

**การศึกษาเรื่องมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB และ IIIB ที่รักษา  
ด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด  
ในศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จังหวัดลพบุรี  
ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2542 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2544**

**Study on Carcinoma of the Uterine Cervix Stage IIB and  
IIIB treated by Concurrent Chemotherapy and Radiation  
Therapy in Lopburi Regional Cancer Centre  
during August 1999 to July 2001**

■ สมภพ แสงกิตติไพบูลย์ , พ.บ. วว. ( รังสีรักษา )

**Abstract**

**S**tudy on carcinoma of the uterine cervix stage IIB-IIIB treated by concurrent Cisplatin or Carboplatin and radiation therapy in the section of Radiation Oncology Lopburi Regional Cancer Centre between August 1999 and July 2001 revealed 16 patients with curative intent. Patients with stage IIB were 12 cases (75%), and stage IIIB were 4 cases (25%). Mean age was 45.4 years old, ranging from 34 to 53 years old. All of patients were started with external irradiation by 6 MV Linear Accelerator for 5-6 weeks followed by 1-2 times of MDR brachytherapy Cs-137 RALS. Cisplatin or Carboplatin was prescribed concurrently with external irradiation. The acute toxicities (hematologic and non-hematologic) were only grade I-II in both regimens (grade II hematologic and non-hematologic toxicity = 43.75% and 0% respectively). At 3 months after complete radiotherapy, 93.75% of patients had clinically complete response. The minimal follow up time was 11 months and the maximum was 33 months (median 20 months). Local failure rate was 12.5% (6.25% if excluded out-field failure case). Distant metastatic rate was 12.5%. 15 months disease free survival were equal in both stage IIB and IIIB patients (75%). Major complications (grade 2 or 3 side effects) were 18.75%. In conclusions, the patients in this study had good local control and survival with this regimen of concurrent chemoradiotherapy while only minimal toxicities were observed.

## บทนำ

มะเร็งปากมดลูก มีอุบัติการณ์เป็นอันดับสามของมะเร็งในอวัยวะสืบพันธุ์สตรีในอเมริกา รองจากมะเร็งของเยื่อโพรงมดลูก และมะเร็งรังไข่ โดยพบประมาณ 12,900 รายที่เป็น invasive cervical cancer ในปี ค.ศ.1988<sup>1</sup> ซึ่งในกลุ่มมะเร็งของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีทั้งหมดนี้ มะเร็งปากมดลูกเท่านั้นที่มีวิธีตรวจพบในระยะเริ่มแรกที่ได้ผลดีและราคาถูก (Pap smear) ทำให้สามารถตรวจหา Precancerous lesions และให้การรักษาก่อนที่จะกลายเป็น invasive cancer ได้ ส่งผลถึงการควบคุมโรค และลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างมาก

ในประเทศไทย มะเร็งปากมดลูกมีอุบัติการณ์เป็นอันดับหนึ่งของมะเร็งในเพศหญิงทั้งหมด โดยพบผู้ป่วยใหม่ประมาณ 5,462 ราย ในปี ค.ศ. 1993<sup>2</sup> อุบัติการณ์สูงสุดอยู่ทางภาคเหนือของประเทศ

รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ในทุกระยะของโรค ปัจจุบันนี้งานรังสีรักษา ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จ.ลพบุรี มีสถิติการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกประมาณปีละ 250 ราย โดยให้การรักษาทั้งแบบฉายรังสีอย่างเดียว (Teletherapy / Brachytherapy), ฉายรังสีร่วมกับการผ่าตัด, ฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiotherapy), และการให้ยาเคมีบำบัดนำ (induction chemotherapy) ก่อนการฉายรังสีในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองนอกช่อง กระดูกเชิงกราน (para-aortic and left supraclavicular lymph nodes) ซึ่งตรวจพบก่อนการรักษา

สำหรับการให้รังสีรักษานั้น จะประกอบด้วย การฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiotherapy) ร่วมกับการใส่แร่ (Brachytherapy) จะเป็น

ระบบ Remote control after loading system ซึ่งสามารถลด radiation exposure ต่อแพทย์และเจ้าหน้าที่ไปได้มากจนแทบไม่ได้รับเลย แร่ที่ใช้คือเป็น Cesium-137 ซึ่งเป็นสารกัมมันตรังสีที่ให้อัตราการแผ่ปริมาณรังสีในระดับปานกลาง (medium dose rate) มีที่ใช้อยู่ในศูนย์ป้องกันและควบคุมโรค มะเร็งส่วนภูมิภาค, สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, และโรงพยาบาลในสังกัดทบวงมหาวิทยาลัยบางแห่ง เช่น จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เป็นต้น พบว่าการใช้ Medium dose rate สำหรับการใส่แร่ ให้ผลในแง่ของการควบคุมโรค เฉพาะที่พอ ๆ กับ Low dose rate ในอดีต และไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย

บทบาทของยาเคมีบำบัดที่เข้าร่วมกับการฉายรังสีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ได้มีการศึกษาอย่างแพร่หลายทั้งที่เป็นงานวิจัยในระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ตลอด 40 ปีที่ผ่านมา ในระยะแรก ๆ การให้ยาเคมีบำบัดไปพร้อมกับการฉายรังสียังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจนัก อย่างไรก็ตามในระยะไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเปรียบเทียบในลักษณะของ Prospective randomized trials ที่สำคัญถึง 6 งานวิจัย ซึ่งเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายรังสีและใส่แร่แต่เพียงอย่างเดียวกับผู้ป่วยซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดที่มี Cisplatin เป็นส่วนประกอบ หรือได้รับยา Hydroxyurea ร่วมไปกับการฉายรังสี โดย 5 ใน 6 ผลงานวิจัยดังกล่าว แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือสามารถลดโอกาสในการกลับเป็นใหม่ของโรคได้ถึง 30-50% เมื่อให้ Cisplatin ร่วมกับการฉายรังสี มีเพียงผลงานวิจัยซึ่งทำโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (The National Cancer Institute) ของประเทศแคนาดา ที่ผลการศึกษาไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทั้งสองกลุ่ม

รายงานฉบับนี้ จะเป็นการศึกษาถึงผลที่เกิด

ขึ้นจากการให้ยา Cisplatin หรือ Carboplatin ร่วมไปกับการฉายรังสี ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB และ IIIB ณ งานรังสีรักษา ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จ.ลพบุรี

### วัตถุประสงค์

1. ศึกษาผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB และ IIIB ที่มารับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยา Cisplatin หรือ Carboplatin ก่อนการใส่แร่ Cesium-137 RALS โดยดูทั้ง Response rate, Disease free survival และ Failure rate
2. ศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่เกิดขึ้น

### วิธีดำเนินการศึกษา

#### 1. ผู้ป่วย

รายงานนี้เป็นการศึกษาโดยนำเอาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IIB และ IIIB ที่มีขนาดของก้อนมะเร็งไม่น้อยกว่า 4 ซม. จำนวน 16 ราย ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ณ งานรังสีรักษา ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง จ.ลพบุรี ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2542 ถึง เดือนกรกฎาคม 2544 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกโดยการนำเอาชิ้นเนื้อไปพิสูจน์ทางพยาธิวิทยา การแบ่งระยะของโรคราย FIGO classification 1985

#### 2. การรักษา

##### 2.1 การฉายรังสีภายนอก

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษา จะได้รับการฉายรังสีภายนอก (Teletherapy) ด้วยเครื่องเร่งอนุภาค 6 MV บริเวณช่องเชิงกราน ขนาดพื้นที่ที่ระดับกึ่งกลางประมาณ 17x18 ตารางซม. และ 11.5x18 ตาราง

ซม. ใน AP-PA และ Lateral field ตามลำดับ ปริมาณรังสีรวม (Whole pelvic dose) ประมาณ 4000-5000 cGy (block midline หลังจาก 4000-5000 cGy ขึ้นกับขนาดของก้อนมะเร็ง) โดยฉายรังสีวันละ 200 cGy จำนวน 5 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยจะฉาย AP-PA field ในวันจันทร์, พุธ, ศุกร์ Lateral field วันอังคาร, พฤหัสบดี และจะให้ parametrial boost ข้างที่มี lesion ถึง 5600 cGy ในระยะ IIB และ 5600-6000 cGy ในระยะ IIIB (หลังจาก block midline จะไม่ฉาย Lateral field)

##### 2.2 การให้ยาเคมีบำบัด

ในระหว่างที่ทำการฉายรังสี ผู้ป่วยแต่ละราย จะได้รับยาเคมีบำบัดควบคู่ไปด้วย โดย Regimen ที่ใช้จะมี 2 แบบ คือ

- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ผสมใน 5% D/NSS 500ml IV drip >3 ชั่วโมง ในวันแรกและวันที่ 22 ของการฉายรังสี โดยที่ก่อนให้ยา จะให้ hydration ด้วย IV fluid 2 ลิตร, ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT<sub>3</sub> antagonist, Antihistamine, Dexamethasone และหลังให้ยา จะให้ Mannitol และ IV fluid อีก 1 ลิตร

- Carboplatin 150 mg ผสมใน 5% D/W 100 ml IV drip ใน 30 นาที ในวันแรก, วันที่ 8, วันที่ 15, วันที่ 22, วันที่ 29, วันที่ 36 ของการฉายรังสี โดยที่ก่อนให้ยาจะให้เพียงยาแก้คลื่นไส้อาเจียนชนิด 5-HT<sub>3</sub> antagonist เท่านั้น

ก่อนให้ยาเคมีแต่ละครั้งของทั้งสอง Regimens จะทำการตรวจเลือดได้แก่ CBC, platelet count และ BUN, Creatinine เพื่อดูผลข้างเคียงของยา, ความสามารถในการรับยาของผู้ป่วย และซักถามถึงผลข้างเคียงอื่น ๆ ในทุกสัปดาห์ โดยใช้ Miller (WHO) และ CALGB Expanded Toxicity Criteria แนวทางการรักษาเมื่อเกิด Hematological toxicity แสดงในตาราง A

