลุ่มที่พบโรคในระยะแพร่กระจายตั้งแต่แรก (advanced stage) หรือมีโรคร่วมอื่นๆ ทำให้สมรรถภาพทางด้านร่างกายไม่เหมาะต่อการรักษา (compromised physical and cardiopulmonary reserve) หรือมีภาวะทางเดินหายใจตีบรุนแรง (critical central airway obstruction) อาจจะต้องใช้การรักษาวิธีอื่นๆ เข้ามาร่วมด้วย ก่อนการรักษาที่เป็นมาตรฐาน เนื่องจากภาวะที่ไม่พร้อมของตัวผู้ป่วยเอง เป็นที่มาของการรักษาประคับประคองโดยการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (bronchoscopic intratumoral injection) ซึ่งเป็นวิธีใหม่ และน่าจะมีประโยชน์สำหรับการรักษา โดยเป็นอีกหนึ่งกลยุทธ์ในการรักษาไม่เพียงแต่การทำ mechanical tumor debulking หรือการรักษาเพียงเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น¹⁻²

หลักการเชิงชีววิทยาพื้นฐาน

โดยปกติแล้วเซลล์มะเร็งจะมีกลไกเพื่อลดประสิทธิภาพของการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางเส้นเลือด ได้แก่ การมีระบบหลอดเลือดภายในก้อนมะเร็งที่ผิดปกติ (abnormal tumor vasculature), ภาวะความดันของของเหลวในช่องว่างระหว่างเซลล์ที่เพิ่มขึ้น (elevated interstitial fluid pressure), สภาวะพร่องออกซิเจน

ภายในก้อนมะเร็งรวมถึงสภาพแวดล้อมระดับจุลภาคของก้อนมะเร็งที่เปลี่ยนไป (intratumoral hypoxia and tumoral microenvironment changes), โครงสร้างสารระหว่างเซลล์ที่หนาแน่นล้อมรอบก้อนมะเร็ง (dense extracellular matrix surrounding the tumor) และภาวะเนื้อเยื่อตายภายในก้อนมะเร็ง (intratumoral necrosis) การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (bronchoscopic intratumoral injection) มีประสิทธิภาพที่มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดทางเส้นเลือด^{1,3-4} โดยมีกลไกคือ

1. ทฤษฎีการกำจัดเซลล์มะเร็งแบบลอการิทึม (log-kill hypothesis):

การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง ทำให้มีความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดเฉพาะที่สูงกว่าการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางเส้นเลือด ทำให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้ในสัดส่วนที่คงที่

2. การเอาชนะกลไกการป้องกันการหลบซ่อนของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง (overcoming tumoral sanctuary):

การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง

ทำให้ยาออกฤทธิ์ตรงจุดและสามารถผ่านสภาพแวดล้อมที่ปกป้องเซลล์มะเร็งไปออกฤทธิ์ได้แม่นยำมากขึ้น

3. การปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulation):

การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรงสามารถไปเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมระดับจุลภาคของก้อนมะเร็ง (tumor microenvironment) เปลี่ยนจากสภาพที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา เป็นสภาพที่ตอบสนองของการให้ยา (cold to hot) พร้อมทั้งกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenic cell death), การปลดปล่อยแอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอก (tumor-associated antigens), และการชักนำให้ทีลิมโฟไซต์ชนิดทำลายเซลล์เข้ามาสะสม (cytotoxic T lymphocytes) และจากกลไกเหล่านี้เพื่อหวังผลจากการออกฤทธิ์เฉพาะที่กลายเป็นผลต่อระบบทั่วร่างกาย (local to systemic effect) หรือเรียกอีกอย่างว่า abscopal effect

ข้อดีของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง^{1-2,4-5}

- ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยาเคมีบำบัด โดยจำกัดการได้รับยาในระบบทั่วร่างกายให้น้อยที่สุด (minimizing systemic exposure)
- เป็นกลยุทธ์การนำส่งยาเฉพาะที่อย่างแม่นยำ (precision local drug delivery) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา
- การกระจายของยาอย่างทั่วถึงทั้งภายในและบริเวณโดยรอบรอยโรค (complete perfusion of drug within and around the lesion)
- เพิ่มความเข้มข้นของยาในก้อนมะเร็งให้สูงที่สุด (maximizing intratumoral drug concentration) โดยหวังผลออกฤทธิ์เฉพาะที่

โดยผลของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง จะออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งเท่านั้น โดยมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติน้อยหรือไม่มีเลย เปรียบเทียบได้กับการรักษาด้วย brachytherapy หรือ photodynamic therapy แต่อย่างไรก็ตามการรักษานี้หวังผลเพื่อควบคุม

การดำเนินโรคในตำแหน่งรอยโรคเฉพาะที่ (local disease control) เท่านั้น และไม่เหมาะสำหรับการรักษาที่เป็นภาวะอันตรายฉุกเฉินต่อชีวิต (life threatening) ซึ่งอาจจะต้องใช้วิธีการรักษาอื่นๆ เข้ามาร่วมด้วย⁵⁻⁶

อุปกรณ์ที่ใช้ในการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (devices for intratumoral injection)

เข็มที่ใช้ในการฉีดยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษามีหลายแบบดังนี้¹

1. เข็มเจาะผ่านผนังหลอดลมแบบมาตรฐาน (conventional transbronchial needle)

จากการศึกษาหลายๆ การศึกษา ขนาดของเข็มที่ใช้ มีขนาดตั้งแต่ 18-25 gauge แล้วแต่การศึกษา ซึ่งข้อด้อยของการใช้เข็มวิธีนี้คือ จะไม่เห็นการฉีดยาแบบเวลาจริง (real time) ยาที่ฉีดอาจจะไม่ได้แม่นยำเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรง อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีการลดข้อด้อยนี้คือการนำระบบนำทางด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพื่อช่วยการส่องกล้อง (electromagnetic navigation) และระบบส่องกล้องหลอดลมควบคุมด้วยหุ่นยนต์ (robotic assisted bronchoscopy) ซึ่งต้องรอผลของการศึกษาต่อไป

2. เข็มเจาะผ่านผนังหลอดลมภายใต้การนำทางด้วยอัลตราซาวด์ภายในหลอดลม (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle)

ข้อดีของการใช้เข็มชนิดนี้คือ เห็นการฉีดยาแบบเวลาจริงว่าเข้าสู่ก้อนโดยตรง จากการทำด้วยอัลตราซาวด์ภายในหลอดลม นอกจากนี้ยังใช้อัลตราซาวด์ในการระวังไม่ให้ฉีดยาเข้าสู่เส้นเลือดหรืออวัยวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่ตัวก้อนได้ แต่อย่างไรก็ตาม หากเป็นก้อนที่อยู่ไกล การส่องกล้องโดยใช้เข็มชนิดนี้อาจจะเข้าไม่ถึงรอยโรค

3. เข็มชนิดสายไมโครคาเทเทอร์ผ่านผนังหลอดลมรุ่นใหม่ (novel transbronchial microcatheter)⁷

เข็มชนิดนี้ถูกพัฒนาใหม่เพื่อใช้ในการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามเป็นเพียงการศึกษาเดี่ยวเท่านั้น เรียกอีกอย่างว่า Blowfish catheter โดยกลไกของเข็มชนิดนี้คือจะมีบอลลูนติดอยู่ เมื่อฉีดลงเข้าไปในบอลลูนจะทำให้เข็ม

ตั้งฉากกับผนังของหลอดเลือดแล้วจึงฉีดยาเข้าไปได้ จากการศึกษพบว่าเข็มชนิดนี้มีความปลอดภัยและไม่มีผลข้างเคียงที่มีอันตรายต่อผู้ป่วย

การตอบสนองของเนื้อเยื่อมะเร็งต่อการรักษาด้วยการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (tumor tissue response after bronchoscopic intratumoral injection)⁵

1. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทันทีที่ภายหลังการฉีดยาเคมีบำบัด (immediate effect)

