

ความสัมพันธ์ระหว่างซีทีวีความเสี่ยงสูงขณะให้การรักษาด้วยรังสีระยะใกล้ด้วยภาพจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ กับการควบคุมโรคเฉพาะที่และระยะปลอดโรคของมะเร็งปากมดลูกหลังการรักษา

วทัญญู สมัครการ พ.บ.

โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ตำบลพิชัย อำเภอเมือง จังหวัดลำปาง 52000

Correlation between High Risk CTV during CT-based Intracavitary Brachytherapy and Local Control and Disease Free Survival of Cervical Carcinoma after Treatment

Vatanyu Samakgarn, M.D.

Lampang Cancer Hospital, Pichai, Muang, Lampang, 52000, Thailand

Corresponding Author: Vatanyu Samakgarn (E-mail: vtanuzk@gmail.com)

(Received: 25 December, 2024; Revised: 19 February, 2025; Accepted: 9 July, 2025)

Abstract

Background: The current standard of brachytherapy in cervical cancer is a 3D technique using 3D image delineation of high-risk clinical target volume (HR-CTV), which magnetic resonance imaging-based (MRI-based) provides clearer visualization compared to computed tomography (CT) image and benefits in predicting treatment outcomes. Due to cost limitations, MRI cannot be used in common. **Objective:** This study compiles the treatment outcomes of CT-based brachytherapy performed at Lampang Cancer Hospital and analyzes the HR-CTV delineated by CT to assess whether it could predict treatment outcomes **Method:** This retrospective study analyzed data from 194 cervical cancer patients who underwent external beam RT combined with CT-based intracavitary brachytherapy using tandem with ovoid or Fletcher applicators. Kaplan-Meier and log-rank tests were used to calculate local control (LC) and disease-free survival (DFS). The relationship between size of HR-CTV at the first brachytherapy session and treatment outcomes was assessed using Cox-regression analysis. **Result:** The median follow-up period was 26 months. 2-year LC was 85.3%, DFS was 80.5%. HR-CTV sizes were categorized into three groups: $< 20 \text{ cm}^3$, $20\text{-}30 \text{ cm}^3$, and $> 30 \text{ cm}^3$. During the first 6 months, LC rates were 100% for the < 20 and $20\text{-}30 \text{ cm}^3$ groups, compared to 93.4% for $> 30 \text{ cm}^3$ group. 2-year LC for three groups were 92.6%, 86.2%, 78.3% ($p = .014$). 2-year DFS were 88.0%, 77.3%, 74.7%, respectively ($p = .027$). HR-CTV size $< 20 \text{ cm}^3$ was significantly associated with better LC (HR 0.222, $p = .007$) and DFS (HR 0.393, $p = .014$) compared to $> 30 \text{ cm}^3$ group. **Conclusion:** The size of HR-CTV delineated by the CT-based image during the first brachytherapy session was associated with LC and DFS. Within the first 6 months, HR-CTV size $< 30 \text{ cm}^3$ demonstrated the best treatment response. From univariate analysis, HR-CTV $< 20 \text{ cm}^3$ group showed a strong association with better LC and DFS compared to $> 30 \text{ cm}^3$ group.

Keywords: Cervical cancer, Radiation, CT-based IGBT, High risk CTV, Brachytherapy

