

ผลกระทบของระยะเวลารวม การรักษาต่อผลการรักษาของรังสีรักษา ในมะเร็งปากมดลูก

The Impact of overall treatment time on treatment
outcome of radiotherapy in cervical cancer.

ภาณุภัทร รักพงษ์* นิสสา ชวพันธ์**
เอกสิทธิ์ ธรารัตนกุล**

*หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชารังสี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
**หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ABSTRACT

Backgrounds

The adverse effect on treatment outcome for prolongation of overall treatment time (OTT) in radiotherapy has been reported in some studies.

Objective

This study aimed to clarify the impact of OTT on the treatment outcome of radiotherapy in cervical cancer.

Materials and methods

The records of 130 cervical cancer patients with squamous cell carcinoma (stage IB to IVA) underwent definitive radiotherapy in year 2009-2013 were retrospective studied. The patients received the totally EQD2 cumulative dose at point A which consisted of external beam radiotherapy of 44 Gy whole pelvic then midline block to 50 Gy, followed by parametrium boost to 56 Gy and Ir-192 intracavitary brachytherapy with point A dose of 7 Gy for four fractions. The patients were separated into 2 groups based on OTT recommended by American Brachytherapy Society, OTT $\leq$ 56 day (group 1) and $>$ 56 day (group 2). Kaplan-Meier and Log-rank were used to test for the difference between 2 groups. Cox regression was used for univariate and multivariate analysis (MVA) to identify the prognostic factor.

Results

For the studied group, OTT ranged 44-88 day and EQD2 ranged 83.6-86.1 Gy. Local control rate ($p = 1.000$), distant metastasis free survival rate ($p = 0.923$), disease Free Survival (DFS) ($p = 0.734$), cause specific survival ($p = 0.410$) and overall Survival (OS) ($p = 1.000$) were not significantly different between 2 groups. MVA identified initial tumor size as the prognostic factor of DFS ($p = 0.016$) and stage for OS ($p = 0.007$).

Conclusions

Our results revealed that there was no impact of OTT on the treatment outcome and survival rate. Tumor size greater than 4 cm was the prognostic factor of DFS and stage for OS.

Keywords

brachytherapy, local control rate, overall survival rate, overall treatment time, radiotherapy

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล

มีรายงานว่าระยะเวลารวมในการรักษาที่ยาวนานขึ้นในรังสีรักษาส่งผลต่อผลการรักษา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงอิทธิพลของระยะเวลารวมในการรักษาต่อประสิทธิภาพของรังสีรักษาในมะเร็งปากมดลูก

วัสดุและวิธีการ

ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วย 130 คน ที่เข้ารับการรักษาก่อนแผนกรังสีรักษา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552-2556 โดยผู้ป่วยมีผลชิ้นเนื้อว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma ระยะ IB ถึง IVA ปริมาณรังสีรวม (EQD₂) ที่ point A ได้รับจากการฉายรังสีรังสีเชิงกราน 44 เกรย์ จากนั้นทำ midline block จนปริมาณรังสีถึง 50 เกรย์ ต่อด้วย parametrium boost เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีรวม 56 เกรย์ ร่วมกับการใส่แร่ในโพรงมดลูกด้วยสารกัมมันตรังสี Ir-192 ให้ point A ได้รับรังสีครั้งละ 7 เกรย์ 4 ครั้ง ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีระยะเวลารวมในการรักษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 56 วัน เป็นกลุ่มที่ 1 ตามคำแนะนำของ American Brachytherapy Society และกลุ่มที่ 2 คือ ผู้ป่วยที่มีระยะเวลารวมในการรักษามากกว่า 56 วัน ใช้วิธี Kaplan-Meier และการทดสอบ Log-rank เพื่อหาความแตกต่างการรอดชีวิตระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง Cox regression นำมาใช้วิเคราะห์ตัวแปรเพื่อระบุปัจจัยพยากรณ์โรค