บริเวณที่ฉีดจะเกิดอาการบวม รวมถึงพื้นที่ผิวที่เข็มฉีดยาปัก สีจะซีดลง (swollen and pale of tumor surface) และไปกดเส้นเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง (intralesional vessel compression) หลังจากนั้นจะเกิดการเล็กลงของปริมาณก้อนมะเร็ง (shrinkage of tumor volume) รวมไปถึงอาจเกิดการตายของก้อนมะเร็งอย่างรวดเร็วได้ (rapid tumor necrosis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการฉีดยาเคมีบำบัดที่มีความเข้มข้นสูง และส่งผลให้บรรเทาการตีบของทางเดินหายใจได้

2. ผลด้านการห้ามเลือดของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรง (hemostatic effect)

เส้นเลือดเล็กๆ ภายในก้อนมะเร็งเกิดการหดตัวทั้งฤทธิ์จากยาเคมีบำบัดเองและจากการกดของก้อนมะเร็งที่บวมจากการฉีดยา (vasoconstriction of small vessels) และการก่อตัวของลิ่มเลือดภายในหลอดเลือดของเนื้องอก (intravascular formation of thromboses in tumor vessels)

3. ผลที่เกิดขึ้นภายหลัง (delayed effect)

เกิดการเล็กลงของปริมาณก้อนมะเร็งหลังจากที่ฉีดยา (further shrinkage) รวมถึงบริเวณพื้นที่ผิวของก้อนมะเร็งมีลักษณะเป็นเจลสีขาว-เหลือง (white-yellow gel-like substance at tumor surface) เมื่อตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า ตรวจพบการตายของเซลล์มะเร็งและพบการสร้างไฟบรินเกิดขึ้น (devitalized tumor cells with fibrin formation)

ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง (indications for bronchoscopic intratumoral injection)

มีข้อบ่งชี้หลักๆ ด้วยกัน 3 ข้อ ได้แก่

- การรักษาเสริมร่วมกับการรักษามาตรฐาน (adjunct to standard therapy)
- การรักษาที่เป็นทางเลือกแทนการรักษามาตรฐาน (alternative to standard therapy)
- การรักษาที่เป็นแนวทางรักษาใหม่ๆ ที่ยังต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมที่เป็นการรักษาแบบประยุกต์ (translational application)

1. การรักษาเสริมร่วมกับการรักษามาตรฐาน (adjunct to standard therapy)²

มีข้อบ่งชี้ย่อย ตามหลักฐานการศึกษาดังต่อไปนี้

- ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนกลางจากมะเร็งที่คุกคามต่อชีวิต (life threatening malignant central airway obstruction)
- ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางร่วมกับภาวะสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (central airway tumor with poor performance status) โดยการควบคุมโรคเฉพาะที่อาจเอื้อให้สามารถให้การรักษาแบบ systemic therapy ต่อได้
- การจัดการก่อนผ่าตัดเพื่อเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดได้สมบูรณ์ (preoperative management)
- การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังการรักษาด้วย systemic therapy หรือรังสีรักษา (locoregional recurrence after systemic therapy/RT)

1.1 ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนกลางจากมะเร็งที่คุกคามต่อชีวิต (life threatening malignant central airway obstruction)

จากการศึกษาของ Jiang และคณะ⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น unresectable advanced non-small cell lung cancer ที่มีอาการจาก malignant central airway obstruction ที่เกิดจาก endoluminal หรือ mixed obstruction

