



วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 13 ฉบับ กรกฎาคม - ธันวาคม 2550

Vol.13 No. July - December 2007



ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

ISSN 0859-2616

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology





สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

นายแพทย์ยงยุทธ	คงธนารัตน์	นายกสมาคมฯ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิมล	สุขดมยา	อุปนายก
นาวาอากาศเอกนายแพทย์เกษม	จงศิริวัฒน์	เลขาธิการ
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ปิยะ	ประทีปปะเสน	เหรัญญิก
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา	โชติเลิศศักดิ์	ผู้ช่วยเหรัญญิก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันท์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันท์กานต์	เยี่ยมวนานนทชัย	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	ประธานฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ชวลิต	เลิศบุษยานุกุล	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ลักขม์	สุขปรีดี	ปฎิคม
นาวาอากาศโทนายแพทย์วัชรุช	มะลิกุล	ผู้ช่วยปฎิคม
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ	แดงประเสริฐ	วิเทศสัมพันธ์
รองศาสตราจารย์พันเอกนายแพทย์ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงสายพิน	ตั้งครุฑ	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย	ครุสนธิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สมคิด	เพ็ญพัธน์กุล	กรรมการกลาง
พันเอกนายแพทย์ชนวัจน์	เทชะวินกุล	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์เต็มศักดิ์	พึงวัศมี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	กรรมการกลาง
ศาสตราจารย์นายแพทย์ไพรัช	เทพมงคล	กรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงลักขณา	โพชนกุล	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์นพดล	อัครเมธา	กรรมการกลาง

กับริกษาปี ๒๕๕๐

- | | |
|--|---------------|
| 1. ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงพิศมัย | อร่ามศรี |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภิญโญ | กำภู ณ อยุธยา |
| 3. ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณแพทย์หญิงสายสงวน | อุณหนันท์ |
| 4. นายแพทย์สิริศักดิ์ | ภูมิพัฒน์ |
| 5. ศาสตราจารย์นายแพทย์กวี | ทังสุบุตร |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ | วุฒิพฤษ |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุรีย์ | ฐิตะฐาน |
| 8. นายแพทย์พิศิษฐ์ | ศิริสุข |
| 9. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงพวงทอง | ไกรพิบูลย์ |
| 10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภัสสร | รัชตะปิติ |
| 11. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ | หล่อวิทยา |
| 12. พลอากาศตรีนายแพทย์เอกชัย | วิเศษศิริ |
| 13. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพัตรา | แสงรุจิ |
| 14. รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)แพทย์หญิงพรศรี | คิดชอบ |
| 15. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์โรจน์รุ่ง | สุวรรณสุทธิ |
| 16. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อนันต์ | โทณสิน |

สารานุกรมสำหรับผู้เขียน

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 บทความอวสานที่ที่น่าสนใจ ลักษณะจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ 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 ให้ใช้ระบบตัวเลขยกย่องอยู่เหนือข้อความที่อ้างถึงในเนื้อเรื่องและ 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

เื่องมาจากปก

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทยหญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์

ประวัติ

เกิด

6 มีนาคม 2487

สถานที่

กรุงเทพฯ

การศึกษา

- ประถมศึกษา/มัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนพระหฤทัยคอนวেন্ট กรุงเทพฯ
- มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา พญาไท กรุงเทพฯ
- แพทยศาสตรบัณฑิต แพทย์เชียงใหม่ รุ่น 5 มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- วุฒิบัตรรังสีรักษาและเวชศาสตร์นิวเคลียร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

งานในอดีต

อาจารย์ประจำ หน่วยรังสีรักษา โรงพยาบาลรามาธิบดี

งานปัจจุบัน

เกษียณอายุราชการ 2547
Freelance

ผลงานปัจจุบัน

หนังสือสำหรับคนทั่วไปเรื่อง "รู้ทันโรคมะเร็ง" จัดพิมพ์โดยสำนักพิมพ์มติชน

ที่สุดของความมุ่งหวัง

ให้คนไทย/รากแก้ว พอมีความรู้เรื่องโรคมะเร็งพอที่จะดูแลตนเองและครอบครัวได้



ประวัติการก่อตั้งหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามธิบดี

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทยหญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี

อดีต

ชื่อ	หน่วยรังสีรักษาและเวชศาสตร์นิวเคลียร์ หน่วยรังสีรักษา	
เริ่มให้บริการ	2512	
ผู้ก่อตั้ง	ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี พังสุบุตร อาจารย์นายแพทย์ โสภณ กัมพลพันธ์	
แพทย์ประจำบ้านคนแรก	แพทย์หญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์	
บุคลากรส่วนสำคัญ	นักฟิสิกส์การแพทย์	1 คน
	นักรังสีเทคนิค	2 คน
	พยาบาล	2 คน
	ผู้ช่วยพยาบาล	1 คน
	ธุรการ	1 คน
เครื่องมือ	เครื่องโคบอลต์	1 เครื่อง
	2-ดี ซิมูเลเตอร์	1 เครื่อง
	เครื่องมือใส่แร่/เรเดียม	
หน่วยงานย่อย	หน่วยชีวรังสี โรงเรียนฟิสิกส์การแพทย์	

ปัจจุบัน

ชื่อ	หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	
หัวหน้าหน่วย	อาจารย์แพทย์หญิง สมใจ แดงประเสริฐ	
อาจารย์แพทย์	9 คน (ไม่เต็มเวลา 1 คน)	
อาจารย์ฟิสิกส์/นักฟิสิกส์	10 คน	
อาจารย์ชีวรังสี	1 คน	
นักรังสีเทคนิค/รังสีการแพทย์	15 คน	
พยาบาล	6 คน	
ผู้ช่วยพยาบาล	2 คน	
ธุรการ	4 คน	
หน่วยงานย่อย	หน่วยชีวรังสี โรงเรียนฟิสิกส์การแพทย์ หน่วยรังสีร่วมพิกัด	
เครื่องมือ	เครื่องโคบอลต์ เครื่องไลแนค (แวลเรียน 2100C) Delicated X-kinfe 2-ดี ซิมูเลเตอร์ 3-ดี แพลน Selectron brachytherapy Cyberknife (กำลังดำเนินการ)	2 เครื่อง 1 เครื่อง / IORT 1 เครื่อง 1 เครื่อง 2 เครื่อง 1 เครื่อง
ผู้ป่วยใหม่ (2549)	1,351 คน	

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิทยา



ปีที่ 13 ฉบับ กรกฎาคม-ธันวาคม 2550

Vol.13 No. July-December 2007

สารบัญ

การฉีด HPV Vaccine และการป้องกันมะเร็งปากมดลูก ฉัตรพร ตรีสุขมบูรณ์	15
Breast Cancer Screening ชลทิพย์ วิจิตรกานันท์	29
The Effect of Overall Treatment Time of Radiotherapy to Local Control of Disease in Head and Neck Cancer Rungarun Kittichest Imjai Chitapanarux Vicharn Lorvidhaya Pimkhuan Kamnerdsupaphon Vimol Sukthomya	37
Update Management of Hormonal Therapy in Early Breast Cancer ไพรัช เทนมงคล	48

บทบรรณาธิการ

แม้ว่าโรคมะเร็งจะเป็นที่รู้จักกันมานานในฐานะโรคร้ายที่คร่าชีวิตผู้คนในโลกนี้ในอันดับต้นๆ แต่ความ เกี่ยวของของโรค และการบำบัดรักษา ยังคงจะต้องศึกษา ค้นคว้า วิจัยกันต่อไป โดยหวังว่าให้มนุษย์มีอายุที่ยืนยาวขึ้น และหลีกเลี่ยงความทุกข์ทรมานให้น้อยที่สุด และนั่นคือ “ความรักในมวลมนุษยชาติ”

ภาพปกของวารสารฉบับนี้ เป็นภาพของศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์ ซึ่งเป็นปูชนียบุคคลที่ทรงคุณค่าและเคารพยกย่องของวงการรังสีรักษาแห่งประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คณะแพทยศาสตร์ รามาธิบดี

วารสารมะเร็งวิวัฒน์ ในปีที่ 13 นี้ ทางสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ได้พิจารณาว่า จะสนับสนุนให้วารสารออกปีละ 2 ฉบับ โดยจะเริ่มจากฉบับนี้เป็นต้นไป และคณะบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับการสนับสนุนจากท่านสมาชิกสภทความหรือผลงานวิจัย เพื่อนำมาตีพิมพ์เผยแพร่ และวารสารของเราจะได้ออกทันกำหนดเวลา

ขอขอบพระคุณผู้สนับสนุนทุกท่านที่ได้ส่งบทความมาตีพิมพ์ในวารสาร บริษัทฯ ต่าง ๆ ที่สนับสนุนร่วมลงโฆษณาและ บริษัท แนวทางเศรษฐกิจ 2004 จำกัด. ที่มีส่วนช่วยเหลือในเรื่องของการจัดทำรูปแบบและจัดพิมพ์วารสาร

 คณะบรรณาธิการ



การฉีด HPV Vaccine และการป้องกันมะเร็งปากมดลูก

โดย ศาสตราจารย์ นายแพทย์จุฑาพร ศรีสมบูรณ์
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับ 2 ของมะเร็งในสตรีทั่วโลก รองมาจากมะเร็งเต้านม แต่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของสตรีเป็นอันดับ 3 ในการเสียชีวิตจากมะเร็งของสตรีทั่วโลก รองมาจากมะเร็งเต้านม และมะเร็งปอด ในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 500,000 คน ซึ่งประมาณร้อยละ 80 อยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนา ในจำนวนผู้ป่วยรายใหม่นี้ จะเสียชีวิตประมาณครึ่งหนึ่งคือ ประมาณ 250,000 คน ซึ่งร้อยละ 85 อยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนาเช่นกัน

ภาระ (Burden) ของมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุด ในมะเร็งของสตรีไทย จากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2546 พบว่ามีอัตราอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานตามอายุ หรือ age standardized incidence rate (ASR) = 19.5 ต่อประชากร 100,000 คน ปีรองลงมาคือมะเร็งเต้านม (ASR = 17.2) และมะเร็งตับ (ASR = 16.0)⁽¹⁾ สำนักงานวิจัยมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer, IARC) ได้รายงานในปี พ.ศ. 2547 ว่าประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ปีละ 6,243 ราย เสียชีวิต 2,620 ราย หรือประมาณร้อยละ 42 ถ้าคิดเป็นวันแล้วจะมีสตรีไทยเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกเฉลี่ยวันละ 7 คน⁽²⁾ อุบัติการณ์โดยรวมของมะเร็ง

ปากมดลูกในช่วง 15 ปีที่ผ่านมาลดลงเพียงเล็กน้อย แต่จำนวนผู้ป่วยรายใหม่สูงขึ้นเรื่อย ๆ ถ้าอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกยังคงสูงในระดับนี้โดยไม่มีมาตรการหรือ ยุทธวิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพมาป้องกัน คาดว่าในปี พ.ศ. 2551 จะมีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่สูงขึ้นเป็นปีละ 8,000 คน

การวิจัยพบว่า การฉีด HPV vaccine มีประสิทธิภาพสูงมากในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคก่อน มะเร็งปากมดลูก ถือว่าเป็นความก้าวหน้าแบบก้าวกระโดด (breakthrough) ของวงการแพทย์ในการป้องกันการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูก



สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก

จากการตรวจหาเชื้อ HPV ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ในชิ้นเนื้อมะเร็งปากมดลูกของผู้ป่วย 22 ประเทศ จำนวนมากกว่า 1,000 ราย รวมทั้งจากประเทศไทยด้วย พบว่าตรวจพบ HPV DNA สูงถึงร้อยละ 99.7⁽³⁾ จากหลักฐานดังกล่าวนี้สรุปได้ว่าเชื้อ HPV เป็นสาเหตุจำเพาะของมะเร็งปากมดลูกสาเหตุหรือปัจจัยอื่น ๆ เป็นเพียงปัจจัยที่ทำให้ปากมดลูกมีโอกาสดูดเชื้อ HPV ได้สูงขึ้นหรือง่ายขึ้น เช่น การมีคู่นอนหลายคน การมีเพศสัมพันธ์เมื่ออายุน้อย หรือการตั้งครรภ์เมื่ออายุน้อย เป็นต้น ปัจจัยอื่นนอกจากนี้ยังเป็นเพียงปัจจัยส่งเสริม (predisposing factors) หรือปัจจัยร่วม (co-factors) ที่ทำให้การติดเชื้อ HPV คงอยู่คืบหน้าหรือดำเนินโรคต่อไปเป็นมะเร็งปากมดลูกได้ ปัจจัยเหล่านี้เป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ของการเป็นมะเร็งปากมดลูกหรือทำให้เป็นมะเร็งปากมดลูกได้มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้

