

เปรียบเทียบการใช้ยาไมโซพรอสทอลโดยการอมใต้ลิ้นและ
กินก่อนใส่แร่ในมะเร็งปากมดลูก

Comparison of Sublingual and Oral Doses of Misoprostol Before
Intracavitary Brachytherapy For Cervical Cancer.

ชวลิต หลักดี, ธันยาภรณ์ ไกรสรไชศรี, จரியพร แสนบุญเลิง, เกศราภรณ์ คงสุขโข, ศิริพร โพธิ์ศรีทอง
หน่วยรังสีรักษา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ธันยาภรณ์ ไกรสรไชศรี

หน่วยรังสีรักษา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

90 ถนนศรีธรรมไตรปิฎก ในเมือง เมืองพิษณุโลก พิษณุโลก 65000

อีเมล: spoknic_@hotmail.com

*Chawalit Lakdee, Thanyaporn Kraisornkhaistri, Jariyaporn Sanbunlerng, Kesaraporn Khongsukkho,
Siriporn Phosrithong*

Therapeutic Radiology and Oncology, Department of Radiology, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

Corresponding author

Thanyaporn Kraisornkhaistri

Therapeutic Radiology and Oncology, Department of Radiology, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

90 Sritham Tripidok Road Muang Phitsanulok Phitsanulok 650000

E-mail: spoknic_@hotmail.com

Submitted: Feb 2, 2022

Revised: May 21, 2022

Accepted: May 23, 2022

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: ในการฉายรังสีมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม การฉายรังสีภายนอกและรังสีระยะใกล้คือ การรักษาเพื่อเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งที่ปากมดลูกและลดปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียง การขยายปากมดลูกนั้นแนะนำสำหรับการทำหัตถการทางนรีเวชเช่นการส่องกล้องมดลูกและการใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีในโพรงมดลูกในรังสีระยะใกล้ซึ่งได้แนะนำเป็นแนวทางจากหลายการศึกษาในปัจจุบัน ยาไมโซพรอสทอลนั้นมีประสิทธิภาพในการขยายปากมดลูกแต่มีการใช้หลายวิธีทั้งปริมาณและช่วงเวลา ก่อนเริ่มทำหัตถการซึ่งต้องพิจารณาต่อไป

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ยาไมโซพรอสทอลแบบกินและอมใต้ลิ้นเพื่อขยายปากมดลูกสำหรับการใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีครั้งแรกในรังสีระยะใกล้ในมะเร็งปากมดลูก

วัสดุและวิธีการ: การศึกษาแบบสุ่มชนิดไปข้างหน้าอำพรางสองฝ่าย ผู้ป่วย 91 รายได้รับยาไมโซพรอสทอล 400 ไมโครกรัมกิน 3 ชั่วโมงหรืออมใต้ลิ้น 30 นาทีก่อนการใส่แร่ครั้งแรก ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานแบบ 2 มิติหรือ 3 มิติ 45-46 เกรย์ร่วมกับการใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีจากรังสีระยะใกล้อัตรารังสีสูงระบบภาพนำวิถี 7 เกรย์ 4 ครั้ง

ผลการศึกษา: ค่ามัธยฐานขนาดปากมดลูกโดยการกินยา 6 มิลลิเมตรและ 7 มิลลิเมตรจากการอมใต้ลิ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.049$) ค่ามัธยฐานอาการเจ็บปวดจากการกินและการอมใต้ลิ้นไม่ต่างกัน (4 vs 4 ; $P=0.452$) อาการปวดท้องจากมดลูกหดตัวและอาการหนาวสั่นจากการอมใต้ลิ้นมากกว่าการกิน (36.9% vs 17.8% ; $P=0.040$ and 17.4% vs 2.2% ; $P=0.030$) อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียและไข้ไม่มีความแตกต่างกัน ค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตของแผนรังสีรักษาระยะใกล้ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม

ข้อสรุป: การใช้ยาไมโซพรอสทอลโดยการอมใต้ลิ้นมีประสิทธิภาพการขยายปากมดลูกแต่มีอาการปวดท้องจากมดลูกหดตัวและอาการหนาวสั่นมากกว่าการกินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีในมดลูกจากรังสีระยะใกล้ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในครั้งแรก

คำสำคัญ: ไมโซพรอสทอล, ขยายปากมดลูก, การฉายรังสีระยะใกล้

Abstract

Background: For locally advanced cervical cancer radiotherapeutic treatment, external beam radiation (EBRT) and brachytherapy are treatment that target tumor sites with increased dose while reducing the dose to neighboring organs at risk. Cervical dilatation is recommended for Gynecologic procedure that involve intrauterine insertion with hysteroscopy and brachytherapy by several evidence-based guidelines. Misoprostol, an effective medication with various doses, routes and time intervals, is under investigation as a uterine cervical dilating agent.

Objective: To evaluate the efficacy of oral misoprostol and sublingual for cervical dilatation in facilitation of tandem application to the cervix before the first intracavitary brachytherapy in patients with cervical cancer.

Materials and methods: In this prospective, randomized, double-blind study, 91 patients had received either 400 µg of misoprostol 3 hours or 400 µg sublingually 30 minutes before the first intracavitary brachytherapy. All patients had received whole pelvic radiotherapy by 2-D or 3D-CRT with a total dose of 45-46 Gy plus image-guided High-Dose-Rate intracavitary brachytherapy 7 Gy × 4 fractions.

Results: Median cervical widths in the oral and sublingual misoprostol groups before the first intracavitary brachytherapy were 6 mm and 7 mm, respectively, which were statistically significant different (P=0.049). Median pain scores for the oral and sublingual were similar (4 vs 4; P=0.452). Uterine cramping and shivering were more frequently presented in the sublingual than oral misoprostol group (36.9% vs 17.8%; P= 0.040 and 17.4% vs 2.2%; P = 0.030). Other side effects such as nausea, vomiting diarrhea and fever did not differ between groups. There was no significant difference of dosimetric parameters in treatment planning brachytherapy planning between groups.

Conclusions: Sublingual route of misoprostol was significantly more effective for cervical dilatation, but had more uterine cramping and shivering greater than oral route when administered for the first intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients.

