

# จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแฉ่ปริมาณรังสีสูง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ : การทบทวนอย่างเป็นระบบ

ดลสุข พงษ์นิกร พ.บ., กัศน์วรรณ อาษากิจ พ.บ., ศิริรัตน์ เชื้อสำราญ พ.บ.,  
จำเนียรพันธ์ เรือนศรี วท.ม., เจนวิทย์ เวียงนิล ส.ม., ฝัชยา กัศจิรสกุล วท.บ.  
โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง อ่าเภอเมือง จังหวัดลำปาง 52000

## Abstract : High-Dose-Rate Brachytherapy Schedules in Locally Advanced Cervical Cancer : A Systematic Review

Pongnikorn D, Asakit T, Chueasamran S, Rueansri J, Wiangnin J, Pakkajeerasakul P  
Lampang Cancer Hospital, Mueang Lampang, Lampang 52000

(E-mail : donsukp@hotmail.com)

Cervical cancer is a significant public health problem among Thai woman. Radiation therapy has been common treatment for patients with locally advanced cervical cancer. Radiation therapy is composed of two techniques which are; 1) External pelvic irradiation and 2) Intracavitary irradiation or Brachytherapy. Recently, all of the medical service institutions still do not have the same standard for treatment in either the dose of radiation or the fraction times of given radiation. This systematic review aims to assess the effectiveness and complication of fraction times of high dose rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. We performed by searching researches in MEDLINE database via PUBMED. A systematic literature review was conducted in English articles published between 2003 and 2013. Either Randomized control trails (RCTs) or Quasi-randomized controlled trails comparing effectiveness of fraction times of high dose rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer were selected for this study. The first outcome was survival rate. The secondary outcome was local control rate and the third outcome was complication rate. This study also evaluate the risk of bias. Three out of 1,554

studies did compare fraction times of high dose rate brachytherapy and interpretation was limited by different results. Therefore, Meta analysis was precluded. The results of survival rate, local control rate, acute complication rate and late complication were not different in any time of brachytherapy. However, the incidence of late complication brachytherapy for fraction sizes of 3 Gy amount 10 fractions is more than brachytherapy fraction sizes of 5 Gy amount 5 fractions. This primary result showed that the results of each study has no difference in effectiveness and complication.

**Keyword :** High dose rate brachytherapy, Cervical cancer

### บทคัดย่อ

โรคมะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของสตรีไทย การรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ ประกอบด้วย 2 วิธี 1) การฉายรังสีจากภายนอก 2) การใส่แร่เข้าไปในช่องคลอดและโพรงมดลูก ในปัจจุบันยังไม่มีขนาดปริมาณรังสีและจำนวนครั้งของการใส่แร่ที่เป็นมาตรฐานเดียวกันในแต่ละสถานบริการทางการแพทย์ การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผล

และผลข้างเคียงของจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแ่งปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ทำการสืบค้นข้อมูลจาก MEDLINE ผ่าน PUBMED กำหนดปีที่ใช้ในการสืบค้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 - 2556 และสืบค้นจากรายงานการวิจัย และ/หรือวิทยานิพนธ์ที่เกี่ยวข้อง เอกสารการศึกษาจะถูกจำกัดไว้เฉพาะการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น โดยพิจารณาเกณฑ์การศึกษารายงานที่เป็น Randomized control trials (RCTs) หรือ Quasi-randomized controlled trials ที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลของจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแ่งปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ มีการวัดผลลัพธ์การศึกษา 1) อัตราการรอดชีพ 2) อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 3) อัตราการเกิดผลข้างเคียงและมีการประเมินความเสี่ยงของอดีต จากการศึกษาพบ 3 การศึกษาจาก 1,554 การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแ่งปริมาณรังสีสูงที่แตกต่างกันจึงไม่สามารถนำมาสังเคราะห์ข้อมูลเพื่อทำ Meta-analysis ได้ ทั้งนี้ผลของการศึกษา พบว่า อัตราการรอดชีพ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ อัตราการเกิดผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาวไม่พบความแตกต่างกันในแต่ละจำนวนครั้งของการใส่แร่ แต่มีแนวโน้มการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวสูงกว่าในการใส่แร่ครั้งละ 3 Gray (Gy) จำนวน 10 ครั้ง เปรียบเทียบกับการใส่แร่ครั้งละ 5 Gy 5 ครั้ง ผลการศึกษาเบื้องต้นนี้แสดงให้เห็นว่า ผลลัพธ์ของแต่ละการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันในด้านประสิทธิผลและการเกิดผลข้างเคียง

