

ปัจจัยทางคลินิกและปริมาณรังสีที่มีผลต่อความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก
ที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติในโรงพยาบาลขอนแก่น

เชษมพร มโนคุ่น พ.บ.

กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์:

เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยด้านรังสีที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาตั้งแต่ระดับสองขึ้นไปในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ

รูปแบบและวิธีวิจัย : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563-31 ธันวาคม 2565 จำนวนขนาดตัวอย่างทั้งหมด 84 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม ผู้ที่เกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา ($Toxicity \geq G2$) จำนวน 42 ราย และกลุ่มไม่เกิด ($Toxicity < G2$) จำนวน 42 ราย สุ่มเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย และเก็บข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพการฉายรังสี และข้อมูลทั่วไป วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมาน โดยใช้สถิติถดถอยพหุคูณโลจิสติก (logistic regression)

ผลการศึกษา:

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทั้งหมด 84 ราย แบ่งเป็น $Toxicity < G2$ 42 ราย และ $Toxicity \geq G2$ 42 ราย พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในตัวแบบสุดท้าย ได้แก่ V10 of Bony Pelvis (%) ที่ 97.9 ± 0.29 (Adj. OR=1.34; 95%CI: 1.04-1.72), Hemoglobin pretreatment value ที่ 11.3 ± 0.2 (Adj. OR=0.49; 95%CI: 0.31-0.78)

สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีค่า V10 of Bony Pelvis (%) ที่ 97.9 ± 0.29 และ Hemoglobin pretreatment value ที่ 11.3 ± 0.2 มีความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจได้รับประโยชน์ในการพิจารณาปรับเทคนิคการฉายรังสีเป็นแบบปรับความเข้มเพื่อลดโอกาสเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาได้ในอนาคต

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก, ให้อาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี, การฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ, ความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา

Clinical factors and radiation dose affecting hematologic toxicity in patients with locally advanced cervical cancer treated by concurrent chemotherapy and 3D conformal radiotherapy in Khon Kaen Hospital

Khasemporn Manokhoon MD.

Department of Radiology

KhonKaen Hospital, KhonKaen Province

ABSTRACT

Objectives: To investigate the clinical and radiological factors that affect the incidence of hematologic toxicity of varying severity in cervical cancer patients undergoing combined chemotherapy with three-dimensional radiotherapy.

Methods: This is a retrospective study. All patients diagnosed with cervical cancer and treated with radiotherapy combined with chemotherapy at Khon Kaen Hospital from January 1, 2020, to December 31, 2022, were included. The total sample size was calculated to be 84 patients, divided into two groups: 42 patients who experienced hematologic toxicity (Toxicity $\geq$ G2) and 42 patients who did not (Toxicity $<$ G2). Data were collected on baseline characteristics, laboratory results, medical records, Computerized Tomography (CT scan), and radiotherapy information. Analysis of data using descriptive statistics and inferential statistics using logistic regression.

Results: According to the study, 84 cases included cervical cancer, 42 cases hematologic toxicity equal or greater than grade 2, and 42 cases Hematologic toxicity less than grade 2. Factors influencing hematologic toxicity were found in patients with cervical cancer treated by chemotherapy combined with three-dimensional radiotherapy with statistically significant including: V10 of Bony Pelvis (%) (Adj. OR = 1.34; 95%CI: 1.04-1.72), Pretreatment hemoglobin level (Adj. OR = 0.49; 95%CI: 0.31-0.78)

Conclusion: Patients who have a V10 of the Bony Pelvis at a percentage of 97.9 ± 0.29 and a pretreatment Hemoglobin value of 11.3 ± 0.2 are at a high risk to develop hematologic toxicity starting from level 2 and above. Considering the use of concurrent chemoradiotherapy with three-dimensional radiation in these specific individuals, it may be beneficial to modify the intensity modulated radiotherapy approach to decrease the risk of future hematologic toxicity.