ในประเทศจีน ระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2559 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2560 โดยการฉีด intratumoral cisplatin ร่วมกับ endostar ซึ่งเป็น antiangiogenetic agent พร้อมกับการได้ systemic chemotherapy (n=0) เปรียบเทียบกับการได้ systemic chemotherapy เพียงอย่างเดียว (n=9) โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการทำ tumor debulking ด้วยวิธีการอื่นๆ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection ร่วมด้วย มี complete remission, significant remission และ moderate remission ของ airway obstruction มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ systemic chemotherapy เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 90 และ 55.6 ตามลำดับ) นอกจากนี้การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection ร่วมด้วย มี pathologic grading ที่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวคือ มี tumor necrosis และ fibrin formation ที่ดีกว่าเปรียบเทียบกับกลุ่ม control รวมไปถึง performance status ที่ดีขึ้น ร่วมกับการอาการเหนื่อยที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาของ Ji Y และคณะ⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วย unresectable lung squamous cell carcinoma ที่มี central airway obstruction จาก endoluminal lesion ในประเทศจีน ระหว่างเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2559 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2560 โดยการฉีด intratumoral cisplatin ร่วมกับ endostar พร้อมกับการได้ systemic chemotherapy และ หรือ radiotherapy (n=20) เปรียบเทียบกับการได้ systemic chemotherapy และ หรือ radiotherapy เพียงอย่างเดียว (n=20) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection ร่วมด้วย มี complete remission, significant remission และ moderate remission ของ airway obstruction มากกว่ากลุ่ม control (ร้อยละ 90 และ 30 ตามลำดับ) ร่วมกับการพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ intratumoral injection อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8 เดือน และ 4.8 เดือน ตามลำดับ) นอกจากนี้ประสิทธิผลในการรักษาดีกว่าทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยมีผลข้างเคียงน้อย แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับ endostar พบว่าอาจจะมีผลข้างเคียงทางหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าอีกกลุ่ม กล่าวคือ หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือความดันโลหิตสูง แต่ผลข้างเคียงเป็นเพียงชั่วคราวและหายเองได้

1.2 ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางร่วมกับภาวะสมรรถภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (central airway tumor with poor performance status) โดยการควบคุมโรคเฉพาะที่อาจเอื้อให้สามารถให้การรักษาแบบ systemic therapy ต่อได้

เป็นการศึกษาที่เป็นกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็น squamous cell carcinoma ที่มี central airway obstruction ร่วมกับ chronic obstructive pulmonary disease ที่มี low lung function และ poor performance status หลังจากได้รับการรักษาด้วย local bronchoscopic management ได้มีการใช้ intratumoral injection ด้วย cisplatin ฉีดบริเวณ lesion ที่เป็น endoluminal lesion และรอบๆ ที่เป็น submucosal lesion หลังการรักษาภายใน 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดี โดยที่ไม่มีผลข้างเคียง หลังจากนั้นจึงได้ทำการรักษาต่อด้วย systemic chemotherapy หลังจากมีอาการของ central airway obstruction ดีขึ้น¹⁰

1.3 การจัดการก่อนผ่าตัดเพื่อเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดได้สมบูรณ์ (preoperative management)

การศึกษาของ Celikoglu SI และคณะ¹¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วย non-small cell lung cancer ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ในตอนแรก ที่มี central airway tumor ร่วมกันเป็น stage T3, T4 ที่ได้รับการตรวจโดย mediastinoscope ว่าไม่มี mediastinal lymph node metastasis (n=17) มาทำการรักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection ด้วย cisplatin ประเทศตุรกี พบว่าหลังการรักษาด้วย intratumoral cisplatin injection 4 ครั้ง พบว่ามีการ downstaging ของ tumor จาก unresectable มาอยู่ใน resectable stage นอกจากนี้หลังการรักษาภายใน 3 สัปดาห์แรก พบว่าสามารถลดขนาดก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ในหลอดลมได้ โดยหลังการผ่าตัดก็ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

1.4 การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่หลังการรักษาด้วย systemic therapy หรือรังสีรักษา (locoregional recurrence after systemic therapy / RT)

จากการศึกษาของ Kinsey และคณะ¹² ทำการศึกษา

ในผู้ป่วย recurrent lung cancer หลังการฉายแสง (n= 38) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน กันยายน พ.ศ. 2553 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยการฉีด intratumoral cisplatin เพื่อตอบสนองต่อการรักษาด้วย CT scan พบว่าหลังการรักษาด้วย intratumoral cisplatin พบว่ามี complete remission และ partial remission สูงถึงร้อยละ 71 นอกจากนี้การศึกษาของ Mehta และคณะ¹³ ทำการศึกษาในผู้ป่วย recurrent small cell และ non-small cell lung cancer ที่ได้รับการฉายแสงบริเวณช่องอก (mediastinal/hilar radiotherapy) (n =35) ในประเทศสหรัฐอเมริกา มาทำการรักษาโดยการฉีด intratumoral cisplatin ทั้งหมด 4 ครั้ง แล้วติดตามการรักษาด้วย CT scan หรือ PET scan พบว่า หลังการรักษามีกลุ่มที่เป็น complete remission และ partial remission 69% ร่วมกับมีอัตราการรอดชีวิต สูงถึง 8 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