Keywords: Misoprostol, cervical dilatation, brachytherapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2022; 28(1): R65-R80

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกในปัจจุบันคือการรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งบทบาทการฉายรังสีคือการรักษาให้หายขาดหรือการรักษาแบบประคับประคอง โดยการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดหรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีคือมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันที่ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว^[1-3] การฉายรังสีนั้นทำได้โดยการฉายรังสีแบบภายนอก External beam radiotherapy (EBRT) ร่วมกับรังสีระยะใกล้โดยการใส่สารกัมมันตรังสี intracavitary radiotherapy (ICRT) หรือการใส่แร่^[4-6] ซึ่งรังสีระยะใกล้มีบทบาทที่

สำคัญในการรักษาโรคมะเร็งทางนรีเวช^[7] เนื่องจากรังสีระยะใกล้นั้นมีคุณสมบัติที่สามารถทำให้ก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อบริเวณใกล้ปากมดลูก (parametrium) ได้รับปริมาณรังสีที่สูงขึ้นโดยที่อวัยวะสำคัญได้รับปริมาณน้อยที่สุด จากแนวปฏิบัติมาตรฐาน American brachytherapy society guidelines^[8] การใส่สารกัมมันตรังสีนั้นหากเป็นการทำหัตถการที่ใช้ระยะเวลายาวนานเช่นมากกว่า 3 ชั่วโมงอาจต้องทำหัตถการภายใต้การให้ยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่โดยวิธี regional anesthesia ร่วมกับการให้ยาแก้ปวด analgesia และการใช้ยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxation) แต่วิธีการดังกล่าวมักพบภาวะแทรกซ้อนเช่น ความดันโลหิตต่ำหรือหัวใจเต้นช้าลงซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ค่อนข้างรุนแรง^[9]

ในการใช้การให้ยาระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย General anesthesia (GA) นอกจากมีความยุ่งยากซับซ้อนและเกิดภาวะแทรกซ้อนยังต้องมีการเตรียมผู้ป่วย (pre-anesthetic) เพื่อประเมินผู้ป่วยในการใส่สารกัมมันตรังสี จึงเริ่มมีการใช้ยาระงับความรู้สึกแบบรู้ตัว (conscious sedation) ซึ่งทำได้ไม่ซับซ้อนแต่ต้องคำนึงเรื่องการควบคุมอาการปวดและการคลายกล้ามเนื้อและปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็งได้รับเหมาะสม (compromising dosimetry)^[10] แต่ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของการใส่สารกัมมันตรังสีคือการขยายของปากมดลูกเนื่องจากมดลูกที่มีการเปลี่ยนแปลงทำให้การใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสี (tandem insertions) ค่อนข้างยากขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ทำหัตถการอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนเช่นการทะลุ (perforations) โดยไม่จำเป็น ปัญหาเลือดออก อาการปวด การติดเชื้อหรือเกิดหนองในภายหลัง^[11] ซึ่งในการทำการหัตถการบางอย่างโดยเฉพาะหัตถการทางโรคนรีเวช เช่น การส่องกล้อง (hysteroscopy) ในการวินิจฉัยหรือตัดชิ้นเนื้อ เนื่องจากขนาดของกล้องมีขนาดใหญ่ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนสามารถทำได้โดยการทำให้ปากมดลูกขยายหรืออ่อนนุ่มลงโดยก่อนทำการหัตถการต่าง ๆ นั้นมีการใช้ยาบางชนิดเช่น ไมโซพรอสทอล (Misoprostol) เพื่อให้ปากมดลูกขยายหรืออ่อนนุ่มลง^[12,13] จากหลายแนวทางการปฏิบัติตามหลักฐานเชิงประจักษ์ก่อนทำการขูดมดลูกในผู้ป่วยแท้ง การส่องกล้องในโพรงมดลูก (hysteroscopy) และการใส่ห่วงคุมกำเนิด (intrauterine device) สามารถใช้ยา Misoprostol ทำให้ปากมดลูกอ่อนนุ่มและขยายขึ้นซึ่งยา Misoprostol เป็นอนุบาลอกสังเคราะห์ของพรอสตาแกลนดินสังเคราะห์ ชนิดอี1 (synthetic prostaglandin E1) ที่มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) สั้นและผลข้างเคียงน้อยใช้ได้ในอนุมหิมิห้อง สามารถใช้ได้ทั้งแบบกิน อดได้ลิ้นหรือสอดทางช่องคลอด ภาวะแทรกซ้อนที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการไม่รุนแรงเช่นอาการปวดท้องและตอบสนองได้ดีโดยการรักษาด้วยยากลุ่มยาแก้อักเสบชนิดหนึ่งที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ Non-Steroidal Anti-

Inflammatory (NSAID)^[14] อย่างไรก็ตามมีการใช้ยาด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การกิน การอมใต้ลิ้น หรือทางช่องคลอด ซึ่งแม้ว่าในหลายการศึกษาพบว่า การเห็นช่องคลอดมักได้ผลมากกว่าโดยการใช้ปริมาณยา 200 ถึง 400 ไมโครกรัม^[15] ซึ่งการใช้ยาทางช่องคลอดได้ผลดีกว่าการกินนั้นเป็นการศึกษาส่วนใหญ่จากการใช้ยาก่อนการส่องกล้อง Hysteroscopy^[16] ส่วนการใช้ยา Misoprostal 400 ไมโครกรัมทางการอมใต้ลิ้นหรือทางช่องคลอด 3 ชั่วโมงก่อนเป็นการทำหัตถการอื่น ๆ ทางนรีเวช เช่น surgical abortion การส่องกล้อง การขูดมดลูก หรือการใส่ห่วง และการตัดชิ้นเนื้อภายในมดลูก^[14] ในหลายการศึกษาที่ผ่านมาในการใช้ยา Misoprostal ก่อนส่องกล้อง hysteroscopy สามารถลดภาวะแทรกซ้อนของปากมดลูก การเกิดรูทะลุ^[15] จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic reviews) โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ หลายการวิจัยรวมกัน (meta-analysis of studies) การใช้ยา Misoprostal สามารถลดการทำการหัตถการการขยายปากมดลูก (mechanical cervical dilatation) ลดภาวะแทรกซ้อนโดยการใช้ปริมาณ 200 หรือ 400 ไมโครกรัม ซึ่งเป็นการบริหารยาที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนก่อนการส่องกล้องทางนรีเวช^[15,16] ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) การใช้แบบอมใต้ลิ้นมีอัตราและปริมาณการดูดซึมยา (Bioavailability) ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดเมื่อเทียบกับการกินหรือการเห็นทางช่องคลอดในช่วง 30-60 นาที^[17] นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในเรื่องของการลดภาวะเลือดออกขณะผ่าตัด การผ่าตัดลอกเนื้ออกมดลูก (myomectomy) หรือการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอดโดยใช้กล้องช่วย (laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy)^[18] อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาในการใช้ยานี้ร่วมกับการทำหัตถการทางรังสีรักษาอยู่น้อยมาก มีเพียงการศึกษาการใช้ยา Misoprostal ก่อนการใส่สารกัมมันตรังสีเพื่อรักษามะเร็งปากมดลูก โดยเริ่มมีการใช้ misoprostol 400 ไมโครกรัมทางการกินก่อนการใส่สารกัมมันตรังสี 3 ชั่วโมงผู้ป่วยสามารถ

พบว่าสามารถทำหัตถการได้ง่ายขึ้นและผู้ป่วยมีอาการปวดที่น้อยลงโดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง^[19] ซึ่งเป็นการศึกษาจากการใส่สารกัมมันตรังสีแบบ 2 มิติและยังไม่ได้ศึกษาถึงผลต่อปริมาณรังสีที่เกิดขึ้นกับอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญ^[19] ซึ่งในปัจจุบันในการใส่สารกัมมันตรังสีได้ใช้วิธีการสร้างภาพแบบ 3 มิติเพื่อพิจารณารอยโรคและการกระจายรังสีไปยังอวัยวะสำคัญในผู้ป่วยแต่ละรายทำให้สามารถศึกษาถึงปริมาณรังสียังอวัยวะใกล้เคียงได้^[20] ในการศึกษาเป็นการเปรียบเทียบการใช้ยา Misoprostal โดยการกินการและอมใต้ลิ้นก่อนใส่สารกัมมันตรังสีเพื่อรักษามะเร็งปากมดลูกเพื่อผลการขยายปากมดลูกภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นรังสีระยะใกล้และปริมาณรังสีต่ออวัยวะใกล้เคียง

