วารสารสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 4 ฉบับที่ 2
Vol.4 No.2

พฤษภาคม-สิงหาคม 2541
May-August 1998

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา

Journal of the Society of Radiation Oncology of Thailand

ISSN 0859-2616

สมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย
The Society of Radiation Oncology of Thailand

รายชื่อคณะกรรมการชุด 2541
ของสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการที่ปรึกษากิตติมศักดิ์

1. ศ.พ.ญ.พิศมัย อร่ามศรี
2. ศ.พ.ญ.สายสงวน อุณหนันทน์
3. น.พ.สิริศักดิ์ ภูริพัฒน์
4. ผ.ศ.พ.ญ.สุรีย์ ฐิตะฐาน
5. ศ.น.พ.กวี ทังสุบุตร

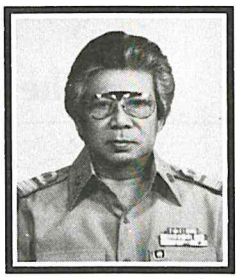
คณะกรรมการที่ปรึกษา

1. ศ.น.พ.ไพรัช เทพมงคล
2. ศ.พ.ญ.พวงทอง ไกรพิบูล
3. น.พ.พิศิษฐ์ ศิริสุข

คณะกรรมการบริหาร

1. ร.ศ.น.พ.วิชาญ	หล่อวิทยา	*นายกสมาคมฯ*
2. ผ.ศ.พ.ญ.ประภัสสร	รัชตะปีติ	*อุปนายก คนที่ 1*
3. น.อ.เอกชัย	วิเศษศิริ	*อุปนายก คนที่ 2*
4. น.พ.ยงยุทธ	คงธนารัตน์	*เลขาธิการสมาคมฯ*
5. ศ.พ.ญ.ลักษณา	โพชนุกูล	*เหรัญญิก*
6. พ.ญ.สมใจ	แดงประเสริฐ	*ผู้ช่วยเหรัญญิก*
7. พ.อ.หญิงพรศรี	คิดชอบ	*ปฏิคม*
8. พ.ญ.สายพิณ	ตั้งครัชต์	*ประชาสัมพันธ์และหารายได้*
9. ศ.พ.ญ.วิมล	สุขถมยา	*บรรณาธิการ*
10. ร.ศ.น.พ.ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	*ประธานวิจัย*
11. พ.ท.ประมุข	พรหมรัตนพงศ์	*ประธานวิชาการ*
12. ร.ศ.พ.ญ.สุพัตรา	แสงรุจิ	*กรรมการกลาง*
13. น.อ.เกษม	จงศิริวัฒน์	*นายทะเบียน*

เนื่องมาจากปก



ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2498-2499	แพทยศาสตร์บัณฑิตจากมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ. 2507	D.M.R.T. (England) จาก The Royal College of Physicians and Surgeons of England
พ.ศ. 2508	Cert. In Diag. Radiology จาก M.R.I. (Manchester, England)
พ.ศ. 2515	อนุมัติบัตร สาขารังสีวิทยา จากแพทยสภา

ประวัติการทำงาน

พ.ศ. 2498	แพทย์ประจำบ้าน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้รับยศเป็นร้อยโท
พ.ศ. 2500	แพทย์ประจำบ้านแผนกรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ. 2503	อาจารย์โท แผนกรังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1 ตุลาคม 2511	อาจารย์เอก แผนกรังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
28 กันยายน 2516	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1 กันยายน 2524	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ระดับ 8 ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ตำแหน่ง

หัวหน้าหน่วยรังสีรักษา แผนกรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Chief of Radiation Oncology) พ.ศ. 2511-2522

ตำแหน่งหน้าที่ในปัจจุบัน

- เกษียณอายุราชการ พ.ศ. 2532
- เป็นอาจารย์พิเศษของภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เป็นเจ้าหน้าที่วิสามัญ ตำแหน่งแพทย์พิเศษ ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2532-2535

หมายเหตุ

- เป็นอาจารย์ปฏิบัติงานด้านรังสีวินิจฉัยและด้านรังสีรักษา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2503 จนไปศึกษาต่อ ณ ประเทศอังกฤษ เดือนตุลาคม พ.ศ. 2505
- เป็นอาจารย์ปฏิบัติงานทางด้านรังสีรักษา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2508 จนถึง พ.ศ. 2530 รวมเป็นเวลา 22 ปี
- เป็นกรรมการฝึกอบรมและสอบเพื่อหนังสืออนุมัติบัตร และหนังสือวุฒิบัตรของสาขารังสีรักษา
- เป็นประธานสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย
- เป็นนายกสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย
- เป็นกรรมการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 12 มกราคม พ.ศ. 2530

วารสารสมาคมรังสีรักษาแห่งประเทศไทย
Journal of the Society of Radiation Oncology of Thailand

ปีที่ 4 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2541

สารบัญ

บรรณาธิการแถลง

บรรณาธิการแถลง

บรรณาธิการแถลง

วารสารมะเร็งวิวัฒน์ ฉบับนี้ ได้รับความกรุณาจากท่านอาจารย์ ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา ให้นำภาพและประวัติของท่านลงพิมพ์

ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช เทพมงคล ได้เขียนบทความเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งในทศวรรษที่ 21 บทความนี้ทำให้เราได้ทราบถึงวิทยาการใหม่ๆ ในการรักษาโรคมะเร็ง

ส่วนบทความวิชาการอื่นๆ ในฉบับนี้จะมีความหลากหลายทั้งด้านฟิสิกส์, การวิจัยทางคลินิกและเป็นที่น่ายินดีที่ได้มีบทความจากศูนย์มะเร็งจังหวัดอุบลราชธานี ทำให้ทราบถึงการให้บริการทางด้านรังสีรักษาและปัญหาในศูนย์มะเร็งที่เปิดใหม่ และหวังว่าจะได้จากศูนย์ฯ อื่นๆ ต่อไป

นอกจากนี้วารสารฯ ได้เสนอ Protocol การวิจัยของสมาคม “Phase II Trial of Carbophatin, UFT and Concurrent Radiotherapy in Locally Advance Head and Neck Cancer” เพื่อให้สมาชิกทั้งหลายได้ทราบโดยทั่วกัน

ขอกราบขอบพระคุณผู้เขียนบทความทุกท่าน และหวังว่าจะได้รับความกรุณาจากท่านอีก

บรรณาธิการ

สารสนเทศสำหรับผู้เขียน

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความเห็นทางวิชาการ หรือแนวทางการรักษา ศึกษาค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่

2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case report) ซึ่งเป็นผลงานทางการศึกษาหรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ

3. บทฟื้นฟูวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง

4. ปกิณกะ (Miscellary) เป็นบทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ซักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทคัดย่อวารสารที่น่าสนใจลักษณะจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ หรืออยู่ในระหว่างการตีพิมพ์ในวารสารเล่มอื่น
2. บทความและนิพนธ์ต้นฉบับ รวมทั้งการแสดงความคิดเห็นทั้งหมดเป็นผู้เขียนเองทั้งสิ้น
3. คณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับควรพิมพ์หน้าเดียว อาจเป็นภาษาไทยหรืออังกฤษก็ได้ และขอให้ส่งแผ่น Diskette แนบมาด้วย โดยใช้โปรแกรม Microsoft word 95 หรือ 97 ในการพิมพ์ ขนาดตัวหนังสือ 15 พอยท์ (จัดเป็น 2 คอลัมน์ใน 1 หน้า)

2. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยจะต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

3. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย บทฟื้นฟูวิชาการ จะต้องมีเอกสารอ้างอิงสำหรับข้อมูลที่อ้างถึงในบทความนั้น

4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขยกระดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องและเอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

วารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ รายชื่อผู้แต่ง ให้เริ่มจากนามสกุลเต็ม ชื่อย่อ ในกรณีที่มีมากกว่า 6 คน ให้ใช้ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al. ซึ่งบทความ ชื่อวารสาร ให้ใช้คำย่อตาม Index Medicus ปี; ปีที่: หน้า

วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่งให้ใช้ชื่อ นามสกุลเต็ม และชื่อวารสารเต็ม

หนังสือ

ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง พิมพ์ครั้งที่ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

การอ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่งในหนังสือ ให้เริ่มชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง In : ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

5. ตารางหรือรูปภาพประกอบบทความควรชัดเจนและพิมพ์หรือติดบทกระดาษแยกต่างหาก พร้อมกับคำบรรยายไว้ข้างใต้ ส่วนในเนื้อเรื่องให้เว้นที่ว่าง และเขียนแจ้งกำหนดบริเวณที่ควรใส่ตารางหรือรูปที่ต้องการ

Cancer Treatment in the 21st - Century

ไพรัช เทพมงคล
หัวหน้าสถานวิทยามะเร็งศิริราช

แพทย์ Oncologist ไทยหลายๆ ท่านที่ไปร่วมประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 34 ของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) ณ เมือง Los Angeles, USA. ระหว่างวันที่ 16-19 พฤษภาคม 1998 คงจะได้เห็นว่าทางโทรทัศน์ และหนังสือพิมพ์ในอเมริกาประโคมข่าวถึงยาตัวใหม่ ชื่อ Herceptin ที่สามารถจะรักษามะเร็งเต้านมได้ ข่าวนี้เปิดเผยโดย Dr. Dennis Slamon จาก UCLA Women's Cancer Research Program Herceptin จัดเป็น Antibody ที่ใช้รักษามะเร็งตัวล่าสุด ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์จะจับตัวกับ HER 2/neu Protein ซึ่งเป็น protein จาก cancer gene และทำหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณที่ทำให้เซลล์แบ่งตัว โดยปรกติจะพบ gene ชนิดนี้ ประมาณ 30% ของ Breast Cancer Cell Dr. Slamon ได้เปิดเผยถึงผลการรักษาผู้ป่วย Breast Cancer ที่มี lung metastases โดยใช้ Herceptin ร่วมกับ Chemotherapy ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 และจนกระทั่งบัดนี้ ปี 1998 ผู้ป่วยรายนั้นก็ยังมีชีวิตอยู่

ขณะนี้ Herceptin ซึ่งผลิตโดยบริษัท Genetech, USA. ยังอยู่ใน phase ของ Clinical trial ซึ่งกระทำมาแล้วหลายปี แต่ค่อนข้างจะจำกัดเพราะยามีราคาแพงมาก การ randomized ผู้ป่วยที่จะได้รับยานี้ใช้ computer ขณะนี้มีผู้ป่วย Breast Cancer ที่อยู่ใน clinical trial เป็นจำนวน 470 คน และพบว่ามีผลดีกว่า และผลแทรกซ้อนน้อยกว่า chemotherapy อย่างชัดเจน คาดว่าคงจะได้รับการ approve จาก FDA ของอเมริกาในปลายปี 1998 นี้ และเป็นที่คาดว่า เมื่อ Herceptin ได้รับการ approve จาก FDA แล้วก็คงจะผลิตวางตลาดพร้อมๆกับยา Rituxan ซึ่งเป็น antibody เช่นกัน ใช้รักษา Lymphoma และเป็น new gene therapy ตัวแรกสุดซึ่งผลิตโดยบริษัท IDEC Phamaceuticals, USA. และได้รับการ approve จาก FDA แล้วเมื่อปลายปี ค.ศ. 1997

นอกเหนือไปจากข่าว Herceptin แล้วในเวลาไล่เรี่ยกันนั้นเอง คือ ประมาณต้นเดือนพฤษภาคม 1998 ก็มีข่าว "Cure cancer in two year" พาดหัวหน้าแรกในหนังสือพิมพ์ New York Times ถึงยาใหม่ 2 ชนิด ที่ใช้ร่วมกันในการรักษามะเร็ง คือ Angiostatin และ Endostatin และก็ปรากฏข่าวทางวิทยุ Internet มีการโทรศัพท์ FAX ระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ที่จะขอให้ได้ใช้ยาตัวใหม่นี้ นับว่าเป็นข่าวดังและตื่นเต้นไม่แพ้ยา Viagra ซึ่งเพิ่งวางตลาดไปแล้ว เมื่อเดือนเมษายน 1998 มานี้เอง

เรื่องการ cure cancer ดูเหมือนจะเด่นชัดขึ้นเรื่อยๆ เพราะก่อนหน้านี้ประมาณ 2 สัปดาห์ คือเมื่อกลางเดือนเมษายน 1998 นี้เอง ทาง NCI ของอเมริกาเพิ่งประกาศปิด clinical trial ของการใช้ยา Tamoxifen หลังจากได้พิสูจน์แน่นอนแล้วว่า Tamoxifen สามารถจะป้องกัน Breast cancer ได้ แม้ว่าจะเพิ่ม risk ต่อ Uterine cancer เล็กน้อยก็ตาม และยังมียาตัวใหม่ คือ Raloxifene ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะป้องกัน Breast cancer ได้โดยที่ไม่ได้เพิ่ม risk ของการเกิด Uterine cancer

Angiostatin และ Endostatin อาศัยหลักการของ Angiogenesis inhibition หรือ tumour starving process ซึ่งเป็นผลงานของ Dr. Judah Folkman, นักวิจัยที่ ร.พ.เด็กใน Boston, เมื่อหลายปีก่อน ซึ่งพบว่าเมื่อก่อน tumour ยังขนาดเล็ก 1-2 มม. และเมื่อตัด blood supply ก้อน tumour จะเล็กลง ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายกว่า chemotherapy แต่ที่ไม่มีรายงานออกมาก่อนหน้านี้ เพราะปัญหาเรื่องการ

ผลิต Endostatin ซึ่งผลิตได้เป็นจำนวนน้อยมาก ปริมาณ Endostatin น้อยกว่าเศษหนึ่งส่วนล้านออนซ์ได้มาจากปัสสาวะหนูจำนวนมากถึง 190 ลิตร แต่ปัจจุบันสามารถจะผลิตเป็น mass production ได้จาก yeast cell และอีกภายใน 1-2 ปี บริษัท Bristol-Myers-Squibb ก็จะสามารถผลิต Angiostatin เพิ่มขึ้น แต่ก็คงเกิดปัญหาทางคลินิก เพราะยังไม่ทราบสัดส่วนของแต่ละชนิดอย่างชัดเจน และที่สำคัญคือ อาจเกิด side effect เหมือนกับยาตัวหนึ่ง คือ Thalidomide ซึ่งใช้กันมากในปีทศวรรษ 1950 ทำให้เกิดทารกพิการแต่กำเนิด โดยกลไกไปตัด blood supply ต่อ fetus หรืออาจจะทำให้ healing process ของร่างกายเสียไปได้ ฉะนั้น angiogenesis inhibitor ใหม่ล่าสุด จะมี side effect น้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ radiation หรือ chemotherapy ในสัตว์ทดลอง แต่คงจะไม่หมายความว่ามี side effect น้อยในมนุษย์ด้วย ฉะนั้นคงจะใช้เวลาอีกนานกว่าจะได้รับการ approve จาก FDA

ยังมียาหลายชนิดที่กำลังอยู่ในระหว่างการวิจัยของบริษัทยาใหญ่ๆ เช่น Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, Schering-Plough ต่างกำลังวิจัยโดยพุ่งเป้าหมายไปที่ growth signaling protein ซึ่งสร้างโดย RAS (Rat Sarcoma) gene RAS protein จะทำให้ cell แบ่งตัวไปเรื่อยๆ ที่เห็นได้ชัดเจน คือ 90% ของ Pancreatic cancer, 50% ของ Colon cancer และ 25% ของ Lung cancer ในขณะที่บาง center เช่น MD Anderson Cancer Center ของบริษัท Pfizer, Novartis, Zeneca กำลังมุ่งวิจัยค้นหา antibody ที่จะไปจับกับ EGF-Recepter นี้จะส่ง growth signal ไปยัง RAS protein อีกที่หนึ่ง และนักวิจัยที่ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ใน New York กำลังวิจัยยาซึ่งยังใช้ Code-SU101 ซึ่งจะไปจับกับ PDGF-Recepter ซึ่งพบใน Ovarian cancer, Prostate, Lung และ Brain Tumour ชนิด Glioblastoma

อย่างไรก็ตามเชื่อว่าการ inhibit growth factor โดยมุ่งไปที่ recepter และ gene เพียงวิธีเดียวอาจไม่สามารถจะ cure cancer ได้ เพราะ cancer เป็น complicated disease ซึ่ง cancer ของแต่ละ organ ก็จะมี cell หลายๆชนิด มี gene ต่างชนิดกันตอบสนองต่อ growth factor มากน้อยต่างกัน และอาจจะไวต่อยาไม่เท่ากัน ฉะนั้นน่าจะต้องใช้หลายๆ วิธีร่วมกันจึงจะได้ผลดี

และถ้ายาแต่ละชนิดที่ทุกๆคนฝากความหวังไว้ดังที่ได้กล่าวมาแล้วสามารถจะผลิตออกมาจำหน่ายในท้องตลาดได้แล้ว ข้อบ่งชี้ของยาแต่ละชนิดคงไม่กล่าวถึงเฉพาะการรักษา Cancer ของอวัยวะนั้น อวัยวะนี้ เช่น Breast cancer, Lung cancer เหมือน chemotherapy ในยุคปัจจุบัน แต่จะใช้ข้อบ่งชี้เป็นชนิดของ gene ที่ cancer นั้นๆ express ออกมา และเท่าที่ทราบในขณะนี้ทาง NCI ของอเมริกากำลังจะจัดตั้ง project DNA library ของ cancer ชนิดต่างๆ ที่เรียกว่า C-GAP (Cancer Genome Anatomy Project) แต่คาดว่าอาจจะใช้เวลาอีกหลายปีกว่าห้องสมุดดังกล่าวนี้จะนำมาใช้เป็น clinical practice ได้ และคงต้องใช้เวลาเป็นทศวรรษที่จะมี routine investigation ในการตรวจ HER-2/nue, RAS และ gene ต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็ง

และสุดท้ายผู้เขียนอยากฝากคำพูดของ Dr. J. Micheal Bishop ซึ่งเป็น Molecular biologist ที่ U. of California ซึ่งเป็นผู้ได้รับรางวัล Nobel Prize ร่วมกับ Dr. Harold Varmen เกี่ยวกับผลงานด้าน Oncogene ที่ให้ความเห็นไว้ว่า ยาต่างๆ ที่นักวิจัยกำลังวิจัยอยู่นั้นอาจจะไม่ได้ผลดีอย่างที่คิด หรืออาจจะมี side effect มากเกินไปก็ได้ หรือในกรณีที่มีการ inhibit การทำงานของ gene เพื่อยับยั้ง Cell Proliferation ของ tumour cell ก็อาจจะมีผลต่อ normal cell ด้วย ซึ่งเป็นคำพูดกว้างๆ และน่าคิด แต่ก็คงไม่ถึงกับทำให้ฝันค้างในการ cure cancer แต่ก็คงจะไม่ใช่อีก 2-3 ปีข้างหน้า

Reference: The New York Times, 18 May 1998

Hyperthermia Combined with Radiation Therapy and Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer

Pramook Phromratanapongse M.D.

Abstract

From July 1993 to October 1996, 18 patients with locally advanced head and neck cancers were treated with hyperthermia, radiation therapy, and chemotherapy. Primary tumors were located in nasopharynx (10), base of tongue (4), pyriform sinus (2), and larynx (2). All patients were in stage III or IV (5T1, 3T2, 5T3, 5T4/2N2, 16N3). Microwave hyperthermia, administering twice weekly, was given to enlarged neck nodes and aimed at 42.5-43°C for 60 minutes during each session. Radical dose of irradiation was delivered to primary tumor and regional neck nodes. Concomitant chemotherapy (cisplatin/5FU; carboplatin/UFT) of 2 courses was given during radiation therapy with additional 2-4 courses as an adjuvant treatment. At one month after completion of treatment, 6 patients (33%) achieved CR and 12 patients (67%) had PR. Subsequently, 6 patients had surgical salvage of their neck nodes. Thus, at 3 months follow up, 13 patients (72%) demonstrated local regional control. (One patient who initially had PR turned into CR without surgical intervention). Relapse rate of 30% (4 out of 13) was noted. Significant toxicity included mucositis (28% gr. 3), neutropenia (6% gr. 3) and anemia (6% gr. 3). The 12 and 18-month actuarial survival were 93% and 81% respectively. In conclusion, the trimodality approach of hyperthermia, radiation therapy and chemotherapy proved feasible, effective and safe. Further studies to maximize the effects of this multidisciplinary approach are necessary, preferably in a prospective randomized trial.

Introduction

More than two-thirds of head and neck cancer patients present with stage III and IV. Despite aggressive local therapy, 50-60% of these patients would ultimately develop local recurrence. The survival rate is 40% for patients whose tumors are completely resected and only 20% for those with unresectable tumors treated with radiotherapy alone[1,2,3]. Concomitant chemoradiotherapy has resulted in increased disease-free survival and overall survival in several randomized studies[4,5,6]. However, patients with large and fixed node (diameter > 5 cm.) remain a difficult problem with regard to local control[7,8]. Neck recurrence of 45% has been reported in patients with advanced stage and extracapsular spread[9]. More than 60% of these patients would die as a result of local disease progression. Factors limiting the efficacy of radiation therapy in controlling neck node disease include the presence of hypoxia and cells in the radioresistant phase of the cell cycle i.e. S and G1. However, high thermo sensitivity of cells in the S and G2 phases has been observed by many investigators[10,11]. Both in vitro and in vivo studies have demonstrated that when one combined hyperthermia

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Pramongkutklao Hospital,
315 Rajavithi road, Bangkok 10400, Thailand

with radiation therapy, more cell kill would be expected as compared to radiation alone. Heat enhances cell-killing effect of irradiation by inhibiting repair of sublethal and potentially lethal radiation damage[12]. Heat also selectively kills hypoxic cells that are normally resistant to irradiation[13]. In addition, radioresistant S-phase cells are more sensitive to heat. Hyperthermia also enhances the cytotoxicity of many chemotherapeutic agents[14]. The activity of cisplatin is potentiated linearly at temperature above 38°C[15,16]. For 5-fluorouracil (5FU), some investigators reported a positive interaction with hyperthermia[17,18]. 5FU is also a radiosensitizing agent. Its activity in combination with radiation has been clearly demonstrated in head and neck cancer[19,20]. UFT is a combined drug of tegafur and uracil. The antineoplastic effect of UFT is due to 5FU which is gradually converted from tegafur. Uracil inhibits the degradation of 5FU, permitting the maintenance of 5FU. With the convenience of oral administration, more studies on UFT have been performed with promising results[21,22]. By combining hyperthermia and radiation therapy,[23] we initiated a pilot study of thermoradiochemotherapy (trimodality approach) in locally advanced head and neck cancer patients to evaluate the efficacy and toxicity of this regimen.

Materials and Methods

From July 1993 to October 1996, 18 patients with locally advanced head and neck cancers were accrued in this study. Eligibility criteria included biopsy proven squamous cell carcinoma, N2/N3neck nodes, ECOG performance 0-2, adequate bone marrow function (WBC > 3.5x10 /L, platelet count >100x10 / L), adequate liver function (serum bilirubin <1.5 mg/dl, normal SGOT,SGPT, alkaline phosphatase), adequate renal function (serum creatinine <1.5 mg/dl, BUN <25 mg/dl), no previous radiation therapy or chemotherapy, and no evidence of distant metastases.

All patients were assessed by complete medical history, physical and ENT examination, complete blood count, biochemical profile, chest x-ray, computed tomography or magnetic resonance imaging of the head and neck. Informed consent was obtained from all patients before entering the study. Summary of patients' characteristics was shown in Table 1.

Treatment

Radiation Therapy

All patients received radiation therapy from megavoltage equipment (Cobalt-60 or Linear accelerator). The treatment volume encompassed the primary site and the regional neck nodes. Normally, parallel opposed technique was used for upper neck field and single anterior field was used for lower neck field. The dose to the spinal cord was limited to 44 Gy. Electron of appropriate energy was used to bring the dose of the posterior neck under the spinal cord block to 50 Gy. Enlarged neck nodes were boosted up to 60-70 Gy. The average dose to the primary tumor and neck node were 6710 cGy and 6697 cGy, respectively (range 6580-7000 cGy/6400-7600 cGy).

Hyperthermia

Local hyperthermia was performed with microwave system using waveguide applicator operating at a frequency of 915 MHz. The applicator is a rectangular waveguide and is excited symmetrically by a cylindrical brass probe antenna. Air-cooling system is equipped with each applicator. The intratumoral catheter implantation for thermometry was done before the start of the treatment. Normally, 1-2 catheters were inserted in the cervical node

under local anesthesia. This was done to obtain temperature measurement which would represent both central and peripheral region of the tumor. Thermocouple thermometer (multisensor probe with accuracy of ±0.05°C), completely immune from external microwave interference, was used. Hyperthermia was administered twice per week, 72 hours apart, to avoid thermotolerance. Each heat session was applied within 10-20 minutes of radiation. The external applicator was placed over enlarged neck node. The goal was to reach minimal tumor temperature of 42.5-43°C for 60 minutes during each session. Monitoring of surface temperature was also conducted to avoid excessive heating of skin. Temperature parameters that were measured during each session for final analysis included minimal temperature ($\overline{T}$min), average minimum temperature ($\overline{T}$min), maximum temperature ($\overline{T}$max), average maximum temperature ($\overline{T}$max), minimum and maximum thermal dose in equivalent minutes at 43°C. Pain medication or sedation was not given routinely except in patients who experienced difficulty in keeping a stable rest position during heat treatment.

Chemotherapy

Chemotherapy was given concurrently with radiation therapy. Two regimens of chemotherapy were used. The first one (16 patients) consisted of cisplatin and 5FU. Cisplatin was administered at a dose of 100 mg/m^2 intravenously on day 1, 28 and 5FU 800 mg/m^2/day as a continuous infusion for 96 hours on day [1-14, 28-31]. The second regimen (2 patients) consisted of carboplatin and UFT. Carboplatin was administered at a dose of 300 mg/m^2 intravenously on day 1, 28 and UFT 300 mg/m^2 orally on day 1-21. Adjuvant chemotherapy of 2-4 courses was started 4-6 weeks after completion of radiation. The same dose of cisplatin/5FU or carboplatin/UFT was used and the cycle was repeated every 28 days.