**Table A****Treatment modification:**

Toxicity	Activity		
	RT	Chemotherapy	G-CSF **
Grade I	continued	continued	-
Grade II	continued	delayed	-
Grade III	delayed	delayed*	-
Grade IV	delayed	off	prescribed

\* และ ลด dose เป็น 75%      \*\* prescribed in febrile neutropenia

สำหรับ Renal toxicity ถ้ามีระดับ BUN, Cr ในเลือดสูงกว่าปกติเล็กน้อย (Grade I) จะให้ Hydration จนกว่าจะกลับสู่ระดับปกติจึงจะให้ยาเคมีบำบัด ถ้าเป็น Grade II ขึ้นไป จะพิจารณางดให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยรายนั้น

### 2.3 การใส่แร่

ใส่แร่แบบ Medium dose rate (dose rate ที่ point A ขณะทำการศึกษาอยู่ในช่วง 200-250 cGy / hr) ด้วยเครื่อง SELECTRON ซึ่งมีสารกัมมันตรังสีเป็น Cesium-137 ใช้เครื่องมือแบบ Modified Fletcher-Suit applicator โดยเริ่มประมาณสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา โดยกำหนด dose ที่ point A เท่ากับ 2100-2600 cGy เมื่อใส่แร่เพียงครั้งเดียว และเท่ากับ 2600-3200 cGy เมื่อใส่แร่สองครั้งห่างกันประมาณ 10-14 วัน ปริมาณรังสีที่ point A รวมกับการฉายรังสีจากภายนอกเท่ากับ 6400-7100 cGy และ 7600-8200 cGy เมื่อใส่แร่หนึ่งและสองครั้งตามลำดับ

การให้การรักษาด้วย MDR Cesium-137 RALS จำเป็นต้องให้ผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาล โดยให้มานอนก่อนวันใส่แร่จริงหนึ่งคืนเพื่อทำความสะอาดและโกนขนบริเวณหัวเหน่า, ให้ sedative

drug, และสามารถส่งผู้ป่วยพร้อม IV fluid มายังห้องผ่าตัดในเช้าวันรุ่งขึ้น ก่อนใส่แร่ผู้ป่วยทุกรายจะถูกดมยาสลบ (General anesthesia) และ Retained Foley's catheter หลังจากใส่เครื่องมือและ gauze packing เพื่อเพิ่มระยะห่างระหว่าง sources กับ rectum และ bladder แล้ว ผู้ป่วยจะถูกย้ายไปยังห้อง Simulator เพื่อถ่าย X-ray ในท่า AP และ Lateral เพื่อตรวจจุดตำแหน่งของ Applicator และ dummy และ Film X-ray จะถูกนำมาคำนวณ dose rate ที่ point A และเวลาในการใส่แร่ด้วยเครื่อง THERAPLAN 500 ในการใส่แร่แต่ละครั้ง

### 3. การติดตามผลการรักษา

จะตรวจประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา 3 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา และตรวจติดตามผลการรักษาทุก 3 เดือนในช่วงหนึ่งปีแรก ทุก 4 เดือนในปีที่สอง และทุก 4-6 เดือนตั้งแต่ปีที่สามเป็นต้นไป

การตรวจ จะทำโดยการตรวจร่างกายทั่วไป การตรวจภายใน และการตรวจพิเศษอื่น ๆ เช่น Radiographic studies หรือการตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการต่าง ๆ ตามอาการแสดงของผู้ป่วยเท่าที่จำเป็น

ผู้ป่วยซึ่งสงสัยว่าจะมี Failure of treatment จะได้รับการวินิจฉัยจาก tissue diagnosis และ / หรือ radiography เช่น chest film, CT scan, radionuclide studies

การประเมินภาวะ Local failure จะวินิจฉัยหลังจบการรักษาแล้วอย่างน้อย 3 เดือน ส่วนภาวะ distant metastases หมายถึงการที่มีเซลล์มะเร็งกระจายออกไปนอกอุ้งเชิงกราน

การประเมินภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว (Late complications) จะใช้ Kottmier's grading (1963)<sup>3</sup> ดังนี้

Grade 1 มีความรุนแรงน้อย รักษาด้วยยาตามอาการก็หาย

Grade 2 มีอาการปวดมาก หรือมีเลือดออกจนต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือต้องให้ blood transfusion

Grade 3 มีภาวะแทรกซ้อนที่ต้องแก้ไขด้วยการผ่าตัด เช่น rectal stenosis, ureteric stenosis

Grade 4 มี fistula formation

#### ผลการศึกษา

A. ตั้งแต่สิงหาคม 2542 ถึง กรกฎาคม 2544 ผู้ป่วยจำนวน 16 รายที่นำมาศึกษา เป็นผู้ป่วยระยะ IIB และ IIIB ดังแสดงในตารางที่ 1

**TABLE 1** Number of patients in each staging

STAGE	NUMBER OF PATIENTS
IIB	12 (75%)
IIIB	4 (25%)

ขนาดของก้อนมะเร็งในผู้ป่วยที่นำมาศึกษา จะมีขนาดไม่น้อยกว่า 4 ซม. ดังแสดงในตารางที่ 2

