

ปัจจัยทางคลินิกและการรักษาที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก
ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

Identifying clinical and treatment factors on survival outcomes of
cervical cancer: Sawanpracharak Hospital

ณัชชา เสนาวิน, กิรติ ไตรศิริสถิต

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

Natcha Senawin, Kyrhatii Trikhirhisthit

Division of radiation oncology, Department of radiology, Sawanpracharak Hospital

ผู้พิมพ์ประสานงาน

ณัชชา เสนาวิน

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

999 ตำบลนครสวรรค์ออก อำเภอเมือง จังหวัดนครสวรรค์ 60000

อีเมล : natchas889@gmail.com

Corresponding author

Natcha Senawin

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Sawanpracharak Hospital

999 Nakhon Sawan Ok, Mueang Nakhon Sawan District, Nakhon Sawan 60000

E-mail: natchas889@gmail.com

Submitted: Jan 3, 2024

Revised: May 19, 2024

Accepted: May 20, 2024

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากอันดับ 4 ของสตรีทั่วโลกและประเทศไทย โดยพบผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยเพิ่มขึ้น การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดและการใส่แร่เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่มีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์อัตราการรอดชีพ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วย พยาธิวิทยาของโรคมะเร็งและปัจจัยทางการรักษาที่อาจเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง

วัสดุและวิธีการ: เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีจากภายนอก ร่วมกับเคมีบำบัดเพื่อหวังหายขาด ตั้งแต่เดือน มกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2562 วิเคราะห์ข้อมูลการรอดชีพโดย Kaplan-Meier method และ Log-rank test วิเคราะห์ตัวแปร โดยใช้วิธี Cox regression analysis โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวน 179 ราย อายุเฉลี่ย 53 ปี อัตราการรอดชีพรวมทั้ง 3 ปี ของระยะ I, II, III และ IVA เท่ากับ 75%, 72.2%, 44.4-66.7% และ 46.2% และอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งที่ 3 ปี เท่ากับ 93%, 74%, 33.3-80% และ 38.5% ตามลำดับ ระดับ Hb แรกเริ่มก่อนการรักษาที่ $< 10 \text{ g/dl}$ (HR 2.63 ;95% CI, 1.41-4.89, $p=0.002$) เซลล์มะเร็งชนิด non-squamous (HR 2.07; 95% CI, 1.09-3.93, $p=0.026$) และก้อนมะเร็งที่มีขนาด ≥ 4 เซนติเมตร (HR 2.42; 95% CI, 1.05-5.58, $p=0.038$) เป็นปัจจัยพยากรณ์อัตราการรอดชีพรวมทั้งแย่ง เซลล์มะเร็งชนิด non-squamous (HR 2.40; 95% CI, 1.31-4.39, $p=0.004$) และก้อนที่มีขนาด ≥ 4 เซนติเมตร (HR 3.59; 95% CI, 1.34-9.63, $p=0.011$) เป็นปัจจัยพยากรณ์อัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งที่แย่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลารวมรักษาและจำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดที่ให้ร่วมกับรังสีรักษาไม่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ข้อสรุป: ระดับ Hb แรกเริ่มก่อนการรักษา ที่ $< 10 \text{ g/dl}$ เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพรวม ในขณะที่ชนิดของเซลล์มะเร็งและขนาดของก้อนมะเร็ง เป็นปัจจัยพยากรณ์ที่สำคัญทั้งในอัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก, อัตราการรอดชีพรวม, อัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง, ปัจจัยพยากรณ์

Abstract

Backgrounds: Cervical cancer is the fourth most common cancer in women globally, including Thailand. The main treatments for locally advanced cervical cancer are concurrent chemoradiation and brachytherapy. Several risk factors are associated with survival outcomes.

Objectives: To identify clinical, pathology, and treatment factors that impact on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in locally advanced cervical cancer.

Materials and Methods: A retrospective study of an explorative prognostic factor research was conducted in locally advanced cervical cancer patients treated in Sawanpracharak Hospital from 2017 to 2019. Kaplan-Meier and Log-rank test were used for survival analysis. Cox regression was used for univariate and multivariate analysis to identify the prognostic factors. P-value <0.05 was considered statistically significant.

Result: There were 179 patients. The mean age was 53 years old. The 3-year overall survival (OS) was 75%, 72.2%, 44.4-66.7% and 46.2% and the 3-year progression-free survival (PFS) was 93%, 74%, 33.3-80% and 38.5% for stage I, II, III and IVA respectively. Multivariable analysis identified risk factors for poor OS included initial hemoglobin level < 10 g/dl (HR 2.63; 95% CI, 1.41-4.89, p=0.002) non-squamous cell histology (HR 2.07; 95% CI, 1.09-3.93, p=0.026) and tumor size ≥4 cm (HR 2.4; 95% CI, 1.05-5.58, p=0.038). Factors associated with worse PFS included non-squamous cell histology (HR 2.40; 95% CI, 1.31-4.39, p=0.004) and tumor size ≥4 cm (HR 3.59; 95% CI, 1.34-9.63, p=0.011). There was no statistically significant difference in the PFS or OS between those who received 5 cycles or less chemotherapy and total treatment time 56 or more days.

