

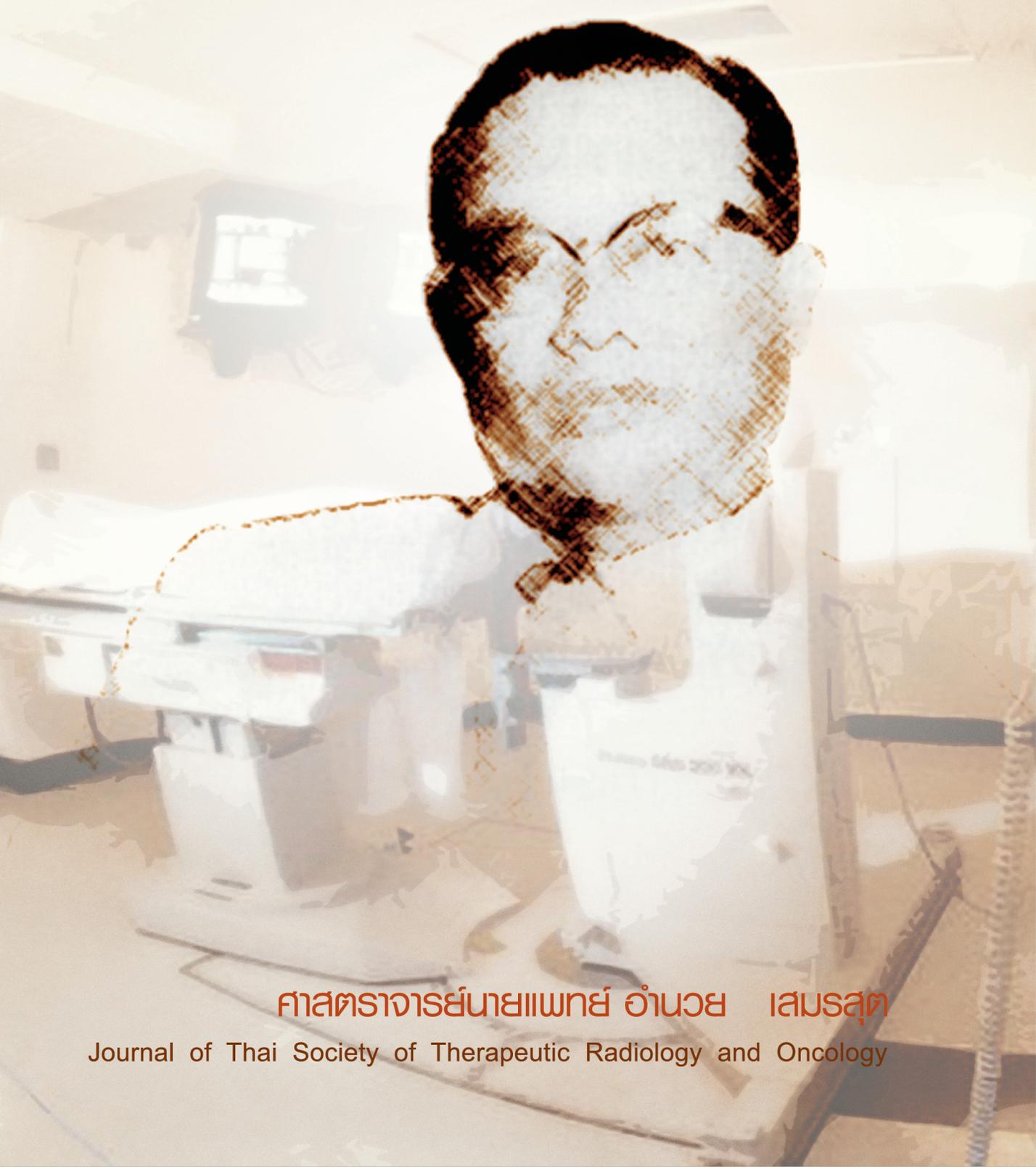


วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

# มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 14 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2551

ISSN 0859-2616



ศาสตราจารย์นายแพทย์ อำนวย เสมรสุต

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology





สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย  
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา  
แห่งประเทศไทย ปี 2551-2553

รายชื่อคณะกรรมการ

รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)นายแพทย์ ประมุข พรหมรัตน์พงศ์	นายกสมาคม	
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	อุปนายก
พันเอกนายแพทย์ ชนวิรัตน์	เทศะวิบูล	เลขาธิการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	รองเลขาธิการ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์	พึงรัมย์	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา	โชติเลิศศักดิ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ	ชิตาพนารักษ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทน์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
นาวาอากาศโทนายแพทย์ วัชรภู	มะลิกุล	ปฏิคม
นายแพทย์ ธนุตม์	ก้วยเจริญพานิชก์	ผู้ช่วยปฏิคม
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ	ประทีปะเสน	เหรัญญิก
ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช	เทพมงคล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะนา	โพชนกุล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล	สุขถมยา	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง สายพิน	ตั้งศรีชต์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล	อัครเมธา	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย	ครุสันธิ์	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ	แดงประเสริฐ	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ สมคิด	เพ็ญพัชรกุล	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวลิต	เลิศบุษยานุกุล	คณะกรรมการกลาง



ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา  
แห่งประเทศไทย ปี 2551-2553

รายชื่อที่ปรึกษา

- |   |               |
|---|---------------|
| 1. ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิง พิศมัย          | อร่ามศรี      |
| 2. ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน | อุณหนันท์     |
| 3. นายแพทย์ สิริศักดิ์                          | ภูริพัฒน์     |
| 4. ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี                      | ทั้งสุขบุตร   |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญโญ             | กำภู ณ อยุธยา |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสุทธิ์              | วุฒิพฤษ์      |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์           | ฐิตะฐาน       |
| 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร         | รัชตะปิติ     |
| 9. นายแพทย์ พิเศษฐ์                             | ศิริสุข       |
| 10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์           | โทนุสิน       |
| 11. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง       | ไกรพิบูลย์    |
| 12. พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย                   | วิเศษศิริ     |
| 13. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ                | หล่อวิทยา     |
| 14. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา             | แสงจุฬิ       |
| 15. รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงแพทย์หญิง พรศรี      | คิดชอบ        |
| 16. นายแพทย์ ยงยุทธ                             | คงธนารัตน์    |
| 17. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ โรจน์รุ่ง        | สุวรรณสุทธิ   |

# สารสนเทศสำหรับพี่ชาย

## ■ เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความคิดเห็นทางวิชาการหรือแนวทางการรักษา ศึกษา ค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่
2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case Report) ซึ่งเป็นผลงานทางการศึกษา หรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ
3. บทฟื้นฟูทางวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการ ในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง
4. ปกิณกะ (Miscellany) เป็นบทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ชักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทความย่อวารสารที่น่าสนใจ ลักษณะจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

## ➤ เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาและต้องไม่เคยตีพิมพ์ หรืออยู่ในระหว่างการตีพิมพ์ในวารสารเล่มอื่น
2. บทความและนิพนธ์ต้นฉบับ รวมทั้งการแสดงความคิดเห็นทั้งหมดเป็นผู้เขียนเองทั้งสิ้น
3. คณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

## ➤ การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับควรพิมพ์หน้าเดียว อาจเป็นภาษาไทยหรืออังกฤษก็ได้ และขอให้ส่งแผ่น Diskette หรือแผ่น CD-R แนบมาด้วย โดยใช้โปรแกรม Microsoft Word ในการพิมพ์ ขนาดตัวหนังสือ 15 พอยต์
2. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย จะต้องมียกย่องทั้งภาษาไทยและอังกฤษ
3. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย บทฟื้นฟูวิชาการ จะต้องมียกย่องอ้างอิงสำหรับ ข้อมูลที่อ้างถึงในบทความนั้น
4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขยกกระดานอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องและ เอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

## ➤ วารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ รายชื่อผู้แต่ง ให้เริ่มจากนามสกุลเต็ม ชื่อย่อ ในกรณีที่มากกว่า 6 คนให้ใช้ชื่อ 3 คนแรก ตามด้วย et al. ซึ่งบทความ ชื่อวารสาร ให้ใช้คำย่อตาม Index Medicus ปี; ปีที่: หน้า  
วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่ง ให้ใช้ชื่อ นามสกุลเต็ม และชื่อวารสารเต็ม

## ➤ หนังสือ

ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง พิมพ์ครั้งที่ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า  
การอ้างเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งในหนังสือ ให้เริ่มชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง In : ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ  
สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

5. ตารางหรือรูปประกอบบทความควรชัดเจนและมีขนาดใหญ่พอสมควร รูปประกอบอาจบันทึกแยกไว้ใน File รูปประกอบ (ในสกุล TIFF/JPEG/EPS/PDF) หรือติดบนกระดาษแยกต่างหาก พร้อมกับคำบรรยายไว้ข้างใต้ ส่วนในเนื้อเรื่องให้เว้นที่ว่างและเขียนแจ้งกำหนดบริเวณที่ควรใส่ตารางหรือรูปที่ต้องการ

# มะเร็งวิทยา

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 14 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2551

Vol.14 No. 2 July - December 2008

## Content

กำเนิดรังสีรักษา		13
วิมล	สุขภมยา	
บทฟื้นฟูทางวิชาการเรื่องการรักษาด้วยรังสีรักษาสำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง		15
จินจิรา	เพชรสุขศิริ	
การปรับ Radiation beam และ Light beam บนเครื่องเร่งอนุภาค Clinac 600C ของบริษัทวาเรียนโดยใช้ front pointer ของเครื่อง		25
กวีลย์	สุภทะเล	
Radiation dose comparison between the two techniques of intracavitary brachytherapy in cervical cancer		31
Kanokpis	Bhumiwatn	
Imjai	Chitapanarux	
Vicharn	Lorvidhaya	
Pimkhuan	Kamnerdsupaphon	
Ekkasit	Tharavichitkul	
Vimol	Sukthomya	
The role of adjuvant radiotherapy in endometrial		45
Tussawan	Asakit	
Imjai	Chitapanarux	
Vicharn	Lorvidhaya	
Pimkhuan	Kamnerdsupaphon	
Ekkasit	Tharavichitkul	
Vimol	Sukthomya	
Patrinee	Traisathit	
Jiratchaya	Wongsabut	
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี	59
ธนูวัฒน์	กวีญเจริญพานิชย์	
Cisplatin vs. Mitomycin in Concurrent with Radiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer		61
Pimkhuan	Kamnerdsupaphon	
Imjai	Chitapanarux	
Vimol	Sukthomya	
Vicharn	Lorvidhaya	
Ekkasit	Tharavichitkul	
การใช้ปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยพยากรณ์ผลการรักษาที่เหมาะสมของมะเร็งเต้านม		69
ชัยยุทธ	เจริญธรรม	

CONTENT

## บรรณาธิการ แกลง

วารสารมะเร็งวิวัฒน์ฉบับนี้ เป็นภาพปกของศาสตราจารย์ นายแพทย์อำนาจ เสมรสุต ซึ่งเป็นปูชนียบุคคลของรังสีรักษาแห่งประเทศไทย เพื่อให้สมาชิกรุ่นหลังๆ ให้อู้จัก

วารสารฉบับนี้ ออกตรงกับการประชุมกลางปีของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

เป็นที่น่าเสียดายที่ไม่สามารถนำรายละเอียดของการประชุมรวมในวารสารฉบับนี้ หวังว่าปีต่อไป ผู้บรรยายในการประชุมวิชาการจะส่งเรื่องให้ทันกำหนดออกของวารสาร

ขอขอบพระคุณผู้นิพนธ์ทุกท่าน วารสารมะเร็งวิวัฒน์จะพยายามออกให้ทันกำหนด ปีละ 2 ครั้งต่อไป โดยจะกำหนดให้พอดีกับการประชุมใหญ่และประชุมกลางปี จึงขอความร่วมมือท่านสมาชิกส่งผลงานมาได้ตลอดเวลา

คณะบรรณาธิการ



## กำเนิดรังสีรักษา



นับตั้งแต่มีการพบรังสีเอกซ์ โดยศาสตราจารย์ ไรน์ท์เกน (Conrad Roentgen) แห่งมหาวิทยาลัย Wurzburg นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมัน เมื่อปี พ.ศ. 2438 (ค.ศ.1895) ได้มีการนำรังสีเอกซ์มาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นโรคมะเร็ง ตามรายงานการรักษาผู้ป่วยคนแรกเมื่อปี พ.ศ.2439 (ค.ศ.1896) (ส่วนการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสี รายงานการใช้ในผู้ป่วยเป็นครั้งแรก โดยมาตามคูรี (Curies) เมื่อปี พ.ศ. 2441 (ค.ศ.1898)) เป็นการใช้ เเรเดียมแบบใส่แร่ ต่อมาปี พ.ศ.2455 (ค.ศ. 1912) มีการใช้รังสีที่ได้จากเรเดียมมาใช้ในรูปแบบการฉายรังสี โดยมีการสร้างเครื่องมือในการฉายรังสีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2476 (ค.ศ.1933) แต่เครื่องมือในขณะนั้นยังมีข้อจำกัด อยู่มาก ยังเป็นรังสีจากเรเดียม ต่อมาจึงมีการพัฒนาในการสร้างเครื่องฉายรังสีเรื่อยมา จนในปี พ.ศ. 2494 (ค.ศ.1951) มีการผลิตเครื่องฉายโคบอลต์-60 เป็นครั้งแรกที่ประเทศแคนาดาและมีการพัฒนาจนสามารถใช้ในการผู้ป่วยเมื่อ พ.ศ. 2495 (ค.ศ.1952) ในประเทศแคนาดา

### กำเนิดรังสีรักษาในประเทศไทย

นับตั้งแต่ ศาสตราจารย์หลวงพิณพากย์ พิทยาเกท (นพ.พิณ เมืองแมน) บิดาแห่งรังสีวิทยา แห่งประเทศไทย เป็นแพทย์ไทยคนแรกๆ ที่ไปศึกษาวิชารังสีวิทยาที่เจฟเฟอร์สันเมดิคัลคอลเลจในประเทศสหรัฐอเมริกา ท่านกลับมาปฏิบัติงานที่คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล เมื่อวันที่ 1 มกราคม 2471 เป็นการเริ่มต้นแผนกเอกซเรย์วิทยา และเป็นการวางพื้นฐานของวิชารังสีวิทยาที่ทันสมัยในประเทศไทย

นพ.พิณ เมืองแมน เป็นรังสีแพทย์คนแรกของศิริราช ในขณะที่ท่านรับทุนมหิดล ศึกษาวิชารังสีวิทยาที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ท่านได้รับมอบหมาย

ให้ซื้อเครื่องเอกซเรย์เครื่องแรกของศิริราช โดยเงินบริจาคของพระยาอรรณการประสิทธิ์และ เมื่อท่านกลับมาพร้อมกับเครื่องเอกซเรย์ที่จัดส่งมาทางเรือ ท่านได้ลงมือประกอบติดตั้งเองจนใช้งานได้เมื่อวันที่ 26 มกราคม พ.ศ. 2471 ในปีแรกท่านทำงานทุกอย่าง ทั้งการลงทะเบียนรับผู้ป่วย, ถ่ายฟิล์ม, ล้างฟิล์มและรายงานผลเอกซเรย์ เปิดแผนกเอกซเรย์เองจนกระทั่ง 1 ปีต่อมา จึงได้แพทย์คนที่สองคือ ศาสตราจารย์นายแพทย์อำนวย เสมรสุต สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์ โดยเป็นแพทย์รุ่นแรกของประเทศไทย อาจารย์ได้มาเป็นผู้ช่วยหัวหน้าแผนก อาจารย์นายแพทย์หลวงพิณฯ ต่อมาแผนกเอกซเรย์

มีผู้ป่วยมากขึ้นตามลำดับและได้มีเครื่องเอกซเรย์  
เพิ่มใหม่ขึ้น ในปี พ.ศ.2475 ศิริราช จึงได้เริ่มรักษา  
มะเร็งด้วยการฉายแสงตั้งแต่นั้นมา

ศาสตราจารย์นายแพทย์ อำนวย เสมรสสุต  
รับทุนมหิดล ไปศึกษาวิชารังสีวิทยาและดูงานด้าน  
เรเดียม ณ ประเทศอังกฤษ ท่านได้กลับมาเป็นผู้  
บุกเบิกด้านรังสีรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสอดใส่  
แร่เรเดียม ท่านเป็นผู้นำคนแรกของประเทศไทย เมื่อ  
ปี พ.ศ. 2481 และได้สร้างความเจริญของวิชารังสี  
รักษาให้ก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว ในระยะแรกที่เปิดมี  
ผู้ป่วยเดือนละ 200 ราย และเป็นเดือนละ 400 ราย  
ในเวลา 5 ปี แรกหลังจากการเปิดสาขาวิชารังสีรักษานับ  
ว่าเป็นจุดเริ่มต้นของรังสีรักษาในประเทศไทยการ  
รักษามะเร็งด้วยเรเดียม ซึ่งเป็นที่รู้จักแพร่หลาย  
ควบคู่ไปกับการตรวจทางเอกซเรย์

ศาสตราจารย์นายแพทย์อำนวย เสมรสสุต  
เป็นผู้วางรากฐานงานทางเรเดียมในการรักษาโรค  
มะเร็งในประเทศไทย ต่อมาอาจารย์ได้เป็นผู้ก่อตั้ง  
สมาคมต่อต้านโรคมะเร็งแห่งประเทศไทยและเป็น  
นายกของสมาคมเป็นท่านแรกอาจารย์และภรรยา  
ได้ระดมทุน ให้กับสมาคมเป็นจำนวนมากและท่าน  
ยังได้สร้างบ้านพักผู้ป่วยมะเร็งที่มาฉายรังสีและไม่มีที่  
พักนับว่าเป็นตัวอย่างที่ดีให้กับหน่วยรังสีรักษาอื่น  
ในประเทศไทย เช่นที่เชียงใหม่และสงขลา เป็นการ  
ช่วยผู้ป่วยมะเร็งที่ยากไร้ให้ได้รับการรักษาที่ครบถ้วน  
และสมบูรณ์

จึงนับว่า ศาสตราจารย์นายแพทย์ อำนวย  
เสมรสสุต เป็นปูชนียบุคคลที่สำคัญของรังสีรักษา  
เป็นผู้วางรากฐานให้รังสีรักษา เจริญออกงามมาจน  
ถึงปัจจุบัน



## บทฟื้นฟูทางวิชาการเรื่องการรักษาด้วยรังสีรักษา สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง

จันจิรา เพชรสุขศิริ, พบ., ว.รังสีรักษา

สาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล  
2 ถนนพหลโยธิน แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

Janjira Petsuksiri, M.D.

Division of Radiation therapy, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,  
Mahidol University, 2 Prannok Rd, Bangkoknoi, Bangkok, Thailand. 10700

### Abstract

This article will review the role of radiation therapy for cancer of the glottic larynx in both early and locally advanced stages. For early stage disease, radiation therapy plays a major role as a laryngeal preservation treatment with a recommended dose of higher than 2 Gy per fraction or using a hyperfractionation schedule. For locally advanced disease, treatment options are radiation therapy in combination with chemotherapy or targeted therapy, radiotherapy alone with alterfractionation scheme, alterfraction radiation treatment with concurrent chemotherapy or total laryngectomy followed by postoperative radiation therapy with /without chemotherapy.