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: รังสีรักษาระยะใกล้เป็นเทคนิคสำคัญหนึ่งของกระบวนการรักษามะเร็งปากมดลูก มาตรฐานปัจจุบันคือการใส่แร่สามมิติที่ใช้ภาพเอกซเรย์สามมิติกำหนดขอบเขตที่รักษาเรียกว่า high risk CTV (HR-CTV) ซึ่งการใช้ MRI จะประเมินได้ชัดเจนกว่า CT อีกทั้งช่วยพยากรณ์การตอบสนองของโรคได้ แต่ด้วยข้อจำกัดด้านความคุ้มค่าของ MRI จึงยังมีใช้ไม่แพร่หลาย **วัตถุประสงค์:** งานวิจัยนี้รวบรวมผลการรักษาด้วยรังสีระยะใกล้แบบ CT-based ในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง แบ่งกลุ่มและวิเคราะห์ขนาดของ HR-CTV ที่วาดโดย CT ว่ามีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษาอย่างไร **วิธีการ:** ศึกษาย้อนหลังจากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 194 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีภายนอกพร้อมกับใส่แร่ เฉพาะแบบ CT-based intracavitary ด้วยอุปกรณ์ tandem with ovoid หรือ fletcher ใช้ Kaplan-Meier และ log-rank คำนวณการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และระยะปลอดโรค (disease-free survival) จากนั้นเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของขนาด HR-CTV เมื่อให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรกต่อผลการรักษาด้วย Cox-regression analysis **ผล:** จากระยะติดตามเฉลี่ย 26 เดือน 2-year LC 85.3%, DFS 80.5% เมื่อแบ่งขนาด HR-CTV เป็น 3 กลุ่มคือ $< 20 \text{ cm}^3$, $20-30 \text{ cm}^3$, $> 30 \text{ cm}^3$ พบว่า LC ที่ 6 เดือนแรกเป็น 100% เท่ากันในกลุ่ม < 20 และ $20-30 \text{ cm}^3$ เทียบกับ 93.4% ในกลุ่ม $> 30 \text{ cm}^3$, 2-year LC ทั้งสามกลุ่มคือ 92.6%, 86.2%, 78.3% ($p = .014$) และ 2-year DFS 88.0%, 77.3%, 74.7% ตามลำดับ ($p = .027$) ขนาดของ HR-CTV $< 20 \text{ cm}^3$ สัมพันธ์ต่อ LC (HR 0.222, $p = .007$) และ DFS (HR 0.393, $p = .014$) ที่ดีกว่ากลุ่ม $> 30 \text{ cm}^3$ **สรุป:** ขนาดของ HR-CTV ที่วาดโดยภาพ CT เมื่อให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรกสัมพันธ์ต่อทั้ง LC และ DFS โดยใน 6 เดือนแรกกลุ่ม HR-CTV $< 30 \text{ cm}^3$ ตอบสนองต่อการรักษาดีที่สุด จาก univariate analysis กลุ่ม HR-CTV $< 20 \text{ cm}^3$ สัมพันธ์ต่อ LC และ DFS ดีกว่าเมื่อเทียบกับ HR-CTV $> 30 \text{ cm}^3$

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก, รังสีรักษา, ใส่แร่แบบสามมิติด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์, ซีทีวีความเสี่ยงสูง, รังสีระยะใกล้

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของคนไทย โดยพบสูงเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งในเพศหญิงจาก

ข้อมูลขององค์กรอนามัยโลกในปี 2565 แม้ปัจจุบันการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะแรกและผู้ป่วยได้รับการรักษาเร็วขึ้น แต่ก็ยังพบอัตราการอุบัติการณ์โรคใหม่ซึ่งปรับตามโครงสร้างมาตรฐานอายุได้ถึง 14.9 ต่อประชากร 100,000 ราย¹ สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคระยะเฉพาะที่ หากตรวจพบตั้งแต่ระยะแรกเริ่มอาจรักษาให้หายได้ด้วยการผ่าตัด แต่สำหรับโรคระยะลุกลามเฉพาะที่หรือในรายที่มีข้อบ่งชี้ทางผลพยากรณ์วิทยา มาตรฐานหลักยังคงเป็นการให้รังสีและยาเคมีบำบัด² ซึ่งการรักษาด้วยรังสีในโรคนี้โดยทั่วไปประกอบด้วยการฉายแสงภายนอก (external beam radiation) และการให้รังสีรักษาระยะใกล้ทางช่องคลอด (brachytherapy) ซึ่งที่ผ่านมามีการปรับปรุงเทคโนโลยีที่ช่วยในการรักษามาโดยตลอด เพื่อการควบคุมโรคที่ดีและลดผลข้างเคียงจากการรักษาในระยะยาว

ในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง โปรแกรมการให้รังสีรักษาของมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ประกอบด้วย การฉายรังสีภายนอกบริเวณอุ้งเชิงกราน 45-60 Gy และการให้รังสีระยะใกล้ 7 Gy จำนวน 4 ครั้ง โดยการให้รังสีระยะใกล้ที่ทำนั้นแต่เดิมใช้เทคนิคสองมิติ (2D-based) ที่ใช้ภาพถ่ายเอกซเรย์ทั่วไปเป็นระนาบหน้าหลังและด้านข้างเพื่อใช้อ้างอิงตำแหน่ง และคำนวณปริมาณรังสีโดยวัดระยะห่างจากอุปกรณ์สอดใส่แร่ สร้างจุดสมมติเรียกว่า point A เป็นจุดอ้างอิงในการคำนวณปริมาณรังสี ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากไม่สามารถมองเห็นขอบเขตของเนื้อมะเร็งที่เป็นปัจจุบันจากภาพเอกซเรย์สองมิติ ต่อมาจึงมีการปรับปรุงวิธีการใส่แร่เป็นแบบภาพสามมิติ (3D image-guided intracavitary brachytherapy; IGBT) ที่ใช้ภาพ MRI หรือ CT ช่วยกำหนดขอบเขตของบริเวณที่ต้องการให้รับรังสีแยกจากอวัยวะข้างเคียง ซึ่งมีงานวิจัยรองรับว่าช่วยเพิ่ม local control และลดผลข้างเคียงได้มากกว่า 2D technique³ โดยทางโรงพยาบาลมะเร็งลำปางเริ่มเปลี่ยนจาก 2D technique มาเป็น CT-based IGBT ในผู้ป่วยทุกรายมาตั้งแต่ปี 2560 นอกจากนั้น 3D IGBT ยังมีข้อดีคือสามารถประเมินลักษณะของก้อนมะเร็งปัจจุบันขณะที่ให้การรักษาได้ในทุกครั้งที่การใส่แร่ ซึ่งเทคนิคการใส่แร่ในโรงพยาบาลที่ผ่านมาทำแบบ intracavitary เป็นส่วนใหญ่ คือการใส่อุปกรณ์ในบริเวณโพรงมดลูกและช่องคลอดโดยไม่มีการปักเข็มเข้าไปในเนื้อเยื่อ จากนั้นใช้ภาพ CT วาดกำหนดขอบเขตของ high risk clinical target volume (HR-CTV) ซึ่งประกอบด้วยปากมดลูกรวมกับขอบเขตของรอยโรคที่มีการ

ลูกกลมของมะเร็งขณะที่ไม่ได้แพร่ ซึ่งประเมินจากการตรวจร่างกาย และภาพถ่ายทางรังสี³⁻⁴ และอวัยวะข้างเคียงอื่นเพื่อวางแผนการให้รังสี ปรับระยะเวลาในการให้สารกัมมันตภาพรังสีในแต่ละจุดให้เหมาะสมกับขนาดและรูปร่างของก้อน และเกิดผลกระทบต่อเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงน้อยที่สุด⁵