**TABLE 2** Tumor size

TUMOR SIZE	NUMBER OF PATIENTS	POINT A DOSE
4-5 cm.	7 (43.75%)	6400-7000 cGy
5.1-6 cm.	4 (25%)	6800-7000 cGy
> 6 cm.	5 (31.25%)	7000-8200 cGy*

\* ผู้ป่วย 2 ราย ได้รับการใส่แร่ 2 ครั้ง Point A dose ( External RT+ Intracavitary brachytherapy ) = 7600 & 8200 cGy มีขนาดของก้อน 7.5 & 7 cm, histology เป็น squamous cell & adenocarcinoma ตามลำดับ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีอายุระหว่าง 34-53 ปี ช่วงอายุ 41-50 ปีมีมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3

**TABLE 3** Number of patients in each age group

AGE	NUMBER OF PATIENTS
31-40	2 (12.5%)
41-50	11 (68.75%)
51-60	3 (18.75%)

ชนิดของเซลล์มะเร็งที่พบบมากที่สุดคือ squamous cell carcinoma, large cell non-keratinizing type ดังตารางที่ 4

**TABLE 4** Number of patients in each cell type

HISTOLOGY	TOTAL
Squamous cell CA, LC, NK	13 (81.25%)
Squamous cell CA, LC, K	1 (6.25%)
Adeno CA, WD	1 (6.25%)
Adeno CA, MD	1 (6.25%)

ผู้ป่วยรับยาเคมีในแต่ละ Regimen แสดงในตารางที่ 5

**TABLE 5** Number of patients in each Regimen

REGIMEN	TOTAL
Cisplatin	8 (50%)
Carboplatin	8 (50%)

B. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา มีผลข้างเคียงที่สามารถทนได้ดี โดยมี 7 รายที่จำเป็นต้องเลื่อนระยะเวลาในการให้ยาเคมีออกไป เนื่องจากระดับ Neutrophil น้อยกว่า  $1500/\text{mm}^3$  แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลข้างเคียงในระดับ 3-4 ดังแสดงในตารางที่ 6

**TABLE 6 Acute side effects in each Regimen**

REGIMEN	ACUTE SIDE EFFECTS		NUMBER OF PATIENTS
	TYPE	GRADE	
Cisplatin	Hematological	1	4
		2	4
	Non-hematological	1	6
		2	-
Carboplatin	Hematological	1	4
		2	3
	Non-hematological	1	7
		2	-

Hematological toxicity ที่พบจะเป็นผลข้างเคียงในระดับ 1-2 ทั้งหมด โดยจะพบภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ไม่พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำแต่อย่างใด (grade II toxicity= 7/16, 43.75%) ส่วน Non-hematological toxicity ที่พบมากที่สุดคืออาการคลื่นไส้ โดยพบในผู้ป่วย 10 ราย (Regimen ละ 5 ราย) รองลงไปคืออาการถ่ายเหลว ซึ่งพบอยู่ 3 รายที่ได้ยา Carboplatin (grade II toxicity= 0%)

C. ภายหลังกการรักษา ผู้ป่วยมารับการตรวจติดตามผลการรักษา โดยมีระยะเวลาสั้นที่สุด 11 เดือน และนานที่สุด 33 เดือน (median 20 เดือน) ผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย พบว่าที่ 3 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา มีถึง 15 ราย (93.75%) ที่ไม่พบรอยโรคให้เห็น (Clinical CR) และมีรายเดียวที่พบก้อนเนื้อร้ายหลงเหลืออยู่ (Partial response) โดยเป็นผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งที่ปากมดลูกวัดได้เส้นผ่านศูนย์กลาง 7 ซม. Histology เป็น adenocarcinoma และได้รับยา Carboplatin regimen

ตารางที่ 7 แสดง pattern of failure และตารางที่ 8 แบ่งตามระยะของโรค

**TABLE 7 Pattern of failure**

LOCAL RECURRENCE	2 / 16 (12.5%)
METASTASES	2 / 16 (12.5%)
BOTH	0 / 16 (0%)

**TABLE 8** Pattern of failure

STAGE	Local recurrence	Metastases	Both	Total pelvic Failure
IIB	2 / 12 (16.7%)	1 / 12 (8.3%)	-	2 / 12 (16.7%)
IIIB	0 / 4 (0%)	1 / 4 (25%)	-	0 / 4 (0%)

ผู้ป่วยระยะ IIB ที่มี local recurrence 2 ราย รายแรกเป็น adenocarcinoma ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 7 cm ได้รับ point A dose = 82 Gy (ใส่แร่ 2 ครั้ง) และ Carboplatin regimen มี partial response และ Time to progression = 5 เดือน ส่วนอีกรายเป็น squamous cell carcinoma, large cell, non-keratinizing type ขนาด 5 cm ได้รับ point A dose = 65.5 Gy ร่วมกับ Cisplatin regimen ผู้ป่วยมี complete response ที่ 3 เดือน ภายหลังจบการรักษา แต่มี out-field failure บริเวณ lower vagina ที่ 8 เดือนหลังจบการรักษา ส่วนบริเวณปากมดลูกปกติ ซึ่งถ้าดูเฉพาะในตำแหน่งที่ได้รับการฉายรังสี จะมี Local failure rate = 1 / 16 (6.25%)