ผลการศึกษา

พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษามีระยะเวลารวมในการรักษาอยู่ระหว่าง 44 ถึง 88 วัน และปริมาณรังสีรวม (EQD₂) ที่ point A มีค่าตั้งแต่ 83.6 ถึง 86.1 เกรย์ จากการทดสอบไม่พบความ

แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่ม ในอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ($p = 1.000$) อัตราการอยู่รอดโดยโรคเฉพาะที่ ($p = 0.923$) อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค ($p = 0.734$) อัตราการอยู่รอดจากโรคเฉพาะที่โดยไม่สาเหตุอื่นของการตาย ($p = 0.410$) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม ($p = 1.000$) การวิเคราะห์หลายตัวแปรพบว่าขนาดก้อนมะเร็งก่อนการรักษา สามารถใช้เป็นปัจจัยในการพยากรณ์อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค ($p = 0.016$) และระยะโรคสำหรับอัตราการอยู่รอดโดยรวม ($p = 0.007$)

ข้อสรุป

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าไม่มีผลกระทบของระยะเวลาในการรักษาด้วยรังสีต่อผลการรักษาและการมีชีวิตรอดก่อนมะเร็งก่อนการรักษาที่มีขนาดใหญ่กว่า 4 ซม.ขึ้นไป สามารถใช้เป็นปัจจัยพยากรณ์อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคและระยะโรคสามารถใช้พยากรณ์อัตราการอยู่รอดโดยรวมได้

บทนำ

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในสตรีชาวไทยเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านม¹ (Breast cancer) และพบเป็นอันดับ 3 จากสถิติของหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา² คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งปากมดลูกทั้งในระยะต้น หลังการผ่าตัด หรือให้การรักษาเพื่อประคับประคองอาการ³ ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้การรักษามะเร็งปากมดลูกจะเป็นการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiotherapy) ร่วมกับการให้รังสีรักษาระยะใกล้หรือการใส่แร่ (Intracavitary brachytherapy) เพื่อให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสี 80-90 เกรย์

นอกจากปริมาณรังสีแล้ว ระยะเวลาในการรักษาอาจมีผลกระทบต่อผลการรักษา The American Brachytherapy Society (ABS) แนะนำว่าควรใช้เวลารวมไม่เกิน 56 วัน⁴ และมีงานวิจัยที่แสดงถึงผลกระทบจากเวลาในการรักษาต่อผลการรักษาการวิจัยครั้งนี้จึงออกแบบการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง รวบรวมข้อมูลการรักษา การติดตามผลการรักษา เช่น การควบคุมโรคเฉพาะที่ การอยู่รอดโดยปราศจากโรค และได้ตั้งสมมติฐานการวิจัยว่าการใช้เวลารักษาที่นานขึ้นจะลดความสามารถในการควบคุมโรคและการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย ซึ่งมีผลต่อประสิทธิภาพการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการให้รังสีรักษา

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ข้อมูลผู้ป่วย

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ID 2845 ทำการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รับรังสีรักษาและติดตามผลการรักษาที่หน่วยงานรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2556 เช่น อายุ มีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma ระยะโรค การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง ข้อมูลเทคนิคการฉายรังสี ปริมาณรังสี ข้อมูลการใส่แร่ การได้รับยาเคมีบำบัด เวลาที่ใช้ในการรักษา ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาโรคในอุ้งเชิงกราน ด้วยการฉายรังสีจากภายนอก

การใส่แร่ ให้ยาเคมีบำบัดหรือการผ่าตัดมาก่อนไม่นำเข้าสู่งานวิจัย
ทำการแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่ม 1 ใช้เวลาการรักษาน้อยกว่า
หรือเท่ากับ 56 วัน และกลุ่ม 2 ใช้เวลามากกว่า 56 วัน