**คำสำคัญ :** การใส่แร่อัตราแ่งปริมาณรังสีสูง มะเร็งปากมดลูก

## บทนำ

โรคมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองในสตรี มีอัตราอุบัติการณ์ 17.7 ราย ต่อแสนประชากร<sup>1</sup> จากสถิติผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ที่ได้รับการรักษาโรงพยาบาลมะเร็งลำปางในปี พ.ศ. 2554 มีจำนวน 174 ราย ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ (IIB, IIIB) ร้อยละ 68.9<sup>2</sup> โรงพยาบาลมะเร็งลำปางเป็นโรงพยาบาลเฉพาะทางตติยภูมิที่ให้บริการรับผู้ป่วยมะเร็งภายในเขตบริการสุขภาพที่ 1 มารับบริการซึ่งมีหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด เคมีบำบัด การฉายรังสี เป็นต้น ทั้งนี้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่อยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นหลัก<sup>3</sup> รังสีรักษาเป็นการใช้รังสีพลังงานสูงในปริมาณที่เพียงพอไปทำลายดีเอ็นเอ (DNA) ของเซลล์มะเร็งจนไม่สามารถซ่อมแซมได้ ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุด<sup>4</sup> ซึ่งการรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมี 2 วิธี

1) การฉายรังสีจากภายนอก 2) การใส่แร่เข้าไปในช่องคลอดและโพรงมดลูก<sup>5</sup> โดยปริมาณรังสีที่ได้รับจากการฉายรังสีจากภายนอกจะอยู่ในช่วง 1.8-2 Gray (Gy) ต่อครั้ง จนครบ 45 Gy และมีการเพิ่มปริมาณรังสี โดยการใส่แร่เข้าไปในโพรงของอวัยวะที่เป็นโรค เพื่อให้ได้ผลของรังสีทางชีววิทยา (Biologically effective dose:BED) รวมเท่ากับ 75-79 Gy<sup>6</sup> ส่วนการใส่แร่เข้าไปภายในโพรงอวัยวะมีอัตราแ่งปริมาณรังสีที่แตกต่างกันจากรายงานของ The International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) หมายเลข 38 แบ่งอัตราแ่งปริมาณรังสี (dose rate) เป็น 3 กลุ่มดังนี้ Low Dose Rate (LDR) อัตราการแ่งปริมาณรังสีอยู่ในช่วง 0.4-2.0 Gy ต่อชั่วโมง Medium Dose Rate (MDR) อัตราการแ่งปริมาณรังสีอยู่ในช่วง 2.0-12.0 Gy ต่อชั่วโมงและ High Dose Rate (HDR) อัตราการแ่งปริมาณรังสีมากกว่า 12.0 Gy ต่อชั่วโมง<sup>7</sup> แม้ว่าผลการรักษาและผลข้างเคียงของการใส่แร่ชนิดอัตราแ่งปริมาณรังสีสูง จะไม่แตกต่างจากวิธีการใส่แร่ชนิดอัตราแ่งปริมาณรังสีต่ำ<sup>8</sup> แต่เนื่องจากการใส่แร่ชนิดอัตราแ่งปริมาณรังสีสูง มีระยะเวลาการรักษาที่สั้นมีการกระจายรังสีที่แม่นยำ ผู้ป่วยสามารถมารับการใส่แร่แบบผู้ป่วยนอกได้และมีการสัมผัสรังสีของบุคลากรทางการแพทย์น้อย ทำให้การรักษาด้วยวิธีนี้เป็นที่แพร่หลาย ในปัจจุบันไม่มีการกำหนดปริมาณรังสีเพื่อรักษามะเร็ง และจำนวนครั้งของการใส่แร่ที่เป็นมาตรฐานสากล โดยการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า มีจำนวนครั้งของการใส่แร่ที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ครั้งละ 5.5 Gy 5 ครั้ง จนถึง ครั้งละ 7 Gy 4 ครั้ง<sup>9</sup> การศึกษาของ Tigenen<sup>10</sup> พบว่าการใส่แร่ชนิดอัตราแ่งปริมาณรังสีสูงครั้งละ 9 Gy 2 ครั้ง มีประสิทธิผลเท่ากับการใส่แร่ครั้งละ 8 Gy 3 ครั้ง และครั้งละ 6.5 Gy 4 ครั้ง ทั้งนี้การใส่แร่ที่อัตราแ่งปริมาณสูงแบบน้อยครั้ง อาจเกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะข้างเคียง เช่น ลำไส้ใหญ่และกระเพาะปัสสาวะ<sup>11</sup> ในประเทศไทยไม่มีการกำหนดปริมาณรังสีและจำนวนครั้งของการใส่แร่ที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน การกำหนดแผนการรักษาขึ้นกับบริบทของแต่ละสถานบริการทางการแพทย์โดยเป็นไปตามดุลยพินิจของแพทย์รังสีรักษา พบหนึ่งการศึกษาที่สำคัญในประเทศไทยของ Tharavichitkul<sup>12</sup> พบว่า การใส่แร่อัตราแ่งปริมาณรังสีสูงครั้งละ 7.2 Gy 3 ครั้ง มีผลการรักษาไม่แตกต่างจากการใส่แร่แบบครั้งละ 6 Gy 4 ครั้ง การศึกษานี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลและผลข้างเคียงของจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแ่งปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ ทั้งนี้จำนวนครั้งของการใส่แร่มีผลต่อจำนวนครั้งของการเดินทางมาโรงพยาบาลของผู้ป่วย อีกทั้งลดปริมาณและภาระงานของบุคลากรทางการแพทย์