Keywords: Cervical cancer, Concurrent chemoradiation, 3D conformal radiotherapy, Hematologic toxicity

ความสำคัญ

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer; CC) เป็นโรคที่ได้รับการตรวจพบเป็นอันดับที่ 4 ของอุบัติการณ์มะเร็งทั่วโลกและพบมากเป็นอันดับ 2 ของอุบัติการณ์โรคมะเร็งในเพศหญิง ซึ่งเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆ ของสตรีทั่วโลก(1) โดยการรักษาหลักในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (Locally advanced cervical cancer) ตั้งแต่ระยะ IB2, IIA2-IVA อ้างอิงตาม annual classification of the International Federation of Gynecology and Obstetrics ปี ค.ศ. 2018 (FIGO 2018) คือการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiotherapy; CCRT)(2-7) ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้นั้นสามารถส่งผลข้างเคียงได้หลายระบบ เช่น ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal system) ระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ (Genitourinary system) รวมถึงระบบโลหิตวิทยา (Hematological system)(7)แม้ว่าผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยา จะไม่ได้รุนแรงถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยก็ตาม แต่ก็ส่งผลโดยตรงต่อผลการรักษามะเร็ง (Oncological treatment results) เป็นอย่างมาก เมื่อเกิดภาวะความผิดปกติของเม็ดเลือดและเกล็ดเลือด หากต้องมีการหยุดพักการฉายรังสีรวมถึงอาจต้องมีการเลื่อนหรือหยุดการให้ยาเคมีบำบัด จะส่งผลโดยตรงต่อทั้งอัตราการรอดชีพและอัตราการหายขาดจากโรคมะเร็ง(8-9) นอกจากนี้การเกิดภาวะซีด ยังส่งผลโดยตรงต่อความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งที่ลดลงของรังสีรักษาเองด้วย(9) กระบวนการทำงานของเซลล์ไขกระดูก นั้นกว่าร้อยละ 60 เกิดขึ้นที่บริเวณกระดูกเชิงกราน (Pelvic bones) และกระดูกสันหลัง (Vertebrae) ซึ่งเซลล์ไขกระดูกนั้นเป็นเซลล์ชนิดที่มีความไวต่อรังสีมาก (Radiosensitive)หากมีการทำงานของไขกระดูกที่ลดลงย่อมส่งผลให้จำนวนของเม็ดเลือดค่อยๆลดลงตามไปด้วย(10-11) การฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ (3D conformal radiotherapy) นั้นจะมีทิศทางในการเข้าออกของรังสี 4 ทิศทางได้แก่ anteroposterior, posteroanterior, and two laterals ซึ่งจะทำให้เกิดการกระจายรังสีในรูปแบบคล้ายกล่องสี่เหลี่ยมส่งผลให้อวัยวะที่อยู่ใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งรวมถึงกระดูกเชิงกรานและกระดูกสันหลังนั้นได้รับรังสีโดยไม่จำเป็นไปด้วย (12) ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสีรูปแบบใหม่ขึ้นคือการฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้มหรือ Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) ซึ่งการฉายรังสีด้วยเทคนิคนี้จะทำให้ปริมาณรังสีนั้นครอบคลุมเฉพาะบริเวณก้อนมะเร็งและมีปริมาณรังสีที่ฉายผ่านอวัยวะข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ได้มีผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติและการฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก พบว่าการฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้มสามารถลดโอกาสการเกิดความเป็นพิษต่อระบบโลหิตวิทยาได้ถึงร้อยละ 30 แต่การฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้มนั้นเป็นเทคนิคที่ต้องใช้ทรัพยากรบุคคลเวลาและยังไม่ได้ในทุกลูก(13-15) ดังนั้นหากงานวิจัยนี้สามารถศึกษาปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางด้านรังสีที่ส่งผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ จะเป็นประโยชน์ในการคัดกรองผู้ป่วย

ที่มีความเสี่ยงสูง และเพื่อใช้เป็นหลักในการพิจารณาเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสีให้เหมาะสมกับกลุ่มเสี่ยงได้ในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางด้านรังสีที่ส่งผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาตั้งแต่ระดับสองขึ้นไปในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study)

ประชากรศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกตามรหัสกลุ่มโรคที่ได้รับการวินิจฉัย (ICD-10: C530, C531, C538, C539) ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563-31 ธันวาคม 2565 ทั้งหมด 84 ราย ซึ่งจากงานวิจัยของ Miguel Ángel Souto-Del Bosque ปี 2018⁽¹⁶⁾ พบว่าปัจจัยด้าน FIGO stage เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ Toxicity $\geq$ G2 $p_0=(0.3)$ และ $p_1= (0.6)$ โดยใช้สูตร

$$n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{B}} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_0(1-P_0) + \frac{P_1(1-P_1)(1-B)}{B}} \right)^2}{[(P_0 - P_1)^2 (1-B)]}$$