รังสีรักษา

ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีจากภายนอกบริเวณอุ้งเชิงกราน ในปริมาณรังสี
2 เกรย์ต่อครั้ง 5 ครั้งต่อสัปดาห์ จนถึง 44 เกรย์ จากนั้นจึงทำ Midline
block ดำเนินการฉายรังสีต่อจนถึง 50 เกรย์แล้วต่อด้วย parame-
trium boost จนได้ปริมาณรังสี 56 เกรย์ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด
(Cisplatin, Carboplatin) สัปดาห์ละครั้ง ตามด้วยการให้รังสีระยะ
ใกล้ใช้อุปกรณ์ Fletcher applicator (Asia Pacific modification;
Nucletron, Veenendaal, An Elekta company, Stockholm,
Sweden) โดยกำหนดให้ point A ได้ปริมาณรังสี 7 เกรย์เป็นจำนวน
4 ครั้ง ตามคำแนะนำของ The International Committee on
Radiation Units and Measurement (ICRU) No. 38.⁵

การคำนวณปริมาณรังสี

The Groupe Européen de Curiethérapie-The European
Society of Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO)⁶
ได้เสนอวิธีคำนวณปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดผลทางชีววิทยาที่เท่ากัน
(Biological Effective Dose, BED) จากการให้รังสีทั้งสองแบบนำมา
รวมกัน โดยคำนวณปริมาณรังสีที่ให้ผลทางชีววิทยาเหมือนกับการฉาย
รังสีแบบดั้งเดิมครั้งละ 2 เกรย์ (Conventional fractionation) หรือ
ค่า Equivalent dose 2 Gy per fraction (EQD2) ซึ่งสามารถนำค่าที่
ได้มาเปรียบเทียบกับแผนการรักษา หรือการใช้ปริมาณรังสีในปริมาณหรือ
จำนวนครั้งที่ต่างกันได้ค่า BED สามารถคำนวณได้โดยสมการที่ 1⁷

$$BED = nd[1+(d/(\alpha/\beta))] \quad \dots[1]$$

n = จำนวนครั้งของการให้รังสี

d = ปริมาณรังสีที่ให้ในแต่ละครั้ง

α/β = อัตราส่วนค่าสัมประสิทธิ์ความไวต่อรังสีมีหน่วยเป็นเกรย์ (Gy) ซึ่งหมายถึง
ปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบไม่สามารถซ่อมแซม (α) และ
การตายแบบซ่อมแซมไม่สำเร็จ (β) จากสมการ linear quadratic เท่ากัน
(มะเร็ง = 10 เกรย์: Gy10, เนื้อเยื่อปกติ = 3 เกรย์: Gy3)

สำหรับเซลล์ที่มีการแบ่งตัวไม่ต่อเนื่อง BED สามารถคำนวณได้
โดยสมการที่ 2⁸

$$BED = nd[1+(d/(\alpha/\beta))-K(T-Tk)] \quad \dots[2]$$

K = ค่า BED ที่ลดลงต่อวัน เนื่องจากระยะเวลาที่ใช้รักษาเพิ่มขึ้นหน่วยเป็นเกรย์ต่อวัน

(มะเร็งชนิด Squamous cell ค่า BED สำหรับมะเร็ง

(ค่า α/β = 10) ลดลง 0.5 – 0.9 Gy10ต่อวัน)

T = ระยะเวลารวมที่ใช้รักษา

Tk = ระยะเวลาหลังจากได้รับรังสีครั้งแรกจนถึงก่อนที่เซลล์มะเร็ง
จะแบ่งตัวเรียก Kick-off time มีค่าระหว่าง 21 และ 28 วัน

การคำนวณปริมาณรังสีที่ให้ผลทางชีววิทยา
เหมือนกับการฉายรังสีแบบดั้งเดิมครั้งละ 2 เกรย์ค่า
EQD² คำนวณจากสมการที่ 3⁷

