

ผลข้างเคียงระยะสั้นจาก การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับให้ cisplatin สัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

Acute toxicity of concurrent chemoradiation with weekly cisplatin in cervical cancer patients

เทวินทร์ โชติชนประสิทธิ์,
พบ., วว. รังสีรักษา กลุ่มงานรังสีรักษา
ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี

ABSTRACT

Between January 2009 and August 2009, 19 consecutively previously untreated patients with invasive cervical carcinoma had completed concurrent chemoradiation treatment at Ubonratchathani cancer center. Clinical stage were IB2 : 2 IIA: 4 IIB : 10 IIIB : 3 . A total of 83 cycles of cisplatin were administered to the patients ,with a median of 4 cycles (range, 3 - 6) . Severe hematological occurred in 3 patients (16%) No severe gastrointestinal toxicity occurred, only grade 2 in 1 patients (5 %). The grades of hematological and gastrointestinal toxicity were less than other studies. These results may be from lesser numbers of patients given cisplatin 6 cycles or more.

บทคัดย่อ

การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาอื่นมาก่อนโดยรับการรักษาด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัดด้วย cisplatin สัปดาห์ละครั้ง ตั้งแต่เดือน ม.ค. ถึง ส.ค ปี พ.ศ 2552 มีผู้ป่วยทั้งหมด 19 ราย เป็นผู้ป่วยระยะที่ IB2 2ราย ระยะที่ IIA 4 ราย ระยะที่ IIB 10 ราย ระยะที่ III B 3 ราย มีการใช้ cisplatin สัปดาห์ละครั้งรวม 83 ครั้ง เฉลี่ย 4 ครั้งต่อผู้ป่วยหนึ่งราย ผลข้างเคียงระยะสั้นระบบโลหิตวิทยา grade 3 หรือมากกว่า เกิดขึ้นในผู้ป่วย 3 ราย (16 %) ผลข้างเคียงระยะสั้นระบบทางเดินอาหารไม่พบ grade 3 หรือมากกว่า โดยพบผู้ป่วย grade 2 diarrhea 1 ราย น้อยกว่าจากการศึกษาอื่น ซึ่งอาจเนื่องมาจากสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin 6 ครั้งหรือมากกว่ามีเปอร์เซ็นต์น้อยกว่า

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งของประเทศไทยคือพบประมาณ 29.4 ต่อแสนคนในประชากรเพศหญิงในปี 2541-2543 ⁽¹⁾ ส่วนในจังหวัดอุบลราชธานีพบมีอุบัติการณ์ประมาณ 22.3 ต่อแสนคนในประชากรเพศหญิงในปี พ.ศ. 2544 ⁽²⁾

ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี พบมะเร็งปากมดลูกมากเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม คือ พบผู้ป่วยใหม่ 281-288 รายปีในปี 2549 – 2550 ^(3,4)

มะเร็งปากมดลูกในระยะ IB-IVA ส่วนใหญ่จะต้องรักษาด้วยรังสีเป็นหลัก (ยกเว้นมะเร็งในระยะ IB ที่มีขนาดเล็กกว่า 4 ซม.) โดยทั่วไปการรักษาประกอบด้วย การฉายรังสีภายนอก (External radiation) และการใส่แร่ (Brachytherapy)

ตั้งแต่ปี 2545 ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานีได้เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) เพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้นตามการศึกษาหลายรายงานจากต่างประเทศ ⁽⁵⁻⁹⁾

วัตถุประสงค์

ศึกษาภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาระยะเฉียบพลัน (Acute complication) ในระบบทางเดินอาหารและระบบโลหิตวิทยาในระหว่างการรักษาโดยใช้ cisplatin สัปดาห์ละครั้งในระหว่างการรักษาด้วยรังสีรักษามะเร็งปากมดลูก