2. การรักษาที่เป็นทางเลือกแทนการรักษามาตรฐาน (alternative to standard therapy)²

มีข้อบ่งชี้ย่อย ตามหลักฐานการศึกษาดังต่อไปนี้

- ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือไม่เหมาะสมต่อการรักษาแบบ systemic therapy เนื่องจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง โรคร่วม หรือภาวะสมรรถภาพร่างกายต่ำ (poor performance status)

- รอยโรคคงเหลือหรือการตีบแคบของทางเดินหายใจที่ก่ออาการภายหลังการทำ conventional debulking ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาแบบ systemic therapy ได้

2.1 ก้อนมะเร็งในทางเดินหายใจส่วนกลางในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือไม่เหมาะสมต่อการรักษาแบบ systemic therapy เนื่องจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง โรคร่วม หรือภาวะสมรรถภาพร่างกายต่ำ (poor performance status)

จากการศึกษาของ Celikoglu SI และคณะ¹⁴ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย non-small cell carcinoma 65 ราย ที่มี major airway obstruction มากกว่าร้อยละ 50 ในประเทศ

ตุรกี ระหว่าง เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2535 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2544 ทั้งผู้ป่วยรายใหม่รวมถึงผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ ได้รับการรักษาด้วย intratumoral 5-fluorouracil injection ร่วมกับการทำ tumor debulking ก่อนรักษาด้วย intratumoral injection โดยการเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา ในผู้ป่วยแต่ละราย พบการเปลี่ยนแปลงของ mean luminal opening จาก ร้อยละ 22 เป็นร้อยละ 58.5 หลังการรักษา การศึกษาของ Li SY และคณะ¹⁵ ทำการศึกษาในผู้ป่วย non small cell carcinoma lung cancer ที่มี central airway obstruction จำนวน 90 ราย ในประเทศจีน ได้รับการรักษาด้วย intratumoral para-toluenesulfonamide injection ทั้งหมด 4 ครั้ง โดยประเมิน alleviation rate ของ airway obstruction ที่ประเมินโดย CT scan และ bronchoscope พบว่า วันที่ 7 หลังการรักษา พบ alleviation rate จาก CT scan และ bronchoscope ที่ร้อยละ 59.1 และ 48.9 ตามลำดับ ส่วนวันที่ 30 หลังการรักษา พบ alleviation rate จาก CT scan และ bronchoscope ที่ร้อยละ 43.2 และ 29.6 ตามลำดับ โดยหลังการรักษาพบว่า atelectasis ลดจากเดิมได้ร้อยละ 42.9 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 64 โดยเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงถึงร้อยละ 7.9 และ ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 3 ราย การใช้ intratumoral para-toluenesulfonamide injection จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวังหากเปรียบเทียบกับยาอื่น อีกการศึกษาของ Mehta HJ. และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วย lung cancer 22 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง กันยายน พ.ศ. 2557 ได้รับการรักษาด้วย intratumoral cisplatin injection ร่วมกับการทำ ablative treatment อื่นๆ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 71.4 มีการตอบสนองต่อการรักษา โดยพิจารณาจาก reduction % ของ airway obstruction โดยในกลุ่มที่เป็น responder จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูง

2.2 รอยโรคคงเหลือหรือการตีบแคบของทางเดินหายใจที่ก่ออาการภายหลังการทำ conventional debulking ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาแบบ systemic therapy ได้