$$EQD2 = [BED/(1+2/(\alpha/\beta))] \quad \dots[3]$$

สถิติ

สถิติเชิงพรรณนาที่ใช้ในการอธิบายข้อมูลทั่วไป
ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบน
มาตรฐาน ทำการวิเคราะห์ข้อมูลการรอดชีพด้วยวิธี
Kaplan –Meier⁹ ใช้การทดสอบ Log-rank เพื่อเปรียบเทียบ
ความแตกต่างของผลการรักษาสองกลุ่มเวลาการ
รักษา วิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) ที่
มีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกโดยใช้วิธี
Cox regression จากนั้นทำการวิเคราะห์หลายตัวแปร
(Multivariate analysis) โดยคัดเลือกตัวแปรที่มีค่า
p-value ≤ 0.20 จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวเข้าสู่
การทดสอบ และทำการคัดเลือกปัจจัยโดยวิธี Forward
Stepwise Likelihood Ratio เกณฑ์การตัดสินใจ คือ
ค่า p-value < 0.05 โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS
statistics version 22 (64 bit)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวน 130 รายได้นำเข้า
สู่การศึกษา ผู้ป่วย 80 รายมีระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา
รวม (total treatment time) น้อยกว่า 56 วัน ผู้ป่วย
ส่วนใหญ่ (64%) อยู่ในระยะที่ IIB ตามการจัดระยะของ
โรคโดย FIGO จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยทั่วไปของผู้
ป่วย จำนวนผู้มีก้อนมะเร็งก่อนการรักษาขนาดใหญ่กว่า
4 ซม. มีจำนวน 30 คน (39.5%) ในกลุ่ม 1 และ 20 คน
(43.5%) ในกลุ่ม 2 พบว่าลักษณะของผู้ป่วยใน 2 กลุ่ม
ไม่มีความแตกต่างกันยกเว้นระยะของโรคและค่า EQD2
ที่นำไปปัจจัยด้านเวลามาคำนวณรวมด้วยนั้นมีความแตก
ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 1

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระยะเวลา
ในการรักษา กับผลการรักษาด้วยวิธี Kaplan-Meier
จากภาพที่ 1A-1E และ ตารางที่ 2 พบว่า อัตราการ

ตารางที่ 1 ลักษณะผู้ป่วยใน 2 กลุ่มเวลาการรักษา (จำนวน 130 คน)

ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่ม 1 เวลารวม ≤ 56 วัน (จำนวน 80 คน) ค่า เฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	กลุ่ม 2 เวลารวม > 56 วัน (จำนวน 50 คน) ค่า เฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	p-value
ระยะโรค [จำนวน (%)]			0.044**
IB	1 (1.3%)	1 (2.0%)	
IIA	1 (1.3%)	4 (8.0%)	
IIB	57 (71.3%)	26 (52.0%)	
IIIB	21 (26.3%)	18 (36.0%)	
IVA	0 (0%)	1 (2.0%)	
อายุ (ปี)	52.56 (8.27)	52.82 (7.54)	0.859
Nodal involvement			0.420
Lymph node negative	32 (65.3%)	12 (52.2%)	
Lymph node positive	17 (34.7%)	11 (47.8%)	
ขนาดก้อนก่อนการรักษา (ซม)	4.19 (1.45)	4.22 (1.43)	0.906
ขนาดก้อนเมื่อใส่ครั้งแรก (ซม)	1.72 (1.34)	1.47 (1.51)	0.348
EQD ₂ total (Gy ₁₀)	84.27 (0.14)	84.17 (0.39)	0.140
EQD ₂ with time factor (Gy ₁₀)	77.96 (0.98)	73.85 (2.15)	<0.001**

** ตัวแปรที่มีค่า p-value < 0.5

ควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control rate) ($p = 1.000$) อัตราการอยู่รอดโดยโรคมะเร็งไม่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (distant metastasis free survival rate) ($p = 0.923$) อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคมะเร็ง (disease free survival rate) ($p = 0.734$) อัตราการอยู่รอดจากโรคมะเร็งโดยไม่มีสาเหตุอื่นของการตาย (cause specific survival rate) ($p = 0.410$) และอัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วย (overall survival rate) ($p = 1.000$) ไม่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการรักษา การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคและอัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก โดยใช้ Cox regression ดังตารางที่ 3 และ 4 เป็นการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและหลายตัวแปรพบว่าขนาดก้อนมะเร็งที่ปากมดลูกก่อนการรักษามีความสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ ($p = 0.016$) ผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 4 ซม. มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเนื่องจากกลับมาเป็นมะเร็งเป็น 3.223 เท่าของผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม. และระยะโรคมีความสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$) ผู้ป่วยระยะ III-IV มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 2.848 เท่าของผู้ป่วยระยะ I-II