การศึกษานี้เป็นการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบจากรายงานการศึกษาเกี่ยวกับจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ โดยทำการสืบค้นแหล่งข้อมูลโดยสืบค้นข้อมูลจาก MEDLINE ผ่าน PUBMED กำหนดปีที่ใช้ในการสืบค้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546-2556 คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และสืบค้นจากรายงานการวิจัยและ/หรือ วิทยานิพนธ์ ที่เกี่ยวข้องกับเอกสารการศึกษาจะถูกจำกัดไว้เฉพาะการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น ทำการคัดเลือกข้อมูลที่น่าสนใจมาศึกษา ได้รวบรวมการศึกษาที่เป็น Randomized control trials (RCTs) หรือ Quasi-randomized controlled trials ที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลของจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (IIB, IIIB) และมีการวัดผลลัพธ์การศึกษาทั้งผลลัพธ์หลัก ได้แก่ 1) อัตราการรอดชีพ พิจารณาจากร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่หลังเริ่มการรักษาคำนวณด้วยวิธี Kaplan-Meier 2) อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ พิจารณาจากร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจภายใน และ/หรือการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ที่ไม่พบการลุกลามของมะเร็งหลังจากเริ่มการรักษาคำนวณด้วยวิธี Kaplan-Meier และผลลัพธ์รอง คือ อัตราการเกิดผลข้างเคียงทั้งผลข้างเคียงระยะสั้นและผลข้างเคียงระยะยาว โดยพิจารณาจากร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษาหลังจากเริ่มการรักษา เกณฑ์คัดผู้เข้าร่วมโครงการ คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดี่ยวหรือการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด โดยในการรักษาด้วยรังสีต้องได้รับการฉายรังสีภายนอกตามด้วยการใส่แร่ชนิดอัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงโดยการฉายรังสีจากภายนอกแบบ Conventional fraction คือ ได้รับการฉายรังสี 5 วันต่อสัปดาห์ และในการใส่แร่ด้วยอัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงต้องไม่เกิน 1 ครั้งต่อวัน เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีระยะของโรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย (IVB) หรือมีการกลับเป็นซ้ำ หรือได้รับการผ่าตัดและ/หรือการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานมาก่อน

งานวิจัยที่ได้มาทั้งหมดคณะผู้ศึกษาได้มีการประเมินคุณภาพ การประเมินความเสี่ยงอคติโดยใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงอคติของ The Cochrane Collaboration<sup>13</sup> ซึ่งมีเกณฑ์ดังนี้ การสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมโครงการ การจัดผู้เข้าร่วมโครงการโดยการสุ่มอย่างปกปิด การปกปิดวิธีการดูแลรักษา: ผู้เข้าร่วมโครงการ ผู้วิจัย ผู้วัดผล จำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่ครบถ้วน การเลือกผลลัพธ์รายงาน ทั้งนี้คณะผู้ศึกษาได้มีการวิเคราะห์งานวิจัยร่วมกัน