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดไปข้างหน้าอำพรางสองฝ่าย (prospective, double-blinded randomized clinical trial) ในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2562 ถึง ตุลาคม 2564 หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาล เลขที่ 110/62 (IRB No. 110/62) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการลงลายมือชื่อในใบยินยอมและ ผู้ป่วยทุกรายมีผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด Squamous cell carcinoma และถูกจัดระยะของโรคตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ปี 2018 ระยะ IB2 ถึง IIIB ร่วมกับแพทย์เฉพาะทางสาขามะเร็งวิทยานรีเวชโดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria) ดังนี้ อายุ 30-60 ปี ไม่มีประวัติการฉายรังสีมาก่อน ฮีโมโกลบินมากกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร ไม่มีประวัติโรคมะเร็งชนิดอื่น ไม่มีประวัติโรคมะเร็งชนิดอื่น บกพร่อง ไม่มีประวัติแพ้ยาพรอสตาแกลนดิน ไม่มีประวัติหอบหืด เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) มีดังนี้ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถฉายรังสีภายนอกได้ครบตาม

แผนการรักษา ผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ไม่ตอบสนองต่อการฉายรังสีภายนอกจนไม่สามารถใส่สารกัมมันตรังสีได้ มีการกระจายไปอวัยวะอื่นระหว่างการรักษา ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องหยุดฉายรังสีมากกว่า 2 สัปดาห์ มีประวัติโรคประจำตัว โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคความดันโลหิตสูง, โรคหอบหืดชนิดรุนแรง, โรคต่อหิน หรือ ภาวะไตวายทำการสุ่มโดยใช้คอมพิวเตอร์แบ่งเป็น 2 กลุ่มในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 ในวันที่แรกที่ได้อุปกรณ์มาปรึกษา ณ ที่ห้องตรวจรังสีรักษาเพื่อนัดวันเริ่มรักษา กลุ่มแรกได้รับยา Misoprostal โดยการกินก่อนการใส่สารกัมมันตรังสี 3 ชั่วโมง กลุ่มที่สองได้รับยา Misoprostal โดยการอมใต้ลิ้น 30 นาทีให้ละลายแล้วกลืน โดยวิธีการให้ยาจะถูกบันทึกใส่ของปิดผนึกไว้ พยาบาลซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการการใส่สารกัมมันตรังสีและบันทึกผลจะเปิดซองและเตรียมยาให้ผู้ป่วยก่อนใส่สารกัมมันตรังสี ซึ่งแพทย์และพยาบาลผู้ช่วยในการใส่สารกัมมันตรังสี ผู้ประเมินอาการระหว่างใส่สารกัมมันตรังสีจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาแบบใดมาก่อนใส่สารกัมมันตรังสี โดยการฉายรังสีต้องได้รับการฉายรังสีภายนอกเริ่มจากการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานในปริมาณรังสี 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง 5 ครั้งต่อสัปดาห์จนถึง 45-46 เกรย์ เมื่อการฉายรังสีภายนอกสิ้นสุดลงจึงเริ่มการใส่สารกัมมันตรังสีหรือการให้รังสีระยะใกล้โดยใช้อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีชนิด Fletcher CT/MRI Applicator Set (Nucletron, Elekta company) โดยกำหนด ให้ได้ปริมาณรังสี 7 เกรย์เป็นจำนวน 4 ครั้งสัปดาห์ละ 1- 2 ครั้งแต่ละครั้งห่างกันมากกว่า 48 ชั่วโมง และคำนวณปริมาณรังสีจากการฉายรังสีภายนอกกับการใส่สารกัมมันตรังสีที่ให้ผลทางชีววิทยาเท่ากับ 2 เกรย์ต่อครั้งหรือ Equivalent dose 2 Gray per fraction (EQD2) โดยกำหนดมะเร็งปากมดลูกคือ 10 เกรย์ โดยให้ปริมาณรังสีที่ปริมาตร High risk Clinical target volume (HR-CTV) (ปริมาตรของเป้าหมายที่รังสีแพทย์กำหนด) ได้รับมากกว่าหรือเท่ากับ 85-90 เกรย์^[21]

วัตถุประสงค์งานวิจัยคือต้องการเปรียบเทียบผลการใช้ยาทั้งสองแบบจากการใส่ครั้งแรก โดยการประเมินผลการขยายปากมดลูกโดยใช้ Hegar dilator (TSI MED, Germany) เป็นขนาดมิลลิเมตร ได้จากการขยายปากมดลูกขนาดใหญ่สุด (largest Hegar's dilator) ที่สามารถผ่านบริเวณ internal os โดยไม่มีความต้านทาน (resistance) ทำการเปรียบเทียบการวางแผนรังสีรักษา ระยะใกล้ด้วยเครื่องวางแผนรังสีรักษา (Oncentra Master Plan เวอร์ชัน 4.3) โดยใช้ข้อมูลภาพรังสีตัดขวางของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีการใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีและมีการกำหนดตำแหน่ง HR-CTV และอวัยวะปกติข้างเคียงได้แก่ กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ ส่วนซิกมอยด์และลำไส้ กำหนดปริมาณรังสีที่ D90 (ปริมาณรังสีน้อยที่สุดที่ปริมาตรรอยโรค ร้อยละ 90 ได้รับ) ของ HR-CTV ได้รับเท่ากับ 7 เกรย์ ตัวแปรเชิงรังสีคณิตที่ใช้ในการเปรียบเทียบ คือ D90, D100 (ปริมาณรังสีน้อยที่สุดที่ปริมาตรรอยโรค ร้อยละ 100 ได้รับ), และ V100 (ปริมาตรที่ได้รับรังสีร้อยละ 100 ของปริมาณรังสีที่กำหนด) สำหรับ HR-CTV และ D2cc (ปริมาณรังสีสูงสุดที่ปริมาตร 2 cc ของอวัยวะนั้นได้รับ) สำหรับอวัยวะปกติข้างเคียงและที่อวัยวะปกติข้างเคียงจะต้องไม่เกินปริมาณรังสีที่กำหนดไว้ โดยเปรียบเทียบ Dose volume histogram (DVH) (กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและปริมาตรอวัยวะที่สนใจ) ของ HR-CTV และอวัยวะปกติข้างเคียง ปริมาตร D2cc ของกระเพาะปัสสาวะ จะต้องได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน 90 เกรย์และที่ปริมาตร 2 cc ของลำไส้ ส่วนซิกมอยด์ และลำไส้ จะต้องได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน 75 เกรย์ เป็นต้น