ผู้ป่วยที่มี distant metastasis มี 2 ราย histology เป็น squamous cell carcinoma, large

cell, non-keratinizing type และได้รับ Carboplatin สัปดาห์ละครั้งร่วมกับการฉายรังสีทั้งคู่ รายแรกเป็น ผู้ป่วยระยะ IIB ขนาด 5.5 cm, point A dose = 68 Gy พบว่าไปที่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังบริเวณ perineum มี Time to progression = 14 เดือน ส่วนอีกรายเป็นผู้ป่วยระยะ IIIB ขนาด 6.5 cm, point A dose = 71 Gy มีการแพร่กระจายไปที่ปอด มี Time to progression = 13 เดือน ผู้ป่วยทั้งสองรายไม่มี local failure แต่อย่างใด (Total distant failure = 2/16, 12.5%)

ผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา มีระยะเวลาที่มีชีวิตอยู่โดยปราศจากโรค (Disease-free survival) ที่ 15 เดือน เท่ากับ 12 / 16 (75%) โดยเป็นผู้ป่วยระยะ IIB = 9 / 12 (75%) และระยะ IIIB = 3 / 4 (75%) ตามลำดับ

#### D. ภาวะแทรกซ้อนต่อ rectum หรือ bladder แสดงในตารางที่ 9

**TABLE 9** Complications in each staging

STAGE	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
IIB	9 / 12 (75%)	1 / 12 (8.3%)	2 / 12 (16.7%)	0
IIIB	2 / 4 (50%)	1 / 4 (25%)	1 / 4 (25%)	0
TOTAL	11 / 16 (68.75%)	2 / 16 (12.5%)	3 / 16 (18.75%)	0

ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่เป็น major complications (grade 2 หรือ 3) เท่ากับ 18.75%



## วิจารณ์

การนำยาเคมีบำบัดมาใช้ร่วมกับการฉายรังสี เกิดจากแนวความคิดที่ว่ายาเคมีบำบัดจะไปควบคุม subclinical metastases ที่อยู่ภายนอกบริเวณที่ฉายรังสี นอกจากนี้ ยังอาจเสริมฤทธิ์กับรังสีรักษา ด้วยกระบวนการต่าง ๆ เช่น additive cell killing, synchronization ให้เซลล์มะเร็งมาอยู่ในช่วงที่ตอบสนองต่อรังสีได้ดีใน cell cycle, หรือยับยั้งการซ่อมแซมตนเองของเซลล์มะเร็งจากรังสี (repair of sublethal damage) การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีสามารถทำได้หลายวิธี เช่น ให้ยาเคมีจนครบก่อนการฉายรังสี (neoadjuvant chemotherapy) ให้ยาไปพร้อมกับการฉายรังสี (concurrent chemoradiotherapy) หรือให้สลับกันไป (alternating schedules) แต่การให้ยาเคมีบำบัดไปพร้อมกับการฉายรังสี มีรายงานว่าให้ผลในการควบคุมโรคได้ดีในมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (locally advanced stage) เนื่องจากมีผลเสริมฤทธิ์ของรังสีรักษา, ไม่ทำให้การฉายรังสีต้องเริ่มช้าออกไป, และลดโอกาสการเกิด cross-resistance ของเซลล์มะเร็ง ปัญหาของการให้ยาในลักษณะนี้คือผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจะค่อนข้างสูง

ยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้มีหลายชนิด เช่น hydroxyurea, cisplatin, fluorouracil (5-FU), และ mitomycin. Piver และคณะ<sup>4,5</sup> รายงานว่า

การฉายรังสีร่วมกับยา hydroxyurea ได้ผลดีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (locally advanced stage) เช่นเดียวกับรายงานของ Gynecologic Oncology Group (GOG)<sup>6</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIIB-IVA ที่ได้รับยา hydroxyurea ร่วมกับการฉายรังสีมีผลการรักษาที่ดีกว่าการฉายรังสีอย่างเดียว (complete response 68% VS 48%, progression-free-interval 13.6 VS 7.6 เดือน, median survival 19.5 VS 10.7 เดือน). Cisplatin เป็นยาเคมีที่ให้ผลการตอบสนองที่ดีเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ และเมื่อให้ร่วมกับการฉายรังสีจะมีผลเสริมฤทธิ์ของรังสีให้มากขึ้นโดยกระบวนการยับยั้ง repair of sublethal damage และเป็น hypoxic cells sensitizer<sup>7</sup>

ปัจจุบันนี้มีการทดลองที่เป็น randomized trials เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มี cisplatin เป็นส่วนประกอบ กับการฉายรังสีอย่างเดียวหรือร่วมกับยา hydroxyurea ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกถึง 6 งานวิจัย (ตารางที่ 10) รายงานของ Gynecologic Oncology Group (GOG)<sup>8</sup> ผู้ป่วย 388 ราย ระยะ IIIB-IVA เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา cisplatin และ 5-FU ร่วมกับการฉายรังสี กับกลุ่มที่รับยา hydroxyurea พบว่ากลุ่มแรกมี hematologic toxicity น้อยกว่า และ overall survival rate ดีกว่า (63% VS 47% ที่ 5 ปี)