Conclusion: Initial hemoglobin level < 10 g/dl was a factor associated with worse overall survival, whereas histological cell type and tumor size were prognostic factors associated with overall survival and progression-free survival outcomes in cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer, overall survival rate, progression-free survival, prognostic factors

J Thai Assoc Radiat Oncol 2024; 30(1): R58 - R75

บทนำ

มะเร็งปากมดลูก (cervical Cancer) เป็นมะเร็งที่พบมากอันดับ 4 ของสตรีทั่วโลกและของประเทศไทย^[1] ยังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศที่กำลังพัฒนาและมีทรัพยากรน้อย ในปี 2020 ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก(WHO)^[2] พบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่และเสียชีวิต ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง ถึงร้อยละ 90 ซึ่งจากรายงานอุบัติการณ์มะเร็งทุกชนิดในประเทศไทย ในปี 2016-2018 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่า ค่าอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐาน (Age-standardized incidence Rate, ASR) ของมะเร็งปากมดลูก เท่ากับ 11.1 ต่อประชากรแสนคนต่อปี และประกอบกับข้อมูลของ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ที่พบผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยประมาณ 4,500 รายต่อปี

มีปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการรักษา ทั้งปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เชื้อชาติ สถานะสภาพผู้ป่วย ภาวะการติดเชื้อ HIV เป็นต้น ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง ได้แก่ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง (FIGO Stage) ขนาดของก้อนมะเร็ง การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น และปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ การได้รับยาเคมีบำบัดและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพรวม (Overall Survival, OS) และการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง (Progression-Free Survival, PFS)^[3-11] โดยอัตราการรอดชีพรวมที่ 3 ปี (3-year OS) เท่ากับ 82 % อัตราการรอดชีพรวมที่ 5 ปี (5-year OS) อยู่ระหว่าง 65%- 74% การรอดชีพโดยปราศจากโรคมะเร็งที่ 3 ปี (3-year Disease-Free Survival, DFS) อยู่ระหว่าง 80%-84% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี (5-year Local Control, LC) อยู่ระหว่าง 89%-92%

ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยและพยาธิวิทยาของโรคมะเร็ง รวมทั้งปัจจัยด้านการรักษาที่อาจเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง และเปรียบเทียบอัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งในแต่ละระยะของโรคของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

วัสดุและวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ explorative prognostic factor research, retrospective (observational) cohort design เก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกระยะที่ I-IVA รักษาเพื่อหวังหายขาด (curative aim) และเข้ารับการรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดรวมทั้งการใส่แร่ทางช่องคลอด (brachytherapy) เป็นการรักษาหลัก ตั้งแต่เดือน มกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2562 ระยะติดตามอาการ 36 เดือนหลังจากผู้ป่วยฉายรังสีครบ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลการตรวจทางคลินิกและลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ สถานะสภาพผู้ป่วย (Karnofsky Performance Status, KPS) ค่าการทำงานของไต (GFR) ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) แรกเริ่มก่อนการรักษา ภาวะการติดเชื้อ HIV ขนาดของก้อนมะเร็ง (tumor size) การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และระยะของโรค ตาม FIGO 2018 stage system รวมทั้งประวัติการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ได้แก่ เซลล์มะเร็งชนิด และ grade differentiation ส่วนข้อมูลการรักษา ได้แก่ เทคนิคการฉายรังสี

ปริมาณรังสีรวมที่ได้รับ ปริมาณรังสีและจำนวนครั้งที่ใส่แร่ ระยะเวลารักษารวม (total treatment time, TTT) การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด ที่มีสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพรวม (overall survival) และการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง (progression-free survival) เป็นต้น โดยเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากงานวิจัยนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นมะเร็งอื่นมาก่อน ได้รับการผ่าตัดก่อนการรักษาด้วยรังสีรักษามีประวัติการรักษาด้วยรังสีรักษามาก่อน

รังสีรักษา

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวางแผนการรักษาแบบ 2 มิติ (2-Dimension, 2D) ด้วยเครื่อง conventional simulation และฉายรังสีด้วยเครื่องเร่งอนุภาค Varian รุ่น Clinac CX (Varian Clinac CX:Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA) ฉายรังสีชนิดโฟตอนพลังงาน 6 และ 10 เมกะโวลต์ (Megavolt, MV) โดยปริมาณรังสีรวมภายนอกที่ได้รับบริเวณอุ้งเชิงกราน (whole pelvic radiotherapy, WPRT) และการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานร่วมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic (extended-field radiotherapy, EFRT) เท่ากับ 5000- 5040 เซนติเกรย์ (cGy) (ปริมาณรังสี 180-200 cGy ต่อครั้ง) โดยไม่ได้ทำการ nodal boost และผู้ป่วยได้รับการส่งต่อเพื่อทำการใส่แร่ทางช่องคลอด (brachytherapy) ไปยังสถานพยาบาลอื่นซึ่งเป็นการใส่แร่แบบ 2 มิติ และได้รับปริมาณรังสีและจำนวนครั้งที่แตกต่างกัน เช่น 600-700 cGy ต่อครั้ง จำนวน 3-4 ครั้ง

เคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดที่ให้ร่วมกับรังสีรักษา ในการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation, CCRT) ได้แก่ กลุ่ม Platinum-based chemotherapy

single agent therapy (Cisplatin 40 mg/m²/day หรือ Carboplatin (Area Under the Curve, AUC2)) สัปดาห์ละครั้งระหว่างฉายรังสี โดยพิจารณาจากค่า GFR ในผู้ป่วยแต่ละราย

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เลขที่ 31/2565

สถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติประมวลข้อมูลทางสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA version 16 ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) อธิบายข้อมูลทั่วไป ด้วย ค่าเฉลี่ย (mean) คู่กับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงเป็นแบบโค้งปกติ และค่ามัธยฐาน (median) คู่กับค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR)) หรือ ค่าต่ำสุด (minimum), ค่าสูงสุด (maximum) สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ แจกแจงความถี่เป็นจำนวนและร้อยละของข้อมูลตัวแปร วิเคราะห์ผลการรอดชีพ โดย Kaplan-Meier method และวิเคราะห์ตัวแปรโดยใช้วิธี Cox regression analysis โดยวิเคราะห์ตัวแปรอิสระด้วย univariable analysis จากนั้นพิจารณาเลือกตัวแปรอิสระที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และตัวแปรที่เป็นปัจจัยสำคัญตามการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา นำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariable analysis ซึ่งการศึกษานี้ได้พิจารณานำระยะของโรค มาเป็นปัจจัยวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariable analysis แทนการกระจายของต่อมน้ำเหลือง pelvic และ para-aortic เนื่องจากทั้งสองปัจจัยเป็นส่วนหนึ่งของการจัดกลุ่มระยะของโรคตาม FIGO 2018 stage system โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติ p-value < 0.05

ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีจากภายนอกพร้อมกับเคมีบำบัดเพื่อหวังหายขาด ตั้งแต่เดือน มกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2562 ที่ได้นำเข้าสู่การศึกษาจำนวน 179 ราย โดย

มีฐานระยะเวลาในการติดตามการรักษา (median follow-up time) เท่ากับ 36 เดือน ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยและพยาธิวิทยาของโรคมะเร็งปากมดลูก รายละเอียดดัง**ตารางที่ 1** และลักษณะทั่วไปของการรักษา รายละเอียดดัง**ตารางที่ 2**

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

Patient Characteristics		Number	%
Number of patients		179	
Age (year)	Mean ± SD	53.05 ± 12.34	
	Range	25 - 88	
	< 50	67	37.4
	≥ 50	112	62.6
KPS	Range	60 – 90	
	≥ 80	67	37.4
	< 80	112	62.6
GFR (mL/min)	Median (IQR)a	95.0 (81.87-107.63)	
	≥ 60	162	90.5
	< 60	17	9.5
Initial Hemoglobin (g/dL)	Mean ± SD	11.38 ± 1.94	
	Range	4.1 - 17	
	≥ 10	146	81.6
	< 10	33	18.4
Anti- HIV testing	Negative	154	86
	Positive	8	4.5
	Unspecified	17	9.5

Patient Characteristics		Number	%
FIGO Stage (2018)	I	16	8.9
	II	90	50.3
	IIIA-IIIB	15	8.4
	IIIC1	36	20.1
	IIIC2	9	5
	IVA	13	7.3
Histology	Squamous	137	76.5
	Non-squamous	42	23.5
Differentiation of tumor cells	Well	18	10.1
	Moderately	58	32.4
	Poorly	19	10.6
	Unspecified	84	46.9
Tumor size	< 4 cm.	46	25.7
	≥ 4 cm.	133	74.3
Pelvic Lymph node metastasis	Yes	52	29.1
Paraortic Lymph node metastasis	Yes	14	7.8

คำย่อ KPS = Karnofsky performance status, GFR = Glomerular filtration rate, HIV= Human immunodeficiency virus, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, a IQR = Interquartile range, SD = Standard deviation

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทั่วไปด้านการรักษา

Treatment factors		Number	%
Number of patients		179	
Field	WPRT	170	95
	EFRT	9	5
Total Dose (cGy)	5000	99	55.3
	5040	80	44.7
Schedule of Brachytherapy	600 cGy x 4 fractions	14	7.8
	650 cGy x 4 fractions	14	7.8
	700 cGy x 4 fractions	131	73.3
	Others	20	11.1
Total treatment Time (Days)	Median (IQR)	71 (63– 84)	
	≤ 56 days	23	12.8
	> 56 days	157	87.2
Neoadjuvant Chemotherapy	No	170	95
	Yes	9	5
Concurrent Chemoradiation	No	14	7.8
	Yes	165	92.2
Regimen of chemotherapy	Cisplatin	131	79.5
	Carboplatin	28	16.9
	Switch regimen	6	3.6
Number of chemotherapy cycles	Range	1-7	
	≥ 5	122	73.9
	< 5	43	26.1
Adjuvant chemotherapy	No	174	97.2
	Yes	5	2.8