Evaluation

Tumor response was determined by using WHO criteria. Complete response (CR) was defined as the disappearance of all known lesions; partial response (PR) as a 50% or more reduction of all measured lesions, and no change (NR) as a reduction of less than 50% of lesions. Response evaluation was done at one and three months after completion of therapy. Nodal dimensions were measured in two orthogonal directions and nodal volume was calculated with the following formula:

$$V\ (cc) = 4/3 \times \pi \times a \times b^2$$

where a is the maximum nodal radius and b is its orthogonal radius. Toxicity of radiation treatment was recorded by using the RTOG/EORTC criteria. Chemotherapy related toxicity was evaluated by WHO criteria.

Results

The major end points of our study are 1) local control of neck node, as well as primary site and 2) acute side effect of hyperthermia combined with chemoradiotherapy. At one month after completion of treatment, 6 patients (33%) achieved CR and 12 patients (67%) had PR. Subsequently, 6 patients who had residual neck node but complete regression of their tumors at primary site underwent neck dissection. Pathological specimen in 5 out of 6 patients revealed only area of necrosis in the nodes recovered. Only one patient had positive malignant cell in one node that was removed. Ultimately, at 3 months of follow up, 13 patients (72%) achieved local regional control (one patient who had PR initially turned into a CR without surgical intervention).

Of 13 patients rendered disease free after completion of treatment, 4 patients (30%) subsequently developed recurrence at 4,5,15 and 32 months of follow up. Two patients recurred at their primary site. One relapsed at both primary site and distant site (bone metastasis). One relapsed at distant site only (liver). No patient relapsed at nodal site. Two patients who experienced distant metastases died one month after a relapse was established. Two patients who had primary site recurrence were salvaged by re-irradiation and chemotherapy. Both of them were still alive at 3 and 12 months of follow up.

As of July 1997, the median time to follow up for all patients was 13 months (range 1-40). Two patients died from disease progression. By using Kaplan-Meier method, the 12 and 18-month actuarial survival were 93% and 81% respectively.

Toxicity

Local toxicity

Acute cutaneous side effect occurred in all patients. Grade 2 skin toxicity occurred in 16 patients (89%) and grade 3 in 2 patients (11%). No thermal blister has been observed. Severe pain developed in two patients during heat session which required major adjustment of power deposition and applicator set up. Pain medication was also given. Eight patients (44%) experienced grade 2 mucositis and 7 patients (39%) had grade 3 mucositis. Seven patients (39%) developed grade 3 pharyngitis/esophagtis requiring NG tube feeding. Radiation interruption of more than 2 weeks was necessary in 4 patients due to mucositis and/or neutropenia.

Systemic toxicity

Eight patients (44%) developed grade 2 neutropenia and only one patient (6%) had grade 3 neutropenia. Grade 2 and 3 anemia developed in 5 (28%) and 1 patient (6%) respectively. Gastrointestinal toxicity seemed to be mild and only one patient experienced grade 2 toxicity (transient vomiting). Delay in administration of second cycle of chemotherapy occurred in 6 patients due to bone marrow suppression and/or mucositis. Summary of treatment related toxicity was shown in Table 2.

Hyperthermia Data

A total of 174 heating sessions were performed on 18 patients. The average number of hyperthermia treatment was 10 for each patient (range 2-14). Only one patient had premature discontinuation of hyperthermia after 2 sessions due to pain, discomfort and difficulty in breathing during supine position. Thermal parameters were recorded and shown in Table 3. No significant correlation has been observed between thermal parameters and clinical response.

Discussion

There is convincing evidence that tumor response to ionizing radiation is improved by temporary exposure to elevated temperature. When heat and radiation are performed simultaneously, more than additive effects on cell killing are observed. Hyperthermic radiosensitization is usually expressed in terms of thermal enhancement ratio (TER) and is generally considered to result from inhibition of the repair of radiation-induced damage, particularly on DNA strand break rejoining[24,25]. Jorritsma and Konings demonstrated that the rate of repair of DNA strand breaks diminished progressively after exposure to a temperature of 42°C or higher [26].

Both in vivo and in vitro studies have demonstrated that the efficacy of many chemotherapeutic agents were potentiated by hyper-

thermia. Drugs that have been studied extensively and revealed promising results when given concurrently with hyperthermia are cisplatin, carboplatin, alkylating agents, and nitrosoureas[27]. Several investigators have clearly demonstrated that hyperthermia significantly enhanced cisplatin cytotoxicity. Cohen and Robins studied on carboplatin and showed thermal enhancement above 40°C with maximal thermal enhancement at 42°C[28]. This finding was similar to that reported by Lindegaard for cisplatin[29].

Patients who presented with enlarged neck node (>6 cm) or fixed nodes remained a difficult situation to achieve long term control even after radical dose of irradiation. Only 40-60% of N2-N3 neck nodes experienced durable local control. Two randomized studies have shown beneficial effects in terms of local control and survival when hyperthermia was added to radiation therapy in treating locally advanced head and neck cancer. The first one reported by Datta demonstrated a 37% CR for combined hyperthermia and radiation therapy in stange IV head and neck cancer patients as opposed to only 7% CR for radiation alone[30]. In addition, the 18-month disease-free survival was significantly better for the combined arm (25% vs 8%). The second one reported by Valdagni demonstrated significant improvement in early response (82% CR vs 36% CR) favoring the combined arm for stage IV head and neck cancer patients. More importantly, the initial response also translated into a superiority in overall survival. The 5-year survival was 53.3% for combined hyperthermia and radiation which was significantly better than 0% in the radiation alone arm[31]. Of particular note was that both studies did not reveal any significant increase in acute toxicity when hyperthermia was added to radiation therapy.

The trimodality approach of hyperthermia, radiation therapy, and chemotherapy has been tested more extensively during the past few years. Herman treated locally advanced malignancies with radiation therapy, microwave hyperthermia and 20, 30, or 40 mg/m^2 of cisplatin. This protocol was proved to be feasible and effective with 50% CR[32]. Side effects included second and third degree burn (50% and 25% respectively) and bone marrow suppression (21%). Amichetti treated 18 locally advanced head and neck cancer patients with hyperthermia, weekly cisplatin (20 mg/m^2) and radiation therapy and demonstrated 66.6% CR and 22.2% PR[33]. Three-year actuarial nodal control was 53.5% and 3-year actuarial survival was 50%. Local toxicity was mild but systemic toxicity was moderate with 3 patients experiencing grade 3 anemia. The only randomized study was conducted by Krishnamurthi[34]. In that report., 69% CR was obtained with the three modalities combined; 61% CR with pleomycin and radiation and 32% CR with radiation alone. However, the trimodality approach did not convey a statistically significant benefit over radio-chemotherapy. It should be aware that in that study the thermometry was not performed in the later stages of therapy and the desired temperature of 42°C in the tumor core might be suboptimal.

Our results of 33% CR obtained initially and 72% CR after surgical salvage are comparable to other reports in the literature. Significant mucositis was observed which was attributable to the addition of 5FU/UFT. This necessitated aggressive supportive care to improve nutritional status of patients to carry on the planned treatment.

In conclusion, the trimodality approach of chemotherapy (cisplatin/carboplatin; 5 FU/UFT), radiation therapy, and hyperthermia proved feasible, effective and safe. Further adjustment of dose and schedule of this

multidisciplinary approach is still needed. Whether this high initial complete response rate would turn into an improved overall survival remains to be proved in prospective randomized trial.

Table 1. Patient Characteristics

Total number of patients	18
Sex; Male : Female	13 : 5
Age; range/mean (yr.)	17-77/48
ECOG performance status; range/median	0-2/1
Primary site of tumor	
Nasopharynx	10
Base of tongue	4
Pyriform sinus	2
Larynx	2
T category	$5T_1$, $3T_2$, $5T_3$, $5T_4$
N category	$2N_2$, $16N_3$
Nodal volume; range/mean (cm^3)	34 - 1505/273

Table 2 Summary of toxicity

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Skin	-	-	16 (89%)	2 (11%)	-
Mucous membrane	-	3 (17%)	8 (44%)	7 (39%)	-
Pharynx & esophagus	-	3 (17%)	8 (44%)	7 (39%)	-
Neutropenia	9 (50%)	-	8 (44%)	1 (6%)	-
Anemia	12 (66%)	-	5 (28%)	1 (6%)	-

Table 3 Thermal Parameters

Parameter	Average	Range	
		Minimum	Maximum
T-max (°C)	42.21	40.16	44.40
T-min (°C)	40.24	39.25	41.32
T-avg (°C)	41.24	39.76	42.91
Max. Thermal dose Eq 43°C	544.60	11.80	2026.50
Min. Thermal dose Eq 43°C	63.61	0.80	150.60

References

1. Hong WK, Dimery IW. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85:95-111
2. Jacobs C. Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancer. Semin Oncol 1991; 18:504-14
3. Forastiere AA. Randomized trials of induction chemotherapy. A critical review. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5:725-37
4. A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : an interim report from the SECOG participants. Eur J Surg Oncol 1986; 12:289-95
5. Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer 1990; 65:1685-91
6. Merlano M, Corvo R, Margarino G, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial cancer 1991; 67:915-21
7. Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of time-dose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 639-43
8. Goffinet DR, Fee WE, Goode RL. Combined surgery and postoperative irradiations in the treatment of cervical lymph modes. Arch Otolaryngol 1984; 110:736-8
9. Johnson JT, Myersen EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Thearle PB. Cervical lymph node metastases: incidence and implications of extracapsular carcinoma. Arch Otolaryngol 1985; 111:534-7
10. Schlag H, Lllcke-Huhle C. Cytokinetic studies on the effect of hyperthermaia on Chinese hamster lung cells. Eur J Cancer 1976; 12:827-31
11. Kim SH, Kim JH, Hahn EW. The enhanced killing of irradiated He La cells in synchronous culture by hyperthermia. Radiat Res 1976; 66:337-45
12. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:535-45
13. Moulder JE, rockwell S. Hypoxic fractions of solid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10:695-712
14. Dahl O. Interaction of hyperthermia and chemotherapy. Recent Results Cancer Res 1988; 107:157-169
15. Fisher GA, Hahn GM. Enhancement of cisplatinum (II) diaminedi chloride cytotoxicity by hyperthermia. Natt Cancer Inst Monogr 1982; 61:255-7
16. Los G, Sminia P, Wondergem J. et al. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. Eur J Cancer 1991; 27:472-7
17. Shiu MH, Cahan A, Fogh J, Fortner JG. Sensitivity of xenografts of human panereatic adenocarcinomas in nude mice to heat and heat combined with chemotherapy Cancer Res 1983; 43:4014-8
18. Sutton CH. Tumour hyperthermia in the treatment of malignant gliomas of the brain. Trans Am Neurol Assoc 1971; 96 :195-9
19. Al-Sarraf. Head and neck cancer : chemotherapy concepts. Semin Oncol

1988; 15:70-85

20. Lo TCM, Wiley AL, Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavty and orpharynx: A randomized study. Am J Roentgenol 1976; 126:229-35
21. Inuyama Y, Fujii M, Mashno S. Et al. Clinical effect of UFT for head and neck cancer. Cancer and Chemotherapy 1983; 10:90-6
22. Valverde JJ, Ganzale JI, Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU versus cisplatin and UFT in advanced squamous head and neck cancer. Proc. ASCO 1993; 12:281
23. Phromratanapongse P, Sangvirojkul S, Tesavibul C, et al. Hyperthermia and radiation therapy for neck node metastasis from head and neck cancer. Proceeding of the 12th Asia Pacific Cancer Conference, 1995; Singapore p83
24. Konings AWT. Effects of heat and radiation on mammalian cells. Radiat Phys Chem 1987; 30:339-49
25. Frankenberg - Swager M. Review article : review of repair kinetics for DNA damage induced in eukaryotic cells in vitro by ionizing radiation. Radiother Oncol 1989; 14:307-20
26. Jorritsma JBM, Konings AWT Radiosensitization by hyperthermia in thermotolerant cells and its relationship with the repair of DNA strand breaks. Radiat Res 1984; 98:198-208
27. Dahl O. Interactions of heat and drugs in vitro and in vivo. In Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC (eds) Thermoradiotherapy and thermochemotherapy 1995 Berlin, Springer. pp 103-121
28. Cohen JD, Robins HI. Thermal enhancement of tetraplatin and carboplatin in human leukaemic cells. Int J Hyperthermia 1990; 6:1013-7
29. Lindegaard JC, Radacic M, Khalil AA, Horsman MR, Overgard J. Cisplatin and hyperthermia treatment of a C3H mammary carcinoma in vivo. Acta Oncol 1992; 31:347-51
30. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck Cancer; results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. Int J Hyperthermia 1990; 6:479-86
31. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:163-9
32. Herman TS, Jochelson MS, Teicher BA, et al. A phase I-II trial of cisplatin, hyperthermia and radiations in patients with locally advanced malignantes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:1273-9
33. Amichetti M, Graiff C. Fellin G, et al. Cisplatin, hyperthermia, and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I-II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26:801-7
34. Krishnamurthi S, Shanta V, Vasanthan A, Balakrishnan IS, Jayaraman R. Radiation, pepleomycin and hyperthermia in the therapy of locally advanced squamous cell carcinomas of the buccal mucosa. Clin Oncol 1990; 68:10-13

Conventional Radiation Therapy in HIV-infected Women With Cervical Cancer.

Sakpisid WONGPIYABOVORN, M.D.[1]

Abstract

Purpose : To evaluate the outcome of conventional radiation therapy in cervical cancer patients with HIV seropositive in the term of primary tumor response, clinical course of disease , survival time and causes of death.

Materials and methods : Thirteen HIV-infected women with carcionoma of cervix who received complete course of conventional radiation therapy were enrolled in this retrospective study. They are composed of clinically staged IB to IVB patients and underwent external irradiation using Co-60 teletherapy or Linac 6 MV. machine 40 - 50 Gy to whole pelvis followed by Cs-137 brachytherapy to 25 - 35 Gy to point A. All patients were follow-up closely until dead.

Result : Six of 13 patients died with clinical manifestation of AIDS related opportunistic infection. The rest, 7 patients , are still alive at follow up 9 - 45 months. Mean survival time was about 3.67 months for the dead group compare to over 20 months in survival group. All patients who followed up until dead have no evidence of local recurrence or distant metastasis.

Conclusion : Minimal informations about relationship between each HIV serotypes in Thai people and natural course of cervical cancer including prevalence of HPV infection in this patient group is currently available. Future research in this important field is hoped to clearly understand to proper management and what we should do for HIV-infected cervical cancer. Nowadays , conventional therapy is still an effective treatment for good local control with acceptable side effect.

1 National Cancer Institute, Bangkok, Thailand.

Introduction

HIV infection is one of the most important health problems in Thai people which current estimation are about one million individuals or about 1.5 - 2 % of Thai population by the year 1997. This dramatically increasing the incidence of new cases of HIV-infected persons is due to heterosexual transmission via female commercial sex workers without proper protection , especially in Thailand and Southeast Asia.[1] The relationship between HIV infection and many types of cancer has been recognized since AIDS was first defined. Those AIDS-defining malignancies are Kaposi's sarcoma, Lymphoma, including many reports of rare cancer eg. Leiomyosarcoma, Testicular tumor.[2]

In the fact that both cervical carcinoma and immunosuppressed patient from HIV infection are sexual behavior risk factors.[3] After the first report from Health Science Center at Brooklyn , New York by Mitchell Maiman et.al, had been published in 1988 in the view of the possible association between HIV infection and cervical neoplasia.,[4] a lot of studies revealed a high prevalence of CIN , high recurrent rate after standard treatment and rapid progression.[5-8] Also, many observations about HIV infection and invasive cervical cancer have suggested more advanced disease, high recurrence and death rate.[9-11]

In January 1993, the Center for Disease Control in conjunction with the Council of State and Territorial Epidemiology added cervical carcinoma as an AIDS-defining illness.[12] However, the HIV positive alone could not explain the aggressiveness of this cancer. Update data have showed that HIV infected women are also increased risk of HPV infection owing to T-cell immunodeficiency.[13] Recent reports indicate that both intercellular and intracellular interactions between HIV and HPV are possible involved in the molecular mechanism of cervical neoplasia pathogenesis.[14] Another potential pathogenesis is in vitro studies demonstrated that HIV-infected lymphocyte can transmit infectious virus to cervical epithelial cells by cell - cell contact and can release HIV-encoded regulatory protein to epithelial cell which may enhance the transforming process. These transforming protein require specific interaction with cellular regulatory protein such as the retinoblastoma (Rb) and p53 gene products.[15] In addition, in general gynecologic clinic have usually found that cervical dysplasia itself have potential for spontaneous regression and spontaneous progression. That means both viral and host cellular factors appear to be involved in cervical carcinoma pathogenesis.

Nowadays in Thai people, it is not uncommon to detect the HIV-infected patients who developed various types of cancer. But the result of conventional treatment is doubtful and the proper management for these patients is incompletely understood

Material and Methods

To determine the relationship between cervical cancer in HIV-infected women and the outcome of conventional radiation therapy, the patients who died during treatment period and who received incomplete radiation dose were not included in this study.

The rest of this retrospective study were 13 HIV-infected women with histologically confirmed invasive cervical carcinoma. All patients received full course of radiation therapy at National Cancer Institute between November 1993 and December 1997. Their age ranged from 29-58 years. (median 42 years) . Of these, 11 had squamous cell carcinoma, 2

had adenocarcinoma. All of them were staged clinically before treatment, according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics classification, 2 (15.38%) patients were classified as having stage IB , 6 (46.15%) stageIIB,4 (30.77%) stage IIIB and 1 (7.69%) stage IVB.

Radiation therapy treatment consisted of 40 -50 Gy whole pelvis irradiation with antero-posterior port or 4 field technique in 20 -25 fractions , 2 Gy per fraction 5 times a week, using cobalt-60 machine or linear accelerator. Additional external irradiation with the same megavoltage equipment to lateral pelvis in locally advanced tumor (Some of stage IIB , IVB and all of IIIB) was given. Brachytherapy had to be started within 2 weeks after complete external irradiation , using Cs-137 devices, with tumor dose at point A to 25 - 35 Gy in one or two sessions.

The patients were followed up to death, the mean duration of follow up was 11.2 months (range 2 - 45 months). Tumor response was considered as NED (No evidence of disease) in the case of clinical disappearance of primary lesion at cervix, pap smear examination was negative, no demonstrated metastatic lesion on physical examination and chest radiography, negative results of necessary specific investigation for the patients with clinically indicated. In dead cases, information from the doctors who had participated these patients including clinical signs and symptoms were collected to identified the causes of death.

Results of Conventional RT. in Cenvical Cancer with HIV - infection Patients

Patient	Age	Stage	Histopathology	Tumor characteristic	Status post-teatment	Follow up (mo)
1	39	2B	SCC	Exophytic	Dead (Diarrhea)	12
2	57	1B	SCC	Exophytic	Dead (Pneumonia)	2
3	51	4B	Adeno CA	Exophytic	Dead (Pneumonia)	2
4	34	3B	Adeno CA	Exophytic	Alive (NED)	12
5	48	3B	SCC	Ulcerative	Alive (NED)	45
6	36	3B	SCC	Ulcerative	Alive (NED)	9
7	29	1B	SCC	Post-conization	Dead (Meningitis and Pneumonia)	2
8	52	3B	SCC	Exophytic	Dead (Generalized lymphadenopathy)	2
9	30	2B	SCC	Exophytic	Alive (NED)	15
10	35	2B	SCC	Exophytic	Alive (NED)	16
11	35	2B	SCC	Exophytic	Alive (NED)	17
12	58	2B	SCC	Exophytic	Alive (NED)	10
13	47	2B	SCC	Infiltrative	Dead (Pneumonia)	2

Note : SCC = Sguamous cell carcinoma
NED = No evidence of disease

Results

Nine of 13 patients were exophytic tumor characteristic, 2 ulcerative, 1 infiltrative, and another one is postconization surgery for CIS with later pathologic examination showed invasive squamous cell carcinoma.

Six of 9 patients who were followed up to one year died with AIDS-opportunistic infections, 3 are pneumonia, 1 chronic diarrhea, 1 meningitis with pneumonia and 1 generalized lymphadenopathy. No autopsy or post-mortem investigation was done. Mean survival time for this dead group was 3.67 months. (range 2 - 12 months). Seven patients (53.8%) were survived at follow up time 9 - 45 months (mean 20.67 months) with no evidence of local recurrence or distant metastasis.

According to staging ; all stage IB patients died within 2 months, 2 of 6 stage IIB were died at 2 and 12 months, 1 of 4 stage IIIB was died at 2 months and only one with stage IVB was died at 2 months follow up.

Discussion

In this study the most important controversy finding to previous studies in numerous cancer investigator groups from western countries is all patients in both dead group (6 out of 13 patients) and still survival group (7 out of 13 patients with mean survival time over 20 months) archive good local control by conventional radiation therapy. No one found local or distant recurrence during follow up period until death. Short survival time (about 4 months) and high death rate (46%) in our study related to opportunistic infections. There are three major explanations for this finding . First, our study consisted of very small sample size, only 13 patients who complete radiation treatment. Second , it is possible that the difference of HIV serotype found in Thailand may play an important role in development many opportunistic infections rather than cervical cancer and provide less aggressive malignant progression than that found in United State studies. Finally, the cause of death was more likely to be attributed to HIV-related infections than cervical cancer , differed from the manifestations reported in United State,[16] these differences may be related to the early diagnosis of HIV infection and prompt proper anti-HIV therapy available in developed countries.

Conclusion

Conventional radiation therapy is still effective treatment for cervical carcinoma with acceptable side effects. Further investigations about relationship between each HIV serotypes in Thailand and prevalence of HPV infections in HIV-infected patients and the proper antiviral chemotherapy are recommended. It is hoped that the ongoing research will effort the important information about cervical neoplasia in HIV-infected women in Thailand and that will make decision an proper management and reasonable medical care for this HIV patients group.

References

1. Berkely S. AIDS in the developing world: An epidemiologic overview Clin. Infect. Dis. 1993; 17 (Suppl 2) : S 329 - S 336.
2. Biggar RJ. and Rabkin CS. : Hematology Oncology Clinics of North America Vol. 10, No. 5 Oct. 1996 , p 997 - 1010
3. Mitchell Maiman : AIDS and Cervical Cancer, presented in Educational Symposia at ASCO meeting 1995 , LA , USA.
4. Maiman M., Fruchter RG., Boyee JG., et. al; Prevalence of human immunodeficiency virus in a colposcopic clinic. JAMA 1988 ; 260 : 2214-5.
5. Maiman M., Fruchter RG., Remy J., et. al; Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. Gynecol. Oncol. 1990 ; 38 : 377-382
6. Fruchter RG., Maiman M., Silman FH., et al; Characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994 ; 171 : 531-537.
7. Maiman M., Fruchter RG., Serur E., et al; Recurrent intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. Obstet. Gynecol. 1993 ; 82 : 170 - 174.
8. Fruchter RG., Maiman M., Sedlis A., et al; Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. Obstet. Gynecol. 1996 ; 87 : 338 - 344.
9. Maiman M., Fruchter RG., Guy L., et al; Human immunodificiency virus infection and invasive carcinnoma. Cancer 1993 ; 71 : 402 - 406.
10. Schwartz LB., Carcangiu ML., Bradham L , et al ; Rapid progressive squamous cell carcinoma of the cervix coexisting with human immunodeficiency virus infection : Clinical opinion. Gynecol. Oncol.1991; 41 : 255 - 258
11. Relliman MA., Dooley DP., Burke TW .: Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. Gynecol. Oncol. 1990 ; 36 : 435 - 438.
12. Centers for Disease Control : 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA 1993; 269 ; 729 - 730.
13. Strickler HD., Rattray C., Escoffery C., et al ; Human T-cell lymphotropic virus type 1 and severe neoplasia of the cervix in Jamaica. Int. J. Cancer 1995 ; 61 : 23 - 26.
14. Vernon S , Icenogle J , Johnson P., et al ; Human papillomavirus , human immunodeficiency virus and cervical cancer : Newly recognized association. Infectious Agents and Disease 1993; 1 : 319 - 324.
15. Scheffner M., Romanczuk H., Munger K., et al ; Functions of human papillomavirus protein. Current Topics in Microbiology and Immunology 1994; 186 : 83 - 99.
16. Maiman M., Fruchter R., Clark M., et al ; Cervical Cancer as an AIDS-defining Illness. Obstet. Gynecol. 1997 ; 89 ; 76 - 80.

ANALYSIS OF POINT A DOSE IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER TREATED WITH HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY.

Seni RARUEN[1]

Abstract

Purpose : To compare the prescribing dose at point A using total reference air Kerma in patients with cervical cancer who were treated with fractionated Iridium -192 High dose rate brachytherapy.

Materials and Methods : Thirty-two patients with cervical cancer , stage IIB -IIIB were treated with conventional external radiation and Iridium-192 High dose rate brachytherapy 5 Gy per fraction , 5 fractions weekly. Treatment planning of brachytherapy were done at the first and fourth fraction. Dose rate at point A from 2 plannings were compared, using total reference air Kerma.

Results : Mean of the percentage of difference between 2 plannings was 0.365312 with SD. 0.046202.

Conclusion : For roughly planning , with dose rate of 5 Gy per fraction at point A , TRAK[2] about 0.37 cGy at 1 meter can be used with satisfactory.

Introduction

Carcinoma of uterine cervix is the most common cancer in Thai Women.1 Most of the patients presented with stage IIB-IIIB disease. The conventional treatment is Radiation Therapy, combining external radiation and brachytherapy. Before 1985, Radium-226 tube with after loading Fletcher suits were used for brachytherapy. Because of the radiation hazard of Radium-226 to medical personnel , remote control after loading Cs-137 , medium dose rate (Selectron) was installed in 1985. The dose rate of Selectron is about 0.8 - 1.4 Gy per hr. and loading time for prescribing dose of 14 - 20 Gy at point A is about 9 - 14 hour. The patients must be admitted for one night for this treatment protocal, because of aiming to increase number of patients treated for brachytherapy and to decrease cost of in patient service. Iridium-192 High dose rate was installed in January 1997 in National Cancer Institute.