**Table 10 Randomized Studies of Concurrent Chemoradiation in Cervical Carcinoma**

First Author (ref)	Chemo therapy	No. of Patients	Response Rate(%)		Survival(%)		P value
			CT/RT	RT	CT/RT	RT	
Chemoradiation VS RT alone							
Piver 1977 (IIB) <sup>5</sup>	H	66			74	44	<.01
Piver 1977 (IIIB) <sup>5</sup>	H	60			52	33	NS
Piver 1983 <sup>9</sup>	H	40			94	53	.006
Hreschyshn <sup>6</sup>	H	90	68	49	19.5mth	10.7mth	<.05
Wong <sup>10</sup>	P	64	74	80	56.4	52	NS
Morris <sup>11</sup>	PF	386			73	58	.004
Keys <sup>12</sup>	P	369			84	68	.008
Peters <sup>13</sup>	PF	241			81	63	.01
Pearcey <sup>14</sup>	P	253			59	56	.43
Chemoradiation comparison							
Stehman <sup>15</sup>	H	139	82		66		NS
	Mi	157	76		61		
Whitney <sup>16</sup>	PF	188			50.8		.018
	H	200			39.8		
Rose <sup>17</sup>	P	176			64		.002
	H	177			39		
Rose <sup>17</sup>	PHF	173			66		.002
	H	177			39		

Abbreviations : H= hydroxyurea; Mi= misonidazole

รายงานของ the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)<sup>11</sup> ผู้ป่วย 401 ราย ระยะ IB-IVA เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา cisplatin และ 5-FU ร่วมกับการฉายรังสี กับกลุ่มที่ฉายรังสีแบบ extended-field (ฉายขึ้นไปถึงบริเวณ para-aortic lymph nodes) พบว่ากลุ่มแรกมี overall survival rate ดีกว่า (73% VS 58% ที่ 5 ปี) โดยการให้ chemoradiation ลดทั้ง local failure rate และ distant metastases

รายงานของ GOG อีกฉบับหนึ่ง<sup>17</sup> ได้แบ่งผู้ป่วยระยะ IIB-IVA 575 ราย เป็น 3 กลุ่ม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฉายรังสีร่วมกับได้รับยา (1) cisplatin สัปดาห์ละครั้ง, (2) cisplatin, 5-FU, hydroxyurea, (3) hydroxyurea พบว่า survival rate ของกลุ่มที่ได้รับ cisplatin ร่วมด้วยดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี (66%, 64%, และ 39% ตามลำดับ) และ local failure rate ก็น้อยกว่าด้วย กลุ่มที่ได้รับ cisplatin อย่างเดียว จะมีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 3 ตัว

นอกจากนี้ GOG ยังทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB ที่มีขนาดใหญ่<sup>12</sup> เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้รังสีรักษาอย่างเดียว กับกลุ่มที่ให้ยา cisplatin สัปดาห์ละครั้งร่วมไปกับการฉายรังสี แล้วตามด้วยการทำ hysterectomy ทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีจะมี pathologic complete-response มากกว่า และมี survival rate ดีกว่า (82% VS 68% ที่ 4 ปี)

รายงานของ the Southwest Oncology Group (SWOG)<sup>13</sup> ผู้ป่วย 268 ราย ระยะ IA2-IIA ที่เป็น high risk group (nodal metastasis, parametrial extension, involved margins of resection) ภายหลังจากผ่าตัด radical hysterectomy แล้ว จะเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้รังสีรักษาอย่างเดียว กับกลุ่มที่ให้ยา cisplatin, 5-FU ร่วมไปกับ

การฉายรังสี (ในกลุ่มนี้ จะให้ยาเคมีภายหลังฉายรังสีครบแล้วอีก 2 ครั้ง รวมเป็น 4 ครั้ง) พบว่า survival rate ของกลุ่มที่ให้ยาดีกว่าเช่นกัน (81% VS 63%)

รายงานจาก the National Cancer Institute ของประเทศแคนาดา<sup>14</sup> ผู้ป่วย 253 ราย ระยะ IB-IIA ที่เป็น high risk group (ขนาดใหญ่กว่า 5 cm, positive pelvic lymph nodes), ระยะ IIB-IVA เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Cisplatin สัปดาห์ละครั้งในขณะฉายรังสี กับกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว พบว่า 1-year local control rate ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (83% VS 78%,  $p=0.37$ ) และ 5-year survival rate ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน (59% VS 56%,  $p=0.43$ )

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาส่วนใหญ่ (5 randomized trials) ซึ่งมีผู้ป่วยกว่า 1,800 ราย พบว่าโอกาสที่โรคจะกลับเป็นใหม่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญถึง 30-50% เมื่อให้รังสีรักษาร่วมกับยา cisplatin เปรียบเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียวก่อนจะใส่แร่ ส่วนการให้ยาตัวอื่นร่วมด้วยเช่น 5-FU หรือยาเคมีใหม่ๆที่ออกฤทธิ์เป็น radiation sensitizers เช่น taxanes, gemcitabine ยังคงต้องมีการศึกษากันต่อไปถึงประโยชน์ที่จะได้รับเทียบกับผลข้างเคียงและค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้น