คำย่อ WPRT = Whole pelvic radiotherapy, EFRT = Extended-field radiotherapy, IQR = Interquartile range, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, SD = Standard deviation, cGy = Centigray

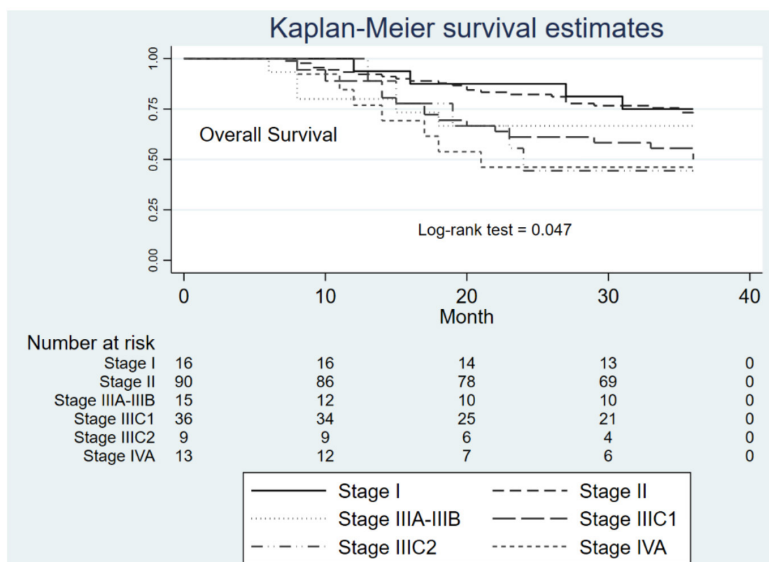
อัตราการรอดชีพรวม 3 ปี (3-year OS) เท่ากับ 64.2% และค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพ (median survival time) ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก แบ่งตามระยะ FIGO Stage (2018) โดยระยะ IIIC1, IIIC2 และ IVA

เท่ากับ 36, 24 และ 21 เดือน ตามลำดับ เมื่อพิจารณาแยกตามระยะ พบว่า 3-year OS ของแต่ละระยะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.047$ รายละเอียดดังตารางที่ 3 และ แสดงดังภาพที่ 1

ตารางที่ 3 Overall Survival และ Median Survival time ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

		3-year OS	Median Survival time (months)
FIGO Stage (2018)	I	75.0 (46.3-89.8)	not reach
	II	72.2 (61.6-80.2)	not reach
	IIIA-IIIB	66.7 (37.5-84.6)	not reach
	IIIC1	50.0 (32.9-64.9)	36
	IIIC2	44.4 (13.6-71.9)	24
	IVA	46.2 (19.2-69.6)	21

คำย่อ OS = Overall Survival, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics



ภาพที่ 1 แสดง Overall survival ตามระยะของโรค

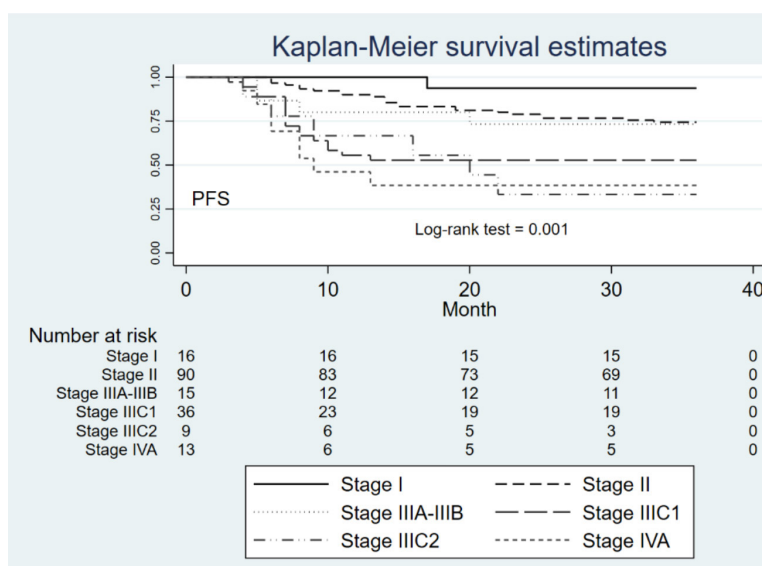
อัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง 3 ปี (3-year PFS) เท่ากับ 67.6% เมื่อพิจารณาแยกตามระยะ พบว่า 3-year PFS ของแต่ละระยะมี

ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.001$ ตามรายละเอียดดังตารางที่ 4 และ แสดงดังภาพที่ 2

ตารางที่ 4 Progression-free survival และ Median Survival time ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ตามกลุ่ม

		3-year PFS	Median Survival time(months)
FIGO Stage (2018)	I	93.0 (63.2-99.1)	not reach
	II	74.0 (64.1-82.2)	not reach
	IIIA-IIIB	80.0 (49.9-93.1)	not reach
	IIIC1	52.7 (35.4-67.4)	not reach
	IIIC2	33.3 (7.8-62.3)	20
	IVA	38.5 (14.1-62.3)	13