บทวิจารณ์

กลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษา 130 คน เวลารวมอยู่ระหว่าง 44-88 วัน ปัจจัยที่ทำให้เวลารวมมากกว่า 56 วัน เช่น ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีหรือเคมีบำบัด วันหยุดราชการ เครื่องฉายรังสีขัดข้อง เป็นต้น

ในการศึกษานี้ ระยะเวลาในการรักษาไม่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Wang และคณะ¹⁰ พบว่าอัตราการควบคุมโรคในอุ้งเชิงกรานและอัตราการอยู่รอดโดยรวม

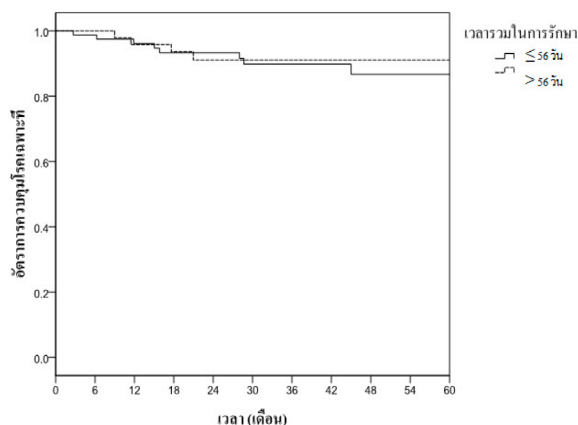
ตารางที่ 2 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ อัตราการอยู่รอดโดยโรคมะเร็งไม่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคมะเร็ง อัตราการอยู่รอดจากโรคมะเร็งโดยไม่มีสาเหตุอื่นของการตาย และอัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วยระยะเวลา 3 ปี ระหว่างกลุ่ม 1 และ 2

ผลการรักษา	กลุ่ม 1 เวลารวม ≤ 56 วัน (จำนวน 80 คน)	กลุ่ม 2 เวลารวม > 56 วัน (จำนวน 50 คน)	p-value
อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่	91.25 %	92.00 %	1.000
อัตราการอยู่รอดโดยโรคมะเร็ง ไม่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น	83.75 %	86.00 %	0.923
อัตราการอยู่รอดโดย ปราศจากโรคมะเร็ง	80.00 %	84.00 %	0.734
อัตราการอยู่รอดจากโรคมะเร็งโดยไม่มีสาเหตุอื่นของการตาย	88.75 %	82.00 %	0.410
อัตราการอยู่รอดโดยรวม	82.50 %	82.00 %	1.000

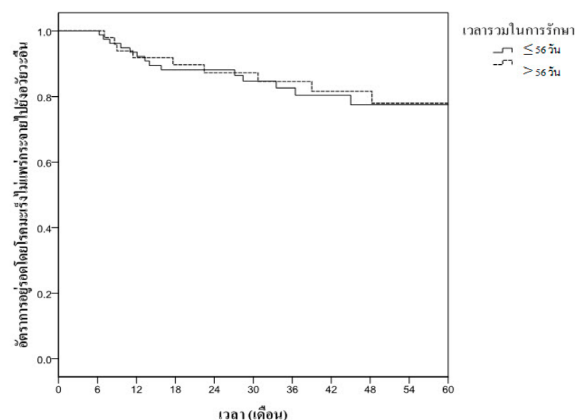
จากการวิเคราะห์หัตถ์แปรเดียวและหลายตัวแปร ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับเวลารวมในการรักษา เช่นเดียวกับการศึกษาของ Toita และคณะ¹¹ พบว่า เวลาการรักษาไม่ใช่ปัจจัยในการพยากรณ์โรค โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการควบคุมโรคในอุ้งเชิงกราน และการอยู่รอดโดยปราศจากโรคกับระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา

แต่อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาที่พบว่าระยะเวลาในการรักษามีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษา เช่น การศึกษาของ Chen และคณะ¹² พบว่าอัตราการอยู่รอดจากโรคมะเร็งโดยไม่มีสาเหตุอื่นของการตาย และอัตราการควบคุมโรคในอุ้งเชิงกราน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ใช้เวลารักษานานกว่า และอัตราการควบคุมโรคใน อุ้งเชิงกรานลดลงร้อยละ 0.67 ต่อวันที่เพิ่มขึ้น รวมถึงการศึกษา Ferrigno และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษาวีเคราะห์หัตถ์แปรเดียวและหลายตัวแปร พบว่าเวลารวมในการรักษาที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการอยู่รอดโดยรวมลดลง อีกทั้งจากการศึกษาของ Chandel และคณะ¹⁴ ยังพบว่าเวลารวมที่สั้นลงสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ อย่างมีนัยสำคัญ แต่ในการศึกษานี้จากผู้ป่วย 130 คน มีค่าฐานนิยมอยู่ที่ 50 วัน ซึ่งมีค่าสั้นจึงไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปรในการศึกษานี้

นอกจากนี้ ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อผลการรักษา คือ ค่า EQD₂ จาก GEC-ESTRO การคำนวณปริมาณรังสีแบบ Vienna¹⁵ แนะนำให้ผู้ป่วย ในมะเร็งปากมดลูกระยะต้นที่ยังไม่



รูปที่ 1A. อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (p = 1.000)

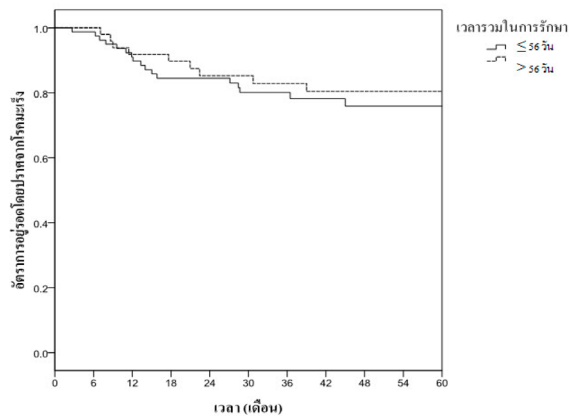


รูปที่ 1B. อัตราการอยู่รอดโดยโรคมะเร็งไม่แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (p = 0.923)

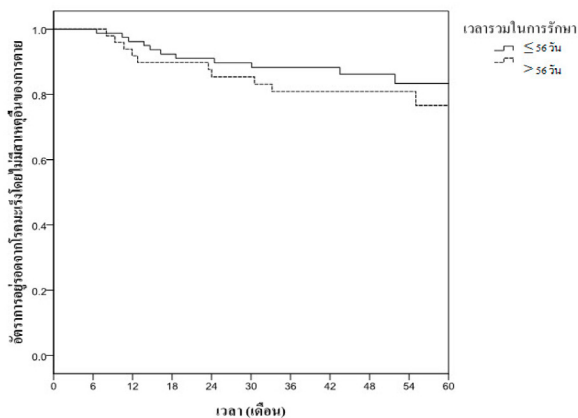
ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวสำหรับอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคและอัตราการอยู่รอดโดยรวม

ตัวแปรที่ใช้พยากรณ์โรค	Hazard ratio (DFS)	p-value	Hazard ratio (OS)	p-value
เวลารวมในการรักษา		0.770		0.779
≤ 56 วัน	1		1	
> 56 วัน	0.890		0.895	
อายุ		0.189***		0.399
≤ 60 วัน	1		1	
> 60 วัน	0.039		0.538	
ระยะโรค		0.001***		0.006***
I - II	1		1	
III - IV	3.711		2.849	
Nodal involvement		0.043***		0.921
Lymph node negative	1		1	
Lymph node positive	2.682		0.945	
ขนาดก้อนก่อนการรักษา		0.011***		0.014***
≤ 4 ซม	1		1	
> 4 ซม	2.733		2.629	
ขนาดก้อนเมื่อใส่แร่ครั้งแรก		0.217		0.403
≤ 1.5 ซม	1		1	
> 1.5 ซม	1.625		1.381	
EQD2 total		0.721		0.919
< 85 Gy10	1		1	
≥ 85 Gy10	1.440		1.110	
EQD2 with time factor		0.937		0.385
< 77.07 Gy10	1		1	
≥ 77.07 Gy10	0.970		1.394	