ตารางที่ 1 Inclusion criteria

1. มีผลพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก
2. ระยะ IB2-IVA
3. ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน
4. ECOG performance status 0 to 2
5. WBC 4,000-12,000/mm³, hemoglobin > 9.5 g/dl, platelets > 100,000/mm³, serum total bilirubin < 1.5 mg/dl SGOT, SGPT < 2xN (N: normal value), serum creatinine < 1.5 mg/dl, creatinine clearance > 50 ml/min, BUN < 25 mg/dl
6. อายุ 18-70 ปี
7. เซ็นต์ไบยินยอมให้การรักษา

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่เข้ารับการรักษาศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี เดือนม.ค. ถึง ส.ค. ปี พ.ศ 2552 เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีและเคมีบำบัดแบบ concurrent chemoradiation ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยแพทย์ผู้ทำการศึกษารายงานนี้

ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกาย รวมทั้งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจสอบว่าผ่านเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย (ตารางที่ 1 และ 2) ดังต่อไปนี้

การตรวจพิเศษเพื่อช่วยในระยะการแบ่งระยะของโรค

1. Routine lab CBC, BUN/Cr, LFT
2. การตรวจทางรังสี IVP, Chest X-ray
3. การตรวจส่องกล้อง Cystoscopy, Proctoscope
4. การตรวจอื่นๆ เช่น Bone Scan, CT-Scan หรือ Ultrasound พิจารณาเป็นรายๆ

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการประเมินระยะโรคตามระบบ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 2 Exclusion criteria

1. พบเป็นมะเร็งระบบอื่นร่วมด้วย
2. มีภาวะแทรกซ้อนอื่นร่วมด้วย เช่น ติดเชื้อรุนแรงโรคหัวใจชั้นรุนแรง ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาความดันโลหิตสูง และเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้
3. มีประวัติแพ้ cisplatin

การรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีและเคมีบำบัด

1. การรักษาด้วยรังสี

แบ่งการรักษาด้วยรังสีเป็น 2 ระยะ คือ

2.1. การรักษาด้วยรังสีภายนอก

(External radiation)

ใช้เครื่องเร่งอนุภาค Linac 6MV ฉายรังสีคลุ่มอวัยวะในอุ้งเชิงกรานทั้งหมด(Whole pelvis) ประมาณ 4,000 - 5,000 cGy แล้วฉาย Parametrium เพิ่ม 400 - 1,400 cGy ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย

2.2. การใส่แร่ (Intracavitary brachytherapy)

ใช้เครื่อง GammaMed Plus ใส่แร่ Ir-192 เป็นแหล่งกำเนิดพลังงานโดยใช้เครื่องมือ Manchester style applicator set โดยใส่ 2-3 ครั้ง

2. การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ในระหว่างให้การทำกรฉายรังสี ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับเคมีบำบัดควบคู่ไปด้วยโดยเคมีบำบัดที่ใช้คือ Cisplatin 40mg/m² (7-8) โดยให้สัปดาห์ละครั้ง

โดยก่อนให้ยา cisplatin จะให้ hydration ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT antagonist, dexamethasone ในรูปฉีด และหลังให้ยาจะให้ IV fluid อีก 500 cc

ก่อนให้เคมีบำบัดแต่ละครั้งจะมีการตรวจเลือด CBC ,platelet count BUN/Cr เพื่อประเมินผลข้างเคียงจากการรักษาและพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

คำจำกัดความ

- การประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา (Acute effect) ใช้ตาม The NCI Common Toxicity Criteria ⁽¹¹⁾