1 National Cancer Institute, Bangkok, Thailand

2 TRAK : total reference air Kerma

Materials and Methods

From January 1997 to June 1997 , thirty-two patients with carcinoma of uterine cervix, stage IIB , IIIB were treated with combined external radiation and brachytherapy. External radiation using either Co-60 Teletherapy or Linac 6 MV. , to whole pelvis , TD 36 - 40 Gy, daily dose 2 Gy , 5 fractions per week. The parametrias were boosted in additional 6 - 10 Gy with the same daily dose.

Iridium-192 High dose rate with remote control system were used for brachytherapy. Every patient was treated with 5 fractions of HDR , weekly during external radiation , TD 5 Gy per fraction at point A. Applicators of Fletcher standard suits or Henschke's suits were used. Each patient was treated by the same radiation oncologist to ensured the same technique of applications and loading .

Plato computer treatment planning system was used for planning on the first and later applications. Simulation films were checked before each planning. The total reference air Kerma for the prescribing dose at point A from 2 plannings were analyzed.

Results

Patient Number	TRAK planning I	TRAK Planning II	Percentage of difference
1	0.33	0.33	0
2	0.44	0.44	0
3	0.41	0.40	2.40
4	0.40	0.41	2.50
5	0.37	0.39	5.40
6	0.40	0.40	0
7	0.40	0.40	0
8	0.38	0.39	2.60
9	0.36	0.37	2.80
10	0.36	0.38	5.60
11	0.33	0.33	0
12	0.34	0.32	5.90
13	0.32	0.31	3.10
14	0.36	0.38	5.60
15	0.45	0.42	6.70
16	0.37	0.36	2.70
17	0.30	0.31	3.30
18	0.39	0.38	2.60
19	0.33	0.31	6.10
20	0.43	0.42	2.30
21	0.41	0.40	2.50
22	0.34	0.36	5.90
23	0.38	0.37	5.60
24	0.36	0.36	0
25	0.28	0.28	0
26	0.42	0.42	0
27	0.38	0.40	5.30
28	0.33	0.33	0
29	0.36	0.38	5.60
30	0.28	0.28	0
31	0.37	0.37	0
32	0.32	0.33	3.10

Mean	=	0.365625	0.366562	0.365312
Median	=	0.365000	0.375000	0.365000
S.D.	=	0.043325	0.042321	0.046202

From The table above , the mean of difference of total reference air Kerma (TRAK) from planning 1, and 2 is 0.365312 , the median is 0.365000 , the SD. is 0.046202 and shows with no significant difference.

Ten of thirty-two patients , whose percentage of difference from 2 plannings were more than 5, all of these had either difference size of uterine tandem or size of calpostats for each insertion. Twenty-two patients, whose had the same size of uterine and calpostats, had almost the same TRAK from 2 plannings (percentage of difference less than 3.30)

Discussion

For HDR brachytherapy, measurement of source strength is determined by air Kerma rate.[2,3,4,5] With Ir-192 HDR remote control, using stepping source. The dose calculation was planned by using Plato-Computer Treatment Planning System.

Major advantage of HDR are short treatment time and out patients service. Other advantage is less opportunity for the applicator to move during treatment. To achieve the same normal tissue and tumor tissue cell surving fractions the proper dose per fraction and number of fraction are necessary. From literatures, dose per fraction in the range of 6 to 9 Gy at point A are safe and effective to replace LDR in the range of 0.35 to 0.85 Gy per hr. [6,7,8,9] In our study we used dose rate of 5 Gy at point A in 5 fractions to replace LDR of 0.8 - 1.4 Gy per hr.

With prescribed dose rate of 5 Gy at point A for each treatment, the TRAK from the planning at first and fourth treatment were compared, and we found that in the same patients who were treated the same uterine tandem and colpostats (uterine size 6 cm., with small colpostats) had almost the same TRAK with error less than 5 percent. In otherhand, patients who were treated with difference uterine tandem and/or colpastats would had the difference TRAK, and planning for each treatment in these patients were recommended.

Conclusion

Fractionated HDR brachytherapy is safe and effective to replace LDR brachytherapy. For 5 Gy at point A with uterine size 6 cm. and small colpostats. The TRAK about 0.37 cGy at 1 meter is recommended for roughly planning, with value of error less than 5 percent.

References

1. Cancer Statistics Annual Report, National Cancer Institute, Department of Medical Service, Ministry of Public Health, 1990-1995
2. Ezzell GA : Quality assurance in HDR brachytherapy: Physical and technical aspects. Activity 1991; 5:59-62.
3. Saw CB, Suntharalingam N: Reference dose rates for single- and double-plane ^{192}Ir implants. Med Phys 1998; 15:391-396.
4. Williamson JF, Anderson LL, Grigsby PW, et al: American Endocurie-therapy Society recommendations for specification of brachytherapy source strength. Endocuriether Hypertherm Oncol 1993; 9:1-7.
5. Orton CG, Ezzell GA : Physics and do simetry of high dose-rate brachy-therapy. Principles and Practice of Radiat Oncol 1998; 469-483.
6. Fu K, Phillips TL: High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachy-therapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:791-796.
7. Orton CG: High dose rate versus low dose rate brachytherapy for gynecological cancer. Semin Radiat Oncol 1993; 3:232-239.
8. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A: Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:1425-1434.
9. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, et al: Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix : A Clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:335-341.

Standard plan for low dose rate Cs-137

Sivalee Suriyapee
Chotika Jumpangern
Nuanpun Toin
Department of Radiology
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University

Abstract

The standard treatment plan for low dose rate Cs-137 ideal insertion of carcinoma of cervix has been used for patients in some hospital due to the limitation of time and treatment planning system. To study that individualisation calculation is different or comparable to the standard plan, the treatment plans of 15 patients were selected to compare the calculated dose rate at point A with the standard dose rate. The patients were treated with the standard applicator of 5-6 cm uterine tube long and a pair of ovoids of half small, small or medium size. The insertions were done two times about 2 weeks separation. The loading followed to the Manchester system. The study for 30 insertions showed the average calculated dose rate at point A of 158.58±11.95 cGy/hr compare to the standard dose rate of 155.01 cGy/hr. The average dose rate at point B is 46.23±2.75 cGy/hr which is 29.15% of point A. The dose rate at point A varies from 146.02 cGy/hr to 199.45 cGy/hr which 22 of 30 insertions (73.3%) have the dose rate at point A within 5% of the standard dose rate. The standard dose rate can be used only if the cephalad surface of ovoids are in the same level with the flange of uterine tube. However, the anatomy and the extension of the disease including the skill of the insertor are the limitation factors.

การใช้แผนมาตรฐานรักษาผู้ป่วยใส่แร่ซีเซียม 137 ด้วยเครื่องอัตโนมัติชนิดอัตราปริมาณรังสีต่ำ

ศิวลี สุริยาปี, วศม. (นิวเคลียร์เทคโนโลยี่)
โชติกา จำปาเงิน, วทม. (ฟิสิกส์การแพทย์)
นวลพรรณ โตอินทร์, สศบ. (บริหารสาธารณสุข)

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความแตกต่างของอัตราปริมาณรังสีที่จุด A ที่คำนวณจากแผนมาตรฐานและการคำนวณจริงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการใส่แร่ซีเซียม 137 ด้วยเครื่องอัตโนมัติชนิดอัตราปริมาณรังสีต่ำ โดยการเลือกผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกขั้น 2B-3B ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 15 คน ผู้ป่วยได้รับการใส่แร่ Cs-137 จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ ด้วยเครื่องมือสอดใส่แบบมาตรฐาน ที่มี Uterine tube ยาว 5-6 ซม. และคู่ ovoid ขนาดครึ่งเล็ก ขนาดเล็ก หรือ ขนาดกลาง ตำแหน่งของต้นกำเนิดรังสีตามระบบแมนเชสเตอร์ ผลการคำนวณปริมาณรังสีในผู้ป่วยที่ใส่แร่ 30 ครั้ง ได้อัตราปริมาณรังสีเฉลี่ยที่จุด A เท่ากับ 158.58±11.95 cGy/hr เปรียบเทียบกับค่าจากแผนมาตรฐาน 155.01 cGy/hr ค่าอัตราปริมาณรังสีเฉลี่ยที่จุด B เท่ากับ 46.23 ±2.75 cGy/hr ซึ่งเท่ากับ 29.15% ของจุด A อัตราปริมาณรังสีที่จุด A มีค่าตั้งแต่ 146.02 ถึง 199.45 cGy/hr โดย 22 ใน 30 ครั้ง (73.3%) มีค่าอัตราปริมาณรังสีอยู่ภายใน (5% ของค่าอัตราปริมาณรังสีจากแผนมาตรฐาน จากการศึกษาพบว่าถ้าใส่เครื่องมือให้ผิวบนของ ovoid อยู่ในระดับเดียวกับ flange และ ovoid วางสมดุลกับ uterine tube สามารถใช้อัตราปริมาณรังสีจากแผนมาตรฐานคำนวณเวลาในการรักษาผู้ป่วยได้ ซึ่งขึ้นกับกายวิภาคและการกระจายโรคของโรคของผู้ป่วย รวมทั้งความชำนาญของแพทย์ผู้ใส่เครื่องมือ

บทนำ

เนื่องจากความจำกัดของเครื่องวางแผนการรักษาและการเสียเวลาวางแผนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ใส่แร่ จึงมีผู้นิยมใช้อัตราปริมาณรังสีที่จุด A ซึ่งคำนวณจากแผนมาตรฐานที่การใส่เครื่องมือสอดใส่ (applicator) ในผู้ป่วยเป็นไปตามที่กำหนดและคำจำกัดความของจุด A[1] สามารถใช้ได้อย่างถูกต้องมาคำนวณเวลาในการรักษาผู้ป่วยทุกคน แต่จุด A ถูกกำหนดโดยลักษณะการวางที่ได้มาตรฐาน (standard geometry) ของเครื่องสอดใส่ จุด A ไม่ได้เป็นจุดตามกายวิภาค (anatomy) ของผู้ป่วย เครื่องสอดใส่อาจจะไม่ได้วางตามมาตรฐาน ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะเป็นเช่นนั้น จึงได้มีผู้เสนอให้มีการคำนวณปริมาณรังสีจริงในผู้ป่วยแต่ละคน Wilkinson [2] รายงานว่าที่แมนเชสเตอร์เอง มีการปรับเวลาการรักษา ถ้าการใส่แร่ด้วยเครื่องควบคุมระยะไกลไม่เป็นไปตามมาตรฐาน

อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน เครื่องวางแผนการรักษาสำหรับใช้ในการใส่แร่ ได้มีการพัฒนาทำให้คำนวณปริมาณรังสีได้รวดเร็ว สามารถเห็นภาพ 3 มิติของการกระจายรังสีรอบต้นกำเนิดรังสีในเครื่องมือสอดใส่ อวัยวะสำคัญและจุดอ้างอิง ซึ่ง ICRU 38 [3] กำหนด สามารถคำนวณปริมาณรังสีได้อย่างถูกต้องในผู้ป่วยแต่ละคน ถ้าการกระจายรังสีไม่เป็นไปตามที่ต้องการ สามารถปรับเปลี่ยนตำแหน่งต้นกำเนิดรังสีได้เส้น isodose คลุมเป้า (target) ตามต้องการ และลดปริมาณรังสีที่ทวารหนักและกระเพาะปัสสาวะได้รับ ซึ่ง Herbolsheimer [4] รายงานว่าผลข้างเคียงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกลดลงเมื่อมีการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายเปรียบเทียบกับเมื่อใช้แผนการรักษาแบบมาตรฐาน

สาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คำนวณปริมาณรังสีในผู้ป่วยใส่แร่ซีเซียม-137 ชนิดอัตราปริมาณรังสีต่ำแบบควบคุมระยะไกลด้วยมือ สลับกับการใช้แผนมาตรฐานตามความเหมาะสมของตำแหน่งเครื่องมือสอดใส่และเวลา แต่ภายหลังจากมีการติดตั้งเครื่องวางแผนการรักษาในปี 2538 จึงได้ทำการคำนวณในผู้ป่วยใส่แร่ทุกราย

การศึกษาความแตกต่างระหว่างอัตราปริมาณรังสีที่คำนวณในผู้ป่วยจริงเปรียบเทียบกับอัตราปริมาณรังสีมาตรฐาน จะช่วยในการวิเคราะห์ผลการรักษาผู้ป่วยอีกทางหนึ่ง

เครื่องมือและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาฟิล์มของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ทำการรักษาด้วยเครื่องใส่แร่ซีเซียม-137 ชนิดอัตราปริมาณรังสีต่ำ* ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี 2538 จำนวน 15 ราย จากจำนวนผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยซีเซียม-137 ทั้งหมด 75 ราย ผู้ป่วยทุกรายจะต้องใส่เครื่องสอดใส่ชนิดมาตรฐาน (Standard applicator set) 2 ครั้ง โดย uterine tube ยาว 5-6 ซม. และคู่ ovoid ขนาดครึ่งเล็ก ขนาดเล็ก หรือขนาดกลาง ตำแหน่งของเม็ดซีเซียมเป็นไปตามที่แมนเชสเตอร์ [3] ใช้ เพื่อให้ได้การกระจายรังสีเหมือนระบบเรเดียม

การถ่ายภาพใช้เครื่อง C-arm x-rays** ถ่ายภาพด้านหน้า-หลัง (anterior-posterior) และถ่ายทางด้านข้าง (lateral) ในลักษณะกึ่งตั้งฉาก (semi orthogonal) ขณะถ่ายภาพมีกล่องช่วยในการสร้างภาพ (reconstruction box) วางครอบผู้ป่วย (รูปที่ 1) บนกล่องมีเส้นในแนวนอนและแนวขวาง ช่วยในการคำนวณค่ากำลังขยาย และบอกทิศทางของเครื่องสอดใส่บนฟิล์ม

เครื่องวางแผนการรักษา *** นี้ออกแบบมาสำหรับเครื่องใส่แร่ทั้งแบบอัตราปริมาณรังสีสูง

---

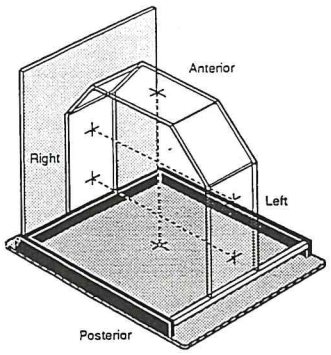
* Selectron low dose rate (Nucletron)

** Siremobile 200-2 (Siemens)

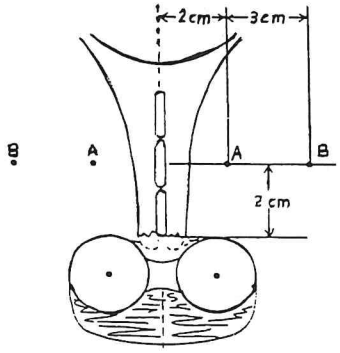
*** Plato treatment planning system (Nucletron)

และต่ำ สามารถคำนวณปริมาณรังสี โดยการจัดตำแหน่งและเวลาของต้นกำเนิดรังสีในแต่ละตำแหน่งให้ได้การกระจายรังสีตามต้องการ การคำนวณใช้ระยะทางผกผันกำลังสอง โดยคำนึงถึงการดูดกลืนและการกระเจิงของรังสีในเนื้อเยื่อ

การสร้างภาพเครื่องสอดใส่ใช้ digitizer หรือเครื่องสแกนเนอร์ ให้ตำแหน่งของ flange เป็นจุดกำเนิดของแกน x, y และ z ซึ่งในการใส่ที่ได้มาตรฐานจะอยู่ระดับเดียวกับ external cervical os ให้ระนาบที่สนใจผ่านจุดกำเนิดไปตามแนว uterine tube 2 cm การกำหนดจุด A[1] ใช้ตามที่แมนเชสเตอร์ปรับปรุงใหม่ (รูปที่ 2) คือ อยู่เหนือ external cervical os (หรือ flange) ขึ้นไป 2 ซม. และอยู่ห่างจาก cervical canal ไป 2 ซม. ส่วนจุด B อยู่ห่างจากจุด A 3 ซม. กำหนดจุด A และ B ทั้งทางด้านขวาและซ้ายของเครื่องมือสอดใส่ ตำแหน่งของต้นกำเนิดรังสีใน uterine tube ตามระบบแมนเชสเตอร์[2] อยู่ที่ 1, 3, 5, 9, 13, 17 และ 21 สำหรับ uterine tube ยาว 6 ซม. และตัดตำแหน่ง 21 ถ้ายาว 5 cm และตำแหน่งต้นกำเนิดรังสีใน ovoids อยู่ที่ 3, 4, 5, 6 แต่อาจปรับเป็นตำแหน่งอื่นเช่น 4, 5, 6, 7 ได้ (รูปที่ 3) ขึ้นกับระยะที่ ovoid ห่างจากกระเพาะปัสสาวะหรือทวารหนัก ตำแหน่งที่เลื่อนไปไม่ทำให้อัตราปริมาณที่จุด A เปลี่ยนแปลง แต่จะทำให้อัตราปริมาณรังสีที่กระเพาะปัสสาวะหรือทวารหนักมากหรือน้อยลง



รูปที่ 1 แสดง Reconstruction box



รูปที่ 2 แสดงการกำหนดจุด A และ B

ในการคิดอัตราปริมาณรังสีจากแผนมาตรฐาน จัดเครื่องมือสอดใส่เพื่อให้จุด A เป็นไปตามที่แมนเชสเตอร์กำหนด กล่าวคือตำแหน่งของ flange ที่ปลาย uterine tube ซึ่งอยู่ตรง external os จะอยู่ในระดับเดียวกับผิวบนของ ovoids ความยาวของ uterine tube 6 cm และเส้นผ่าศูนย์กลางของ ovoids เป็นชนิดกลาง 2.5 cm ตำแหน่งต้นกำเนิดรังสีเป็นไปดังกล่าวข้างต้น ถ้า ovoid ที่ใช้มีขนาดเล็ก แก้เวลาในการรักษาให้ลดลงด้วยแฟคเตอร์ 0.875[2] ซึ่งเป็นค่า Manchester adjusted time factor ใช้แก้ปัญหาที่อัตราปริมาณรังสีที่จุด A ลดลงเมื่อใช้ ovoids ขนาดเล็ก เนื่องจากระบบแมนเชสเตอร์ต้องการให้การกระจายรังสีของซีเซียม-137 เหมือนกับระบบเรเดียม ovoids ขนาดเล็ก ใช้เรเดียม 17.5 มิลลิกรัม แทน 20 มิลลิกรัม ใน ovoid ขนาดกลาง ในเครื่องใส่แร่ซีเซียม ลดความแรงของต้นกำเนิดรังสีไม่ได้ จึงใช้แฟคเตอร์ 17.5/20 = 0.875 แก้เวลาให้น้อยลงแทน ซึ่งเมื่อ แก้แล้วอัตราปริมาณรังสีที่จุด A จะคงที่ไม่ว่าใช้ ovoids ขนาดกลางหรือขนาดเล็ก การคำนวณอัตรารังสีที่จุด A ใช้มือ (เพราะในอดีตคำนวณโดยไม่มีเครื่องวางแผนการรักษาด้วยวิธีนี้) ขณะแร่ซีเซียมมีความแรง 32.05 Ci ได้ค่าอัตราปริมาณรังสีเท่ากับ 155.01 cGy/hr

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงค่าคำนวณของอัตราปริมาณรังสีที่จุด A และ B ซึ่งเฉลี่ยสำหรับด้านขวาและซ้ายแล้ว ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 15 ราย มีการใส่รายละ 2 ครั้ง รวมเป็น 30 ครั้ง ค่าอัตราปริมาณรังสีที่จุด A มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 155.58±11.59 cGy/hr โดยมีค่าต่ำสุด 146.02 cGy/hr และค่าสูงสุด 199.45 cGy/hr เปรียบเทียบกับค่าอัตราปริมาณรังสีจากแผนมาตรฐานซึ่งเท่ากับ 155.01 cGy/hr จะพบว่าค่าความแตกต่างสูงสุด 28.67% และต่ำสุด 0.64%

ค่าอัตราปริมาณรังสีเฉลี่ยที่จุด B = 46.23 ±2.75 cGy/hr โดยมีค่าต่ำสุด 41.51 cGy/hr และค่าสูงสุด 52.56 cGy/hr ค่าอัตราปริมาณรังสีที่ B จะเท่ากับ 29.15% ของค่าอัตราปริมาณรังสีที่ A โดยมีเปอร์เซนต์ต่ำสุด 24.86 และสูงสุด 31.5

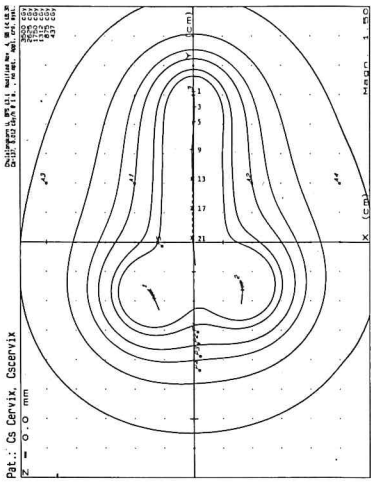
ความแตกต่างระหว่างการใส่ครั้งแรกและครั้งที่สองเฉลี่ยใน 15 ราย เท่ากับ 6.21% โดยมีค่าแตกต่างต่ำสุด 0.52% และสูงสุด 24.78%

รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างการกระจายรังสีใน coronal plane และ sagittal plane เมื่อ uterine tube และ ovoids จัดวางอย่างเหมาะสมได้อัตราปริมาณรังสีใกล้เคียงกับค่าจากแผนมาตรฐาน รูปที่ 4 แสดงตัวอย่างการใส่ที่ uterine tube ตกลงอยู่ระหว่าง ovoids ได้อัตราปริมาณรังสีสูง และ รูปที่ 5 แสดงตัวอย่างการใส่แร่ที่ uterine tube อยู่ห่างจาก ovoids และตำแหน่งของคู่ ovoids ไม่สมดุลย์ พร้อมกับแสดง isodose surface ใน 3 มิติ

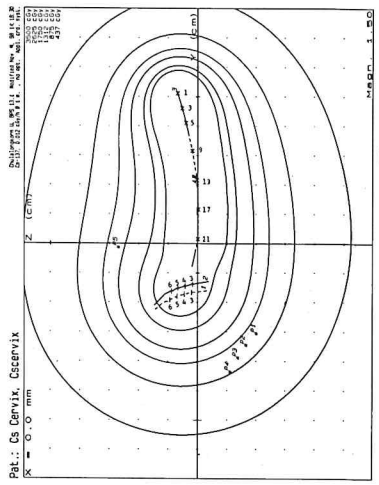
รูปที่ 3 แสดงการกระจายรังสีใน ก. coronal plane (x, y plane) และ ข. Sagittal plane (yz plane) ซึ่งการจัดเรียงต้นกำเนิดรังสีใน uterine tube อยู่ที่ตำแหน่ง 1, 3, 5, 9, 13, 17, 21 และใน ovoids อยู่ที่ตำแหน่ง 3, 4, 5, 6 ต้นกำเนิดรังสีตำแหน่งที่ 21 ใน uterine tube จะอยู่ห่างจากแนวของต้นกำเนิดใน ovoids ประมาณ 1.5 cm ได้ isodose ที่กำหนด คือ 1750 cGy ผ่านจุด A (A1 และ A2) ส่วนจุด P1-P4 แสดงจุดในทวารหนัก และ P5 เป็นจุดในกระเพาะปัสสาวะ

ก. แสดงใน coronal plane

ข. แสดงใน sagittal plane



รูปที่ 3 ก

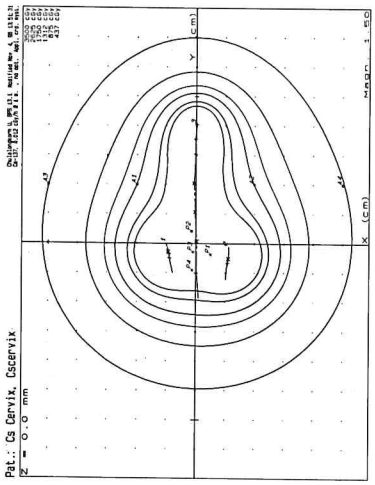


รูปที่ 3 ข

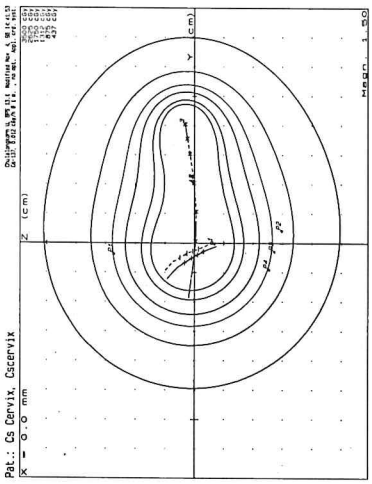
รูปที่ 4 แสดงการกระจายรังสี ซึ่งต้นกำเนิดรังสีเม็ดสุดท้ายใน uterine tube อยู่ในระดับใกล้เคียงกับแนวของต้นกำเนิดรังสีใน ovoids

ก. แสดงใน coronal plane

ข. แสดงใน sagittal plane



รูปที่ 4 ก

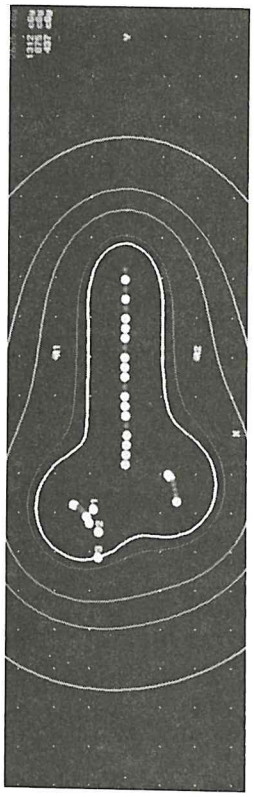


รูปที่ 4 ข

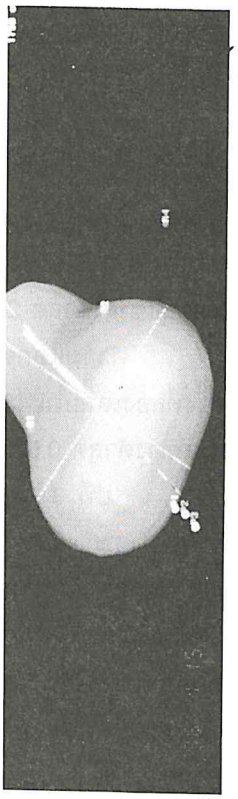
รูปที่ 5

ก. แสดงการกระจายรังสีใน coronal plane ซึ่งต้นกำเนิดรังสีเม็ดสุดท้ายใน uterine tube อยู่ห่างจากแนวของต้นกำเนิดรังสีใน ovoids มากกว่า 1.5 cm และตำแหน่งของคู่ ovoids ไม่อยู่ในแนวระดับเดียวกัน