สำหรับภาวะแทรกซ้อนได้แก่ อาการปวดโดยใช้ visual analogue scale (0 = ไม่มีอาการปวด, 1-5 ปวดเล็กน้อย, and 6-10 = ปวดรุนแรง) ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อาการหนาวสั่น (ระดับอาการหนาวสั่นระดับ 0 หมายถึงไม่มีอาการ ระดับ 1 หมายถึง การสั่นของกล้ามเนื้อบริเวณหน้าหรือ

คอ ระดับ 2 หมายถึง สามารถมองเห็นการสั่นกระตุกของกล้ามเนื้อมากกว่า 1 กลุ่ม ระดับ 3 หมายถึง มีอาการสั่นกระตุกของกล้ามเนื้อตลอดทั้งตัว) เป็นต้น

คำนวณขนาดตัวอย่างการได้อย่างน้อย 36 ราย ต่อกลุ่มโดยใช้การคำนวณในกลุ่มจากการศึกษาคำนวณ อัตราความแตกต่างของขนาดปากมดลูกเฉลี่ย^[16,19] และคิดรวมอัตราการถอนตัวจากโครงการร้อยละ 20 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 45 รายต่อกลุ่มตามลำดับได้จากการศึกษาที่ผ่านมา ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (type I error) ร้อยละ 5 เก็บและรวบรวมข้อมูลโดยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณระหว่างทั้ง 2 กลุ่มด้วยการทดสอบ chi-square, independent samples t-test และ Mann Whitney U test เปรียบเทียบผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนทั้ง 2 กลุ่มด้วยการทดสอบ chi-square หรือ Fisher's exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่หน่วยรังสีรักษาโรงพยาบาล พุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2562 ถึง ตุลาคม 2564 จำนวน 91 ราย 45 รายกลุ่มที่ 1 จำนวน 46 ในกลุ่มที่ 2 โดยในกลุ่มที่ 1 มีอายุเฉลี่ย 54.29 ปี และในกลุ่มที่ 2 มีอายุเฉลี่ย 51.46 ปี ($p=0.932$) และส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ IIIc1 ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 46.7 และในกลุ่มที่ 2 ร้อยละ 34.8 ($p=0.541$) ในกลุ่มที่ 1 ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.87 กิโลกรัมต่อตารางเมตรและในกลุ่มที่ 2 มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ($p=0.625$) โดยขนาดของก้อนมะเร็งก่อนใส่สารกัมมันตรังสีเฉลี่ย 4.83 เซนติเมตรในกลุ่มที่ 1 และ 5.01 เซนติเมตรในกลุ่มที่ 2 ($p=0.520$) ระยะเวลารวมการรักษาเฉลี่ย 53.13 วันในกลุ่มที่ 1 และ 52.07 วันในกลุ่มที่ 2 ($P=0.354$) (ตารางที่ 1) Need For Cervical Dilate ในกลุ่มที่ 1 จำนวน 1 รายและ 1 รายในกลุ่มที่ 2 ($P=0.495$) ค่ามัธยฐานขนาดปากมดลูก 6 มิลลิเมตร

ในกลุ่มที่ 1 และ 7 มิลลิเมตรในกลุ่มที่ 2 (P=0.049) มีค่ามัธยฐานของอาการปวดระดับ 4 ทั้ง 2 กลุ่ม(P=0.452) มีอาการUterine Cramping ร้อยละ 17.8 ในกลุ่มที่ 1 และร้อยละ 36.9 ในกลุ่มที่ 2 (p=0.040) มีอาการหนาวสั่นร้อยละ 2.2 ในกลุ่มที่ 1 และร้อยละ 17.4 ในกลุ่มที่ 2 (0.030) ไม่มีความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ และ

ไม่พบ cervical tear และ uterine perforate (ตารางที่ 2) แผนรังสีรักษาในระยะใกล้มีค่าเฉลี่ย D90 D100 และ V100 ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ 1 และ 2 ส่วนแผนรังสีรักษา ระยะใกล้มีค่าเฉลี่ย D2cc ที่กระเพาะปัสสาวะ ถ้าได้ส่วนปลาย ถ้าได้ส่วนซิกมอยด์และถ้าได้ไม่มีความแตกต่างกัน ทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลผู้ป่วย

ข้อมูลส่วนบุคคล	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	P-value
	Oral (n=45) จำนวน (ร้อยละ)	Sublingual (n=46) จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี) ค่าเฉลี่ย (พิสัย)	54.29 ±11.07	51.46 ±11.49	0.932 ^a
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร) (ค่าเฉลี่ย ± SD)	23.87±3.94	23.25±4.04	0.625 ^a
ระยะโรค			0.541 ^b
IB2	2(4.4)	3(6.5)	
IIB	13(28.9)	14(30.4)	
IIIC1	21(46.7)	16(34.8)	
IIIC2	9(20.0)	11(23.9)	
IIIB	0(0)	2(4.3)	
ขนาดก้อนก่อนการรักษา(เซนติเมตร) (ค่าเฉลี่ย ± SD)	4.83±1.08	5.01±1.53	0.520 ^a
ระยะเวลารวมการรักษา(วัน) (ค่าเฉลี่ย ± SD)	53.13±5.44	52.07±5.46	0.354 ^a

^aIndependent t-test, ^bChi-square test for trend, SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ตารางที่ 2 ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน

ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มที่ 1 Oral (n=45) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ 2 Sublingual (n=46) จำนวน(ร้อยละ)	P-value
Need For Cervical Dilate	1(2.2)	1(2.1)	0.495 ^a
ขนาดปากมดลูก(มิลลิเมตร) (ค่ามัธยฐาน)	6(5.00,6.00)	7(6.00,7.00)	0.049 ^b
ระดับอาการปวด(ค่ามัธยฐาน)	4(2.50,4.50)	4(2.00,5.25)	0.452 ^b
ปานกลาง (1-5)	38(84.4)	36(78.3)	0.635 ^c
รุนแรง (6-10)	7(15.6)	10(21.7)	
Uterine cramping	8(17.8)	17(36.9)	0.040 ^c
อาการคลื่นไส้	3(6.7)	2(4.3)	0.677 ^a
อาเจียน	2(4.4)	4(8.7)	0.677 ^a
ท้องเสีย	2(4.4)	1(2.2)	0.617 ^a
อาการหนาวสั่น	1(2.2)	8(17.4)	0.030 ^a
ไข้	1(2.2)	0(0)	0.495 ^a
Cervical Tear	0(0)	0(0)	NA
Uterine Perforate	0(0)	0(0)	NA

^aFisher's exact test, ^bMann Whitney U test, ^cChi-square test, NA-not available

ตารางที่ 3 แสดงแผนการรักษาและค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตของแผนรังสีรักษาระยะใกล้

การกระจายรังสี	กลุ่มที่ 1 Oral (n=45) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	กลุ่มที่ 2 Sublingual (n=46) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน	P-value
HR-CTV			
D90(cGy)	700.46±0.30	700.49±0.28	0.570 ^a
D100(cGy)	460.63±30.34	463.48±33.48	0.720 ^a
V100(cGy)	90.02±0.05	90.01±0.07	0.212 ^a
กระเพาะปัสสาวะ(D2cc) (cGy)	586.13±129.94	581.36±124.90	0.859 ^a
ลำไส้ส่วนปลาย(D2cc) (cGy)	389.93±41.93	384.98±27.91	0.508 ^a
ลำไส้ส่วนซิกมอยด์(D2cc) (cGy)	383.05±40.29	388.50±34.76	0.491 ^a
ลำไส้(D2cc) (cGy)	377.63±16.03	371.75±18.90	0.113 ^a

^aIndependent t-test, เซนติเกรย์ (cGy)



ภาพที่ 1 แสดงขนาด Intrauterine tube อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีชนิด Fletcher CT/MR สำหรับใส่แร่แบบ 3 มิติ (รูปซ้าย) ชนิด Fletcher Williamson แบบ 2 มิติ (รูปขวา)

บทวิจารณ์

การใส่สารกัมมันตรังสีในการรักษามะเร็งปากมดลูก เป็นหัตถการที่ทำให้เกิดอาการเจ็บปวดเนื่องจากต้องมีการขยายปากมดลูกเพื่อใส่ Intra-uterine tube อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาในการใช้ยา ร่วมกับการทำหัตถการทางรังสีรักษาอยู่น้อยมาก โดยเฉพาะการขยายปากมดลูกก่อนทำหัตถการ การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบการใช้ยา Misoprostal โดยการกินและการอมใต้ลิ้นก่อนการใส่สารกัมมันตรังสี ในการรักษามะเร็งปากมดลูก เพื่อดูผลการขยายปากมดลูก และศึกษาปริมาณรังสีต่ออวัยวะใกล้เคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากรังสีระยะใกล้ การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบการใช้ยา Misoprostal โดยการกินและการอมใต้ลิ้นก่อน

ใส่แร่เพื่อรักษามะเร็งปากมดลูกเพื่อดูผลการขยายปากมดลูก พบว่ามีความแตกต่างของขนาดปากมดลูก โดยในกลุ่มที่ใช้การอมใต้ลิ้นก่อน 30 นาทีมีค่ามัธยฐานของขนาดปากมดลูก 7 มิลลิเมตรและมีขนาด 6 มิลลิเมตรจากการกินก่อนใส่แร่ 3 ชั่วโมงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.049$)

ในการศึกษาอื่น ๆ ในการใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับการทำหัตถการทางรังสีรักษา มีเพียงการศึกษาโดยการใช้ยา Misoprostal ก่อนการใส่สารกัมมันตรังสีเพื่อรักษามะเร็งปากมดลูกโดยเริ่มมีการใช้ยา Misoprostol 400 ไมโครกรัมโดยการกินก่อนการใส่แร่ 3 ชั่วโมงพบว่าสามารถทำหัตถการได้ง่ายขึ้นและผู้ป่วยมีอาการปวดที่น้อยลงโดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงโดยเมื่อ

เปรียบเทียบกับ placebo^[19] แต่การศึกษาดังกล่าวเป็นการใส่สารกัมมันตรังสีแบบ 2 มิติซึ่งยังไม่ได้ศึกษาถึงผลต่อปริมาณรังสีที่เกิดขึ้นกับอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญและเป็นการวัดจากการขยายเริ่มแรก (initial Hegar dilator) จากการใส่แร่แบบ 2 มิติซึ่งมีขนาดเล็ก^[19] ซึ่งจากการศึกษานี้ใช้ CT/MR Fletcher Applicator Set (Fletcher CT/MRI Applicator Set (Nucletron, Elekta company) ซึ่งมีความใหญ่สำหรับการใส่แร่แบบ 3 มิติ (ภาพที่ 1) ทำให้ต้องมีการขยายปากมดลูกเพื่อใส่อุปกรณ์ดังกล่าวมากกว่าการใส่แร่แบบ 2 มิติ

เนื่องจาก มีการศึกษาในการใช้ยาร่วมกับการทำหัตถการทางรังสีรักษาอยู่น้อยมาก จึงต้องอาศัยการศึกษาเทียบเคียงกับหัตถการทางนรีเวชที่มีการใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับการทำหัตถการเช่น hysteroscopy ซึ่งมีการศึกษาอยู่จำนวนมากทั้งที่เป็น prospective randomized clinical trials^[22] โดยการศึกษาอื่นมีการให้ยา Misoprostal 400 ไมโครกรัมอมไต้ลิ้น 20 นาทีแล้วกลืนก่อนทำการดูดมดลูก โดยสามารถขยายขนาดปากมดลูก 7 มิลลิเมตรใกล้เคียง^[23] แต่จากการศึกษานี้ใช้ การอมไต้ลิ้น 30 นาที และสอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) การใช้แบบอมไต้ลิ้น มีอัตราและปริมาณการดูดซึมยา (Bioavailability) ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดเมื่อเทียบกับการกินหรือการเหน็บทางช่องคลอดในช่วง 30-60 นาที^[17] การศึกษาอื่น ๆ ที่มีการใช้ปริมาณยา 200 ไมโครกรัมอมไต้ลิ้นก่อนทำหัตถการ diagnostic hysteroscopy 2 ชั่วโมงไม่มีความแตกต่างกับ Placebo ในการขยายปากมดลูก แต่เป็นการเปรียบเทียบในเรื่องของการทำหัตถการเพื่อขยายปากมดลูกก่อนส่องกล้อง (needed for cervical dilatation)^[24] ในการศึกษาการใช้ Misoprostal ในการทำหัตถการดูดเนื้อเยื่อโพรงมดลูกด้วยเครื่องมือสุญญากาศ manual vacuum aspiration (MVA) โดยใช้การอมไต้ลิ้น 400 ไมโครกรัม 2 ชั่วโมงก่อนการทำหัตถการ พบว่ามีการขยายปากมดลูกได้ถึง 8 มิลลิเมตร (median) และมีค่าเฉลี่ย(mean) อยู่ที่ 7.4 ± 2 มิลลิเมตร

ซึ่งในการศึกษานี้ ก็เป็นการวัดการขยายปากมดลูกจากขนาดใหญ่สุด (largest Hegar's dilator) ที่สามารถผ่านบริเวณ internal os โดยไม่มีความต้านทาน (resistance) เช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ มีการขยายปากมดลูกจนสามารถขยายได้มากที่สุด(The largest Hegar's dilator) ที่สามารถผ่านตรงส่วนของ internal os โดยไม่มีความแข็งแรงต้านทาน เพื่อวัดขนาดของปากมดลูกดังกล่าว^[25] ในการศึกษาการใช้ Misoprostal 400 ไมโครกรัม โดยการอมไต้ลิ้นและการกิน 3 ชั่วโมงก่อนเพื่อ ขยายปากมดลูกในการทำ suction evacuation (SE) พบว่าค่า median ขนาดปากมดลูกคือ 10 มิลลิเมตรและ 8.6 มิลลิเมตรแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[26] ในการศึกษาการใช้ Misoprostal 400 ไมโครกรัมอมไต้ลิ้น 1 ชม.ก่อนทำ vacuum aspiration ในการทำ surgical abortion พบว่า baseline dilatation ขนาดปากมดลูกคือ 7.9 มิลลิเมตร โดยวัดความต้านทานร่วมด้วยโดยใช้ความต้านทานที่น้อยกว่า 8 Newton จาก tapered Pratt-dilatator^[27] แต่ในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้วัดความต้านทานจากการใช้เครื่องมือ ในการเตรียมปากมดลูกด้วยการให้ยา Misoprostal อมไต้ลิ้นก่อนการทำหัตถการดูดเนื้อเยื่อโพรงมดลูกด้วยเครื่องมือสุญญากาศชนิดมือถือในสตรีที่มีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกมีขนาดปากมดลูกเฉลี่ย 6.9 มิลลิเมตร โดยการใช้การอมยา Misoprostal 200 ไมโครกรัม 2 ชั่วโมงก่อนทำหัตถการ^[28]