กำหนดค่า B=(0.5), Logistic all n=84, n/2=41.970253 (per group), alpha=0.025, Z alpha=1.960, power=0.8, Z beta=0.842, $p_0=0.3$, $p_1=0.6$, $p=0$, b=0.5, Odds ratio=3.5, R square=0 ดังนั้นจึงเก็บกลุ่ม Toxicity $\geq$ G2 จำนวน 42 ราย และ Toxicity<G2 จำนวน 42 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการ (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกตามรหัสกลุ่มโรคที่ได้รับการวินิจฉัย (ICD-10 ดังนี้ C530 C531 C538 หรือ C539) ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับให้ยาเคมีบำบัด

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาและไม่สามารถติดตามข้อมูลได้
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย (Multiple primary)
- ผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดมีความผิดปกติตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไปตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา (Hematologic toxicity $\geq$ grade 2)

วิธีการเก็บรวบรวม

ข้อมูลทั่วไป เช่น อายุ โรคประจำตัว BMI ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) บันทึกภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สำหรับวางแผนการฉายรังสี (Computer Tomography for simulation: CT sim) และแผนการฉายรังสี ก็รวบรวมข้อมูลจากแหล่งที่มา ได้แก่ เวชระเบียนผู้ป่วย ร่วมกับฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งจากศูนย์มะเร็ง โรงพยาบาลขอนแก่น บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดจากห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลขอนแก่น บันทึกภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สำหรับวางแผนการฉายรังสี และแผนการฉายรังสีจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลขอนแก่น

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและในกรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ นำเสนอค่ามัธยฐานค่า Interquartile range ค่าสูงสุดและ ค่าต่ำสุด
2. ใช้สถิติเชิงอนุมาน เปรียบเทียบกรณีข้อมูลแจกแจงนับที่เป็นอิสระต่อกัน ใช้สถิติ Chi-square test, Fisher's exact ไม่เป็นอิสระต่อกัน ใช้สถิติ McNemar's chi square กรณีข้อมูลต่อเนื่องแจกแจงปกติที่เป็นอิสระต่อกัน ใช้ Independent t-test ไม่เป็นอิสระต่อกันใช้ Dependent t-test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติที่เป็นอิสระต่อกันใช้ Mann-Whitney test ไม่เป็นอิสระต่อกันใช้ Wilcoxon signed ranks test และวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบวัดซ้ำใช้ Repeated measurement data analysis วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยที่ละตัวแปรโดยใช้สถิติลอจิสติกถดถอยอย่างง่าย (Simple logistic regression) และวิเคราะห์ความสัมพันธ์หลายตัวแปร โดยใช้สถิติถดถอยพหุลอจิสติก (multivariable logistic regression) กำหนดให้ตัวแปรที่มีค่า $p\text{-value} < 0.05$ เข้ามาวิเคราะห์ในสมการ นำเสนอค่า Adjusted OR และ 95% CI

ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม

การศึกษาครั้งนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลขอนแก่น เลขที่ KEXP66025 ให้ไว้ ณ วันที่ 14 มิถุนายน 2566

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเรื้องปากลมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ จำนวน 84 ราย แบ่งเป็นผู้ที่เกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity $\geq$ G2) จำนวน 42 ราย และกลุ่มไม่เกิด (Toxicity<G2) เมื่อศึกษาข้อมูลทั่วไปรายตัวแปรพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด ความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity $\geq$ G2) ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้องปากลมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่า Hemoglobin pretreatment value (OR=0.47; 95%CI: 0.31-0.72) รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity $\geq$ G2)

ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้องปากลมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ

ตัวแปร	รวม (n=84)	Toxicity $\geq$ G2		OR (95% CI)	p - value
		ไม่ใช่ (n=42)	ใช่ (n=42)		
อายุ (ปี)					
- อายุ <50 ปี	30 (35.7)	17 (40.5)	13 (30.9)	1	
- อายุ $\leq$ 50 ปี	54 (64.3)	25 (59.5)	29 (69.1)	1.52 (0.62-3.73)	0.363
BMI					
- Normal Weight	46 (54.8)	21 (50.0)	25 (59.5)	1	
- Overweight/Obesity	38 (45.2)	21 (50.0)	17 (40.5)	0.68 (0.29-1.61)	0.381
ผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา					
- Squamous cell carcinoma	65 (77.4)	31 (73.8)	34 (80.9)	1	
- Adenocarcinoma	17 (20.2)	10 (23.8)	7 (16.7)	0.64 (0.22-1.88)	0.416
- Other	2 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0.91 (0.05-15.20)	0.949
ระยะของโรค					
- IA2 - IIB	55 (65.48)	30 (71.4)	25 (59.5)	1	
- IIIA or greater	29 (34.5)	12 (28.6)	17 (40.5)	1.70 (0.68-4.22)	0.253
Diabetes mellitus	10 (11.9)	2 (4.8)	8 (19.1)	4.71 (0.93-23.7)	0.060

ตัวแปร	รวม (n=84)	Toxicity≥G2		OR (95% CI)	p - value
		ไม่ใช่ (n=42)	ใช่ (n=42)		
hypertension	19 (22.6)	9 (21.4)	10 (23.8)	1.15 (0.41-3.19)	0.794
Neutrophils	5366.9±226.9	5216.0±355.7	5517.9±284.4	1.00 (0.99-1.00)	0.506
Platelets	326.5±10.4	325.6±15.1	327.4±14.5	1.00 (0.99-1.00)	0.930
Hemoglobin	11.7±0.1	12.2±0.2	11.3±0.2	0.47 (0.31-0.72)	0.001**

* Other=malignant melanoma จำนวน 1 ราย และ Verrucous carcinoma จำนวน 1 ราย

**p-value<0.01

การศึกษาปัจจัยด้านรังสีรักษาต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity≥G2) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity≥G2) ได้แก่ V10 (%) (OR=1.27; 95% CI: 1.02-1.59), V20 (%) (OR=1.20; 95%CI: 1.04-1.38) รายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยด้านรังสีรักษาต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity≥G2)

ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ

ตัวแปร	รวม (n=84)	Toxicity≥G2		OR (95% CI)	p - value
		ไม่ใช่ (n=42)	ใช่ (n=42)		
Chemotherapy agent					
- Cisplatin	81 (96.4)	42 (40.5)	39 (92.9)	1	
- Other	3 (3.6)	0	3 (7.1)	n/a	n/a
Cycle of Chemotherapy					
- <5	35 (41.7)	5 (11.9)	30 (71.43)	1	
- ≥5	49 (58.3)	37 (88.1)	12 (28.6)	0.05 (0.02-0.17)	<0.001**
V10 of Bony Pelvis					
- <90%	83 (98.8.)	41 (97.6)	42 (100.0)	1	
- ≥90%	1 (1.2)	1 (1.2)	0	n/a	n/a

ตัวแปร	รวม (n=84)	Toxicity≥G2		OR (95% CI)	p - value
		ไม่ใช้	ใช้		
		(n=42)	(n=42)		
V20 of Bony Pelvis					
- <80%	84 (100.0)	42 (100.0)	42 (100.0)	1	
- ≥80%	0	0	0	n/a	n/a
Radiation Dose	50.5±2.1	50.0±0.0	51.0±3.0	n/a	n/a
Pelvis Volume(cm ³)	815.1±10.6	820.3±14.4	809.9±15.7	0.99 (0.99-1.00)	0.623
V10 (%)	97.4±0.25	96.8±0.40	97.9±0.29	1.27 (1.02-1.59)	0.031*
V20 (%)	94.4±0.38	93.4±0.53	95.3±0.49	1.20 (1.04-1.38)	0.015*

* p-value<0.05, **p-value<0.01

จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity $\geq$ G2) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ ในสัปดาห์ที่ 1 ถึง 5 พบว่า ค่า ANC, ค่า Platelet count และ ค่า Hemoglobin มีอย่างน้อย 1 คู่ แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value $<$ 0.001) รายละเอียดดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการรักษาต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา (Toxicity $\geq$ G2) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ ในสัปดาห์ที่ 1 ถึง 5