จากการศึกษาของ Yarmus L. และคณะ⁷ ทำการ

ศึกษาในผู้ป่วย non small cell lung cancer ร่วมกับมีภาวะ malignant central airway obstruction จำนวน 23 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2557 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2559 ได้รับการรักษาด้วย intratumoral paclitaxel injection โดยใช้เข็ม blowfish microcatheter หลังจากที่ได้ทำ tumor debulking พบว่ามีการตีบแคบของ หลอดลมลดลง หลังการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 25-50 และ 75-90 ตามลำดับ) โดยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากทั้ง paclitaxel และอุปกรณ์ใหม่ ส่วนการศึกษาของ Jantz MA และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วย lung cancer ร่วมกับมีภาวะ malignant central airway obstruction ที่มีลักษณะ bulky lesion หรือ มี extensive mucosal infiltration จำนวน 42 ราย ใน ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างเดือน เมษายน พ.ศ. 2558 ถึง มกราคม พ.ศ. 2563 ได้รับการรักษาด้วย intratumoral alcohol injection หลังจากที่ได้ทำ tumor debulking โดยดูการตอบสนองต่อการรักษาจาก airway obstruction ที่ลดลง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 มีการลดลงของ airway obstruction (good response) นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย ที่เป็น caucasian หรือเซลล์ชนิด adenocarcinoma น้อย เป็นปัจจัยที่ทำให้มี good response.

3. การรักษาที่เป็นแนวทางรักษาใหม่ๆ ที่ยังต้องรอผล การศึกษาเพิ่มเติมที่เป็นการรักษาแบบประยุกต์ (translational application)²

การรักษาในข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่ยังเป็น experimental study โดยมีการนำ immunotherapy มาใช้ใน bronchoscopic intratumoral injection โดยเชื่อว่า immunotherapy จะสามารถไปเปลี่ยนแปลงสภาพ แวดล้อมระดับจุลภาค ของก้อนมะเร็ง (tumor microenvironment) เปลี่ยนจาก สภาพที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเป็นสภาพที่ตอบสนอง ของการให้ยา (cold to hot) ได้ แต่ข้อมูลจากการศึกษา ส่วนใหญ่ยังต้องรอผลอยู่ และส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษา ใน phase 1 และ 2³

ข้อจำกัดของการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปใน ก้อนมะเร็งผ่านการส่องกล้อง¹⁸

- จากข้อมูลการศึกษายังค่อนข้างน้อย และเป็น การศึกษาแบบ retrospective study ส่วนการศึกษาแบบ randomized control trial มีค่อนข้างน้อย อาจจะรอข้อมูล จากการศึกษเพิ่มเติมในอนาคต
- Bronchoscopic intratumoral injection ยังไม่ ได้เป็น standard of treatment ส่วนใหญ่ต้องอาศัยการ รักษาแบบ multimodality treatment อื่นๆ ร่วมด้วย การ รักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection อาจจะ ไม่เพียงพอและทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้
- บทบาทของ bronchoscopic intratumoral injection ยังไม่ชัดเจนว่าต้องใช้เป็นการรักษา แบบ neoadjuvant, adjuvant หรือใน palliative setting
- อัตราการรอดชีวิตจากการรักษาด้วย broncho- scopic intratumoral injection ยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนจาก หลายๆ การศึกษา รวมถึงระยะเวลาในการติดตามการรักษา ค่อนข้างสั้น
- ยังไม่มีข้อมูลในการรักษาด้วย bronchoscopic intratumoral injection ใน tumor ชนิดอื่นๆ ที่ไม่ใช่ lung cancer

สรุป

Bronchoscopic intratumoral injection เป็นอีกหนึ่ง วิธีในการรักษามะเร็งปอดที่กำลังได้รับความสนใจ และอาจ มีคุณค่าทางการรักษาในอนาคตสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยการนำส่งยาที่มีความเข้มข้นสูงเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรง วิธีนี้ช่วยให้สามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ บรรเทาอาการของผู้ป่วย และอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ขณะเดียวกันมีความเป็นพิษต่อร่างกายโดยรวมต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการจัดการภาวะทางเดินหายใจส่วนกลาง อุดกั้นจากมะเร็ง (malignant central airway obstruction) และการกลับเป็นซ้ำของโรคในบริเวณเดิม (locoregional recurrence) อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นการรักษาเพื่อประคับ ประคอง หรือเป็นหนึ่งใน multimodality ของการรักษา ร่วมกับการรักษาวิธีอื่นๆ ได้

