

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ด้วยการให้รังสีระยะใกล้ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60
ชนิดที่มีขนาดเล็กที่ได้รับการรักษา ณ ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดลำปาง

The preliminary results of High-Dose-Rate intracavitary brachytherapy with
small-sized cobalt-60 radioisotope in carcinoma of cervix uteri :
The first results of Thailand from Lampang regional cancer center.

พญ. ทศน์วรรณ อาษากิจ พบ.

T. Asakit, MD.

กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง

Lampang Cancer Center, Lampang, Thailand

ABSTRACT

Objective : to evaluate the treatment outcomes and gastrointestinal and genitourinary toxicity associated with Co-60 source in the high-dose-rate brachytherapy of cervical cancer.

Study design: Retrospective, descriptive study

Material and method : The data were retrospectively collected from medical records of women with stage I-III cervical cancer who received whole pelvic external beam radiotherapy followed by Co-60 source high-dose rate (HDR) brachytherapy from 1 December 2007 to 31 July 2010 at Lampang Cancer Center and were analyzed by using descriptive statistics. Toxicities were scored using Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 3.0.

Results : During the study period, 46 patients with cervical cancer were mean age 59.5 years. Twenty four patients (52.2%) were FIGO stage IIB, 14 patients (30.4%) were FIGO stage IIIB. They received 50 Gy in 25 fractions of pelvic external beam radiotherapy and 26.0 Gy in 4 fractions of HDR brachytherapy with Co-60 source. The median total treatment time was 56 days. The mean total BED (Gy10) for point A was 90.9 Gy (75.8-107.5), for rectum (BED Gy3) was 111.15 Gy (78.60-210.70) while that for bladder (BED Gy3) was 101.80 (76.80-171.80). Forty patients (95.6%) were classified complete response. The most common acute gastrointestinal toxicity was diarrhea (11 patients, 23.9%). One patient (2.2%) had grade 3 gastrointestinal toxicity while all others (10 patients, 21.7%) had $\leq$ grade 2 toxicity. The most common acute genitourinary toxicity was urinary frequency (9 patients, 19.5%). All of them had $\leq$ grade 2 toxicity. Six patients (13.0%) had late gastrointestinal toxicity (proctitis). One patient (2.2%) had grade 3 proctitis while others had only grade 1.

Conclusion : The results of this study have shown that pelvic external beam radiotherapy followed by HDR brachytherapy with Co-60 source is effective, with acceptable toxicities and might be comparable with other radioisotope. Further long-term follow-up or study should be performed.

Keywords : External beam radiotherapy, HDR brachytherapy, Co-60 source, cervical cancer, toxicity

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60

รูปแบบการศึกษา : การศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง

วิธีการศึกษา : ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปางด้วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 1-3 ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60 ระหว่าง 1 ธันวาคม 2550-31 กรกฎาคม พ.ศ.2553 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การให้รังสีรักษา ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะโดยใช้ Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 3.0

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยจำนวน 46 รายอายุเฉลี่ยเท่ากับ 59.5 ปี เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB 52.2% ระยะ IIIB 30.4% ได้รับการฉายรังสีรักษาจากภายนอก 50 Gy ตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60 6.5 Gy 4 ครั้ง ระยะเวลาของการรักษาเฉลี่ย 56 วัน ค่า total BED Gy10 ที่ก่อนมะเร็งได้รับเท่ากับ 90.9(75.8-107.5) ค่า BED Gy3 ที่ลำไส้ตรงได้รับเท่ากับ 111.15 Gy(78.60-210.70) ค่า BED Gy3 ที่กระเพาะปัสสาวะได้รับเท่ากับ 101.80 Gy(76.80-171.80) ผลการรักษาพบว่ามี complete response 44 ราย(95.6%) ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันระบบ gastrointestinal system ที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะ diarrhea 11 ราย(23.9%) เป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2 จำนวน 10 ราย (21.7%) ความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 1 ราย (2.2%) ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันทางระบบ genitourinary system ที่พบบ่อยได้แก่ภาวะ urinary frequency 9 ราย (19.5%) ทั้งหมดเป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2 ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่พบได้แก่ภาวะ proctitis 6 ราย(13.0%) เป็นความรุนแรงระดับ 1 5 ราย (10.8%) ความรุนแรงระดับ 3 1 ราย(2.2%)

สรุป : การรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการใช้ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่มีการรักษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปางสามารถให้ผลการรักษาที่ดี และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ การศึกษาในอนาคตทำให้สามารถนำมาใช้เทียบเคียงกับการรักษาโดยใช้สารกัมมันตรังสีชนิดอื่นได้

คำสำคัญ : การฉายรังสีจากภายนอก, การสอดใส่แร่, อัตราการใช้ปริมาณรังสีสูง, สารกัมมันตรังสีโคบอลต์ 60, มะเร็งปากมดลูก, ภาวะแทรกซ้อน