ตัวแปร	Treatment					Post EBRT 1 month	p - value
	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 5		
ANC							<0.001**
- Toxicity <G2	4549.8 $\pm$ 314.9	4160.1 $\pm$ 308.3	4022.5 $\pm$ 200.2	3678.2 $\pm$ 212.9 [†]	3255.8 $\pm$ 213.5 [†]	3260.9 $\pm$ 1479.3 [†]	
- Toxicity $\geq$ G2	5452.5 $\pm$ 539.7	5086.0 $\pm$ 591.8 [†]	4598.9 $\pm$ 530.0 [†]	3567.9 $\pm$ 237.6 [†]	3303.5 $\pm$ 273.5 [†]	3251.7 $\pm$ 1987.6 [†]	
Platelet count							<0.001**
- Toxicity <G2	292.1 $\pm$ 14.2	256.5 $\pm$ 13.5 [†]	223.8 $\pm$ 10.0 [†]	221.6 $\pm$ 8.6 [†]	216.0 $\pm$ 6.6 [†]	245.2 $\pm$ 59.9 [†]	
- Toxicity $\geq$ G2	312.1 $\pm$ 14.4	274.0 $\pm$ 16.1 [†]	237.6 $\pm$ 10.7 [†]	211.4 $\pm$ 11.9 [†]	190.6 $\pm$ 13.1 [†]	248.4 $\pm$ 94.0 [†]	
Hemoglobin							<0.001**
- Toxicity <G2	12.2 $\pm$ 0.17 [‡]	12.1 $\pm$ 0.16 [‡]	11.9 $\pm$ 0.15 ^{‡†}	11.8 $\pm$ 0.16 ^{‡†}	11.6 $\pm$ 0.15 ^{‡†}	11.5 $\pm$ 0.76 ^{‡†}	
- Toxicity $\geq$ G2	11.0 $\pm$ 0.17 [‡]	10.6 $\pm$ 0.20 ^{‡†}	10.2 $\pm$ 0.18 ^{‡†}	9.8 $\pm$ 0.18 ^{‡†}	9.4 $\pm$ 0.18 ^{‡†}	9.5 $\pm$ 1.39 ^{‡†}	

** p-value<0.01 ใช้สถิติ repeated measurement ANOVA test

+ = p-value<0.05 เมื่อเปรียบเทียบสัปดาห์ที่ 1 กับสัปดาห์ถัดไป ในแต่ละกลุ่ม (within group) โดยใช้สถิติ Wilcoxon signed ranks test

‡ = p-value<0.05 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Toxicity <G2 และ Toxicity $\geq$ G2 ในแต่ละสัปดาห์ โดยใช้สถิติ Mann-Whitney test

การวิเคราะห์ตัวแบบถดถอยพหุคูณ logistic regression กำหนดให้ตัวแปร ที่มีค่า p-value < 0.05 เข้ามาวิเคราะห์ในสมการ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษ ทางโลหิตวิทยา

ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้องรังปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายรังสี ด้วยเทคนิคสามมิติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในตัวแบบสุดท้าย ได้แก่ V10 of Bony Pelvis (%) (Adj. OR = 1.34; 95%CI: 1.04-1.72), Hemoglobin pretreatment value (Adj. OR = 0.49; 95%CI: 0.31-0.78) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา

ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิค

ตัวแปร	Adjusted OR (95%CI)	p-value
V10 of Bony Pelvis (%)	1.34 (1.04-1.72)	0.023*
Hemoglobin	0.49 (0.31-0.78)	0.002**
โรคประจำตัวร่วม (เบาหวาน)	3.84 (0.60-24.54)	0.155