### บทคัดย่อ

บทความนี้เป็นบทวิเคราะห์ถึงการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงทั้งในระยะแรกและระยะลุกลามเฉพาะที่การรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะแรกนั้นสามารถรักษาได้ด้วยการฉายรังสีเพื่อหวังผลในการเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ปริมาณรังสีที่แนะนำให้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงในระยะต้นคือควรจะให้ dose per fraction อย่างน้อย 2 Gy หรืออาจจะเป็นการให้รังสีแบบ Hyperfractionation schedule ส่วนการรักษาด้วยรังสีในมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามนั้นจะมีแนวทาง ดังนี้คือการฉาย

รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีรวมกับการให้ยาในกลุ่ม Targeted therapy นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการฉายรังสีแบบ Alter fractionation หรือการฉายรังสีแบบ Alter fractionation ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้เป็นการรักษาเพื่อหวังผลในการเก็บรักษาอวัยวะส่วนในกรณีที่ไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้การรักษาจะเป็นการผ่าตัด Total laryngectomy ร่วมกับการฉายรังสีโดยอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยภายหลังการผ่าตัด

มะเร็งกล่องเสียงพบได้เป็นประมาณ 1 ใน 3 ของ มะเร็งศีรษะและลำคอ โดยมี ASR (Age standardized incidence rate) เท่ากับ 3.1 ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคคือการสูบบุหรี่ และดื่มสุรากล่องเสียงเป็นอวัยวะที่ประกอบด้วย ส่วนประกอบ 3 ส่วน คือ Supraglottic region, Glottic region และ Subglottic region ส่วนที่พบว่าเป็นมะเร็งบ่อยที่สุดคือส่วน Glottic region (65%) รองลงไปคือ Supraglottic region (34%) และพบน้อยที่สุดที่ Subglottic region (<1%) สำหรับการ review ในครั้งนี้จะมุ่งเน้นเฉพาะส่วน Glottic region เท่านั้น

กล่องเสียงเป็นอวัยวะที่มีความสำคัญในการเปล่งเสียง ดังนั้นการรักษามะเร็งกล่องเสียงจึงต้องคำนึงถึงการเก็บรักษาอวัยวะเพื่อคงซึ่งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกเหนือไปจากการหายขาดจากโรคด้วย

การรักษามะเร็งกล่องเสียง(Glottic larynx) อาจจะแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามระยะของโรสดังนี้

1. มะเร็งกล่องเสียงระยะต้น ได้แก่มะเร็งที่ยังอยู่ในระยะ T1-2, N0
2. มะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่ ได้แก่ มะเร็งกล่องเสียงที่อยู่ในระยะ T3-4 หรือ มีการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง (N1 ขึ้นไป)
3. มะเร็งกล่องเสียงในระยะแพร่กระจาย

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะการรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะต้นและระยะลุกลามเฉพาะที่เท่านั้น เนื่องจากการรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะแพร่กระจาย จะเป็นการรักษาตามอาการของผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่

### การรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะต้น (T1-2, N0)

การรักษาอาจจะเป็นการผ่าตัดที่เก็บรักษากล่องเสียง (Voice sparing surgery) เช่นการทำ Vocal cord stripping, Laser excision, Cordectomy หรือ Hemilaryngectomy หรือสามารถรักษาด้วยการฉายรังสีซึ่งเป็นการเก็บรักษาอวัยวะและความสามารถในการพูดออกเสียง โดยได้ผลการรักษาที่ดีใกล้เคียงกับการผ่าตัดถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบโดยตรงระหว่างการผ่าตัดกับการฉายรังสีโดยตรง

การรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy) สำหรับมะเร็งกล่องเสียงในระยะ T1N0 นั้นได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจโดยมี 5 year local control ประมาณ 85-95% และมี Ultimate local control ประมาณ 95% (จากการทำ Salvage surgery ถ้ามี local failure)

การรักษาด้วยการฉายรังสีในมะเร็งกล่องเสียงนั้น มีรายงานว่าทำให้ dose per fraction มากกว่า 2 Gy นั้นได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยการให้ conventional dose 2 Gy/fraction Yamazaki et al ได้รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วย dose 2 Gy/fraction กับ 2.25 Gy/fraction โดยเป็นการศึกษาแบบ Prospective randomized control trial ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะที่ 1 (T1N0) จำนวน 180 คน ผลการศึกษาพบว่าทำให้ปริมาณ dose 2.25 Gy/fraction ได้ผลดีกว่า 2 Gy/fraction (5 year local control 77% vs 92%, p=0.01) โดยไม่มีความแตกต่างในเรื่องของผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉายรังสีทั้งในระยะเฉียบพลัน (Acute side effect) หรือ ระยะยาว (Late side effect) ทั้งนี้มีการศึกษาอื่นที่สนับสนุนการให้ dose per fraction มากกว่า 2 Gy โดย Yu et al. และ Kok et al.

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง stage T2N0 นั้น ผลการรักษาจะไม่ดีเท่ากับการรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะ T1N0M0 การเก็บรวบรวม ผลการรักษาโดย Garden et al พบว่า 5 year local control จะอยู่ระหว่าง 65-80% และได้มีการศึกษา แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วย Conventional fractionation 2 Gy/fraction, total dose 70 Gy กับการฉายรังสีด้วย dose per fraction 2.06-2.2 Gy per fraction, total dose 66-70 Gy หรือการฉาย ด้วย Hyperfractionation scheme 1.1-1.2 Gy per fraction, 2 fractions ต่อวัน, total dose 78-80 Gy ผลการศึกษาพบว่า การให้ twice daily radiation treatment หรือการฉายแสงโดยการให้ dose per fraction มากกว่า 2 Gy ต่อวันนั้น ได้ผลรักษาที่ดี กว่าการฉายแสงแบบ conventional fractionation 2 Gy/day (5 year local control rate 80% vs 59%, p<0.001 for dose per fraction > 2.06 Gy/

day vs dose per fraction < 2.06 Gy/day และ 5 yr control 79% vs 67% , p=0.06 for twice daily fraction vs once daily fraction) ส่วนปัจจัยอื่นที่มี ผลต่อการรักษาคือการที่ tumor มี subglottic extension ซึ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่เร็วกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( 5 year local control 81% vs 63% สำหรับ tumor ที่ไม่มี subglottic extension vs tumor ที่มี subglottic extension, p=0.004)

อย่างไรก็ตาม แนวทางการให้การรักษา ด้วยรังสีด้วย Hyperfractionation treatment คงยัง ต้องรอผลยืนยันเพิ่มเติมจากการศึกษาของ RTOG ซึ่งเป็น Phase III prospective randomized control trial ที่กำลังรวบรวมผลอยู่ โดยเป็นการ ศึกษาเปรียบเทียบการให้รังสีแบบ conventional fractionation 70 Gy in 35 daily fraction เปรียบ เทียบกับการให้รังสีแบบ Hyperfractionation 79.2 Gy, 1.2 Gy per fraction bid ดังรูปที่ 1

RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP RTOG 95-12 EORTC 22992			
A RANDOMIZED STUDY OF HYPERFRACTIONATION VERSUS CONVENTIONAL FRACTIONATION IN T <sub>2</sub> SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE VOCAL CORD			
	SCHEMA		
S	R		
T	A	<u>Arm 1:</u> 70Gy/2 once per day/7 Weeks (35 Fractions)	
R	Stage	N	
A	1. T <sub>2</sub> 2. T <sub>2c</sub>	D	
T	O	<u>Arm 2:</u> 79.2Gy/1.2 b.i.d./6.5 Weeks (66 Fractions)	
I	M		
F	I		
Y	Z		
	E		

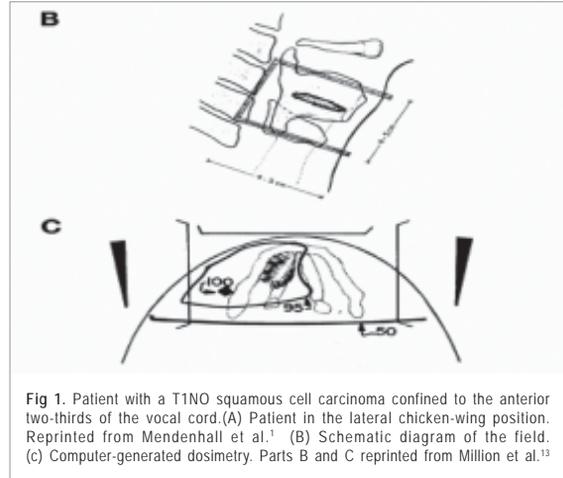
รูป 1 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ Hyperfractionation radiation treatment กับ Conventional fractionation ในผู้ป่วย มะเร็ง Glottic larynx T2N0 Squamous cell carcinoma โดย RTOG และ EORTC groups

โดยสรุปการรักษาด้วยการฉายรังสีใน ผู้ป่วยมะเร็ง Glottic larynx ในระยะต้น นั้นน่าจะเป็น การให้รังสีเพียงอย่างเดียวด้วย dose per fraction มากกว่า 2 Gy per fraction, total dose 66-70 Gy หรืออาจจะพิจารณาเป็นการฉายแสงแบบ Hyper fractionation (1.1-1.2 Gy per fraction, 2 fraction per day, total dose 78-80 Gy

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงระยะ T1N0M0 จะเป็นการฉายรังสีที่ครอบคลุมเฉพาะ บริเวณกล่องเสียงเท่านั้น เนื่องจากมีโอกาสกระจาย ไปที่ต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก (ประมาณ 5%) เทคนิค ของการฉายรังสีจะเป็นการฉายแสงจากภายนอก (External beam radiation therapy) ด้วยเครื่อง

Cobalt 60 หรือ Linear accelerator 4 MV เนื่องจากถ้าใช้พลังงานสูงกว่านี้จะทำให้ได้รับปริมาณแสงไม่เพียงพอตรงบริเวณส่วนบางของพื้นที่ฉายแสง โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณ Anterior commissure โดยฉายเป็น bilateral opposing neck โดยมี isocenter อยู่ที่ตำแหน่งของ vocal cord กำหนดขอบบนอยู่ที่ขอบบนของ Thyroid cartilage ขอบล่างอยู่ที่ขอบล่างของ Cricoid cartilage ขอบหลังอยู่ที่ anterior border of vertebral body ขอบหน้าจะ fall off skin ประมาณ 1 ซม. โดยจะมีพื้นที่ของการฉายแสงประมาณ 5x5 ซม. ดังรูปที่ 2 และจะพิจารณาใส่ wedge เพื่อลด inhomogeneity ของ dose ด้วย

สำหรับมะเร็งกล่องเสียงระยะ T2N0M0 นั้น อาจจะมีการขยายพื้นที่การฉายแสงออกไปเพิ่มขึ้น โดยถ้ามี subglottic extension จะต้องขยายขอบด้านล่างให้ลงมาคลุมอย่างน้อยประมาณ 1 tracheal ring ดังนั้นพื้นที่ของการฉายรังสีอาจจะเป็นขนาด 5x5 ซม. หรือ 6x6 ซม.



รูปที่ 2 ขอบเขตการฉายรังสีสำหรับมะเร็งกล่องเสียงในระยะ T1N0M0

### การรักษา มะเร็งกล่องเสียงในระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-T4, N1-3)

ปัจจุบันการรักษา มะเร็งศีรษะและลำคอในระยะลุกลามเฉพาะที่นั้นจะเป็นการรักษาเพื่อพยายามที่จะเก็บรักษากล่องเสียงเอาไว้ โดยอาจจะเป็นการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีด้วยการให้ alterfractionation หรือการฉายรังสีร่วมกับการใช้ยากลุ่ม Targeted therapy

#### การฉายรังสีร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัด

การศึกษาเริ่มต้นที่มีจุดประสงค์ที่จะเก็บรักษากล่องเสียงเอาไว้คือการศึกษาที่ทำโดย VA study group ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็ง Glottis และ Supraglottis (ยกเว้นในระยะ T1 หรือ T4 ที่ลุกลามไปสู่ thyroid cartilage) โดยการศึกษาเป็นการศึกษาเปรียบเทียบกันระหว่างการใช้ Induction

chemotherapy ด้วย Cisplatin และ 5FU ตามด้วยการฉายรังสี กับการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี โดยการศึกษาเป็นการศึกษาที่มีความสำคัญที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยการให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation (IC→RT) นั้นได้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกับการผ่าตัด (S→RT) โดยสามารถเก็บรักษากล่องเสียงเอาไว้ได้ (Overall laryngeal preservation rate 64%) แม้ว่า การใช้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation จะมีอัตราการเกิดกลับเป็นใหม่ที่กล่องเสียงสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด (Local failure at primary site 12% vs 2%, p=0.001 และ Regional failure 8% vs 5%) แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ Chemotherapy พบว่ามีอัตราการกระจายของโรคไปที่อื่น (distant metastasis) น้อยกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยการผ่าตัด (Distant failure 11% vs

17%, p= 0.001 สำหรับกลุ่ม IC→RT vs S→RT) โดยทั้งนี้การรักษาทั้งสองวิธีได้ผลด้าน overall survival ที่ไม่แตกต่างกัน (2 yr OS 68% vs 68%, p=0.98)

หลังจากนั้นได้มีการศึกษาที่ทำโดย RTOG (RTOG 91-11) ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง Glottis และ Supraglottis ระยะที่ 3-4 โดยไม่รวมผู้ป่วยที่มีระยะโรคเป็น T1 หรือเป็น T4 ที่ลุกลามไปสู่ thyroid cartilage หรือลุกลามไปที่ base of tongue ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบ sequence ของการให้ radiation ร่วมกับการให้ chemotherapy ในรูปแบบของ Induction chemotherapy (IC) หรือ Concurrent chemoradiation (CCRT) เปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว (RT) การศึกษานี้ได้บอกถึงผลประโยชน์สูงสุดด้วยการให้ concurrent chemoradiation ที่สามารถเก็บรักษากล่องเสียง (Laryngeal preservation rate) ได้ดีกว่าการให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation therapy หรือ radiation therapy alone และเป็นที่น่าสังเกตว่าการให้ Induction chemotherapy ไม่มี

ความแตกต่างจากการให้ radiation alone อย่างชัดเจนในเรื่องของ laryngeal preservation rate แต่การให้ radiation ร่วมกับ chemotherapy นั้นไม่ว่าจะเป็น concurrent treatment หรือ induction chemotherapy จะได้ผลการรักษาในเรื่องของ laryngectomy free survival และ disease free survival ดีกว่าการให้ radiation therapy เพียงอย่างเดียวแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างกันของ Overall survival ที่ 5 ปี (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามการให้ concurrent chemoradiation ก็จะมีผลข้างเคียงในเรื่องของการพูดและการกลืนมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ Induction chemotherapy แล้วตามด้วย radiation หรือ radiation เพียงอย่างเดียว ปัจจุบันได้มีการศึกษาโดย Urba et al เป็น Phase II ที่ทดสอบความเป็นไปได้ในการให้ทั้ง Induction chemotherapy ด้วย Cisplatin และ 5 FU ร่วมกับ Concurrent chemoradiation therapy และตามด้วย adjuvant chemotherapy ตามลำดับ ซึ่งได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจโดยได้ 3 years survival with laryngeal preservation 61%, 3 year OS 85%

**ตารางที่ 1** ผลการศึกษาด้วยการให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดของ VA study group และ RTOG study group(#9111)

	LFS (%)	LP(%)	DFS(%)	DM(%)	OS(%)
VA Group					
- IC→RT			60%	11%	68%
- Surgery→Postop RT			70%, p =0.11	17%, p=0.001	68%
RTOG 9111					
- IC→RT	45 (p=0.01 vs RT)	72	38.6 (p=0.016 vs RT)	14.3	59.2
- CCRT	47 (p=0.01 vs RT)	84 (p=0.005 vs IC→RT)	39.0 (p=0.006 vs RT)	13.2	54.6
- RT alone	34	67 (p< 0.001 vs CCRT) (p=0.27 vs IC→RT)	27.3	22.3	53.5

### การฉายรังสีแบบ Alter fractionation

การให้รังสีแบบ Alter fractionation นั้นมีที่ใช้ในมะเร็งกล่องเสียงระยะลุกลามเฉพาะที่เช่นกัน โดยการศึกษาของ RTOG (RTOG 9003) โดย Fu et al ซึ่งเป็นการศึกษาเรื่องการให้รังสีแบบ alter fractionation ในมะเร็งศีรษะและลำคอ โดยพบว่า การให้ Hyperfractionation treatment (1.2 Gy bid,

total 81.6 Gy, 68 F, 7 weeks) หรือการให้รังสีแบบ Concomitant boost (72 Gy/ 42F/ 6 weeks, 1.8 Gy/ F with 1.5 Gy 2nd fraction x12 fractions) มีผลการรักษาที่เหนือกว่าการให้ conventional fractionation หรือการให้ accelerated fractionation แบบ split course ดังในรูปที่ 3

Table 2. 2-Year local-regional control, disease-free survival, and overall survival by treatment

2-Year endpoints	Standard fractionation (N = 268)	Hyper-fractionation (N = 263)	Accelerated fractionation with split (N = 274)	Accelerated fractionation with concomitant boost (N = 268)
Local-regional control	46.0%	54.4%	47.5%	54.5%
Disease-free survival	31.7%	37.6%	33.2%	39.3%
Overall survival	46.1%	54.5%	46.2%	50.9%

### รูปที่ 3 ตารางแสดงผลการรักษาจากการศึกษา RTOG 9003

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดย Overgaard et al (DAHANCA 6&7) ที่เปรียบเทียบการฉายรังสีในระยะเวลาล้นลงโดยเป็นการเปรียบเทียบการฉายรังสี 6 fractions ต่อสัปดาห์กับการฉายรังสีแบบ 5 fractions ต่อสัปดาห์ โดยมี dose per fraction (2Gy) และ total dose (66-68 Gy) เท่ากันในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอโดยมีผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงอยู่ประมาณ 47% ของผู้ป่วยทั้งหมด ผลการศึกษาพบว่า การฉายรังสีแบบ 6 fractions ต่อสัปดาห์ซึ่งลด overall treatment time ลงนั้น มี locoregional control (LRC) และ disease free survival (DFS) ที่ดีกว่าการฉายรังสีแบบ 5 fractions ต่อสัปดาห์ (5yr LRC 70% vs 60%, p=0.0005, 5 yr DFS 73% vs 66%, p = 0.01 สำหรับ 6 fractions vs 5 fractions ตามลำดับ) แต่ทั้งนี้ผลประโยชน์ที่ได้จะมีต่อ primary

tumor site มากกว่าที่บริเวณ lymph node และการให้ 6 fractions ต่อสัปดาห์นั้นก็ไม่ได้เพิ่ม overall survival อย่างชัดเจน

ได้มีการศึกษาที่นำเอา alter fractionation มาใช้ร่วมกับการให้ concurrent chemotherapy ซึ่งทำโดย Brizel et al โดยเป็น Phase III randomized controlled trial ที่เปรียบเทียบการฉายรังสีแบบ hyperfractionation (1.2Gy bid, total 75 Gy) กับการให้ hyperfractionation radiation (1.2 Gy bid, total dose 70 Gy) ร่วมกับการให้ chemotherapy (cisplatin & 5 FU) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการให้ hyperfractionation ร่วมกับ chemotherapy นั้นมี locoregional control ที่ดีกว่าการให้ hyperfractionation เพียงอย่างเดียวและมีแนวโน้มที่จะเพิ่ม relapse free survival และ overall survival แม้จะ

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม (3 yr LRC 70% vs 44%, p =0.01, 3 yr RFS 61% vs 41%, p=0.08, 3 yr OS 55% vs 34%, p=0.07) ทั้งนี้การให้ hyperfractionation ร่วมกับ chemotherapy นั้นไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียงจากการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### การฉายรังสีร่วมกับการให้ Targeted therapy

ปัจจุบันได้มีการนำเอายาในกลุ่ม Targeted therapy มาใช้ร่วมกับการฉายรังสี โดยมีผลประโยชน์ที่พิสูจน์ได้ชัดเจนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอซึ่งเป็นการศึกษาโดย Bonner et al ซึ่งเป็นการศึกษาถึงผลประโยชน์ในการให้ยา Cetuximab (C 225) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anti EGFR ร่วมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอในระยะลุกลามเฉพาะที่โดยเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การฉายรังสีร่วมกับการให้ยา Cetuximab จะมี median survival, locoregional control, disease free survival และ overall survival ที่ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Median survival 49 vs 29.3 months, p=0.03, 2 yr PFS 46% vs 37%, p = 0.006, 3 yr OS 55% vs 45%, p=0.03 สำหรับ RT+ Cetuximab vs RT alone) อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์แยกกลุ่มเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงพบว่า การให้ Cetuximab ร่วมกับการฉายรังสียังไม่ มีผลประโยชน์มากกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวอย่างชัดเจน (Median duration 32.8 vs 31.6 months, RT+Cetuximab vs RT alone, HR 0.87) อย่างไรก็ตามในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงในระยะลุกลามนั้น มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีการลุกลาม

ของโรคจนไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้ เช่น มีการลุกลามของโรคไปที่กระดูกอ่อน thyroid หรือลุกลามไปที่โคนลิ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด (Total laryngectomy) เป็นการรักษาเบื้องต้น และจะต้องมีการรักษาตามหลังด้วยการฉายรังสี เนื่องจากมีโรคอยู่ในระยะลุกลามและมีโอกาสเกิดกลับเป็นใหม่ของโรคเฉพาะที่ได้สูงและอาจจะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับการฉายรังสี โดยพิจารณาจากลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรค เช่น การมี Extracapsular extension ของต่อมน้ำเหลือง, perineural invasion, lymphovascular invasion, positive/closed to margins เป็นต้น โดยการให้รังสีตามหลังการผ่าตัดจะสามารถลดโอกาส การกลับเป็นใหม่ ของโรคเฉพาะที่ได้

ในการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด ในผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะลุกลาม เฉพาะที่หรือมีลักษณะข้อบ่งชี้ทางพยาธิวิทยาที่เพิ่ม โอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรคนั้น ได้มีการศึกษาของ EORTC (#22931) และ RTOG (#9501) ที่นำเอายาเคมีบำบัดกลุ่ม Platinum based regimen มาใช้ร่วมกับการฉายรังสีโดย พบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่ม locoregional control และ disease free survival ประมาณ 9-13% และมีแนวโน้มว่าจะสามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตอยู่ของผู้ป่วย (overall survival) ได้ ดังตารางที่ 2 ซึ่งได้มีการวิเคราะห์เพิ่มเติมว่าปัจจัยที่มีผลต่อการ พยากรณ์โรคและน่าจะได้ประโยชน์มากที่สุด จากการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีคือการ มี Extracapsular extension, และ/หรือ positive margins

**ตารางที่ 2** ผลการศึกษาของ RTOG และ EORTC study group ในการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีหลังผ่าตัด

	RTOG 9501 (3 yr follow up)	EORTC 22931 (5 yr follow up)
Locoregional control rate		
%	19 vs 30	18 vs 31
p	0.01	0.007
Disease free survival		
%	47 vs 36	47 vs 36
P	0.04	0.04
Overall survival		
%	56 vs 47	53 vs 40
p	0.19	0.02
Treatment toxicities		
Grade 3+ acute toxicities		
%	77 vs 34	41 vs 21
p	<0.0001	0.001
Late toxicities(Overall)		
%	21 vs 17	38 vs 41
p	0.29	0.25

โดยสรุป สำหรับการรักษามะเร็งกล่องเสียงในระยะลุกลามเฉพาะที่จะเป็นการรักษาเพื่อหวังผลในการเก็บรักษาอวัยวะนอกเหนือไปจากการหายขาดจากโรค โดยการรักษาที่น่าจะมีผลประโยชน์อย่างชัดเจนควรจะเป็น การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiation) ซึ่งอาจจะต้องรอการศึกษาในระยะต่อไปถึงความเป็นไปได้ในการให้ยาเคมีบำบัด

ร่วมด้วยทั้งใน Induction phase และ Concurrent phase ส่วนการรักษาในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็ง จนไม่สามารถเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการลุกลามของมะเร็งไปที่กระดูกอ่อน thyroid หรือลุกลามไปที่โคนลิ้น) การรักษาจะเป็นการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะในกรณีที่มี positive margins หรือ Extracapsular extension



1. Sumitsawan Y, Srisukho S. Larynx. Cancer in Thailand. Vol III 1995-1997; 41-43.
2. Jones AS, Fish B, Fenton JE et al. The treatment of early laryngeal cancer (T1-T2, N0): Surgery or irradiation? Head and neck 2004; 127-35.
3. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2 N0 Squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2001; 19: 4029-36.
4. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): Result of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. Int J Radiat Biol Phys 2006; 64: 77-82.
5. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, et al. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottis carcinoma. Int J Radiat Biol Phys 1997; 37(3): 587-91.
6. Kok G. Influence of the size of the fraction dose on normal and tumor tissue in 60 Co radiation treatment of carcinoma of the larynx and inoperable carcinoma of the breast. Radiol Clin Biol 1971; 40:100-15.
7. Garden AS, Morrison WH, Ang KK. Larynx and hypopharynx cancer. In Gunderson LL, Tepper JE. editor. Clinical radiation oncology 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone ; 2007.p.727-754.
8. Garden AS, Foster K, Wong PF, et al. Result of radiation therapy for T2N0 glottic carcinoma: Does the '2' stand for twice daily treatment?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 322-28.
9. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2 N0 Squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2001; 19: 4029-36.
10. Wolf GT, Hong WK, Fisher HG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1685-90.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 291-8.
12. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, et al. Single cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation : A new treatment paradigm. J Clin Oncol 2006; 24: 593-8.

13. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas : First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
14. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck : DAHANCA 6&7 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-42.
15. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated radiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
17. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
18. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
19. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers; a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of EORTC(#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.



# การปรับ Radiation beam และ Light beam บนเครื่องเร่งอนุภาค Clinac 600C ของบริษัทวาเรียนโดยใช้ front pointer ของเครื่อง

ถวัลย์ สุขทะเล หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
E-mail address: tawal@kku.ac.th

## วัตถุประสงค์

เพื่อตรวจสอบและปรับตำแหน่งของ Light beam indicator ของเครื่องเร่งอนุภาค Clinac 600C ให้ตรงกับ Radiation beam ของเครื่อง

## อุปกรณ์ และวิธีการ

ในการปรับตำแหน่งของ Light beam indicator ซึ่งใช้ในการบอกตำแหน่งของ Radiation beam ที่ฉายให้กับผู้ป่วยประกอบการสำคัญต้องทราบตำแหน่งและแนวของลำรังสี (Radiation beam axis) ที่ชัดเจน ซึ่งในการทดลองนี้ได้ใช้หลักการส่องผ่านของลำแสงผ่านวัตถุทรงกระบอกที่ได้รับการจัดทำพิเศษให้มีความตรงและผนังที่มีความหนาเท่ากันสม่ำเสมอโดยจัดตำแหน่งให้วัตถุนี้วางตัวอยู่ในแนว axis ของ radiation beam เสมอหนึ่งเป็น radiation beam pointer จากนั้นจึงอาศัยตำแหน่งและแนวทางของ pointer ตัวนี้เพื่อหาตำแหน่งของ center beam

mark บนแผ่นพลาสติกหน้า collimator และตำแหน่งของ Light beam ต่อไปในการหาตำแหน่งของ Light beam จะใช้หลักการดูเงาที่ทอดลงมาของผนัง pointer และลำแสงที่ส่องผ่านแกนกลางลงมาแบบเดียวกับการดู Radiation beam โดยหลักการที่ว่าถ้าจุดกำเนิดแสงอยู่แนวแกนกลางของทรงกระบอกแล้วเราจะเห็นผนังโดยรอบของทรงกระบอกมีความหนาเท่ากันไม่เช่นนั้นความหนาจะเอียงเพิ่มขึ้นในทางตรงข้ามกับทิศทางของต้นกำเนิดที่เคลื่อนออกไปผลการปรับสามารถตรวจสอบได้โดยการใช้วิธี collimator rotation (1,2)

## ผลการทดลอง

ทำให้สามารถตรวจสอบตำแหน่งทิศทางของ Radiation source position ได้อย่างรวดเร็วแม่นยำและสะดวกต่อการบอกแนวที่เปลี่ยนไปรวมทั้งการปรับตำแหน่งของ Light beam indicator และ beam center ทำได้ง่ายและถูกต้องเหมือนเดิมทุกครั้งและให้ star pattern (2) ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 2 มม. ตามขอแนะนำของ IAEA (1)

## บทสรุป

วิธีการประยุกต์ใช้อุปกรณ์ดังกล่าว ทำให้สะดวกต่อการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งทิศทางของ radiation beam ได้ดีและรวดเร็ว นอกจากนี้ยังสามารถนำไปใช้ได้กับเครื่องฉายรังสีประเภทอื่นเช่น เครื่องฉายรังสีแบบไซตอนกำเนิดโคบอลต์ 60 ได้ด้วยการปรับปรุงอุปกรณ์ font pointer หรือทำขึ้นให้ได้

# Calibration of Radiation beam and Light beam indicator on linear accelerator, Clinac 600c, of varian product using its front pointer

T. Sooktalay. Department of Radiology, Faculty of Medicine,  
Khon Kean University, Khon Kean, Thailand  
E-mail : tawal@kku.ac.th

## Objectives :

to check and calibrate of light beam indicator according to the radiation beam on linear accelerator, Clinac 600c, using its calibration front pointer.

## Material and Methods :

to calibrate position of light beam of irradiation machine, the first importance thing is to know the exact radiation beam axis. These experimental technique was used the conception of radiation projection through hole of cylindrical pin. The calibration front pointer, which is an accessory of the varian's accelerator, is a special designed can be used for this. Its position is mounted at center of beam axis by nature, which can be proved by illustrate of x-ray image. This kind

of device make easily to find the center beam marked position on the front perspex film of accelerator head. It can be easily find the light source position by adjust the projection of light through pin hole along the front pointer to see whether the light was shown at the center of cylindrical wall shadow. The result of adjustment can be check by using a call "Collimator Rotation" (1,2) to see a star pattern.

## Results :

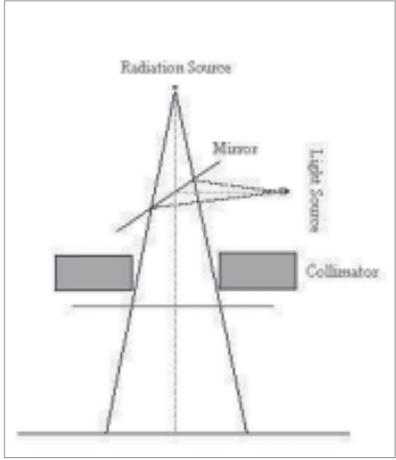
it can be easily check of radiation beam axis which also be record on film and give an accuracy on calibration of the light beam indicator. The star pattern was shown less than 2 mm of diameter as recommended by IAEA(1).

## Conclusions :

This method is provided a convenience way to check and do calibration of the light beam to radiation beam on the varian linear accelerator, Clinac 600c. It is also the way which can be modified for calibration on other same concept of teletherapy machine, Cobalt-60 machine for example.

**บทนำ**

ในการใช้ Light beam แทนตำแหน่ง Radiation point source เพื่อบอกตำแหน่งของ center beam และขนาดของ field size นั้นมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะต้องมีการปรับตำแหน่งจุดกำเนิดแสงให้เสมือนหนึ่งเป็นตำแหน่งจุดกำเนิดของลำรังสีที่ใช้ในการรักษาจริง มิเช่นนั้นจะทำให้ตำแหน่งที่จัดให้ผู้ป่วยและตำแหน่งที่ฉายจริงไม่ถูกต้องอัน เป็นผลให้เกิดผลข้างเคียงหรือการกลับเกิดใหม่ของโรค โดยหลักการแล้วตำแหน่งของจุดกำเนิดลำรังสีและจุดกำเนิดแสงบอกตำแหน่งจะอยู่สัมพันธ์กับอุปกรณ์ควบคุมลำแสง (collimator) ดังแสดงในรูปที่ 1



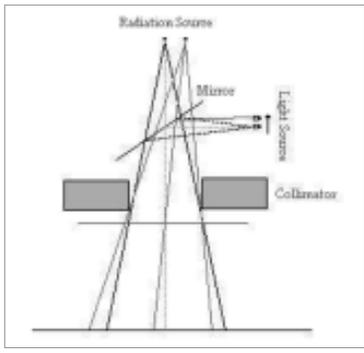
รูปที่ 1 แสดงตำแหน่ง radiation source และ light beam indicator

หากมีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งมีผลทำให้จุดกำเนิด Light beam เปลี่ยนไป จะทำให้ทั้งตำแหน่งของ center beam และขอบลำแสงเลื่อนออกไปจากลำรังสีที่ใช้ในการรักษาดังรูปที่ 2

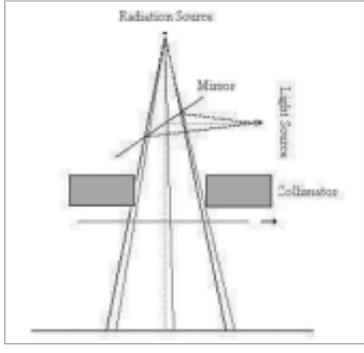
หรืออาจมีกรณีการเลื่อนของแผ่นฟิล์มใสบอกตำแหน่ง center beam ดังในรูปที่ 3

อันจะทำให้ลำรังสีไม่เกิดความสมดุลของด้านซ้าย-ขวา ซึ่งกรณีเครื่องเร่งอนุภาคจะสามารถปรับตัวควบคุมลำรังสีด้านซ้าย-ขวาได้อิสระ ทำให้ Light beam สมดุลได้ แต่ลำรังสีจะไม่สมดุล อันจะทำให้ Beam Profile เอียงคล้ายๆ กับตัว flatness filter ไม่อยู่ตำแหน่ง center หรือถ้ามีการเคลื่อนทั้งสองอย่าง ซึ่งเมื่อมีการปรับเข้ากันแล้ว อาจบังเอิญ center ของ Light beam ทับกับ Radiation beam ที่ axis ของ Gantry พอติดตั้งแสดงในรูปที่ 4 ซึ่งจะมีผลให้ผลการทดสอบ center of Radiation beam กับ light beam ตรงกัน แต่ขอบของลำรังสีกับลำแสงบอกตำแหน่งขัดแย้งกัน

ในการตรวจสอบ Axis ของลำรังสี และลำแสงบอกตำแหน่งสามารถใช้วิธีการที่ตรวจสอบได้ง่ายโดยวิธี collimator rotation (1,2) ซึ่งเป็นการบิด collimator ด้านแกน X ให้เหลือเพียงแคบๆ ด้านเดียว ภายเอกซเรย์ลงบนฟิล์ม จากนั้นหมุน collimator ไปที่ละ 45 แล้วฉายเอกซเรย์ทับลงไปบนฟิล์ม ทำจนครบ 360 จะได้ภาพกลายเป็น star pattern ซึ่งถ้า collimator มีความสมดุลบน center ของลำรังสีจะได้

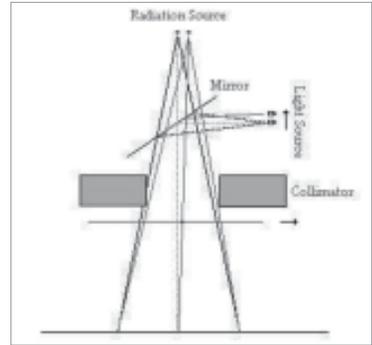


รูปที่ 2 แสดงสมมติฐานการเลื่อนตำแหน่งของ light beam indicator



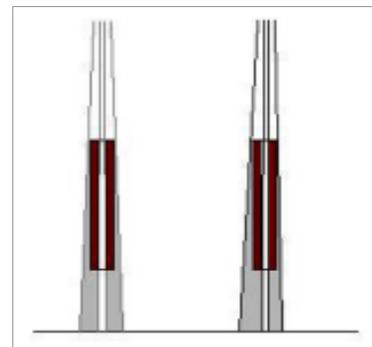
รูปที่ 3 แสดงสมมติฐานการเลื่อนของตำแหน่ง center

จุดตัดแนวเส้นที่มีรัศมีรอบ center of light beam เล็ก IAEA ได้ให้ข้อกำหนดไว้ว่าไม่ควรมีรัศมีเกิน 2 มม. (2) ส่วนการตรวจสอบลำแสงบอกตำแหน่งสามารถใช้วิธีการเดียวกันได้ แต่ทำโดยการลากเส้นตามแนวลำแสงบนกระดาษ แต่ครั้งที่หมุน collimator โดยปกติแล้วการตรวจสอบลำแสงบอกตำแหน่งจะไม่มีคามผิดพลาดมากนัก เนื่องจากเราสามารถปรับเทียบ collimator ให้มีความสมดุลกับ center ของลำแสงได้



รูปที่ 4 แสดงสมมติฐานการเคลื่อนที่ของ light beam indicator และ center

การปรับข้อผิดพลาดดังกล่าว เป็นเรื่องที่ยากใช้เวลาและยุ่งยากมาก เนื่องจากสิ่งแรกคือ ต้องมั่นใจก่อนว่าตำแหน่งของลำรังสีจริงอยู่แนวใดและ center ของลำรังสีอยู่ที่ไหน เพราะเป็นส่วนที่ถูกยึดแน่นติดกับโครงสร้างส่วนหัวของเครื่องฉาย ข้อที่สองคือ เราทราบว่า collimator ยึดติดที่ส่วนหัวเครื่องซึ่งจะหมุนแบบสมดุลรอบแกนของลำรังสี (2) การตรวจสอบหาตำแหน่งดังกล่าวสามารถทำได้หลายวิธี แต่วิธีการที่ได้ดำเนินการจะใช้แนวคิดที่ว่าหากเราสามารถหาอุปกรณ์ทรงกระบอกยึดติดส่วนหัวและจัดให้อยู่ที่แนวแกนลำรังสีได้เราจะทราบทั้งแนวของลำรังสีและ center ได้โดยง่าย ดังแสดงในรูปที่ 5 และสุดท้ายก็สามารถปรับลำแสงบอกตำแหน่งเพื่อให้แนว center ของ filament ทับกับตำแหน่ง center ของ beam ได้โดยง่าย



รูปที่ 5 แสดงหลักการลำแสงผ่านทรงกระบอกตรง

### อุปกรณ์ที่ใช้

1. Front Pointer ที่ติดมากับเครื่องเร่งอนุภาค clinac 600C หน่วยรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. เครื่องเร่งอนุภาค clinac 600C หน่วยรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
3. Film x-ray แบบ single coat
4. เข็มหมุด และไม้บรรทัดวัดระยะแบบละเอียด



รูปที่ 6 Pointer ซึ่งถอดหัวออกให้เห็น

### วิธีดำเนินการ

1. หาดำแหน่งของแนว radiation beam axis โดยการชี้ pointer ของเครื่อง Clinac 600C ซึ่งมีคุณสมบัติที่มีรูให้แสงผ่านได้ตรงกลางและถอดเข็ม (pointer) จากส่วนปลายออกได้ ทำให้สามารถใช้เป็นเสมือน light beam pointer ได้ ดังแสดงในรูปที่ 6 และรูปที่ 7 นอกจากนั้นคุณสมบัติที่เป็นท่อทรงกระบอกซึ่งมีความหนาเท่ากัน ทำให้ง่ายต่อการชี้

ถ่ายภาพเอกซเรย์ผ่านรู โดยมีผนังท่อ pointer โดยรอบชั้นตอนนี้มีการดำเนินการดังนี้

1.1 ตรวจสอบแนวแกน pointer ว่าตรง โดยการหมุน collimator พร้อม pointer โดยใช้อุปกรณ์ตรวจระยะความห่าง ดูความสม่ำเสมอระหว่างหมุน ดังรูปที่ 8

1.2 ถ่ายภาพเอกซเรย์ผ่านรูของ pointer ลงฟิล์ม ซึ่งจะได้รูปดังรูปที่ 9 ทำการตรวจดูความหนาของผนัง pointer โดยรอบว่าสมดุลงหรือไม่ ถ้าไม่ แนบแสงไม่อยู่กลางรูของท่อแล้วจะเกิดการเอียง ดังรูปที่ 10

1.3 ทำเครื่องหมายตำแหน่ง center ของลำรังสีบนกระดาษที่ยึดบนเตียงหรือพื้นห้อง

1.4 ปรับ filament ให้ cross hair อยู่ถึงกลางรู pointer โดยการส่องย้อนรู pointer ช่วย

2. ถอด pointer และทำการปรับ Light beam ให้ส่องผ่าน filament เพื่อให้ cross hair ทับกับตำแหน่ง center ที่ mark ไว้

3. ทำการทดสอบถ่ายภาพด้วย technique Collimator Rotation

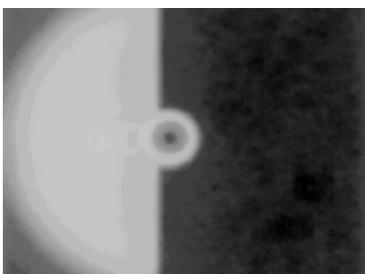
ในการปรับอาจใช้วิธีการปรับหาความตรงและตำแหน่งของลำรังสีด้วยวิธีการตรวจตำแหน่ง center of Radiation beam ก่อน จากนั้นทำการปรับลำ Light beam ให้ตรงกับ center mark ของลำรังสีเสมอ ดังรูปที่ 11 และสุดท้ายจึงทำการปรับ filament center



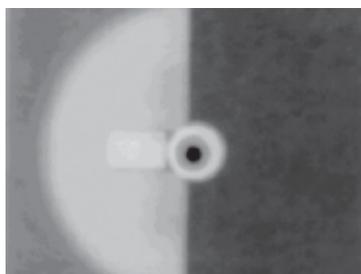
รูปที่ 7 การติดตั้ง pointer บนเครื่อง Clinac 600C



รูปที่ 8 การตรวจสอบความตรงของแกน pointer



รูปที่ 9 ภาพถ่าย x-ray ผ่านรู pointer



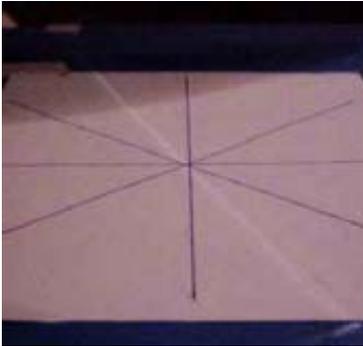
รูปที่ 10 ภาพถ่าย x-ray ที่ center เอียงผ่านรู pointer



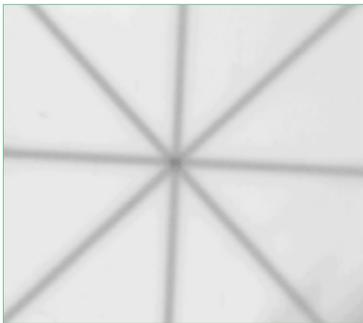
รูปที่ 11 แสดงภาพ Light beam ผ่าน pointer

## ผลการทดลอง

ผลจากการทดลองด้วยวิธีดังกล่าว และได้ทำการถ่ายภาพตรวจสอบ axis จาก Rotation โดยวิธี Collimator rotation แล้ว ดังแสดงในรูปที่ 12 และรูปที่ 13 ตามลำดับ และผลการวัดได้รัศมีน้อยกว่า 1 มม.



รูปที่ 12 แสดงการทดสอบ light beam ด้วยเทคนิค Collimator Rotation



รูปที่ 13 แสดงการทดสอบ Radiation Beam center ด้วยเทคนิค Collimator Rotation

### บทสรุป

จากการทดลองพบว่า หลักการดัดแปลง Pin pointer มาเป็น light pointer นอกจากจะสามารถตรวจสอบ light beam axis ได้แล้ว ยังสามารถตรวจสอบ radiation beam axis ได้อีกด้วย ซึ่งทำให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการปรับตำแหน่ง light beam และ radiation beam ให้ตรงกันได้โดยง่าย อีกทั้งยังสามารถประยุกต์ใช้กับเครื่องฉายรังสีแบบ teletherapy ได้ทุกเครื่องอีกด้วย

### Reference

1. P.Andreo, J.R.Cunningham, K.Hohlfeld, H. Svensson. Technical Reports Series No.277 : Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams. IAEA, Vienna, 1987:15-19.
2. F.M.Khan. Quality Assurance. in :The Physics of Radiation Therapy, 2ed . Williams & Wilkins. 1994:518-521.