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

ทั่วโลกมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองที่พบในเพศหญิง (รองจากมะเร็งเต้านม) โดยพบประมาณ 500,000 รายต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิต

250,000 รายต่อปี (1) ในประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 19,011 คน ในปี 2544-2546 คิดเป็นอุบัติการณ์ 18.1 ต่อแสนคน (2) ส่วนใน

จังหวัดลำปางพบมีอุบัติการณ์ประมาณ 20.6 ต่อแสนคน มีผู้ป่วยรายใหม่ 561 คนต่อปี (3)

รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะยะลุกลาม การให้รังสีรักษาจะใช้สองวิธีร่วมกัน คือ การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy: EBRT) ตามด้วยการสอดใส่แร่ (Intracavitary Brachytherapy: ICBT) เพื่อให้รอยโรคได้รับปริมาณรังสีสูงที่สุดและเนื้อเยื่อปกติ (กระเพาะปัสสาวะและลำไส้ตรง) ได้รับรังสีในปริมาณที่ต่ำ จากการศึกษาทั้ง randomized study และ meta-analysis พบว่าการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (locally advanced cervical cancer) ให้ผลในการรักษาที่ดีกว่าการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (4-10)

ปัจจุบันการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง (High dose rate) กลายมาเป็นการรักษาที่นิยมมากขึ้นและได้นำมาใช้ทดแทนการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีต่ำ (Low dose rate) เนื่องจากใช้เวลาในการรักษาแต่ละครั้งสั้นกว่า (shorter treatment time) ส่งผลให้ตำแหน่งของอุปกรณ์อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมตลอดการรักษา สามารถรักษาผู้ป่วยได้หลายคนต่อวัน ผู้ป่วยสามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอก (out patient basis) นอกจากนี้ การใช้ระบบ remote afterloading ซึ่งควบคุมการให้รังสี โดยเครื่องคอมพิวเตอร์จากภายนอก ทำให้บุคลากรที่เกี่ยวข้องไม่สัมผัสรังสีจึงมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

อิริเดียม-192 (Iridium-192) เป็นสารกัมมันตรังสีที่ใช้เป็นต้นกำเนิดรังสีที่นิยมกันอย่างกว้างขวางสำหรับการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง เนื่องจากขนาดของเครื่องมือที่สอดใส่แรมีขนาดเล็ก ส่วนสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 (Cobalt-60) ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากขนาดของต้นกำเนิดรังสีและเครื่องมือสอดใส่แร่ในระยะแรกยังมีขนาดใหญ่กว่าสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 (11) แต่ในปัจจุบันสามารถที่จะผลิตเครื่องมือสำหรับสอดใส่สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่มีขนาด

เล็กเทียบเคียงกับสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 และพบว่าให้คุณสมบัติทางฟิสิกส์รังสีได้เหมือนกับสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 (12)

ข้อได้เปรียบของสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 คือ มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่าสารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 โดยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 มีค่าครึ่งชีวิต คือ 5.2 ปี ในขณะที่สารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 มีค่าครึ่งชีวิต 73.8 วัน ทำให้สารกัมมันตรังสีอิริเดียม-192 จำเป็นต้องเปลี่ยนต้นกำเนิดรังสีทุก 3-4 เดือน ในขณะที่สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 จำเป็นต้องเปลี่ยนต้นกำเนิดรังสีทุก 6-8 ปี สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 จึงเป็นต้นกำเนิดรังสีที่เหมาะสมสำหรับสถาบันที่มีทรัพยากรจำกัด

ศูนย์ควบคุมโรคมะเร็งและป้องกันจังหวัดลำปาง ได้มีการติดตั้งระบบการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยโคบอลต์-60 เป็นที่แรกของประเทศไทยตั้งแต่ 29 พฤศจิกายน 2550 และได้เริ่มให้บริการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการให้รังสีรักษาอย่างเดียวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ซึ่งแต่เดิมทางศูนย์มะเร็งลำปางได้มีระบบการให้รังสีระยะใกล้ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีระดับกลาง (Medium dose rate) โดยใช้ต้นกำเนิดรังสีเป็นสารกัมมันตรังสีซีเซียม-137 (Cesium-137) อยู่แล้ว โดยในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลการรักษามะเร็งปากมดลูกโดยใช้สารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่มีขนาดเล็กนี้

ดังนั้นการศึกษานี้มีจุดประสงค์ เพื่อศึกษาผลการรักษาโดยใช้รังสีรักษาระยะใกล้โดยกัมมันตรังสีโคบอลต์ รวมถึง ภาวะแทรกซ้อนที่มีต่อระบบทางเดินอาหาร ระบบปัสสาวะ (Gastrointestinal and Genitourinary complications) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ที่ได้รับการรักษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปาง

ระเบียบและวิธีการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีผลทางพยาธิยืนยัน เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะที่ I-III ของ (FIGO) ที่มีสภาพร่างกาย (performance status) ที่ถูกประเมินโดย Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale อยู่ในระดับ 0-2 ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้รับการรักษา ระหว่าง 1 ธันวาคม 2550-31 กรกฎาคม 2553 การศึกษาจะไม่รวมผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิยืนยันว่าเป็นชนิดเซลล์เล็ก (small cell) ผู้ป่วยที่รักษาหวังผลประคับประคอง (Palliative aim) ผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (stage IVB) ผู้ป่วยระยะกลับเป็นซ้ำและผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานมาก่อน

การรักษาด้วยรังสีรักษา

การรักษาด้วยรังสีแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ

1. การรักษาด้วยรังสีจากภายนอก (EBRT) โดยใช้เครื่องเร่งอนุภาค (Linac) ขนาด 6MV หรือ 10MV กำหนดขอบเขตพื้นที่รังสีให้คลุมอวัยวะภายในอุ้งเชิงกรานทั้งหมด (Whole pelvis) และกำหนดทิศทางลำรังสีเข้าทางด้านหน้าและด้านหลัง (antero posterior, AP/ postero anterior, PA) ของผู้ป่วยในวันเดียวกันโดยขอบบนคลุมบริเวณระหว่าง L4 และ L5 ขอบล่างจะครอบคลุม Obturator foramen หรือถ้ามีรอยโรคลุกลามลงมายังผนังช่องคลอด พิจารณาขยายขอบล่างลงมาต่ำกว่ารอยโรค 2 ซม. ส่วนขอบด้านข้างของพื้นที่รังสีกำหนดให้คลุมถึงขอบของกระดูกอุ้งเชิงกรานห่างออกไปข้างละ 1.5-2 ซม. โดยให้ปริมาณรังสี 2 Gy/fraction/ต่อวัน ฉาย 5 วันต่อสัปดาห์ ปริมาณรังสีรวมประมาณ 46-50 Gy โดยจะมีการปิดบังพื้นที่รังสีส่วนกลาง (Midline block) ที่มีขนาดประมาณ 4x10 เซนติเมตรที่ 3 ใน 4 ของพื้นที่รังสีในแนวแกน y เมื่อได้ปริมาณรังสีไปแล้ว 20-40Gy ขึ้นอยู่กับขนาดของรอยโรค จากนั้นลดขนาดพื้นที่รังสีลง

เพื่อ boost เฉพาะ Parametrium โดยกำหนดปริมาณรังสีเพิ่ม 4-10 Gy ขึ้นกับระยะของโรค

2. การสอดใส่แร่ (Intracavitary brachytherapy)

ใช้แร่ชนิดอัตรากาแฟปริมาณรังสีสูงโดยใช้ต้นกำเนิดรังสีโคบอลต์-60 ใช้เครื่องใส่แร่แบบ remote afterloading ซึ่งผลิตโดยบริษัท BEBIG ประเทศเยอรมนี และใช้ร่วมกับเครื่องวางแผนการรักษา (Treatment Planning System; TPS) เวอร์ชัน 2.2 อัตราความแรงรังสีเฉลี่ยเท่ากับ 2 curie สอดใส่แร่โดยใช้เครื่องมือ intrauterine tandem และ intravaginal colpostat ชนิด Henschke Type applicator หรือ Manchester type applicator โดยทำการสอดใส่แร่สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง โดยห่างกัน 72 ชั่วโมง จะเริ่มสอดใส่แร่เมื่อจบการฉายรังสีจากภายนอกหรือระหว่างสัปดาห์ที่ 4 หรือ 5 ของการฉายรังสีจากภายนอก กำหนดปริมาณรังสีแต่ละครั้ง 5-7.5 Gy ให้ 3-5 ครั้ง ในการสอดใส่แร่แต่ละครั้งจะทำการใส่ Vaginal packing ด้วย roll gauze ชุบสารทึบรังสี (Barium Sulfate) เพื่อเพิ่มระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดรังสีกับผนังกระเพาะปัสสาวะ (Posterior bladder wall) ซึ่งอยู่ทางด้านหน้าและด้านผนังลำไส้ตรง (anterior rectal wall) ซึ่งอยู่ทางด้านหลัง ในการเตรียมผู้ป่วยจะใส่สายสวนปัสสาวะไว้ และใส่ normal saline solution ผสมสารทึบรังสีเป็นปริมาณ 7 มิลลิลิตรฉีดเข้าไปใน balloon เพื่อระบุตำแหน่งของ ICRU bladder point จากนั้นผู้ป่วยมาทำการถ่ายภาพเอกซเรย์โดยใช้เครื่องฟลูออโรสโคป ชนิด C-arm โดยจะทำการถ่ายภาพท่า PA และ lateral จากนั้นนำภาพ orthogonal ที่ได้ส่งไปยังเครื่องวางแผนการรักษาสำหรับการใส่แร่ (TPS BEBIG HDR basic 2.2) โดยกำหนดจุดอ้างอิงสำหรับการคำนวณปริมาณรังสีตามระบบ ICRU 38 ให้ได้ตามที่แพทย์กำหนดดังนี้