ข. แสดง isodose surface ใน 3 มิติ



รูป 5 ก



รูป 5 ข

ตารางที่ 1 แสดงค่าอัตราปริมาณรังสีเฉลี่ย (ขวาและซ้าย) ที่จุด A และ B พร้อมทั้งการเปรียบเทียบอัตราปริมาณรังสีที่ A กับค่ามาตรฐาน (155.01 cGy/hr) และ % ของอัตราปริมาณรังสีที่ B เปรียบเทียบกับ A รวมทั้ง % ความแตกต่างของอัตราปริมาณรังสีที่จุด A ในการใส่ 2 ครั้ง

ลำดับผู้ป่วย	ความยาวของ uterine tube	ชนิดของ ovoids	อัตราปริมาณรังสีที่ A cGy/hr	%ความแตกต่างอัตราปริมาณรังสีที่ A เทียบกับค่าจากแผนมาตรฐาน	อัตราปริมาณรังสีที่ B cGy/hr	%B เทียบกับ A	%ความแตกต่างอัตราปริมาณรังสีที่ A ในการใส่ครั้งที่ 2 เปรียบเทียบกับครั้งแรก
1	6 cm	small	199.45	+28.67	52.56	26.35	-14.8
	6 cm	small	169.85	+9.57	49.10	28.91	
2	5 cm	small	153.45	-1.00	43.39	22.28	+24.78
	5 cm	half small	191.47	+23.52	47.61	24.86	
3	5 cm	small	151.17	-2.48	42.51	28.12	+10.80
	6 cm	half small	167.50	+8.06	46.64	27.84	
4	6 cm	medium	152.07	-1.90	46.04	30.27	+5.70
	6 cm	small	160.75	+3.70	43.73	27.20	
5	6 cm	small	151.44	-2.30	44.75	29.55	-1.69
	6 cm	small	148.88	-3.95	44.17	29.67	
6	5 cm	half small	147.68	-4.70	41.54	8.12	+1.98
	6 cm	half small	150.60	-2.84	41.51	27.57	
7	5 cm	small	146.02	-5.80	41.87	28.67	+2.30
	5 cm	small	149.38	-3.63	42.53	28.47	
8	6 cm	medium	175.70	+13.35	52.21	29.72	-10.10
	6 cm	medium	157.95	+1.90	47.44	30.03	
9	6 cm	medium	164.16	+5.90	48.73	29.68	-3.96
	6 cm	medium	157.66	+1.70	47.65	30.22	
10	6 cm	medium	159.09	+2.63	50.12	31.50	-8.07
	6 cm	medium	146.25	-5.65	46.13	31.50	
11	6 cm	medium	157.94	+1.89	47.19	29.88	+0.633
	6 cm	medium	158.94	+2.53	46.45	29.22	
12	6 cm	medium	158.08	+1.98	46.55	29.40	-3.04
	6 cm	medium	153.27	-1.10	46.18	30.10	
13	6 cm	medium	157.67	+1.72	47.74	30.27	-1.17
	6 cm	medium	155.83	+0.53	46.83	30.05	
14	6 cm	medium	154.73	-0.18	46.68	30.17	-0.52
	6 cm	medium	153.92	-0.70	46.43	30.17	
15	5 cm	medium	150.52	-2.90	46.14	30.65	+3.64
	5 cm	medium	156.00	+0.64	46.48	29.79	

สรุปและอภิปราย

ในผู้ป่วย 15 ราย ที่มีการใส่แร่ 30 ครั้งนี้ พบว่า 22 ใน 30 ครั้ง (73.3%) มีค่าอัตราปริมาณรังสีที่จุด A อยู่ภายใน 5% ของค่าอัตราปริมาณรังสีจากแผนมาตรฐาน (155.01 cGy/hr) ส่วนที่เหลืออีก 8 ครั้ง อัตราปริมาณรังสีมีค่าต่ำสุดถึง 146.22 cGy/hr และสูงสุดถึง 199.45 cGy/hr จากการตรวจดูฟิล์มของผู้ป่วย พบว่าถ้าซีเซียมเม็ดสุดท้าย (เม็ดที่ 17 หรือ 21) ของ uterine tube วัดตามแนวของ tube ห่างจากแนวเม็ดซีเซียมของ ovoids ประมาณ 1.5 ซม. โดยที่เครื่องมือสอดใส่จัดได้อย่างสมดุล อัตราปริมาณรังสีที่จุด A ซึ่งคำนวณได้จะใกล้เคียงกับอัตราปริมาณรังสีจากแผนมาตรฐาน การกระจายรังสีเป็นไปตามต้องการ ดังรูปที่ 3 แต่ถ้าซีเซียมเม็ดสุดท้ายของ uterine tube เลื่อนต่ำมาอยู่ระหว่าง ovoids จะทำให้เกิดปริมาณรังสีสูงบริเวณนั้น เส้น isodose ที่ต้องการก็จะมีขอบเขตไม่กว้าง ดังรูปที่ 4 และถ้าซีเซียมเม็ดสุดท้ายของ uterine tube ห่างจากแนวของซีเซียมใน ovoid มากกว่า 1.5 cm ขึ้นไป อัตราปริมาณรังสีที่จุด A จะต่ำลงและเส้น isodose จะมีบริเวณแคบลงและยาวขึ้น ดังรูปที่ 4 ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ uterine tube 5 cm พบว่าส่วนใหญ่อัตราปริมาณรังสีที่จุด A มีค่าน้อยกว่าแผนมาตรฐาน

ส่วนอัตราปริมาณรังสีที่จุด B มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 46.23 cGy/hr จะสังเกตเห็นว่าค่าอัตราปริมาณรังสีมีค่าน้อยลงในผู้ป่วยรายที่ใส่ uterine tube 5 cm หรือ ovoids มีขนาดครึ่งเล็ก หรือขนาดเล็ก

จากการศึกษาความคงที่ของเครื่องมือในการใส่แร่ 2 ครั้ง ของผู้ป่วยคนเดียวกันพบว่าผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 มีความแตกต่างในการใส่ 2 ครั้ง 14.8 และ 24.78% ตามลำดับ สาเหตุมาจากตำแหน่งของ uterine tube และ ovoids ในการใส่ 2 ครั้ง ไม่เหมือนกัน ในครั้งที่อัตราปริมาณรังสีที่จุด A สูงทั้งสองราย เนื่องมาจาก uterine tube เลื่อนลงมาอยู่ระหว่าง ovoids

โดยสรุปถ้าใช้เครื่องมือที่สามารถทำให้ตำแหน่งของ uterine tube และ ovoids คงที่ โดย flange บน uterine tube ซึ่งเป็นตำแหน่งของ external os อยู่ในระดับใกล้เคียงกับปลายบนของ ovoids อัตราปริมาณรังสีที่จุด A จากแผนมาตรฐานสามารถใช้ได้ โดยมีความแตกต่างจากอัตราปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับภายใน ±5% และการใช้ ovoids ขนาดกลาง หรือ uterine tube ยาว 6 cm. จะทำให้อัตราปริมาณรังสีที่จุด A และ B เข้าใกล้ค่าปริมาณรังสีของแผนมาตรฐานยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri - a revised "Manchester method". Br J Radiol 1953 ; 26 : 252.
2. Wilkinson JM, Moore CJ, Notley HM, Hunter RD. The use of Selectron afterloading equipment to simulate and extend the Manchester System for intracavitary therapy of the cervix uteri. Br J Radial 1983 ; 409-414.
3. ICRU Report No. 38, Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, Chassagne D, Dutreix A et al (eds). International Commision on Radiation Units and Measurements : Bethesda 1985.
4. Herbolsheimer M. Is individual treatment planning in gynaecological brachytherapy necessary? In : Mould RF, Muller RP, eds. Brachytherapy in Germany. Wageningen : Nucletron 1993 ; 145-155.

CLINICAL STUDY PROTOCOL

PHASE II TRIAL OF CARBOPLATIN, UFT AND CONCURRENT RADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

PRINCIPAL INVESTIGATOR : PRAMOOK PHROMRATANAPONGSE M.D,
DIVISION OF RADIATION ONCOLOGY, DEPARTMENT OF RADIOLOGY
PRAMONGKUTKLAO HOSPITAL

CO-INVESTIGATORS :

VICHARN	LORVIDHAYA,	CHAINGMAI UNIVERSITY
PAIRAT	TEPMONGKOL,	SIRIRAJ HOSPITAL
SUPATRA	SANGRUCHI	SIRIRAJ HOSPITAL
PITTAYAPOOM	PATTARANUTAPORN,	SIRIRAJ HOSPITAL
PRASERT	LERTSANGUANSINCHAI,	CHULALONGKORN HP.
CHONLAKIET	KHORPRASERT,	CHULALONGKORN HP.
EKACHAI	VISETSIRI,	AIR FORCE HOSPITAL
KASEM	CHONGSIRIWAT,	AIR FORCE HOSPITAL
YONGYUT	KONGTHANARAT,	RAJVITHI HOSPITAL
APICHART	PANICHEVALUK,	RAJVITHI HOSPITAL
LADAWON	NARKWONG,	VACHIRA HOSPITAL
SAKPISID	WONGPIYABOVORN,	NATIONAL CANCER INSTI.
SRICHAI	KRUSANTH,	SIRNAKARIN HOSPITAL

1.0 Title

"Phase II Trial of Carboplatin, UFT, and Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer"

2.0 Objectives

2.1 To assess the therapeutic efficacy of Carboplatin and UFT given concurrently with radiation in locally advanced head and neck cancer. The primary endpoints of therapeutic efficacy are response rate, time to disease progression and survival time.

2.2 To assess the qualitative and quantitative toxicity of these treatment.

3.0 Background

Head and neck cancer represents a heterogenous group of disease. Generally, it includes squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. It is estimated that, worldwide more than 500,000 new cases are diagnosed annually.[1] Surgery and radiation therapy and in combination are the standard treatment option for squamous cell carcinoma of the head and neck. Early stage disease (T_{1-2}, N_0, M_0), can be treated with curative intent by surgery or radiotherapy. This goal would be achieved in more than 80% of patients with stage I disease and more than 60% of patients with stage II disease.[1] Approximately, more than two-thirds of head and neck cancer patients would initially present with stage III or IV disease. Standard therapy for these patients usually includes surgery, radiation therapy, or both. Despite aggressive local therapy, 50 - 60% of these patients would ultimately develop local recurrence and 30% would develop distant metastasis. The overall survival rate is 40% for patients whose tumors are completely resected and only 20% for those with unresectable tumors treated with radiotherapy alone.[2] According to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tumor registry, patients with advanced bulky disease (T_3, T_4, N_2 or N_3) have local control ranging from 30% - 40% following radiation therapy alone and median survival of $\leq$ 1 year.[3] More importantly, patients with stage IV disease usually have a median survival of less than 10 months, and fewer than 25% of these patients remain alive at 3 years.[4] With these unsatisfactory results obtained in treating locally advanced head and neck cancer, chemotherapy has been introduced and studied extensively with the goals of improved local control, reduction of distant metastasis and improved overall survival.

The role of chemotherapy has expanded from its accepted indication as palliative therapy for recurrent and metastatic disease to an integrated part of primary curative therapy. Chemotherapeutic agents that are active in squamous cell carcinoma of head and neck include cisplatin, carboplatin, fluorouracil (5-FU), methotrexate, bleomycin, cyclophosphamide, hydroxyurea, mitomycin, doxorubicin, and paclitaxel.[5] The response rates vary from 10 - 40%. Cisplatin-containing regimen, mainly cisplatin and 5-FU, given as induction therapy before radiation usually gives high response rates but this treatment has not yet translated into prolonged survival. With the exception of treating laryngeal cancer aiming for organ preservation, induction chemotherapy has no role yet as a standard therapy for head and neck cancer.[6] Concomitant chemoradiotherapy has been pursued extensively and demonstrated a significantly better locoregional control and a trend toward better survival. The mechanisms which chemotherapy potentiates the cytotoxic effects of radiation include inhibition of sublethal damage repair, hypoxic cell sensitization and cell-cell

synchronization. The interaction between chemotherapy and radiotherapy are defined as 1) spatial cooperation or independent action of each modality, 2) toxicity independence which allows full dose delivery of each modality without additive toxicity, 3) chemoprotection or protection of normal tissues allowing higher doses of radiotherapy to be delivered, and 4) chemosensitization or enhancement.[6] Combination chemotherapy with concomitant radiation therapy has been compared with induction chemotherapy (using the same dose) followed by radiation therapy. All 3 trials conducted in this fashion indicated a superior disease-free or overall survival for the concomitant treatment group. In the SECOG I study (South East Co-operative Oncology Group) in advanced head and neck cancer, concomitant administration of vincristine, bleomycin, methotrexate, 5-FU and radiation demonstrated a significant improvement in disease-free survival as compared to the sequential administration of chemoradiotherapy of the same regimen.[7] Adelstein used cisplatin and 5-FU simultaneously with radiation in locally advanced head and neck cancer and found significant improvement in disease-free survival at 41 months (60% vs 39%) when compared with sequential chemoradiotherapy.[8] Meslano used vinblastine, bleomycin, methotrexate concomitantly with radiation versus sequential chemoradiotherapy in advanced inoperable head and neck cancer and reported a superior 4 year overall survival (22% vs 10%) favoring the concomitant arm.[9]

Carboplatin is platinum analogue that was introduced in 1981 because of its lesser toxicity, equivalent biochemical selectivity and antitumor spectrum relative to cisplatin.[10] Specifically, the antitumor activity of carboplatin is comparable to that of cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck cancer.[11, 12] In vivo and in vitro studies also demonstrated a synergistic effect of carboplatin and radiation.[13, 14, 15] Zamboglou conducted phase I study in inoperable squamous cell carcinoma of head and neck and defined the maximum tolerable dose of carboplatin as 70 mg/m^2 (d 1 - 5) when given simultaneously with radiation.[16] Subsequently in phase II study in advanced head and neck cancer, carboplatin 60 or 70 mg/m^2 (d 1 - 5 and d 29 - 33) was given concurrently with radiation. For patients who received 70 mg/m^2 of carboplatin, grade 3 and 4 leukopenia occurred in 19% and grade 3 and 4 thrombocytopenia in 12.5%. With dose reduction to 60 mg/m^2, grade 3 and 4 leukopenia developed in only 4.5% and grade 3 thrombocytopenia in 6.8%. In this study, 69% CR and 30% PR were achieved and actuarial 1- and 2- year survival rates were 77% and 53% respectively. Weekly carboplatin given concurrently with radiation was also tested in locally advanced head and neck cancer. Eisenberger used carboplatin 60, 75 or 100 mg/m^2/week for 6 weeks or monthly (400 mg/m^2) together with conventional radiotherapy (5 daily fractions of 1.8 - 2.0 Gy/wk x 6 - 7 weeks plus additional tumor boost as indicated).[17] This study indicated that the dose of 100 mg/m^2/wk of carboplatin was reasonably well tolerated and all treatment could be given without significant delays or dosage reduction. Myelotoxicity was mild and easily managed, and the degree of mucositis was similar to that seen with radiotherapy alone. However, with monthly schedule, severe myelosuppression requiring blood component support was observed in 3 out of 4 patients which prompted the investigator to close this arm of study prematurely. Of 30 patients entered this weekly and monthly schedule, 52% CR was obtained. The median time to progression and median

survival for all patients were approximately 8 and 12 months, respectively.

Volling used carboplatin an escalating dose level: 20, 30, 40, 50, 60 mg/m^2 on day 1 to 4 in weeks 1, 2, and 5 and on another 2 days in weeks 6 concurrently with radiation (58.8 - 67.2 Gy) in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck.[18] Dose-limiting toxicity was myelosuppression, with grade 3 and 4 leukopenia occurring in 83% of patients treated with carboplatin 60 mg/m^2 and 67.2 Gy radiation. In patients treated with carboplatin 50 mg/m^2 and 67.2 Gy radiation, no grade 4 myelosuppression developed and toxicity was generally well tolerated. Mucositis was the most important nonhematologic toxicity and occurred in all patients regardless of the carboplatin dose level. With good preparation for prophylactic PEG, the treatment schedule was not interrupted by this side effect. No evidence of nephrotoxicity, ototoxicity, or neuropathy was observed in this study.

UFT is a combined drug of tegafur and uracil in a 1:4 molar ratio. The antineoplastic effect of UFT is due to 5-FU which is gradually converted from tegafur. Uracil inhibits the degradation of 5-FU, permitting the maintenance of 5-FU, particularly in tumor tissue. Thus, uracil enhances the antitumor activity of tegafur. Inuyama reported a phase II study of UFT in head and neck cancer from 10 institutions in Japan.19 UFT was administered at a dose of 600 mg/day. Among 60 evaluable cases, 13%CR and 17%PR were observed. Side effects developed in 40.3% with anorexia being the most frequent occurrence (32.8%), followed by nausea and vomiting (16.4%), stomatitis (7.5%), and diarrhea (6%). Only one patient experienced severe bone marrow suppression.

Valverde used neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU versus cisplatin and UFT in unresectable stage III or IV squamous cell carcinoma of head and neck.[20] Patients were randomized to receive either cisplatin 100 mg/m^2 d 1 and 5-FU 1000 mg/m^2 d 2-6 every 21 days or cisplatin 100 mg/m^2 d 1 and UFT 300 mg/m^2/d orally d 1-20 every 21 days. Patients with response to chemotherapy would proceed to receive radiotherapy. Both schedules had similar outcome in terms of local control (21%CR for cisplatin + 5-FU; 19%CR for cisplatin + UFT), progression-free survival, and overall survival. It appeared that the UFT/cisplatin regimen was better tolerated, with a lower incidence of emesis, mucositis, and phlebitis.

Based on compiled data from the literature, carboplatin/UFT has the advantage of easy outpatient administration and can be administered safely to patients with impaired renal function using the Calvert formular.[21] We, therefore, selected carboplatin, UFT and concurrent radiation therapy to be administered in patients with locally advanced head and neck cancer and this study will be conducted as a phase II trial.

4.0 Drug Information

4.1 Carboplatin

4.1.1 Human toxicity :

Side effects of carboplatin include myelosuppression, nausea, vomiting, loss of appetite. Rare toxicity include gross hematuria, hyponatremia, aguesia, allergic reaction, peripheral neuropathy, venoocclusive disease, loss of hair, liver damage, kidney damage, hearing loss, dizziness and blurred vision.

4.1.2 Pharmaceutical Data :

Formulation : Carboplatin is supplied as a sterile lyophilized powder

available in single dose vials containing 150 mg, and 450 mg of Carboplatin for administration by intravenous injection. Each vial contains equal parts by weight of Carboplatin and mannitol. Immediately before use, the content of each vial must be reconstituted with either Sterile Water for Injection, USP; 5% Dextrose in Water, or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; according to the following schedule:

Vial Strength	Diluent Volume
150 mg	15 ml
450 mg	45 ml

These dilutions all produce a Carboplatin concentration of 10 mg/ml with 5% Dextrose in Water or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

Storage and Stability : Unopened vials for injection are stable for the life indicated on the package when stored at controlled room temperature 15 - 30 degrees Celsius and protected from light. When prepared as directed, Carboplatin solutions are stable for 8 hours at room temperature. Since no antibacterial preservatives is contained in the formulation, it is recommended that Carboplatin solutions be discarded 8 hours after dilution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Administration : Intravenous

Supplier : CBDCA is commercially available and partly supported by Bristol-Myers-Squibb (Thailand)

4.2 UFT

4.2.1 Human toxicity :

Commonly observed side effects include gastrointestinal (anorexia, nausea, vomiting, diarrhea), and hematologic (leukopenia, thrombocytopenia). Anorexia, nausea, and vomiting are frequently observed at 1-3 weeks after administration. Diarrhea is frequently observed at 2-6 weeks. Leukopenia and thrombocytopenia are observed beginning at 2 weeks and frequently observed at 5-6 weeks. Erythrocytopenia is frequently observed at 4-12 weeks. Rare toxicity includes jaundice, hematuria, proteinuria, gastric or duodenal ulcer, somnolence, urinary incontinence, alopecia, dermatitis, chest pain, epistaxia, and conjunctival congestion.

4.2.2 Pharmacological Data :

Formulation : [Its molecular formula is C8H9FN2O3 (tegafur) and C4H4FN2O2 (uracil)] Its chemical name is 1-(2 tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and 2, 4 (1H, 3H)-pyrimidinedione. Each UFT capsule contains tegafur 100 mg and uracil 224 mg. The molecular weight of tegafur is 200.17 and of uracil is 112.09. UFT is available as white, odorless fine granules or bitter odorless powder in opaque white capsules.

Administration : orally

Supplier : UFT is commercially available and partly supported by Thai Otsuka Pharmaceutical. (Thailand)

4.3 GM-CSF (Leucomax ®) will be partly supported by Schering-Plough (Thailand)

4.4 Ondansetron (Zofran ®) will be partly supported by Glaxo Wellcome (Thailand)

5.0 Selection of Patients

5.1 Inclusion Criteria :

5.1.1 All patients must have histologically or cytologically confirmed squamous cell carcinoma of the head and neck region i.e. oropharynx, hypopharynx, larynx. (primary sites at nasopharynx and oral cavity will be excluded) Initial clinical / pathological stage must be specified.

5.1.2 Patients must have locally

advanced inoperable head and neck cancer stage III, IV.

5.1.3 Patients must have ECOG performance status of 0, 1, or 2.

5.1.4 Patients must have measurable disease by physical exam. or roentgenographic study.

5.1.5 Patients must have adequate bone marrow, liver, and renal functions defined as follows:

Hemoglobin ≥ 10 mg%, WBC ≥ 4,000/mm3, platelet ≥ 100,000/mm3 (granulocyte ≥ 1,500/mm3)

Hepatic : bilirubin ≤ 2.0 mg%, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase in normal range

Renal : creatinine ≤ 1.5 mg/ml

5.1.6 Age ≥ 18 years, ≤ 65 years

5.1.7 No prior chemotherapy, radiotherapy or biologic response modifier.

5.1.8 No evidence of distant metastasis.

5.2 Exclusion Criteria :

5.2.1 Concomitant malignant disease in other parts of the body.

5.2.2 Active uncontrolled infection.

5.2.3 Pregnant or lactating women.

5.2.4 Medical or psychiatric illness that compromise the patients' ability to complete the study.

5.2.5 Expected survival <6 months.

5.3 Withdrawal Criteria :

A patient will be withdrawn from the study if any of the following events occur :

5.3.1 Interruption of therapy resulting in delay of scheduled therapy for greater than 14 days except when as a result of resolution or toxicity.

5.3.2 Intolerable adverse effects that are judged by the investigator to be either physically or psychologically detrimental to the patient.

5.3.3 Patient decision to discontinue treatment.

5.3.4 Unresolved or recurrent grade III or IV toxicity.

5.3.5 A serious systemic allergic response to any of the study drugs manifested by angioedema, bronchoconstriction or anaphylaxis.

6.0 Conduct of Study

6.1 Schedule of Activities and Evaluations

All screening tests, examinations, and procedures must be completed within 14 days prior to the initial dose. Results of all screening evaluations, which assure that all inclusion and exclusion criteria have been satisfied, must be reviewed prior to beginning treatment.

Before treatment begins, the patient must be thoroughly informed about all aspects of the study including the study visit and activities schedule, and all regulatory requirements for informed consent must have been satisfied.

Clinical evaluations : Complete medical history, including but not limited to data of diagnosis of cancer, procedures and tests used for staging and current extent of disease.

Laboratory Procedures - Hematology

: WBC, Differential count, Platelet count, Hemoglobin, Hematocrit

: Serum chemistries

: BUN, Creatinine, Alkaline phosphatase, Calcium, Total bilirubin, Phosphorous, Total serum protein, Albumin, LDH, SGOT, SGPT

: Serum electrolytes (sodium, potassium, chloride, bicarbonate)

Diagnosis Procedures :

: Chest X-ray

: C.T. Scan (optional)

6.2 Randomization : Single arm, nonrandomization

6.3 Chemotherapy Schedule :

Carboplatin (AUC = 2) will be given as intravenous infusion in 1 - 2 hours every week for 6 weeks starting from day 1 of treatment concurrently with radiation therapy. Pretreatment antiemetic therapy (Zofran 8 mg IV.) is generally recommended.

Carboplatin dose (mg) =
AUC (GFR + 25)

Glomerular filtration rate (GFR) =
$\frac{(140 - \text{age})\ (\text{weight in kg})}{\text{serum creatinine (mg/dl)} \times 72}$ ml/min

15% reduction for woman

UFT 400 mg/day in two divided dose (A.M. & P.M.) will be given orally (one hour before or after meal) from day 1 until the end of radiation therapy

6.4 Radiation Therapy Schedule :

Equipment : Megavoltage equipment with a Source Skin Distant (SSD) of 80 cm. (SAD for isocentric technique) or greater will be used. (Megavoltage machine with an energy equal to Cobalt 60 or higher)

General Guideline

Radiation Field : The treatment volume includes primary tumor with a 1.5 cm. minimum margin, the neck nodes, and the supraclavicular fossa. The primary tumor and the upper neck nodes are treated with paralleled opposed portals. Anterior field may be added if complete coverage of the tumor could not be accomplished by lateral field. In this situation, computer treatment planning is mandating. The lower neck nodes are treated with anterior field with appropriate placement of spinal cord block. The lower margin of the upper neck field abuts the superior margin of the lower neck field. All patients will be simulated and films are submitted for review upon request.

Dose & Fractionation :

: All doses will be specified to the midpoint central axis.

: The dose to the supraclavicular nodes will be calculated to 3 cm. depth.

: The spinal cord dose will not exceed 45 Gy at the midline.