# RADIATION DOSE COMPARISON BETWEEN THE TWO TECHNIQUES OF INTRACAVITARY BRACHYTHERAPY IN CERVICAL CANCER

Kanokpis Bhumiwatn, M.D., Imjai Chitapanarux, M.D.,  
Vicharn Lorvidhaya, M.D., Pimkhuan Kamnerdsupaphon, M.D.,  
Ekkasit Tharavichitkul, M.D., Vimol Sukthomya, M.D.

Division of Therapeutic Radiology and Oncology,  
Department Radiology, Faculty of Medicine,  
Chiang Mai University, Thailand

## Abstract

### Background and purpose:

Radiotherapy is effective in the treatment of locally advanced cervical cancer. However, the treatment is associated with significant morbidity of the urinary bladder and rectum. This study has been designed to ascertain the potential for dose reduction to bladder and rectal points by using intravaginal foley balloon catheters as a mechanism for structural displacement during tandem and ovoid in high-dose-rate intracavitary brachytherapy of the uterine cervix.

### Materials and Methods:

Twenty four patients of cervical carcinoma stage IIB-IIIB, were received four times of 600 cGy high dose rate intracavitary brachytherapy(ICBT) treatment. Two times of ICBT with conventional gauze packing (control arm) were compared with two times of ICBT with two foley balloons placed intravaginally(study arm), one balloon was placed anterior and another balloon was placed posterior to the tandem, as close to the flange as patient geometry allowed. A series of 96 consecutive digitized treatment plans was assessed: 48 plans with control arm and 48 plans of study arm. Planning orthogonal X-rays were acquired and digitized. Dose reference points of bladder and rectum were calculated following ICRU No. 38 guideline, both with control and study arm. We compared the rectal dose and bladder dose between conventional gauze packing and foley balloon catheters

### Results:

The Foleys balloon catheter significantly reduced the bladder point dose comparing with

conventional gauze packing from 77.87% to 69.83% ( $p=0.008$ ). There was no difference in rectal point dose between the conventional gauze packing and the foley balloon catheter respectively (58.65% and 58.39%;  $p=0.561$ ).

### Conclusion:

A significant reduction in radiation dose to the bladder can be achieved by intravaginal insertion of the foley balloon catheters. This technique is simple, consistent and reproducible within an acceptable range. As such, further exploration of this technique is warranted.

## INTRODUCTION

Radiation therapy is one of the standard treatment modality for treating a carcinoma of uterine cervix. A combination of external beam radiotherapy and intracavitary brachytherapy (ICBT) is the most common mode of radiation treatment(1,2). The major advantage of ICBT is that high radiation dose can build-up in tumor while sparing the adjacent normal tissue, such as the rectum and bladder(3).

The high dose rate (HDR) intracavitary brachytherapy has been use for over 40 year and the facility has increasingly become available throughout the world. HDR use is predicate on idea that shorter treatment time result in lesser patient discomfort and greater patient compliance secondary to being an outpatient treatment procedure. Studies have shown comparable clinical toxicity profile to low dose rate intracavitary brachytherapy, possibly some radiobiologic advantage and produced pelvic control and survival rates comparable to other LDR series (4,5). However there have

been concern regarding the possibility of increasing risk of late complication. The large radiation dose produces variable degree of complication to surrounding structure. The most common site is rectum, bladder and small bowel. Overall normal tissue complication rate have been report to be around 10%(6). The five year actuarial incidence of rectal, bladder and small bowel late complication were 16%, 11% and 14% respectively. The complication increased in advance age (more than 70 years old), advance stage and high radiation dose (7-9). The rectal complications were 17% in the patient whose cumulative rectal biologic equivalent dose significant greater than 140 Gy and 8.6% in patient whose cumulative rectal biologic equivalent dose less than 140 Gy. The bladder complications were 19% and 12% in patient who have cumulative bladder biologic equivalent dose greater and less than 125 Gy respectively(10,11).

Several conventional methods have

been used in an attempt to reduce the bladder and rectal dose in ICBT. These include the vaginal gauze packing and/or using various kind of shielded applicator(12-15). We have experimented with low cost equipment to physically displace critical structures in HDR intracavitary brachytherapy by using foley balloon catheters. Because minor alteration in

the applicator position geometry may produce a notable difference in dose received(16,17). We hypothesize that displacement of the bladder and rectum from radiotherapeutic source position secondary to properly placed intracavitary foley balloon catheter inflation can decrease the of bladder and rectal dose from of HDR intracavitary brachytherapy.

## MATERIAL AND METHOD

### Research design

Prospective study

### Study population

This study has been taken at Division of Therapeutic Radiology and Oncology. Department of Radiology Faculty of medicine Chiangmai University from June 2006 to November 2007. New 24 cervical cancer patients were treated with external beam radiation therapy and high dose rate intracavitary brachytherapy.

### Inclusion criteria

- Patients with FIGO stage Ib to IIIb cervical carcinoma.
- Treatment with high dose rate (Ir-192) intracavitary brachytherapy using the standard application, uterine tandem and vaginal ovoid.
- Performance status: ECOG score 0-2 and normal mental status.

- Age younger than 70 years old.

### Exclusion criteria

- Cervical cancer patients with vaginal involvement.
- Previous history of intraabdominal surgery.
- Patient with urinary stenosis.

### Sample size

Sample size was calculated from the data collected from our three pilot studies. The sample size was calculated by the following formula.

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (\text{SD of difference})^2}{(\text{Mean of difference})^2}$$

	Bladder radiation dose			
	Insertion	Patient 1	Patient 2	Patient 3
The conventional packing	First	383.9	404.4	454.4
	Second	391	275.9	415.7
Packing by used of foley catheter balloons	First	361.5	456.1	500.8
	Second	456.1	353.5	500.3

$$\alpha = 0.05 \quad Z_{\alpha} = 1.96 \quad \beta = 0.2 \quad Z_{\beta} = 0.84$$

$$\text{SD of difference} = 15.89$$

$$\text{Mean of difference} = 55.95$$

$$N = \frac{[(1.96+0.84)^2(15.89)]^2}{(55.95)}$$

$$N = 1 \text{ pair (2 patients)}$$

Because the substantial difference in the calculated sample size was only 2 patients. We decided to examine 24 samples for evaluation of the standard difference.

## Study procedure

The patients received conventional fraction of external beam radiotherapy with a dose ranging from 50 Gy. Midline block was done when radiation dose 40 Gy. The parametrium was boosted to 56 Gy when the parametrium was involved. HDR intracavitary brachytherapy with Fletcher applicator was given no later than the fourth to fifth week of the external beam radiotherapy. The treatments were interdigitated with the rest of external beam radiation therapy once or twice a week. All patients were received four times of 600 cGy HDR intracavitary brachytherapy treatment. In each time of HDR, an approximate size of tandem and ovoid applicator was inserted.

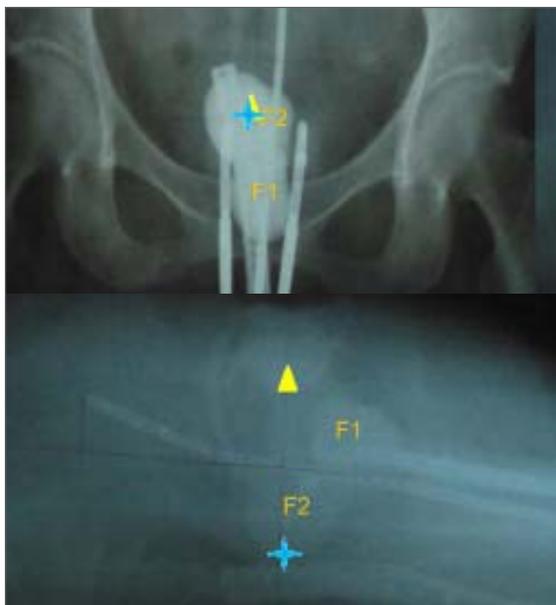
After the applicator was inserted, we used the two packing techniques as following.

1. The conventional gauze packing. (control arm) (fig.1)



Figure 1 Anteroposterior and lateral orthogonal film of conventional gauze packing, with dose point, bladder point (▲) and rectal point (★)

2. Packed by using of foley balloon catheters, with excess tip removed, were inserted anterior to the tandem, as near the flange as patient geometry permitted to the vaginal apex, posterior to the bladder. The same technique was used to place the second foley balloon catheter posterior to the applicator, between the ovoids, anterior to the rectum. After applicator and foley balloon catheters were properly positioned and secured, 5-10 mL of contrast media, as tolerated by the patient, was slowly injected into the foley balloon catheters. The vaginal cavity was packed with gauze in the conventional manner to secure the applicator. (Study arm;fig.2) The treatment schema was shown in fig.3



**Figure 2** Anteroposterior and lateral orthogonal film with foley balloon catheters, with dose point, bladder point ( ▲ ) and rectal point ( + ) and the anterior balloon catheter (F1) and posterior foley balloon catheter (F2)

After vaginal packing, orthogonal X-rays were taken in the two packing techniques to assessed position of the applicator and foley balloon catheters. Upon clinical determination, if excessive superior spatial positioning was present, the intravaginal foley balloon catheters would be deflated, retracted, and reinflated to achieve desired critical organ displacement.

Subsequently, the films were digitized, and isodose calculations were attained using Nucletron Plato<sup>®</sup> Brachytherapy version 14.2.6 treatment planning software (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands). Point A was specified as a 2 cm point superior the cervical os along the tandem and 2 cm perpendicular to the tandem, in the same plane as the mid-dwell position of the ovoids. Bladder and rectum points were assessed using the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)#38 system of point nomenclature(18). In the process of point dose calculation, the built-in bladder and rectal shields of the applicator were not considered. Relative weighting(dwelling time) dependent on size, active length, and number of dwell positions of the ovoids was optimized.

All bladder and rectal points, both with two packing techniques, were cumulatively assessed as groups designated bladder point dose with conventional gauze packing (BPgauze), bladder point dose packing with foley balloon catheters (BPfoley), rectal point

dose with conventional gauze packing (RPgauze), and rectal point dose packing with foley balloon catheters(RPfoley). Calculated dose was evaluated as both an absolute dose and percentage of prescribed dose to target Point A. Statistical analysis was performed with

SPSS version 13 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The dose percentile at predetermined points with conventional gauze packing and with foley balloon displacement were compared using pair t-test statistical analysis.

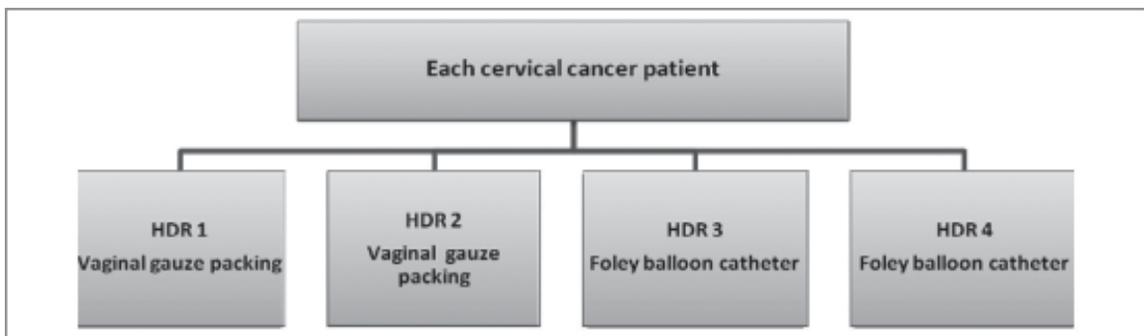


Figure 3 Treatment schema (HDR = high dose rate intracavitary brachytherapy)

## RESULT

Twenty four patients with invasive carcinoma of uterine cervix were entered into the study between June 2007 to November 2007. The range (median value) or distribution for the characteristics were: The median age was 49 years old (age 28-70 years old), stage: IIb:15, IIIb:9.

There were ninety six experimental studies. The average bladder and rectal doses are the parameter for comparing between conventional gauze packing and with foley balloon catheter. The comparison of bladder dose in 2 techniques was shown in table 2 and 3. In bladder radiation dose, the mean of bladder point dose (BP) with conventional packing and with the foley balloon catheter

were 461.50 cGy and 410.68 cGy(77.87% and 69.83% of prescribed dose to target point A). Which was statistical significant ( $p=0.008$ ).

From the according data, Foley balloon catheters can reduce dose to the bladder in 18 patients from 24 patients. There had a lot of variation of reducing dose ranging from 0.80% to 46.7%. In six patients the bladder dose were increased. Totally the foley balloon catheters can reduce the bladder dose 8.04%, significantly ( $p<0.08$ ) by pair t-test. This following figure 4 demonstrate the percentage of dose difference between using conventional packing versus foley balloon catheters(A) and percentage of dose reduction when used foley balloon catheters(B).

**Table 2.** Bladder point dose in 24 patients with conventional gauze packing and with foley balloon catheters

NO	Bladder point dose (cGy)						Difference
	HDR 1	HDR 2	Mean	HDR 3	HDR 4	Mean	
	BPgauze1	BPgauze2	BPgauze	BPfoley 1	BPfoley 2	BPfoley	
1	361.5	495.7	428.6	383.9	398.1	391.0	37.6
2	456.1	353.5	404.8	404.4	275.9	340.2	64.7
3	500.8	500.3	500.6	454.2	415.7	435.0	65.6
4	454.6	466.0	460.3	398.4	368.9	383.7	76.7
5	402.0	490.6	446.3	476.3	583.4	529.9	-83.6
6	252.3	355.5	303.9	236.9	258.9	247.9	56
7	393.5	504.4	449.0	472.8	460.9	466.9	-17.9
8	344.2	228.2	286.2	300.8	234.6	267.7	18.5
9	461.5	418.8	440.2	353.1	355.5	354.3	85.9
10	470.0	527.5	498.8	536.3	648.4	592.4	-93.6
11	408.1	609.9	509.0	207.0	272.2	239.6	269.4
12	499.6	395.8	447.7	344.1	443.0	393.6	54.2
13	287.7	258.8	273.3	391.7	346.5	369.1	-95.9
14	526.0	595.1	560.6	483.9	489.5	486.7	73.9
15	425.1	518.0	471.6	353.9	518.0	436.0	35.6
16	644.1	503.6	573.9	425.6	478.9	452.3	121.6
17	507.7	578.9	543.3	527.9	548.9	538.4	4.9
18	619.6	552.8	586.2	482.4	350.3	416.4	169.9
19	419.0	451.9	435.5	477.7	554.9	516.3	80.9
20	448.1	377.2	412.7	408.0	482.8	445.4	-32.8
21	958.1	657.4	807.8	602.2	690.1	646.2	161.6
22	333.9	263.3	298.6	214.0	289.8	251.9	46.7
23	447.1	443.2	445.2	293.9	303.6	298.8	146.4
24	649.4	610.7	630.1	649.4	444.2	546.8	83.3

**Abbreviation BP :** Bladder point dose, HDR: high dose rate intracavitary brachytherapy

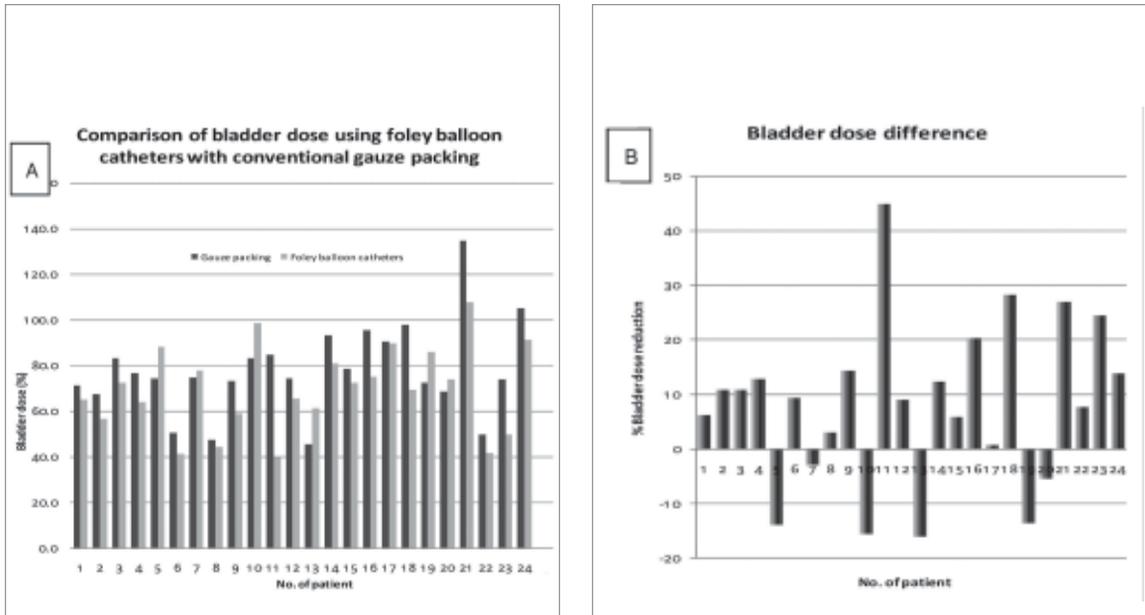


Figure 4 (A) Comparison of the percentage bladder point dose difference between using conventional packing versus foley balloon catheters (B) percentage of bladder dose reduction when used foley balloon catheters.

Table 3. Bladder point dose comparisons in all 96 insertions.

Bladder point dose	Mean(cGy)	Std. Diviation	Std error Mean	sig
Conventional gauze packing (control arm)	461.50	123.16	25.14	0.008
Foley balloon (study arm)	410.68	117.46	23.97	

However, the rectal dose was no significant changed. The mean rectal point dose (RP) with conventional gauze packing and with foley balloon catheter were 354.37 cGy and 349.17cGy (58.65% and 58.39% of prescribed dose to target Point A) ( $p=0.561$ ). The comparison of rectal dose in 2 techniques was shown in table 4 and 5. This following figure 5 demonstrate the percentage of dose difference between using conventional packing versus foley balloon catheters and percentage of dose reduction when used foley balloon catheters.

**Table 4.** Rectal point dose in 24 patients with conventional gauze packing and with foley balloon catheters

NO	Rectal point dose (cGy)						Difference
	HDR 1	HDR 2	Mean	HDR 3	HDR 4	Mean	
	RPgauze1	RPgauze2	RPgauze	RPfoley 1	RPfoley 2	RPfoley	
1	370.4	286.8	328.6	375.3	346.9	361.1	-32.5
2	352.6	352.7	352.7	399.0	386.2	392.6	-40.0
3	336.9	249.3	293.1	353.1	438.7	395.9	-102.8
4	398.0	440.2	419.1	414.8	345.3	380.1	-39.1
5	295.6	259.9	277.8	242.7	229.0	235.9	41.9
6	247.9	266.4	257.2	288.6	267.7	278.2	-21.0
7	286.9	372.1	329.5	331.8	285.9	308.9	20.7
8	302.3	306.2	304.3	309.3	372.1	340.7	-36.5
9	372.1	361.5	366.8	357.3	384.0	370.7	-3.8
10	329.9	448.2	389.1	336.2	358.3	347.3	41.8
11	356.3	468.5	412.4	357.0	293.6	325.3	87.1
12	355.0	384.5	369.8	367.1	379.0	373.1	-3.3
13	259.8	256.8	258.3	365.3	325.3	345.3	-87.0
14	303.3	326.7	315.0	320.9	363.9	342.4	-27.4
15	361.5	385.7	373.6	403.4	385.7	394.6	-20.9
16	377.5	360.3	368.9	382.5	334.9	358.7	10.2
17	342.8	360.3	351.6	332.4	399.7	366.1	-14.5
18	422.1	420.6	421.4	360.4	416.4	388.4	33.0
19	378.4	437.6	408.0	417.0	286.2	351.6	56.4
20	319.4	326.6	323.0	354.1	316.3	335.2	-12.2
21	285.9	367.0	326.5	315.7	297.7	306.7	19.8
22	347.1	351.8	349.5	328.4	387.8	358.1	-8.6
23	389.9	467.5	428.7	367.4	352.8	360.1	68.6
24	423.7	421.3	422.5	423.7	362.1	392.9	29.6

Abbreviation RP : Rectal point dose, HDR : high dose rate brachytherapy

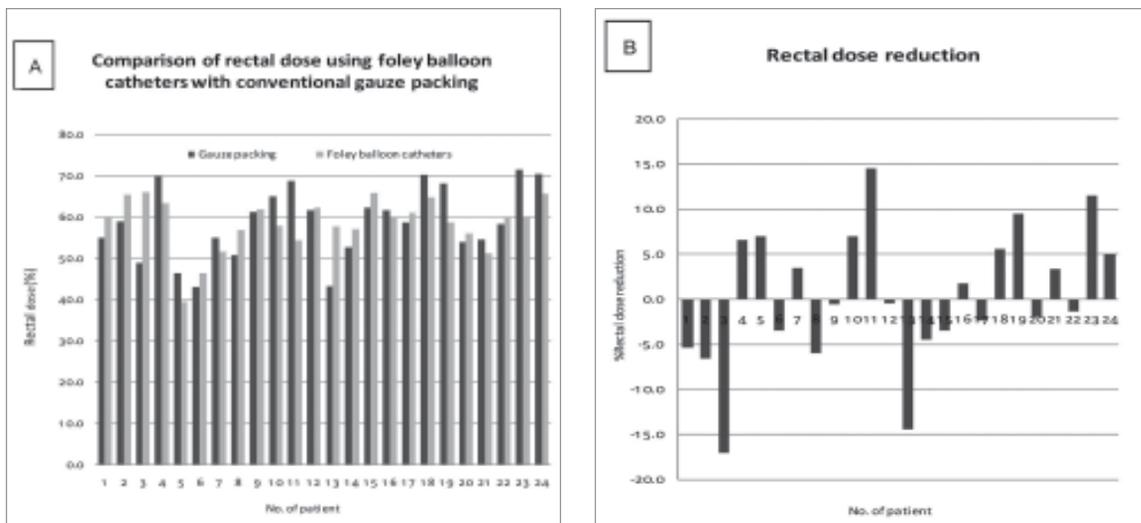


Figure 5 (A) Comparison of the percentage rectal point dose difference between using conventional packing versus foley balloon catheter (B) percentage of rectal dose reduction when used foley balloon catheters.