การป้องกันมะเร็งปากมดลูก

การป้องกันมะเร็งปากมดลูกแบ่งออกเป็น 3 ระดับคือ

1. การป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention) คือ การหลีกเลี่ยงสาเหตุหรือลดปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก ซึ่งก็คือการป้องกันไม่ให้ปากมดลูกติดเชื้อ HPV ได้แก่

- การละเว้นการมีเพศสัมพันธ์ (abstinence)
- การใช้ถุงยางอนามัยคุมกำเนิด
- การซื้อสัตย์ต่อคู่นอน โดยการมีคู่นอนคนเดียว (monogamous) และหลีกเลี่ยงคู่นอนที่มีคู่นอนหลายคน
- การฉีด HPV vaccine เพื่อสร้างเสริมภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ HPV

2. การป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention)

คือการตรวจหาและรักษาความผิดปกติในระยะเริ่มแรกของการเกิดมะเร็งปากมดลูก ซึ่งเรียกว่าระยะก่อนมะเร็ง (precancerous) หรือระยะก่อนลุกลาม (preinvasive) ได้แก่

- การตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูก (cervical cytology) หรือ Pap smear ซึ่งเป็นการตรวจหาความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกที่เป็นผลจากการติดเชื้อ HPV เพื่อทำการสืบค้นและรักษาไม่ให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูก

- การตรวจหาเชื้อ HPV สายพันธุ์ก่อมะเร็ง (oncogenic HPV) ที่ปากมดลูก หรือ HPV DNA test เป็นการตรวจหาขั้นตอนแรกสุดของกระบวนการเกิดมะเร็งปากมดลูก ซึ่งก็คือการติดเชื้อ HPV

- การตรวจวิธีอื่น ๆ เช่น การตรวจด้วยน้ำส้มสายชู การตรวจด้วยคอลโปสโคปี การตรวจด้วยแท่งกำเนิดแสง เป็นต้น

การป้องกันทุติยภูมินี้เป็นการตรวจหาความผิดปกติของเซลล์เยื่อปากมดลูกหลังจากมีการติดเชื้อ HPV แล้ว ซึ่งแต่ละวิธีมีความแม่นยำ ความไว ข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกัน

3. การป้องกันตติยภูมิ (tertiary prevention) คือ

การรักษามะเร็งปากมดลูกเพื่อให้ผู้ป่วยหายจากโรค และการรักษาแบบประคับประคอง (palliative) เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี

คุณลักษณะของเชื้อ HPV

เชื้อ HPV เป็น double-stranded DNA virus เป็นเชื้อไวรัสที่สามารถทนทานต่อความร้อนและความแห้งแล้งได้สูงมาก มีขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลางเพียง 55 นาโนเมตร รูปร่างคล้ายลูกกอล์ฟ ประกอบด้วยเปลือกหลายเหลี่ยม ซึ่งมีโปรตีน (capsomers) 72 อนุกรมรอบ genome รูปร่างกลม ซึ่งมีประมาณ 8,000 คู่



เบสโปรตีนที่เปลือก (capsid protein) เป็นสารก่อภูมิคุ้มกัน genome ของเชื้อ HPV แบ่งออกเป็น 3 บริเวณ คือ 1. long control region (LCR) 2. early region (E1-E8) และ 3. late region (L1 และ L2) โปรตีนที่ก่อให้เกิดมะเร็ง (oncoprotein) คือ E6 และ E7 โดย E6 ยับยั้งการทำงานของ p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor gene ทำให้เซลล์ไม่ตายตามกำหนด (apoptosis) ส่วน E7 จะจับกับ retinoblastoma (Rb) genes ทำให้เซลล์แบ่งตัวไม่หยุด ในแต่ละปุ่มโปรตีนหรือ capsomer ที่ล้อมรอบ viral genome จะประกอบด้วย 2 capsid proteins ซึ่งเป็นโปรตีนโครงสร้าง (structural protein) ของเชื้อ HPV เรียกว่า L1 และ L2 proteins โปรตีนส่วน L1 เป็น major capsid protein ที่นำมาใช้ผลิต HPV vaccine เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่วน L2 เป็น minor capsid protein ไม่ได้นำมาใช้ผลิตวัคซีน

ชนิดของเชื้อ HPV

ในปัจจุบันสามารถตรวจพบเชื้อ HPV ได้มากกว่า 100 สายพันธุ์ และพบว่ามีเชื้อ HPV ประมาณ 40 สายพันธุ์ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และทวารหนัก เชื้อ HPV กลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยตามศักยภาพในการก่อมะเร็ง ได้แก่

1. กลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk) คือเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดโรคภายในเยื่อเมือกปากมดลูกชั้นต่ำ (low grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) หรือ CIN1 โรคภายในเยื่อเมือกปากมดลูกชั้นสูง (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) หรือ CIN2/3 และมะเร็ง จึงเรียกว่า "oncogenic types" ได้แก่เชื้อ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 61 และ 66-68 โดยพบการติดเชื้อ HPV

ความเสี่ยงสูงได้มากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก และพบเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 ได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 60 ถ้าจำแนกตามชนิดของมะเร็งปากมดลูกพบว่าใน squamous cell carcinoma จะพบเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 ได้มากที่สุด ประมาณร้อยละ 50-60 รองลงมาคือ HPV 18 ประมาณ ร้อยละ 15 - 20 แต่ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma จะพบเชื้อ HPV สายพันธุ์ 18 ได้มากที่สุดประมาณ ร้อยละ 50 รองลงมาคือ HPV 16 ประมาณ ร้อยละ 35-40

2. กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk) คือเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดหูดหงอนไก่ (condyloma) และรอยโรคภายในเยื่อเมือกปากมดลูกชั้นต่ำ เชื้อ HPV กลุ่มนี้มีศักยภาพก่อมะเร็งต่ำ ได้แก่ เชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 42-44, 53-55, 62 และ 70

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของงานวิจัยเกี่ยวกับเชื้อ HPV ที่ตรวจพบในมะเร็งปากมดลูกทั่วโลก จำนวนผู้ป่วยมากกว่า 14,500 ราย ทั้งมะเร็งชนิด squamous และ adenocarcinoma พบว่าประมาณครึ่งหนึ่งเกิดจากเชื้อ HPV 16 รองลงมาคือเชื้อ HPV 18, 33, 45, 31, 58, 52 และ 35 ดังตารางที่ 1 ซึ่งทั้งเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกประมาณร้อยละ 70 ของมะเร็งปากมดลูกทั่วโลก⁽⁴⁾ HPV vaccine ที่ประกอบด้วย virus-like particles ของเชื้อ HPV 2 ชนิด คาดว่าจะครอบคลุมเชื้อ HPV 16/18 ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกได้ประมาณร้อยละ 70 สำหรับในประเทศไทย HPV 16/18 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกประมาณร้อยละ 73-75 โดยเป็นสาเหตุของมะเร็งชนิด squamous ประมาณร้อยละ 70-78 และ adenocarcinoma ประมาณร้อยละ 76-97⁽⁵⁻⁷⁾



ตารางที่ 1 สายพันธุ์ของเชื้อ HPV
ในมะเร็งปากมดลูก ทั่วโลก⁽⁴⁾

สายพันธุ์ของเชื้อ HPV	ร้อยละ
16	54.6
16 + 18	70.4
16 + 18 + 33	74.8
16 + 18 + 33 + 45	78.5
16 + 18 + 33 + 45 + 31	82.0
16 + 18 + 33 + 45 + 31 + 58	85.4
16 + 18 + 33 + 45 + 31 + 58 + 52	87.9

หลักการและการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการฉีด HPV Vaccine⁽⁸⁻¹²⁾

ปัจจุบันมีหลักฐานยืนยันชัดเจนแล้วว่า การติดเชื้อ HPV แบบเนิ่นนาน (persistent HPV infection) เป็นขั้นตอนสำคัญของการดำเนินโรคเป็นรอยโรคก่อนมะเร็ง และมะเร็งปากมดลูก การฉีด HPV vaccine เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านเชื้อ HPV เป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยป้องกันปากมดลูกจากการติดเชื้อ HPV ได้

ส่วนประกอบของ HPV Vaccine

ส่วนประกอบของเชื้อ HPV ที่นำมาเป็น antigen กระตุ้นร่างกายให้สร้าง neutralizing antibody คือ โปรตีนที่เปลือกหุ้มเชื้อ HPV หรือ capsid protein ได้แก่ L1 protein ซึ่งจะถูกนำไปเพิ่มจำนวนเพื่อผลิตเป็น HPV vaccine โปรตีน L1 นี้มีคุณสมบัติพิเศษคือ ถ้ามีปริมาณมาก ๆ จะสามารถประกอบตัวกันเอง (self assemble) เป็นอนุภาคที่คล้ายเชื้อ HPV ดังเดิม เรียกว่า "virus-like particle" (VLP) ซึ่งมีโครงสร้างภายนอกทุกอย่างเหมือน HPV ต้นแบบ หรือ HPV สายพันธุ์เดิม เพียงแต่ไม่มีโปรตีนที่ก่อมะเร็ง (oncoprotein) เท่านั้น VLP ของเชื้อ HPV นี้เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จะสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง neutralizing antibody ที่จำเพาะต่อเชื้อ HPV สายพันธุ์นั้น ได้สูงมาก antibody นี้จะออกจากกระแสเลือดในรูปของสิ่งซึมเยิ้มใส (transudate) เข้าสู่ช่องของปากมดลูก เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์นั้น HPV vaccine ที่มีในปัจจุบันประกอบด้วย VLP ของเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 และ 18 (ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกในสตรีทั่วโลก ประมาณร้อยละ 70) ผสมกับสารประกอบเสริม (adjuvants) ซึ่งช่วยเพิ่มศักยภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ตัวชี้วัดในการประเมินประสิทธิภาพของ HPV Vaccine

โดยทั่วไปแล้วการประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันมะเร็งควรจะประเมินจากอุบัติการณ์ของมะเร็งที่ลดลง แต่เนื่องจากกระบวนการเกิดมะเร็งปากมดลูกใช้เวลานาน 15 - 20 ปี หลังจากการติดเชื้อ HPV



นอกจากนี้ มะเร็งปากมดลูกในบางประเทศก็พบได้ไม่บ่อย เพราะมีระบบการตรวจคัดโรคที่มีประสิทธิภาพ และมีอัตราการครอบคลุมสูง ดังนั้นการประเมินประสิทธิภาพของ HPV vaccine โดยใช้อุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกที่ลดลงเป็นตัวชี้วัด (endpoint) จะต้องใช้เวลานานมากและใช้กลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก ซึ่งเป็นไปไม่ได้ในทางปฏิบัติ และผิศจริธรรมการวิจัยด้วยเพราะมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่สามารถตรวจคัดโรคและรักษาได้ตั้งแต่ระยะก่อนมะเร็ง ถ้าตรวจพบรอยโรคก่อนมะเร็งต้องทำการรักษาเพื่อไม่ให้คืบหน้าเป็นมะเร็ง ดังนั้นเพื่อให้การพัฒนาวัคซีนรวดเร็วขึ้นและนำมาใช้ป้องกันได้ จึงจำเป็นต้องใช้ตัวชี้วัดของความผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นก่อนการเป็นมะเร็งปากมดลูกแทน เรียกว่า "surrogate endpoints" ตัวชี้วัดประสิทธิภาพของ HPV vaccine แบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลักคือ

1. ตัวชี้วัดทางไวรัสวิทยา (virological endpoints)

แบ่งออกเป็น 2 ชนิดย่อยคือ

1.1 การติดเชื้อ HPV แบบชั่วคราว (incident / transient HPV infection)

หมายถึง การตรวจพบ HPV DNA ในเซลล์ปากมดลูกหรือช่องคลอดในสตรีที่ไม่เคยตรวจพบเชื้อ HPV มาก่อนการติดเชื้อ HPV ส่วนใหญ่แล้วร้อยละ 90 จะหายไปเองภายใน 1 ปี การติดเชื้อ HPV เป็นขั้นตอนแรกสุดก่อนที่จะดำเนินโรคเป็นมะเร็งปากมดลูก ตัวชี้วัดนี้สามารถประเมินได้ง่ายเพราะพบได้บ่อย และใช้เวลาศึกษาไม่นานประมาณ 1.5 - 2 ปี หลังจากฉีดวัคซีน ในขั้นแรกของการศึกษาประสิทธิภาพของ HPV vaccine ต้องแสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์นั้นได้ก่อนจึงจะสรุป