ตารางที่ 3 Summary of acute toxicity grading according to CTC of NCI

Toxicity grading	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastrointestinal				
Anorexia/nausea	Loss of appetite	Unable to eat but can drink	Requiring IV fluids	Requiring feeding tube
Vomiting	1 episode in 24 hours	2-5 episodes in 24 hours	6 episodes in 24 hours	Requiring intensive care
Diarrhea	Increase of <1 stool/day	Increase of 1-6 stools/day	Increase of 7 stools/day	Requiring intensive care
Hematological				
White blood cells	< LLL-3,000/mm ³	2,000-<3,000/mm ³	1,000-<2,000/mm ³	<1,000/mm ³
Hemoglobin	<LLL-10.0 g/dl	8-<10.0g/dl	6.5-<8.0g/dl	<6.5g/dl
Platelets	<LLL-75,000/mm ³	50,000-<75,000/mm ³	20,000-<50,000/mm ³	<20,000/mm ³

CTC, common toxicity criteria.; NCI, National Cancer Institute; IV, intravenous; LLL, lower limit normal value.

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ตารางแจกแจงความถี่และเปรียบเทียบผลข้างเคียงกับการศึกษาอื่นโดยใช้จำนวนผู้ป่วยเป็นเปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 4 Patient characteristics

อายุ (ปี) : median (range)		49	(32-59)
ระยะของโรค	IB2	2	
	IIA	4	
	IIB	10	
	IIIB	3	
ขนาดก้อนมะเร็ง (cm) : median (range)		4	(3-5)
ผล Hb ก่อนการรักษา (mg/dl) : median (range)		11.7	(9-14)
พยาธิ : squamous cell carcinoma		13	
adenocarcinoma		6	
จำนวนครั้งของ cisplatin ที่ได้รับ median (range)		4	(3-6)

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษารวมทั้งหมด 19 ราย มีรายละเอียด ดังตาราง ที่ 4

1. อายุ

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย เท่ากับ 49 ปี ผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุดเท่ากับ 32 ปี ผู้ป่วยที่อายุสูงสุดเท่ากับ 59 ปี

2. ระยะโรคตามระบบ FIGO

ผู้ป่วยทั้งหมด 19 ราย เป็นผู้ป่วยระยะที่ IB2 2 ราย, ระยะที่ IIA 4 ราย, ระยะที่ IIB 10 ราย ระยะที่ IIIB 3 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (52.6 %) อยู่ในระยะ IIB

3. จำนวนครั้งที่ได้รับ cisplatin

ผู้ป่วย 1 รายได้รับ 3 ครั้ง 12 ราย 4 ครั้ง 4 ราย 5 ครั้ง และ 2 ราย 6 ครั้ง ส่วนใหญ่ได้รับ 4 ครั้ง (63%)

4. ภาวะแทรกซ้อน

ตารางที่ 5 Acute toxicity according to CTC of NCI

Toxicity grading	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastrointestinal					
Anorexia/nausea	6	13	0	0	0
Vomiting	10	9	0	0	0
Diarrhea	8	10	1	0	0
Hematological					
White blood cells	4	8	5	2	0
Hemoglobin	6	8	4	1	0
Platelets	17	2	0	0	0

CTC, common toxicity criteria; NCI , National Cancer Institute.

ผลข้างเคียงระยะสั้นระบบโลหิตวิทยา grade 3 หรือมากกว่า เกิดขึ้นในผู้ป่วย 3 ราย (16 %) ผลข้างเคียงระยะสั้นระบบทางเดินอาหารไม่พบ grade 3 หรือมากกว่า โดยพบผู้ป่วย grade 2 diarrhea 1 ราย

วิจารณ์

Cisplatin เป็นเคมีบำบัดที่มีการนำมาใช้มากที่สุด ในระหว่างการรักษาด้วยรังสีในมะเร็งปากมดลูก แต่ปริมาณ cisplatin ที่เหมาะสมยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ จากผลการศึกษาของ GOG Trial 123 จึงได้มีการนำการใช้ cisplatin สัปดาห์ละครั้ง มาใช้ในศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี

ผลข้างเคียงระยะสั้นระบบโลหิตวิทยา และระบบทางเดินอาหารพบน้อยกว่าการศึกษา ของ GOG Trial