ตาม American Brachytherapy Society (ABS) guideline⁶ แนะนำปริมาณรังสีสมมูล (Equivalent dose in 2 Gy fractions; EQD2) ที่เนื้อมะเร็งควรได้รับในการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลูกกลมเฉพาะที่อยู่ที่ 80-85 Gy สำหรับระยะต้น (stage I-II) และ 85-90 Gy สำหรับมะเร็งขนาดใหญ่ อย่างไรก็ตามการให้รังสีรักษาในระยะใกล้เคียงแบบ intracavitary นั้นในกรณีที่มะเร็งมีรูปร่างไม่สมมาตรหรือมีปริมาณรังสีเกินต่อเนื้อเยื่อข้างเคียง คือกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ใหญ่ อาจจำเป็นต้องปรับระยะเวลาการให้สารกัมมันตภาพรังสีในแต่ละจุดเพื่อลดผลข้างเคียงในระยะยาว ทำให้ปริมาณรังสีที่ได้จริงไม่เป็นไปตามเป้าหมาย นอกจากการให้รังสีและยาเคมีบำบัดแล้วยังมีปัจจัยอีกหลายสิ่งซึ่งอาจกระทบต่อผลลัพธ์การรักษา ซึ่งการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่เข้าร่วม EMBRACE I ได้วิเคราะห์ตัวแปรเหล่านั้นและพบว่า ขนาดของ HR-CTV เป็นหนึ่งในปัจจัยที่แสดงความสัมพันธ์ต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่หลังการวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis⁷ แต่ที่ผ่านมางานวิจัยส่วนใหญ่ที่ศึกษาปริมาณรังสีและความสัมพันธ์ของขนาด HR-CTV ที่มีต่อผลการรักษาเป็นข้อมูลอ้างอิงจาก MRI-based เนื่องจากข้อจำกัดของ CT ในการกำหนดขอบเขตรอยโรคที่ชัดเจน ซึ่ง MRI สามารถแยกแยะก้อนมะเร็งออกจากปากมดลูกและเนื้อเยื่อปกติได้ดีกว่า โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ CT กำหนดรอยโรคจะประเมินขนาดของ HR-CTV ได้ใหญ่กว่า MRI นำไปสู่ปริมาณ D98 และ D90 ที่ HR-CTV จากภาพ CT-based ที่น้อยกว่า⁸⁻⁹ และปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงที่มากกว่า MRI⁹ ทำให้ MR-based IGBT ยังเป็นมาตรฐานหลักในการรักษาตาม GEC-ESTRO recommendations⁹⁻¹⁰ อีกทั้งยังบอกความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์การรักษาได้จากปริมาตรของ HR-CTV และลักษณะการมีเนื้อตายภายในก้อนมะเร็ง ตลอดจนการแทรกซึมของเนื้อเยื่อมะเร็งเข้าสู่โพรงมดลูก⁷ ซึ่งยังไม่มียานวิจัยที่บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ลักษณะนี้จากการทำ CT-based IGBT แต่ด้วยข้อจำกัดด้านความคุ้มค่าและการเข้าถึงของ MRI ปัจจุบันยังทำได้ยาก ทำให้ CT-based IGBT ยังมีการใช้แพร่หลายรวมถึงที่โรงพยาบาลมะเร็งลำปางด้วย งานวิจัยนี้จะรวบรวม

ผลของการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีภายนอกร่วมกับ CT-based IGBT ที่ทำในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง รวมถึงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของขนาด HR-CTV ที่วาดโดยภาพ CT ว่ามีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษาอย่างไร เพื่อนำผลที่ได้เป็นแนวทางพยากรณ์โรค และพิจารณาวางแผนการรักษาที่เหมาะสม

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มารักษาในโรงพยาบาลมะเร็งลำปางตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2561 โดยมีเกณฑ์คัดเลือกเข้าดังนี้ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IV (FIGO 2009), มีผลทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็ง, ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีสามมิติหรือรังสีแปรความเข้มแบบ curative ครบตามแผนการรักษา, และได้รับรังสีระยะใกล้เคียงด้วยเทคนิค CT-based intracavitary โดยใช้อุปกรณ์เป็น tandem with ovoid หรือ tandem with fletcher สำหรับเกณฑ์การคัดออกคือไม่รับผลขึ้นเนื้อที่เป็น neuroendocrine tumor หรือ sarcoma, ผู้ที่ผ่าตัดมดลูกออกก่อนทำการรักษา, เคยได้รับการฉายแสงบริเวณอุ้งเชิงกรานมาก่อนรักษามะเร็งครั้งนี้, หรือมีการรักษาด้วยรังสีระยะใกล้เคียงรูปแบบอื่นเช่น tandem with vaginal cylinder ในมะเร็งที่ลุกลามถึงส่วนล่างของช่องคลอด

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการฉายรังสีภายนอก 45-54 Gy โดยมีหรือไม่มียาเคมีบำบัดร่วมด้วยตามมาตรฐานของ NCCN Guidelines² หากมีต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่ในช่องท้อง จะพิจารณาให้รังสีภายนอกเพิ่มเฉพาะจุดถึง 60 Gy ตามความเหมาะสม การให้รังสีระยะใกล้เคียงทุกรายทำเป็น CT-based intracavitary brachytherapy ใช้ยา acetaminophen with codeine แบบรับประทานเพื่อคุมอาการปวดขณะใส่อุปกรณ์ มีการทำ CT หลังใส่อุปกรณ์แตรทุกครั้งและวาด HR-CTV กับ intermediate risk CTV (IR-CTV) โดยอ้างอิงจาก guideline มาตรฐานของ Viswanathan⁶ ที่ปรับปรุงสำหรับเทคนิค CT-based IGBT และวางแผนการให้รังสี กำหนดปริมาณรังสีสมมูลรวม (total EQD2) ทั้งจากฉายแสงภายนอกและใส่แตรรวมกันมากกว่า 80-85 Gy โดยคุมให้รังสีที่กระเพาะปัสสาวะได้รับไม่เกิน 90 Gy และลำไส้ใหญ่ไม่เกิน 70-75 Gy¹¹