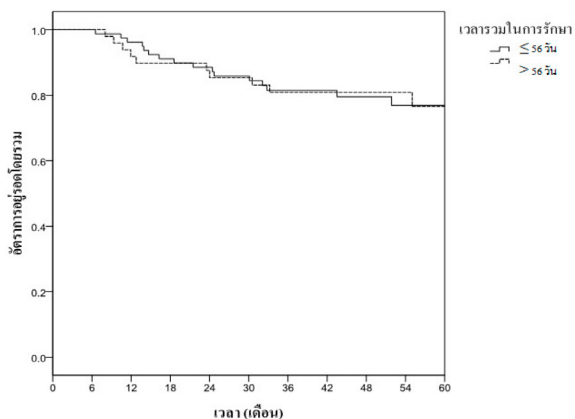
DFS = Disease free survival rate, OS = Overall survival rate, *** ตัวแปรที่ค่า $p\text{-value} \leq 0.2$



รูปที่ 1C. อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคมะเร็ง ($p = 0.734$)



รูปที่ 1D. อัตราการอยู่รอดจากโรคมะเร็งโดยไม่สาเหตุอื่นของการตาย ($p = 0.410$)



รูปที่ 1E. อัตราการอยู่รอดโดยรวม ($p = 1.000$)

รูปที่ 1A-1E. กราฟการรอดชีวิตจากการวิเคราะห์สถิติ Kaplan-Meier โดยกลุ่ม 1 เส้นทึบ กลุ่ม 2 เส้นประ

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์หลายตัวแปรสำหรับอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคและอัตราการอยู่รอดโดยรวม

ตัวแปรที่ใช้พยากรณ์โรค	Hazard ratio (DFS)	p-value
ขนาดก้อนก่อนการรักษา		0.016
≤ 4 ซม	1	
> 4 ซม	3.223	
ระยะโรค		0.007
I - II	1	
III - IV	2.848	

DFS = Disease free survival rate, OS = Overall survival rate

ลูกกลม (limit disease) ได้รับปริมาณรังสีรวม EQD₂ ที่ point A 73-83 เกรย์และที่ระยะลูกกลม (extent disease) ควรได้รับปริมาณรังสีรวม EQD₂ ที่ point A 80-90 เกรย์ การศึกษาในผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีรวม EQD₂ ที่ point A อยู่ในช่วง 83.60-86.10 เกรย์ซึ่งอยู่ในช่วงปริมาณรังสีที่ GEC-ESTRO แนะนำและอาจทำให้ผลการรักษาใน 2 กลุ่มเวลาไม่แตกต่างกัน

จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและหลายตัวแปร แสดงให้เห็นว่าขนาดของก้อนที่ปากมดลูกจากการตรวจก่อนรักษาเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคของการอยู่รอดโดยปราศจากโรค ($p = 0.016$) และระยะของโรคสำหรับพยากรณ์อัตราการอยู่รอดโดยรวม ($p = 0.007$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Flyes และคณะ¹⁶ ในมะเร็งปากมดลูกระยะ I และ IIA พบว่าขนาดของก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยการพยากรณ์การรอดชีวิตที่สำคัญที่สุด นอกจากนี้ Chen และคณะ¹² พบว่าจากการวิเคราะห์หลายตัวแปรปัจจัยที่นำมาใช้พยากรณ์โรคของการอยู่รอดโดยปราศจากโรค คือ ระยะโรค การตอบสนองของก้อนต่อรังสีและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ถึงแม้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อยแต่เนื่องจากการศึกษาที่มีการควบคุมตัวแปรที่ส่งผลต่อการแปลผลอย่างชัดเจนในทั้งสองกลุ่ม เช่น ผลการตรวจชิ้นเนื้อเป็น SCCA ได้รับยาเคมีบำบัดชนิด platinum สัปดาห์ละครั้ง ขณะฉายรังสี ได้รับการรักษาจากทั้งการฉายรังสีและการใส่แร่ ปริมาณรังสีต่อครั้งและจำนวนครั้งที่ได้เท่ากัน ขนาดของ