* p-value<0.05, **p-value<0.01

อภิปราย

การศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาปัจจัยทางคลินิกและปริมาณรังสีที่มีผลต่อความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดรวมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติ ซึ่งแบ่งแบ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา จำนวน 42 ราย และไม่เกิดพิษ จำนวน 42 ราย ซึ่งผลการศึกษาพบว่า V10 of Bony Pelvis (%) (Adj. OR = 1.34; 95%CI: 1.04-1.72) เป็นปัจจัยเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา 1.34 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Kevin Albuquerque และคณะ⁽¹⁷⁾ ปัจจัยด้านปริมาณรังสีทั้งสองที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา คือ V10 > 90% และ V20 > 80% อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้พบค่าเฉลี่ยในกลุ่มเป็นพิษ โลหิตวิทยา V10 = 97.9±0.29 และ V20 95.3±0.49 ซึ่งสอดคล้องกับ H U Avinash และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่า ร้อยละของปริมาตรไขกระดูกที่รังสีตกกระทบ ซึ่งหากเกินร้อยละ 90 ของปริมาตรไขกระดูกที่ได้รับปริมาณ รังสี 10 เกรย์ (V10) จะทำให้เกิดความเป็นพิษโลหิตวิทยาระดับ 2 ได้

ในการศึกษารุ่นนี้ไม่พบว่าปัจจัยด้าน อายุ ผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ระยะของโรค BMI ให้เกิดความเป็นพิษโลหิตวิทยาระดับ 2 สอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าปัจจัยทางคลินิก ที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษา โดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ได้แก่ อายุ(age), ระยะของโรค (clinical stage) และดัชนี

Corresponding : e-mail : Khasemporn.jaja@gmail.com วารสารโรงพยาบาลนครพนม

Received : 15 July 2024 ; 14 August 2024

ปีที่ 11 ฉบับที่ 2

Accepted : 16 August 2024

E 273842

มวลกาย(BMI) แต่จากผลการศึกษา นั้น พบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่ได้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยทางสถิติต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในความรุนแรงตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป⁽¹⁷⁾ Hemoglobin ที่ลดลง 1 หน่วยเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในความรุนแรงตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป (Adj. OR = 0.49; 95%CI: 0.31-0.78) ซึ่งโรคโลหิตจางเป็นเรื่องปกติในระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัด และอาจ เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น การผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดงไม่เพียงพอภาวะการแตกของ เม็ดเลือดแดง ภาวะการกดไขกระดูก ฯลฯ⁽¹⁸⁾ ในมะเร็งปากมดลูก การศึกษาพบว่าระดับฮีโมโกลบิน [Hgb] ต่ำก่อนและระหว่างการรักษาด้วยรังสี เป็นการพยากรณ์โรคที่สำคัญ⁽¹⁹⁾

ข้อจำกัดในการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังที่วิเคราะห์เฉพาะปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติอย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ในอนาคต

ข้อสรุป

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยา ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคสามมิติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ V10 of Bony Pelvis (%) ที่ 97.9 ± 0.29 และ Hemoglobin pretreatment value ที่ 11.3 ± 0.2 ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจได้รับประโยชน์ในการพิจารณาปรับเทคนิคการฉายรังสีเป็นแบบปรับความเข้ม เพื่อลดโอกาสเกิดความเป็นพิษทางโลหิตวิทยาได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, ***** RL, Torre LA, Jemal A. สถิติมะเร็งทั่วโลก 2018: การประมาณอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็ง 36 รายใน 185 ประเทศโดย GLOBOCAN CA ***** J Clin 2018; 68 (6): 394–424.
2. Pecorelli S, ***** L, Odicino F. การจัดระยะ FIGO ใหม่สำหรับมะเร็งปากมดลูก *** J GynaecolObstet2009;105:107–8.
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, ***** PW และคณะ การฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานร่วมกับเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานและพาราเออร์ติกสำหรับมะเร็งปากมดลูกที่มีความเสี่ยงสูง N Engl J Med 1999;340:1137–43.
4. **** HM, ***** BN, ***** ** และคณะ เปรียบเทียบซิสแพลติน การฉายรังสี และการผ่าตัดมดลูกแบบแอดจูแวนต์กับการฉายรังสีและการผ่าตัดมดลูกแบบแอดจูแวนต์สำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะ IB ที่มีขนาดใหญ่ ***** J Med 1999;340:1156–61
5. Whitney CW, Sause W, Bundy ** และคณะ การเปรียบเทียบแบบสุ่มระหว่างฟลูออราซิร่วมกับซิสแพลตินกับไฮดรอกซียูเรียเป็นยาเสริมการฉายรังสีในมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB-IVA ที่มีต่อมน้ำเหลืองพาราเออร์ตาเป็นลบ: การศึกษาโดย Gynecologic ***** Group และ Southwest Oncology Group J Clin Oncol 1999;17:1339–48
6. Peters 3** WA, Liu PY, Barret 2nd RJ และคณะ การให้เคมีบำบัดและการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดแบบรุนแรงในมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้นที่มีความเสี่ยงสูง J **** Oncol 2000;18:1606–13.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins ** และคณะ การฉายรังสีและเคมีบำบัดร่วมกับซิสแพลตินสำหรับมะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลามเฉพาะที่ N **** 1999;340:1144–53.
8. ***** RM, Pajak TF, ***** K และคณะ อิทธิพลของเวลาในการรักษาต่อผลลัพธ์ของมะเร็งเซลล์สความัสของปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี: การศึกษารูปแบบการดูแล *** J ***** Oncol Biol **** 1993;25:391–406.
9. ***** N, Gondi V, Sklenar ** และคณะ ผลของระยะเวลาการรักษาในระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดและรังสีร่วมกันสำหรับมะเร็งปากมดลูก *** ***** Oncol **** Phys 2013;86:562–8.
10. Atkinson H. การกระจายของไขกระดูกเป็นปัจจัยในการประมาณรังสีไปยังอวัยวะสร้างเลือด: การสำรวจความรู้ในปัจจุบัน J **** Radiol **** 1962;6:149–54.