ว่าน่าจะสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกได้อย่างไรก็ตาม การมีการติดเชื้อ HPV แบบชั่วคราวไม่ได้แสดงว่าจะต้องมีการติดเชื้อแบบเนิ่นนานเสมอไป จำเป็นต้องติดตามการดำเนินโรคต่อไปว่าการติดเชื้อนั้นหายไปเองหรือคงอยู่แบบเนิ่นนาน (persistent)

1.2 การติดเชื้อ HPV แบบเนิ่นนาน (persistent HPV infection)

หมายถึงการตรวจพบ HPV DNA สายพันธุ์เดียวกันในเซลล์ปากมดลูกหรือช่องคลอดจากการตรวจติดตามห่างกัน 6 - 12 เดือน ในสตรีที่ไม่เคยติดเชื้อ HPV สายพันธุ์นั้นมาก่อนเริ่มวิจัยเนื่องจากการติดเชื้อ HPV ชนิดก่อมะเร็งแบบเนิ่นนานเป็นตัวทำนายที่สำคัญของการเกิด HSIL และมะเร็งปากมดลูก จึงถือว่าเป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพของวัคซีนที่น่าเชื่อถือมาก แต่ต้องใช้เวลาในการทำวิจัยนานขึ้นเป็น 2 - 3 ปี จึงจะสรุปได้ อย่างไรก็ตามสตรีที่มีการติดเชื้อ HPV แบบเนิ่นนานก็ไม่ได้คืบหน้าเป็นมะเร็งปากมดลูกทุกราย ส่วนใหญ่หายไปได้เองเมื่อเวลาผ่านไป

2. ตัวชี้วัดทางคลินิก (clinical endpoints)

แบ่งออกเป็น 2 ชนิดย่อยคือ

2.1 ตัวชี้วัดทางเซลล์วิทยา (cytological endpoints) คือ ผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือ Pap smear ผิดปกติ ความผิดปกตินี้ต้องเกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกับ HPV vaccine ที่ฉีด เนื่องจาก Pap smear แบบสามัญ (conventional) มีความไวในการตรวจคัดโรคเพียงร้อยละ 50 - 70 และมีผลลบลงได้ร้อยละ 15 - 30 ในการวิจัยประสิทธิภาพของวัคซีนจึงใช้เซลล์วิทยาของเหลว (liquid-based cytology) เป็นตัวประเมินเพราะมีความไวสูงกว่าและมีผลลบลงต่ำกว่ามาก



2.2 ตัวชี้วัดทางเนื้อเยื่อวิทยาหรือพยาธิวิทยา (histological endpoints) คือ รอยโรคที่ปากมดลูก ได้แก่ CIN 1 (LSIL), CIN 2/3 (HSIL) และมะเร็งปากมดลูกที่เกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกับ HPV vaccine ที่ฉีดเนื่องจากเชื้อ HPV นอกจากทำให้เกิดรอยโรคที่ปากมดลูกแล้ว ยังทำให้เกิดรอยโรคที่ผนังช่องคลอด (VAIN) และปากช่องคลอด (VIN) ด้วย ดังนั้นการวิจัยประสิทธิภาพของ HPV vaccine ในบางวิจัยจะรวมรอยโรคดังกล่าวเป็นตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยาด้วย

ตัวชี้วัดทางคลินิกโดยเฉพาะทางพยาธิวิทยาความน่าเชื่อถือมากกว่าตัวชี้วัดทางไวรัสวิทยา เพราะเป็นโรคที่ต้องให้การรักษายังไงก็ตาม CIN 1 หรือ LSIL เองอาจจะเป็นตัวชี้วัดที่ไม่ค่อยเหมาะสมเพราะ CIN 1 ไม่ถือว่าเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (cancer precursor) เป็นเพียงการติดเชื้อ HPV ของปากมดลูกเท่านั้น ซึ่งพบได้บ่อย และส่วนใหญ่รอยละ 70 - 90 หายไปได้เอง ถ้าจะใช้มะเร็งปากมดลูกเป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพของวัคซีนก็ไม่เหมาะสมในทางปฏิบัติ เพราะใช้เวลานานกว่าจะเกิดและไม่ถูกต้องทางจริยธรรมการวิจัยด้วยถ้าจะติดตามดู จนกระทั่งอาสาสมัครเป็นมะเร็งปากมดลูก โดยทั่วไปถ้าตรวจพบว่าเป็น HSIL ก็ต้องให้การรักษาเพื่อไม่ให้รอยโรคคืบหน้าเป็นมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นตัวชี้วัดประสิทธิภาพ ของ HPV vaccine ที่เหมาะสมคือ รอยโรคก่อนมะเร็งหรือ CIN 2/3 (HSIL) ที่เกิดจาก HPV สายพันธุ์เดียวกับวัคซีนที่ฉีด ตัวชี้วัดที่องค์การอาหารและยา (FDA) แห่งสหรัฐอเมริกา ประเทศมยุโรป และองค์การอนามัยโลก (WHO) ยอมรับในการอนุมัติการให้ใช้ HPV vaccine เพื่อการ ป้องกันมะเร็งปากมดลูก คือตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยา CIN 2/3 เพราะ

1. เป็นรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (preinvasive /precancerous)
2. เป็นรอยโรคที่ต้องให้การรักษา
3. ถ้าอุบัติการณ์ของ CIN 2/3 ลดลง อุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกน่าจะลดลงไปด้วย

การศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ HPV Vaccine

ก่อนที่จะนำ HPV vaccine มาใช้ป้องกันการติดเชื้อ HPV ในสตรีทั่วไปนั้นจะต้องผ่านการทดสอบ หรือการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัย (safety) ศักยภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) และประสิทธิภาพ (efficacy) ในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และความผิดปกติของเซลล์เยื่อปากมดลูกก่อนการศึกษาเกี่ยวกับ HPV vaccine แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน (phase) ดังนี้

Phase I : ศึกษาถึงความปลอดภัย ความทนยา การตอบสนอง และศักยภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรงประมาณ 20 - 50 คน

Phase IIA : ศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีคุณลักษณะใกล้เคียงกลุ่มสตรีเป้าหมายเพื่อประเมินประสิทธิภาพ ปลอดภัย ศักยภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและประสิทธิภาพของวัคซีนในขนาดต่าง ๆ กัน (effective dose range) ใช้กลุ่มตัวอย่างประมาณ 50 - 200 คน

Phase IIB : ศึกษาในกลุ่มประชากรเป้าหมายประมาณ 100 - 200 คน เพื่อประเมินการตอบสนองของวัคซีนที่ขนาดต่าง ๆ กัน ศึกษาประสิทธิภาพเปรียบเทียบกับยาเสมือนในการป้องกันการติดเชื้อ HPV ทั้งแบบชั่วคราวและแบบเนิ่นนาน และการป้องกันความผิดปกติทางเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยา



Phase III : ศึกษาในกลุ่มประชากรเป้าหมายจำนวนมากขึ้นเป็น 3,000 - 50,000 คน และเปรียบเทียบกับยาเสมือนเพื่อพิสูจน์หรือยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ HPV vaccine โดยเฉพาะประสิทธิภาพในการป้องกันการรื้อโรค CIN 2/3

Phase IV : ศึกษาในประชากรทั่วไปจำนวนมากหลังจากนำวัคซีนออกมาใช้แล้ว เพื่อประเมินและยืนยันความปลอดภัย การทนยาและประสิทธิภาพในการป้องกันความผิดปกติทางเซลล์วิทยาของโรคก่อนมะเร็งและมะเร็งปากมดลูก

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ HPV

16/18 Vaccine

ผลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ HPV 16/18 vaccine ใน phase I, II และ III พบว่า HPV 16/18 vaccine มี

1. ศักยภาพสูงในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทุกราย (100% seroconversion) ระดับของ antibody ในเดือนที่ 7 สูงกว่าการติดเชื้อ HPV ตามธรรมชาติ 20-100 เท่า

2. ความปลอดภัย (safety) สูง ไม่พบอาการข้างเคียงชนิดรุนแรงและไม่พบอาการแพ้เสียชีวิตจากการฉีด HPV vaccine

3. ประสิทธิภาพ (efficacy) สูงในการป้องกัน

- การติดเชื้อ HPV 16/18 แบบเนิ่นนาน (persistent) ร้อยละ 90-100

- ร้อยโรค CIN2/3 และ AIS ที่เกิดจากเชื้อ HPV 16/18 ร้อยละ 99-100

ช่วงอายุที่แนะนำให้ฉีด HPV Vaccine

ประสิทธิภาพของ HPV vaccine จะสูงที่สุดในสตรีที่ยังไม่ติดเชื้อ HPV ดังนั้นจึงควรฉีดวัคซีนก่อนถึงวัยที่

จะมีเพศสัมพันธ์ เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคที่จะเกิดตามมา ในปัจจุบัน HPV vaccine มีความปลอดภัย มีศักยภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันสูง และมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคในสตรีช่วงอายุ 9-26 ปี ส่วนสตรีที่มีอายุมากกว่า 26 ปี ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคสำหรับการฉีดวัคซีนเพื่อกระตุ้นซ้ำ (booster) ยังไม่มีข้อมูลว่าควรฉีดเมื่อไร ข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันพบว่าระดับ antibody ยังคงป้องกันการติดเชื้อ HPV ได้นานอย่างน้อย 5 ปี

การฉีด HPV Vaccine

การฉีด HPV vaccine ให้ฉีด 0.5 มล. เข้ากล้ามเนื้อจำนวน 3 ครั้ง ดังนี้

ครั้งที่ 1 : ฉีดในวันที่กำหนดเลือก

ครั้งที่ 2 : ฉีดในเดือนที่ 1-2 หลังจากการฉีดครั้งแรก

ครั้งที่ 3 : ฉีดในเดือนที่ 6 หลังจากการฉีดครั้งแรก

ข้อบ่งชี้ในการฉีด HPV Vaccine

1. เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกับวัคซีนที่ฉีด

2. เพื่อป้องกันการรื้อโรคและมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกับวัคซีนที่ฉีด

ข้อบ่งห้ามของการฉีด HPV Vaccine

1. ผู้ที่มีภาวะ hypersensitivity ต่อสารประกอบในวัคซีน เช่น ยีสต์ และ adjuvants ชนิดต่าง ๆ

2. ผู้ที่มีอาการบ่งชี้ว่าเคยมีภาวะ hypersensitivity จากการฉีด HPV vaccine ครั้งแรก

การมีไข้ต่ำ ๆ หรือเป็นหวัดเล็กน้อยไม่เป็นข้อบ่งห้ามในการฉีดวัคซีน แต่ถ้ามีไข้สูงหรือเป็นไข้หวัดรุนแรงควรเลื่อนการฉีดวัคซีนไปก่อน



ผลข้างเคียงของการฉีด HPV Vaccine

โดยทั่วไปการฉีด HPV vaccine มีความปลอดภัยสูง ไม่พบอาการข้างเคียงชนิดรุนแรง อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้แก่

1. อาการข้างเคียงบริเวณที่ฉีดวัคซีน เช่น ปวด บวม แดง และคัน ส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง เป็นอยู่ชั่วคราว และหายไปเอง
2. อาการทั่วไป เช่น ไข้ พบประมาณร้อยละ 10 ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและหายไปได้เอง อาการอื่นๆที่อาจพบได้ เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และผื่นคันตามตัว อาการเหล่านี้ไม่รุนแรงและหายไปได้เอง

คำแนะนำที่ควรแจ้งให้ทราบก่อนการฉีด HPV Vaccine

ควรอธิบายให้ผู้รับการฉีดวัคซีนและ/หรือผู้ปกครองเข้าใจก่อนการฉีดวัคซีนดังนี้

1. การฉีด HPV vaccine ไม่สามารถใช้ทดแทนการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้ ต้องมารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอย่างสม่ำเสมอ
2. การฉีด HPV vaccine ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ HPV รอยโรคก่อนมะเร็ง และมะเร็งปากมดลูกได้ทุกราย
3. การฉีด HPV vaccine ไม่สามารถป้องกันผล Pap smear ผิดปกติได้ทุกราย
4. การฉีด HPV 16/18 vaccine ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อหรือรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์อื่นนอกจาก HPV 16/18 ได้
5. การฉีด HPV vaccine ไม่ได้ป้องกันโรคที่เกิดจากสาเหตุอื่นนอกจากเชื้อ HPV เช่น ตกขาวหรือกามโรค ฯลฯ

6. การฉีด HPV vaccine ในสตรีที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ ระดับของ antibody อาจต่ำกว่าในสตรีทั่วไป