Table 5. Rectal point dose comparisons in all 96 insertion.

Rectal point dose	Mean(cGy)	Std. Diviation	Std error Mean	sig
Conventional gauze packing (control arm)	354.37	48.67	9.93	0.561
Foley balloon (study arm)	349.17	38.84	7.92	

There was no serious complication during and after foley balloon catheter insertion. Only few patients felt more pain during foley balloon catheter inflation.

## DISCUSSION

The conventional gauze packing in HDR intracavitary brachytherapy treatment has been use worldwide for a long time. This packing is important because the copostats have a tendency to lie somewhat posteriorly. To prevent deviation of colpostat, packing is placed around the applicator. Moreover, The packing decrease the dose delivered to the bladder and rectum. From our study result, Foleys balloon

catheter can significantly reduce dose to bladder compare with conventional gauze packing from 77.87% to 69.83% ( $p=0.008$ ) but no difference in rectal dose (58.65% vs 58.39%) in conventional gauze packing and with foley balloon catheter respectively. We found that the bladder dose was reduced more than rectal dose by using foley balloon catheter. The result can describe as in the literature suggests, much of dose

delivered is dependent up on patient geometry and positional stability of the applicator(20-22). In our study, when the patients were in supine position, the foley balloon catheter in the posterior to the applicator could be easily to displaced more than the anterior foley balloon catheter because inconsistency in the position of the posterior foley balloon catheter more than the foley balloon catheter in the anterior to applicator. Eng, et al reported the shielding effect of the foley balloon catheters placed anterior and posterior to the tandem as our study, but their study reported that reduction in calculated dose with inflation of intracavitary foley balloon catheter 16% and 17% for bladder and rectal point(12). Kamal, et al used three-dimension plan generated using CT image. They reported that the significant in radiation dose to the bladder base can achieved by inflating the foley balloon catheter at the anterior fornix region(13).

The issues of patient comfort, as well as usability within a wide range of patient geometry are not easily resolved, secondary to standardized device size specifications. In addition to customizable placement alteration of balloon inflation and positioning, using Foley balloon catheters to displace critical organs also allows better patient comfort and tolerance. It also shares the advantages of conventional vaginal packing.

However, the positional regard to balloon catheters placement must be evaluated with every treatment, as with any HDR treatment (24). For instance, if the balloons are placed in a fashion insufficient to displace critical structures, the device should be repositioned. Similarly, plan optimization (25-26) is recommended. The practical ease of this methodology also allows for removal or deflation of the Foley catheter balloon if planning software detects a possible increase in dose to critical tissues, so the patient can be assured of nontarget tissue dose minimization.

Several investigators have studied image-based three dimensional (3D) ICR planning using ultrasonography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and positron-emission tomography (PET) in cervical cancer. Although the studies had some different findings, the conventional point A plan, compared with the image-guided 3D plan, generally overestimated the minimal dose delivered to the target volume and underestimated the maximal doses to the rectum and bladder (27-30). However in this study used two dimensional treatment planning, the accuracy for evaluation dose at bladder and rectum may have some error. In order to obtain more accuracy, three dimensions ICBT planning with calculation of dose volume histograms of bladder and rectum are proposed.

## CONCLUSION

The technique using intravaginal insertion of foley balloon catheters is effective to reduce dose to bladder in pelvic brachytherapy field. In summary, with the low cost, simple and save of implementation and the ability to significantly reduce unintended bladder dose, the used of foley balloon catheters make this procedural technique a viable option in HDR brachytherapy.

In the future research, three dimensions treatment planning with dose volume histograms calculation may be used to obtain more accurate information of bladder, rectum and other organ of interested. Furthermore, clinical aspect of acute and late complication should be explored in randomized controlled trial

## REFERENCE

1. Bradley KA, Petereit DG. Radiation therapy for gynecologic malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(2):347-61.
2. Perez CA, Camel HM, Walz BJ et al, Radiation therapy alone treatment of carcinoma : A 20 year experience. *Gynecol Onco* 1986;23:127-40.
3. Kim RY. Radiotherapeutic management in carcinoma of the uterine cervix: GOG experience. *Yonsei Med J* 1992;33:97-103.
4. Orton CG. High dose rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low dose rate due to slow repair of late responding normal tissue cell. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:183-9.
5. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Mar 15;46(5):1185-91.
6. Stryker JA, Bartholomew M, Velkley DE, Cunningham DE, et al. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1988 Jan;29(1):1-11.
7. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS, et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of uterine cervix dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000;47:955-61.
8. Clark BG, Souhami L, Roman TN, Chappell R, et al. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose rate brachytherapy for carcinoma of cervix. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1997;38:989-93.
9. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, et al. The prediction of late rectal complication

- following the treatment of uterine cervix cancer by high dose rate intracavitary brachytherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000;47:955-61.
10. Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, et al. High dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervical cancer. Analysis of dose effectiveness and late complication. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001;50:1123-35.
  11. Noda SE, Ohno T, Kato S, Ishii T, et al. Late rectal complications evaluated by computed tomography-based dose calculations in patients with cervical carcinoma undergoing high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(1):118-24.
  12. Eng T, Fuller D, Cavanaugh SX, Blough M, et al. Significant rectal and bladder dose reduction via utilization of Foley balloon catheters in high-dose-rate tandem and ovoid intracavitary brachytherapy of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):174-8.
  13. Malaker K, Shukla V, D'Souza H, Weatherburn H. Minimizing urinary bladder radiation dose during brachytherapy for carcinoma of the cervix using balloon inflation technique: In regard to Malaker. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:257-66.
  14. Lee KC, Kim TH, Choi JH, Choi MS, et al. Use of the rectal retractor to reduce the rectal dose in high dose rate intracavitary brachytherapy for a carcinoma of the uterine cervix. *Yonsei Med J* 2004 Feb 29;45(1):113-22.
  15. Bahena JH, Martinez A, Yan D, Mele E, et al. Spatial reproducibility of the ring and tandem high-dose rate cervix applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:13-9.
  16. Rutten RR, Lawyer AA, Berner P. Dose variation due to differences in applicator placement used for intracavitary brachytherapy of cervical cancer. *Med Dosim* 1998;23(1):57-63.
  17. Senkus-Konefka E, Kobierska A, Jassem J, Badzio A, et al. Patient-related factors determining geometry of intracavitary applicators and pelvic dose distribution during cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 531-6.
  18. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology, ICRU report 38. Bethesda : ICRU ; 1985.
  19. Pham HT, Chen Y, Rouby E, Lustig R, et al. Changes in high-dose-rate tandem and ovoid applicator positions during treatment in an unfixed brachytherapy system. *Radiology* 1998;206:525-31.
  20. Osman A, Rupak K, Bhudatt R, Mostafa D, et al. Anatomic variation of prescription points and treatment volume with fractionated high-dose rate gynecological

- brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2002;3:1-5.
21. Datta NR, Kumar S, Das KJ, Ayyagari S, et al. Variations of intracavitary applicator geometry during multiple HDR brachytherapy insertions in carcinoma cervix and its influence on reporting as per ICRU report 38. *Radiother Oncol* 2001;60:15-24.
  22. Uno T, Itami J, Aruga M, Kotaka K, et al. High dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: Risk factors for late rectal complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:615-21.
  23. Van Lancker M, Storme G, Ferrigno R, et al. Prediction of severe late complication in fractionated, high dose rate brachytherapy in the gynecologic applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1125-9.
  24. Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:33-48.
  25. Barillot I, Horiot JC, Maingon P, Truc G, et al. Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: Baseline results to compare new strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:189-200.
  26. Fellner C, Poetter R, Knocke TH, Wambersy A, et al. Comparison of radiography and computed tomography-based treatment plan in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects. *Radiother Oncol* 2001;58:53- 62.
  27. Haie-Meder C, Poetter R, Van Limbergen E, Briot E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235-45.
  28. Malyapa RS, Mutic S, Low DA, Imran Zoberi et al. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment plan for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1140 -6.
  29. Mutic S, Grigsby PW, Low DA, Harms WB, et al. PET-guided three dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52: 1104 -10.
  30. Pelloski CE, Palmer M, Chronowski GM, Jhingran A, et al. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:131-7.



# THE ROLE OF ADJUVANT RADIOTHERAPY IN ENDOMETRIAL

## CANCER : RESULTS IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE RISK

Tussawan Asakit,MD1., Imjai Chitapanarux,MD<sup>1</sup>,  
Vicharn Lorvidhaya,MD1., Pimkhuan Kamnerdsupaphon,MD<sup>1</sup>,  
Ekkasit Tharavichitkul,MD1., Vimol Sukthomya,MD<sup>1</sup>,  
Patrinee Traisathit,Ph.D2., Jiratchaya Wongsabut Ph.D<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Department Radiology, Faculty of Medicine,

<sup>2</sup>Department of Science Chiang Mai University, Thailand

### ABSTRACT

**Purpose:** To determine the results of adjuvant radiotherapy in patients classified as intermediate risk after surgical staging for endometrioid adenocarcinoma of endometrial cancer.

**Method:** Between 1998 and 2005, 85 patients with FIGO stage IA-IIA,B disease received adjuvant radiotherapy following surgical staging for endometrioid adenocarcinoma at Radiation Oncology Unit, Chiang Mai University. Eight patients received postoperative pelvis external radiotherapy (WP) and fifty patients received postoperative pelvis external radiotherapy and vaginal brachytherapy (WP+B) and twenty-seven patients received vaginal brachytherapy (B) alone. Fifty-three patients were classified as high intermediate risk disease and thirty-two patients have low intermediate risk disease. Median follow-up was 27 months(range 21-33 months). The end point were pattern of failure (locoregional recurrence, distant metastasis, or both), 2-year disease free survival (DFS) and 2-year overall survival (OS).

**Results:** Seven (8.2%) patients developed a relapse. The overall loco-regional failure rate and distant metastatic failure rates were 2.3% and 5.9%, respectively. The 2-year disease-free survival and 2-year overall survival for high intermediate risk were 61% and 53%, respectively. There was no difference in 2-year overall survival among patients classified as high intermediate risk versus low intermediate risk (53% vs. 58%, log-rank test, p=0.26) or in terms of radiation treatment received among external pelvic radiotherapy plus vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy alone (60% vs. 60%, log-rank test, p=0.4).

**Conclusion:** Different type of adjuvant radiotherapy were not statistically significant to 2-year disease free survival and 2-year overall survival with high intermediate risk endometrial adenocarcinoma. High intermediate risk group had trend to decrease in 2-year disease free survival and 2-year overall survival than low intermediate risk group.

## INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in the United States with an estimated 39,080 new cases and 7,400 deaths in 2007 (1). It was the third common gynecologic malignancy detected at division of gynecologic oncology, Faculty of Medicine, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. In the 2006, there were 84 patients (11.5%) with endometrial cancer who treated in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital (2). The majority of patients (80%) of endometrial cancers were diagnosed of early stage (International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO] stage I. The standard treatment for endometrial cancer is surgery including an exploratory laparotomy, total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy (TAH-BSO), peritoneal cytology, pelvic and para-aortic lymphadenectomy (3). If risk factors are present, that is, myometrial invasion to 50% or more of the myometrial width and/or grade 2 or 3 histology, adjuvant radiotherapy (RT) is indicated to reduce the risk of pelvic relapse. Adjuvant radiotherapy for patients with surgical stage I and II disease remains controversial. Three randomized trials have demonstrated a benefit for pelvic control with the addition of external radiotherapy without a clear benefit to survival (4-6). A phase III study by the Gynecologic Oncology Group (GOG 99) randomized patients with the surgical stage IB, IC, II (occult) disease to observation or pelvic external radiotherapy (4). The incidence of recurrence was higher for patients in the observation arm (12%) than in pelvic radiotherapy arm (4%),  $p=0.007$ , though no reported difference in survival was noted. With the subsequent publication of the Postoperative Radiotherapy

in Endometrial Carcinoma (PORTEC) study randomized patients with the surgical stage I (grade I with deep ( $\geq 50\%$ ) myometrial invasion; grade 2 with any invasion; or grade 3 with superficial ( $< 50\%$ ) invasion) to observation or pelvic radiotherapy (7). The 5-year actuarial locoregional recurrence rates was 4% in radiotherapy group and 14% in the observation group ( $p < 0.001$ ). the actuarial 5-year overall survival rates were similar in the two groups. Vaginal brachytherapy was not permitted in both studies. A number of groups have reported low vaginal failure rates with vaginal vault brachytherapy alone with limited morbidity (8-11).

Generally, adjuvant RT is recommended for patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer following surgery to decrease locoregional recurrences. It is controversial issue about type of adjuvant RT. Three options of RT are commonly employed: vaginal brachytherapy (B), pelvic external beam radiotherapy (WP), or their combinations (WP+B).

Our treatment policy at Radiation Oncology Unit, Faculty of Medicine, Chiang Mai University has evolved over the last 8 years for this group of patients. Earlier in the course of this era, patients were treated with external radiotherapy and vaginal cuff brachytherapy. With subsequent publication of the PORTEC study (7) and GOG 99(4), we have changed in our treatment policy towards pelvic external radiotherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. The purpose of this study is to retrospectively review the results of adjuvant radiotherapy for surgically staged intermediate risk patients.

## RESEARCH QUESTION

---

What is the pattern of failure in surgical staged intermediate risk endometrial cancer patients with difference type of adjuvant radiotherapy?

## STUDY OBJECTIVES

---

1. To assess the pattern of failure of whole pelvis with (WP+B) or without vaginal brachytherapy (WP) or vaginal brachytherapy (B) alone as adjuvant treatment for surgically staged endometrial cancer with intermediate risk patients.
2. To assess the 2-year disease free survival and 2-year overall survival in various type of adjuvant radiotherapy (WP, WP+B, B)

## TYPE OF STUDY

---

Retrospective study

## METHODS

---

The clinical records of patients treated with postoperative radiation for intermediate risk endometrial carcinoma fitting the criteria for GOG 99(4) at the Department of Radiation Oncology at Chiang Mai University between 1998 and 2005 were reviewed. All patients underwent surgery included TAH-BSO, peritoneal washing, as well as a pelvic +/- para-aortic lymphadenectomy. All patients had endometrioid adenocarcinoma. Eighty-five patients were eligible to the criteria. The Chiang Mai University Ethical Committee approved this retrospective record review.

Patients were stratified in to either high or low intermediate risk group based on risk factors defined by GOG 99(4). These risk factors for recurrence were defined as: tumor grade 2-3, lymphovascular space invasion and outer half myometrial invasion. Patient with high intermediate risk (HIR) disease were defined as: (1) patients less than 50 years old with all risk factors, (2) patients  $\geq 50$  years old with two risk factors and (3) patients  $\geq 70$  years old with one risk factor. Fifty-three patients were identified at high intermediate risk (HIR) and thirty-two patients were identified with low intermediate risk (LIR).

Postoperative radiotherapy was initiated at 4-6 weeks after surgery. For patients receiving high dose rate vaginal brachytherapy, a Nucletron high dose rate unit with Iridium-192 as the source was used. Various sizes of a

vaginal cylinder or two ovoids were used to fit : after follow up by radiation oncology staffs for  
to vaginal cavity. Patients receiving XRT were : the first two times after complete radiation  
treated using either anterior-posterior opposed : therapy.  
fields or a four field box technique with : Time to recurrence was calculated from  
megavoltage beams. Eight patients received : the date of surgery to the time of histological  
external radiotherapy, twenty seven patients : confirmation of recurrence. Time to distant  
received vaginal brachytherapy alone and fifty : metastasis was calculated from the date of  
patients received both external radiotherapy : surgery to the time of clinical or radiological  
and vaginal brachytherapy. The prescription : confirmation. Disease free and overall survivals  
for XRT was 46-50 Gy to the whole pelvis. Daily : were calculated using Kaplan-Meier estimates  
fractions of 2 Gy was used. If XRT and vaginal : and calculated from the date of diagnosis of  
brachytherapy were combined, vaginal : recurrence. The log-rank test was used to  
brachytherapy would add two fractions of 600 : compare the survival curves. Disease free  
cGy at 0.5 cm from surface of applicators. The : survival was calculated from the date of  
prescription of vaginal brachytherapy alone : completion of primary treatment to the date of  
was 50 Gy to the upper one third of vagina with : recurrence. Overall survival was defined from  
various fractionation schemes. : the date of completion of primary treatment with

Patients were examined at 3-month : failure defined as death irrespective of the  
intervals for the first two years after treatment, : cause and censoring at the date of last  
then at 6-month intervals for the next 3 years, : contact for patient still alive. Statistical analysis  
then yearly afterward. Some patients were : was performed using the SPSS software  
examined by gynecologic oncology staffs : version 13.0.

## RESULTS

Median age of patient at diagnosis was 58 years (range 32-86 years). Patient and tumor characteristics at the time at initial treatment are listed in Table 1. Median follow-up for all patients was 27 months (range 21-33 months). Overall, there were seven (8.2%) patients that developed a relapse. The overall loco-regional failure rate and distant metastatic failure rates were 2.3% and 5.9%, respectively. For patients treated with pelvic radiotherapy and vaginal brachytherapy, two patients developed an isolated upper vaginal recurrence and two developed extra-pelvic disease (bone and lung). Three patients that received pelvic radiotherapy alone developed extra-pelvic metastatic disease. The characteristics and sites of failure stratified by

adjuvant radiotherapy modality are shown in table 2. Among the patients that subsequently developed recurrent disease, five patients were initially classified as high intermediate risk group according to GOG 99(4). Two patients with low intermediate risk group that failed initial combined pelvic radiotherapy plus vaginal brachytherapy and pelvic radiotherapy alone had lung and abdominal metastasis.

The 2-year disease free and overall survivals for high intermediate risk were 61% and 53%, respectively. There were no difference in 2-year disease free and overall survival with respect to risk factors ( $p=0.25$  and  $0.26$ ) (Fig 1a-1b). Among 50 patients that received external radiotherapy with brachytherapy, thirty patients were classified as having high intermediate risk disease, while 20 patients had low intermediate risk disease. Among 27 patients that received vaginal brachytherapy alone, 17 patients had HIR disease and 10 had LIR disease. The patients that received external radiotherapy alone, 3 patients has HIR disease and 5 had LIR disease. There was no difference in 2-year overall survival among patients with HIR and LIR disease that received vaginal brachytherapy alone (55% vs. 39%, log-rank test,  $p=0.87$ ) (Fig 2a). High intermediate risk patients that received brachytherapy vs. brachytherapy and XRT had no difference in 2-year overall survival (60% vs. 60%, log-rank test,  $p=0.4$ ) (Fig 3a-3b). The median time to recurrence for all patients was 6 months (range 5-12 months).

**Table 1** Characteristics of 85 patients with intermediate risk endometrial cancer

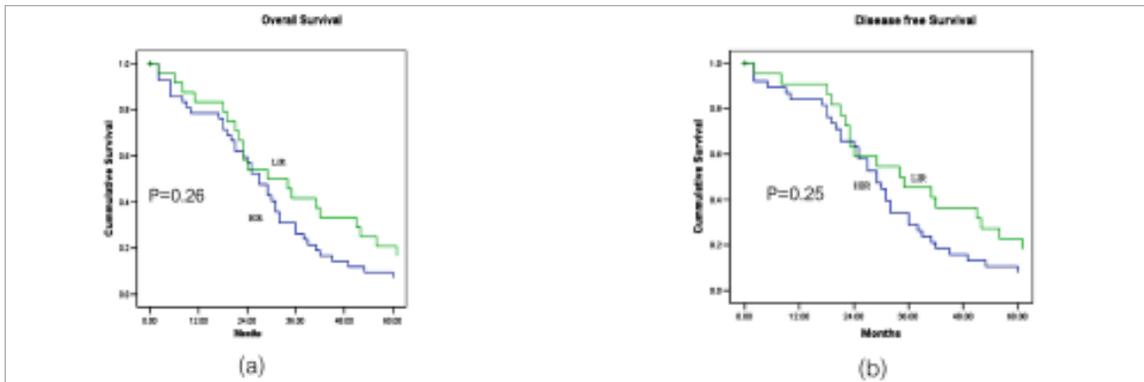
characteristic	Number of patients (%)
<b>Age</b>	
<50	13 (15)
50-69	59 (70)
≥70	13 (15)
<b>Stage</b>	
IB	17 (20)
IC	47 (55)
IIA	9 (11)
IIB	12 (14)
<b>Grade</b>	
1	32 (38)
2	33 (39)
3	20 (23)
<b>Lymphovascular space invasion</b>	
Yes	36 (49)
No	38 (51)
<b>Depth of myometrial invasion</b>	
<50%	29 (35)
≥50%	55 (65)
<b>High intermediate risk (GOG99 criteria)</b>	
Yes	53 (62)
No	32 (38)
<b>Type of treatment</b>	
WP	8 (10)
WP+ B	50 (59)
Brachytherapy (B)alone	27 (31)
<b>Type of surgery</b>	
Complete staging	69 (81)
Incomplete staging	16 (19)

Some pathological characteristics were missing due to different treatment center.