: Initial on-spinal cord fields are treated with 1.8 - 2.0 Gy. fractions until the spinal cord dose reaches 45 Gy.

: The off-spinal cord fields are treated with 1.8 - 2.0 Gy fractions to 60 Gy. After that, the field could be reduced to cover only the primary tumor with a minimum 1 cm. margin. The final tumor dose ranges from 66 - 74 Gy.

: Clinically disease-negative supraclavicular field receives 50 - 54 Gy in 25 - 30 fractions. Clinically palpable node could be boosted up to 66 - 74 Gy.

: The cervical posterior strip is boosted with electrons of appropriate energy in all patients with involvement of posterior cervical area to a total dose of 66 - 74 Gy.

: All treatment fields are irradiated at each session.

Specific Guideline for Each Primary Site

Hypopharynx: The treatment field

should encompass the nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and upper cervical esophagus, because of the propensity of tumor spreading submucosally. Lateral beam direction generally can be used to encompass the tumor with adequate superior and inferior margins if the patient's shoulders are depressed. If lateral beam direction inadequately encompass the tumor, then anterior or anterior oblique fields with wedges are advised. If any palpable cervical lymph nodes are present, fields should encompass anterior and posterior cervical triangles, and the anterior margin is just sufficient to irradiate the oropharynx, thereby shielding the oral cavity and lessening the mucosal area irradiated.

Tonsillar fossa and faucial arch : The standard arrangement consists of lateral portals that include the primary tumor, buccal mucosa, gingiva, base of tongue, nasopharynx, lateral/posterior pharyngeal wall, upper and posterior cervical lymph nodes. The superior border is placed at zygomatic arch. The middle and internal ear should be carefully shielded posteriorly. The port extends posteriorly around the external auditory canal to a line joining the tip of the mastoid to above the foramen magnum. The anterior margin is placed clinically with at least a 2 cm. margin beyond any clinical evidence of disease. Inferiorly, the port extends to the thyroid notch except in patients who have downward extension of tumor with pharyngeal wall involvement, in which case the margin must be placed below that level. Posteriorly, the posterior cervical lymph nodes should be covered; a small amount of subcutaneous tissue should be spared to avoid fall-off, except in patients with gross cervical lymphodenopathy in which a fall-off is appropriate to avoid geographic miss.

The lower neck is treated with a standard anteroposterior portal. A midline block can be used to shield the larynx and spinal cord. However, if lymph nodes are present in this area, only a small block to shield the larynx and a portion of spinal cord is used.

Base of tongue : Ports should extend superiorly to base of skull (floor of sphenoid sinus) to include the retropharyngeal lymphaties, anteriorly to include the faucial arch and a portion of the oral tongue, inferiorly to include the supraglottic larynx, and posteriorly to include the posterior cervical triangle. The primary tumor and both sides of upper neck are irradiated through lateral fields, and both sides of lower neck are irradiated through a single anteroposterior field with a midline block.

Supraglottic and glottic larynx : Beam direction is usually lateral except for patients with short, thick, flat necks who require anterior oblique beam direction to avoid the shoulder. Patients are treated in a supine posterior with a roll under the shoulders to hyperextend the neck and expose the larynx

Due to significant incidence of lymphatic metastasis in large transglottic and supraglottic tumors, both sides of the neck as well as the larynx are irradiated. Fields extend from the inferior margin of the mandible and mastoid tip to the clavicle and encompass the anterior and posterior cervical triangles as well as the larynx.

Dose modification

: Hematologic toxicity

WBC	ANC	Platelets	Management
> 3,500	> 1,500	≥ 100,000	Give full does
2,500 - 3,500	1,000 - 1,500	< 75,000-100,000	Decrease chemotherapy dose 50%
< 2,500	< 1,000	<75,000	Omit chemotherapy and RT

GM - CSF (Leucomax®) will be given if there is treatment indication (Appendix: E and F : ASCO guideline and individual judgement)

: Mucositis

The occurrence of grade 3 mucositis at any time is an indication to discontinue UFT, carboplatin and radiation therapy until the symptom subsides.

: Diarrhea

For grade 2 diarrhea, give 75% of UFT. For grade 3 diarrhea, UFT is discontinued. However, radiation therapy and carboplatin may be continued.

The treatment is completed as per protocol for rest periods up to 14 days. If the break exceeds 14 days, the patient will be taken off protocol. He/she will then complete treatment at the discretion of his/her physician but the patient will be followed and included in the analysis.

7.0 Evaluation During Therapy

7.1 Physical examination is performed weekly to document the local response.

7.2 CBC and platelet count are determined weekly.

7.3 BUN and creatinine are determined biweekly.

7.4 Documentation of radiation side effects is performed weekly using RTOG criteria.

7.5 Adverse events will be documented using WHO criteria.

8.0 Follow up After Completion of the Protocol

Criteria for response, progression and relapse are as follows:

8.1 Tumor Response

A patient will be considered evaluable for tumor response and drug efficacy if he or she has had a minimum of two courses unless disease progression is observed.

8.1.1 Complete Response :

Complete resolution in all measurable or palpable tumors and no appearance of new lesions documented on two occasions at least three weeks apart. In patients whose tumor has been evaluated by physical examination with radiologic confirmation, radiologic confirmation of complete response should be made on the second of the two occasions. The clinical examination (e.g. for lesions located in the head and neck) will override the radiological examination (e.g. inability or radiographic tests to distinguish residual disease from edema and scar formation.

8.1.2 Partial Response :

A reduction 50% in the sum of the products of the two longest perpendicular diameters of measurable tumors and no appearance of new lesions, documented on two evaluations at least three weeks apart.

8.1.3 Minimal Response :

A reduction 25% but <50% in the products of the two longest perpendicular

diameters of measurable tumor and no appearance of new lesions, documented on two evaluations at least three weeks apart.

8.1.4 Stable Disease :

Tumor reduction less than minimal response but not demonstrating progression as defined in (Section 8.1.5)

8.1.5 Progressive disease is defined by either of the following:

: Appearance of new areas of malignant disease

: Increase in previously measurable lesions (excluding bone) by greater than 25% in the product of the two longest perpendicular diameters.

8.2 Time to tumor progression will be different as the time from first dose of therapy until there is progressive disease.

8.3 Response durations will be defined as the time from response (not the beginning of treatment) until there is progressive disease.

8.4 Survival Durations : The survival of patients will be measured from first dose of therapy.

8.5 All toxicities encountered from chemotherapy during the study will be evaluated according to the grading system (0 - 4) in Appendix D and recorded prior to each course of therapy. Duration of toxicity and treatment will be recorded. Radiation Therapy toxicity will be recorded according to Appendix B and C.

8.6 Follow - up assessment are to be performed every month during the first year, every 2 months during the second year, then, every 6 months for the next 3 years, and annually after the fifth year. The following parameters will be evaluated.

a. primary tumor site
b. regional nodes
c. metastatic visceral spread
d. treatment complication

9.0 Withdrawal of Patients from the Study

A patient will be withdrawn from the study for any of the reason listed in Section 5.3. Any patient with an allergic reaction or severe degree of intolerance to the study medication should be observed as long as necessary by the treating physician. The day treatment is terminated, for whatever reason, will be considered the "day off study". Patient removed from the study for toxicity should be re-evaluated within two weeks after the last injection and followed until the toxicity has resolved.

10.0 Statistical Analysis

Response rate (CR + PR) will be calculated along with confidential interval. Actuarial survival curve will be used for survival time and time to disease progression.

References

1. Vokes EE, Weichselbaum RR. Lippman SM, Hong WK. Head and Neck Cancer. N Engl J Med 1993; 328 : 184 - 194.
2. Hong WK, Dimery IW. Overview of com bined modality therapies for head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85 : 95 - 111.
3. Marcial VA, Pajak TF, Kramer S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Studies in head and neck cancer. Semin Oncol. 1988; 16 : 39 - 60.
4. Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, et al. The management of primary cancers of the oropharynx: Combined treatment or irradiation alone ? Semin Radiat Oncol 1992; 2 : 142 - 148.

5. Al-Sarraf M. Head and neck cancer : che motherapy concepts. Semin Oncol 1988; 15 : 70 - 85.
6. Stupp R, Weichselbaum RR, Vokes EE. Combined modality therapy of head and neck cancer. Semin Oncol 1994; 21 : 349 - 358.
7. A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an interim report from the SECOG participants. Eur J Surg Oncol 1986; 12 : 289 - 295.
8. Adelstein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. Cancer 1990; 65 : 1685 - 1691.
9. Merlano M, Corvo R, Margarino G, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck : the final report of a randomized trial. Cancer 1991; 67 : 915 - 921.
10. Muggia FM. Overview of carboplatin : Replacing complementing and extending the therapeutic horizons of cisplatin. Semin Oncol 1989; 16 : 7 - 13. (supp. 5)
11. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1992; 10 : 1245 - 1251.
12. Eisenberger M, van Echo D, Aisner J. Carboplatin : The experience in head and neck cancer. Semin Oncol 1989; 16 : 34 - 41.
13. Schwachofer JHM, Crooijmans RPAM, Hoogenhout J. Effectiveness in inhibition of recovery of cell survival by cisplatin and carboplatin : influence of treatment sequence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 20 : 1235 - 1241.
14. Pekkola-Heino K, Kulmala J, Grenman R. Carboplatin radiation interaction in squamous cell carcinoma cell lines. Arch Otolaryngeal Head and Neck Surg 1992; 118 : 1312 - 1315.
15. Yang LX, Douple EB, Wang HL. Irradiation enhances cellular uptake of carboplatin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33 : 641 - 646.
16. Zamboglou N, Schnabel T, Kolotas C, et al. Carboplatin and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer: Six years' experience. Semin Oncol 1994; 21 : 45 - 53. (supp. 12)
17. Eisenberger M, Jacobs M. Simultaneous treatment with single-agent chemotherapy and radiation for locally advanced cancer of head and neck. Semin Oncol 1992; 4 : 41 - 46. (supp. 11)
18. Volling P, Staar S, Achterrath W, Muller RP. Phase I/II study of simultaneous carboplatin and radiotherapy in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Semin Oncol 1992; 19 : 66 - 71. (supp. 2)
19. Inuyama Y, Fujii M, Mashno S, et al. Clinical effect of UFT for head and neck cancer. Cancer and chemotherapy 1983; 10 : 90 - 96.
20. Valverde JJ, Ganzale JI. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU versus cisplatin and UFT in advanced squamous head and neck cancer. Proc. ASCO 1993; 12 : 281.
21. Calvert AH, Newell DR, Gumbsell LA, et al.Carboplatin : Prospective pharmacokinetically guided dose-escalation in relation to renal function. Proc. ASCO 1987; 6 : 45.
22. Phase II Trial of Carboplatin, UFT, and Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer

การฉายรังสีและความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ

ศักดิ์ชัย จันทรอมรกุล* พ.บ. สุวรรณรี บูรณะชนอาภา** พ.บ.
จงกล วชิรนคร* ศศ.บ. อัมพิกา มังคละพฤกษ์ * พ.บ.

การฉายรังสีในปัจจุบันมีการใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในเนื้องอกชนิดธรรมดาและชนิดร้าย ประสิทธิ ภาพในการรักษาก็ดีกว่าในอดีตทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวมากขึ้นจนอาจเกิดอาการแสดงทางระบบต่อมไร้ท่อต่าง ๆที่ถูกกระทบโดยการฉายรังสี ซึ่งต้องใช้เวลานานหลาย ๆปีกว่าจะแสดงอาการ

การฉายรังสีและเบาหวาน

เบาหวานเป็นโรคที่พบได้บ่อยและผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการ ดังนั้นผลของการฉายรังสีต่อการเกิดเบาหวานจึงเห็นไม่ชัดและไม่ได้คำนึงถึงแต่เมื่อมีผู้สังเกตพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณท้องในวัยเด็ก อีก 10 ปีต่อมาเกิดเบาหวานชนิดพึ่งอินสุลิน (insulin-dependent diabetes mellitus) และไม่มีหลักฐานว่าเกิดจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune) ทำให้เกิดการตื่นตัวว่าการฉายรังสีบริเวณท้องทำให้เป็นเบาหวานในอนาคตหรือไม่ ดังมีผู้รายงานต่อมาในเด็กเล็กๆ 121 คน ที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณท้องเพื่อรักษาเนื้องอกของไต (nephroblastoma) พบว่ามีอุบัติการของการเกิดเบาหวานถึงร้อยละ 6.6 ซึ่งสูงกว่าอุบัติการในประชากรทั่วไป โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 3 ปีขณะได้รับการฉายรังสีและเกิดเป็นเบาหวานในช่วงอายุระหว่าง 19-34 ปี ในระหว่างการวินิจฉัยเบาหวานผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใดๆจากการตรวจทางคลินิก ผู้ป่วยเหล่านี้มีลักษณะเป็นเบาหวานชนิดพึ่งอินสุลิน แต่ไม่พบ islet-cell antibodies รวมทั้งไม่พบ HLA ที่สัมพันธ์กับเบาหวานชนิดพึ่งอินสุลินด้วยและเป็นที่น่าสังเกตุว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยเหล่านี้มีเนื้องอกที่ไตด้านซ้ายซึ่งอยู่ใกล้หางของตับอ่อน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มี islet cells อยู่อย่างหนาแน่น[1]

แต่ก็มีบางรายงานที่ขัดแย้ง[2] เช่นการศึกษาในเด็กที่รอดชีวิตจากโรคมะเร็งที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณท้องพบว่าอุบัติการการเกิดเบาหวานเพียงร้อยละ 0.7-1.1 เท่านั้น แต่การศึกษานี้ใช้เพียงแบบสอบถามไปยังแพทย์ทั่วไปและไม่ได้ทราบรายละเอียดอื่นๆเกี่ยวกับเบาหวานรวมทั้งยังไม่สามารถบอกอุบัติการของผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีอาการอีกด้วย

ดังนั้นเท่าที่มีหลักฐานในปัจจุบันการตรวจคัดกรอง (screening test) หาเบาหวานในผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณท้องในวัยเด็กอาจจะมีประโยชน์และสามารถรักษาเบาหวานได้ตั้งแต่ระยะแรก โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่แสดงอาการ

* หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
** หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การฉายรังสีและความผิดปกติของต่อมพาราธัยรอยด์

มีการรายงานถึงความผิดปกติของต่อมพาราธัยรอยด์หลังการฉายรังสีทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ [3,4] อุบัติการการเกิดภาวะ hypoparathyroidism สูงถึง 2.9 เท่าในผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีเมื่อเทียบกับกับผู้ที่ไม่เคยได้รับรังสี[5] และมีความชุกถึงร้อยละ 5 เมื่อเทียบกับความชุกของประชากรทั่วไปคือร้อยละ 0.1-0.2 หรือ 25-50 เท่าของปกติ[6] ขนาดของรังสีที่ได้รับมีรายงานตั้งแต่ 200-3000 cGY[7] ส่วนระยะเวลาภายหลังจากการฉายรังสีและการเกิดโรคคือ 10-47 ปี (เฉลี่ย 30 ปี)[8] ความเสี่ยงในการเกิดโรคคือ 11 เท่าต่อ 100 cGY[9] แม้ว่ารายงานส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาย้อนหลังและใช้ขนาดรังสีระดับต่ำๆในการรักษาโรคต่างๆในวัยเด็ก เช่น สิว ต่อมทอนซิลโต หรือต่อมน้ำเหลืองโต แต่การใช้รังสีในขนาดสูงๆก็อาจก่อให้เกิดภาวะ hyperparathyriodism ได้ บางรายงานก็แย้งว่าการฉายแสงที่คอไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้[10-12] ภาวะ hyperparathyriodism มักจะไม่มีอาการและการตรวจร่างกายทั่วไปอาจจะไม่พบความผิดปกติ การวินิจฉัยภาวะนี้ได้ต้องอาศัยการตระหนักถึงโรคนี้ของแพทย์โดยเฉพาะผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณคอรวมทั้งผู้ที่มีต่อมธัยรอยด์ผิดปกติและระดับแคลเซียมในเลือดสูงดังนั้นการตรวจเลือดหาระดับแคลเซียมเป็นระยะๆอาจจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยเหล่านี้

การตรวจร่างกายและการวางแผนการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ก็มีความสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณที่คออาจจะมีพังผืดทำให้ยากต่อการตรวจและอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงจากการผ่าตัดได้

การฉายรังสีและความผิดปกติของต่อมใต้สมองและฮัยโปธาลามัส

ความผิดปกติของต่อมใต้สมองและฮัยโปธาลามัส เกิดได้ทั้งการฉายรังสีของเนื้องอกต่อมใต้สมองหรือเนื้องอกที่อยู่ไกลจากต่อมใต้สมองเช่น มะเร็งหลังโพรงจมูกหรือผู้ป่วยที่ฉายแสงเพื่อเตรียมสำหรับการปลูกถ่ายไขกระดูก (fractionated total body irradiation)[13-19]

มีรายงานความผิดปกติของต่อมใต้สมองและฮัยโปธาลามัส ในผู้ป่วยเนื้องอกสมองที่ไกลจากต่อมใต้สมองภายหลังการฉายรังสีปริมาณไม่สูงนักจะพบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 แต่ในกรณีที่ใช้ปริมาณรังสีสูงๆ เพื่อรักษาเนื้องอกหลังโพรงจมูกหรือเนื้องอกบริเวณศีรษะและคออื่นๆ อาจพบความผิดปกติได้ตั้งแต่ร้อยละ 8 ถึงร้อยละ 50[18,20-30]ในระยะเวลา 5 ปีหลังการฉายรังสี ความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดคือความผิดปกติของ growth hormone (ร้อยละ 63.5-100) รองลงมาได้แก่ gonadotropins (ร้อยละ 30.7-91), corticotropins (ร้อยละ 26.7-77)และ thyrotropins (ร้อยละ 14.9-42)[17-19,31] แม้ว่าบางรายงานพบว่าความผิดปกติของ thyrotropins พบได้บ่อยกว่าความผิดปกติของ corticotropins[14,15] รวมทั้งระดับของ prolactin ที่สูงขึ้นอาจพบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ที่ได้รับรังสี [17]

การขาด growth hormone (GH) อาจพบได้เมื่อได้รับรังสีเพียง 1800 cGY เท่านั้นส่วนการขาด gonadotropins, thyrotropins และ corticotropins พบเมื่อขนาดของรังสีมากว่า 4000 cGY รวมทั้งภาวะ hyperprolactinemia ก็พบได้เมื่อขนาดรังสีมากกว่า 4000 cGY เช่นกัน โดยเฉพาะในผู้หญิงอายุน้อย [32]

ภาวะเบาจืด (diabetes insipidus) พบได้น้อยและมักเกิดในผู้ที่มีความผิดปกติของฮอร์โมนหลายๆชนิดพร้อมกันและผู้ที่ได้รับการผ่าตัดบริเวณสมองร่วมด้วย [15]

สิ่งที่น่าสนใจคือ ความผิดปกติของ GH จะพบบ่อยมาก โดยมีผู้รายงานว่าขนาดรังสี 1800 cGY จะลดการหลั่ง GH ตามปกติ (spontaneous GH secretion) แต่ถ้าขนาด 2700 cGY จะลดทั้งการ

หลั่งตามปกติและการหลั่งหลังจากถูกกระตุ้น (provocative stimuli) แต่เนื้องอกบางชนิดในเด็กเช่น Hypothalamic - chiasmatic glioma ทั้งๆที่ได้รับรังสีสูงถึง 4500 cGY เด็ก 16 คนใน 31 คนก็ยังเจริญเติบโตได้ตามปกติเมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานถึง 4.6 ปี นอกจากนี้เด็ก 4 คนใน 16 คนนี้เมื่อมีการติดตามไปมากกว่า 7 ปี เด็กก็ยังเจริญเติบโตได้ตามปกติ เด็กกลุ่มนี้จะมีฮอร์โมนเกี่ยวกับการเจริญเติบโต (growth factor) อยู่ในเกณฑ์ปกติด้วย แสดงให้เห็นว่า GH ยังทำงานได้ตามปกติ ซึ่งปัจจุบันก็ยังไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์นี้ได้ [14]

ปัจจุบันกลไกในการเกิดความผิดปกติของต่อมใต้สมองและฮัยโปธาลามัสยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คิดว่าอาจเกิดจากการทำลายเซลล์ที่หลั่งฮอร์โมนโดยตรง , ทำลายระบบหลอดเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงบริเวณนี้หรืออาจทำลายหลอดเลือดที่เป็นทางผ่านลงมาของฮอร์โมนจากฮัยโปธาลามัสมายังต่อมใต้สมอง ยังมีรายงานซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการฉายรังสีและหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณต่อมใต้สมองและฮัยโปธาลามัสพบว่ารังสีน่าจะทำลายเซลล์ประสาทของฮัยโปธาลามัสโดยตรงมากกว่าจะลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงในบริเวณดังกล่าว[33]

การฉายรังสีและภาวะเป็นหนุ่มสาวเร็วกว่าปกติ (precocious puberty)

การฉายรังสีขนาด 1800-2400 cGY บริเวณสมองในเด็กเพื่อรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute lymphoblastic leukemia) มีความสัมพันธ์กับการการเกิดประจำเดือนครั้งแรกและเข้าสู่วัยรุ่นเร็วกว่าปกติ[34,35] แต่การใช้ขนาดรังสีสูงๆ เช่น 5000 cGY มักจะทำให้เกิดภาวะขาด gonadotropins มากกว่า[36,37] แต่มีบางรายงาน[38] พบว่าการฉายรังสีขนาดสูงเฉลี่ย 5500±1000 cGY ในเด็กหญิงก่อนอายุ 8 ขวบและเด็กชายก่อนอายุ 9 ขวบ ทำให้เด็กเหล่านี้เข้าสู่วัยรุ่น (puberty) เร็วกว่าเด็กปกติ ทั้งสองเพศ แต่เฉพาะเพศหญิงเท่านั้นที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการเข้าสู่วัยรุ่นเร็วจะทำให้เป็นผู้ใหญ่ที่ตัวเตี้ยได้ ดังนั้นวิธีการยับยั้งภาวะนี้อาจจะทำให้เด็กเหล่านี้สูงขึ้นได้เมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่

ดังที่ทราบแล้วว่าความผิดปกติของต่อมใต้สมองหรือฮัยโปธาลามัสหลังฉายแสงใช้เวลานานหลายปีในการเกิดดังนั้นในเด็กที่มี precocious puberty ควรจำไว้เสมอว่าในเวลาต่อมาอาจจะมีภาวะขาดฮอร์โมน gonadotropins ตามมาได้

กลไกในการเกิดภาวะนี้อาจเนื่องจากรังสีที่ฉายไปขัดขวางกลไกของสมองส่วน Cortex ที่กดการทำงานของฮัยโปธาลามัสอยู่ ทำให้ฮัยโปธาลามัสเพิ่มปริมาณความถี่และขนาดของฮอร์โมน GnRH (GnRH pulsatile secretion)

การฉายรังสีและมะเร็งของต่อมธัยรอยด์

มีรายงานถึงผู้ป่วยมะเร็งของต่อมธัยรอยด์มากมายที่มีประวัติการฉายรังสีในวัยเด็ก[39]พบว่าขนาดของรังสีเพียง 7 cGy ก็สามารถก่อให้เกิดมะเร็งได้ มีผู้ประมาณว่าถ้าได้รับรังสี 1 cGy จะก่อให้เกิดมะเร็ง 5 คนในประชากร 1 ล้านคนต่อปี แต่ถ้าขนาดของรังสีสูงขึ้น (200-500 cGy) อาจก่อให้เกิดมะเร็งถึง 5 คนใน 100 คน เมื่อติดตามไป 30 ปี แต่ถ้าขนาดรังสีสูงมาก (2000-3000 cGy) กลับมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลดลง เนื่องจากขนาดของรังสีสูงเพียงพอที่จะทำลายต่อมธัยรอยด์จนหมด[39] แม้ว่าจะมีผู้รายงานพบมะเร็งธัยรอยด์มากขึ้นในผู้ที่ได้รับรังสีมากกว่า 2000 cGy ในการรักษามะเร็งของต่อมน้ำเหลืองก็ตาม[42] มะเร็งของต่อมธัยรอยด์จะเริ่มเกิดประมาณ 3-5 ปี หลังได้รับรังสีและถึงจุดสูงสุดระหว่าง 15-25 ปี[40] อายุที่มีความเสี่ยงสูงสุดในการเกิดมะเร็ง คือ 0-9 ปี ขณะได้รับรังสี ความเสี่ยงปานกลางคือ 10-19 ปี ความเสี่ยงน้อยเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปีขึ้น[41]

มีหลักฐานที่น่าสนใจในความสัมพันธ์ระหว่างรังสีและมะเร็งของต่อมธัยรอยด์คือมีรายงานการเกิดมะเร็งสูงขึ้นมากหลังการเกิดระเบิดของโรง

งานนิวเคลียร์ Chernobyl ในปี ค.ศ. 1986 โดยมีผู้รายงานว่าอุบัติการการเกิดมะเร็งของต่อมธัยรอยด์ในเด็กใน Belarus เพิ่มขึ้นถึง 100 เท่า (จากเดิม 0.3 คนต่อประชากร 1 ล้านคนในปี ค.ศ.1981-1985 มาเป็น 30.6 คนต่อประชากร 1 ล้านคนในปี ค.ศ. 1991-1994) ซึ่งอุบัติการจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณรังสีที่ปนเปื้อนดังเช่นพบว่าเมือง Gomel ใน Belarus ที่ตั้งอยู่ทางเหนือใกล้ๆโรงงานนิวเคลียร์แห่งนี้มีอุบัติการสูงสุดถึง 130.8 คนต่อประชากร 1 ล้านคน รังสีที่ได้รับส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับ ^{131}I ที่เกิดจากการระเบิด ซึ่งจะปนเปื้อนมาในอากาศ หรืออาหารที่รับประทาน โดยเฉพาะนมซึ่งเป็นอาหารหลักของเด็ก พบว่าปริมาณรังสีที่เด็กเหล่านี้ได้รับอยู่ในระหว่าง 15-470 cGY พบว่าเด็กเล็กๆ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 ปี) ปริมาณรังสีที่ได้รับจะสูงกว่าผู้ใหญ่ 3-5 เท่า