7. หลังจากฉีด HPV vaccine แล้ว ไม่ควรมีเพศสัมพันธ์แบบส่ำส่อน ถ้ามีเพศสัมพันธ์ควรลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HPV ด้วย เช่น การใช้ถุงยางอนามัยคุมกำเนิด การมีคู่นอนคนเดียว (monogamous) และมีเพศสัมพันธ์ แบบไม่สอดใส่ (non-penetrative)

8. ควรฉีดวัคซีนให้ครบ 3 ครั้ง ในช่วงที่กำหนด

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกก่อนและหลังการฉีด HPV Vaccine

การทำ Pap smear ก่อนการฉีดวัคซีนขึ้นกับประวัติการมีเพศสัมพันธ์และประวัติการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

1. ถ้ายังไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ ไม่จำเป็นต้องทำ Pap smear ก่อนการฉีดวัคซีน
2. ถ้าเคยมีเพศสัมพันธ์แล้ว
 - 2.1 ถ้าไม่เคยทำ Pap smear มาก่อนหรือทำไม่สม่ำเสมอ แนะนำให้ทำ Pap smear เพื่อตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกก่อน
 - ถ้าผลปกติ สามารถฉีดวัคซีนได้ และควรมาตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามคำแนะนำของ แพทย์
 - ถ้าผลผิดปกติ ให้ดูแลรักษาตามมาตรฐาน ถ้าหายแล้วอาจให้ข้อมูลและคำแนะนำเกี่ยวกับการฉีด HPV vaccine ให้สตรีพิจารณา
 - 2.2 ถ้าเคยทำ Pap smear มาแล้วอย่างสม่ำเสมอ และผลปกติทุกครั้ง สามารถฉีดวัคซีนได้หลังฉีด HPV 16/18 vaccine แล้ว ควรมารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอย่างสม่ำเสมอ เพราะเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกประมาณร้อยละ 70 เท่านั้น



การตรวจหาเชื้อ HPV ก่อนการฉีด HPV Vaccine

ไม่จำเป็นต้องตรวจหาเชื้อ HPV (HPV test) ก่อนการฉีด HPV vaccine เนื่องจากการตรวจหาเชื้อ HPV ไม่สามารถระบุได้ว่าเคยมีการติดเชื้อมาแล้วหรือไม่ ถ้าผลการตรวจให้ผลบวกก็บอกได้เพียงว่ามีการติดเชื้อ HPV อยู่ในปัจจุบันหรือไม่เท่านั้น ซึ่งอาจจะเป็นการติดเชื้อแบบชั่วคราว (transient) สามารถหายไปได้ หรือเป็นการติดเชื้อแบบเนิ่นนาน (persistent) ซึ่งอาจจะคืบหน้ารุนแรงขึ้นเป็นรอยโรค CIN ต่อไปหรืออาจจะหายไปเองก็ได้ นอกจากนี้ถ้าวิธีการตรวจไม่สามารถระบุสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ได้ การที่ HPV test ให้ผลบวก อาจจะเกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ใดก็ได้ที่วิธีนั้นสามารถตรวจได้ ถ้าการตรวจหาเชื้อ HPV ให้ผลลบ ก็ไม่สามารถรับประกันได้ว่าไม่มีเชื้อ HPV อยู่ที่ปากมดลูก เพราะวิธีการตรวจอาจไม่มีความไวเชิงวิเคราะห์ (analytical sensitivity) สูงพอที่จะตรวจหาเชื้อ HPV ที่มีอยู่ในปริมาณต่ำกว่าเกณฑ์ตรวจ (threshold) ได้ การตรวจหา antibody ต่อเชื้อ HPV ยังไม่สามารถกระทำได้ในทางปฏิบัติ มีแต่ในงานวิจัย นอกจากนี้ผลการตรวจยังไม่ได้บอกสถานะของเชื้อ HPV ที่ปากมดลูก การตรวจหาเชื้อ HPV ก่อนการฉีด HPV vaccine จะทำให้ค่าใช้จ่ายในการฉีดวัคซีนสูงขึ้นมาก ทำให้การให้วัคซีนไม่คุ้มทุน

สตรีที่เคยมีเพศสัมพันธ์แล้ว

สตรีที่เคยมีเพศสัมพันธ์มาแล้ว สามารถฉีด HPV vaccine ได้ สตรีที่เคยมีผล Pap smear ผิดปกติควรได้รับการดูแลตามมาตรฐาน ถ้าได้รับการรักษาหายแล้วสามารถฉีดวัคซีนได้ แต่ควรให้คำแนะนำว่าประสิทธิภาพของวัคซีนจะลดลงถ้าเคยติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกับวัคซีนมาก่อน อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะฉีด

วัคซีนแล้ว ก็ยังต้องมารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอย่างสม่ำเสมอด้วย

สตรีที่เคยเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกมาก่อน

สตรีที่เคยเป็น CIN มาก่อน ถ้าได้รับการรักษาแล้วสามารถฉีด HPV vaccine ได้ แต่ต้องมารับการตรวจติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอตามที่แพทย์นัด และต้องเน้นย้ำว่าถ้าสตรีมีการติดเชื้อ HPV 16/18 แล้ว การฉีด HPV 16/18 vaccine ไม่ได้มีผลในเชิงรักษา และอาจจะได้ประโยชน์น้อยในการป้องกันการติดเชื้อ HPV 16/18 และรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกที่เกิดจากเชื้อ HPV 16/18 แต่อย่างไรก็ตามการฉีด HPV 16/18 vaccine จะช่วยป้องกันการติดเชื้อ HPV 16/18 ซ้ำ (re-infection) การแพร่เชื้อ HPV 16/18 จากจุดหนึ่งไปยังอีกจุดหนึ่งของเยื่อปมดลูก (autoinoculation) และการแพร่เชื้อ HPV ไปสู่คู่นอน (transmission)

คำแนะนำที่ควรแจ้งให้ทราบถ้าฉีดวัคซีนในสตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้ว

สตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้วอาจจะมีเชื้อ HPV เคยมีผล Pap smear ผิดปกติ หรือเคยเป็น CIN ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อ HPV และการเกิดรอยโรคที่สตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้วควรทราบได้แก่

1. สตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้วทุกคนมีโอกาสติดเชื้อ oncogenic HPV ได้
2. สตรีที่อายุมากกว่า 25 ปี มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ oncogenic HPV ได้ประมาณร้อยละ 5
3. ในแต่ละปีจะมีโอกาสติดเชื้อ HPV 16/18 ได้ประมาณร้อยละ 1-2
4. สตรีที่อายุมากกว่า 30 ปี ถ้ามีการติดเชื้อ HPV 16/18 จะมีโอกาสเป็นรอยโรค CIN3+ ในช่วง 10 ปี ประมาณ ร้อยละ 15-20



5. ระดับ antibody จากการติดเชื้อ HPV ตามธรรมชาติ ไม่สูงพอที่จะป้องกันการติดเชื้อ HPV ได้ ระดับ antibody จะลดลงภายใน 5-7 ปี

6. ถ้าเคยติดเชื้อ HPV และตรวจไม่พบเชื้อ HPV แล้ว จะได้ประโยชน์จากการฉีด HPV vaccine

7. ถ้าเคยติดเชื้อ HPV แต่เป็นสายพันธุ์อื่นที่ไม่ใช่ HPV 16/18 จะได้ประโยชน์จากการฉีด HPV 16/18 vaccine ถ้าเคยติดเชื้อ HPV 16/18 แล้วจะได้ประโยชน์น้อยกว่าการฉีด HPV 16/18 vaccine

8. ถึงแม้ว่าจะฉีด HPV 16/18 vaccine แล้วยังต้องมารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอยู่ การฉีดวัคซีนไม่สามารถป้องกันการมีผล Pap smear ผิดปกติได้ทุกราย

9. การทำ Pap smear หรือ HPV test ก่อนฉีด HPV 16/18 vaccine ถึงแม้ว่าผล Pap smear จะปกติหรือ negative HPV test ก็ไม่ได้เป็นการรับประกันว่าจะไม่มี

เซลล์ผิดปกติที่ปากมดลูกหรือไม่มีเชื้อ HPV ที่ปากมดลูก เพราะวิธีการตรวจอาจมีผลลบลง (false negative) หรือความผิดพลาดได้

10. ถ้ามีรอยโรค CIN ควรรักษาให้หายก่อนฉีด HPV vaccine

- ถ้าเป็น CIN1 (เกิดจาก HPV 16/18 ประมาณร้อยละ 20) ควรจะรอให้ CIN1 หายไปก่อนแล้วค่อยฉีดวัคซีน

- ถ้าเป็น CIN2/3 (เกิดจาก HPV 16/18 ประมาณร้อยละ 50-60) ควรรักษาแล้วติดตามทุก 6 เดือน ถ้าหายแล้วสามารถฉีดวัคซีนได้

การฉีด HPV vaccine ในสตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้ว สามารถแบ่งสตรีกลุ่มนี้ตามการตรวจพบเชื้อ HPV ที่ปากมดลูก (HPV DNA) การตรวจพบ antibody ต่อเชื้อ HPV และผลของการฉีด HPV vaccine ได้เป็น 4 กลุ่มดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของการฉีด HPV vaccine ในสตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้ว

HPV DNA	Antibody	ผลของการฉีด HPV vaccine
ผลลบ	ผลลบ	อุบัติการณ์ของรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV ลดลงร้อยละ 95-100
ผลลบ	ผลบวก	อุบัติการณ์ของรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV ลดลงร้อยละ 100
ผลบวก	ผลลบ	อุบัติการณ์ของการคืบหน้าเป็นรอยโรค CIN2/3 ลดลง ร้อยละ 30
ผลบวก	ผลบวก	เป็นการติดเชื้อเรื้อรัง ไม่ได้ประโยชน์จากการฉีดวัคซีน



สตรีตั้งครรภ์และสตรีที่เลี้ยงลูกด้วยนม

HPV vaccine จัดอยู่ใน category B เนื่องจากไม่ก่อทารกพิการในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบควบคุม (controlled trial) ในสตรีตั้งครรภ์ ในขณะที่วัคซีนส่วนใหญ่อยู่ใน category C หรือ D อย่างไรก็ดีตามคำแนะนำให้ฉีดในสตรีตั้งครรภ์ ถ้าจะฉีดวัคซีนก็ควรฉีดในระยะหลังคลอด ผลการศึกษาในมนุษย์พบว่า อาสาสมัครที่บังเอิญตั้งครรภ์ซึ่งได้รับ HPV vaccine และยาเสมือน มีผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และการคลอดไม่แตกต่างกัน ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่าเป็น antigens ของ HPV vaccine และ antibodies

ที่ร่างกายสร้างขึ้นออกมากับน้ำนมหรือไม่ แต่เนื่องจาก HPV vaccine ประกอบด้วย virus-like particles ของเชื้อ HPV ซึ่งไม่มีศักยภาพในการก่อการติดเชื้อ (noninfectious) จึงไม่มีผลกระทบต่อในด้านความปลอดภัยต่อทั้งทารกและมารดาที่เลี้ยงลูกด้วยนม

สตรีที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ

การมีภูมิคุ้มกันต่ำไม่ได้เป็นข้อบ่งห้ามของการฉีด HPV vaccine แต่การตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันอาจจะน้อยกว่าสตรีที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

สรุป

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยพบเป็นอันดับ 1 ของมะเร็งในสตรีไทย สาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูกคือ การติดเชื้อ HPV ชนิดก่อมะเร็ง การป้องกันมะเร็งปากมดลูก แบ่งออกเป็น 3 ระดับ การตรวจคัดกรองโดยการทำ Pap smear หรือ HPV test เป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิ ซึ่งเป็นการตรวจหาสตรีที่ติดเชื้อ HPV หรือมีความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก จากการติดเชื้อ HPV แล้วไม่ได้ป้องกันการติดเชื้อ HPV ซึ่งเป็นสาเหตุหลักหรือ ขั้นตอนแรกของการกระบวนการก่อมะเร็งปากมดลูก การฉีด HPV vaccine เพื่อเสริมให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ HPV เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิและเป็นอีกกลยุทธ์หนึ่งในการที่จะช่วยป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคก่อนมะเร็ง ซึ่งจะนำไปสู่การลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในระยะยาว ผลการศึกษาเกี่ยวกับ HPV vaccine ใน phase I, II และ III พบว่ามีความปลอดภัยสูง กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้แรงกว่าการติดเชื้อ HPV ตามธรรมชาติ และมีประสิทธิภาพสูงมากอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อ HPV และรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกที่เกิดจากเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกับวัคซีนที่ฉีด อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกก็ยังคงมีความจำเป็นอยู่ เนื่องจาก HPV 16/18 vaccine สามารถครอบคลุมเชื้อ HPV 16/18 ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกได้ ประมาณร้อยละ 70 ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันรอยโรคก่อนมะเร็งที่เกิดจากเชื้อ HPV 16/18 ได้สูงถึงร้อยละ 99-100 ก็ตาม