คำย่อ PFS = Progression-free survival, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics



ภาพที่ 2 แสดง Progression-free survival ตามระยะของโรค

จากการวิเคราะห์ตัวแปรแบบ univariable analysis พบว่า ระดับ hemoglobin (Hb) แรกเริ่มก่อนการรักษา ขนาดของก้อนมะเร็ง และการกระจายของต่อมน้ำเหลือง pelvic เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีความเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง (progression-free survival) พบว่า กลุ่มอายุที่มากกว่าเท่ากับ 50 ปี ค่าการทำงานของไต (GFR) ชนิดของเซลล์มะเร็ง ขนาดของก้อนมะเร็ง การกระจายของต่อมน้ำเหลือง pelvic และ para-aortic และ ระยะของโรคที่เพิ่มขึ้น ทำให้อัตราการลุกลามของโรคมะเร็งสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะ IIIC1, IIIC2 และ IVA ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariable analysis พบว่า ชนิดของเซลล์มะเร็ง non-squamous และก้อนมะเร็งที่มีขนาดมากกว่าเท่ากับ 4 เซนติเมตร เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่ออัตราการ

รอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและพบว่า ระดับ Hb แรกเริ่มก่อนการรักษาที่น้อยกว่า 10 g/dl เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง จากการศึกษานี้พบว่าระยะของโรคไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariable analysis ได้เนื่องจากมีข้อจำกัดของจำนวนผู้ป่วย และไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านการรักษา ทั้งระยะเวลาการรักษา ระหว่างมากกว่าหรือน้อยกว่า 56 วันและจำนวนครั้งของเคมีบำบัดที่ได้รับรวมกับการฉายรังสีที่น้อยกว่า 5 ครั้ง ต่ออัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง รายละเอียดตั้ง

ตารางที่ 5 และ 6

ตารางที่ 5 วิเคราะห์ Univariable และ Multivariable analysis สำหรับ Overall Survival

Factor		Univariable analysis		Multivariable analysis	
		HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Age group (year)	< 50	1		1	
	≥ 50	0.77 (0.46-1.26)	0.302	1.17 (0.66-2.08)	0.581
KPS group	< 80	1			
	≥ 80	1.54 (0.90-2.64)	0.112		
GFR group (mL/min)	≥ 60	1			
	< 60	1.29 (0.89-1.87)	0.174		
Hemoglobin group (g/dL)	≥ 10	1		1	
	< 10	2.23 (1.29-3.85)	0.004	2.63 (1.41-4.89)	0.002
Histology	Squamous	1		1	
	Non-squamous	1.51 (0.88-2.58)	0.130	2.07 (1.09-3.93)	0.026

Factor		Univariable analysis		Multivariable analysis	
		HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Differentiation of tumor cells	Well	1		1	
	Moderately	1.00 (0.42-2.36)	0.994	10.7 (0.42-2.68)	0.884
	Poorly	0.66 (0.21-2.10)	0.489	0.56 (0.16-2.04)	0.385
	Unspecified	1.01 (0.44-2.30)	0.972	1.07 (0.43-2.62)	0.880
FIGO Stage (2018)	I	1		1	
	II	1.14 (0.39-3.28)	0.804	0.83 (0.166-4.17)	0.825
	IIIA-IIIB	1.61 (0.43-6.00)	0.477	1.72 (0.28-10.51)	0.553
	IIIC1	2.39 (0.80-7.06)	0.115	2.26 (0.44-11.62)	0.326
	IIIC2	2.72 (0.73-10.14)	0.136	1.21 (0.19-7.73)	0.839
	IVA	2.97 (0.86-10.16)	0.082	1.89 (0.336-10.66)	0.469
Tumor size	< 4 cm.	1		1	
	≥ 4 cm.	2.52 (1.24-5.11)	0.010	2.42 (1.05-5.58)	0.038
Pelvic lymph node metastasis	No	1			
	Yes	2.40 (1.46-3.94)	<0.001		
Paraortic lymph node metastasis	No	1			
	Yes	2.01 (0.95-4.23)	0.065		
Total Treatment Time	≤ 56 days	1		1	
	> 56 days	0.76 (0.39-1.50)	0.440	0.56 (0.26-1.22)	0.149
Neoadjuvant Chemotherapy	No	1			
	Yes	1.35 (0.49-3.72)	0.557		
Concurrent Chemoradiation	No	1			
	Yes	1.01 (0.40-2.52)	0.976		
Number of chemotherapy cycles	≥ 5	1		1	
	< 5	1.40 (0.80-2.44)	0.231	1.39 (0.72-2.68)	0.320
Salvage chemotherapy	No	1			
	Yes	1.70 (0.55-5.67)	0.331		

คำย่อ KPS = Karnofsky Performance Status GFR = Glomerular Filtration Rate, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, HR= Hazard ratio, CI = Confidence interval

ตารางที่ 6 วิเคราะห์ Univariable และ Multivariable analysis สำหรับ Progression-free survival