Point A ระยะ 2 เซนติเมตรจาก external os ขึ้นไปตามแนวยาวของ intrauterine tandem ออกไปด้านข้างตั้งฉากกับ tandem 2 เซนติเมตร

Point B ระยะ 2 เซนติเมตรจาก external os ขึ้นไปตามแนวกลางลำตัว ออกไปทางด้านข้างตั้งฉาก

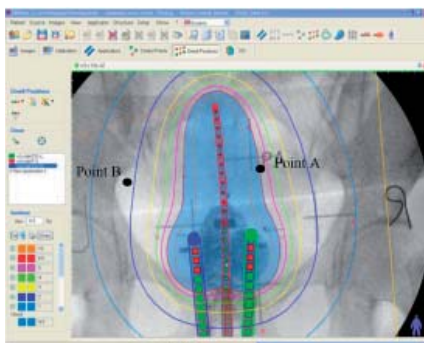
กับลำตัว 5 เซนติเมตร

กระเพาะปัสสาวะ (bladder) กำหนดจุดที่อยู่ด้านหลังของ balloon ที่ต่อกับ foley's catheter ซึ่งเป็นตำแหน่งของ bladder neck (ICRU bladder point)

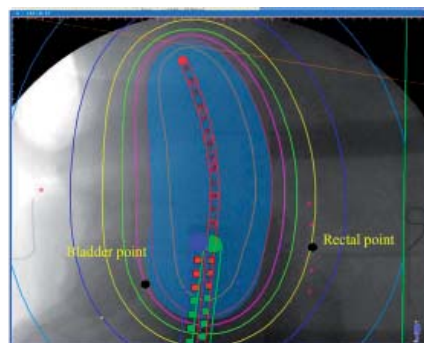
ลำไส้ตรง (rectum) กำหนดจุดที่ระยะห่างจาก vaginal mucosa 0.5 เซนติเมตร ตามแนว posterior part

of ovoid ที่ระดับเดียวกับ guard ring (ICRU rectal point)

โดยจำกัดปริมาณรังสีที่กระเพาะปัสสาวะและลำไส้ ตรงได้รับไม่เกิน 70% ของปริมาณรังสีที่ point A ตามที่แพทย์กำหนด



ภาพที่ 1 แสดง orthogonal x-ray (posteroanterior and lateral views) for point A, point B, bladder and rectal point



ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ IB2-III จะได้รับคำแนะนำให้ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation) ผู้ป่วยที่ปฏิเสธเคมีบำบัด สภาพร่างกายไม่แข็งแรง มีโรคร่วมมาก จะพิจารณาให้รังสีรักษาอย่างเดียว (Radiation alone)

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

เคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามี 2 ชนิด ได้แก่

1. Cisplatin 40 mg/m² ทุกสัปดาห์ โดยจะต้องมีค่า Hb $\geq$ 10g/dL, WBC $\geq$ 3,000cell/m³, ANC $\geq$ 1,500cell/m³, platelet count $\geq$ 100,000 มีค่า GFR $\geq$ 50 ml/min

2. Carboplatin 100 mg/m² หรือ carboplatin AUC2 กรณีที่ GFR < 50 ml/min ทุกสัปดาห์

ก่อนให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin จะให้ hydration, ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT antagonist, dexamethasone ในรูปแบบฉีด ส่วนก่อนให้ยาเคมีบำบัด

Carboplatin จะให้ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT agonist, และ dexamethasone ในรูปแบบฉีดเช่นกัน

การประเมินผลการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจภายในเพื่อประเมินผลการรักษาในช่วง 3 เดือนแรกหลังการรักษาเสร็จสิ้นโดยอาศัย World Health Organization (WHO) criteria ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ผลจากการตรวจที่ได้รับจะถูกบันทึกเพื่อประเมินผลต่อไป

การประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินภาวะแทรกซ้อนในระยะเฉียบพลันระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ (Acute gastrointestinal and urogenital toxicities) โดยแพทย์ผู้ดูแลและระหว่างการรักษาทุกสัปดาห์ โดยใช้ National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0