11. ***** C, Constine 3rd LS. ความขัดแย้งในรูปแบบและกลไกของการสร้างไขกระดูกใหม่หลังการฉายรังสี I. ปริมาตรและปริมาณรังสีที่แตกต่างกัน ***** Oncol 1984;2:215–25.
12. Gay HA, ***** HJ, O'***** E, ** al. แนวทางการปรับรูปร่างเนื้อเยื่อปกติของอวัยวะของรังสีวิทยา ***** Int J Radiat Oncol ***** Phys 2012;83:e353–62.
13. Brixey CJ, ***** JC, ***** AE และคณะ ผลกระทบของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มข้นต่อความเป็นพิษเฉียบพลันต่อเม็ดเลือดในสตรีที่มีมะเร็งทางนรีเวช Int J ***** ***** Biol Phys 2002;54:1388–96.
14. Avinash HU, Arul TR, ***** MG และคณะ การเปรียบเทียบปริมาณรังสีและทางคลินิกของหน้าของความเป็นพิษเฉียบพลันต่อเม็ดเลือดในการรักษาด้วยรังสีแบบสามมิติและแบบปรับความเข้มข้นร่วมกับเคมีบำบัดในมะเร็งปากมดลูก J Can Res Ther 2015;11:83–7.
15. Chang Y, Yang ZY, Li GL และคณะความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีในไขกระดูกกับความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก Int J Gynecol ***** 2016;26:770–6.
16. Bosque MÁ, Cervantes-Bonilla MÁ, Palacios-Saucedo GDC. ปัจจัยทางคลินิกและปริมาณรังสีที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดในมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามในบริเวณที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายรังสีแบบ 3 มิติ *** Pract Oncol Radiother. 2018;23(5):392–397. doi:10.1016/j.rpor.2018.07.011
17. Albuquerque K, Giangreco D, ***** C, et al. ตัวทำนายที่เกี่ยวข้องกับการฉายรังสีของความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดหลังจากการฉายรังสีเคมีบำบัดพร้อมกันสำหรับมะเร็งปากมดลูกและผลที่ตามมาสำหรับการทำ IMRT ในอวัยวะของรังสีวิทยาโดยไม่ใช้ไขกระดูก *** ***** Oncol Biol Phys 2011;70:1043–7.
18. ***** JE, Itri LM. โรคโลหิตจางที่เกิดจากเคมีบำบัดในผู้ใหญ่: อุบัติการณ์และการรักษา J ***** Cancer Inst. 1999 ต.ค. 6;91(19):1616–34.
19. Dunst J, ***** T, ***** HG, ***** U, Pelz T, Koelbl H, et al. โรคโลหิตจางในมะเร็งปากมดลูก: ผลกระทบต่อการอยู่รอด รูปแบบการกำเริบของโรค และความสัมพันธ์กับภาวะขาดออกซิเจนและการสร้างหลอดเลือดใหม่ Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 1 ก.ค.;56(3):778–87.