เอกสารอ้างอิง

1. Pengsaa P, Jindawijak S. Cervix uteri. In : Sriplung H, Sontipong S, Martin N , Wiangnon S, Vootiprux V, Chiersilpa A, et al. Editors. Cancer in Thailand . Vol. iii, 1995-1997. Bangkok; Bangkok Medical Publisher. 2003 :49-50.
2. Ferlay J, Bary F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 : Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5, version 2.0.Lyon, IARC Press, 2004.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999 ; 189 : 12 - 19.
- 4 . Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions : A meta-analysis update. Int J Cancer 2007 [Epub ahead of print]
5. Chichareon S, Herrero R, Munoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand : a case - control study. J Natl Cancer Inst 1998 ; 90 : 50 - 57.
6. Thomas DB, Ray RM, Koetsawang A, Kiviat N, Kuypers J, Qin Q, et al. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. I. Risk factors for invasive cervical carcinomas with human papillomavirus types 16 and 18 DNA. Am J Epidemiol 2001 ; 153 : 723-31.
7. Sukvirach S, Chindavijak S, Boonmak K, Pataradool K, Anantawatanawong N, Karalak A. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer at NCI, Thailand. 8th National Cancer Conference, September 7-9, 2005, Bangkok [abstract p 116].
8. ACOG Committee on Adolescent Health Care & The ACOG Working Group on Immunization. Human papillomavirus vaccination. Obstet Gynecol 2006 ; 344(3) : 699-705.
9. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007 ; 57 : 7-28.
10. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine. Accessed March 10, 2007, at <http://www.edc.gov/nip/vaccine/hpv/hpv-fags.htm#13>.
11. Center for Disease Control and Prevention. HPV and HPV Vaccine. Information for Healthcare Providers. Accessed March 10, 2007, at http://www.edc.gov/STD/HPV/STD_Fact-HPV-Vaccine-hcp.htm.
12. Centers for Disease Control and Prevention .Human papillomavirus :HPV information for clinicians. November 2006.



Breast Cancer Screening

■ โดย ผศ.พญ.ชลทิพย์ วิรัตน์พันธ์

ศูนย์วินิจฉัยเต้านม ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด (ถ้าไม่นับรวมมะเร็งผิวหนัง) ในสตรีอเมริกัน คาดการณ์ว่าในปี 2007 จะพบผู้ป่วย Invasive cancer รายใหม่ 178,480 ราย, In situ disease 62,030 ราย และจะมีผู้ป่วยเสียชีวิต 40,460 ราย⁽¹⁾ นอกจากนี้ แนวโน้มการเกิดมะเร็งเต้านมทั่วโลกยังเพิ่มสูงขึ้นในสหรัฐอเมริกาและอังกฤษพบผู้ป่วยสูงขึ้นจาก 82/100,000 รายในปี 1973 เป็น 118/100,000 รายในปี 1998⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทยมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งในสตรีที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปากมดลูก แต่มีแนวโน้มพบเพิ่มขึ้นโดยมีอุบัติการณ์ 13.5/100,000 รายในปี 1990 และเพิ่มเป็น 17.2/100,000 รายในปี 1996^(2,3)

มะเร็งเต้านม เป็นหนึ่งในมะเร็งเพียงไม่กี่ประเภทที่มีแนวทางการตรวจคัดกรองชัดเจน ยิ่งไปกว่านั้นการตรวจคัดกรองโรคด้วยแมมโมแกรม ยังเป็นที่ยอมรับว่าสามารถลดอัตราการตายจากโรคได้ ในบทความนี้จะจึงขอเสนอแนวทางการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการดูแลสุขภาพของสตรีทั่วไป ตลอดจนผู้ป่วยโรคมะเร็งอวัยวะอื่นๆ ที่ได้รับการรักษาแล้ว และต้องการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม

A. การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรม แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ ก. กลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติ (Average risk) ข. กลุ่มสตรีสูงอายุ (older women) และ ค. กลุ่มความเสี่ยงสูง (Increased risk)

ก. กลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติ (Average risk)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า อัตราตายจากมะเร็งเต้านมลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสตรีอายุ 40-69 ปี ที่ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรม จาก meta-analysis พบว่าสามารถลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านมได้ 24%⁽⁴⁾ และยังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มสตรีอายุมากกว่า 50 ปี เมื่อเทียบกับกลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปี^(4,5)

สำหรับระยะห่างในการตรวจคัดกรองด้วยแมมโมแกรมแต่ละครั้ง พบว่าที่ได้ผลดีที่สุดคือตรวจทุก 1-2 ปี^(4,5) กลุ่มสตรีอายุน้อยจะได้ประโยชน์จากการตรวจคัดกรองทุก 1 ปี มากกว่า^(4,5) เนื่องจากพบ Interval cancer (มะเร็งที่พบระหว่างช่วงการตรวจคัดกรอง) มากกว่าในกลุ่มสตรีอายุมาก อาจเป็นเนื่องจากมะเร็งเต้านมในสตรีอายุน้อยมีอัตราการเจริญเติบโตเร็วกว่า มีการศึกษาพบว่า sojourn times (pre-clinical phase ที่ตรวจพบโดยแมมโมแกรม) ยาวขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น โดย mean sojourn time ในสตรีอายุ 40-49 ปี = 2.4 ปี, 50-59 ปี = 3.7 ปี, 60-69 ปี = 4.2 ปี และ 70-79 ปี = 4 ปี⁽⁶⁾



นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า ถ้าระยะห่างระหว่างการตรวจแมมโมแกรมแต่ละครั้งสั้น (1 ปี เทียบกับ 2 ปี) มีโอกาสพบ tumor ที่มีขนาดเล็กและพบ distant metastasis น้อยกว่า^(4,5)

แนวทางการตรวจคัดกรองโรคในสตรีกลุ่มที่มีความเสี่ยงปกติ แนะนำให้เริ่มทำแมมโมแกรมตั้งแต่อายุ 40 ปี โดยมีระยะห่างในการตรวจ 1-2 ปี⁽⁴⁾

ข. กลุ่มสตรีสูงอายุ (> 65 ปี)

ไม่มีตัวเลขอายุแน่นอนว่าควรตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมจนถึงอายุเท่าใด ให้คำนึงถึงสุขภาพร่างกายโดยทั่วไปและประเมินอายุขัยในแต่ละรายเป็นสิ่งสำคัญ หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่า ถ้ามีการตรวจคัดกรองแล้วพบมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยรายนี้สามารถทนต่อการรักษาได้หรือไม่

เป็นที่ทราบกันดีว่าถึงแม้มะเร็งเต้านมมีโอกาสเกิดในสตรีสูงอายุมากกว่าสตรีอายุน้อย แต่มะเร็งที่พบมีความรุนแรงน้อยกว่า เช่น พบ poorly differentiated (grade 3) น้อยกว่า, tumor มี hormone receptor มากกว่า, อัตราการเจริญของเซลล์มะเร็งช้ากว่า, การเกิด distant metastasis น้อยกว่า เป็นต้น⁽⁴⁾ นอกจากนี้ ดังที่กล่าวข้างต้นแล้วว่ายิ่งอายุมากขึ้น sojourn time จะนานขึ้นส่งผลให้อัตราตายจากมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย อย่างไรก็ตามจากการศึกษายังพบว่าการตรวจแมมโมแกรมทุก 1 ปี ในกลุ่มผู้สูงอายุพบลักษณะ favorable tumor มากกว่าการตรวจทุก 2 ปี⁽⁴⁾

ที่น่าสนใจคือ พบว่าผลแมมโมแกรมที่ผิดปกติและจำนวน biopsy ที่ทำในกลุ่มผู้สูงอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) เท่าๆ กับกลุ่มอายุน้อยกว่า (50-64 ปี) แต่ positive predictive value, biopsy yield และอัตรามะเร็งเต้านม/การตรวจคัดกรอง 1,000 ราย

สูงกว่าในกลุ่มผู้สูงอายุ เนื่องจากมี prevalence ของมะเร็งเต้านมสูงกว่า^(5,7) และนอกจากนี้แมมโมแกรมในสตรีสูงอายุมีความไว (sensitivity) สูงกว่ากลุ่มสตรีอายุน้อยเนื่องจากความหนาแน่นของเต้านม (density) น้อยกว่า^(5,8)

ค. กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (Increased risk)

สำหรับมะเร็งเต้านม ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด คือ เป็นเพศหญิงและอายุมาก แต่ถ้าไม่คำนึงถึงปัจจัยดังกล่าว ปัจจัยเสี่ยงประการอื่นที่สำคัญคือ ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม และ/หรือมะเร็งรังไข่ โดยเฉพาะในญาติสายตรง (first-degree relative) ได้แก่ มารดา, พี่สาว หรือน้องสาว นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อาทิ เคยได้รับการฉายแสงบริเวณหน้าอกโดยเฉพาะเมื่ออายุน้อยกว่า 30 ปี เช่น ในการรักษา Hodgkin disease (1% annual risk โดยเริ่ม 10 ปี หลังการฉายแสง), มีประวัติมะเร็งเต้านมในเต้านมอีกข้าง (0.6-1.0% annual risk)⁽¹⁾, มีประวัติครอบครัวเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านม เช่น Li-Fraumeni หรือ Cowdens Syndromes⁽⁴⁾, เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น lobular carcinoma in situ หรือ atypical ductal hyperplasia หรือ lobular hyperplasia⁽⁷⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงอาจพิจารณาแนวทางการตรวจคัดกรองดังนี้⁽⁴⁾

- เริ่มตรวจแมมโมแกรม เมื่ออายุ 30 ปี หรือน้อยกว่าในสตรีที่มี strong family history
- ตรวจแมมโมแกรมถี่ขึ้น เช่น ทุก 6 เดือน
- เริ่มตรวจแมมโมแกรมเป็นประจำทุกปีถ้าได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งในเต้านมอีกข้าง, lobular carcinoma in situ, atypical ductal hyperplasia หรือ lobular hyperplasia⁽⁷⁾



- เริ่มตรวจแมมโมแกรมทุกปี หลังได้รับการฉายแสงที่บริเวณหน้าอกครบเมื่อ 10 ปีก่อน^(1,7)

- ตรวจ MRI รวมด้วย

- ตรวจอัลตราซาวด์รวมด้วย

MRI เป็นเครื่องมือตรวจเต้านมที่มีความไวสูงที่สุด และไม่ขึ้นกับความหนาแน่นของเต้านม ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อมะเร็งเต้านมจะเป็นกลุ่มสตรีอายุน้อย ความหนาแน่นของเนื้อเต้านมมาก ความไวของแมมโมแกรมจะลดลง พบว่าแมมโมแกรมมีความไว 45% ใน extremely dense breasts และ 70% ใน Heterogeneously dense breasts⁽⁸⁾ นอกจากนี้เชื่อว่ายิ่งความหนาแน่นของเต้านมมากจะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมมากขึ้นด้วย^(1,8) ดังนั้นโดยหลักการแล้ว MRI จึงมีบทบาทในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม MRI ยังมีข้อจำกัดในการนำมาใช้เป็นเครื่องมือตรวจคัดกรองเนื่องจากความจำเพาะไม่สูงเท่าแมมโมแกรม ทำให้มีผลบวกложง (false-positive) สูง, มีข้อจำกัดในการตรวจพบ microcalcifications, ราคาสูง, เครื่องมือมีไม่แพร่หลาย และต้องการรังสีแพทย์ที่มีความชำนาญในการแปลผล^(4,8) ดังนั้นบทบาทของ MRI ในการตรวจคัดกรองจะพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

อัลตราซาวด์ ใช้เป็นเครื่องมือเสริมกับแมมโมแกรมในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม พบว่าถ้าใช้เครื่องมือสองอย่างนี้ร่วมกันความไวจะสูงถึง 96-97%⁽⁸⁾ นอกจากนี้ อัลตราซาวด์ยังเป็นเครื่องมือตรวจที่มีแพร่หลาย, ราคาไม่แพง, มีประโยชน์ในการตรวจแยกถุงน้ำ (Cyst) จากก้อน (mass) และช่วยแยก Benign กับ malignant mass แต่อัลตราซาวด์มีข้อจำกัดในการตรวจหา microcalcifications โดยสามารถตรวจพบได้เพียง 23%⁽⁸⁾, ต้องการรังสีแพทย์ที่มี

ความชำนาญในการทำและแปลผลอัลตราซาวด์ อีกทั้งผลบวกложงยังสูงเมื่อเทียบกับแมมโมแกรม^(4,5,8)