จากนั้นตรวจติดตามหลังการรักษาที่ 6 สัปดาห์ 2 ครั้ง และหลังจากนั้นทุก 3-4 เดือนใน 1-2 ปีแรก การประเมินผู้ป่วยในการศึกษานี้ต้องติดตามอย่างน้อย 90 วัน หลังการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) โดยพารามิเตอร์ที่นำมาศึกษาได้แก่ อายุ, ระยะของโรค, สภาพร่างกาย, ปริมาณรังสีที่ได้รับการรักษา, ผลการรักษา และผลข้างเคียงของการรักษา เพื่อนำมาประเมินผลการรักษาในผู้ป่วย

ผลการศึกษา

ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2550-31 กรกฎาคม 2553 ผู้ป่วยจำนวน 46 รายที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจติดตามอย่างน้อย 90 วัน (3 เดือน) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการติดตามเฉลี่ยเท่ากับ 376.9 วัน range 117-979 วัน (12.6 เดือน: range 3.9-32.6 เดือน) อายุอยู่ในช่วง 32-81 ปี ผู้ป่วยระยะ IIB by FIGO ถูกพบเป็นจำนวนมากที่สุด คิดเป็น 52.2% ของผู้ป่วยทั้งหมด การให้เคมีบำบัดพบ 52.2% ไม่ได้รับเคมีบำบัด, 28.3% ได้รับยาเคมีบำบัดเป็น Cisplatin, 19.6% ของผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดเป็น Carboplatin ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีร่วมกับการให้รังสีระยะใกล้สารกัมมันตภาพรังสีโคบอลต์-60 (Patient characteristics)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (n=46)	ร้อยละ (%)
อายุ (ปี)		
Median	59.5	
Range	49 (32-81)	
ECOG performance status	19	
0	15	41.3
1	12	32.6
2		26.1
FIGO stage	2	
IB	3	4.3
IIA	24	6.5
IIB	3	52.2
IIIA	14	6.5
IIIB		30.4
Pathology	38	
Squamous cell CA	5	82.6
Adenocarcinoma	2	10.9
Adenosquamous cell CA	1	4.3
Other (Verrucous carcinoma)		2.2
Chemotherapy	24	
No	13	52.2
Cisplatin	9	28.3
Carboplatin		19.6

ค่า Biological Equivalent Dose คำนวณโดยใช้สูตรคำนวณ linear quadratic โดยใช้ค่า alpha/beta ของก้อนมะเร็งเท่ากับ 10 ของเนื้อเยื่อปกติเท่ากับ 3 (13) ค่า BED เฉลี่ย ณ point A (Gy10) เมื่อให้รังสีรักษาภายนอกกร่วมกับการสอดใส่แร่เท่ากับ 90.9 ในขณะที่

ลำไส้ตรง (Gy3) ได้ 111.5 กระเพาะปัสสาวะได้ 101.8 ระยะเวลาของการรักษา (total treatment time) มีค่ากลาง 56 วัน ข้อมูลของการให้รังสีรักษาทั้งหมดแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการรักษา (Treatment characteristics)

Cervical cancer IB-IIIB (n=46)	Median	Range
External beam radiation: Whole pelvis(Gy)	50	46-50
High dose rate intracavitary brachytherapy (Gy/f)	6.5 Gy /f x4 fractions	6-7.2 Gy/ f 3-4 fractions
BED (Gy ₁₀) point A (External+HDR)	90.9	75.8-107.5
ICRU rectal point (Gy ₃)	4.37	1.69-7.77
ICRU bladder point (Gy ₃)	3.60	1.52-7.13
BED (Gy ₃) Rectum (External+HDR)	111.15	78.60-210.70
BED (Gy ₃) Bladder (External+HDR)	101.80	76.80-171.80
Total treatment time	56 วัน	51-59 วัน

ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันของการรักษาที่พบบ่อยที่สุดของระบบ Gastrointestinal system ได้แก่ ภาวะ Diarrhea 11 ราย (23.9%) ผู้ป่วย 10 ราย (21.7) เกิดภาวะแทรกซ้อนระดับ 1 และ 2 ซึ่งได้รับการรักษาตามอาการ ไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษาหรือรับรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยหนึ่งรายเกิดภาวะแทรกซ้อนระดับ 3 (2.2%) มีอาการถ่ายเหลว 7-8 ครั้งต่อวัน จำเป็นต้องหยุดพักการฉายรังสีและให้ยารักษาตามอาการโดยไม่ต้องรักษาในโรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันในระบบ Genitourinary system ได้แก่ภาวะ urinary frequency พบ 9 ราย (19.5%) และทั้งหมดเป็นภาวะแทรกซ้อนระดับ 1 และ 2 ตารางที่ 3 แสดงภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันของการรักษา

เมื่อติดตามผู้ป่วยไปมากกว่า 90 วันหลังจบการรักษา พบว่ามีผู้ป่วย 6 ราย (13.0%) เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว โดยทั้งหมดเป็นภาวะ proctitis เป็นระดับ 1