ข้อมูลที่เก็บรวบรวมประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานคือ อายุ ระยะของโรค ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ปริมาณรังสี

สมมูลรวม (total EQD2) ที่ก้อนมะเร็งได้รับ จำนวนครั้งของการได้ยาเคมีบำบัด และขนาดของ HR-CTV ที่เหลืออยู่ขณะเริ่มให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรก หลังจากนั้นเก็บข้อมูลการติดตามอาการหลังรักษาครบด้วยการตรวจภายในทุก 3 เดือนในปีแรก และปีต่อไปทุก 4-6 เดือน ร่วมกับประวัติภาพถ่ายทางรังสีที่ทำโดยแพทย์เจ้าของไข้ที่ 6-12 เดือนหลังการรักษา หรือตามความเหมาะสม เพื่อประเมินการควบคุมโรคเฉพาะที่และการแพร่กระจาย นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติแบบ descriptive สำหรับข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยรายงานผลเป็นค่ามัธยฐานหรือค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับ continuous data และรายงานผลเป็นสัดส่วนสำหรับ dichotomous data จากนั้นใช้ Kaplan-Meier และ log-rank test เพื่อคำนวณผลการควบคุมโรคเฉพาะที่และระยะปลอดโรค เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ที่มีต่อขนาด HR-CTV เมื่อให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรกด้วย Cox regression analysis โดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS

เวอร์ชัน 16.0 งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง เลขที่ 53/2565

ผล

จากข้อมูลงานทะเบียนมะเร็งปี 2560-2561 มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเข้ารับรักษาด้วยรังสีทั้งหมด 374 ราย หลังจากคัดแยกผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายซึ่งได้รับการฉายรังสีแบบบรรเทาอาการ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดมดลูกออกก่อนมารับการรักษา ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับรังสีระยะใกล้แบบ CT image-guided intracavitary brachytherapy และผู้ป่วยที่ข้อมูลทางรังสีไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก เหลือจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ตามงานวิจัยทั้งหมด 194 ราย โดยสามารถจำแนกข้อมูลทั่วไปเบื้องต้นได้ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและโรค

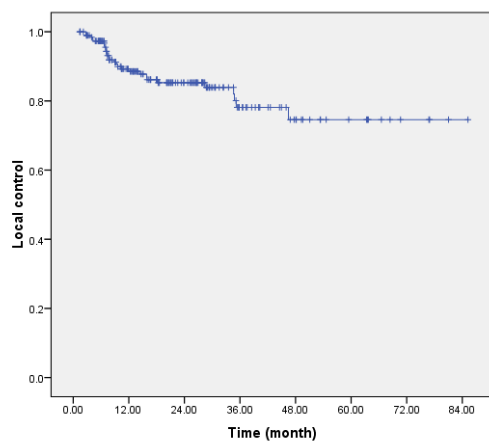
ข้อมูล	ค่าที่ได้
อายุ (median, IQR) (ปี)	55, (46-61)
ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา	
• Squamous cell carcinoma	163
• Adenocarcinoma	20
• Adenosquamous carcinoma	4
• Poorly differentiated carcinoma	5
• Clear cell carcinoma	2
ระยะของโรค (FIGO staging 2009)	
• I	9
• II	100
• III	63
• IV	22
จำนวนครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด	
• ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด	17
• 1-3 ครั้ง	44
• 4-5 ครั้ง	123
• มากกว่า 5 ครั้ง	10
ระยะเวลาการรักษารวม (median, IQR) (วัน)	53 (44-59)
ขนาดของ HR-CTV เมื่อเริ่มให้รังสีระยะใกล้ครั้งที่ 1 (median, IQR) (cm ³)	25.67 (17.05-37.19)
ปริมาณรังสีสมมูลรวมที่ได้รับ (Total EQD2) (median, IQR) (Gy)	88.65 (85.45-91.13)