ในการใส่สารกัมมันตรังสีที่จะต้องมีการขยายปากมดลูกเพื่อใส่ Intra-uterine tube ซึ่งปากมดลูกและมดลูกเป็นอวัยวะที่ไวต่อการตอบสนองทั้งความร้อนและการสัมผัสแม้เพียงเล็กน้อย (Fine Touch) โดยเฉพาะการขยายปากมดลูกและมดลูกเป็นสาเหตุของอาการปวด การขยายปากมดลูกกระตุ้นให้เกิดอาการปวดได้ในขณะทำหัตถการโดยเฉพาะช่วงแรกของการใส่ของอุปกรณ์^[22] โดยในขณะที่ Intra-uterine tube อยู่ในตำแหน่งของ Body of Uterus จะกระตุ้น sympathetic autonomic ส่วน thoracic และ lumbar spinal cord ทำให้เกิด

poorly localized central pain และ lower abdominal pain ในขณะที่การขยายของ cervix และตรงส่วนบนของ vagina จะกระตุ้น parasympathetic autonomic บริเวณ sacral nerves สาเหตุของ Lower Back Pain^[29] ในเรื่องอาการปวดพบว่ามีการปวดระดับปานกลางจากการกินยา ร้อยละ 84.4 และปวดระดับรุนแรงร้อยละ 15.6 ส่วนการอมยามีอาการปวดระดับปานกลางอยู่ร้อยละ 78.3 และมีอาการปวดรุนแรงอยู่ร้อยละ 21.7 จากการอมยาใต้ลิ้น ส่วนการศึกษาอื่น ๆ มีอาการปวดปานกลางอยู่ร้อยละ 55 และปวดรุนแรงอยู่ร้อยละ 20 จากการกินยา 3 ชั่วโมงก่อนใส่แร่แบบ 2 มิติ^[19] มีรายงานการใช้ยาแบบอมใต้ลิ้น 400 ไมโครกรัม 2 ชั่วโมงก่อนการทำหัตถการและจนกระทั่งสิ้นสุดการทำหัตถการดูดเนื้อเยื่อโพรงมดลูกด้วยเครื่องมือสุญญากาศ (manual vacuum aspiration) โดยส่วนใหญ่มีอาการปวดอยู่ระดับเล็กน้อย อยู่ร้อยละ 59 และปานกลางอยู่ร้อยละ 27^[25] และมีรายงานการพบอาการปวดระดับเล็กน้อย อยู่ร้อยละ 90 ในช่วงการทำหัตถการจากการใช้ยา Misoprostal 400 ไมโครกรัมแบบ sublingual 3 ชั่วโมงก่อนการทำ suction evacuation^[26] ในการใช้ยาอมใต้ลิ้น 200 ไมโครกรัมมีระดับอาการปวดเฉลี่ยอยู่ที่ระดับ 5 จากการการทำหัตถการดูดเนื้อเยื่อโพรงมดลูกด้วยเครื่องมือสุญญากาศ^[28]

ส่วนอาการปวดท้อง (uterine cramping) ในการศึกษานี้มีความแตกต่างกันโดยในกลุ่มของการอมยาใต้ลิ้น พบได้ร้อยละ 36.9 และร้อยละ 17.8 จากการกินยาก่อนใส่แร่ ส่วนการศึกษาอื่น ๆ พบอาการปวดท้องได้เช่นกัน จากการศึกษาคาร์ใช้ Misoprostal 400 ไมโครกรัมแบบอมใต้ลิ้น 1 ชม. ก่อนทำ vacuum aspiration ในการทำ surgical abortion พบอาการปวดท้อง ร้อยละ 67 ภายหลังการใช้ยา^[27] และพบอาการปวดท้อง ร้อยละ 32 ในกลุ่มใช้ยาอมใต้ลิ้น 200 ไมโครกรัมแตกต่างจากกลุ่มไม่ใช้ยาแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[28] มีรายงานอาการปวดท้องอยู่ร้อยละ 7.3 ก่อนการทำหัตถการจาก

กลุ่มที่อมยาใต้ลิ้น 400 ไมโครกรัม 2 ชั่วโมงก่อนการทำหัตถการและจนกระทั่งสิ้นสุดการทำหัตถการดูดเนื้อเยื่อโพรงมดลูกด้วยเครื่องมือสุญญากาศ (manual vacuum aspiration)^[25] การศึกษานี้ไม่พบ cervical tear หรือ uterine perforation และ cervical suture ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ซึ่งพบ cervical tear 1 ราย และไม่พบ uterine perforation และ cervical suture จากการใช้ปริมาณยา 200 ไมโครกรัมอมใต้ลิ้นก่อนการทำหัตถการ diagnostic hysteroscopy ที่ 2 ชั่วโมง^[24] เช่นเดียวกับการใช้ยานี้ในการอมใต้ลิ้นก่อนการทำหัตถการดูดเนื้อเยื่อโพรงมดลูกด้วยเครื่องมือสุญญากาศ คือไม่พบ cervical tear หรือ uterine perforation^[28] รายงานของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในการศึกษานี้ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียนและท้องเสีย ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม และใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น โดยการศึกษาอื่น ๆ พบอาการ คลื่นไส้ 3 ราย (ร้อยละ 7), อาเจียน 1 ราย (ร้อยละ 2) จากการใช้ยาอมใต้ลิ้น 400 ไมโครกรัม 2 ชั่วโมง^[25] และพบอาการ คลื่นไส้ 1 ถึง 2 รายจากการกินและอมยาใต้ลิ้น^[26] และมีรายงานอาการคลื่นไส้และอาเจียน 11 ราย (ร้อยละ 24) จากการใช้ Misoprostal 400 ไมโครกรัมแบบอมยาใต้ลิ้น 1 ชม.^[27] และพบอาการคลื่นไส้ 2 รายและอาการท้องเสีย 1 รายจากการใช้ยาอมใต้ลิ้นก่อนทำหัตถการต่าง ๆ^[28] การศึกษานี้พบว่าอาการหนาวสั่นในการใช้ยาอมใต้ลิ้น 8 ราย ร้อยละ 17.4 แตกต่างจากการใช้ยากิน โดยพบ 1 ราย ซึ่งอาการหนาวสั่นพบได้จากศึกษาอื่นจากการใช้ยาอมใต้ลิ้น โดยพบ 11 ราย (ร้อยละ 27) การใช้ยาอมใต้ลิ้น 400 ไมโครกรัม 2 ชั่วโมงก่อนการทำหัตถการ^[25] และพบอาการหนาวสั่น 6 ราย (ร้อยละ 13) จากการศึกษาคาร์ใช้ Misoprostal 400 ไมโครกรัมแบบอมใต้ลิ้น 1 ชม. ก่อนทำ vacuum aspiration ในการทำ surgical abortion และลดลงเป็น 2 ราย ร้อยละ 4 เมื่ออมยาใต้ลิ้น 3 ชม. ก่อนทำหัตถการ^[27] อาการหนาวสั่น (shivering) สามารถพบได้ราวร้อยละ 40-50 ภายหลังจากการให้ยาระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน^[30] เนื่องจากอาการ

หนาวสันระดับรุนแรงอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายเนื่องจากความต้องการใช้ออกซิเจนของเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น ซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน (hypoxemia)^[30] และเกิดกรดแล็กติกมากขึ้นจนทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis) เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา^[31] แต่ในผลของการศึกษานี้ พบอาการหนาวสันระดับ 1 และหายได้เองโดยไม่ได้รับยาการรักษา ซึ่งหากมีอาการรุนแรงอาจต้องได้รับยาเช่น เช่น Pethidine, Clonidine, Doxapram, Ketanserin, Tramadol, Nefopam เป็นต้น^[31]

การใส่สารกัมมันตรังสี ที่ต้องมีการขยายปากมดลูกเพื่อใส่ Intrauterine tube โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษานี้เป็นการใส่แร่แบบ 3 มิติ โดยใช้อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสี (Applicator Fletcher CT/MR (Elekta, Veenendaal, The Netherlands) ซึ่ง Intrauterine tube มีขนาดใหญ่ 4 มิลลิเมตรซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาเป็นเครื่องมือใส่แร่แบบ 2 มิติ (ภาพที่ 1) จึงจำเป็นต้องมีการขยายปากมดลูก และจากการศึกษาที่ผ่านมา มีการใช้ยาระงับปวดทำให้สามารถมองเห็นรอยโรคและการกลายพันธุ์ได้ขึ้นเช่นการให้ยาระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย (General anaesthesia)(GA) ทำให้ผู้ป่วยเกิดการคลายกล้ามเนื้อ แต่ในขณะที่เดียวกันการให้ยาระงับความรู้สึกทั่วร่างกายมักมีภาวะแทรกซ้อนที่มากขึ้น ซึ่งการให้ยาแบบเฉพาะที่ก่อนการใส่สารกัมมันตรังสีมีข้อดีในเรื่องของการลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นรวมถึงสามารถดูแลระบบ cardiorespiratory การดูแลระบบหายใจได้สะดวกมากขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยรู้สึกตัวตลอดเวลา^[10] ในการให้ยาระงับความรู้สึกทั่วร่างกายเพื่อศึกษาถึงผลของปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงพบว่า การให้ GA สามารถลดปริมาณรังสีบริเวณลำไส้ส่วนปลาย เนื่องจากสามารถทำให้เกิดการคลายกล้ามเนื้อทำให้สามารถทำการ vaginal packing ได้ดีขึ้น^[32] มีการขยายปากมดลูกแบบ Osmotic dilators โดยใช้ (laminarias) เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด traumatic dilation จาก Hegar's dilator ในการขยายปากมดลูก วิธีนี้มักจะก่อให้เกิดความเจ็บปวด

และการบาดเจ็บต่อปากมดลูก รวมถึงอาจก่อให้เกิดการทะลุของปากมดลูกมากกว่าวิธีอื่นๆ ซึ่งมีการศึกษาของการขยายปากมดลูกด้วยวิธีเพื่อหลีกเลี่ยง general anesthesia หรือ regional anesthesia โดยการใช้นิวมาเรียส ซึ่งมีใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการดมยาเพื่อการยุติการตั้งครรภ์ และมีการใช้ในการขยายปากมดลูกในผู้ป่วยระยะ 1 และระยะ 2 ของโรค endometrial cancer และระยะ IB cervical cancer ก่อนทำหัตถการ 10-12 ชั่วโมงด้วย Fletcher-Suit-Delclos tandem สามารถขยายปากมดลูกได้ขนาด 5 มิลลิเมตร และไม่จำเป็นต้องทำ mechanical dilation จาก 12 ใน 13 รายอย่างไรก็ตามมี 1 รายที่ต้องทำ mechanical dilation โดยใช้การให้ยาคลายกล้ามเนื้อทางเส้นเลือด (Sedation with intravenous midazolam)^[33] จากการศึกษาพบว่า การอมยา Misoprostal ได้ลิ้นเป็นวิธีที่ง่ายสะดวกในการเตรียมผู้ป่วย ไม่เสี่ยงต่อการดมยาสลบ และใช้เวลาน้อยหากใช้การให้ออมได้ลิ้นครึ่งชั่วโมงโดยพบว่าส่วนใหญ่ไม่ต้องมีการทำ mechanical dilation ในกลุ่มที่ใช้การอมได้ลิ้นและมีเพียง 1 รายที่ต้องปรึกษานรีเวชในการทำ mechanical dilation ในห้องผ่าตัด กลไกการออกฤทธิ์ของ ยากลุ่ม prostaglandins โดยเพิ่มความเข้มข้น ของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อมดลูกจึงเพิ่มการทำงานและกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกและยังออกฤทธิ์ทางอ้อมคือ prostaglandins เพิ่มระดับของ oxytocin ในร่างกายด้วย^[34] จาก pharmacokinetic ในการใช้นี้ 400 ไมโครกรัม พบว่าการให้ยาแบบอมได้ลิ้นมี serum peak concentration (Cmax) สูงสุดที่ 574.8 ± 250.7 pg/ml ในขณะที่การกินคือ 287.6 ± 144.3 pg/ml แต่มี time to peak concentration (Tmax) ใกล้เคียงกับการกิน 26-27 นาที และจะทำให้เกิด cervical priming effect ดีที่สุด^[17,35] การศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่ทำการศึกษาเพื่อประเมินการขยายปากมดลูกด้วยวิธีต่างๆ แต่ยังไม่ได้ศึกษาถึงผลต่ออวัยวะสำคัญเนื่องจากในอดีตเป็นการใส่สารกัมมันตรังสีแบบ 2 มิติ และยังไม่ได้นำมาพิจารณาในเรื่องของการ