จำนวน 5 ราย(10.8%) ระดับ 3 จำนวน 1 ราย (2.2%) ไม่พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในระบบ genitourinary system รายละเอียดของผลข้างเคียงแสดงดังในตารางที่ 4

ผลการรักษา จากการติดตามผู้ป่วย 46 รายโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจภายในทางนรีเวช พบว่าผู้ป่วย 44 ราย (95.6%) ไม่พบว่ามีก้อนมะเร็งเหลืออยู่ (complete response; CR) มีการรักษาล้มเหลวบริเวณปากมดลูก 2 ราย (4.3%) ได้แก่ก้อนมะเร็งมีขนาดเท่าเดิม 1 ราย (stable disease; SD) และมีการกลับเป็นซ้ำบริเวณปากมดลูก (recurrence disease) ร่วมกับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้าหนึ่งรายโดยมีระยะปลอดโรคหนึ่งปี มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ เป็นจำนวน 8 ราย (17.39%) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 3 แสดงภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลันของการรักษาตาม CTCAE V.3

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน	ร้อยละ(%)
Diarrhea	11	23.9
Grade1 Increase of <4 stools per day over baseline: mild increase in ostomy output compared to baseline	7	15.2
Grade 2 Increase of 4-6 stools per day over baseline: IV fluids indicated <24hr: moderate increase in ostomy output compared to baseline; not interfering with ADL*	3	6.5
Grade 3 Increase of 7 stool per day over baseline: incontinence IV fluid >24 hr: hospitalization; severe increase in ostomy output compared to baseline: interfering with ADL	1	2.2
Grade 4 Life-threatening consequences(eg. Hemodynamic collapse)	0	0
Urinary frequency	9	19.5
Grade 1 Increase in frequency or nocturia up to 2xnormal: enuresis	7	15.2
Grade 2 Increase >2xnormal but hourly	2	4.3
Grade 3 >1x/hr, urgency, catheter indicated	0	0

* ADL หมายถึง Activity diary life

ตารางที่ 4 แสดงภาวะแทรกซ้อนระยะยาวของการรักษาตาม CTCAE V.3

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวน	ร้อยละ
Proctitis	6	13.0
Grade 1 Rectal discomfort, intervention not indicated	5	10.8
Grade 2 Symptoms not interfering: medical intervention indicated	0	0
Grade 3 Stool incontinence or other symptoms interfering with ADL operative intervention indicated	1	2.2
Grade 4 Life-threatening consequences(eg. perforation)	0	0
Genitourinary toxicities	0	0

ตารางที่ 5 แสดงการล้มเหลวของการรักษา

Treatment failure	จำนวน	ร้อยละ
Total	9	19.6
Local failure	2	4.34
Stable disease	1	2.17
Local recurrence+SPC lymph node metastasis	1	2.17
Distant metastasis	8	17.39
SPC lymph node	2	4.35
Lung	3	6.52
Liver	1	2.17
Abdominal	2	4.35

บทวิจารณ์

การให้รังสีรักษาโดยให้ร่วมกับเคมีบำบัดหรือให้รังสีรักษาอย่างเดียวถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะที่ II-IVA การให้รังสีรักษาประกอบด้วย การให้รังสีจากภายนอก ร่วมกับการให้รังสีระยะใกล้ หรือการสอดใส่แร่ โดยบทบาทของการสอดใส่แร่ก็เพื่อให้ปริมาณรังสีสูงโดยตรงต่อก้อนมะเร็ง ขณะที่เนื้อเยื่อปกติได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด การสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง (HDR) นับว่ามีความเหมาะสมในการให้การรักษาสำหรับประเทศกำลังพัฒนาที่มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวนมากเนื่องจากระยะเวลาในการรักษาแต่ละครั้งสั้นและสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้(14)

อิริเดียม-192 เป็นสารกัมมันตรังสีที่นิยมนำมาใช้เป็นต้นกำเนิดรังสีกันอย่างแพร่หลายในการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูง และมีรายงานผลการรักษามาแล้วหลายการศึกษาต่างกับสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ชนิดไอโซโทปขนาดเล็ก มีการศึกษาของ Ballester และคณะ (12) พบว่ามีการกระจายตัวของรังสีในการใช้ไอโซโทปโคบอลต์-60 ไม่แตกต่างจากการใช้อิริเดียม-192 อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้มีลักษณะของการรักษามีความแตกต่างกันในเรื่องของการให้ยาเคมีบำบัด แต่การให้รังสีรักษาภายนอกมีความคล้ายคลึงกัน การสอดใส่แร่โดยมีต้นกำเนิดรังสีเป็นสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 โดยปริมาณรังสีต่อครั้ง จำนวน