กล่าวโดยสรุปทั้ง MRI และอัลตราซาวด์ยังไม่สามารถแทนที่แมมโมแกรมในการเป็นเครื่องมือตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม แต่จะใช้เป็นเครื่องมือตรวจเสริมกับแมมโมแกรม เพื่อเพิ่มทั้งความไวและความจำเพาะในการตรวจหา มะเร็งเต้านม

ข้อควรทราบเมื่อตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรม

1. ผลลบложง (False-negative) พบได้ 4-34%⁽⁹⁾, หรือโดยเฉลี่ยประมาณ 20%⁽¹⁾ ปัจจัยสำคัญที่สุดที่ส่งผลต่อผลลบложง คือ สตรีอายุน้อยและสตรีที่มีเนื้อเต้านมหนาแน่น นอกจากนี้ทางด้านผู้ให้บริการเองอาจ มีปัจจัยที่ทำให้เกิดผลลบложง อาทิ เครื่องแมมโมแกรมไม่ได้มาตรฐาน, การจัดท่าถ่ายภาพไม่ถูกต้อง, ข้อจำกัดจากรังสีแพทย์ผู้ทำการแปลผล เป็นต้น ผลลบложงส่งผลให้การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมล่าช้าออกไป

2. ผลบวกложง (False positive) พบได้ 3-6%⁽¹⁰⁾ มีรายงานว่าสตรีที่มีช่วงอายุ 40-59 ปี พบได้มากกว่ากลุ่มที่อายุ 60 ปีขึ้นไป เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องความหนาแน่นของเต้านมและกลุ่มผู้สูงอายุจะมีแมมโมแกรม ครั้งก่อนๆ ให้เปรียบเทียบมากกว่า ปัจจัยที่ส่งผลถึงผลบวกложงแยกเป็น 2 หัวข้อ คือ ก. จากตัวผู้ป่วยเอง ได้แก่ อายุน้อยเคย biopsy มาแล้วหลายครั้ง มีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว และใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน⁽¹⁾ ข. จากปัจจัยด้านเทคนิคและตัวผู้ให้บริการ ได้แก่ ระยะห่างจากแมมโมแกรมครั้งก่อนหน้านั้นนานไม่มีการเปรียบเทียบ กับแมมโมแกรมครั้งก่อน และจากความสามารถตลอดจนประสบการณ์ของรังสีแพทย์เอง



ผลบวกลงส่งผลให้ผู้ป่วยเสียเงิน เสียเวลาในการติดตามผลระยะสั้นหรือต้อง biopsy และยังส่งผลต่อสุขภาพจิต เช่น ทำให้วิตกกังวลในด้านผู้ให้บริการเอง ก็ทำให้เสียเวลาเสียค่าใช้จ่ายหรืองบประมาณโดยไม่จำเป็น^(4,10)

3. Overdiagnosis เป็นที่ถกเถียงกันว่าจริงแล้ว การพบ Ductal carcinoma in situ (DCIS) ในการตรวจคัดกรองแมมโมแกรมส่งผลต่อการลดอัตราตายจริงหรือไม่ เนื่องจากไม่ใช่ DCIS ทุกรายที่จะกลายเป็น invasive cancer โดยมีรายงานว่าพบ DCIS ที่กลายเป็น Invasive cancer 32-50%^(1,4) อย่างไรก็ตามยังไม่มีวิธีใดสามารถทำนายได้ว่ารายใดจะไม่กลายเป็น invasive cancer^(1,4) ดังนั้นเมื่อตรวจพบ DCIS จำเป็นต้องรักษาแบบ Definite treatment

4. ผลของรังสีจากการถ่ายภาพแมมโมแกรม (Radiation exposure)

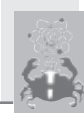
ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เต้านมได้รับจากการตรวจคัดกรองด้วยแมมโมแกรมคือ 1-2 mGy (100-200 mrad) ต่อหนึ่งภาพ ซึ่งเป็นปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อยดังนั้นสำหรับสตรีอายุมากกว่า 40 ปี ประโยชน์ที่ได้จากการตรวจคัดกรองแมมโมแกรมสูงกว่ามากเมื่อเทียบกับอันตรายที่อาจเกิดจากการได้รับรังสีสำหรับสตรีที่อายุน้อยกว่านี้ หรือกลุ่มที่มีพันธุกรรมเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเมื่อได้ ionizing radiation ก็ไม่มีรายงานการพบอันตรายจากรังสีที่ได้รับจากการตรวจแมมโมแกรม⁽¹⁾

B. Clinical breast examination (CBE)

หมายถึงการตรวจเต้านมโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการอบรมด้านการตรวจเต้านม แนะนำให้สตรีอายุ 20-39 ปี ตรวจ CBE อย่างน้อยทุก 3 ปี ส่วนสตรีอายุ 40 ปี และ 40 ปีขึ้นไปให้ตรวจทุก 1 ปี โดยควรตรวจก่อนการทำแมมโมแกรม เพราะถ้ามีบริเวณใดสงสัยเป็นพิเศษแมมโมแกรมอาจช่วยบอกได้ว่ามีความผิดปกติบริเวณนั้นหรือไม่ หรืออาจตรวจอัลตราซาวด์ร่วมด้วย^(1,4)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า CBE มีความไว 40-69%, ความจำเพาะ 86-99% และ positive predictive value 4-50%^(1,4,10) นอกจากนี้มีผู้รายงานว่าสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม 17-43% ไม่สามารถตรวจพบจาก CBE⁽¹⁰⁾

อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานใดระบุได้ว่า CBE สามารถลดอัตราตายจากมะเร็งเต้านมแต่มีรายงานพบว่าเมื่อใช้ CBE ร่วมกับแมมโมแกรมจะช่วยเพิ่มความไวและความถูกต้อง (accuracy) ในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม แต่ความจำเพาะจะลดลงโดยมีรายละเอียดดังนี้⁽⁸⁾ เมื่อใช้แมมโมแกรมอย่างเดียว ความไว 68% ความจำเพาะ 75% ความถูกต้อง 70%, CBE อย่างเดียว ความไว 50% ความจำเพาะ 92% ความถูกต้อง 64%, แมมโมแกรมร่วมกับ CBE ความไว 77% ความจำเพาะ 72% ความถูกต้อง 76% ดังนั้น CBE ยังคงเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในปัจจุบัน สำหรับสตรีไทยแนะนำให้เริ่ม CBE เมื่ออายุ 40 ปีขึ้นไป และตรวจทุก 1 ปี⁽¹¹⁾



C. Breast self-examination (BSE)

ในแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมของสมาคมโรคมะเร็งแห่งสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้เสนอเมื่อปี 2003 แนะนำให้สตรีอายุ 20 ปีขึ้นไปทราบถึงวิธีการตรวจเต้านมด้วยตนเอง, ผลดีและข้อจำกัดของการตรวจด้วยวิธีนี้ เมื่อรับทราบข้อมูลดังกล่าวสามารถเลือกได้ว่าจะทำ BSE หรือไม่ทำ⁽⁴⁾ เนื่องจาก จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่า BSE สามารถลดอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม ซึ่งหลักการของการตรวจคัดกรอง คือ เพื่อตรวจหามะเร็งตั้งแต่ระยะก่อนมีอาการแสดงทางคลินิก แต่เมื่อคลำก่อนได้ย่อมแสดงว่าก่อนต้องมีขนาดใหญ่พอสมควร ดังนั้น BSE อาจไม่ช่วยในแง่ของ early detection

มีรายงานว่าความไวของ BSE อยู่ระหว่าง 26-41% เมื่อเทียบกับ CBE และแมมโมแกรม⁽¹⁰⁾

ที่น่าสนใจคือ การทำ BSE ส่งผลให้เพิ่มจำนวนการทำ biopsy ซึ่งผลเป็น benign^(1,4) แต่กระนั้น BSE ยังมีประโยชน์ในแง่ที่กระตุ้นให้ผู้หญิงเอาใจใส่เต้านมของตนเอง การตรวจพบความผิดปกติจะทำให้มาพบแพทย์ได้เร็วขึ้น⁽⁴⁾

สำหรับประเทศไทย BSE อาจมีประโยชน์มากกว่าจากรายงานของต่างประเทศ เนื่องจากสตรีไทยยังไม่สามารถทำแมมโมแกรมได้อย่างทั่วถึง และสม่ำเสมอ เนื่องจากข้อจำกัดทางงบประมาณ, เครื่องแมมโมแกรม ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็นรังสีแพทย์และเจ้าหน้าที่รังสีเทคนิค ดังนั้นสตรีไทยควรมีความรู้ความเข้าใจในการตรวจเต้านมด้วยตนเองอย่างถูกต้อง และแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในสตรีไทยซึ่งจัดทำโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ได้นแนะนำให้สตรีอายุ 20 ปีขึ้นไปตรวจเต้านมด้วยตนเองทุก 1 เดือน⁽¹¹⁾

สรุป

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และเป็น มะเร็งที่สามารถตรวจคัดกรองได้ แมมโมแกรมได้รับการยอมรับว่าเป็นเครื่องมือตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่สามารถลดอัตราการตายจากโรค สมาคม/องค์กรแพทย์ทั่วโลกโดยส่วนใหญ่แนะนำให้เริ่มตรวจแมมโมแกรม เมื่ออายุ 40 ปี และตรวจทุก 1-2 ปี ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปกตินอกจากนี้ยังรวมการตรวจเต้านมด้วยแพทย์ หรือบุคลากรทางการแพทย์ (CBE) ทุก 3 ปี ในสตรีอายุ 20-39 ปี และเริ่มตรวจทุก 1 ปี เมื่ออายุ 40 ปี ส่วนการตรวจเต้านมด้วยตนเอง (BSE) สตรีแต่ละรายอาจเลือกจะทำหรือไม่ทำก็ได้ เนื่องจากไม่มีรายงานสนับสนุนว่าสามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มแรก หรือลดอัตราการตาย แต่ในสตรีไทยเชื่อว่าการทำ BSE มีประโยชน์ ดังนั้นจึงควรเริ่มตรวจเต้านมด้วยตนเองเมื่ออายุ 20 ปีขึ้นไป โดยตรวจทุก 1 เดือน



เอกสารอ้างอิง

1. Breast cancer (PDQ^R): Screening. Revised 2007. Available from : URL ; [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast%20healthprofessional). Accessed on March 25, 2007.
2. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn S, et al. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC: Lyon; 1993.
3. Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al. Cancer in Thailand 1995-1997. Bangkok Medical Publisher: Bangkok; 2003.
4. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP, et al. American cancer society guidelines for breast cancer screening; update 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53:141-169.
5. Sickles EA. Tailoring screening guidelines for the individual patient: at what ages should a woman be screened, and how often? In: Feig SA, editor. Breast imaging categorical course in diagnostic radiology. Oak Brook: RSNA; 2005: 217-220.
6. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. The Swedish two-county trial twenty years later. Updates mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am 2000; 38:625-651.
7. Faulk RM, Sickles EA, Sollitto RA, Ominsky SH, Galvin HB, Frankel SD. Clinical efficacy of mammographic screening in the elderly. Radiology 1995; 194: 193-197.
8. Berg WA, Gutierrez L, Nassaiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS. et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004; 233:830-849.
9. Lee CH. Current status of MR imaging screening for breast cancer. In: Feig SA, editor. Breast imaging categorical course in diagnostic radiology. Oak Brook: RSNA; 2005: 209-216.
10. Recommendations and rationale, Screening for breast cancer. Available from: URL;<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>. Accessed on March 25, 2007.
11. มัลลย์ มุตตารักษ์, วิไลพร โพธิ์สุวรรณ, บุษณี วิบุลผลประเสริฐ แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ใน: อาคม เสียรศิลป์, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, อีรวุฒิ คุหะเปรมะ บรรณาธิการ แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาพยาบาล โรคมะเร็งเต้านม ปี 2546-2547. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ: กรุงเทพฯ: 2547.



The Effect of Overall Treatment Time of Radiotherapy to Local Control of Disease in Head and Neck Cancer

■ Rungarun Kittichest, Imjai Chitapanarux, Vicharn Lorvidhaya,
■ Pimkhuan Kamnerdsupaphon, Vimol Sukthomya

■ Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

Abstract

Background : Radiotherapy is commonly used in the management of patients with squamous cell carcinoma of head and neck. Various studies showed the total treatment time effect tumor control.

Purpose : To evaluate the effect of prolonged overall treatment time to the tumor control in squamous cell carcinoma of head and neck.