การสืบค้นข้อมูลตามกลยุทธ์การสืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE ผ่าน PUBMED ได้เอกสารจำนวนทั้งสิ้น 1,553 การศึกษา นอกจากนี้ยังสืบค้นข้อมูลได้จากรายงานการวิจัยที่ไม่มีใน PUBMED อีก 1 การศึกษาแล้วคัดเลือกเฉพาะเอกสารที่เกี่ยวข้องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อในเบื้องต้นได้จำนวน 3 การศึกษา ซึ่งพบว่าทั้ง 3 การศึกษามีรายงานการศึกษาฉบับสมบูรณ์รวมทั้งประเด็นที่เกี่ยวกับการวัดผลลัพธ์เป็นหลัก แต่ไม่สามารถรวบรวมข้อมูลเข้าด้วยกันเพื่อทำ Meta-analysis เนื่องจากจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงแตกต่างกัน

การศึกษาทั้ง 3 การศึกษาได้ผ่านการประเมินความเสี่ยงอคติโดยใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงอคติของ The Cochrane Collaboration<sup>13</sup> พบว่า ทั้ง 3 การศึกษามีการจัดผู้เข้าร่วมโครงการโดยสุ่มอย่างปกปิดและในการศึกษาของ Nam<sup>14</sup> ที่มีการสุ่มสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมโครงการโดยใช้คอมพิวเตอร์จัดเป็นความเสี่ยงต่ำ ทั้ง 3 การศึกษาไม่สามารถปกปิดจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงจัดเป็นความเสี่ยงต่ำสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการและผู้วิจัย และไม่สามารถปกปิดการดูแลรักษาได้ เนื่องจากผู้วัดผลจำเป็นต้องมีการตรวจร่างกายหรือดูผลการวินิจฉัยเพื่อประเมินอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ซึ่งอาจเกิดอคติ สำหรับจำนวนข้อมูลของผลลัพธ์ที่ครบถ้วนมีเพียง 1 การศึกษาของ Tharavichitkul<sup>12</sup> ส่วนการศึกษาของ Nam<sup>14</sup> และการศึกษาของ Tigeneh<sup>10</sup> มีความครบถ้วนของผลลัพธ์ร้อยละ 93.4 และร้อยละ 89.3 ตามลำดับ โดยทั้งสองการศึกษาไม่ทำการวิเคราะห์ผลลัพธ์ด้วยวิธี intention-to-treat ผลลัพธ์ของการรักษา 2 แบบ คือ แบบแรก : ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ อัตราการรอดชีพ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และแบบที่สอง : ผลลัพธ์รอง ได้แก่ อัตราการเกิดผลข้างเคียง (ระยะสั้นและระยะยาว)

ผลลัพธ์หลัก 1) อัตราการรอดชีพ จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงให้ผลการศึกษาที่ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 การศึกษา (ตารางที่ 1) และมี 1 การศึกษาที่มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย ตามระยะโรค พบว่า ในระยะของโรคที่ IIB และ IIIB มีอัตราการรอดชีพของการใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง ไม่แตกต่างกับ 7.2 Gy 3 ครั้ง (ตารางที่ 2) 2) อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงทั้ง 3 การศึกษา ให้ผลการศึกษาที่ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3) และมีหนึ่งการศึกษาที่มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามระยะโรค พบว่า ระยะของโรคที่ IIB มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง ไม่แตกต่างจากการใส่แร่ 7.2 Gy 3 ครั้ง มีข้อสังเกตในโรคมะเร็งปากมดลูกระยะ IIIB พบว่า อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง มีแนวโน้มสูงกว่าการใส่แร่ 7.2 Gy 3 ครั้ง อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.065) (ตารางที่ 4)

### ตารางที่ 1 อัตราการรอดชีพ

ผู้วิจัย	วิธีการรักษา (จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ)		p-value
	แบบที่ 1	แบบที่ 2	
Nam <sup>14</sup>	3 Gy x 10 fraction (28)	5 Gy x 5 fraction (28)	
3-year overall survival	78.3%	73.9%	0.85
3-year disease-free survival	90.5%	85.0%	0.71
Tharavichitkul <sup>12</sup>	6 Gy x 4 fraction (188)	7.2 Gy x 3 fraction (172)	
3-year overall survival	96.7%	98.4%	0.336
3-year disease-free survival	68.1%	67.6%	0.971