ครั้งของการสอดใส่แร่แตกต่างกันออกไป เนื่องจากยังไม่มีแนวทางการให้ปริมาณรังสี จำนวนครั้งของการให้รังสีระยะใกล้ (optimal schedule) ของการรักษามะเร็งปากมดลูก ดังนั้นจึงต้องคำนึงถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยที่สุด และไม่รบกวนต่อผลการรักษาของโรค American Brachytherapy Society (ABS) ได้แนะนำปริมาณรังสีในแต่ละครั้งของการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงไม่ควรเกิน 7.5 Gy และสอดใส่แร่ 4-8 ครั้ง (15) นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รายงานจากประเทศไนจีเรียในผู้ป่วย 70 ราย พบว่าการใช้ไอโซโทปโคบอลต์-60 ให้ผลการรักษาที่ดีโดยได้ผลการศึกษาค่า BED Gy10 ของ point A 86.2(84.4-88.8) BED Gy3 ของลำไส้ตรง 124.4 (120-133) ผู้ป่วย 2 ราย (3%) เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบ gastrointestinal system ความรุนแรงระดับ 3 นอกเหนือจากนั้นเป็นความรุนแรงระดับ 1 และ 2(16) ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้

รายงานการศึกษาโดย Jain และคณะ(17) พบว่าปริมาณรังสีทั้งหมด 65-71 Gy โดยใช้สารกัมมันตรังสีอิริเดียม 192 เป็นต้นกำเนิดรังสี โดยที่ไม่มีการให้เคมีบำบัดสามารถให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ดีค่า BEDGy₁₀ ที่ 86-109 สามารถควบคุมโรคในอุ้งเชิงกรานของมะเร็งระยะที่ 3 ได้ดี(18) และค่า BEDGy₁₀ >84.5 ให้อัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่สูงกว่าค่า BED ที่ต่ำกว่า 84.5 (19) จากรายงานการศึกษาโดย

Chen และคณะ(20) พบว่าค่า BEDGy₁₀ 82.6-101.1 (ค่ากลาง 91.5) สัมพันธ์กันอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 73% ในระยะที่ 2 และ 56% ในระยะที่ 3 จากการศึกษา พบว่าค่า BEDGy10 มีค่า 90.9 และพบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคกลับเป็นซ้ำ 1 ราย(2.15%) โรคยังคงอยู่ 1 ราย (2.15%) รวมการรักษาล้มเหลวบริเวณปากมดลูก 2 ราย (4.3%)

การศึกษานี้พบว่าการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี มีเพียงผู้ป่วยหนึ่งราย (2.2%) ที่เกิดภาวะ acute diarrhea ระดับ 3 ซึ่งต้องหยุดพักการฉายรังสี ได้รับการรักษาตามอาการ ไม่จำเป็นต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล ค่า BED Gy 3 ของลำไส้ตรงของการศึกษามีค่า 111.15 (78.60-210.70) ซึ่งค่า BED Gy3 ของลำไส้ตรง ที่อยู่ระหว่าง 110-125 ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวต่อลำไส้ตรงที่ยอมรับได้ โดยการศึกษาของ Ferrigno และคณะพบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวกับลำไส้ตรงได้ต่ำกว่า12% ที่ค่า BED Gy3 ≤110 และเกิดภาวะแทรกซ้อน 18% หากค่า BED Gy3 >110 และการศึกษาไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนระบบ genitourinary system ที่รุนแรงระดับ 3 (21)

การศึกษาโดย Mosalaei A. และคณะทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 237 ราย ในระยะเวลา 20 ปี ระยะ IIB-IVA ที่ได้รับการฉายรังสีจากภายนอกด้วยเครื่องฉายรังสีที่มีต้นกำเนิดรังสีเป็นการกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ปริมาณรังสี 50 Gy ให้รังสี 25 ครั้ง ตามด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 ปริมาณรังสี 10 Gy ที่จุด A สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง เป็นเวลาสามสัปดาห์ ไม่มีการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี อยู่ที่ 62.4% ภาวะแทรกซ้อนระบบ gastrointestinal และ genitourinary system ที่อยู่ระดับรุนแรงพบประมาณ 6 % (22)

การศึกษานี้เป็นเพียงการประเมินผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 เบื้องต้น จึงมีข้อจำกัดดังนี้ เนื่องจากศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดลำปางได้รับเครื่องใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่รังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 มาเป็นเวลาไม่นาน ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องมือนี้ยังไม่มาก อีกทั้งระยะเวลาในการติดตามผลยังคงค่อนข้างสั้น แต่ทางศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคมะเร็งจังหวัดลำปางได้วางแผนการติดตามผลการรักษา รวมไปถึงผลข้างเคียงของผู้ป่วยในระยะยาวต่อไปซึ่งถ้าผลการรักษาและผลข้างเคียงเป็นที่น่าพอใจ ผู้ป่วยได้รับความสะดวกมากขึ้นอาจเป็นไปได้ว่าในอนาคตการรักษาโดยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 สามารถที่จะใช้ในการรักษามะเร็งปากมดลูกเป็นที่แพร่หลายมากยิ่งขึ้น และด้วยข้อได้เปรียบที่ระยะเวลาในการเปลี่ยนสารกัมมันตรังสีใหม่ค่อนข้างนาน (5ปี) ทำให้มีความเหมาะสมต่อศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งในการบริหารจัดการในส่วนของงบประมาณในระยะยาวให้มีความยืดหยุ่นได้มากยิ่งขึ้น และสามารถให้บริการผู้ป่วยได้เป็นจำนวนมากขึ้นถึงสะดวกรวดเร็วยิ่งขึ้น