จากข้อมูลพบว่าช่วงเวลาของการติดตามอาการโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ที่ 26 เดือน มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ก้อนมะเร็งหลัก (local control; LC) ที่ 1 ปีเท่ากับ 88.5% และ 2 ปีเท่ากับ 85.3% ส่วนระยะปลอดโรค (disease free survival; DFS) ที่ 1 ปีเท่ากับ 86% และ 2 ปีเท่ากับ 80.5% (แผนภูมิที่ 1)

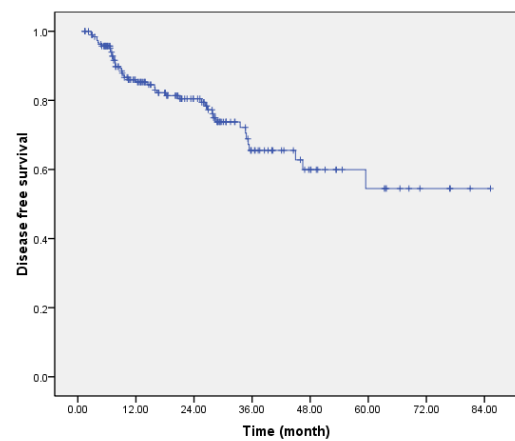
เมื่อวิเคราะห์ผลตอบสนองต่อการรักษาแยกตามขนาดของ HR-CTV โดยแบ่งค่าออกเป็น 3 กลุ่มตามการกระจายของข้อมูลที่มีจำนวนต่อกลุ่มใกล้เคียงกันคือ HR-CTV size < 20 cm³, 20-30 cm³, > 30 cm³ พบว่า LC ที่ระยะเวลา 6 เดือนแรกเป็น 100% เท่ากันในกลุ่ม HR-CTV < 20 และ 20-30 cm³

เทียบกับ 93.4% ในกลุ่ม HR-CTV > 30 cm³ (p = .014) ผลของ 2-year LC ใน HR-CTV ทั้งสามกลุ่มเท่ากับ 92.6%, 86.2% และ 78.3% (p = .014) และ 2-year DFS 88.0%, 77.3% และ 74.7% (p = .027) (แผนภูมิที่ 2)

จากการคำนวณด้วย Cox regression พบว่าขนาด HR-CTV < 20 cm³ สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญต่อทั้ง LC (p = .007) และ DFS (p = .014) เทียบกับ HR-CTV > 30 cm³ โดยมีค่า hazard ratio (HR) 0.222 (95%CI: 0.075, 0.661) สำหรับ LC และ HR 0.393 (95%CI: 0.186, 0.827) สำหรับ DFS แสดงในตารางที่ 2

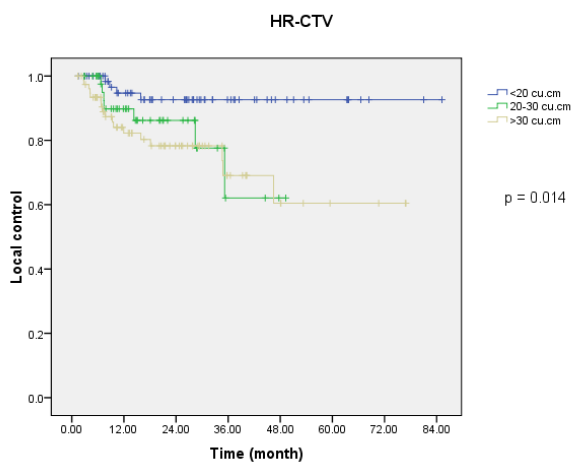


ก)