### ตารางที่ 2 อัตราการรอดชีพแยกกลุ่มย่อยตามระยะของโรค

ผู้วิจัย	ระยะของโรค	อัตราการรอดชีพ	วิธีการรักษา (จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ)		p-value
			แบบที่ 1 6 Gy x 4 fraction	แบบที่ 2 7.2 Gy x 3 fraction	
Tharavichitkul <sup>12</sup>	Stage IIB	3-year overall survival	97.9% (109)	98.0% (106)	0.602
		3-year disease-free survival	74.3% (109)	73.0% (106)	0.525
	Stage IIIB	3-year overall survival	94.5% (75)	97.4% (64)	0.447
		3-year disease-free survival	57.4% (75)	58.8% (64)	0.327

### ตารางที่ 3 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่

ผู้วิจัย	วิธีการรักษา (จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ)			p-value
	แบบที่ 1	แบบที่ 2	แบบที่ 3	
Nam <sup>14</sup>	3 Gy x 10 fraction	7.2 Gy x 3 fraction		0.92
3-year rate	90.0% (28)	90.9% (28)		
Tigeneh <sup>10</sup>	6.5 Gy x 4 fraction	8 Gy x 3 fraction	9 Gy x 2 fraction	0.463
6-month rate	90.0% (22)	85.7% (23)	88.8% (21)	
Tharavichitkul <sup>12</sup>	6 Gy x 4 fraction	7.2 Gy x 3 fraction		0.146
3-year rate	86.1% (188)	80.7% (172)		

### ตารางที่ 4 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่แยกกลุ่มย่อยตามระยะของโรค

ผู้วิจัย	ระยะของโรค	อัตราการรอดชีพ	วิธีการรักษา (จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ)		p-value
			แบบที่ 1 6 Gy x 4 fraction	แบบที่ 2 7.2 Gy x 3 fraction	
Tharavichitkul <sup>12</sup>	Stage IIB	3-year local control rate	87.6% (109)	84.5% (106)	0.763
	Stage IIIB	3-year local control rate	82.2% (75)	73.0% (64)	0.065

ผลลัพธ์รอง 1) อัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะสั้น grade 0-2 พบว่า จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูง ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน มีการศึกษาหนึ่งที่วัดอัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะสั้นในระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ grade 2-4 โดยพบว่า จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราปริมาณรังสีสูงก่อให้เกิดผลข้างเคียงระยะสั้นต่อระบบทางเดินปัสสาวะที่ไม่ต่างกัน ส่วนการใส่แร่ 7.2 Gy จำนวน 3 ครั้ง มีแนวโน้มการเกิดผลข้างเคียงระยะสั้นต่อระบบทางเดินอาหารสูงกว่าการใส่แร่ 6 Gy จำนวน 4 ครั้ง (p = 0.09) (ตารางที่ 5)

2) อัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะยาว มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ทำกรวัดอัตราการเกิด ผลข้างเคียงระยะยาว

grade 2-4 โดยพบว่า จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราปริมาณรังสีสูงให้ผลการรักษา ไม่แตกต่างกัน แต่การใส่แร่ 3 Gy 10 ครั้ง มีแนวโน้มเกิดผลข้างเคียงระยะยาวสูงกว่าการใส่แร่ 5 Gy 5 ครั้ง ส่วนอีกหนึ่งการศึกษา มีการวัดอัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวในระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วย Grade 3-4 พบว่า จำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารไม่แตกต่างกัน แต่การใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง มีแนวโน้มในการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินปัสสาวะสูงกว่าการใส่แร่ 7.2 Gy จำนวน 3 ครั้ง (p < 0.001) (ตารางที่ 6)

### ตารางที่ 5 อัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะสั้น

ผู้วิจัย	ผลข้างเคียง	วิธีการรักษา (จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ)		p-value
		แบบที่ 1	แบบที่ 2	
Nam <sup>14</sup>	Grade 0-2	3 Gy x 10 fraction (28) 10/17 (58.8%)	5 Gy x 5 fraction (28) 9/15 (60%)	0.615
Tharavichitkul <sup>12</sup>		6 Gy x 4 fraction (188)	7.2 Gy x 3 fraction (172)	
	GI Grade 2-4	2/188 (1.1%)	7/172 (4.1%)	0.09
	GU Grade 2-4	3/188 (1.6%)	3/172 (1.7%)	0.615