ในเด็กที่เกิดมะเร็งเหล่านี้ส่วนใหญ่คลอดก่อนหรือในระยะใกล้ๆ กับช่วงของการระเบิดของโรงงานแห่งนี้ในปี ค.ศ. 1986 ส่วนอัตราการเกิดมะเร็งในเด็กที่คลอดหลังปี ค.ศ. 1986 นั้นมีน้อยกว่า 1 คนต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปีเท่านั้น และถ้าคำนวณดูจะพบว่ารังสีน่าจะมีผลต่อทารกในครรภ์ถ้าอายุครรภ์ตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป [41]

แม้ว่าเด็กเล็กๆจะมีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งเนื่องจากต่อมธัยรอยด์มีความไวในการจับ ^{131}I มากกว่าผู้ใหญ่ แต่ในหนุ่มสาว (อายุน้อยกว่า 21 ปี) ก็มีการรายงานว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเหมือนกัน [43]

ลักษณะของก้อนมะเร็งที่เกิดจากการฉายรังสีหรือจากการได้รับสารกัมมันตภาพรังสีก็ไม่แตกต่างกันคือขนาดของก้อนมักจะใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร ส่วนใหญ่เป็นชนิด papillary carcinoma และจะชอบลุกลามไปทั่วต่อมธัยรอยด์ เนื้อเยื่อข้างเคียงหรือต่อมน้ำเหลือง [41,43,44]

จากหลักฐานเหล่านี้ทำให้น่าคิดว่าเด็ก ๆ หรือผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปีการได้รับ ^{131} I ในการรักษาโรคต่อมธัยรอยด์จะก่อให้เกิดมะเร็งในอนาคตหรือไม่

การฉายรังสีและเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงของต่อมธัยรอยด์ (thyroid nodule)

อุบัติการของ thyroid nodule เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ดังมีรายงานการเกิด thyroid nodule ในเด็กอายุระหว่าง 11-18 ปี พบอุบัติการร้อยละ 1.5[39] ส่วนรายงานในผู้ใหญ่อายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปีพบร้อยละ 5[39] ส่วนรายงานในผู้ที่มีประวัติได้รับรังสีบริเวณคอก่อให้เกิดภาวะนี้ถึงร้อยละ 20-30 อีกรายงานพบว่า thyroid nodule ในผู้ที่ไม่ได้รับรังสีเกิดเป็นมะเร็งประมาณร้อยละ 5-10 แต่ในผู้ที่เคยได้รับรังสีเกิดเป็นมะเร็งของธัยรอยด์ถึงร้อยละ 30-40[45] ซึ่งตัวเลขก็ใกล้เคียงกัน

นอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ป่วย Graves' disease ที่ได้รับ ^{131}I เมื่อติดตามไป 8 ปีพบว่าเกิด thyroid nodule ถึงร้อยละ 0.45 ต่อปี เมื่อเทียบกับคนปกติโดยรวมประมาณ 0.08 ต่อปี

การฉายรังสีและความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์

ในปัจจุบันมีรายงานมากมายที่รายงานเกี่ยวกับอุบัติการของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyriod) ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเพื่อรักษามะเร็งของศีรษะและคอโดยอัตราอยู่ระหว่างร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 44 แต่รายงานส่วนใหญ่พบอุบัติการประมาณ ร้อยละ 20-30[46-48] รวมทั้งรายงานของผู้เขียนเองพบอุบัติการความผิดปกติในคนไทยภาคเหนือซึ่งเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูกหลังการฉายรังสีถึงร้อยละ 33.3 (โดยแบ่งเป็น primary hypothyriodism ร้อยละ 10.0 และ secondary hypothyriodism ร้อยละ 23.3)

กลไกในการเกิดความผิดปกติเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น การทำลายเซลล์ follicle และ เส้นเลือดโดยตรงจากรังสี, การเกิดพังผืด (Fibrosis) ของเยื่อหุ้มต่อมธัยรอยด์ทำให้ต่อมไม่สามารถขยายตัวให้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย, เกิดการแข็งตัวของเส้นเลือดแดง carotid ซึ่งทำให้เกิดการ

ขาดเลือดของเส้นเลือดเล็กๆ โดยเฉพาะ superior thyroid artery[49-51] หรือการเกิดภาวะ radiation - stimulation autoimmune response ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อต่อมธัยรอยด์เอง ดังมีผู้รายงานว่าพบ antithyriod antibodies (antithyroglobulin และ antimicrosomal) สูงขึ้นในหญิง 5 คน ที่เกิดภาวะ myxedema หลังการฉายรังสีบริเวณศีรษะและคอ ทุกคนเกิดอาการใน 4-12 เดือนหลังการฉายรังสี[52]

แต่ที่น่าแปลกใจคือบางรายงานรวมทั้งรายงานของผู้แต่งเองพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากไม่ได้มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำทั้งๆที่ผลเลือดมีความผิดปกติชัดเจน[53] อาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีโรคภัยไข้เจ็บอื่นๆร่วมอยู่ด้วยรวมทั้งผู้ป่วยอาจจะมีภาวะทางโภชนาการ สภาพร่างกายและจิตใจไม่สมบรูณ์เนื่องจากโรคของผู้ป่วยทำให้บดบังอาการต่างๆของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำได้

การฉายรังสีและความผิดปกติของอัณฑะ

เป็นที่ทราบกันดีว่ารังสีมีผลต่อทั้งอัณฑะและรังไข่ชัดเจนเนื่องจากต่อมเพศเป็นอวัยวะที่มีความไวต่อรังสีมาก ดังมีรายงานการศึกษาอัณฑะในหนู พบว่าความผิดปกติของการสร้างอสุจิเกิดตั้งแต่ขนาดรังสี 300 cGY ส่วนความผิดปกติของ Leydig cells เริ่มประมาณ 500 cGY (ระดับของ LH เริ่มสูงขึ้น) - 1000 cGY (ปริมาณของ serum testosterone เริ่มลดลง)[54]

การศึกษาในมนุษย์ก็คล้ายกันพบว่าความผิดปกติของการสร้างอสุจิในระยะแรกเกิดเมื่อขนาดของรังสีเพียง 15 cGY เท่านั้น โดยพบว่าปริมาณตัวอสุจิลดลง แต่ถ้ารังสี 50 cGY อาจทำให้ไม่พบตัวอสุจิ (azoospermia) ได้ เวลาในการเกิดความผิดปกติขึ้นอยู่กับขนาดของรังสี ถ้าขนาดรังสีสูงความผิดปกติก็จะเกิดเร็ว โดยทั่วๆไปรังสีขนาดต่ำจะทำให้ปริมาณตัวอสุจิ (sperm count) เริ่มลดลงประมาณ 2-3 เดือนหลังได้รับรังสี ส่วนระยะเวลาในการฟื้นตัวก็ขึ้นอยู่กับขนาดรังสีเช่นกัน คือถ้าขนาดน้อยกว่า 100 cGY ใช้เวลาประมาณ 9-18 เดือน 200-300 cGY ใช้เวลา 30 เดือนและ ถ้า 400 cGY ใช้เวลา 5 ปีหรือมากกว่านั้นในการเพิ่มปริมาณอสุจิให้เท่ากับช่วงก่อนได้รับรังสี [55] แต่ถ้าขนาดมากกว่า 400 cGY อาจทำให้เป็นหมันถาวรได้และถ้าขนาดมากกว่า 800 cGY จะมีความผิดปกติของ Leydig cells ร่วมด้วย ดังนั้นถ้าเพศชายที่ต้องการมีบุตรและจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีบริเวณอัณฑะควรเก็บตัวอสุจิแช่แข็ง (cryopreserved)ไว้ก่อนการฉายรังสี [56]

การฉายรังสีและความผิดปกติของรังไข่

ความไวของรังไข่ในการเกิดความผิดปกติต่อรังสีขึ้นกับอายุของผู้ป่วย ดังมีรายงานการฉายรังสีประมาณ 600 cGy ในผู้หญิงที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี จะทำให้ขาดประจำเดือนแบบถาวรแต่ในหญิงอายุน้อยต้องใช้รังสีถึงประมาณ 2000 cGy ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์จึงจะทำให้ร้อยละ 50 ของหญิงกลุ่มนี้เป็นหมันถาวรได้[55] การทำลายของรังสีต่อรังไข่ดูเหมือนว่าจะขึ้นกับปริมาณรังสี (dose dependent) ด้วยเช่น การศึกษาในเด็กที่เป็นมะเร็งและได้รับการฉายรังสีบริเวณช่องท้องโดยปริมาณของรังสีประมาณ 3200 cGy พบว่าการเกิดการขาดประจำเดือนถาวรถึงร้อยละ 68 [57]

นอกจากการฉายรังสีบริเวณรังไข่แล้วการฉายรังสีบริเวณใกล้เคียงก็อาจกระทบต่อรังไข่ได้ เช่น การฉายรังสีในอวัยวะที่อยู่เหนือกระบังลมก็ทำให้เกิดความผิดปกติของรังไข่[58]รวมทั้งการฉายรังสีบริเวณกระดูกสันหลังในเนื้องอกสมองบางชนิดหรือการฉายเพื่อเตรียมการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก ก็เป็นสาเหตุของรังไข่ผิดปกติด้วย[58]

เอกสารอ้างอิง

1. Teinurier C, Tournade MF, Ceillat-Zucman S, et al. Diabetes mellitus after abdominal radiation therapy. Lancet 1995; 346: 633-4.
2. Hawkins MM, Robertson CM, Edge JA, et al. Is risk of diabetes mellitus increased after abdominal radiotherapy? Lancet 1996; 347:539-40.
3. Lindsey S, Sheline GE, Potter GD, et al. Induction of neoplasm in the thyroid gland of the rat by the X irradiation of the gland. Cancer Res 1961; 21:9-16.
4. Rosen IB, Stawbridge HG, Rain JA. A case of HPT associated with radiation to the head and neck area. Cancer 1975; 36:111-4.
5. Beard CM, Heath H, O Fallon WF, et al. Therapeutic radiation and HPT: a case-control study in Rochester. Arch Intern Med 1989; 149: 1887-90.
6. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, et al. Hyperparathyroidium following head and neck irradiation. Arch Intern Med 1980; 140: 205-7.
7. Tisel LE, Carlson S, Linberg S, Ragnfult I. Autonomous HPT, a possible late complication of neck radiotherapy. Acta child Scand 1976; 142:367-73.
8. Prinz RA, Paloyan E, Lawrence AM, et al.Radiation associated HPT: a new syndrome? Surgery 1977; 82:296-302.
9. Schneider AB, Gierlowski TC, Freedman ES, et al. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidsm. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:254-7.
10. Holten I, Christiansen C. Unchanged parathyroid function following irradiation for malignances of the head and neck. Cancer 1984; 53:874-7.
11. Nader S, Schultz PN, Fuller LM, Samaan NA. Calcium status following neck radiation therapy for Hodgkin's disease. Arch Intern Med 1984; 144:1577-8.
12. Holten I, Peterson LJ. Early changes in parathyroid function after high-dose irradiation of the neck. Cancer 1988; 62:1476-8.
13. Mechanick JI, Hockberg FH, Larocge A. Hypothalamic dysfunction following whole-brain irradiation. J Neurosurg 1986; 65:490-4.
14. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. Arch Dis Child 1992; 67:1107-10.
15. Collet-Solberg PF, Sernyak H, Satin-Smith M, et al. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chi asmatic glioma. Clin Endocrinol Oxf 1997; 47:79-85.
16. Lam KSL, Ho JHC, Lee AWM, Tse VKC, et al. Symptomatic hypothalamic-pituitary dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients following radiation therapy: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13:1343-50.
17. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hy pothalamic-pituitary dysfunction after

radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328:87-94.

18. Lam KSL, Tse VKC, Wang C, et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function: a 5 year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. Q J Med 1991; 78:165-76.
19. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. Q J Med 1989; 0:145-60.
20. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8:1857-67.
21. Samaan NA, Schultz PN, Yang KP, et al. Endocrine complication after radiotherapy for tumors of the head and neck. J Lab Clin Med 1987; 109:364-72.
22. Bajorunas DR, Ghavimi F, Jereb B, Sonenberg M. Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:329-35.
23. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors: a prospective study. Cancer 1985; 56:2189-93.
24. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, et al. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. J Pediatr 1986; 108:219-23.
25. Danoff BF, Cowchock FS, Marquette C, et al. Assessment therapy of brain tumors in children. Cancer 1982; 49:1580-6.
26. Wara WM, Richards GE, Grumbach MM, et al. Hypopituitarism after radiation in children. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2:549-52.
27. Abayomi OK, Sadeghi-Nejad A. The incidence of late endocrine dysfunction following irradiation for childhood medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:945-8.
28. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68:346-51.
29. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH, et al. Pituitary function after treatment of intracranial tumors in children. Lancet 1975; 2:104-7.
30. Livesey EA, Brook CGD. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumors. Arch Dis Child 1989; 69:593-5.
31. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG. Radiation and hypothalamic-pituitary function. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1990; 4:147-175.
32. Sklar CA, Contine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:1113-21.
33. Chieng PU, Huang TS, Chang CC, et al. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal

cancer: SPECT studies in 34 patients. Am J Neuroradiol 1991; 12:661-5.

34. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, et al. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukemia. Arch Dis Child 1978; 62:1107-12.
35. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1989; 321:143-51.
36. Samaan NA, Bakdash MM, Caderao JB, et al. Hypopituitarism after external irradiation. Ann Intern Med 1975; 83:771-7.
37. Rappaport R, Brauner R, Crernichow P, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumours. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:1164-8.
38. Oberfield SE, Chin D, Uli N, et al. Endocrine late effects of childhood cancers. J pediatr 1997; 131:53741.
39. Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL, et al. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. Ann J Med 1977; 63:967-78.
40. DeGroot LJ. Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:925-8.
41. Figge J. 131I and pediatric thyroid cancer post Chernobyl: cause and effect? Endocrinologist 1997; 7:112-5.
42. Moroff SV, Fuks JZ. Thyroid cancer following radiotherapy for Hodgkin's disease: a case report and review of the literature. Med Pediatr Oncol 1986; 14:216-20.
43. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3563-9.
44. Samaan NA, Schultz PN, Ordonez NG, et al. A comparison of thyroid carcinoma in those who have and have not had head and neck irradiation in childhood. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:219-23.
45. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:793.
46. Alexander MV, Zajtchuck JT, Henderson RL. Hypothyroidism and wound healing. Arch Otolaryngol 1982; 108:289-91.
47. Posner MR, Weichsellbaum RR, Fitzgerald TJ, et al. Treatment complications after sequential combination chemotherapy and radiotherapy with or without surgery in previous untreated squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:1889-93.
48. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollack K, et al. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. Arch Intern Med 1975;1 35:843-6.
49. Palmer BB, Gagger N, Shaw HJ. Thyroid

function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. Head Neck Surg 1981; 4:13-5.

50. Howes EL, Suoy JW, Harvey SC. The healing of wounds as determined by their tensile strength. JAMA 1929; 92:42-95.
51. Feehs RS, McQuirt WT, Bond MG, et al. Irradiation: A significant factor for carotic artherosclerosis. Head Neck Surg 1991; 117:1135-7.
52. Cannon RC. Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. Laryngoscope 1994; 104:1-21.
53. Turler SL, Tiver KW. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:279-83.
54. Dalic JI, Hendry JH, Morris ID, et al. Dose and time relationship in the endocrine response of the irradiated adult rat testis. J Androl 1986; 7:32-41.
55. Shalet SM. Endocrine sequelae of cancer therapy. Eur J Endocrinol 1996; 135:135-43.
56. Plymate SR. Hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23:760.
57. Bajorunas DR. Endocrine consequences of cancer therapy. In Becker KL,eds. Principles and Practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: J.B. Lippincott 1995:1884-90.
58. Shalet SM. Radiation and pituitary dysfunction. N Engl J Med 1993; 328: 131-3.

การศึกษาผู้ป่วยที่มารับการฉายรังสีรักษา ที่ศูนย์ฯมะเร็งจังหวัดอุบลราชธานี

นายแพทย์สมคิด เพ็ญพัธนกุล*

บทคัดย่อ

มีผู้ป่วยมารับบริการรังสีรักษาที่ศูนย์ฯ มะเร็งอุบลทั้งหมด 817 รายในช่วงปลายปี พ.ศ.2538 ถึงสิ้นปี พ.ศ.2540 เป็นเพศชาย 345 ราย เพศหญิง 472 ราย ไม่ใช่โรคมะเร็ง 4 ราย ช่วงอายุที่มีผู้ป่วยมากที่สุดคือ ช่วยอายุ 60-69 ปี มีภูมิลำเนาในจังหวัดอุบลฯ 421 ราย (51.5%) เป็นผู้ป่วยจากลาว 13 ราย โรคมะเร็งปากมดลูกพบมากที่สุด ในเพศชายพบโรคมะเร็งปอดมากที่สุด ให้การรักษามะเร็งที่บริเวณศรีษะและลำคอมากที่สุดคือ 249 ราย เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่พบบ่อยกับสถาบันอื่นๆ มีความแตกต่างกันบ้างเนื่องจากศูนย์ฯ ยังขาดแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายด้าน

คำนำ

ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดอุบลราชธานีเป็นหน่วยงานใหม่ สังกัดสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ ได้เปิดให้บริการรักษาผู้ป่วยด้วยรังสีตามลำดับดังนี้ คือ การฉายรังสีรักษาด้วยเครื่องฉายรังสี Cobalt-60 (Theratron-780 C) ตั้งแต่วันที่ 15 ตุลาคม 2538, การสอดใส่แร่ Cesium-137 (Selectron) ตั้งแต่วันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2539, การฉายรังสีด้วยเครื่องฉายรังสี Linear Accellerator (Mevatron) ตั้งแต่วันที่ 15 เมษายน พ.ศ. 2540 ทั้งนี้ยังเครื่องมืออื่นๆ ที่สำคัญเช่น เครื่อง Simulator (Philip), เครื่องวางแผนการรักษา Treatment Planning System (Theraplan) ที่มีมาตั้งแต่เริ่มเปิดรักษาผู้ป่วย เจ้าหน้าที่ประกอบด้วยรังสีรักษาแพทย์หนึ่งคนและนักรังสีหนึ่งคน ต่อมาได้รับรังสีรักษาแพทย์เพิ่มหนึ่งคนในเดือนมิถุนายน 2540 และรับนักรังสีเพิ่มอีกหนึ่งคนในเดือนเมษายน 2540 ผู้ป่วยที่นำมาศึกษานั้นนับตั้งแต่เริ่มให้บริการคือ วันที่ 15 ตุลาคม พ.ศ. 2538 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2540 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลสรรสิทธิประสงค์ ส่วนน้อยถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลในกรุงเทพฯ เนื่องจากบ้านผู้ป่วยอยู่ใกล้ศูนย์ฯ

วิธีการศึกษา

การศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยของแผนกรังสีรักษา ข้อมูลที่รวบรวมได้แก่ 1. เพศ, 2. อายุ, 3. จังหวัดที่อยู่อาศัย, 4. ชนิดของโรคมะเร็งตามระหัสการแยกโรคระบบ International Classification of Diseases-10 (ICD-10) นำข้อมูลมาจัดลำดับจำนวนจากมากที่สุดไปหาน้อยที่สุดในแต่ละหัวข้อ เปรียบเทียบผลการศึกษากับรายงานที่มีอยู่ก่อน การศึกษานี้ไม่ได้แสดงผลการรักษาผู้ป่วย เนื่องจากระยะเวลาศึกษาไม่เพียงพอ

* กลุ่มงานรังสีวิทยา ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งจังหวัดอุดรธานีสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยทั้งหมด 817 คน เพศชาย 345 คน เพศหญิง 472 คน (ชาย:หญิง = 1:1.37), อายุต่ำสุด 1 ปี อายุสูงสุด 98 ปี, เป็นคนต่างชาติ 13 คน คนต่างชาติทั้งหมดเป็นคนลาว, ผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคมะเร็งมี 4 คน ทั้งหมดเป็นโรค Thalassemia, โรคมะเร็งที่มารับการรักษามากที่สุดคือโรคมะเร็งปากมดลูก, สำหรับเพศชายโรคที่มารักษามากที่สุดคือโรคมะเร็งปอด ข้อมูลได้จัดแสดงเป็นตารางดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยใหม่แยกแต่ละปี

พ.ศ.	ชาย	หญิง	รวม
2538	13	26	39
2539	142	184	326
2540	190	262	452
รวม	345	472	817

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยแยกแต่ละช่วงอายุ

ช่วงอายุ	จำนวน	ช่วงอายุ	จำนวน
0-4	8	50-54	96
5-9	10	55-59	91
10-14	11	60-64	105
15-19	8	65-69	109
20-24	9	70-74	58
25-29	16	75-79	39
30-34	24	80-84	15
35-39	45	85-89	10
40-44	68	90-94	1
45-49	92	>95	2

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามภูมิลำเนา

จังหวัด	จำนวน	จังหวัด	จำนวน
อุบลราชธานี	421	มหาสารคาม	3
ศรีสะเกศ	186	บุรีรัมย์	2
อำนาจเจริญ	78	สกลนคร	2
ยโสธร	46	หนองบัวลำภู	1
ร้อยเอ็ด	21	กาฬสินธุ์	1
มุกดาหาร	18	สระบุรี	1
นครพนม	12	สระแก้ว	1
สุรินทร์	6	แม่ฮ่องสอน	1
อุดรธานี	3	กรุงเทพฯ	1

ตารางที่ 4 แสดงโรคมะเร็งที่พบเรียงตามลำดับมากไปหาน้อย

ลำดับ	โรคมะเร็ง	จำนวน	รหัสโรค
1	CERVIX	184	C53
2	LIP&ORAL CAVITY	112	C00-C06
3	BREAST	64	C50
4	LUNG	56	C34
5	NASOPHARYNX	47	C11
6	BRAIN	40	C71
7	BLOOD	29	C81-C96
8	TONSIL & OROPHARYNX	28	C09-C10
9	PYRIFORM & HYPOPHARYNX	18	C12-C13
10	COLON & RECTUM & ANUS	18	C18-C21

ตารางที่ 5 โรคมะเร็งที่พบบ่อยในเพศชาย 10 อันดับแรก

ลำดับ	โรคมะเร็ง	จำนวน
1	Lip & oral cavity	56
2	Lung	49
3	Nasopharynx	34
4	Brain	27
5	Tonsil & oropharynx	21
6	Pyriform & hypopharynx	15
7	Nasal cavity & middle ear	14
8	Penis	14
9	Colon & rectum & anus	10
10	Esophagus	5

ตารางที่ 6 โรคมะเร็งที่พบบ่อยในเพศหญิง 10 อันดับแรก

ลำดับ	โรคมะเร็ง	จำนวน
1	Cervix	184
2	Breast	64
3	Lip & oral cavity	56
4	Endometrium	17
5	Blood	14
6	Brain	13
7	Nasopharynx	13
8	Colon & rectum & anus	8
9	Soft tissue sarcoma	8
10	Lung	7
	Skin	7
	Thyroid	7

ตารางที่ 7 ผู้ป่วยลาวทั้งหมด 13 รายจำแนกโรคมะเร็งออกเป็น

ICD	โรคมะเร็ง	จำนวน
C11	Nasophayrnx	1
C32	Larynx	1
C34	Lung	1
C49	Sarcoma	1
C50	Breast	2
C53	Cervix	2
C56	Ovary	1
C69	Retinoblastoma	1
C77	Unknown primary to lymph nodes	1
C79	Unknown primary to bone	1
C85	Lymphoma	1
	รวม	13

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบโรคมะเร็งที่พบบ่อย 10 อันดับแรกของแต่ละสถาบัน (ปี พ.ศ.2539 และปีใกล้เคียง)

ลำดับ	ขอนแก่น	จุฬาฯ	เชียงใหม่	รามาฯ	ศิริราช	สงขลาฯ	ส.มะเร็ง	ศูนย์อุบล
1	Liver	Cervix	Lung	Cervix	Cervix	cervix	Cervix	Cervix
2	Cervix	Breast	Cervix	Breast	Breast	Lung	Liver	Oral c.
3	Lung	Col+rec	Unknow	Blood	Obary	Oral c.	Breast	Breast
4	Breast	Liver	Liver	Lung	Lung	Breast	Lung	Lung
5	Blood	Blood	Breast	NPC	Oral c.	Blood	Oral c.	NPC
6	Oral c.	Thyroid	Col+rec	Unkno.P	Leukem.	Liver	Lympho	Brain
7	I.node	Lung	Blood	Brain	Lympho	Esopha.	Brain	Blood
8	NPC	Oral c.	Stomac	Liver	Col+rec	Thyroid	Thyroid	Orophar
9	Thyroid	NPC	Ovary	Rectum	Liver	L.node	Ovary	Hypoph
10	Skin	Brain	NPC	Thyroid	Bladder	Ovary	Esopha.	Colon

- สถิติที่รวบรวมได้ล่าสุดจาก รพ.มหาราชนครเชียงใหม่คือสถิติปี พ.ศ.2537
- NPC = Nasopharyngeal Carcinoma
- Unkno.P = Unknown primary metastatic tumor
- Col+rec = CA.colon&CA.rectum
- ศูนย์ฯ มะเร็งอุบลใช้ข้อมูลจากแผนกรังสีรักษารวมปี พ.ศ.2538 ถึง พ.ศ.2540

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยมะเร็งใหม่ของแต่ละสถาบันในแต่ละปี

สถาบัน	พ.ศ.2537	พ.ศ.2538	พ.ศ.2539	พ.ศ.2540
ขอนแก่น	4,273	4,338	4,339	4,418
จุฬาฯ	2,363	2,426	2,415	?
เชียงใหม่	3,825	?	?	?
รามาฯ	2,055	2,268	2,021	2,094
ศิริราช	3,512	3,741	3,988	?
สงขลาฯ	2,186	2,336	2,403	?
ส.มะเร็งฯ	2,234	2,220	2,931	?
รวม	20,450	?	?	?