Factor		Univariable analysis		Multivariable analysis	
		HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Age group (year)	< 50	1		1	
	≥ 50	0.57 (0.34-0.96)	0.035	0.72 (0.40-1.30)	0.289
KPS group	< 80	1			
	≥ 80	1.38 (0.79-2.41)	0.253		
GFR group (ml/min)	≥ 60	1			
	< 60	2.21 (1.08-4.50)	0.028		
Hemoglobin group (g/dl)	≥ 10	1		1	
	< 10	1.72 (0.95-3.09)	0.069	1.52 (0.77-2.97)	0.522
Histology	Squamous	1		1	
	Non-squamous	2.19 (1.29-3.12)	0.004	2.40 (1.31-4.39)	0.004
Differentiation of tumor cells	Well	1		1	
	Moderately	0.53 (0.23-1.20)	0.131	0.83 (0.33-2.04)	0.381
	Poorly	0.71 (0.26-1.91)	0.502	0.93 (0.30-2.91)	0.542
	Unspecified	0.55 (0.25-1.18)	0.128	0.76 (0.32-1.79)	0.332
FIGO Stage (2018)	I	1			
	II	4.43 (0.59-32.82)	0.145		
	IIIA-IIIB	5.04 (0.56-45.14)	0.148		
	IIIC1	10.86 (1.44-81.70)	0.020		
	IIIC2	15.21 (1.82-126.47)	0.012		
	IVA	16.79 (2.09-134.50)	0.008		
Tumor size	< 4 cm.	1		1	
	≥ 4 cm.	4.58 (1.83-11.45)	0.001	3.59 (1.34-9.63)	0.011
Pelvic lymph node metastasis	No	1			
	Yes	3.31 (1.98-5.53)	<0.001		
Para-aortic lymph node metastasis	No	1			
	Yes	3.46 (1.74-6.85)	<0.001		

Factor		Univariable analysis		Multivariable analysis	
		HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Group Total Treatment Time	≤ 56 days	1		1	
	>56 days	0.63 (0.32-1.24)	0.184	0.48 (0.21-1.09)	0.080
Neoadjuvant Chemotherapy	No	1			
	Yes	1.80 (0.72-4.51)	0.207		
Concurrent Chemoradiation	No	1			
	Yes	0.81 (0.32-2.04)	0.666		
Group number of chemotherapy cycle	≥ 5	1		1	
	< 5	1.53 (0.87-2.71)	0.135	1.51 (0.76-2.99)	0.229
Salvage chemotherapy	No	1			
	Yes	2.08 (0.65-6.68)	0.214		

คำย่อ KPS = Karnofsky performance status GFR = Glomerular filtration rate, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, HR= Hazard ratio, CI = Confidence interval

บทวิจารณ์

การฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดรวมทั้งการใส่แร่ทางช่องคลอด (brachytherapy) เป็นการรักษาหลักในมะเร็งปากมดลูกหรือในกรณีมีข้อห้ามหรือความเสี่ยงในการผ่าตัด ซึ่งการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ผู้ป่วยทุกรายเมื่อได้รับการฉายรังสีจากภายนอกปริมาณรังสีรวม 5000-5040 เกรย์ ครบแล้ว ได้ทำการส่งต่อไปยังสถานพยาบาลอื่นเพื่อทำการใส่แร่ทางช่องคลอดในปริมาณรังสีและจำนวนครั้งที่แตกต่างกัน

การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งที่ 3 ปี ในแต่ละระยะของโรคของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกพบว่า อัตราการรอดชีพรวม 3 ปี (3-year OS) เท่ากับ 64.2% โดยแยกตามระยะของโรค พบว่า ระยะ I เท่ากับ

75% ระยะ II 72.2% ระยะ III 44.4-66.7% และ ระยะ IVA 46.2% และ อัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง 3 ปี (3-year PFS) เท่ากับ 67.6% โดยแยกตามระยะของโรค พบว่า ระยะ I, II, III และ IVA เท่ากับ 93%, 74%, 33.3-80% และ 38.5% ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่าในหลายการศึกษา ดังเช่นการศึกษาของภรรณา และคณะ^[3] ที่แสดงข้อมูลของประเทศไทยระหว่างปี 2549-2558 พบว่า 5-year OS ของระยะ I เท่ากับ 91- 100% ระยะ II 89-100% ระยะ III 62-92% และ ระยะ IVA 23% และ 5- year PFS เท่ากับ 83-84%, 80-84%, 62-89.3% และ 19.2% ตามลำดับ และจากการทหยาการศึกษาในต่างประเทศ^[4-9] พบว่า 3-year OS เท่ากับ 82 % , 5-year OS อยู่ระหว่าง 65%- 74% และ 3-year DFS อยู่ระหว่าง 80%-84% เป็นต้น

ปัจจัยทางคลินิก ทั้งลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและพยาธิวิทยาของโรคมะเร็ง รวมทั้งปัจจัยด้านการรักษาที่เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์ต่ออัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งจากการศึกษานี้พบว่า ระดับ Hb แรกเริ่มก่อนการรักษาที่น้อยกว่า 10 g/dl เป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีโอกาสเสี่ยงทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kunos และคณะ^[12] และ Monk และคณะ^[10] ในขณะที่การศึกษาของ Serkies และคณะ^[13] พบว่า ระดับ Hb แรกเริ่มที่มากกว่าหรือเท่ากับ 12 g/dl เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาในการรอดชีพโดยปราศจากโรค (DFS) และควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น (distant metastases) ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นกัน