### ตารางที่ 6 อัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะยาว

ผู้วิจัย	ผลข้างเคียง	วิธีการรักษา (จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ)		p-value
		แบบที่ 1	แบบที่ 2	
Nam <sup>14</sup>	Grade 2-4	3 Gy x 10 fraction (28) 5/22 (23.8%)	5 Gy x 5 fraction (28) 2/22 (9.1%)	0.24
Tharavichitkul <sup>12</sup>		6 Gy x 4 fraction (188)	7.2 Gy x 3 fraction (172)	
	GI Grade 2-4	6/188 (2.7%)	5/172 (3.5%)	0.648
	GU Grade 2-4	2/188 (1.1%)	0/172 (0%)	<0.001

## วิจารณ์

จากการสืบค้นข้อมูลไม่พบว่ามีกรรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบของจำนวนครั้งของการใส่แร่ อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก แต่มีหนึ่งรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบเปรียบเทียบการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีต่ำเปรียบเทียบกับการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกซึ่งไม่พบความต่างกันในด้านการรอดชีพ การกลับเป็นซ้ำของโรค และผลข้างเคียงระยะยาว การทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของจำนวนครั้ง การใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงทั้งในด้านการรอดชีพ การควบคุมโรคเฉพาะที่ และผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาว เมื่อเปรียบเทียบการใส่แร่ 3 Gy 10 ครั้ง กับการใส่แร่

7.2 Gy 3 ครั้ง เปรียบเทียบการใส่แร่ 6.5 Gy 4 ครั้ง กับ 8 Gy 3 ครั้ง และ 9 Gy 2 ครั้ง และเปรียบเทียบการใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง กับ 7.2 Gy 3 ครั้ง การศึกษาอื่นหลังของ Ferrigno<sup>15</sup> ให้ความเห็นว่าการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงแบบ 6 Gy 4 ครั้ง มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 2 และ 3 การศึกษาของ Peterit<sup>16</sup> ได้ทำการทบทวนเอกสารและพบว่าไม่สามารถสรุปจำนวนครั้งของการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก จำนวนครั้งที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของแต่ละสถาบัน Orton<sup>17</sup> ได้ให้ความเห็นว่ ถ้าปริมาณรังสีในการใส่แร่อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงเกินกว่า 7 Gy ต่อครั้ง จะเพิ่ม morbidity ของผู้ป่วยมะเร็ง

ปากมดลูก อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Nam<sup>14</sup> ให้ความเห็นว่า การเปรียบเทียบจำนวนครั้งและปริมาณรังสีในการใส่แร่ อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงอาจจะแปลผลผิดพลาดได้ เนื่องจากการเปรียบเทียบต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีจากการฉายแสงภายนอกด้วย ดังนั้น การเปรียบเทียบผลของรังสีทางชีววิทยา หรือ Biologically effective dose (BED) ซึ่งคำนวณมาจากการฉายแสงภายนอกและการใส่แร่จึงน่าจะเหมาะสมกว่า แต่ในปัจจุบันก็ยังมีผลแตกต่างของคำแนะนำ โดยประเทศญี่ปุ่นแนะนำ BED at point A ( $\alpha/\beta = 10$ ) ที่ 60-80 Gy<sub>10</sub> ส่วนประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำที่ 107-108 Gy<sup>18</sup> การศึกษาของ Nam<sup>14</sup> รายงาน BED at point A ของการใส่แร่ 3 Gy 10 ครั้ง และการใส่แร่ 5 Gy 5 ครั้ง เท่ากันคือ 110 Gy<sub>10</sub> การศึกษาของ Tharavichitkul<sup>12</sup> รายงาน BED at point A ของการใส่แร่ 7.2 Gy 3 ครั้ง เท่ากับ 85.2 Gy<sub>10</sub> และการใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง เท่ากับ 86.4 Gy<sub>10</sub> ส่วนการศึกษาของ Tigeneh<sup>10</sup> รายงาน BED at point A ของการใส่แร่ 6.5 Gy 4 ครั้ง และการใส่แร่ 8 Gy 3 ครั้ง เท่ากันคือ 103 Gy<sub>10</sub> ส่วนการใส่แร่ 9 Gy 2 ครั้ง เท่ากับ 94 Gy<sub>10</sub>