เอกสารอ้างอิง

- DeMaio A, Sterman D. Bronchoscopic intratumoural therapies for non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2020; 29 (156).
- Firdaus DB, Khairisyaf O, Russilawati. Therapeutic Bronchoscopic Intratumoral Injection in Lung Cancer: Current Advances, Challenges, and Opportunities for Resource-Limited Settings. *Open Respir Arch* 2025; 7:100490.
- Pagliari GG, Colonese F, Canova S, *et al.* Intratumoral Treatment in Lung Cancer: Is It Time to Move Towards Clinical Practice? *Cancers (Basel)*. 2024;16(23).
- Villalba AJA, Ost DE. Bronchoscopic treatment of early-stage peripheral lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2024; 30:337-45.
- Celikoglu F, Celikoglu SI, Goldberg EP. Bronchoscopic intratumoral chemotherapy of lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 61:1-12.
- Rozman A, Grabczak EM, George V, *et al.* Interventional bronchoscopy in lung cancer treatment. *Breathe (Sheff)* 2024; 20:230201.
- Yarmus L, Mallow C, Akulian J, *et al.* Prospective Multicentered Safety and Feasibility Pilot for Endobronchial Intratumoral Chemotherapy. *Chest* 2019; 156:562-70.
- Jiang W, Yang X, Wang X, *et al.* Bronchoscopic intratumoral injections of cisplatin and endostar as concomitants of standard chemotherapy to treat malignant central airway obstruction. *Postgrad Med J* 2022; 98:104-12.
- Ji Y, Luan S, Yang X, *et al.* Efficacy of bronchoscopic intratumoral injection of endostar and cisplatin in lung squamous cell carcinoma patients underwent conventional chemoradiotherapy. *Open Med (Wars)* 2023; 18:20230640.
- Li X, Liu X, Rao X, Zhao J, Xu Y, Xie M. A case report of local treatment of inoperable squamous cell lung carcinoma with convex-probe endobronchial ultrasound-guided intratumoral injection of cisplatin in a patient with severe COPD. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e7070.
- Celikoglu SI, Celikoglu F, Goldberg EP. Endobronchial intratumoral chemotherapy (EITC) followed by surgery in early non-small cell lung cancer with polypoid growth causing erroneous impression of advanced disease. *Lung Cancer* 2006; 54:339-46.
- Kinsey CM, San Jose Estepar R, Bates JHT, *et al.* Tumor density is associated with response to endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle injection of cisplatin. *J Thorac Dis* 2020; 12:4825-32.
- Mehta HJ, Jantz MA. Endobronchial Ultrasound-guided Intratumoral Injection of Cisplatin for the Treatment of Isolated Mediastinal Recurrence of Lung Cancer. *J Vis Exp* 2017:54855.
- Celikoglu F, Celikoglu SI. Intratumoural chemotherapy with 5-fluorouracil for palliation of bronchial cancer in patients with severe airway obstruction. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55:1441-8.
- Li SY, Li Q, Guan WJ, *et al.* Effects of para-toluenesulfonamide intratumoral injection on non-small cell lung carcinoma with severe central airway obstruction: A multi-center, non-randomized, single-arm, open-label trial. *Lung Cancer* 2016; 98:43-50.
- Mehta HJ, Begnaud A, Penley AM, *et al.* Restoration of Patency to Central Airways Occluded by Malignant Endobronchial Tumors Using Intratumoral Injection of Cisplatin. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:1345-50.

17. Jantz MA, Omballi M, Alzghoul BN, *et al.* Utility of bronchoscopic intra-tumoral alcohol injection to restore airway patency. J Thorac Dis 2021; 13: 4956-64.
18. Scarlata S, Fuso L, Lucantoni G, *et al.* The technique of endoscopic airway tumor treatment. J Thorac Dis 2017; 9:2619-39.