ตารางที่ 10 เปรียบเทียบวิธีการจัดกลุ่มโรงมะเร็งที่แตกต่างกันเมื่อทำการจัดลำดับโรคที่พบบ่อย

สถาบัน	ICD	BLOOD	ORAL CAVITY	COLON	Unknown P.
ขอนแก่น	ICD-10	รวม	+Lip, +Salivary gland	Colon	+
จุฬาฯ	ICD-O	รวม	+Oropharynx	Colon + rectum	
เชียงใหม่	ICD-O	รวม	แยกชนิด	Colon + rectum	+
รามาฯ	ICD-O	รวม	แยกชนิด	Colon	+
ศิริราช	ICD-10	แยกชนิด	+Lip	Colon + rectum	
สงขลาฯ	ICD-O	รวม	+Lip	Colon	+
ส.มะเร็ง	ICD-10	แยกชนิด	Pure oral cavity	Colon + rectum	
ศูนย์อุบล	ICD-10	รวม	+Lip	Colon + rectum + A	

วิจารณ์

รังสีรักษาเป็นวิธีรักษามะเร็งที่ใช้ในวงการแพทย์มาเป็นเวลาเก้าสิบกว่าปีแล้ว โรคมะเร็งส่วนมากรักษาได้ด้วยรังสี นอกจากรังสีแล้วยังมีวิธีรักษาหลักอีกสองวิธีคือการผ่าตัดรักษาและการให้ยาเคมีบำบัด ที่ศูนย์ฯ มะเร็งอุบลไม่มีศัลยแพทย์ประจำ การผ่าตัดรักษาจึงไม่ได้ใช้รักษาผู้ป่วยในศูนย์ฯ การให้ยาเคมีบำบัดนั้น รังสีรักษาแพทย์เป็นผู้ให้การรักษาโดยพิจารณาตามชนิดของโรคมะเร็ง,ระยะโรค (staging), พยาธิสภาพและสภาพผู้ป่วย ผู้ป่วยที่จะต้องผ่าตัดรักษามักจะได้รับการผ่าตัดมาก่อนแล้วจึงส่งต่อมาที่ศูนย์ฯเพื่อรับการรักษาเพิ่มเติม นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ทางศูนย์ฯ เห็นว่าควรได้รับการผ่าตัดก็จะส่งกลับไปโรงพยาบาลต้นทางที่มีศัลยแพทย์ประจำอยู่ ทางศูนย์ฯ ได้รับความร่วมมืออย่างดีจาก รพ.สรรพสิทธิประสงค์, รพ.จังหวัดศรีสะเกศ, รพ.จังหวัดยโสธรและ รพ.อื่นๆ

ขณะที่เริ่มเปิดรักษาผู้ป่วย ทางศูนย์ยังไม่สามารถรับผู้ป่วยในได้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีความลำบากในการเดินทางจึงหยุดมารับการรักษาก่อนครบกำหนด ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกยังไม่รับรักษาเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยช่วงแรกส่วนใหญ่เป็น recurrent post-op cases การรักษาส่วนใหญ่ได้ผลไม่ดีนัก ศูนย์ฯ ได้เปิดรับผู้ป่วยในเมื่อวันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2539 รวมแล้วในปี พ.ศ.2539 มีผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด 326 รายและในปี พ.ศ.2540 มี 452 ราย ผู้ป่วยชายต่อหญิงเท่ากับ 1:1.37 มีผู้ป่วยหญิงมากกว่าชายเล็กน้อย (ตารางที่ 1) จังหวัดอุบลราชธานีตั้งอยู่ชายแดนด้านตะวันออกสุดของประเทศไทย สามารถเห็นพระอาทิตย์ขึ้นเป็นแห่งแรกในประเทศไทย มีด่านเข้าออกประเทศลาวที่ช่องเม็กซึ่งตรงกับแขวงจำปาศักดิ์ และด่านเข้าออกประเทศเขมรที่ช่องจอม (สามเหลี่ยมมรกต) มีผู้ป่วยลาวมาขอรับการรักษาทั้งหมด 13 คน เมื่อจำแนกโรคมะเร็งแล้วไม่พบความแตกต่างจากคนไทย (ตารางที่ 7) ไม่มีผู้ป่วยจากประเทศเขมรมารักษา อาจจะเป็นเพราะภาวะสงครามและการเดินทางผ่านด่านมีปัญหายุ่งยากมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 40-75 ปี (76%) ช่วงอายุที่มีผู้ป่วยมากที่สุดคือช่วงอายุ 60-69 ปี (26%) ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยที่สุดคือ 8 เดือน ซึ่งป่วยเป็นมะเร็ง recurrent post-op Retinoblastoma of both eyes

ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีหน่วยงานรังสีรักษาที่เปิดให้บริการอยู่ก่อนแล้ว 2 แห่งคือที่ รพ.ศรีนครินทร์จังหวัดขอนแก่น และที่ รพ.มหาราชนครราชสีมา ทั้งสองแห่งตั้งอยู่ห่างจากจังหวัดอุบลฯ ประมาณ 300 กิโลเมตรเศษ ผู้ป่วยของศูนย์ฯ ส่วนใหญ่จึงมีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดอุบลฯ และจังหวัดใกล้เคียง (ตารางที่ 3) รพ.ศรีนครินทร์นั้นมีผู้ป่วยมากจนต้องนัดคิวให้มาเริ่มรับการรักษาประมาณ 3 เดือนถัดไปเป็นอย่างเร็วที่สุด ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้ไปตรวจที่ รพ.ศรีนครินทร์แต่มีบ้านอยู่ใกล้ศูนย์ฯ อุบล แพทย์ก็จะให้มาตรวจรักษาต่อที่ศูนย์ฯ อุบล จังหวัดอุบลฯ มีประชากรประมาณ 1 ล้าน 7 แสนคน คิดเป็นผู้ป่วยมะเร็งใหม่ต่อปีประมาณ 4,796-5,972 ราย ผู้ป่วยที่มารักษาที่ศูนย์ฯ จึงมีจำนวนไม่ถึง 10 เปอร์เซ็นต์ ถ้าลองใช้ข้อมูลมะเร็งของปี พ.ศ.2533 ซึ่งจัดทำโดย IARC กับคณะผู้เชี่ยวชาญในไทย กำหนดค่า ASR ได้เท่ากับ 282.1 ได้เท่ากับ 282.1 ต่อประชากร 1 แสนคน คิดคำนวณหาผู้ป่วยมะเร็งใหม่จากประชากรไทยปลายปี พ.ศ.2540 เท่ากับ 65 ล้านคนจะได้จำนวนผู้ป่วยมะเร็งใหม่ต่อปีทั้งประเทศในปี พ.ศ. 2540 เท่ากับ 183,365 ราย

มะเร็งปากมดลูกจัดเป็นมะเร็งที่พบมากอันดับหนึ่งของเกือบทุกสถาบัน (ตารางที่ 8) ที่ รพ.ศรีนครินทร์พบโรคมะเร็งตับมากที่สุด มีผู้ป่วยมะเร็งตับมาขอตรวจรักษาที่ศูนย์ฯ ทุกวัน แต่ส่วนใหญ่เป็น advance cases จึงไม่มีการรักษาเฉพาะให้หายได้ บางรายได้ให้ palliative short-course radiation แต่ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจนักจึงได้หยุดไป กรณีที่ก้อนมะเร็งตับเป็นเพียง small single mass ก็จะส่งไปรักษาโดยการผ่าตัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

มะเร็งของศีรษะและลำคอรวมกันแล้วมีผู้ป่วยมากจนจัดว่าเป็นงานประจำหลักของศูนย์ฯ เมื่อเทียบกับสถิติรวมของ รพ.อื่นๆ โดยเฉพาะ recurrent post-op cases เป็นปัญหามาก ที่ รพ.รามาฯ และ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่ ไม่รวมกลุ่มโรคมะเร็งในช่องปากเข้าด้วยกัน เมื่อแยกแต่ละตำแหน่งแล้ว มีจำนวน cases ไม่มากพอที่จะติด 10 อันดับแรกที่พบบ่อย

ผู้ป่วยมะเร็งระบบเม็ดเลือดนั้นจะได้รับการรักษาโดยอายุรกรรมแพทย์ที่ รพ.สรรพสิทธิประสงค์ ศูนย์ฯ จึงไม่มีผู้ป่วยระบบนี้เฉพาะ cases ที่ต้องให้รังสีรักษาเท่านั้น ผู้ป่วย thalassemia 3 รายถูกส่งมารับรังสีรักษาแก้ไขภาวะ hypersplenism ที่เหลืออีกหนึ่งรายต้องการให้ลดอาการปวดหลังจากการขยายตัวของกระดูกสันหลัง ผลการรักษาได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอดมีจำนวนมากเช่นเดียวกับที่สถาบันอื่น มีทั้ง adjuvant rediotherapy in post-op cases, advanced stage cases และ recurrent post-op and chemotherapy cases

ผู้ป่วยมะเร็งสมองที่ศูนย์ฯ มีมากเป็นอันดับที่ 6 ที่มีไม่น้อยอาจเป็นเพราะมีจำนวนศัลยแพทย์ระบบปราสาทปฏิบัติงานในจังหวัดอุบลถึง 4 ท่าน แต่ใน รพ.จังหวัดใกล้เคียงไม่มีเลย มีผู้ป่วยเข้ารับผ่าตัดทุกวัน รพ.จุฬา, รพ.รามา และสถาบันมะเร็งฯ ก็มีผู้ป่วยมะเร็งสมองมากเช่นเดียวกัน

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่นั้นเกือบทั้งหมดจะได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัดรักษาต่อเลยโดยศัลยแพทย์ที่ รพ.สรรพสิทธิฯ ผู้ป่วยที่มี recurrence แล้ว จึงส่งมารับการฉายรังสีต่อที่ศูนย์ฯ ระยะหลังค่อยๆ มี adjuvant radiotherapy post-op cases เพิ่มขึ้น

มีผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะเพศชายในการศึกษานั้น 14 ราย นับว่ามีจำนวนไม่น้อย และส่วนใหญ่ยากต่อการดูแลรักษาให้หายได้ แต่ขณะนี้ยังไม่มีโครงการที่เน้นหนักในการป้องกันโรคนี้

ผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่นๆ นั้น ทางศูนย์ฯ ยังขาดแพทย์เฉพาะทางอีกหลายสาขาและขาดเครื่องมือที่จะมาช่วยในการวินิจฉัยโรค มีผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ 8.37% ส่วนใหญ่อาการหนักและผ่านการรักษาแบบพื้นบ้านจนสภาพไม่ค่อยดีแล้ว

มะเร็งของต่อมไทรอยด์พบมากติดอันดับใน รพ.จุฬา, รพ.ศรีนครินทร์, รพ.สงขลานครินทร์ และสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

มะเร็งกะเพาะอาหารในปี พ.ศ.2537 ติดอันดับที่ รพ.เชียงใหม่ แต่ในปี พ.ศ.2539 ไม่ติดอันดับเลยในสถาบันอื่นๆ

มะเร็งของหลอดอาหารเป็นมะเร็งที่พบมากที่ภาคใต้ตามสถิติของ รพ.สงขลานครินทร์ รองลงไปมีมากที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

มะเร็งของกะเพาะปัสสาวะพบมากติดอันดับที่ รพ.ศิริราช อาจเป็นเพราะที่ รพ.ศิริราชมีเตียงรับผู้ป่วยของแผนกศัลยกรรม urology มากที่สุดในประเทศไทย

มะเร็งไข่ที่ศูนย์ฯ มีผู้ป่วยน้อย ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัดจากนรีเวชแพทย์โดยตรง

ผลการศึกษานี้ช่วยบอกลักษณะของผู้ป่วยที่มาขอรับบริการ นำผลที่ได้มาใช้วางแผนการสนับสนุนในด้านเครื่องมือและกำลังคนต่อไป การจัดลำดับมะเร็งที่พบบ่อยของแต่ละสถาบันมีความแตกต่างกัน น่าจะได้มีการตกลงใช้เพียงแบบเดียว ปัญหาอย่างหนึ่งคือบางแห่งต้องการเก็บข้อมูลให้ได้ครบช่วงเวลาหนึ่งก่อน จึงจะยอมแก้ไขวิธีการจัดเก็บ เช่น การใช้ระบบ ICD-O หรือ ICD-10 การรวมกลุ่มโรคมะเร็งดีหรือไม่ และจะรวมอะไรบ้าง ปัจจุบันหน่วยงานที่ให้การรักษาโรคมะเร็งในเขตต่างจังหวัดมีน้อยและยังขาดกำลังคนทำงาน

เอกสารอ้างอิง

1. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No. 16, Lyon 1993
2. สถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2537, 2538, 2539 และ 2540 ของ รพ.ศรีนครินทร์ คณแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
3. สถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2537, 2538 และ 2539 ของ รพ.ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
4. สถิติโรคมะเร็งปี พ.. 2537, 2538 และ 2539 ของ รพ.สงขลานครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาสงขลา
5. สถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ.2537 ของ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
6. สถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2537, 2538 และ 2539 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์
7. สถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2537, 2538, 2539 และ 2540 ของ รพ.รามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
8. สถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2537, 2538 และ 2539 ของ รพ.จุฬาลงกรณ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. International statistical classification of disease and related health problems, Tenth revision, World Health Organization, Geneva 1992

อุบัติการในการเกิดความผิดปกติในการหลั่งฮอร์โมนของต่อมหมวกไตและต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกภายหลังการรักษาโดยการฉายรังสี

สุวรรณรี บูรณะชนอาภา พ.บ.*, ศักดิ์ชัย จันทรอมรกุล พ.บ**, วิชาญ หล่อวิทยา พ.บ.*,
อัมพิกา มังคละพฤกษ์ พ.บ.**, วิมล สุขถมยา พ.บ.*, อนันต์ โทนุสิน พ.บ.*,
จงกล วชิรนคร ศศ.บ.**, สมบัติ มาตยาบุญ วท.ม.**, ละไม ชุมศิลป์ วท.บ.**,
สุเวช ไกรสิงห์ ป.ผู้ช่วยพยาบาล *

บทคัดย่อ

มะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกเป็นโรคที่ต้องรักษาด้วยการฉายรังสีหรือฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษาจะใกล้เคียงกับปริมาณของรังสีที่ใช้ในการรักษามะเร็งบริเวณต่อมใต้สมอง ขอบเขตของการฉายรังสีก็มักจะครอบคลุมบริเวณต่อมใต้สมอง ไฮโปธาลามัส และต่อมธัยรอยด์ การขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตและต่อมธัยรอยด์อันเนื่องมาจากการฉายรังสีไปยังบริเวณดังกล่าวจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติหรืออาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ คณะผู้ทำวิจัยได้ทำการศึกษาอุบัติการของการเกิดภาวะผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตและต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกภายหลังการฉายรังสีของภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จำนวน 60 รายแบ่งเป็นเพศชาย 36 ราย และเพศหญิง 24 รายมีค่ามัชฌิม±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุเท่ากับ 47.1 ±11.3 ปีและ 39.9 ±13.2 ปีตามลำดับ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินอาการแสดงทางคลินิกและความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์โดยการเจาะหาระดับฮอร์โมนอิสระที่ผลิตจากต่อมธัยรอยด์และต่อมใต้สมอง (TSH, FT3, FT4) และหาความผิดปกติของต่อมหมวกไตโดยวิธีทดสอบการทนต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำด้วยการฉีดฮอร์โมนอินสุลิน (Insulin tolerance test) และยืนยันผลการทดสอบด้วยการฉีดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองเข้ากระแสเลือดเพื่อดูการทำงานของต่อมหมวกไต (ACTH stimulation test) ผลการตรวจพบอุบัติการของการเกิดภาวะผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตร้อยละ 13.3 และภาวะผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์ (ทั้ง hypothyroidism และ hyperthyroidism) ร้อยละ 54.9 โดยมีสาเหตุจากความผิดปกติของต่อมใต้สมองและไฮโปธาลามัส (Central hypothyroidism) ร้อยละ 23.3 ความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์เอง (Primary hypothyroidism) ร้อยละ 10.0 และภาวะผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์ระยะแรก (Subclinical hypothyroidism) ร้อยละ 18.3 และพบภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ 2 รายคิดเป็นร้อยละ 3.3 อาการและอาการแสดงต่าง ๆทางคลินิกของภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต (Adrenal insufficiency) และภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ (Hypothyroidism) ไม่สามารถใช้แยกกลุ่มผู้ที่มีภาวะฮอร์โมนปกติออกจากกลุ่มผู้ที่ผิดปกติได้

สรุปจากการศึกษานี้พบอุบัติการของการเกิดภาวะผิดปกติในการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตและต่อมธัยรอยด์ของผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกในอัตราค่อนข้างสูงดังนั้นควรจะมีการสืบค้นภาวะเหล่านี้อย่างสม่ำเสมอ

* หน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
** หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในแถบเอเชียโดยเฉพาะผู้ที่อาศัยอยู่บริเวณจีนตอนใต้ (แถบมณฑลกวางตุ้งและกวางสี) และในฮ่องกงตลอดจนชาวจีนโพ้นทะเลโดยทั่วไป นอกจากนี้ในสิงคโปร์ ไต้หวันและมาเลเซียก็พบมากเช่นกัน ในประเทศไทยพบว่าประชากรไทยเป็นโรคนี้มากเป็นอันดับต้นๆ ในบรรดามะเร็งที่พบบ่อยสิบอันดับแรกของมะเร็งที่พบในเพศชาย (พ.ศ. 2527) และเป็นอันดับสองของมะเร็งบริเวณศีรษะและคอรองจากมะเร็งของช่องปาก[1]และสถิติในเชียงใหม่พบเป็นอันดับ 5 ในเพศชายและเป็นอันดับ 10 ของมะเร็งทั้งหมดซึ่งคิดเป็นร้อยละ 2.9 ของมะเร็งทั้งหมด[2,3] การรักษาส่วนใหญ่จะเป็นการให้รังสีบำบัดหรือรังสีบำบัดร่วมกับเคมีบำบัด การผ่าตัดเป็นไปได้ยากเนื่องจากกายวิภาคของบริเวณหลังโพรงจมูกอยู่ในบริเวณซ่อนเร้น ดังนั้นการผ่าตัดให้หมดจึงเป็นไปไม่ได้นอกจากช่วยผ่าเอาก้อนบริเวณต่อมน้ำเหลืองออก (neck dissection) ภายหลังการฉายรังสีแล้วยังยุบไม่หมด

แต่การฉายรังสีนอกจากจะทำลายก้อนมะเร็งแล้วยังมีผลต่ออวัยวะข้างเคียงเช่นต่อมใต้สมองและ/หรือไฮโปธาลามัสรวมทั้งต่อมธัยรอยด์ด้วยดังนั้นผลที่ตามมาจากการขาดฮอร์โมนที่สร้างจากอวัยวะเหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติต่างๆซึ่งถ้าการขาดฮอร์โมนเหล่านี้เป็นไม่มากอาการอาจจะไม่รุนแรงแต่ถ้าความผิดปกติเกิดขึ้นมากและไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องผู้ป่วยอาจจะมีอาการรุนแรงจนถึงกับเสียชีวิตได้ การทราบถึงอุบัติการของการเกิดภาวะต่างๆดังกล่าวในผู้ป่วยไทยอาจจะช่วยในการวางแผนการตรวจรักษาและเฝ้าติดตามผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น

วัสดุและวิธีการ

ลักษณะผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 - 2538 ของหน่วยรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จำนวน 60 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 36 ราย เพศหญิง 24 รายโดยมีอายุระหว่าง 19 - 63 ปี (อายุเพศชายเฉลี่ย 47.1 ± 11.3 ปี อายุเพศหญิงเฉลี่ย 39.9 ± 13.2 ปี)

มีผู้ป่วย 13 รายที่มีมะเร็งลุกลามไปที่ฐานกระโหลกแต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่พบมะเร็งลุกลามเข้าไปในต่อมใต้สมองก่อนการรักษา โดยการตรวจด้วยเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ (CT Scan) ผู้ป่วยทุกรายขณะทำการศึกษาไม่พบว่ามีการกลับคืนมาของโรคและไม่ได้รับการฉายรังสีหรือเคมีบำบัดภายใน 2 ปี ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดหลอดเลือดของสมอง ลมชักหรือมีความเจ็บป่วยขณะทำการศึกษาจะถูกคัดออก ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักหรือยาอื่นๆ ที่มีผลต่อการตรวจหาฮอร์โมนจะให้หยุดยาอย่างน้อย 1 เดือน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจสอบการทำงานของต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไต ยกเว้นผู้ป่วย 1 รายไม่สามารถทำ Insulin tolerance test (ITT)ได้เนื่องจากมีปัญหาในการเจาะเลือดจึงใช้วิธี ACTH stimulation test แทน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสี Single course ยกเว้นผู้ป่วย 1 รายได้รับการฉายรังสี 2 ครั้งห่างกัน 7 ปี (ครั้งแรกในปี 2530 ครั้งที่สองในปี 2537)

ผู้ป่วยทั้งหมดแบ่งเป็นมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกระยะที่ 1 ระยะที่ 3 และ ระยะที่ 4 จำนวน 2, 8 และ 50 รายตามลำดับ (ตาม TNM; AJCC / UICC (1986))

วิธีการฉายรังสี

ผู้ป่วยทุกราย ได้รับการฉายรังสีไปยังบริเวณหลังโพรงจมูกโดยวิธี Two opposed lateral facial fields โดยใช้เครื่อง Cobalt 60 หรือ 6 Megavolts (MV) Linear accelerator photons ปริมาณรังสีทั้งหมดอยู่ในช่วง 62 - 76 Gy โดยแบ่งให้วันละ 2 Gy, 5วันต่อสัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่มีโรค

ลุกลามเข้าไปในบริเวณจมูกก็จะได้รับการฉายรังสีเสริมด้วย Anterior facial with eyes shielded ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอส่วนบน (upper lymphatic station, retropharyngeal and subdigastric) ก็อยู่ในขอบเขต Two opposed lateral facial fieldsที่ใช้ฉายบริเวณหลังโพรงจมูก หลังจากฉายรังสีในปริมาณ 42 - 46 Gy จะทำการหลบเลี่ยงบริเวณส่วนไขสันหลัง (spinal cord shielded) และจะทำการฉายรังสีเพื่อเพิ่มปริมาณรังสีในบริเวณด้านหลัง (posterior lymphatic chains) ด้วย Electron beams ในส่วนของต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอส่วนล่างและบริเวณเหนือกระดูกไหปลาร้าทั้งสองข้าง (lower neck and bilateral supraclavicular area) จะได้รับการฉายรังสีด้วยวิธี Single anterior split field with median shield เพื่อลดปริมาณรังสีที่จะไปยังบริเวณกล่องเสียงและไขสันหลังโดยให้ปริมาณรังสี 50 Gy สำหรับบริเวณที่ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต

การวิเคราะห์ทางฮอร์โมน

ผู้ป่วยทุกราย ได้รับการตรวจการทำงานของต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไต โดยเริ่มทำการทดสอบในเวลา 8.00 นาฬิกา หลังจากงดน้ำและอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง

-การตรวจการทำงานของต่อมธัยรอยด์

โดยเจาะเลือดในเวลาเดียวกันกับเจาะเลือดเพื่อหา Cortisol เพื่อส่งตรวจ Serum thyrotropin (TSH), Free triiodothyronine (FT3) และ Free thyroxine (FT4) โดยใช้วิธี Chemiluminescent (ECLIA) ด้วยเครื่อง Elecsys® 1010 ของบริษัทเบอริงเกอร์มันไฮม์จำกัด

ส่วนค่าปกติของ TSH = 0.27 - 4.2 μU / ml*

FT4 = 0.90 - 1.70 ng / dl*

FT3 = 0.18 - 0.46 ng / dl*

* = ค่าปกติของคนไทยจากข้อมูลของบริษัทเบอริงเกอร์มันไฮม์จำกัด

-การตรวจการทำงานของต่อมหมวกไต

ทำโดยวิธี Insulin tolerance test (ITT) โดยทำการฉีดShort acting human Insulin (Humulin-R Eli Lilly, Co.) โดยใช้ขนาด 0.1 unit / kg และทำการเจาะเลือดเพื่อหาค่า plasma glucose และ cortisol ที่เวลา 0, 30, 60, 90 นาที หลังฉีด insulin หรือบ่อยกว่านี้ถ้าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติเกิดขึ้น การทดสอบนี้จะถือว่าสมบูรณ์เมื่อค่าของระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 mg % แต่ถ้าขนาดนี้ไม่สำเร็จจะใช้ขนาดของ insulin ที่สูงขึ้นคือ 0.15 - 0.2 unit / kg ในวันเดียวกันจนเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ค่าปกติของการทดสอบ ITT คือค่าของ Serum cortisol ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 μg / dl ในช่วงที่เกิดภาวะภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ส่วนการทดสอบ ACTH stimulation test นั้นทำโดยการฉีดฮอร์โมน ACTH เข้าเส้นเลือดดำแล้วเจาะเลือดดูระดับของฮอร์โมน Cortisol ที่เวลา 30 นาที 60 นาที ตามลำดับ ค่าปกติของการทดสอบใช้ค่าเดียวกับ ITT การตรวจหาค่าฮอร์โมนนั้นเลือดที่ทำการเจาะออกมาจะถูกนำมาปั่นแยกทันทีและเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสจนกระทั่งจะทำการตรวจวัดค่าของฮอร์โมนโดยทำการตรวจสอบค่า Serum cortisol ด้วยวิธี Enzyme immunoassay (EIA)

วิธีการทางสถิติ

ค่าต่าง ๆจะถูกแสดงในรูปของค่ามัชฌิม ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean ± SD) ส่วนการวิเคราะห์ค่าทางสถิติจะใช้ Student 's t - test เพื่อทดสอบสมมติฐานส่วนการเปรียบเทียบตัวแปรต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดความผิดปรกติของต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไตใช้ Chi-Squares และ Fisher exact test การทดสอบใช้แบบสองหาง และค่า *p* values ที่ต่ำกว่า 0.05 จะถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ตารางที่1 แสดงข้อมูลของผู้เข้ารับการศึกษาและผลการตรวจสอบทางฮอร์โมนของผู้ป่วยจำนวน 60 ราย