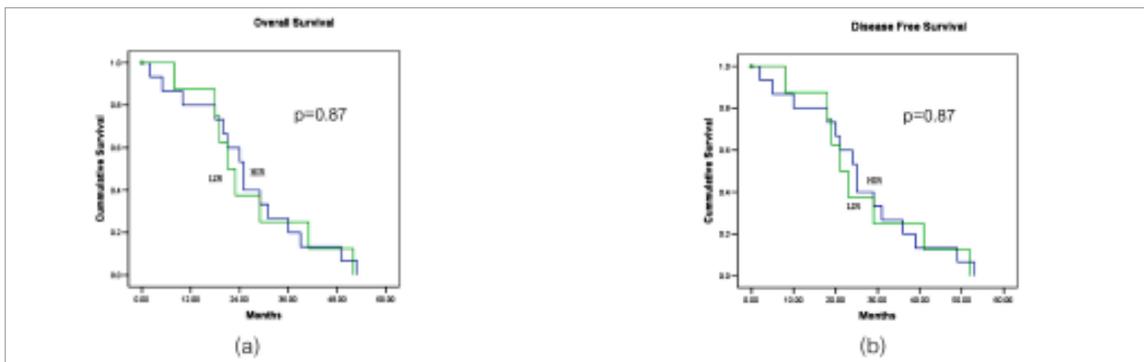
**Table 2.** Characteristics of the seven patients with developed recurrence stratified by treatment modality

RT	Age (years)	Stage	Grade	LVSI	Depth of invasion	Disease status	Time to recurrence (months)	Site of recurrence
WP/brachy								
1	64	IC	3	No	≥50%	DOI	11	Upper vagina
2	68	IC	1	Yes	≥50%	AWD	6	Upper vagina
3	39	IIB	2	Yes	<50%	DOD	11	Lung
4	63	IIA	2	No	≥50%	AWD	12	Bone
WP								
5	49	IC	3	No	≥50%	DOD	6	Abdomen
6	56	IC	2	No	≥50%	DOD	5	Bone,abdomen,subcutaneous
7	60	IIB	3	Yes	≥50%	DOD	5	Lung

Disease status: DOD, died of disease ; AWD, alive with disease; DOI, died of intercurrent disease; LVSI, lymphovascular space invasion



**Fig1.** Overall survival (a) and Disease free survival (b) of all patients stratified by LIR(n=32) and HIR(n=53)



**Fig 2.** Overall survival (a) and Disease free survival (b) among patients that received brachytherapy alone, stratified by HIR(n=53) and LIR(n=32)



Fig 3. Overall survival (a) and disease free survival (b) for patients classified as high intermediate risk (HIR) stratified by radiation modality (brachytherapy alone, n=17, and brachytherapy plus external radiotherapy, n=30)

Only one patient had grade 3 rectal toxicity after vaginal brachytherapy alone, no severe gastrointestinal toxicity was found to be related to external beam pelvic radiotherapy.

## DISCUSSION

Adjuvant treatment for early stage endometrial cancer remains controversial. Three randomized studies in these patients have demonstrated decrease rates of pelvic relapse after radiotherapy without a clear benefit of survival. In the PORTEC study, patient with stage IB grade 2,3 or stage IC grade 1,2 endometrial cancer were randomized to observation or pelvic radiotherapy after TAH-BSO(7). However, lymphadenectomy was not routinely performed in this study. The 5-year loco-regional recurrence rate was 4% in the radiotherapy group and 14% in the observation group,  $p < 0.001$ . The majority of loco-regional recurrent in POETEC study were the vagina (73%).

In the reported GOG 99 study (4), patients with intermediate risk endometrial adenocarcinoma (stage IB,IC, and IIA,B) were randomized to observation or pelvic radiotherapy after complete surgical staging which included lymphadenectomy. The two-year cumulative incidence of isolated local (pelvic or vaginal) recurrence was 8.9% with no adjuvant therapy vs. 1.6% with adjuvant pelvic radiotherapy (4). The incidence of isolated vaginal recurrence in GOG 99 was 72% of total loco-regional recurrence. There was no difference in overall survival observed in either study. Vaginal brachytherapy was not offered in either study.

Vaginal brachytherapy alone has been compared with pelvic radiotherapy plus vaginal

cuff brachytherapy in a phase III study that included 540 patients with stage I endometrial cancer. Lymphadenectomy was not performed. Aalders et al. found a 6.9% pelvic failure rate with vaginal brachytherapy alone compared with 1.9% ( $p < 0.001$ ) in the addition of pelvic external radiotherapy. There was no difference in 5-year overall survival(12).

Though all of these studies have demonstrated benefit to addition of adjuvant radiotherapy, no overall survival benefit has been demonstrated. The explanation is that patients with isolated local failure can be salvaged with radiotherapy. In a retrospective study by Lin et al., patient with isolated vaginal recurrence treated with external radiotherapy and/or vaginal brachytherapy had a 5-year disease-free survival of 68% (13). Endometrial cancer tends to affect an older population with comorbid illnesses, thus making a survival benefit was difficult to detect. In the PORTEC study, the incidence of overall complications with radiotherapy was 26% versus 4% in the observation arm ( $p < 0.0001$ )(14). The 5-year actuarial rates of severe (grade 3 or 4) complications were 3% in the radiotherapy arm versus 0% in the control arm. The GOG 99 study reported a statistically significant increasing of frequency and severity of hematological, gastrointestinal,

genitourinary, and cutaneous complications with adjuvant radiotherapy( $p < 0.001$ )(4). There were two deaths from bowel complications thought to be related to radiotherapy. Thus, limitation of adjuvant radiotherapy in older population is the morbidity associated with whole pelvic radiotherapy.

Several authors have reported their results with brachytherapy alone in this patient population. In a large retrospective study by Horowitz et al. of 164 surgically staged patients with stage IB, IC, or II endometrial cancer, high dose rate vaginal brachytherapy was found to provide excellent rate of loco-regional control. Their overall failure rate was 8.4% with only three (1.8%) pelvic or vaginal failure(15). From the retrospective review, Jolly et al. found the incidence of pelvic and vaginal failure were 4% after vaginal cuff brachytherapy compared with 2% in GOG 99 (8,4). Late grade 2 toxicity was significantly reduced by the use of vaginal brachytherapy. Solhjem et al. found no pelvic or vaginal recurrence after a median follow-up of 23 months in 100 patients with endometrial cancer who received only vaginal brachytherapy (16). The summary of local recurrence and distant metastasis after vaginal brachytherapy alone is shown in table 3.

**Table 3**

Author	Number of patients	Stage	% Isolated Loco-regional recurrence	% Distant metastasis
This study	85	IB-IIB	2.3	5.9
Lilie (24);2007	78	IA-II	2	7
Chadha (11);1999	38	IBG3-IC	0	8
Fanning(25);2001	66	I-II	0	3
Jolly(8);2005	50	IB-II	4	0
Horowitz(15);2002	164	IB-II	1.8	6
Ng(9);2000	77	IBG3-IC	10	4
Rittenberg(26);2003	53	I	1.8	5.5
Solhjem(16);2005	100	I	0	3

This study included patients with relapse with a reduction of treatment-related lymphadenectomy 81%. Because our center is a referral hospital, some patients were operated from other hospital. The results show a low risk of loco-regional recurrence following surgical staging and vaginal brachytherapy.

Prophylactic adjuvant radiotherapy does reduce local recurrence but selective salvage therapy may be just as effective and vaginal brachytherapy may be adequate prophylaxis for local recurrent disease. This issue is being explored prospectively in the current Dutch PORTEC 2 trial which is a multicentre randomized phase III trial comparing the external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy. PORTEC 2 trial may be able to answer whether postoperative vaginal brachytherapy alone is adequate to prevent vaginal

relapse with a reduction of treatment-related morbidity and a better quality of life. The trial seems to include patients with one high-risk features(stage IC grade 1 or 2 and age  $\geq 60$  years, stage IB grade 3 and age  $\geq 60$  years, stage IIA any age grade 1 or 2, stage IIA any age grade 3 with less than half myometrial invasion)

This study was examining the failure patterns with vaginal brachytherapy alone, pelvic radiotherapy alone and combined pelvic radiotherapy plus vaginal brachytherapy in high intermediate risk by GOG 99 criteria. It was difference to GOG 99 criteria, we use depth of myometrial invasion  $< 50\%$  or  $\geq 50\%$ , GOG 99 used outer third myometrial invasion. There was a higher proportion of patients in our analysis that were classified as HIR

compared to GOG 99 (62% vs. 34%, respectively). In GOG 99, the HIR group of patients accounted for two-thirds of the recurrence and two-thirds of cancer related death. Two of the seven patients in our analysis that developed a subsequent recurrence initially were classified as high intermediate risk disease. Though there was no statistically significant difference in disease-free survival between the LIR and HIR subgroups ( $p=0.25$ ), there was a trend towards decreased DFS with the HIR patients. The limited patient numbers likely precluded any statistical difference from being detected. Though the numbers were low, there was no difference in DFS among patients at HIR that received pelvic and vaginal cuff brachytherapy compared with brachytherapy alone. Pelvic radiotherapy alone can not be analyzed and shown in survival curve due to small number of patients (only three patients). Our results confirm that vaginal brachytherapy alone is adequate local therapy in HIR group and did not result in higher rates of pelvic failure. Adjuvant radiotherapy modality were not effect to DFS and overall survival.

Five patients developed distant metastatic disease (5.8%). In GOG 99, the use of radiotherapy did not appear to have an impact on rate of distant metastases in the no adjuvant treatment versus radiotherapy groups (6.4% vs. 5.3%)(4). Because of the limited number of patients, we did not identify any independent predictors of relapse in our group of patients. Six in seven patients who recurrence and distant metastasis had  $\geq 50\%$  depth of myometrial invasion, five patients were older than 50 years and only one patient had grade 1 endometrioid adenocarcinoma. Five in seven patients were classified as distant recurrence and median time to recurrence was 6 months (range 5-12 months). Risk factors for distant relapse have been described by a number of groups. In a study by Mariani et al., deep myometrial invasion ( $\geq 66\%$ ) was identified as the most significantly predictive factor of disease related survival, relapse free survival, and distant failure ( $<0.001$ )(17). Other risk factors for distant recurrence have been described including lymphovascular invasion, histological grade, cervical stromal invasion, positive lymph nodes, and positive cytology (18-23).

---

## CONCLUSION

In summary, we conclude that among patients with high intermediate risk endometrial adenocarcinoma, different adjuvant radiotherapy modalities were not statistically significant to improve disease free survival and overall survival. High intermediate risk group had trend to

decrease in DFS and overall survival than low intermediate risk group. For patients with high risk of distant failure, future clinical trials should also examine the role of adjuvant systemic chemotherapy in this group.

## REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2):106-30.
2. Maharaj Nakorn Chiang Mai Cancer Registry. Annual report 1997-2006: Faculty of Medicine, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiang Mai University.
3. Higinia R. Cardenes, Katherine Look, Helen Michael, et al. Endometrial cancer. In: Perez CA, Brady LW eds. *Principle and practice of radiation oncology*. 5th ed Philadelphia: J.B. Lippincott, 2008;1610-28.
4. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3):744-51.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):201-9.
6. Aalders J, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984;17:85.
7. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355(9213): 1404-11.
8. Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner S, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):887-92.
9. Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, Cheuk R, et al. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):490-4.

10. Petereit DG, Tannehill SP, Grosen EA, Hartenbach EM, et al. Outpatient vaginal cuff brachytherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(6):456-62.
11. Chadha M, Nanavati PJ, Liu P, Fanning J, et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 1999;75(1):103-7.
12. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56(4):419-27.
13. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):500-4.
14. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1246-55.
15. Horowitz NS, Peters WA, Smith MR, Drescher CW, et al. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):235-40.
16. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1379-84.
17. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, et al. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):274-80.
18. Descamps P, Calais G, Moire C, Bertrand P, et al. Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):54-8.
19. Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ, Kramer CA, et al. The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiother Oncol* 1993;28(3):189-96.
20. Mayr NA, Wen BC, Benda JA, Sorosky JI, et al. Postoperative radiation therapy in clinical stage I endometrial cancer: corpus, cervical, and lower uterine segment involvement-Patterns of failure. *Radiology* 1995;196(2):323-8.

21. Inoue Y, Obata K, Abe K, Ohmura G, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78(7):1447-51.
22. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(8):1009-15.
23. Mariani A, Sebo TJ, Webb MJ, Riehle D, et al. Molecular and histopathologic predictors of distant failure in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 2003;27(6):434-41.
24. Lillie LL, David G. Mutch, Janet S. Rader, Matthew A. Powell, et al. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:215-20.
25. Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):371-4.
26. Rittenberg PV, Lotocki RJ, Heywood MS, Jones KD, et al. Surgical stage 1 endometrial cancer: outcomes with vault brachytherapy alone. *Gynecol Oncol* 2003 (May);89(2):288-94.



# หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

## ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี

| โดยนายแพทย์ณัฐม ก้วยเจริญพานิชก์ | ว.รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี

### บทนำ

ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี ได้รับจัดสรรที่ราชพัสดุบริเวณศูนย์ลาวเดิม จำนวน 30 ไร่ ในท้องที่ ถ.คลังอาวุธ ต.ขามใหญ่ อ.เมือง จ.อุบลฯ เป็นสถานที่ก่อสร้างศูนย์ฯ วางศิลาฤกษ์เมื่อวันที่ 13 ตุลาคม 2533 เริ่มดำเนินการก่อสร้างจนแล้วเสร็จ เมื่อเดือน พฤศจิกายน 2537 และได้เปิดบริการด้านการตรวจและรักษา รวมทั้งงานสุศึกษาและประชาสัมพันธ์ เมื่อวันที่ 1 พฤษภาคม 2538 รับผู้ป่วยในไว้รักษา โดยแบ่งเป็นตึกสามัญชายและหญิง ตึกพิเศษชายและหญิง และตึกส่งเสริมสุขภาพผู้ป่วยโรคมะเร็ง รวม 120 เตียง มีขอบเขตรับผิดชอบครอบคลุมพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่าง 9 จังหวัด รวมถึงผู้รับบริการบางส่วนของประเทศเพื่อนบ้านอีก 2 ประเทศได้แก่ ราชอาณาจักรกัมพูชาประชาธิปไตย และสาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนลาวด้วย ปัจจุบันศูนย์ฯ ได้พัฒนารูปแบบการให้บริการรักษาโรคมะเร็งอย่างครบวงจรร่วมกับโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อีกทั้งยังมีบทบาทในการสนับสนุนด้านวิชาการให้แก่โรงพยาบาลในเขตพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่าง และได้รับการจัดให้เป็น "The center of excellence" ด้านโรคมะเร็งระดับ Advance ในปี 2547 ที่ผ่านมา

### หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ศูนย์มะเร็ง อุบลราชธานี เปิดบริการด้านรังสีรักษา

เมื่อ วันที่ 16 พฤษภาคม 2539 เป็นต้นมา

#### หัวหน้าหน่วย

นายแพทย์พงศธร ศุภอรรถกร

#### รังสีรักษาแพทย์

นายแพทย์พงศธร ศุภอรรถกร

นายแพทย์เทวินทร์ โชติธนประสิทธิ์

นายแพทย์ณัฐม ก้วยเจริญพานิชก์

#### นักฟิสิกส์การแพทย์

นายศิริวัฒน์ นนทชาติ

#### นักรังสีการแพทย์

นางหงส์ไพวัลย์ จันทรสิงห์

นางสาววาทีณี บุระ

#### เจ้าหน้าที่รังสีการแพทย์

นายธีระเดช สมเมือง

นางสาวผกาทิพย์ ทองพันธ์

นายบุญชู ตาปราบ

#### พยาบาล

นางสาวศิริลักษณ์ เงยวิจิตร

นางสุกัญญา พานิช

นางชื่นชม สงไย

นางกนิษฐา พรหมสำลี

นางสาววิตรี	แสงปราชญ์	
นายพิพัฒพงษ์	อนุวารสิทธิ์นันท์	
<b>ผู้ช่วยเหลือคนไข้</b>	9 คน	
<b>เจ้าพนักงานธุรการ</b>	1 คน	
<b>นักวิชาการสาธารณสุข</b>	1 คน	
<b>เครื่องมือ</b>		
Conventional Simulator	1	เครื่อง
CT-simulation	1	เครื่อง
Co-60	1	เครื่อง
Liner Accelerator	1	เครื่อง
High dose rate Brachytherapy(Ir192)	1	เครื่อง
2D-Planning	1	เครื่อง
3D-Planning	1	เครื่อง
ระบบปฏิบัติการ Lantis		

**เจตจำนงงานรังสีรักษา**

ศึกษาวิจัยและพัฒนาองค์ความรู้ ถ่ายทอดความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ด้านรังสีรักษา สอนและฝึกอบรมเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์ด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง บริการตรวจ วินิจฉัย บำบัดรักษาและเพิ่มพูนสมรรถภาพทางการแพทย์ด้านรังสีรักษาในระดับตติยภูมิ โดยการรักษาด้วยเครื่องฉายรังสีสารกัมมันตภาพรังสี ด้วยเทคโนโลยีขั้นสูงนิเทศงาน และให้คำปรึกษาแนะนำด้านรังสีรักษาแก่หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง

**ขอบเขตการให้บริการงานรังสีรักษา**

1. ให้บริการตรวจวินิจฉัยและเอกซเรย์วางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งด้วยรังสี
2. ให้บริการฉายรังสีและใส่แร่ผู้ป่วย
3. ตรวจสอบคุณภาพและการดูแลบำรุงรักษาเครื่องมือทางรังสีรักษา
4. ศึกษาวิจัยและพัฒนาองค์ความรู้ด้านรังสีเทคนิคฟิสิกส์การแพทย์ และถ่ายทอดองค์ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์

5. การบริหารและพัฒนาระบบงานด้านรังสีรักษา  
**หน้าที่ความรับผิดชอบหลักงานรังสีรักษา**

1. วางแผนการรักษา และคำนวณปริมาณรังสีให้แก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งได้ถูกต้องตรงตามมาตรฐานสากล
2. ตรวจสอบคุณภาพ และการดูแลบำรุงรักษาเครื่องมือทางรังสีรักษาให้ได้มาตรฐาน
3. จำลองการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งให้ตรงตามการวางแผนการรักษา
4. ฉายรังสีผู้ป่วยโรคมะเร็งด้วยเทคนิคและวิธีการที่ได้มาตรฐาน
5. ใส่แร่ผู้ป่วยโรคมะเร็งด้วยเทคนิคและวิธีการที่ได้มาตรฐาน

**เจตจำนงงานพยาบาลรังสีรักษา**

ให้บริการตรวจรักษาพยาบาลและให้คำปรึกษาด้านรังสีรักษาอย่างมีคุณภาพขอบเขตการให้บริการงานพยาบาลรังสีรักษา

1. บริการคัดกรองผู้ป่วยโรคมะเร็งด้านรังสีรักษา
2. บริการตรวจรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา
3. บริการให้ข้อมูล ให้คำปรึกษาด้านรังสีรักษา กับผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยตรงและทางโทรศัพท์
4. ดูแลให้การพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งทางนรีเวชในขณะใส่แร่
5. บริการส่งต่อผู้ป่วยโรคมะเร็ง

**จำนวนผู้ป่วยที่มารับบริการฉายรังสีห้อง Co-60**

ปี 2549	1, 537 คน
ปี 2550 จาก ม.ค.-ก.ย.	1, 146 คน

**จำนวนผู้ป่วยที่มารับการฉายรังสีที่ห้อง Linac**

ปี 2549	1,686 คน
ปี 2550 จาก ม.ค.-ก.ย.	1, 390 คน

**รวมจำนวนผู้ป่วยที่มารับบริการฉายรังสีทั้งหมด**

ปี 2549	3, 223 คน
ปี 2550 จาก ม.ค.-ก.ย.	2, 536 คน

# Cisplatin vs. Mitomycin in Concurrent with Radiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer

Pimkhuan Kamnerdsupaphon MD, Imjai Chitapanarux MD,  
Vimol Sukthomya MD, Vicharn Lorvidhaya MD,  
Ekkasit Tharavichikul, M.D.

**Division** of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

## Purpose

The primary objective of this study was to compare the time to progression and overall survival of the 2 concurrent radiochemotherapy regimens (radiation + mitomycin vs. radiation + cisplatin) for locally advanced cervical cancer.