Methods and materials : Data from 114 patients with histological confirmed squamous cell carcinoma of head and neck (excluded nasopharyngeal cancer) were treated with radiotherapy at Department of Radiation Oncology, Chiang mai University, since 2001 (2544) - 2003 (2546), attention in duration of response and overall survival.

Results : All 114 squamous cell carcinoma of head and neck patients were treated with radiotherapy differentiated into two groups by total treatment time, group A:6-8 weeks and group B: more than 8 weeks. Median overall treatment time was 55.8 days (range 42-88 days). Overall 4-years locoregional progression rate were 47.7% for group A and 60.7% for group B, respectively ($p=0.3532$). Four year overall survival was 98.7% for group A and 83.3% for group B ($p=0.4310$).

Conclusion : The prolongation of overall treatment time trends to have poorer outcome in locoregional control and overall survival.



Introduction

Squamous cell carcinoma of head and neck can be successfully treated with radiotherapy. But local tumor control can be adversely affected by prolongation of overall treatment time because head and neck carcinoma is a heterogeneous group of cancer and radiation can induce accelerated proliferation of clonogenic tumor cells.⁽¹⁾ This has been supported indirectly by past experience which various fractionation schedules of primary radiotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck.⁽²⁻³⁾

A number of studies have highlighted that tumor cell repopulation can produce losses in local control which, particularly for squamous cell carcinoma of the head and neck region may amount to 1-2% per day of treatment.⁽⁴⁻⁵⁾ Similar in cervix and non small cell lung cancer (NSCLC) which have indicated respectively 1.6% and 0.8% loss of local control per day of treatment extension.^(6,7)

In another prospective randomized study.⁽⁸⁾ compared conventionally fractionated radiotherapy (63 Gy in 7 weeks) with accelerated radiotherapy (63 Gy in 5 weeks) in the postoperative setting with the rationale of reduction of the overall treatment time reduces the risk of tumor cell repopulation during treatment and

therefore improves the probability of locoregional tumor control. In this study found that postoperative accelerated radiotherapy trend toward better locoregional control rate and the prolongation of the interval time between surgery and radiotherapy reduced in the locoregional control.

I therefore conducted a retrospective study to determine whether the overall treatment time could relate to the local-regional relapse or survival for squamous cell carcinoma of head and neck. This thesis information can use as data support for further management in cases of this situation.

Material and method

Type of study

This is a retrospective study.

Selection of study population

Patients with squamous cell carcinoma of head and neck who received radiotherapy in the Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand between January 2001 to December 2003.

Inclusion criteria

1. Histological documentation of squamous cell carcinoma of head and neck.
2. Treated with radiotherapy.



Exclusion criteria

1. Prior or concomitant malignancy.
2. Prior received radiotherapy at head and neck area.
3. Metastasis disease.
4. Chemotherapy for treatment head and neck cancer.
5. Nasopharyngeal carcinoma.

Treatment

All patients were divided into 1) operable group who received primary surgery followed by radiotherapy at tumor bed and regional node area. And 2) inoperable group received primary radiotherapy at the tumor and regional node, this included locally advanced stage disease and medical inoperable case.

Radiotherapy

All patients received radiotherapy at head and neck region cover primary tumor or tumor bed and regional lymph node by use three fields technique, composed two laterals of face and neck and one low anterior neck irradiation and immobilization with plastic mask. Total dose 6600-7000 cGy, over 6-7 weeks. Overall treatment time was divided into two groups: (A) 6-8 weeks and (B) more than 8 weeks.

Follow up

The patients were evaluated the primary tumor and regional lymph node response. The most part of the patients followed at one month; then two months; every three months in the first two years; every four months in the third year; every six months in the fourth and fifth year then yearly. The follow up was modified up to patients' condition (performance status, economic problem and distant from their home). This study was stopped collection data on November 2005.

Response to treatment evaluated by clinical examination and appropriate investigation on the date of follow up.

Data collection and management

All data on cases of squamous cell carcinoma of head and neck were obtained from ENT records and radiation oncology medical records from January 2001 to December 2003.

Statistical analysis

Locoregional control, disease free survival and overall survival were calculated from the day of start radiotherapy by Microsoft excel program. Overall treatment time calculated day by day from the date of start radiotherapy to the last day of radiotherapy.



The univariate analysis LRC and overall survival were estimated with Kaplan-Meier method. To test the statistic significant of difference between curves uses logrank test.

Results

General information

From January 2001 to December 2003, 114 patients were included in this study. The median age was 66.7 years. The most common site of primary tumor was the oropharynx (63.16%) followed by hypopharynx (33.33%) and larynx (1.75%) respectively. Stage IV was found predominantly in this study (67.5%) (table 1). Thirty nine patients (34.2%) had received surgery and post-operative radiotherapy and seventy five patients (65.8%) had received primary radiotherapy alone. Mean radiation dose was 6282.56 cGy in postoperative group and 6854.52 cGy in radiotherapy alone groups. Mean overall treatment time was 55.8 days (range 42-88 days) (table 3). Mean follow up time was 726.62 days (table 2).

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	Total (%) (N=114)	
Site of cancer		
Hypopharynx	38	(33.3)
Oropharynx	72	(63.2)
Neck node unknown	1	(0.9)
Oral cavity	1	(0.9)
Larynx	2	(1.7)
Stage		
I	3	(2.6)
II	10	(8.8)
III	24	(21.1)
IV	76	(67.5)

Table 2 Treatment characteristics

	Postoperative radiotherapy	Radiotherapy
Number of patients (%)	39 (34.2)	75(65.8)
Mean radiation dose (cGy)	6282.56 (5000-7170)	6854.00 (5000-7400)

Table 3 Overall treatment time

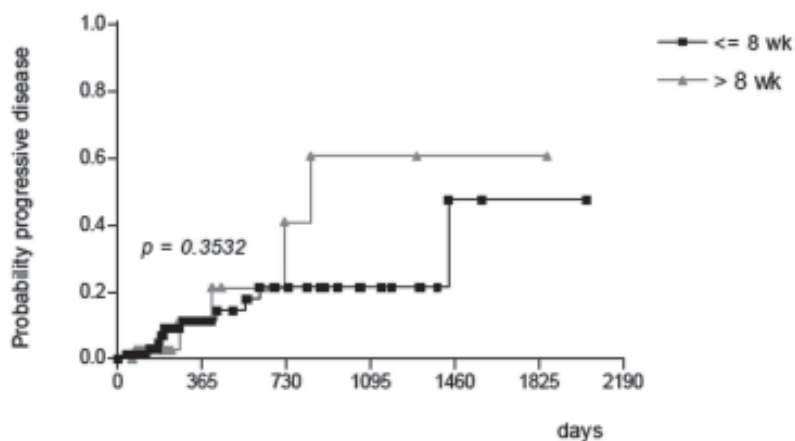
Duration of treatment	Number of patients (%)	
Group A (6-8 weeks)	72	(63.2)
Group B (>8 weeks)	42	(36.8)



Outcome

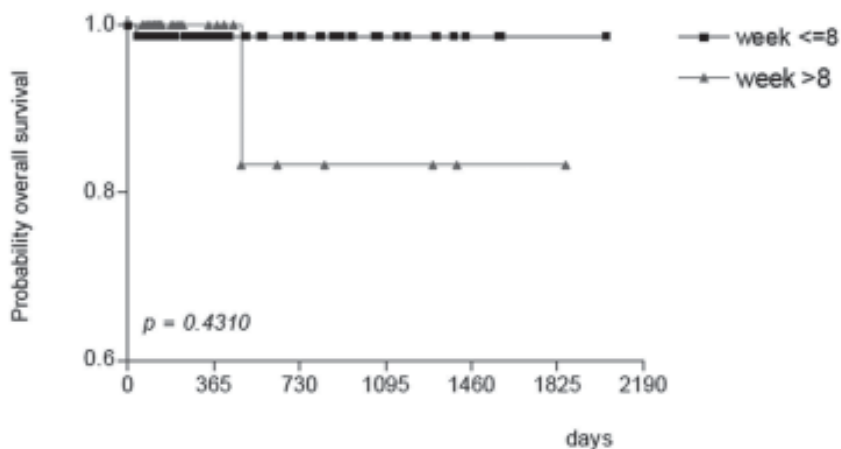
The corresponding at 48 months probability of progressive disease were about 47.7% in group A and 60.7% in group B ($p=0.3532$). The probability curves of progressive disease are shown in figure 1.

■ Figure 1 probability curves of progression of disease



The four year overall survival was 98.7% in group A and 83.3% in group B ($p=0.4310$). The probability of overall survival curves are shown in figure 2.

■ Figure 2 probability curves of overall survival





Discussion

There were many studies that showed prolonged overall treatment time effect to tumor control.

A retrospective analysis conducted in Japan, 52% local control achieved in oral tongue cancer patients irradiated more than 35 days compared with 100% local control in less than 35 days. This result indicated prolonged overall treatment time associated with loss of local control.⁽⁹⁾

Decreasing of overall treatment time of radiotherapy has been tried as a mean of reducing the time available for accelerated repopulation of clonogenic tumor cells.⁽¹⁰⁾ Data from DAHANCA study showing that a moderate reduction in the overall treatment time from 6.5 to 5.5 weeks of radiotherapy increases the 5-years locoregional control from 60 to 70% and accompanied with acceptable increase in acute side effects. But without any significant increase in late side effects, commonly used in management of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. The treatment outcome is differenced to total dose and overall treatment time of radiation.

Study by Wang et al.⁽¹¹⁾ and Inoue et al.⁽¹²⁾ and Quynh-Th XL. supported the result that there was trend to improved tumor control in T1 glottis cancer patients who completed their radiotherapy within 43 days.

Wang et al.⁽¹¹⁾, Overgaard et al.⁽²⁾ reported a higher failure rate in T2-3 laryngeal cancer patients treated with longer overall time.

Review of 496 cases of T2-3 laryngeal cancer treated with definite definitive radiotherapy at the Christie Hospital, Slevin et al.⁽⁵⁾ showed that a time factor of 0.5-0.6 Gy/day was required to overcome the adverse effect of accelerated tumor repopulation when the overall was longer than 3 weeks. And for optimal tumor control, higher total dose was necessary when overall time was prolonged. In Quynh-Thu's study,⁽¹⁾ no one failed when the overall time was <50 days and the total dose was >65 Gy. In contrast, 54% of the patients failed when the overall time was >50 days and the total dose was <65 Gy. And in high total dose group (>65 Gy) was more local relapses when the overall time was prolonged. Quynh-Thu recommended the overall treatment time of radiotherapy for T2 glottis cancer should be less than 50 days.

In an important article published in 1993, Cox et al. analyzed the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) database of patients treated with radiotherapy alone for stage III NSCLC; they found that prolonged treatment time was significantly associated with worse local-regional control and survival, 0% 5-year survival in delay treatment, 15% who did not have delay treatment.⁽¹³⁾



Data from Fowler JF's review determining the magnitude of time factor relating local control to overall treatment time. In all but only two of data sets, a significant loss of local control was observed with prolongation of radiotherapy. The median local control rate was decrease 14% in only 1 week, 26% in 2 weeks. It is clear that modest prolongation of radiation is associated with lower chance of local control.⁽⁹⁾

This study shows the effect of the overall treatment time to tumor control of squamous cell carcinoma of head and neck at the Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University.

This retrospective study dose not confirms the adverse effects of treatment prolongation to tumor control.

However, the results of this study trend to have poor outcome in prolongation of overall treatment time, both probability of disease progression and overall survival. Data from this study is non statistically significant difference because of small sample size and disproportion number between group A (6-8 weeks, 72 patients) and group B (more than 8 weeks, 42 patients) and short time of follow up due to the general poor health in this group of patients (median time of follow up = 246 days). Longer follow up time is needed to confirm the final outcome of this study.

Conclusion

The prolongation of overall treatment time trends to have poorer outcome in locoregional control and overall survival

— — — — —



References

1. Quynh-Thu XL, Karen KF, Steward K, Janice KR, Jeanne MQ, Thomas SM, Richard MK, Theodore LP. Influence of fraction size, total dose and overall time on local control of T1-T2 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1):115-126.
2. Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Johansen LV, Andersen AP. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of larynx. *Acta Oncol* 1988; 27:147-152.
3. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1998; 27:131-146.
4. Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, et al. A modeled comparison of the effect of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *Clin Oncol* 1996; 8:297-307.
5. Slevin NJ, Hendry JH, Roberts SA, Agren-Cronqvist A. The effects of increasing the treatment time beyond three weeks on the control of T2 and T3 laryngeal cancer using radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 24:215-220.
6. Fowler JF. Radiobiological modeling to compensate for unplanned gaps in radiation treatment. International Congress of Radiation Research, Dublin, July, 1999. In *Radiation Research, Vol 2 Proceedings*. Moriaty M, Mothersill C, Seymour C, Eddington M, Ward JF, Fry RJM, eds. Oak Brook, IL, U.S.A.: Int Assoc Rad Res 2000:653-659.
7. Fowler JF, Chappell R. Non small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:516-517.
8. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiation of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:933-940.