อย่างไรก็ตามการศึกษาที่สืบค้นได้และนำมาทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้ มีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Tharavichitkul<sup>12</sup> มีผู้เข้าร่วมโครงการ 377 ราย ส่วนอีกสองการศึกษามีผู้เข้าร่วมโครงการ 71 ราย<sup>10</sup> และ 56 ราย<sup>14</sup> โดยทั้ง 3 การศึกษาอาจมีความเสี่ยงอคติ เนื่องจากไม่มีการรายงานการปิดวิธีการรักษาในผู้ที่วัดผล เนื่องจากผู้วัดผลต้องมีการตรวจร่างกายและ/หรือการดูแล การตรวจวินิจฉัยทางรังสีเพื่อประเมินการควบคุมโรคเฉพาะ ซึ่งถ้าไม่มีการปิดข้อมูลการรักษาอาจส่งผลให้เกิดความเสี่ยงอคติได้ การศึกษาของ Tigeneh<sup>10</sup> และ Nam<sup>14</sup> มีจำนวน drop out ร้อยละ 10.6 และ ร้อยละ 6.5 ตามลำดับ โดยทั้งสองการศึกษาไม่ได้ทำการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat ซึ่งอาจมีความเสี่ยงอคติได้ นอกจากนี้การศึกษาของ Tigeneh<sup>10</sup> ซึ่งไม่ได้มาจากการสืบค้นผ่าน PUBMED อาจมีความเสี่ยงอคติจากการที่ไม่ได้รายงานการเปรียบเทียบอัตราการเกิดผลข้างเคียงตามที่กำหนดไว้ในวัตถุประสงค์ การศึกษาทั้ง 3 การศึกษาที่นำมาทบทวนอย่างเป็นระบบครั้งนี้มีความแตกต่างกันของจำนวนครั้งการใส่แร่ อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูง โดยการศึกษาของ Nam<sup>14</sup> เปรียบเทียบการใส่แร่ 3 Gy 10 ครั้ง กับการ

ใส่แร่ 5 Gy 5 ครั้ง การศึกษาของ Tigeneh<sup>10</sup> เปรียบเทียบการใส่แร่ 6.5 Gy 4 ครั้ง กับ 8 Gy 3 ครั้ง และ 9 Gy 2 ครั้ง และการศึกษาของ Tharavichitkul<sup>12</sup> เปรียบเทียบการใส่แร่ 6 Gy 4 ครั้ง กับ 7.2 Gy 3 ครั้ง นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดควบคู่ไปกับการให้รังสีรักษาอาจมีความต่างกัน โดยพบว่าการศึกษาของ Tigeneh<sup>10</sup> มีการให้ยา Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์ การศึกษาของ Nam<sup>14</sup> มีการให้ยา 5-FU และ Cisplatin ทุก 4 สัปดาห์ ส่วนการศึกษาของ Tharavichitkul<sup>12</sup> มีการให้ยา Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> ทุกสัปดาห์ หรือ mitomycin-C 10 mg/m<sup>2</sup> สัปดาห์ที่ 1 และ 6 เมื่อพิจารณาการวัดผลลัพธ์พบว่ามีความแตกต่างกันโดย Tigeneh<sup>10</sup> มีระยะเวลาการวัดผลด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่หลังการรักษา 6 เดือน ส่วนอีก 2 การศึกษามีระยะเวลา การวัดผลด้านการรอดชีพและการควบคุมโรคเฉพาะที่หลังการรักษา 3 ปี<sup>12,14</sup> การวัดผลข้างเคียงพบว่า Tharavichitkul<sup>12</sup> และ Nam<sup>14</sup> ใช้เกณฑ์ของ RTOG/EORTC ส่วน Tigeneh<sup>10</sup> ใช้เกณฑ์ของ LENT/SOMA ซึ่งทั้ง 2 เกณฑ์นี้มีความแตกต่างกัน<sup>19</sup>