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปริมาณยา cisplatin ที่ใช้ตลอดการรักษาจะอยู่ในช่วง 200-240 mg/m<sup>2</sup> และในกรณีที่ให้ยาตัวอื่นร่วมด้วยจึงจะลดขนาดยาที่ใช้ลง มีการศึกษาโดยลดปริมาณของยา cisplatin ลงเหลือ 25 mg/m<sup>2</sup> ต่อสัปดาห์ ปริมาณยาทั้งหมดประมาณ 150 mg/m<sup>2</sup> (ให้ยา cisplatin ตัวเดียว)<sup>10</sup> พบว่าไม่มีความแตกต่างกับการฉายรังสีอย่างเดียวก่อนใส่แร่

รายงานการศึกษาลบฉบับนี้ ได้แบ่งให้ยา cisplatin เป็น 2 ครั้ง ครั้งละ 75 mg/m<sup>2</sup> ห่างกัน

ประมาณ 3 สัปดาห์ ปริมาณยาทั้งหมด 150 mg/m<sup>2</sup> แต่พบว่าให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาดีมาก ผู้ป่วยทุกรายไม่มีรอยโรคให้เห็นภายหลังจบการรักษาแล้ว 3 เดือน (clinically complete response) มีเพียงรายเดียวที่พบมี local recurrence ที่ 8 เดือนภายหลังจบการรักษา และเป็น out-field failure อีกด้วย ยังไม่พบผู้ป่วยที่มี distant failure ในกลุ่มที่ได้ cisplatin. การที่พบ local control ก่อนข้างสูงอาจเป็นผลของ dose density มาเกี่ยวข้อง ส่วนผลข้างเคียงที่พบทั้งระยะเฉียบพลันในระหว่างที่ทำการฉายรังสีและผลข้างเคียงระยะยาวนั้น ส่วนใหญ่เป็นเพียง minor complications เท่านั้น

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา carboplatin ร่วมกับการฉายรังสีนั้น สามารถให้ยาได้ทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก เนื่องจากการเตรียมให้ยาไม่ยุ่งยากและผลข้างเคียงด้านคลื่นไส้อาเจียนค่อนข้างน้อย การนำยา carboplatin มาใช้แทน cisplatin ในการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกร่วมกับการฉายรังสีนั้นยังไม่เป็นที่แพร่หลายเท่าใดนัก ผลจากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า มีผู้ป่วย 1 รายที่มี local failure (persist tumor) และผู้ป่วยที่มี distant failure ทั้ง 2 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา carboplatin ซึ่งดูเหมือนว่าจะด้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยา cisplatin อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา carboplatin ในการศึกษานี้ก็มีการตอบสนองค่อนข้างดี (7/8, 87.5% CR) และมีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยเช่นเดียวกัน หากต้องการเปรียบเทียบผลการรักษาของยาทั้ง 2 ชนิดนี้จะต้องใช้จำนวนผู้ป่วยมากขึ้นและควรศึกษาเป็น randomized trial ต่อไป.

ระยะของโรคแสดงถึงการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียง รวมถึงการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นซึ่งอยู่ห่างไกล Perez et al<sup>18</sup> ได้สรุป 5-year actuarial survival และตำแหน่งที่มี recurrence ตามระยะของโรคดังตารางที่ 11

**TABLE 11 MIR 1959-1977 Incidence of Tumor Recurrence**

Stage	No. of cases	5-yr survival	Pelvis	Pelvis+DM	Total pelvis	DM only
IB	281	87%	2 (0.7%)	16 (5.7%)	18 (6.4%)	22 (7.8%)
IIA	88	73%	1 (1.1%)	10 (11.4%)	11 (12.5%)	14 (15.9%)
IIB	252	68%	22 (8.7%)	22 (8.7%)	44 (17.4%)	38 (15.1%)
III	212	44%	31 (14.6%)	45 (21.2%)	76 (35.8%)	39 (18.4%)
IVA	16	-	3 (18.7%)	9 (56.2%)	12 (75%)	3 (18.7%)

จากตาราง จะเห็นได้ว่า site of failure มีความสัมพันธ์กับระยะของโรคอย่างมาก ผู้ป่วยที่มีระยะของโรคมกกว่ามีโอกาสเกิด pelvic failure สูงกว่าอย่างชัดเจน และโอกาสที่จะพบ distant metastasis ก็เพิ่มมากขึ้นด้วย

รายงานฉบับนี้ พบ total pelvic failure 16.7% (8.3% in-field failure) ในผู้ป่วยระยะ IIB

และ 0% ในผู้ป่วยระยะ IIB ในขณะที่ distant metastases เท่ากับ 8.3% และ 25% ที่ 15 เดือนภายหลังจบการรักษา ในผู้ป่วยระยะ IIB และ IIB ตามลำดับ แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยมาก และระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาอย่างน้อยเกินไป จึงยังไม่สามารถแปลผลได้ในขณะนี้