Midline block เท่ากับ 4 ซม ใช้อุปกรณ์ชนิด tandem/ovoid ทุกราย และไม่ได้รับการใส่แร่แบบฉุกเฉินก่อนการฉายรังสี ดังนั้น ผลที่ได้จากการศึกษานี้สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่า ระยะเวลาการรักษาไม่มีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ถึงแม้การวิจัยนี้จะไม่พบความสัมพันธ์เวลารวมในการรักษาต่อผลการรักษา แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติจึงควรใช้เวลารวมให้น้อยที่สุดเท่าที่ทำได้เพื่อป้องกันการเกิดการแบ่ง

ตัวอย่างรวดเร็ว (Repopulation) ของเซลล์มะเร็งมะเร็งปากมดลูกที่ส่งผลกระทบต่อผลการรักษาของผู้ป่วย

ข้อสรุป

ระยะเวลารวมในการรักษา ไม่มีผลกระทบต่อผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิต ขนาดของก้อนมะเร็งที่มากกว่า 4 ซม และระยะของโรคเป็นปัจจัยที่ใช้พยากรณ์อัตราการรอดชีวิตในการวิเคราะห์ทั้งชนิดตัวแปรเดียวและหลายตัวแปร

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institution. Hospital-based cancer registry annual report 2012.Bangkok: Eastern printing public;2014.
2. Chitapanarux I, Srisukho S. Cancer incidence and mortality in Chiang Mai, Thailand. 2011. Chiang Mai: Academic publishing unit;2014.
3. จตุพล ศรีสมบูรณ์.มะเร็งปากมดลูก การวินิจฉัยและการรักษา.พี.บี.ฟอเรนบุ๊กส์ เซ็นเตอร์: กรุงเทพฯ;2557.
4. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Peteret D. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:201-11.
5. ICRU report 38 (1985) Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Unit and Measurement: 1-20.
6. Potter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol 2006;78:67-77.
7. Jones B, Dale RG, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL. The role of biologically effective dose(BED) in clinical oncology. Clin Oncol 2001;13:71-81.
8. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 1988;27:131-46.
9. อรุณ จิรวัฒนกุล. สถิติทางวิทยาศาสตร์สุขภาพเพื่อการวิจัย (Statistic for health science research). พิมพ์ครั้งที่ 1.กรุงเทพฯ: วิทยพัฒน์; 2552.

10. Wang CJ, Huang EY, Sun LM, Chen HC, Fang FM, Hsu HC, et al. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:179-89.
11. Toita T, Kakinohana Y, Ogawa K, Adachi G, Moramizato H, Nagai Y, et al. Combination external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: Analysis of dose and fractionation schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1344-53.
12. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ko HL, Lin FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003;67:69-76.
13. Ferrigno R, Ribeiro dos Santos Novaes PE, Pellizzon ACA, Conte Maia MA, Fogarolli RC, Gentil AC, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1123-35.
14. Chandel SS, Singh KK, Nigam AK, Baghel RS. Role of twice weekly HDR-brachytherapy in management of carcinoma of uterine cervix-experience of Rural centre in India. *Global Journals Inc* 2013;13:32-8.
15. Gerbaulet A, Potter R, Haie-Meder C. Cervix cancer. In: Gerbaulet A, Potter R, Mazon JJ, Meertens H, Limbergen EV, editors. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. 1st ed. Leuven: ACCO; 2002. 301-64.
16. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol* 1995;35:107-17.