บทสรุป

การศึกษานี้พบว่าการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการสอดใส่แร่ชนิดอัตราการแผ่ปริมาณรังสีสูงด้วยสารกัมมันตรังสีโคบอลต์-60 สามารถให้ผลการรักษาที่ดี ภาวะแทรกซ้อนต่ำ เทียบเคียงกับการรักษาโดยใช้สารกัมมันตรังสีอริเดียม

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือของบุคลากรหลายท่าน ผู้ศึกษาขอขอบคุณนายแพทย์สมเกียรติ ลลิตวงศา ผู้อำนวยการของศูนย์ควบคุมและ

ป้องกันโรคมะเร็งลำปางที่สนับสนุนให้ทำการวิจัยและ
อนุญาตให้เสนอผลงาน ขอขอบคุณนายแพทย์สุรทัศน์
พงษ์นิกร แพทย์หญิงศิริรัตน์ เชื้อสำราญ นายแพทย์
อนันต์ โทษสิน คุณจำเนียรพันธ์ เรือนศรี คุณณรงค์ ชุมภู

บุคลากรทุกท่านในแผนกรังสีรักษา ทีมพยาบาลรังสี
รักษางานทะเบียนมะเร็ง ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บ
ข้อมูลเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. National institutes of health Consensus Development Conference on Cervical cancer. Gynecol Oncol 1997; 66:351-61.
2. National Cancer Institute. Cancer in Thailand vol.5, 2001-2003, Department of Medical Service, Ministry of Public Health, Thailand 2010.
3. Lampang Cancer Center. Cancer incidence in Northern Thailand 2003-2007, Hospital Cancer Registry 2009, Ministry of Public Health, Thailand 2009.
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1154-61.
5. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative lymph nodes: A Gynecologic Oncology and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999;17:1339-48.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1137-43.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999;340:1144-53.
8. Peter WA III, Lui PY, Barrett RJ II, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18:1606-13.
9. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix; a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358:781-6.
10. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—A meta-analysis. Clin Oncol 2002;14:203-12.
11. Chao KS, Perez CA, Brady LW, et al. Physics and Dosimetry of High-Dose-Rate brachytherapy in Radiation Oncology Management Decisions (2nd Edition). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2002;89-94.

12. Ballester F, Granero D, Peres-Calayud J. Monte Carlo dosemetric study of the BEBIG Co-60 HDR source. *Phys Med Biol*. 2005;50:N309-16.
13. Cho JH, Kim HC, Sur CO, et al. Optimum Radiotherapy Schedule for Uterine Cervical Cancer based-on the Detailed Information of Dose Fractionation and Radiotherapy Technique. *J of Korean Soc of Ther Radiology and Oncology*. 2005;23(3):143-56.
14. Nag S, Dally M, Torre M. Recommendations for Implementation of high dose rate 192 Iridium brachytherapy in developing countries by the advisory group of IAEA. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;64:297-308.
15. Nag S, Erickson B, Orton C, et al. 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.
16. Atara N, Adeniyi A, Bidemi A, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Preliminary experience with cobalt 60 radionuclide source. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2010;4:89-94.
17. Jain VS, Sarje MB, Singh KK, et al. High-dose-rate-intracavitary brachytherapy applications and the difference in the bladder and rectum doses: A study from rural center of Maharashtra, India. *J of Cancer Res and Ther*. 2007;3(2):116-20.
18. Petereit D, Fowler JF. High-dose-rate brachytherapy—high-dose, high tech, and high results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2003;55(5):1159-61.
19. Mandal A, Asthana AK, Aggarwal LM. Clinical significance of cumulative biological effective dose and overall treatment time in the treatment of carcinoma cervix. *J of Med Phys*. 2007;32(2):68-72.
20. Chen S-W, Liang J-N, Hung Y-c, et al, Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for advanced cervical cancer : A control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome and complications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2006;66(5):1370-77.
21. Ferrigno R, Novaes ER, Pellizzon AC, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2001;50(5):1123-35.
22. Mosalaei M, Mohammadinapanah M, Omidvari S, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of uterine cervix: twenty year experience with cobalt after-loading system. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1101-5.