ผลข้างเคียงระยะยาวของรังสีรักษา สำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกขึ้นกับระยะของโรค, ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ, เทคนิคการฉายรังสีและใส่แร่, การรักษาร่วมเช่นการผ่าตัด การให้ยาเคมี

บำบัด และโรคร่วมอื่น ๆ Perez et al<sup>19</sup> ได้รวบรวม major complications ของ LDR system แสดงในตารางที่ 12 และ 13

**TABLE 12 Carcinoma of the uterine cervix : Grade 2 Sequelae (MIR 1959-1986)**

	STAGE				
	IB	IIA	IIB	III	IVA
Total No. of patients treated	374	124	314	271	18
No. of Complications	46(12.3%)	16(12.9%)	40(12.7%)	25(9.2%)	1(5.6%)

**TABLE 13 Carcinoma of the uterine cervix : Grade 3 Sequelae (MIR 1959-1986)**

	STAGE				
	IB	IIA	IIB	III	IVA
Total No. of patients treated	374	124	314	271	18
No. of Complications	23(6.1%)	18(14.5%)	38(12.1%)	29(10.7%)	2(11.1%)

ในรายงานฉบับนี้ พบผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงระยะยาว grade 2 อยู่ 18.75% (ไม่พบ grade 3) ซึ่งค่อนข้างต่ำ และผู้ป่วยระยะ IIB พบอัตราการเกิด late side effects ได้สูงกว่าผู้ป่วยระยะ IIB ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีมากกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้ parametrial boost แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อย และระยะเวลาในการติดตามผลยังสั้น คงต้องใช้เวลาอีกสักกระยะหนึ่ง ในการติดตามดูผลข้างเคียงระยะยาวต่อไป

**สรุปและข้อเสนอแนะ**

1. การฉายรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด Cisplatin หรือ Carboplatin ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (IIB-IIIIB) ก่อนการใส่แร่ ให้ผลการตอบสนอง (response rate) ที่ดี และ 1-year

local control rate สูง โดยที่ผลข้างเคียงระหว่างการรักษาค่อนข้างต่ำ

2. การใช้ยา Carboplatin ดูเหมือนว่าจะด้อยกว่า Cisplatin ในแง่ของ local control rate และ disease-free survival แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย และไม่ได้ต้องการจะเปรียบเทียบผลการรักษาของทั้งสอง regimens จึงยังไม่สามารถชี้ชัดได้ จำเป็นต้องทำการศึกษาเป็น Prospective randomized trial ในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นต่อไป

3. การให้ยา Cisplatin ในการศึกษานี้ เป็นการให้ทุก 3 สัปดาห์ ซึ่งค่อนข้างเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่บ้านอยู่ไกล จำเป็นต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลอยู่แล้ว และไม่เพิ่ม work load ทางโรงพยาบาลกับการที่ต้องให้ยาทุกสัปดาห์ ปริมาณยาที่ใช้โดยรวมก็น้อยลง และผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ที่ดีมาก



4. การศึกษาถึง Failure rate, disease-free survival และ late side effects ต้องการผู้ป่วยจำนวนมากและติดตามผลการรักษาต่อไปอีกสักระยะหนึ่ง ■

#### เอกสารอ้างอิง

1. Silverberg E, Lubera J. Cancer Statistics 1988 ; 38 : 5.
2. Deerasamee S, Martin N, Srivatanakul P, et al. Cervix Uteri ICD-9 180. Cancer in Thailand 1992-1994 ; 2 : 56-59.
3. Kottmeier HL. Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. Am J Obstet Gynecol 1974 ; 118 : 443.
4. Piver M, Barlow J, Vongtama V, et al. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1974 ; 120 : 969-972.
5. Piver M, Barlow J, Vongtama V, et al. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 129 : 379-383.
6. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979 ; 5 : 317-372.
7. Douple EB, Richmond RC. A review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: Implications for cancer therapy, in Prestayko A, Crooke ST, Carter SK (eds): Cisplatin. Current Status and New Developments. New York, NY, Academic Press Publishers 1980 : 125-147.
8. Sinclair W. The combined effect of hydroxyurea and X-rays on Chinese hamster cells in vitro. Cancer Res 1968 ; 28 : 198-206.
9. Piver MS, Barlow J, Vongtama V, et al. Hydroxyurea: A radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix— A randomized double-blind study. Am J Obstet Gynecol 1983 ; 147 : 803-808.
10. Wong L, Choo Y, Choy D, et al. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 1989 ; 35 : 159-163.
11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1137-1143.
12. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999; 340: 1154-1161.
13. Peters WAI, Liu PY, Barrett R, et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy : Report of a Phase III Intergroup Study. Gynecol Oncol 1999 (abstr) ; 72 : 443.



14. Pearcey RG, Brundage MD, Drouin P, et al. A clinical trial comparing concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix carried out by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Proceedings of ASCO 2000 ; 19 : 378a.
15. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: Long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 1993 ; 11 : 1523-1528.
16. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1339-1348.
17. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1144-1153.
18. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence cancer 1983 ; 51 : 1393-1402.
19. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 2nd edition Philadelphia : JB Lippincott , 1992.