120 และการศึกษา GOG Trial 123 (ตารางที่ 6) สาเหตุหนึ่งอาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ cisplatin สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ครั้งสูงถึง 49.4% ในการศึกษาของ GOG Trial 120 (ตารางที่ 7)

จากการศึกษาผลการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษาและเคมีบำบัดที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ระหว่างเดือน ตุลาคมปี 2545 ถึงเดือน ธันวาคม 2546⁽¹²⁾ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year survival rate) ในผู้ป่วยระยะที่ IB2 ,II,III เท่ากับ 83.3%,82.9% และ 64.3% ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงผลการรักษาของสถาบันต่างๆ ทั้งในและต่างประเทศ⁽⁵⁻⁹⁾

การจัดแผนการรักษาระหว่างการฉายรังสีให้สามารถเพิ่มจำนวนครั้งของการให้ cisplatin อาจทำให้ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น ทั้งนี้ต้องมีการประเมินผลข้างเคียงให้อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

ตารางที่ 6 ผลแทรกซ้อนระยะสั้นจากการให้ cisplatin สัปดาห์ละครั้งในการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีและเคมีบำบัด

	Rose et al. (GOG120) ⁷ (n=176) (%)	Keys et al. (GoG123) ⁸ (n=183) (%)	การศึกษานี้ (n=19) (%)
Hematological	NR		
Grade 1		20	42
Grade 2		36	21
Grade 3		18	5
Grade 4		3	0
Leukopenia		NR	
Grade 1	17		42
Grade 2	26		26
Grade 3	21		10
Grade 4	2		0
Thrombocytopenia		NR	
Grade 1	15		10
Grade 2	4		0
Grade 3	2		0
Grade 4	0		0
Gastrointestinal			
Grade 1	32	31	62
Grade 2	28	27	5
Grade 3	8	9	0
Grade 4	4	5	0

NR. not reported.

ตารางที่ 7 จำนวนครั้งในการให้ cisplatin ระหว่างการฉายรังสีและเคมีบำบัด

ผู้วิจัย/Ref.no.	จำนวนผู้ป่วย	Brachytherapy	Cisplatin	จำนวนครั้งของการให้ cisplatin(%)					
				1	2	3	4	5	6
Rose et al.7	176	LDR	40 mg/m ²	0.6	1.1	4	10.2	33.5	49.4*
Keys et al.8	183	LDR	40 mg/m ²				>/4 = 90		
การศึกษานี้	19	HDR	40 mg/m ²	0	0	5.3	63.2	21.1	10.5

HDR, high-dose-rate; LDR, low-dose-rate

*, cisplatin 6 ครั้งหรือมากกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Internation Agency for research on cancer, world health Organization. cancer in Thailand Vol IV, 1998 – 2000.
2. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติมะเร็งประชากรของจังหวัดอุบลราชธานี พ.ศ. 2544.
3. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จังหวัดอุบลราชธานี ปี 2549.
4. หน่วยทะเบียนมะเร็ง ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็ง (Hospital base cancer registry) ของศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดอุบลราชธานี ปี 2550.
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 para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 17 (5): 1339-48, 1999.
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 340 (15): 1137-43, 1999.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340 (15): 1144-53, 1999.
8. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 340 (15) : 1154-61, 1999.
9. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 18 (8): 1606-13, 2000.
10. Sobin L. Wittekind Ch (eds.),TNM Classification of malignant tumours. UICC Internation Union against Cancer, Geneva, Switzerland. pp155-157; 6th ed. 2002.
11. National Cancer Institute (NCI). Common toxicity criteria. Bethesda, Maryland: Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, 1988.
12. เทวินทร์ โชติชนประสิทธิ์ . การศึกษาผลการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษาและเคมีบำบัดที่ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี ระหว่างเดือน ตุลาคมปี 2545 ถึงเดือน ธันวาคม 2546, มะเร็งวิทยุคณ 2549 :74-82 .