ขนาดก้อนมะเร็งก่อนการรักษาที่มากกว่า 4 เซนติเมตรเป็นปัจจัยทางคลินิกที่มีโอกาสเสี่ยงต่ออัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็งที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับผลการศึกษาของภาณุภัทร และคณะ^[8] พบว่าขนาดก้อนมะเร็งก่อนการรักษาที่มากกว่า 4 เซนติเมตร มีโอกาสเสี่ยงเสียชีวิตเนื่องจากการกลับมาเป็นมะเร็งซ้ำถึง 3.2 เท่า และขนาดก้อนมะเร็งก่อนการรักษาสามารถยังใช้เป็นปัจจัยในการพยากรณ์อัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรคได้

ความแตกต่างของเซลล์มะเร็งและ grade differentiation พบว่าเซลล์มะเร็งชนิด non-squamous มีโอกาสเสี่ยงที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับชนิด squamous แต่ไม่พบความแตกต่างกันระหว่าง grade differentiation ซึ่งในทางกลับกันการศึกษาของ Monk และคณะ^[10] แสดงข้อมูลว่าไม่พบความแตกต่างระหว่างชนิดของเซลล์มะเร็ง ชนิด non-squamous cell และ squamous

แต่พบว่ามีความแตกต่างกันของ grade differentiation ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวพบว่า poorly differentiated หรือ grade 3 มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับ grade differentiation อื่นๆ

ส่วนปัจจัยด้านการรักษาในการศึกษานี้ ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่ออัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง ทั้งด้านรังสีรักษาและเคมีบำบัดในการศึกษานี้ได้ศึกษาถึงระยะเวลารวมของการรักษาพบว่า ระยะเวลารวมอยู่ระหว่าง 38-175 วัน โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลารวมเท่ากับ 71 วัน ซึ่งสาเหตุของระยะเวลารักษารวมที่เพิ่มขึ้นในการศึกษานี้ พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ทำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาเป็นระยะ ซึ่งส่งผลให้ระยะเวลารวมการฉายรังสีมากกว่าแผนการรักษาที่กำหนด นอกจากนี้ระยะเวลาการส่งต่อเพื่อการใส่แร่ทางช่องคลอดไปยังสถานพยาบาลอื่นและปัญหาเรื่องการการเดินทางของผู้ป่วยเพื่อการรักษา เป็นอีกสาเหตุที่ทำให้เพิ่มระยะเวลารักษารวม ซึ่งระยะเวลารักษารวมที่ยาวนานนี้อาจส่งผลต่ออัตราการรอดชีพจากโรคมะเร็งในการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษานอื่นๆดังที่กล่าวข้างต้น โดยจำนวนผู้ป่วยที่มีระยะเวลารักษารวมที่มากกว่า 56 วัน คิดเป็นร้อยละ 87.2 ดังนั้นจึงทำให้จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ จึงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ ภาณุภัทร และคณะ^[8] ที่พบว่าระยะเวลารวมการรักษาไม่มีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษา แต่ในทางกลับกันจากหลายการศึกษา พบว่า ระยะเวลารักษารวมที่มากกว่า 8 สัปดาห์ เป็นปัจจัยพยากรณ์สำคัญที่ทำให้โรคที่แย่ลง แต่อย่างไรก็ตาม NCCN Guidelines แนะนำว่าระยะเวลารวมในการรักษาของรังสีรักษา ซึ่งรวมทั้งการฉายรังสีจากภายนอกและใส่แร่ทางช่องคลอดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ควรเสร็จสมบูรณ์ภายใน

8 สัปดาห์ ซึ่งพบว่าระยะเวลารวมที่มากกว่า 6-8 สัปดาห์ ทำให้การควบคุมโรคภายในอุ้งเชิงกรานและการรอดชีพจากโรคมะเร็ง ลดลง 0.5-1 % ต่อวัน และ ตามการศึกษาของ EMBRACE II แนะนำระยะเวลารวมในการรักษาของรังสีรักษาภายใน 50 วัน^[6]

จำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดที่ให้ร่วมกับรังสีรักษาจากการศึกษานี้ไม่มีผลกระทบต่ออัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของโรคมะเร็ง ซึ่งยาเคมีบำบัดให้ร่วมกับรังสีรักษา เป็นกลุ่ม Platinum-based chemotherapy single agent therapy (Cisplatin 40 mg/m²/day หรือ Carboplatin (AUC2)) สัปดาห์ละครั้งระหว่างฉายรังสี โดยพิจารณาจากค่าการทำงานของไต (GFR) ในผู้ป่วยแต่ละราย แต่จากผลการศึกษาพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่าเท่ากับ 5 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 73.5 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ EMBRACE-I^[14] ที่พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่าเท่ากับ 5 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 70 ซึ่งมีส่งผลให้อัตราการรอดชีพรวมที่สูงกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 5 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และระยะเวลาในการติดตามการรักษา เท่ากับ 36 เดือน ส่งผลให้มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อย ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉายรังสีแบบ 2 มิติ โดยมีการตรวจวินิจฉัยทางรังสีด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography, CT) หรือ การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ก่อนการวางแผนรักษาทุกราย เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา ซึ่งการเลือกผู้ป่วยและการวางแผนการฉายรังสีตามขอบเขตของก้อนมะเร็ง และการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (pelvic, para-aortic) ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์แต่ละท่านที่แตกต่างกันออกไป รวมทั้งใส่แร่ทางช่องคลอดในการ

ศึกษานี้เป็นเทคนิคการใส่แร่แบบ 2 มิติ ซึ่งเป็นการคำนวณกำหนดปริมาณรังสีรวม (Equivalent Dose in 2Gy Fractions, EQD2) ที่ point A เท่ากับ 80-90 เกรย์

ซึ่งในปัจจุบันโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ได้ทำการวางแผนการรักษาแบบ 3 มิติ (3D Conformal Radiotherapy, 3D- CRT) ฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้ม (intensity modulated radiation therapy, IMRT) และการฉายรังสีเทคนิคปรับความเข้มแบบหัวเครื่องหมุนรอบตัวผู้ป่วย (volumetric modulated arc therapy, VMAT) เป็นการวางแผนการรักษาด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (CT-based treatment planning) ซึ่งสามารถเห็นรายละเอียดอวัยวะภายในได้ดีกว่าในผู้ป่วยทุกราย และสถานพยาบาลที่ส่งต่อเพื่อการใส่แร่ทางช่องคลอด มีการใส่แร่แบบ 3 มิติ (Three-dimensional-image-guided Adaptive BT: 3D-IGABT) ด้วยวิธี MRI-based Image-guided Adaptive Brachytherapy (IGBT) ซึ่งจากหลายการศึกษาพบว่า การใส่แร่ด้วยเทคนิค 3D-IGABT ส่งผลให้อัตราการรอดชีพรวมที่สูงขึ้น การกลับมาเป็นซ้ำในอุ้งเชิงกราน (pelvic recurrence) ต่ำลง และสามารถลดภาวะแทรกซ้อน (adverse events) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับใส่แร่ด้วยเทคนิค 2 มิติ^[11, 14, 15] ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาด้านการรักษาด้านรังสีรักษา รวมทั้งการเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยก่อนการรักษาและประเมินค่าฮีโมโกลบินแรกเริ่มและระหว่างการฉายรังสี ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 10 g/dl จึงเป็นสิ่งสำคัญ

ข้อสรุป

ปัจจัยทางคลินิกสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพรวม คือ ระดับ Hb แรกเริ่มก่อนการรักษาที่น้อยกว่า 10 g/dl ในขณะที่ชนิดของเซลล์มะเร็งและขนาดของก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยพยากรณ์ที่สำคัญทั้งในอัตราการรอดชีพรวมและอัตราการรอดชีพโดยปราศจากการลุกลามของ

โรคมะเร็ง โดยปัจจัยด้านการรักษาไม่มีผลต่อการรอดชีพ
ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflicts of Interest)

การศึกษานี้ ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน

ทุนวิจัย (Research funding)

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากศูนย์แพทยศาสตรศึกษา
ชั้นคลินิก โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

References

1. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagorn P, Chaiwiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwerawattana A, et al. Cancer in Thailand Volume X, 2016-2018. Bangkok; 2021.
2. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572317/>
3. Bangsomboon P, Kittisiam T, Chaowawanit W. Survival Rate of Cervical Cancer Patients According to the 2018 FIGO Staging System: A Tertiary Hospital Based Study, Vajira Hospital, Bangkok. Thai J Obstet Gynaecol. 2022;30:60-67.
4. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, 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.
5. 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.
6. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol. 2018;9:48-60.
7. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32: 1275-88.

8. ภาณุภัทร รักพงษ์, นิสา ขวพันธุ์, เอกสิทธิ์ ธราริจิตกุล. The Impact of overall treatment time on treatment outcome of radiotherapy in cervical cancer. J Thai Assoc of Radiat Oncol. 2016 ;22:20-9.
9. Serkies K, Jassem J. Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer: a report on patient compliance and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:814-21.
10. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. J Clin Oncol. 2007; 25:2952-65.
11. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. Radiother Oncol. 2016;120:428-433.
12. Kunos CA, Fabian D, Fredericks T, Baldwin L, Dietrich C, Miller RW, et al. Hemoglobin level associates with survival in women from Appalachian Kentucky with uterine cervix cancer. Front Oncol. 2023;13:1132135.
13. Serkies K, Badzio A, Jassem J. Clinical relevance of hemoglobin level in cervical cancer patients administered definitive radiotherapy. Acta Oncol. 2006;45:695-701.
14. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer [EMBRACE-I]: a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol. 2021;22:538-547.
15. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. Gynecol Oncol. 2014;135:231-238.