The secondary objective was to estimate the response rates and toxicities of the 2 treatment arms.

## Introduction

Invasive cervical cancer is the fifth most common cancer disease worldwide and the second most common tumor dependent cause of death in women (1). Since introduction of cervical cancer screening the risk of dying from cervical cancer has been reduced to approximately 70% in industrial countries due to early diagnosis. Screening has not helped to improve stage-related prognosis, and despite the dramatic advances in diagnosis in recent years, a considerable number of patients are still presenting with advanced cervical cancer(2).

The cervical cancer was the most common female cancer in the northern part of Thailand, accounted for 19.6% of all newly diagnosed cases. It was the most common malignancy in the age-group 30-59 and the second most common cancer death for females with the mortality rate 11.0 per 100,000 population, accounted for 13.2 % of all cancer death (3). Recently the treatment of choice for advanced cervical cancer (FIGO stages IIB-IVA) was radiotherapy, where patients receive a combination of external beam radiation and intracavitary brachytherapy (4-7). Since 1984 a num-

ber of small phase II studies have been published, indicating that the combination of radiotherapy with platinum-containing chemotherapy could prove advantageous for these patients (8-21). These data have been extended and confirmed in large, prospective phase III studies, which clearly show that this combined modality therapy, especially with platinum-containing regimens, can lead to a prolonged time to disease recurrence and an increase in overall survival (22-26). Therefore combined modality therapy with radiotherapy and simultaneous application of platinum-containing agents is set to rapidly become the standard of care in this patient population. However our own study using Mitomycin C current with radiotherapy (27) also showed similar result as the reports using Cisplatin concurrent with radiotherapy.

---

### **Material and Methods**

We enrolled women of under 65 years of age who had stages IIB through IVA squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of the cervix according to the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics from May 2004 and December 2006. All cancers were confirmed histologically by the pathologist. Women with a Karnofsky performance status of 70-100% and complete blood count, renal, and hepatic functions that were within normal ranges were eligible for the study. Patients with disease outside the pelvic

cavity and distant metastases were excluded. Each patient was required to undergo a complete physical examination, a pelvic examination, chest radiography, cystoscopy, proctoscopy, and intravenous pyelography or abdominal computed tomography to determine the clinical stage of the cancer. Patients were required to understand the trial and provide written informed consent.

---

### **Radiotherapy:**

All patients were scheduled to undergo external beam irradiation, and intracavitary brachytherapy, and they randomly assigned to receive 1 of the 2 chemotherapy regimens during the period of radiotherapy. The prescribed regimen of radiotherapy was identical in both groups. External-beam radiation was delivered with anteroposterior and posteroanterior opposed beams or the use of 4-field box technique. The fields could be modified to include areas of known tumor. When cancer extends to the lower third of the vagina, it is prudent to cover the full length of the vaginal canal and to electively treat the inguinal lymph nodes. The total dose of external beam radiotherapy was 50-60 Gy given in fractions of 1.8-2.0 Gy five times a week for 5-6 consecutive weeks. Central shielding was performed by a 4-cm wide midline bar after the dose of 40-44 Gy has been delivered. The radioisotope used for high dose rate (HDR) intracavitary radiotherapy was Iridium-192 (Ir-192) The first

intracavitary treatment was performed after the additional external-beam therapy was delivered with a central shielding. We gave 4-6 sessions of HDR brachytherapy using Fletcher's type applicator to each patient. The rectal dose was limited to less than 60 % of point A. The brachytherapy was performed within 2 weeks after the completion of pelvic irradiation, with the goal of keeping the total treatment time under 8 weeks when possible. The aim is that all patients receive a total cumulative dose to point A ( a reference location 2 cm lateral and 2 cm superior to the cervical os) of at least 75 Gy. The suggested maximal doses to bladder and the rectum were 70 and 65 Gy, respectively. Within 24 hours after the first radiation fraction was administered, patients in both groups received the first dose of chemotherapy.

### Chemotherapy :

The patients were randomly assigned to receive one of the two chemotherapy regimens; which were given concomitantly with external beam radiotherapy.

**Arm1:** Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>/day on weekly schedule for 6 cycles

**Arm2:** Mitomycin C 10 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and 29

### Results:

Between May 2004 and December 2006, 343 patients with locally advanced carcinoma of the cervix, FIGO Stage IIB-IVA, were entered into this study. The patients were randomized into 2 arms. Table 1 shows the patient characteristics of both groups. They were balanced in number and median age. However, Arm 1 had more stage IIB-IVA and more squamous cell histology compared to Arm 2.

**Table 1.** Patients Characteristics

	Arm 1: Cisplatin	Arm 2: MMC
Number of Pts.	170 (49.9%)	172 (50.1%)
Stage		
IIB	110	96
IIIA	2	2
IIIB	59	72
IVA	0	2
Complete Rx.	168	167
Incomplete Rx.	3	5
Median age	49	50
Histology		
Squa. Cell CA	137	152
Adeno CA	29	19
Adeno Scc CA	5	1

The median follow-up time was 17.5 months(2.1 - 42.0 mos.). The 3-year actuarial disease-free survival (DFS) was 76.2%, and 66.3%, for arms 1, 2 respectively(Table 2). The local recurrence was 7.0%, and 17.4%, for arms 1, 2 respectively. The metastatic rates

were 13.4%, and 15.7%, for arms 1, 2 respectively. At the time of analysis, there were minimal late side effects, especially in gastrointestinal and genitourinary systems (Table3). Figure 1 and 2 shows the disease-free survival curve and overall survival curve, respectively.

**Table 2.** Pattern of failure

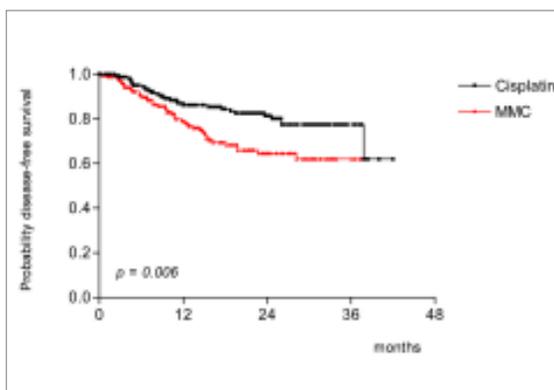
	Arm 1 : Cisplatin	Arm 2 : MMC
Total patients	171	172
Relapsed and Progressive disease	30 (17.5%)	46 (26.7%)
No evidence of disease	130 (76.2%)	114 (66.3%)

Late complications were evaluated for all patients who received the radiochemotherapy. Acute adverse effects occurred during or within 3 months from the end of radiation therapy. Thereafter, the late effect were utilized, according to the RTOG criteria . Acute side effects were

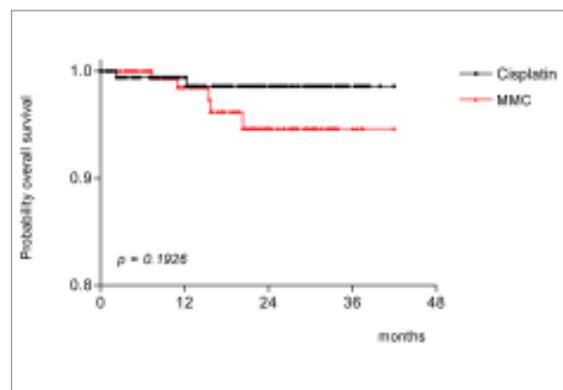
generally tolerable in both arms, and most of the patients completed the treatment. Bone marrow toxicity was comparable in both treatment arms. The types and frequencies of late complications are shown in Table 3.

**Table 3.** Late complications

Bladder complication	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Arm 1: Cisplatin	6	1	1	0
Arm 2: MMC	7	2	0	0
Rectal complication	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Arm 1: Cisplatin	10	0	0	2
Arm 2: MMC	10	3	5	1



**Figure 1 :** Disease-free survival curve



**Figure 2 :** Overall survival curve

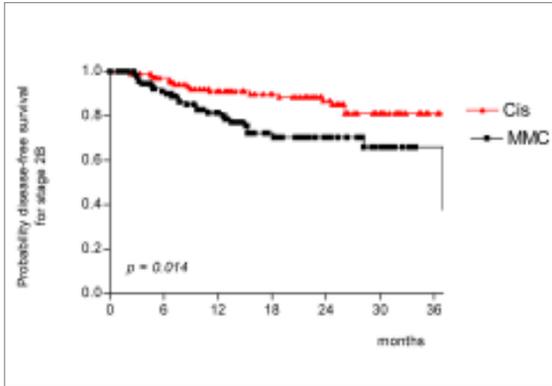


Figure 3 : Disease-free survival of Stage IIB patients

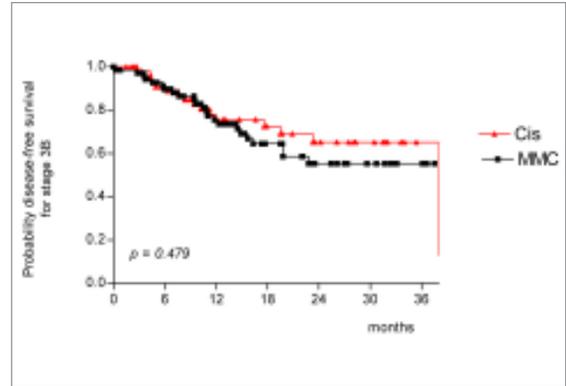


Figure 4 : Disease-free survival of Stage IIIB patients

### Discussion:

From May 2004 and December 2006, there were 343 locally advanced cervical cancer patients entered onto the study. All patients received concurrent radiochemotherapy as a primary treatment. There were 170 patients in Arm 1 (RT + cisplatin), 172 patients in Arm 2 (RT+ Mitomycin). From the analysis, we found that the 3-year disease-free survival rates were significantly different favoring Cisplatin Arm (Arm 1). The disease-free survival curves (Figure 1) showed the difference, favoring Arm1 ( $p=0.006$ ). However, the 3-year overall survival rates were not significantly different among the 2 regimens. The overall survival curves (Figure 2) showed the trend of the inferiority of the Mitomycin Arm ( $p=0.19$ ) when

compared with the Cisplatin Arm. Regarding the imbalance of stage distribution, we analyzed the disease-free survival by stage. The disease-free survival were significantly difference ( $p=0.01$ ) in only stage IIB disease group (Figure 3). While the disease-free survival were not significantly difference ( $p=0.479$ ) between the 2 treatments groups in stage IIIB patients (Figure 4).

### Conclusions:

The overall survival of these concurrent non-platinum chemoradiation were not inferior to the standard cisplatin-based regimen. This study demonstrates the results of a large randomized clinical study. It requires the longer follow-up for the late complications.

### References

1. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancer in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-197.
2. Petterson F. (Ed). 22nd Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, FIGO 1994.

3. Chiang Mai Cancer Registry ; Annual Report 1999 Vol. 22, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Faculty of Medicine, Chiang Mai University.
4. Omura GA. Current status of chemotherapy for cancer of the cervix, *Oncology (Huntigt)* 1992; 6: 27-32.
5. Morton GC, Thomas GM. Does adjuvant chemotherapy change the prognosis of cervical cancer, *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 17-20.
6. Ludgate SM, Crandom AJ. Synchronous 5-FU, mitomycin and radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of teh cervix; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 893-99.
7. Friedlander ML, Atkonson K et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer : a pilot study ; *Gynecol Oncol* 1984; 19: 1-7.
8. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage IB squamous carcinoma of the cervix: the final results; *Gynecol Oncol* 1997; 67 (1): 61-9.
9. Thigpen T, Shingleton H et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group; *Cancer* 1981; 48: 899-903.
10. Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Savage JE, Prem KA, Levitt SH. Effect of cis platinum on tolerance to radiation therapy in advanced cervical cancer; *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 387-91.
11. Chen MD, Paley PJ et al. Phase I trial of Taxol as a radiation sensitizer with cisplatin in advanced cervical cancer; *Gynecol Oncol* 1997; 67: 131-6.
12. Fishmen A, Chiu JK et al. Phase I-II study of combined 5-fluoruracil and cisplatin chemotherapy and altered fractionation radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix; *Ann J Clin Oncol* 1997; 20: 342-7.
13. Skov KA, Farell NP et al. Platinum complexes with one radiosensitizing ligand [PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(sensitizer)]: radiosensitization and toxicity studies in vitro; *Radiat res* 1987; 112; 273-82.
14. Skov KA, Korbek M et al. The interaction of trans-DDP[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] with low doses of radiation in mammalian cells; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1281-4.

15. Herman TS, Teicher BA et al. Effect of acidic pH on radiosensitization of FSaIIc cells in vitro by misonidazole, etanidazole, or cis-diamminedichloroplatinum (II); *Radiat Res* 1990; 124: 28-33.
16. Skov KA, Macphail HS et al. The effect of radiosensitizers on the survival response of hypoxic mammalian cells: the low X- ray dose region, hypersensitivity and induced radioresistance; *Radiat Res* 1994; 138(Suppl 1): 113-6.
17. Chougule PB, Suk S et al. Cisplatin as a radiation sensitizer in the treatment of advanced head and neck cancers. Results of a phase II study; *Cancer* 1994; 74: 1927-32.
18. Richmond RC, Simic MG. Effect of radiation on cis-dichlorodiammineplatinum(II) and DANN in aqueous solution; *Br J Cancer Suppl* 1978; 37: 20-23.
19. Pearcy RG, Stuart GC et al. Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation therapy in the treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix; *Gynecol Oncol* 1995; 58: 34-41.
20. Choo YC, Choy TK, Et al. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma; *Gynecol Oncol* 1986; 23: 94-100.
21. Potish RA, Twiggs LB et al. Effect of cis-platinum on tolerance to radiation therapy in advanced cervical cancer; *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 387-91.
22. Keys HM, Bundy BN et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Eng J Med* 1999; 1154-1161.
23. Morris M, Eifel PJ et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Eng J Med* 1999; 340 : 1137 - 1143.
24. Peters WA, Liu PY et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk, early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a report of a phase III Inter-Group study SGO 30th annual meeting, Mar 1999#1.

25. Rose PG, Bundy BN, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Eng J Med 1999; 340: 1144-1153.
26. Whitney CW, Sause W, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol. 1999; 17: 1339-1348.
27. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent Mitomycin 5-Fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: A Randomized Trial. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2003; 55: 1226-1232.



# การใช้ปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยพยากรณ์ผลการรักษาที่เหมาะสมของมะเร็งเต้านม

นายแพทย์ ชัยยุทธ เจริญธรรม  
หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและพบได้มากขึ้นเรื่อยๆ ทั่วโลก จากพัฒนาการและการนำแมมโมแกรมมาใช้ตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งในระยะแรกเริ่มร่วมกับการเข้าถึงการรักษาเสริมด้วยยาที่มีประสิทธิภาพที่แพร่หลายส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีโอกาสหายขาดและรอดชีวิตในอัตราที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (1) แม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่ที่พบสามารถให้การรักษาหายขาดด้วยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกพร้อมกับทำให้รังสีรักษาเสริมและไม่ได้ประโยชน์จากการให้ยาการรักษาเสริมใดๆ ตามมาอีกแต่ปัญหาที่สำคัญมากที่สุดอย่างหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มหลังการผ่าตัดคือการพยากรณ์โรคที่แม่นยำที่จะชี้ชัดว่าผู้ป่วยคนไหนที่จะมีโรคกลับเป็นซ้ำอย่างแน่นอนถ้าไม่ให้ยาการรักษาเสริมซึ่งจะได้เลือกที่จะให้ยาแก่ผู้ป่วยดังกล่าวเท่านั้น แต่ด้วยข้อจำกัดของความรู้และเทคโนโลยีในการพยากรณ์โรคที่จำเพาะกับบุคคลทำให้เราต้องเลือกที่จะให้ยาการรักษาเสริมแก่ผู้ป่วยส่วนใหญ่แทบจะทุกรายจากการประเมินด้วยการใช้ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่คุ้มค่ากับการรักษาและเลือกให้ยาการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอว์โมนหรือ ยาต้าน HER-2 (trastuzumab) โดยอาศัยข้อมูลที่ได้จากปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) ทั้งนี้เป็นที่ทราบกันดีและยอมรับข้อจำกัดว่าผู้ป่วยบางรายอาจได้ยาเกินความจำเป็นและการให้ยาการรักษาเสริมก็ไม่ได้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ทุกราย

จากข้อจำกัดหลายประการที่กล่าวข้างต้นชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของ tumor marker ที่จะใช้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาซึ่งเป็นเรื่องที่มีการศึกษากันอย่างมากมาย โดยเฉพาะการศึกษาในปัจจุบันที่มุ่งเน้นมาที่การศึกษาในระดับอณูโมเลกุลและพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งที่มีความละเอียดและซับซ้อนผลการศึกษาปัจจัยพยากรณ์ใหม่ๆ เหล่านี้ส่วนใหญ่แล้วยังได้ข้อสรุปถึงประโยชน์ที่จะสามารถนำมาใช้แทนหรือใช้เสริมกับปัจจัย

พยากรณ์โรคอื่นๆ ที่มีใช้กันมาได้ไม่ชัดเจน ซึ่งข้อจำกัดของการศึกษาและการใช้ tumor markers ที่เหมาะสมเพื่อช่วยในการคัดเลือกการให้ยาการรักษาเสริมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในทางปฏิบัติจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

## 1. จะใช้ tumor marker ร่วมในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเมื่อไร

ในที่นี้จะขอเน้นถึง tumor markers เพื่อวัตถุประสงค์ที่จะนำมาใช้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาของ

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จะพิจารณา ให้ยาการรักษาเสริม หลังการผ่าตัดเป็นหลัก โดยที่ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) จะบ่งชี้ถึงพฤติกรรมและการดำเนินโรคมะเร็งว่าจะมีโอกาส แพร่กระจายตามมา ได้มากน้อยแค่ไหนเพื่อใช้คัดเลือก "ใคร" ที่มีหรือไม่มีปัจจัยดังกล่าวควรจะได้รับยาส่วนปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) จะบ่งถึงความไวหรือความดีของมะเร็งต่อการรักษาที่จะให้จึงใช้เพื่อเลือก "ยาอะไร" ที่จะให้แก่ผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีปัจจัยดังกล่าว เพื่อให้ได้ผลในการรักษาที่ดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ซึ่งในความเป็นจริงแล้ว tumor markers อาจจะมีคุณสมบัติของทั้งปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) และปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) หรืออาจมีคุณสมบัติของอย่างใดอย่างหนึ่งที่ชัดเจนกว่า ดังนั้นการใช้ tumor markers (2) ดังกล่าวจึงขึ้นกับวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นสำคัญ ตัวอย่างของ tumor markers ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เช่น ER (estrogen receptor) เป็นปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ที่ค่อนข้างอ่อนกว่าคือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER จะมีชีวิตรอดโดยรวมโดยไม่คำนึงถึงการรักษาที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มะเร็งไม่มี ER เล็กน้อย ในขณะที่ ER เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา (predictive factors) ต่อการให้ยาต้านฮอร์โมนที่ดีมาก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มะเร็งไม่มี ER จะตอบสนองต่อการให้ยาต้านฮอร์โมนได้น้อยมากหรือแทบไม่มีการตอบสนองเลย ส่วน tumor markers ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายอีกตัวหนึ่งคือการตรวจหา HER-2 ที่เป็นทั้งปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ที่ดีโดยบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มะเร็งตรวจพบว่ามี HER-2 จะมีระยะเวลารอดชีวิต โดยรวมที่สั้นกว่าผู้ป่วยที่มะเร็งที่ไม่มี

HER-2 อย่างชัดเจนและพบว่า HER-2 เป็นปัจจัยพยากรณ์การตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษา (predictive factors) ด้วยยาต้าน HER-2 (trastuzumab) ที่ดีมาก โดยพบว่าผู้ป่วยที่มะเร็งที่ตรวจพบว่ามี HER-2 เท่านั้นที่จะตอบสนองต่อยา trastuzumab

## 2. tumor marker มีความสามารถในการจำแนกการพยากรณ์ได้มากน้อยแค่ไหน ?

ความชัดเจนของ tumor markers ในการจำแนกการพยากรณ์โรคหรือการตอบสนองต่อการรักษา เป็นประเด็นสำคัญตามมาอำนาจในการจำแนกการพยากรณ์โรคของ prognostic factors ได้จากการเปรียบเทียบอัตราส่วนของผลลัพธ์ในการพยากรณ์โรคที่สนใจ เช่น ระยะเวลาหรืออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี tumor marker ดังกล่าว ซึ่งสามารถคำนวณออกมาเป็นสัดส่วนว่า เป็นกี่เท่า ตัวอย่างเช่น การใช้ ตรวจพบการกระจายของมะเร็งเต้านมมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (lymph node status) เป็นตัวพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัด โดยสามารถพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (node positive) มีโอกาสที่จะมีโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำโดยไม่คำนึงถึงการรักษาที่ได้รับสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่โรคมะเร็งกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (node negative) ได้ 2-3 เท่า จึงจัดว่าการใช้การกระจายของมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (lymph node status) เป็น strong prognostic factor และเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ใช้กันมากที่สุด และยังใช้เป็นปัจจัยอ้างอิงหรือเปรียบเทียบกับปัจจัยที่จะใช้พยากรณ์โรคใหม่ๆ ในการศึกษาว่าจะดีเท่าหรือจะได้ข้อมูลในการรักษาเพิ่มไปจาก lymph node status ได้อีกแค่ไหน ได้มีการจำแนกปัจจัยพยากรณ์โรคตามอำนาจการพยากรณ์โรค