References

9. Murao T, Morita K. Influence of overall treatment time of radiotherapy on local control for T2 cancer of tongue. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1993 Aug 25; 53(8):940-944.
10. Allal AS, de Pree C, Dulguerov P, Biere S, Maire D, Kurtz JM. Avoidance of treatment interruption: an unrecognized benefit of accelerated radiotherapy in oropharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:41-45.
11. Wang CC, Efid JT. Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 29:657-660.
12. Inoue T, Teshima T, Mureyama S, Yamazaki H, Nose T, Tanaka E. Overall time in telecobalt therapy for T1 glottic carcinoma treated with 2 Gy per day. *Strahlenther Onkol* 1995; 171:475-477.
13. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1992; 23(2):457-467.



Update Management of Hormonal Therapy in Early Breast Cancer

■ โดย ศ.นพ.ไพรัช เทพมงคล
Femara, Uthai, 23 June 07

Powerpoint ชุดนี้ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช เทพมงคล ได้นำเสนอในที่ประชุม Femara Symposium เมื่อวันที่ 23 มิถุนายน 2550 วารสารมะเร็งวิวัฒน์ จึงได้ขออนุญาตศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช เทพมงคล มาลงในวารสารโดยมิได้เปลี่ยนแปลงข้อมูลแต่ประการใด

Chairman Introduction

1. What we have known about adj. HT from the past
2. Problems in clinical practice of AI. Adj. Rx
3. What we have to consider for AI. adj. Rx

Management of Early Breast Cancer

In daily practice,
after completion of
primary therapy,
What shall we do next?



Which patients need adjuvant Rx

to reduce the recurrence ?

What type of adjuvant therapy ?

- # adjuvant chemotherapy ?
- # adjuvant endocrine therapy ?
- # adjuvant TAM or AI. therapy ?

What Factors have we to consider ?



Adjuvant therapy

1. What we have known from the past ?

1. TAM

→ reduces absolute risk of recurrence by 11.8% at 15 yrs.

(recurrence rate 33.2% of TAM & vs 45% of placebo) (*EBCTCG- Lancet'2005*)

→ & TAM > 5 yrs of NO BENEFIT

(*Fisher B et al NSABP-B 14- J Natl Cancer Inst'2001*)

TAM 5 yrs. = Standard Rx

TAM = SERMs → both anti-estrogenic & estrogenic activity

Advantage

- : Partial agonist effect on bone
 - reduce bone effect
- : Partial agonist effect on estrogen
 - Cardio-protective effect

Dis-advantage

- : Partial agonist effect On Endometrium
 - CA endometrium
- : Partial agonist effect on clotting mechanism
 - thromboembolic risk

(*Osborne CK et al-NEJM'1998; Fisher B et al- J Natl Cancer Inst'1998*)

At 2007 : Does TAM 5 yrs. still be the Standard Rx?

At 2007: Could TAM be superior to AI in any condition?

Pts. without CYP-450 2D6 mutation : TAM may be > AI

(Endoxifen = Active TAM metabolite from mutant alleles of CYP 2D6 enz.)

(*Punglia RS et al- ASCO'2007, Abstr 502*)



Adjuvant therapy

1. What we have known from the past ?

2. Aromatase Inhibitors

Upfront :

a. ATAC : at 68m → Anast. sig reduction of recurrence 17%

(ATAC Trialist Group-Lancet'2005)

b. BIG 1-98 : at 51m. → Letr. Sig reduction of recurrence 18%

(BIG 1-98 Collaborative Group- NEJM' 2005)

Switching :

a. IES : at 56 m. with sig improved DFS 25%

with marginal sig ($p=0.05$) in OS (17% in ER+ & Unknown)

(Coombes RC et al- NEJM'2004)

b. ITA : at 52 m. with sig improved DFS 8%

(Boccardo F et al- J Clin Oncol'2005)

c. ARNO & ABCSG-8 : at 28m → ↓ recurr 40% (Jakesz R et al- Lancet'2005)

d. Metasnlalysis of ITA, ARNO, ABCSG-8

with ↑ recurrence 40%; ↑ OS 30%; and ↑ Time to distant

recurrence 39% (WalterJonat et al- SABCS'2004)

AI>TAM in adjuvant setting :AIs.= the NEW Standard Adjuvant Rx ?
For all patients ?

1. What we have known from the past ?

Which patients gain from adjuvant AIs ?

1. HER-2 status

P24 trial of neoadjuvant TAM

→ good response in HER-2 neg

→ poor response in HER-2 positive

(Ellis MJ et al- J Clin Oncol'2001)

Interl Letr Study Group :For HER-2+;

Letrozole > TAM (RR 88% vs 21% $p=0.0004$)

(Mouridsen H et al- J Clin Oncol'2001)

IMPACT neoad trial: For HER-2+;

Anast > TAM (RR 58% vs 22%)

(Smith I et al- J Clin Oncol'2005)



BIG 1-98 : Letrozole > TAM

in DFS & more effective in HER-2+ > HER-2 neg

(Viale- SABCS'2005)

2. HR status

BIG 1-98

Benefit for Letrozole better both ER+/PR-

(HR 0.84) and ER+/PR+ (HR0.83)

(BIG 1-98 Collaborative Group- NEJM' 2005)

ATAC 68m.

Time to recurrence was greater in ER+/PgR-

(HR 0.43) than in ER+/PgR+ (HR0.83)

(Dowsett M et al- J Clin Oncol'2005)

IES → no related on PgR status !

Note: Pts with bad risk, early relapse already dropped out

(Coombes RC et al- NEJM'2004)

3. Nodal status

ATAC 68m

Greater DFS benefit in N- > N+ (benefit both),

(Buzdar AU et al- Clin Cancer Res'2006)

BIG 1-98 26m

Greater DFS benefit in N+ (HR 0.71) > N- (HR 0.96)

(BIG 1-98 Collaborative Group- NEJM'2005)

IES confirm BIG 1-98 in N+(>4) > N+(1-3)

(Coombes RC et al- NEJM'2004)

MA17 DFS benefit in N+ & Sig OS gain in N+

(Ingle JN et al- BC Res Treat'2006)

AI>TAM for Node+; HER-2+: but ER+/PR-still unresolved



1. What we have known from the past ?

Does adjuvant AIs increase Cardiotoxicity ? A little bit, compared w TAM

BIG 1-98 → Cardiac event Letr : TAM = 4.1% : 3.8% (Grade 3-5 = 2.1%:1.1% p<0.001)

(BIG 1-98 Collaborative Group- NEJM'2005)

ATAC 68m. → Non-sig. increased of ischemic HD with Anast over TAM

(ATAC Trialists' Group- Lancet'2005)

IES 37.4m. → Incidence of myocardial infarction Exe : TAM = 0.7% : 0.3%

(Coombes RC et al- SABCS'2004)

Does adjuvant TAM decrease Cardiotoxicity ? A little bit, compared w Plac

Swedish trial → TAM reduced incidence of cardiac dis. Compared with placebo

(Rutqvist LE et al- J Natl Cancer Inst'1993)

Scottish trial → TAM had lower incidence of myocardial infarct (p=0.051)

(McDonald C et al-Brit Med J'1995)

NSABP P-1 → No change of annual rate of ischemic HD

(Fisher B et al-J Natl Cancer Inst'1998)

Metaanalysis of 12 trials (27,790 pts) → TAM reduced death from MI (HR=0.62)

(Braithwaite RS et al- J Gen Intern Med'2003)

**Whether AIs actually increased myocardial ischemia ???
or explained by cardio-protective effect of TAM !!!**

Does the potential cardiac benefits of TAM outweigh its inferior
Cancer protective effect ???



Adjuvant therapy

2. Problems in Clinical practice;

1. Upfront or Switching/Sequential ?

Complete data will available from TEAM & crossover arm of BIG 1-98

But, in the meantime at 2007 : 3 evidences

a. Punglia computer model : (10yr DFS from sequential RX)

1. distinguished 2 diff subgroup : ER+/PR+ and ER+/PR-

2. Switching > Upfront esp ER+/PR+

(Punglia RS et al- J Clin Oncol'2005) (Long BJ et al-J Clin Oncol'2005) (Burstein E et al-ASCO'2005)

b. From ATAC, ARNO/ABCSG & IES

Sequential better – fore ER+/PR+

Upfront better – for ER+/PR-

c. Hilsenbeck & Osborne computer model :

Sequential a bit better – for ER+/PR+

Upfront more better – for ER+/PR-

(Hilsenbeck SG et al- Clin Cancer Res'2006)

Switching for ER+/PR+ : Upfront for ER+/PR- ???

Adjuvant therapy

2. Problems in Clinical practice;

2. Is AIs longer the 5 yrs better ?

We know : Most recurrence occur in the 1st 2 year

& decreased markedly bet 2 & 5 years

& slowly decreased to year 12

(Saphner T et al- J Clin Oncol'1996)

: Risk of recurr beyond 5 yr is high for ER+ > ER-

(half of BC recurred & death after 5 years.)

(EBCTCG- Lancet'2005)



MA-17 : extended Letrozole at least 48 m after 5 yr of TAM

- improved DFS (HR 0.19)
- sig improved OS in N+ subgroup (p=0.038)
- benefit slowly decreased after 48m

Extended Letrozole adj. Rx for at least 48m after TAM

→ **Improve DFS**

But at 2007, the optimal duration of extended therapy is still Unknown !!!

Adjuvant therapy

2. Problems in Clinical practice;

3. Should Pts.with CT-induced amenorrhea be treated with an AI ?

The absence of menses → Not always mean postmenopause status

Ovulation could be occurred without menses

(Braverman AS et al- ASCO'2002)

CT-induced amenorrhea- recovery depend on age & type of CT

CMF → amenorrhea 40% in younger, 76% in older

re-appear of menses = 39-55% in younger, =0-11% in older

(Bines J et al- J Clin Oncol'1996)

Anthracyclines-based → lower amenorrhea than CMF due to

lower cumulative cyclophosphamide

(Minton SE et al- Cancer Control'2002) (Goodwin PJ et al- J Clin Oncol'1999)

Als. may promote recovery of ovarian Fx

(Smith IE et al- J Clin Oncol'2006)

At 2007, No clinical data on the use of Ovarian Ablation with adj. AIs.



Adjuvant therapy

3. What Factors have we to consider ?

2000→2005

Risk Factors is the main
factor for consideration
of Adjuvant Therapy
(Saint Gallen'2005)



2005 → 2010

Endocrine Responsive
Factors & Combining
with Risk factors
(Martine Piccart- SABCS'2005)

2010-2015

Molecular Signature
(Molecular fingerprint)
is the main factor
(to be tailoring therapy)
*(Martine Piccart- St. Gallen'2007
- ASCO'2007)*



A. Risk Factors :

(St. Gallen'05; 22 experts; Goldhirsch A et al-Ann Oncol, September'2005)

Low Risk

Node negative AND all of the following

- # pT = or < 2cm. AND
- # Grade 1 AND
- # No peritumoural vascular invasion AND
- # HER-2 neg AND
- # Age > 35 yr

Intermediate Risk

A. Node negative AND at least one of the following

- # pT > 2cm, OR
- # Grade 2-3, OR
- # Peritumoural vascular invasion, OR
- # HER-2 +, OR
- # Age < 35

B. Node + (1-3) AND

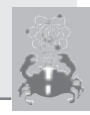
- # HER-2 neg.

High Risk

A. Node + (1-3 N) AND HER-2 +)

B. Node + (> 4 N)

Factors we have to considered



B. Hormone Responsive Factors :

(St. Gallen'05; 22 experts; Goldhirsch A et al-Ann Oncol, September'2005)

Endocrine Responsive “ABSENT”

NO need for endocrine therapy

Endocrine Responsive “UNCERTAIN”

Endocrine responsiveness uncertain:-

ER & PR low and/or any of following:

- # PgR absent
- # High uPA/PAI-1
- # HER-2 overexpressed
- # Increased proliferation markers

Endocrine Responsive “SURE”

ER & PR moderate or high:

- # PR+
- # Low uPA/PAI-1
- # HER-2 neg
- # Low proliferation markers

If we combined these 2 Factors

		ENDOCRINE RESPONSIVENESS			
		Absent	Uncertain	Sure	
RISK	Low		4	1	1. Which patient still need TAM only?
	Intermediate		5	2	2. Which patient need AI switching ?
	High		6	3	3. Which patient need AI. upfront ?

← Add chemotherapy →