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบ ซึ่งพบการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์จำนวนน้อย มีการเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการใส่แร่ อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงแตกต่างกัน และมีการวัดผลลัพธ์ในระยะเวลาและใช้เกณฑ์ที่ต่างกัน ทำให้ไม่สามารถสังเคราะห์ข้อมูลและทำ Meta-analysis ได้ ดังนั้น เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนและแม่นยำขึ้น ควรมีการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอื่นเพื่อนำมาทบทวนอย่างเป็นระบบ รวมทั้งการทำการศึกษาวินิจฉัยเชิงทดลองเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการใส่แร่ อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย จะทำให้สามารถนำข้อมูลมากำหนดจำนวนครั้งที่เป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งประเทศได้ ก่อให้เกิดอรรถประโยชน์สูงสุดต่อบุคลากรผู้ให้บริการและผู้ป่วย

### สรุป

การศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของจำนวนครั้งของการใส่แร่ อัตราแอมป์ปริมาณรังสีสูงในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะลุกลามเฉพาะที่ไม่พบความแตกต่างกันในเรื่องของผลลัพธ์ด้านอัตราการรอดชีพ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการเกิดผลข้างเคียง

## References

1. Thiravud Khuhaprema, Pattarawin Attasara, Hutcha Sriplung, Suraporn Wiangnon, Yupa Sumitsawan, Suleeporn Sangrajrang, et al. Cancer in Thailand (204-2006). [Internet].2554. [cited 2016 Jun 14]. Available from: [http://www.nci.go.th/en/File\\_download/Nci%20Cancer%20Registry/Cancer%20in%20thailand.pdf](http://www.nci.go.th/en/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Cancer%20in%20thailand.pdf).

## References

- งานทะเบียนมะเร็ง โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง. สถิติโรคมะเร็ง โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ปี พ.ศ. 2554. ลำปาง: ธรณิกการพิมพ์; 2554.
- ปิยวัฒน์ เลาวหุตานนท์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน, วีรฤติ อิมสำราญ, ธีรฤติ คูหะเปรมะ. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก. กรุงเทพมหานคร: ไชยสิทธิ์การพิมพ์; 2556.
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 17-48.
- Treatment options for cervical cancer, by stage [Internet]. 2558. [cited 2016 Jun 14]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-treating-by-stage>
- Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984; 54:235-46.
- International Commission on Radiation Units & Measurements. Dose and Volume Specification for Reporting Intracavity Therapy in Gynecology [Internet]. 2016. [cited 2016 July 25]. Available from: <https://www.scribd.com/doc/72099642/icru-38>.
- Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, de Fendi LI. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28:47.
- Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11:47-52.
- Tigeneh W, Kotzen J, Donde B. Prospective randomised study comparing three-fraction regimens of High Dose Rate Brachytherapy for cancer of the cervix stage IIB and IIIB. *Afr J Haematol Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2016 Jul 4]. Available from: <http://www.afjho.com/index.php/AJOHAO/article/view/27>.
- Forrest JL, Ackerman I, Barbera L, Barnes EA, Davidson M, Kiss A, et al. Patient outcome study of concurrent chemoradiation, external beam radiotherapy, and high-dose rate brachytherapy in locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:1074-8.
- Tharavichitkul E, Klunkin P, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chakrabhandu S, Pukanhaphan N, et al. The effects of two HDR brachytherapy schedules in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: a study from Chiang Mai, Thailand. *J Radiat Res* 2012; 53:281-7.
- Julian PT, Douglas G, Jonathan AC, editors. 8 Assessing risk of bias in included studies [Internet]. 2011 [cited 2016 July 25]. Available from: [http://handbook.cochrane.org/index.htm#chapter\\_8](http://handbook.cochrane.org/index.htm#chapter_8)
- Nam TK, Ahn SJ. A prospective randomized study on two dose fractionation regimens of high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of efficacies and toxicities between two regimens. *J Korean Med Sci* 2004; 19:87-94.
- Ferrigno R, dos Santos Novaes PE, Pellizzon AC, Maia MA, Fogarolli RC, Gentil AC, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Analysis of dose effectiveness and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1123-35.
- Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:359-66.
- Orton CG. HDR: forget not "time" and "distance". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:1131-2.
- Toita T. Current status and perspectives of brachytherapy for cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2009; 14:25-30.
- Hoeller U, Tribius S, Kuhlmeier A, Grader K, Fehlauer F, Alberti W. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1013-8. ●