จาก hazard ratio (HR) ออกเป็น weak (HR < 0.5), moderate (HR 1.5-2) และ strong prognostic factor (HR >2) เพื่อให้เปรียบเทียบอ้างอิงในการศึกษา<sup>(3)</sup>

ส่วนอำนาจในการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาของปัจจัยที่ใช้เพื่อพยากรณ์การรักษา (predictive factors) ก็สามารถเปรียบเทียบได้จากอัตราส่วนของผลลัพธ์ในการรักษาที่สนใจ เช่น อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวเทียบกับผลการรักษาอย่างเดียวกันของผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าวที่เรียกว่า relative predictive value (RPV) ดังตัวอย่างของการใช้ ER ที่เป็นต้นแบบอ้างอิงของปัจจัยที่ใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมน เช่น tamoxifen โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และได้รับการรักษาเสริมด้วย tamoxifen จะมีโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำลดลงได้ถึงร้อยละ 40 ถึง 50 ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มี ER แทบจะไม่ได้ประโยชน์ใดๆ จากการรักษาเสริมด้วย tamoxifen ซึ่งการตรวจ ER สามารถพยากรณ์โอกาสที่ผู้ป่วยที่มะเร็งเต้านมมี ER จะการตอบสนองต่อการรักษาเสริมด้วย tamoxifen ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ER กว่า 8 เท่า ได้มีการจำแนก predictive factor ตามอำนาจในการแบ่งแยกการพยากรณ์การรักษาตาม relative predictive value (RPV) ออกเป็น weak (RPV 1-2), moderate (RPV 2 - 4) และ strong predictor factor (RPV > 4) เพื่อให้เปรียบเทียบอ้างอิงในการศึกษา<sup>(4)</sup>

### 3. tumor marker ไว้ใจได้แค่ไหน ?

tumor marker ที่จะนำมาใช้ได้จริงในทางปฏิบัติจะต้องมีความน่าเชื่อถือไว้ใจได้ว่าเป็นการตรวจที่สามารถทำซ้ำได้อย่างถูกต้องตามการศึกษา

อ้างอิง ทั้งนี้ยังมีประเด็นสำคัญทางเทคนิคของการตรวจหา tumor markers ดังกล่าวที่ต้องใช้วิธีการตรวจและขั้นตอนการตรวจและการรายงานผลที่เป็นมาตรฐานอ้างอิงอย่างเดียวกันและทำได้ทั่วไป เช่นการตรวจ ER ใช้ immunohistochemistry (IHC) ส่วนการตรวจ HER-2 สามารถใช้การตรวจหาโปรตีนโดย IHC หรือตรวจหายีนโดยวิธี FISH (Fluorescence in situ hybridization) เป็นต้น แม้ว่าจะมีการเสนอให้การแปลผลและรายงานผลถึงปริมาณของการตรวจ ER ให้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้นที่เรียกว่า Allred score แต่ก็ไม่ได้นิยมทำกันอย่างแพร่หลาย (5) ประเด็นทางเทคนิคที่สำคัญอีกอย่างได้แก่ การกำหนดจุดตัด (cutoff point) ว่าจะให้เป็นบวกหรือลบอย่างไร ซึ่งไม่มีวิธีมาตรฐานที่แน่นอน ดังนั้นจะพบว่ากำหนัดจุดตัดเพื่อให้เป็นบวกหรือลบของ tumor marker ต่างๆ จึงได้มีการกำหนดจากหลากหลายกฎเกณฑ์ อาทิเช่น กำหนดค่าใดค่าหนึ่งขึ้นเองว่าหากสูงหรือต่ำกว่าค่าที่กำหนดจะให้ เป็นบวกหรือลบหรือ ค่าที่สูงหรือต่ำกว่า 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนจากมาตรฐานจากค่าเฉลี่ยของคนปกติหรือกำหนดจากข้อจำกัดของความไวของการตรวจว่า ค่าต่ำสุดที่เริ่มตรวจพบจะให้ เป็นบวกหรือกำหนดค่าที่ได้จากข้อมูลที่ทดสอบกับผู้ป่วย ตัวอย่างเช่น การกำหนดผลบวกของ ER ในช่วงแรกใช้ตามเกณฑ์ข้อจำกัดทางเทคนิคของวิธีการตรวจโดยกำหนดว่าระดับที่เริ่มตรวจพบจาก ขึ้นเนื้อจะให้ เป็นบวก ซึ่งจากการศึกษาการใช้ผลตรวจ ER กับผู้ป่วยที่ได้ยาต้านฮอร์โมนได้เปลี่ยนการกำหนดผลบวกของ ER ใหม่โดยใช้ระดับการตรวจพบ ER ที่สามารถจำแนกผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาต้านฮอร์โมนออกจากกันได้ ซึ่งการกำหนดจุดตัดที่จะให้ เป็นผลบวกหรือลบ

อย่างไรที่ได้จากข้อมูลของผู้ป่วยครั้งแรกที่เรียกว่า test set จะต้องมีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของ จุดตัดที่ใช้กับผู้ป่วยที่มีลักษณะที่คล้ายคลึงกันแต่ ต้องเป็นผู้ป่วยคนละกลุ่มที่เรียกว่า validation set

ตัวอย่างของ tumor marker ที่ได้จากการตรวจ หน่วยพันธุกรรมหลายๆ ตัวพร้อมกันจากเซลล์มะเร็ง เต้านมเพื่อการพยากรณ์โรคมีอยู่หลายวิธีและที่มี ให้ตรวจแล้วที่ต่างประเทศได้แก่ Oncotype DX<sup>®</sup> และ MammaPrint<sup>®</sup> 70-Genes Profile โดยการ ตรวจ Oncotype DX<sup>®</sup> เริ่มต้นจากการที่ผู้วิจัยได้ ศึกษาหาปัจจัยที่ใช้พยากรณ์ โรคของผู้ป่วยมะเร็ง เต้านมระยะแรกเริ่มที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่ แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (node negative) ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยา tamoxifen ของผู้ป่วย ในการศึกษา National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-20)<sup>(6)</sup> โดยการศึกษา NSABP B-20 เปรียบเทียบการรักษาเสริม ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่ แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองด้วยยา tamoxifen เพียงอย่างเดียวกับการรักษาเสริมด้วย tamoxifen ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรผสม CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-Fluorouracil)<sup>(7)</sup> ผู้วิจัย ได้ตรวจคัดกรองหายีนที่เคยมีการศึกษามาแล้วว่า 200 ตัวโดยวิธีการตรวจวัดปริมาณยีนจาก RT-PCR ที่ได้จากชิ้นเนื้อที่เก็บในพาราฟินยอนหลังของผู้ป่วย 447 รายที่จะใช้พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรค มะเร็งของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากนั้นได้คัดเลือกเอา 16-related gene และ 5 reference genes ออกมาจาก ความแตกต่างของการตรวจพบ 16-related genes กับการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ให้ให้นักของผลการ ตรวจพบของแต่ละตัวและคำนวณผลคะแนนออกมาจัดตั้งเป็น Recurrence Score<sup>™</sup>(RS) ที่มีความ

สัมพันธ์กับกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมที่แพร่ กระจายที่เวลา 10 ปีของผู้ป่วยกลุ่มทดสอบนี้โดย การตรวจนี้สามารถจำแนกการพยากรณ์การกลับ เป็นซ้ำของผู้ป่วยตาม Recurrence Score<sup>™</sup> ออกได้ เป็น 3 กลุ่ม คือ low risk (RS  $\leq$  17), intermediate risk (RS 18-30) และ high risk (RS  $>$ 30) หลังจากนั้น ผู้วิจัยได้ใช้การตรวจ Oncotype DX<sup>®</sup> มา ทดสอบความน่าเชื่อถือกับชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็ง เต้านม 668 รายที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่แพร่ กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาเสริม ด้วยยา tamoxifen ในอีกการศึกษาหนึ่งที่เรียกว่า National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-14) ซึ่งจัดว่าเป็น validation set ของการตรวจ Oncotype DX<sup>®</sup> โดยการศึกษา NSABP B-14 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษา เสริมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่ แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองด้วยยา tamoxifen กับการผ่าตัดรังโรคเพียงอย่างเดียว<sup>(8)</sup> ผล การทดสอบพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 51 ที่ถูกจัดอยู่ใน กลุ่ม low RS โดยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ เวลา 10 ปีเพียงร้อยละ 7 ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 27 ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม high RS มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ ของโรคที่เวลา 10 ปีสูงถึงร้อยละ 31 ซึ่งแตกต่างกัน อย่างชัดเจน<sup>(6)</sup> ดังนั้นเมื่อพิจารณาพยากรณ์โรคที่ ได้จาก Oncotype DX<sup>®</sup> จาก hazard ratio ของกลุ่ม ที่ถูกจัดว่าเป็น high RS เทียบกับ low RS จะพบว่า  $>$ 2 ซึ่งจัดว่าเป็น strong prognostic factor<sup>(3)</sup> นอกจากนี้ยังได้วิเคราะห์ผลการตรวจ Oncotype DX<sup>®</sup> เพื่อใช้ในการพยากรณ์การตอบสนองของการ ตรวจ Oncotype DX<sup>®</sup> อาจจะเป็น predictive factor ต่อการให้ tamoxifen และยาเคมีบำบัดได้อีก ด้วย<sup>(6, 9)</sup> การที่จะสรุปว่าควรจะนำ Oncotype DX<sup>®</sup>

มาใช้เป็นเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในทางปฏิบัติได้แล้วหรือไม่ ยังน่าจะต้องรอการศึกษาที่หนักแน่นมาขึ้นก่อน อาทิเช่น การศึกษา TailorRX (Trial assigning Individualized Options for Treatment) ที่ได้ดำเนินการศึกษาในขณะนี้โดยคณะวิจัยมะเร็งเต้านมในอเมริกาเหนือ โดยการศึกษานี้ได้สันนิษฐานล่วงหน้าไว้แล้วว่าผลการตรวจ Oncotype DX เป็น prognostic factor และการศึกษานี้จะมุ่งทดสอบความสามารถของ Oncotype DX เพื่อใช้เป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การศึกษา TailorRX นี้ศึกษาการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง โดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่แตกต่างกันตามความเสี่ยงที่ถูกกำหนดตามผลการตรวจ RS ที่ได้จากการตรวจ Oncotype DX เป็น 3 กลุ่มคือ low, intermediate และ high risk group โดยผู้ป่วยกลุ่มแรก (low risk) ที่มี RS < 11 จะได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวกลุ่มที่ 2 (intermediate risk) ที่มี RS > 11-25 จะถูกส่งมาระหว่างการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนเพียงอย่างเดียวหรือการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัด ส่วนกลุ่มที่ 3 (high risk) ที่มี RS > 25 จะได้รับการรักษาเสริมด้วยยาต้านฮอร์โมนร่วมกับเคมีบำบัด โดย primary endpoint ของการศึกษา TailorRX นี้คือ disease free survival, distant recurrence-free survival, recurrence free survival และ over all survival ของผู้ป่วยในการศึกษากลุ่มที่ 2 (intermediate risk) ทั้งนี้จะเห็นว่าการศึกษา TailorRX ใช้การแบ่งแยกกลุ่มเสี่ยงจากผล RS ที่แตกต่างจากการศึกษาอ้างอิงก่อน

หน้าที่กำหนดว่า Low risk RS<18 และ high risk RS>31<sup>(6)</sup> ทั้งนี้เนื่องจากผู้วิจัยต้องการที่จะกำหนดจุดตัดความเสี่ยง RS ที่จะเอื้อให้ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดร่วมไปกับยาต้านฮอร์โมนให้ได้มากกว่าการศึกษาอ้างอิงแม้ว่าประโยชน์ที่ได้จากเคมีบำบัดอาจมีเพียงเล็กน้อยก็ตามการตรวจหน่วยพันธุกรรมหลายๆ ตัวพร้อมกันจากเซลล์มะเร็งเต้านมอีกวิธีหนึ่ง เพื่อการพยากรณ์โรคที่มีให้ตรวจแล้วที่ต่างประเทศคือ MammaPrint 70-Genes Profile ซึ่งวิธีการนี้เริ่มต้นจากการตรวจ frozen tumor ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มที่ไม่มีโรคที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและมีอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี<sup>(10)</sup> จากการแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เกิดมะเร็งเต้านมที่เป็นซ้ำแบบแพร่กระจายภายใน 5 ปี หลังการรักษาและกลุ่มที่สองคือผู้ป่วยที่ปลอดโรคมะเร็งเต้านมที่เป็นซ้ำอย่างน้อย 5 ปี หลังการรักษาจากการตรวจคัดกรองหน่วยพันธุกรรมหลายๆ ตัวพร้อมกันจากเซลล์มะเร็งเต้านมของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่า มี 70-gene profile ที่มีความแตกต่างกันที่สามารถจำแนกและใช้พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคได้ ซึ่งการตรวจ 70-gene profile ได้มีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือในการพยากรณ์โรคกับผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งทั้งที่มีและไม่มีโรคแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่มีอายุน้อยกว่า 53 ปี<sup>(11)</sup> พบว่าผลการตรวจ 70-gene profile สามารถแบ่งแยกผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคดีที่มีอัตราการรอดชีวิตที่เวลา 5 ปีร้อยละ 97 และผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีที่มีอัตราการรอดชีวิตที่เวลา 5 ปีร้อยละ 74 นอกจากนี้แล้วการตรวจ 70-gene profile ยังได้ถูกนำมาทดสอบกับผู้ป่วยในการศึกษาของ TRANSBIG (Translating Molecular Knowledge Into Early Breast Cancer Management : Building

on the Breast International Group Network for Improved Treatment Tailoring) ซึ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่ม (T1-2) ที่ไม่มีโรคแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่มีอายุน้อยกว่า 61 ปี และได้รับการติดตามการรักษากว่า 10 ปี ผลการตรวจ MammaPrint 70-Gene Profile สามารถพยากรณ์ time to distant metastasis (HR 2.32, 95% CI 1.35 - 4.00) และ overall survival (HR 2.79, 95% CI 1.60 - 4.87) ได้ดีกว่าการใช้ Adjuvant! Online (HR 1.68, 95% CI 0.92 - 3.07)<sup>(12)</sup> การศึกษาสำคัญที่เรียกว่า MINDACT (Microarray in Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy) ที่ได้ดำเนินการศึกษาในขณะนี้จะเป็นการทดสอบการพยากรณ์โรคของ MammaPrint เพื่อจะคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่พยากรณ์โรคดีโดยไม่ต้องให้ยาเคมีบำบัด การศึกษานี้จะใช้การเปรียบเทียบพยากรณ์โรคของผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาจากการตรวจ MammaPrint 70-Gene Profile กับข้อมูลการพยากรณ์โรคที่ได้จาก Adjuvant! Online โดยผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง 2 วิธีพยากรณ์ว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคต่ำผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งคาดว่าจะมีผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 13 ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง 2 วิธีพยากรณ์ว่าโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งคาดว่าจะมีผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 55 ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทั้ง 2 วิธีที่พยากรณ์โอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งที่ไม่ตรงกันผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกสุ่มได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดตามผลพยากรณ์ของ MammaPrint 70-Gene Profile หรือ Adjuvant! Online อย่างใดอย่างหนึ่ง ซึ่งคาดว่า

จะมีผู้ป่วยในการศึกษาร้อยละ 10-20 ที่อยู่ในกลุ่มนี้

#### 4. แนวทางการใช้ tumor marker ในการรักษามะเร็งเต้านมในเวชปฏิบัติ

การใช้ tumor marker ในทางปฏิบัติจริงจะต้องพิจารณาจากเกณฑ์ต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นซึ่งอย่างน้อยควรประกอบด้วยการศึกษาว่าจะใช้เพื่อจุดประสงค์ใด สามารถจำแนกการพยากรณ์ได้มากน้อยแค่ไหนและไวใจได้แค่ไหน เนื่องจาก tumor marker ที่ให้ผลบวกหรือผลลบลง จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เกินจำเป็นหรือไม่ได้การรักษาที่จะช่วยชีวิตก็ได้รายงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ tumor marker มีอยู่มากมายซึ่งการวิเคราะห์การศึกษาเหล่านี้ว่าจะมีน้ำหนักความน่าเชื่อถือและสามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติจริงได้มากน้อยเพียงไรมีผู้เสนอกฎเกณฑ์การพิจารณาระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ศึกษา tumor marker ดังกล่าวมากน้อยลดหลั่นตั้งแต่ Level of evidence I-V<sup>(13)</sup> ตัวอย่างของ level I evidence ได้มาจากการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมแบบไปข้างหน้าที่มีจุดประสงค์หลักเพื่อทดสอบการใช้ tumor marker ที่มีผลต่อการเลือกการรักษาโดยตรงหรือ เป็น meta-analysis หรือเป็นข้อสรุปที่ได้จากการรวบรวมผลการใช้ tumor marker จากการศึกษาที่เป็น Level of evidence II เข้าด้วยกัน ตัวอย่างของข้อมูลที่เป็น Level of evidence II ได้จากการศึกษาที่มีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาเป็นหลักแต่ได้มีการวางแผนล่วงหน้าที่จะเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลของ tumor marker รวมไปกับผลการรักษาด้วยในปัจจุบันได้มีการวางแผนการศึกษา tumor marker และการรายงานผลให้เป็นแบบมาตรฐานเดียวกันที่เรียกว่า REMARK study (REporting

recommendation for tumor MARKer prognostic studies)<sup>(14)</sup> ซึ่งจะทำให้มีพัฒนาการที่ดีขึ้นของการศึกษาเอา tumor marker ต่างๆ มาใช้ในทางปฏิบัติ tumor marker ที่มีการศึกษาและใช้ในทางปฏิบัติในการรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ได้แก่

1. tumor tissue-based marker ที่ได้จากการตรวจจากชิ้นเนื้อ ตัวอย่างเช่น ER และ HER-2
2. circulating marker ที่ได้จากการตรวจเลือด เช่น protein marker ต่างๆ เช่น CEA, CA 15-3 หรือตรวจหาเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cell, CTC) เป็นต้น
3. germline marker ซึ่งเป็นการตรวจหาหน่วยพันธุกรรมที่ได้รับการถ่ายทอดซึ่งมีผลต่อการขจัดหรือตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันของแต่ละคน

จากการวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ tumor marker ตามกฎเกณฑ์ที่กล่าวข้างต้น ตัวอย่างของ Tumor Marker Recommendation by ASCO Tumor Marker Guideline Panel<sup>(15)</sup> แนะนำให้ตรวจ tumor marker ในการรักษามะเร็งเต้านมดังต่อไปนี้

- ER, PgR : ตรวจจากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยทุกราย เพื่อใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน
- Tissue HER-2 : ตรวจจากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยทุกราย เพื่อใช้พยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้าน HER-2 (trastuzumab)

- uPA และ PAI-1 : ตรวจจาก fresh หรือ frozen tissue จากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยเพื่อใช้พยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีโรคที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง

- Oncotype DX<sup>®</sup> : ตรวจจากก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วย เพื่อใช้พยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER และไม่มีโรคที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วย tamoxifen

## 5. บทสรุป

เป็นที่ประจักษ์แล้วว่าการรักษาเสริมของมะเร็งเต้านมให้ได้ผลดีและคุ้มค่าที่สุดต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างมาช่วยในการตัดสินใจและวางแผนการรักษา ซึ่ง tumor markers ที่ดีจะช่วยเป็นตัวพยากรณ์โรคและคัดเลือกผู้ป่วยที่ควรจะให้การรักษาและได้รับการรักษาที่จะได้ผลดีที่สุดแต่ทั้งนี้ การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ tumor markers เท่าที่มีมา มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ได้มาตรฐานสูงพอที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติจริง ซึ่งเป็นที่คาดหวังกันว่าการศึกษา tumor markers ด้วยวิธีการใหม่ๆ เช่น การศึกษาในระดับอณูโมเลกุลของเซลล์มะเร็งและการเปลี่ยนแปลงของหน่วยพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งที่มีความละเอียดและซับซ้อนรวมกับการวางแผนการศึกษาวิจัยที่ดีจะช่วยให้เรามีเครื่องมือที่จะช่วยเลือกการรักษาให้จำเพาะกับแต่ละบุคคลให้ได้ผลดีมากขึ้นเรื่อยๆ

## เอกสารอ้างอิง

1. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 353:1784-1792, 2005.
2. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. Oncologist 11:541-52, 2006.

3. Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. *Semin Oncol* 28:53-67, 2001.
4. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 52:305-319, 1998.
5. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 52:305-319, 1998.
6. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817-2826, 2004.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1673-1682, 1997.
8. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320:479-484, 1989.
9. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726-3734, 2006.
10. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415:530-536, 2002.
11. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347:1999-2009, 2002.
12. Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98:1183-1192, 2006.
13. Hayes DF, Bast RC, Desch CE et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 88:1456-1466, 1996.
14. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W et al. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 93:387-391, 2005.
15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:5287-312, 2007.