ให้ยาก่อนก่อนใส่แร่ (Pre-Medication) ว่ามีผลต่ออวัยวะสำคัญหรือไม่ มีเพียงการศึกษาการให้ยาระงับความรู้สึก (Anesthesia techniques) โดยเปรียบเทียบการให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย General anesthesia (GA) กับการให้ยาสงบประสาทเพื่อทำหัตถการนอกห้องผ่าตัด (Procedural sedation) โดยการ ฉีดยาทางเส้นเลือดดำ pentazocine (30 มิลลิกรัม) และ promethazine (25 มิลลิกรัม) เพื่อลดความวิตกกังวลระหว่างทำหัตถการ ศึกษาถึงผลของปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงพบว่า การให้ GA (general anesthesia) มีปริมาณรังสีบริเวณลำไส้ส่วนปลายน้อยกว่าการให้ยาสงบประสาทเพื่อทำหัตถการนอกห้องผ่าตัด (Procedural sedation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่พบความแตกต่างของปริมาณรังสีในลำไส้ซิกมอยด์และกระเพาะปัสสาวะ แต่ในการศึกษานี้ใช้การเปรียบเทียบปริมาณรังสีรวมสุดท้ายจากรังสีระยะใกล้และปริมาณรังสีจากการฉายรังสีระยะไกล^[32] ส่วนในการศึกษานี้พบว่า มี

ปริมาณรังสีที่ลำไส้ กระเพาะปัสสาวะ ไม่แตกต่างกัน แต่เป็นการเปรียบเทียบเฉพาะปริมาณรังสีจากการใส่สารกัมมันตรังสีในครั้งแรกและผลต่ออวัยวะสำคัญ เนื่องจากเป็นการศึกษาหลักศึกษาถึงผลต่อการขยายปากมดลูกในครั้งแรกซึ่งค่อนข้างลำบากในการใส่สารกัมมันตรังสีที่มีการใส่อุปกรณ์ใส่สารกัมมันตรังสีบางชนิดที่มีขนาดใหญ่โดยเฉพาะในคนไทย จึงต้องมีการศึกษาต่อไปถึงผลต่ออวัยวะสำคัญต่อไป

ข้อสรุป

การใช้ยาไมโซพรอสทอลโดยการอมใต้ลิ้นมีประสิทธิภาพในการขยายปากมดลูกแต่มีอาการปวดท้องจากมดลูกหดตัวและอาการหนาวสั่นมากกว่าการกินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการใส่สารกัมมันตรังสี ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในครั้งแรก ซึ่งควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในเรื่องของควบคุมปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
2. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
3. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic Irradiation with Concurrent Chemotherapy versus Pelvic and Para-aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
4. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for Ib- IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
5. Ntekim A, Adenipekun A, Akinlade B, Campbell O. High Dose Rate Brachy-

therapy in the Treatment of cervical cancer: preliminary experience with cobalt 60 Radionuclide source: A Prospective Study. *Clin Med Insights Oncol* 2010;4:89–94.

6. Au-Yeung G, Mileskin L, Bernshaw DM, Kondalsamy-Chennakesavan S, Rischin D, Narayan K. Radiation with cisplatin or carboplatin for locally advanced cervix cancer: The experience of a tertiary cancer centre. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:97-104.
7. Eifel PJ, Khalid N, Erickson B, Crozier C, Owen J, Wilson JF. Patterns of radiotherapy practice for patients treated for intact cervical cancer in 2005-2007: a Quality Research in Radiation Oncology (QRRO) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:119-20.
8. Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 2012;11:33-46.
9. Benrath J, Kozek-Langenecker S, Hüpfel M, Lierz P, Gustorff B. Anaesthesia for brachytherapy-5 1/2 yrs of experience in 1622 procedures. *Br J Anaesth* 2006;96: 195-200.
10. Lim KH, Lu JJ, Wynne CJ, Back MF, Mukherjee R, Razvi K, et al. A study of complications arising from different methods of anesthesia used in high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:449-51.
11. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-76.
12. Fathalla MF, Cook RJ. Women, abortion and the new technical and policy guidance from WHO. *Bull World Health Organ* 2012;90:712.
13. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod* 1997;12:2373-5.
14. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S168-71.
15. Zhu X, Hua Y, Zhang W, Hu X, Yang A. The use of misoprostol for cervical priming prior to hysteroscopy: a systematic review and analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:2789–801.
16. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008;89:966-73.

17. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332-6.
18. Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1207-10.
19. Cepni K, Gul S, Cepni I, Güralp O, Sal V, Mayadagli A. Randomized Trial of Oral Misoprostol Treatment for Cervical Ripening Before Tandem Application in Cervix Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:778-81.
20. Onal C, Arslan G, Topkan E, Pehlivan B, Yavuz M, Oymak E, et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: Target volume coverage and organs at risk doses. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28 : 1-10.
21. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from the 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, and radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78: 67-77.
22. Pellizzon ACA. Pain relief procedures before high-dose-rate brachytherapy for non-surgical treatment of cervix cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10:567–9.
23. Chamnan S, Intharaburan S. Comparison of sublingual and vaginal misoprostol for cervical ripening before curettage: A randomized controlled trial. *Thai J Obstet Gynaecol* 2016 ;24:43-9.
24. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93: 2400-4.
25. Shetty J, Chawla R, Pandey D, Kamath A, Guddattu V. Sublingual misoprostol: a better choice for cervical priming before manual vacuum aspiration. *Indian J Med Sci* 2010;64:356-62.
26. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sublingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming in first trimester abortions. *Hum Reprod* 2004;19:77-80.
27. Sääv I, Kopp Kallner H, Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Sublingual versus vaginal misoprostol for cervical dilatation 1 or 3 h prior to surgical abortion: a double-blinded RCT. *Hum Reprod* 2015; 30:1314–22.

28. Maneesorn W , Chanthasenanont A Mail, Bhamarapratana K , Suwannarurk K. Misoprostol for cervical ripening prior to manual vacuum aspiration (MVA) in abnormal uterine bleeding: double blinded randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2013;96 :1525-30.
29. Smith MD, Todd JG, Symonds RP. Analgesia for pelvic brachytherapy. *Br J Anaesth* 2002;88:270–6.
30. De Whitte J, Sessler DI. Perioperative shivering: Physiology and Pharmacology. *Anesthesiology* 2002;96:467-84.
31. Mohta M, Kumari N, Tyagi A, Sethi AK, Agarwal D, Singh M. Tramadol for prevention of postanaesthetic shivering: a randomised double-blind comparison with pethidine. *Anaesthesia* 2009;64: 141-6.
32. Kumar D, Srinivasa GY, Gupta A, Rai B, Oinam AS, Bansal P, et al. Comparative study to evaluate dosimetric differences in patients of locally advanced carcinoma cervix undergoing intracavitary brachytherapy under two different anaesthesia techniques: an audit from a tertiary cancer centre in India. *J Egypt Natl Canc Inst* 2019;31:1-6.
33. Mayr NA, Sorosky JI, Zhen W, Weidner GJ, Hussey DH, Anderson B, et al. The use of laminarias for osmotic dilation of the cervix in gynecological brachytherapy applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1049–53.
34. Vallera C, Choi L O, Cha CM, Hong RW. Uterotonic Medications: Oxytocin, Methylergonovine, Carboprost, Misoprostol. *Anesthesiol Clin* 2017;35:207-19.
35. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Hum Reprod Update* 2006;13:37–52.