NO	SEX	AGE (Y)	RFI (mo.)	TD (GY)	TSH	FT4	FT3	ITT / ACTH	STAGE
1	F	31	84	76	↑	↓	↔	N	4
2	F	24	33	70	↑	↓	↔	A	4
3	F	42	51	70	↔	↓	↔	N	4
4	F	40	47	66	↔	↔	↔	N	4
5	M	32	108	70	↔	↔	↔	A	3
6	F	20	29	67	↔	↔	↔	A	4
7	M	62	72	76	↑	↓	↔	N	4
8	M	49	28	70	↑	↔	↔	N	4
9	F	47	65	70	↔	↓	↔	N	4
10	F	61	119	70	↑	↔	↓	N	4
11	F	63	39	70	↔	↔	↔	N	4
12	F	47	83	70	↓	↔	↑	N	4
13	F	34	19	70	↔	↔	↔	N	4
14	F	21	33	70	↔	↓	↓	N	4
15	M	58	39	70	↔	↔	↔	N	4
16	M	50	37	74	↔	↔	↔	N	4
17	M	30	28	70	↔	↔	↔	N	4
18	M	53	30	76	↔	↔	↔	N	4
19	M	40	61	68	↑	↔	↔	N	4
20	F	31	27	70	↑	↔	↔	N	4
21	M	50	27	70	↔	↔	↔	A	4
22	M	44	45	70	↔	↔	↔	N	4
23	M	53	41	70	↔	↔	↓	N	4
24	F	35	63	70	↔	↔	↔	N	4
25	M	31	78	70	↔	↔	↔	N	4
26	M	62	42	70	↔	↔	↔	N	4
27	M	31	27	66	↔	↔	↔	N	4
28	M	52	32	70	↓	↔	↑	N	4
29	F	31	33	70	↑	↔	↔	N	4
30	F	54	153	70	↔	↔	↔	N	1
31	M	51	120	71.4	↔	↔	↔	N	3
32	F	57	47	70	↑	↔	↔	N	4

33	M	21	59	72	↑	↔	↔	N	4
34	M	50	24	71.8	↔	↔	↔	N	4
35	F	60	45	70	↔	↔	↔	N	3
36	M	62	47	70	↑	↔	↔	N	3
37	M	55	46	107	↔	↔	↔	N	4
38	M	39	56	70	↑	↔	↔	N	4
39	M	59	27	66	↔	↔	↔	N	3
40	M	55	24	70	↔	↔	↔	N	4
41	M	19	30	70	↑	↔	↔	N	4
42	F	30	22	74	↔	↔	↔	N	4
43	M	48	120	72.5	↔	↔	↓	A	4
44	M	55	47	70	↔	↔	↔	A	3
45	M	37	24	69	↔	↓	↔	N	4
46	F	34	44	70	↑	↔	↔	N	4
47	M	50	66	74	↔	↔	↔	A	4
48	F	40	83	64	↑	↓	↓	N	4
49	M	38	47	68	↔	↓	↔	N	4
50	M	53	35	66	↔	↓	↔	N	4
51	F	44	24	70	↔	↓	↔	N	4
52	F	33	37	70	↔	↓	↓	N	4
53	F	57	108	74.5	↑	↓	↓	A	4
54	F	25	63	76	↑	↓	↓	N	4
55	M	57	40	70	↔	↓	↔	N	3
56	M	42	38	66	↔	↓	↔	N	4
57	M	60	47	70	↔	↓	↔	N	4
58	M	41	80	65	↔	↓	↔	N	3
59	M	54	95	70	↔	↓	↔	N	4
60	M	49	192	66	↔	↓	↔	N	1
MEAN	44.2	55.2	70.7						
SD	12.5	34.5	5.4						

RFI = Radiation free interval

TD = Total dose

ACTH = ACTH stimulation test

ITT = Insulin tolerance test

N or ↔ = Normal, ↓ = Decrease, ↑ = Increase, A = Abnormal,

F = Female

M = Male

ตารางที่2 แสดงจำนวนของผู้ที่มีภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ผิดปกติ

ความผิดปกติ	เพศชาย	เพศหญิง	รวมทั้งหมด (%)
Primary hypothyroid	1	5	6 (10.0)
Central hypothyroid	9	5	14 (23.3)
Subclinical hypothyroid	6	5	11 (18.3)
Thyrotoxicosis	1	1	2 (3.3)

ตารางที่3 แสดงจำนวนของผู้ที่มีภาวะการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติ

ความผิดปกติ	เพศชาย	เพศหญิง	รวมทั้งหมด(%)
Adrenal insufficiency	5	3	8 (13.3)

ตารางที่4 แสดงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ผิดปกติ

	ผู้ที่ผิดปกติ	ผู้ที่ปกติ	Significant
เพศ ชาย	16	19	NS
เพศ หญิง	15	8	(P= 0.2)
อายุเฉลี่ยขณะได้รับการฉายรังสี(ปี)	43.3±13.1	45.9±11.4	NS
Radiation free interval (เดือน)	55.9±34.2	53.9±35.9	NS
ปริมาณรังสีที่ได้รับ (Gy)	70.9±6.5	70.3±2.4	NS

ตารางที่5 แสดงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติ

	ผู้ที่ผิดปกติ	ผู้ที่ปกติ	Significant
เพศ ชาย	5	31	NS
เพศ หญิง	3	21	(P= 0.82)
อายุเฉลี่ยขณะได้รับการฉายรังสี (ปี)	42.0±14.5	44.6±12.3	NS
Radiation free interval (เดือน)	67.3±39.2	53.3±33.8	NS
ปริมาณรังสีที่ได้รับ (Gy)	71.0±2.5	70.7±5.8	NS

ตารางที่6 แสดงความถี่ของอาการและอาการแสดงของผู้ที่มีภาวะต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ

อาการแสดง	ผู้ที่ผลการตรวจเลือดผิดปกติ และมีอาการ (%)	ผู้ที่ผลการตรวจเลือดปกติ และมีอาการ (%)
Weakness	12.5	15.4
Fatigue	12.5	19.2
Anorexia	12.5	7.7
Joint pain	12.5	3.9
Postural dizziness	37.5	9.6

ตารางที่7 แสดงความถี่ของอาการและอาการแสดงของผู้ที่มีความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์

อาการแสดง	ผู้ที่ผลการตรวจเลือดผิดปกติ และมีอาการ (%)	ผู้ที่ผลการตรวจเลือดปกติ และมีอาการ (%)
Decrease sweating	8.6	8.6
Cold intolerance	19.0	17.2
Decrease hearing	10.4	17.2
Hoarseness	12.1	3.5
Weight gain	5.2	12.1
Constipation	5.2	8.6
Muscle cramp	5.2	1.7
Paresthesia	3.5	3.5
Slow reflex relaxation	8.6	8.6

จากตารางที่ 1 ผู้เข้ารับการศึกษาแบ่งเป็นเพศชาย 36 ราย อายุเฉลี่ย 47.1±11.3 ปี เพศหญิง 24 ราย อายุเฉลี่ย 39.9±13.2 ปี ปริมาณรังสีที่ได้รับเฉลี่ย 70.7±5.4 GY ระยะเวลาปลอดรังสี 55.2±34.5 เดือน

จากตารางที่ 2 มีผู้เกิดภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyroidism) ทั้งหมด 31 รายจากจำนวนทั้งหมด 60 รายคิดเป็นร้อยละ 51.6 ในจำนวนนี้พบว่าเป็น Primary hypothyroid จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.0 และ Central hypothyroidism จำนวน 14 รายคิดเป็นร้อยละ 23.3 มีผู้เกิดภาวะ Subclinical hypothyroidism จำนวน 11 ราย จากจำนวนทั้งหมด 60 รายคิดเป็นร้อยละ 18.3 และพบผู้ที่เป็นคอพอกเป็นพิษ (thyrotoxicosis) 2 รายคิดเป็นร้อยละ 3.3

ตารางที่ 3 พบผู้ที่มีความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไต (Adrenal insufficiency) จำนวน 8 รายจากจำนวนทั้งหมด 60 ราย (ได้แก่ รายที่ 2, 5, 6, 21, 43, 44, 47, 53) คิดเป็นร้อยละ 13.3 แบ่งเป็นเพศชาย 5 ราย เพศหญิง 3 ราย ผู้ป่วยรายที่ 2, 53 เกิดภาวะการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติร่วมกับการเกิดภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำในเวลาเดียวกัน

จากตารางที่ 4 และ5 แสดงการเปรียบเทียบ

ตัวแปรต่าง ๆที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไตได้แก่ เพศ ระยะปลอดรังสี อายุเฉลี่ยขณะได้รับรังสีและปริมาณรังสีที่ได้รับเฉลี่ย พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม

จากตารางที่ 6 และตารางที่ 7 จะพบว่าอาการและอาการแสดงในผู้ที่มีความผิดปกติทั้งต่อมหมวกไตและต่อมธัยรอยด์ไม่ได้พบบ่อยกว่าผู้ที่ไม่ได้มีความผิดปกติดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทสรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ความผิดปกติของ Hypothalamic - pituitary function สามารถเกิดขึ้นได้ภายหลังจากการฉายรังสีบริเวณศีรษะในผู้ป่วยที่เป็นโรคเนื้องอกในสมอง[4-14] นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่าอุบัติการของภาวะฮอร์โมนต่อมใต้สมองต่ำ (symptomatic hypopituitarism) จะพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีมาแล้ว 2 - 5 ปี[15,16]

มีผู้ทำการศึกษาถึงการทำงานของต่อมใต้สมองและไฮโปธาลามัสในช่วง 5 ปีภายหลังการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกจำนวน 31 ราย โดยขนาดรังสีที่ได้รับบริเวณ ต่อมใต้สมองและไฮโปธาลามัสมีค่าประมาณ 3,979 ± □ 78 cGy และ 6,167 ± □□ 112 cGy ตามลำดับพบว่าหลังจาก 5 ปี มีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญของการหลั่ง Growth Hormone ร้อยละ 63.5, Gonadotropin ร้อยละ 30.7, Corticotropin ร้อยละ 26.7 และ Thyrotropin ร้อยละ 14.9[16]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยเนื้องอกของสมองจำนวน 32 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะโดยติดตามผู้ป่วยไป 2 - 13 ปี ซึ่งขนาดรังสีที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในช่วง 3,960 - 7,020 cGy พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ภายหลังจากการฉายรังสีมักมีความผิดปกติของการทำงานของต่อมใต้สมองและไฮโปธาลามัสที่พบบ่อยสุดคือ Gonadal dysfunction ร้อยละ 61 และภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ ร้อยละ 28 รวมทั้งความผิดปกติเล็กน้อยในการทำงานของต่อมหมวกไต [13] จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าอุบัติการของการเกิดความผิดปกติในการหลั่งฮอร์โมนของต่อมธัยรอยด์ (primary hypothyroid, secondary hypothyroid และ subclinical hypothyroid) พบมากถึงร้อยละ 51.6 โดยแบ่งเป็น Primary hypothyroid ร้อยละ10.0 Central hypothyroid ร้อยละ 28.3 Subclinical hypothyroid ร้อยละ 18.3 ส่วนความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตพบร้อยละ 13.3 ของผู้ป่วยมะเร็งบริเวณหลังโพรงจมูกระยะที่โรคลุกลาม (locally advance) ที่สามารถควบคุมโรคได้ด้วยการฉายรังสี (continuous remission) อย่างน้อย 2 ปี

มีรายงานถึงความชุกของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำในประชากรทั่วไปของประเทศอังกฤษ [19] พบว่าอัตราการเกิดในเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 1.9 และในเพศชายน้อยกว่าร้อยละ 0.1 บางรายงานพบว่าเพศหญิงเกิดภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำร้อยละ 2 และในเพศชายร้อยละ 0.13 ของประชากร[21] แต่ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าเพศชายเกิดภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำในอัตราร้อยละ 27.8 ของเพศชายที่ได้รับการฉายรังสีและในเพศหญิงพบถึงร้อยละ 41.7 ของเพศหญิงที่ได้รับการฉายรังสีจะเห็นได้ว่าอุบัติการของความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยเหล่านี้พบในอัตราที่สูงกว่าการเกิดในภาวะปกติมาก

นอกจากนี้อาการที่บ่งบอกถึงภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำก็ไม่สามารถใช้ทำนายถึงภาวะนี้ได้ เนื่องจากในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเลือดปกติก็มีอาการแสดงต่าง ๆของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำไม่แตกต่างกับในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเลือดผิดปกติ

ภาวะของ Subclinical hypothyroid ที่ได้จากการรวบรวมหลาย ๆรายงาน พบว่ามีอุบัติการตั้งแต่ร้อยละ 2.5-10.4 [20] ดังเช่นในการศึกษาของประเทศญี่ปุ่นทำการศึกษาในผู้ที่มีอายุมากกว่า

40 ปี พบว่าในเพศชายมีอัตราการเกิดความผิดปกตินี้ร้อยละ 3.2 ส่วนในเพศหญิง ร้อยละ 5.5 [22] แต่จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่ามีอุบัติการของการเกิดภาวะ Subclinical hypothyroid สูงถึงร้อยละ 18.3 และถ้าจำแนกตามเพศจะพบว่าในเพศชายเกิดในอัตราร้อยละ 16.7 และเพศหญิงร้อยละ 20.8

ในจำนวนผู้ที่เข้ารับการศึกษานี้ มีบางรายได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ในระหว่างการฉายรังสีหรือ/และภายหลังการฉายรังสีครบ (adjuvant chemotherapy) แต่อย่างไรก็ตามได้มีผู้พยายามศึกษาถึงอิทธิพลของยาเคมีบำบัดต่อการทำงานของต่อมธัยรอยด์[23-25] ไม่มีรายงานใดที่พบว่ายาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์

กลไกการเกิดความผิดปกติของต่อมธัยรอยด์อันเนื่องมาจากการฉายรังสีพบว่าเป็นผลจากหลายปัจจัยโดยจะเห็นได้จากการศึกษาทางพยาธิวิทยา พบว่ามี Follicle cells และ Vascular damage หลังจากการฉายรังสีไปยังต่อมธัยรอยด์ด้วยรังสีขนาดต่ำเพียง 2.25 Gy [26] นอกจากเส้นเลือดแขนงเล็กๆของต่อมธัยรอยด์แล้วเยื่อหุ้ม (capsule) ของต่อมธัยรอยด์ก็ยังถูกกระทบด้วย ซึ่งจะทำให้เกิดพังผืด (fibrosis) ก่อให้เกิดผลตามมาคือต่อมธัยรอยด์ไม่สามารถขยายขนาดเพื่อให้การทำงานเพียงพอกับความต้องการของร่างกายจึงทำให้เกิดภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำได้ง่าย[27] มีรายงานพบว่าการฉายรังสีบริเวณที่คออาจจะเร่งให้เกิดการแข็งตัวของเส้นเลือดแดง Carotid (arteriosclerosis) ซึ่งตามทฤษฎีแล้วสามารถทำให้เกิดภาวะการขาดเลือดในเส้นเลือดแดงแขนงเล็กๆของ Carotid โดยเฉพาะ Superior thyroid artery [28] มีรายงานถึงภาวะการเพิ่มขึ้นของ Thyroid antibody ภายหลังการฉายรังสีบริเวณคอด้วย[29] ส่วนในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของต่อมธัยรอยด์ (thyroiditis) ที่ไม่รุนแรงถ้าได้รับการฉายรังสีจะทำให้ต่อมธัยรอยด์ไวต่อ Thyroid antibody มากขึ้นซึ่งก่อให้เกิดภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำได้

การฉายรังสีอาจก่อให้เกิดความผิดปกติของต่อมใต้สมองและ/หรือฮัยโปธาลามัส ทำให้เกิด Central hypothyroid ได้ ถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะ Primary hypothyroid คือกรณีที่ Free T4 ต่ำและTotal T4 ลดลงมาก ร่วมกับ TSH สูงชัดเจน หรือ Central hypothyroid คือ กรณีทั้ง Free T4 และ Total T4 ต่ำร่วมกับ TSH ต่ำ ปกติ หรือสูงกว่าปกติเล็กน้อย ก็ควรเริ่มให้การรักษาด้วย ฮอร์โมนธัยรอยด์ได้ตั้งแต่ขนาด 25-200 ไมโครกรัมต่อวัน ส่วนผู้ที่มีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำอยู่ในขั้นรุนแรงควรใช้ขนาด 100-150 ไมโครกรัมต่อวันโดยไม่ต้องแบ่งขนาดเล็กๆ หลายๆครั้งต่อวันเพราะยามีครึ่งชีวิตยาวอยู่แล้ว (7 วัน)

กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น Subclinical hypothyroid ได้แก่ผู้ที่มีระดับ Serum TSH สูงแต่ T4 ไม่ลดลง การตัดสินใจที่จะให้การรักษา ยังมีความคิดขัดแย้งกันอยู่ ซึ่งโดยทั่วไปควรเริ่มให้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มี TSH สูง ร่วมกับมีอาการผิดปกติหรือ ผู้ป่วยที่มี TSH มากกว่า 10 μu/ml ร่วมกับมี Antithyroid antibody สูงอย่างมีนัยสำคัญเพราะจะมีโอกาสที่โรคจะดำเนินไปเป็นต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำขั้นรุนแรง (overt hypothyroid) ได้บ่อย

ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีไปนั้นโอกาสที่ภาวะ Subclinical hypothyroid จะดำเนินโรคกลายไปเป็นภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำขั้นรุนแรง (overt hypothyroid) ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แม้ว่าบางรายงาน[17] จะพบว่าผู้ที่ได้รับการฉายแสงบริเวณศีรษะและคอซึ่งก่อนการศึกษามี Subclinical hypothyroid ร้อยละ 9.5 Clinical hypothyroid ร้อยละ 14.3 หลังจากติดตามไปเป็นเวลา 5 ปี พบว่าเกิด Clinical hypothyroid ถึงร้อยละ 40 ซึ่งถ้าโอกาสสูงจริง ดังนั้นการให้การรักษาคงมีเหตุผลเหมือนกับภาวะที่มี Thyroid antibody สูง

มีรายงานที่สนับสนุนถึงความจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีเหล่านี้เช่นการศึกษา

ในสัตว์ทดลองที่มีภาวะ TSH สูงและต่อมธัยรอยด์ได้รับการทำลายโดยรังสีมีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งของต่อมธัยรอยด์ในอนาคต ดังนั้นการฉายรังสีในปัจจุบันที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกมีอายุยืนยาวกว่าในอดีตซึ่งจะมีเวลานานพอที่จะเกิดมะเร็งของต่อมธัยรอยด์ได้การให้ธัยรอยด์ฮอร์โมนเพื่อลดระดับของTSHลงมาสู่ระดับปกติอาจช่วย ป้องกันการเกิดมะเร็งของต่อมธัยรอยด์ได้ ดังนั้นการตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของต่อมธัยรอยด์เป็นระยะๆ เช่นการตรวจอย่างสม่ำเสมอปีละ 1 ครั้งจะทำให้สามารถตรวจพบโรคหรือสาเหตุของอาการต่างๆในผู้ป่วยเหล่านี้และทำให้ลดการส่งตรวจต่างๆที่ไม่จำเป็นลงได้มาก

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วย Primary hypothyroid จากการศึกษาครั้งนี้บางรายจะมีระดับของ TSH ไม่สูงเท่าที่ควรจะเป็น ซึ่งตามทฤษฎีแล้วความสัมพันธ์ของระดับ FT4 และTSH ปกติจะเป็นแบบผกผันและเป็น Log linear relation เช่น ถ้าระดับ FT4 ลดลงร้อยละ 50 จะมีผลทำให้ TSH เพิ่มขึ้น 90 เท่าหรือเท่ากับ 9,000 % แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย Primary hypothyroid เหล่านี้อาจจะมีภาวะ Central hypothyroid ร่วมด้วย

ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตมีความสำคัญต่อร่างกายมนุษย์ เมื่อต้องเผชิญกับภาวะเครียด เช่น การผ่าตัดหรือการติดเชื้อ เป็นต้น ภาวะ Secondary adrenal insufficiency อาจเกิดจากโรคต่างๆของต่อมใต้สมองหรือฮัยโปธาลามัสรวมทั้งอาจเกิดจากการฉายรังสีบริเวณนี้ จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าเกิดภาวะ Adrenal insufficiency ในอัตราร้อยละ 13.3 แม้ว่ามีบางรายงานพบอัตราการเกิดความผิดปกติสูงถึงร้อยละ 26.7 ภายหลังการฉายรังสีไปยังบริเวณ Pituitary fossa เป็นเวลานานถึง 5 ปีก็ตาม

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตจากการศึกษาครั้งนี้ถ้าซักประวัติอย่างละเอียดแล้วส่วนใหญ่จะมีอาการบ่งชี้ว่าเป็น Adrenal insufficiency แต่อาการมักจะไม่ชัดเจน

จะเห็นได้ว่าความผิดปกติของทั้งต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไตพบได้บ่อย ดังนั้นการตรวจหาและการเฝ้าระวังภาวะผิดปกติเหล่านี้อย่างสม่ำเสมอจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ในระยะเริ่มแรกและจะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจค้นหาสาเหตุของอาการหรือความผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นได้ มีผู้เขียนบางรายได้แนะนำให้ทำการตรวจทางระบบต่อมไร้ท่อที่ 3 เดือนภายหลังการฉายรังสีครบและตรวจซ้ำทุกๆปีตลอดไป[18,30]

อย่างไรก็ตามควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาความเหมาะสมในการตรวจหาความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์และต่อมหมวกไตเพื่อลดค่าใช้จ่ายและได้รับประโยชน์สูงสุด นอกจากนี้ความผิดปกติในการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้าตัวอื่นๆที่มักพบร่วมด้วย เช่น ภาวะการขาด Growth hormone, Gonadotropin รวมทั้งความผิดปกติของ Prolactin ซึ่งในระยะหลังนี้มีผู้ให้ความสำคัญในการรักษาภาวะขาดฮอร์โมนเหล่านี้มากขึ้น

อ้างอิง

1. กุลประดิษฐารมณ์ บุญชู. Nasopharyngeal carcinoma. วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า 2529 ; 1:135-47.
2. Martin NC. Statistical report of tumor registry, cancer unit, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Chiang Mai Thailand 1985.
3. Sumitsawan Y, Lorvidhaya V, Martin N. Carcinoma of the Nasopharynx in Chiang Mai University Hospital, A Review of 205 cases. J Med Assoc Thai 1990; 72 :450-7.
4. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH, Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumor in children. Lancet 1975; 2 :104-7.
5. Richards GE, Wara WM, Grumbach MM, et al. Delayed onset of hypopituitarism : sequelae of therapeutic irradiation of central nervous system, eye and middle ear tumors. J Pediatr 1976 ; 89 : 553-9.
6. Pomarede R, Czernichow P, Zucker JM, et al. Incidence of anterior pituitary defi ciency after radiotherapy at an early age : study in retinoblastoma. Acta Pediatr Scand 1984; 73:115-9.
7. Samaan NA, Schultz PN, Yang KP, et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of head and neck. J Lab Clin Med 1987; 38:364-72.
8. Blatt J, Lee P, Suttner J, Finegold D. Pulsatile growth hormone secretion in children with acute lymphoblastic leukemia after 1800 cGy cranial irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15:1001-6.
9. Larkins RG , Martin FIR. Hypopituitarism after extracranial irradiation : Evidence for hypothalamic origin. Br Med J 1973; 1 : 152-3.
10. Orton CG, Ellis F. A. Simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol 1973 ; 46 : 520-37.
11. Samaan N A, Vieto R, Schultz PN, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982.;8:1857-67.
12. Synder PJ, Reitano JF, Utiger RD. Serum LH and FSH response to synthetic gonadotropin-releasing hormone in normal man. J Clin Endocrinol Metab 1975 ; 41 : 938-45.
13. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993 ; 328 : 87-94.
14. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumor in adults. Q J Med 1989; 262 : 145-60.
15. Lam KSL, Ho JHC, Lee AWM, et al. Symptomatic hypothalamic-pituitary dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients following radiation therapy : a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1343-50.
16. Lam KSL, Tse VK, Wang C, et al. Effect of

cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function : 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal Carcinoma. Q J Med 1991 ; 78 : 165-76.

17. Turner SL, Tiver KW. Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995, 31:279-83.
18. สุนทรเทพวรากุล ทองคำ Subclinical (Biochemical) thyroid disorders. การอบรมวิชาการ ต่อมไร้ท่อสำหรับเวชปฏิบัติทั่วไป ครั้งที่ 12 2539 : 77-90.
19. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R,et al. The spectrum of thyroid disease in a community :The whickham survey. Clin Endocrinol 1977; 7 : 481.
20. Helfand M, Bengtsson C, Lind quist O, et al.Thyroid disease and high concentration of serum thyrotropin in a population sample of women. Acta Med Scand 1981; 210 : 39-46.
21. Franklyn J. Hypothyroidism : lab results or clinical judgement. วารสารแพทย์หลังปริญญา กันยายน 2538 : 55-9.
22. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothy roidism: epidemiology, diagnosis, and significance. Adv Intern Med 1996 ; 41 : 213-37.
23. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. Radiother Oncol 1992 ; 25 : 31-6.
24. Posner MR, Ervin TJ, Fabian RL, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. Laryngoscope 1984 ; 94 : 451-4 .
25. Ponsner MR, Weichselbaum RR, Fitzgerald TJ, et al. Treatment complications after sequential combination chemotherapy and radiotherapy with or without surgery in previously untreated squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 ; 11 : 1887-93.
26. Palmer BB, Gaggar N, Shaw HJ. Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. Head Neck Surg 1981 ; 4 :13-5 .
27. Howes EL, Suoy JW, Harvey SC. The healing of wounds as determined by their tensite strength. JAMA 1929; 92 : 42-95.
28. Feehs RS, McQuirt WT, Bond MG, et al. Irradiation: A significant factor for carotic artherosclerosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117 : 1135-7.
29. Markson JL, Flatman GE. Myxedema after deep x-ray therapy to the neck. South Med J 1965 ; 1 : 1228-30.
30. Sukthomya V, Sukthomya C.Thyroid dys function following external radiation for head and neck cancer. Thai J Radiol 1988 ; 24: 71-4.