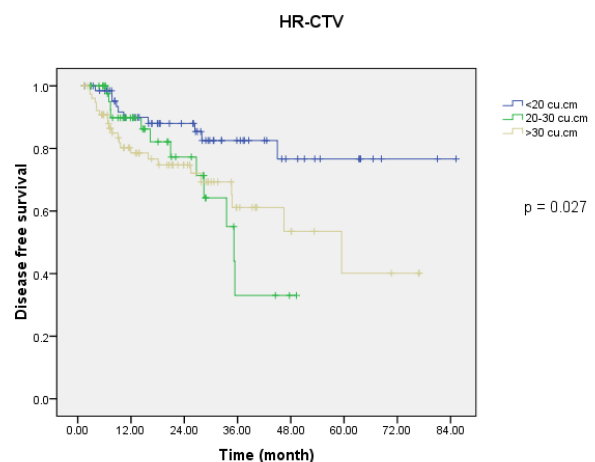


ข)

แผนภูมิที่ 1 ก) การควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และ ข) ระยะปลอดโรค (disease free survival)



ก)



ข)

แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบความสัมพันธ์ของขนาด HR-CTV ต่อ ก) local control และ ข) disease free survival

วิจารณ์

ปัจจุบันโรงพยาบาลมะเร็งลำปางได้พัฒนาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชด้วยเทคนิคการฉายรังสีทั้งแบบสามมิติและรังสีแปรความเข้ม ร่วมกับการให้รังสีระยะใกล้แบบ CT-based IGBT มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 ในแต่ละปีมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษากว่า 100 ราย งานวิจัยนี้ได้เก็บรวบรวมผลการรักษาของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มใช้เทคนิค 3D brachytherapy โดยมุ่งเน้นเฉพาะการใส่แร่ด้วย intracavitary tandem with ovoid หรือ fletcher ซึ่งเป็นอุปกรณ์ที่มีการใช้มากที่สุด เพื่อช่วยในการวัดประสิทธิภาพของการรักษาได้ดียิ่งขึ้น ข้อมูล local control ที่ 1 ปีเท่ากับ 88.5% และที่ 2 ปีเท่ากับ 85.3% ส่วน disease free survival ของผู้ป่วยเป็น 86% ที่ 1 ปี และ 80.5% ที่ 2 ปี เมื่อพิจารณาแยกตามกลุ่มระยะของโรคพบว่า 2-year LC ในกลุ่ม stage I-II ได้ 89.6% และ stage III-IV 79.5% ขณะที่ค่า 2-year DFS เท่ากับ 84.6% และ 75% ตามลำดับ เทียบกับการศึกษาของ S Beriwal¹² ที่ศึกษาผลการฉายรังสีร่วมกับ Hybrid CT/MRI based brachytherapy ในผู้ป่วย 44 ราย ได้ 2-year LC 88% และ disease specific survival 85% ส่วน V. De Sanctis¹³ เก็บข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB จำนวน 67 ราย พบว่า 1-year และ 2-year DFS เท่ากับ 89.5% และ 83.6% ตามลำดับ ซึ่งมีผลใกล้เคียงกับการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามผลที่ได้ยังน้อยกว่าการศึกษา RetroEMBRACE โดย A Sturdza¹⁴ ที่ได้ 3-year LC 91% จากผู้ป่วย 731 ราย ทั้งนี้สาเหตุเป็นไปได้จากในงานวิจัยของ RetroEMBRACE นั้นมีกลุ่ม stage III-IV เพียง 26.8% น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วย advanced stage ของโรงพยาบาลมะเร็งลำปางในการศึกษานี้ที่มีมากถึง 43.8% นอกจากนี้ในงานวิจัย EMBRACE I ยังรวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีระยะใกล้แบบ interstitial technique เข้าไปด้วย ทำให้ผลที่ได้ต่างจากของโรงพยาบาลมะเร็งลำปางที่เก็บข้อมูลจากการใส่แร่แบบ intracavitary เพียงอย่างเดียว

สำหรับการศึกษาเรื่องขนาดของมะเร็งที่สัมพันธ์ต่อผลลัพธ์การรักษานั้น งานวิจัยในอดีตส่วนใหญ่จะใช้ขนาดก้อนมะเร็งที่ตรวจวัดตั้งแต่ก่อนทำการรักษา เนื่องจากการให้รังสีระยะใกล้ด้วย 2D technique โดยปกติไม่มีการทำ 3D imaging ในระหว่างการให้รังสีรักษาผู้ป่วย ซึ่งพบว่าก้อนมะเร็งขนาดใหญ่มีผลต่อ local control และ cancer specific survival ที่ลดลง¹⁵⁻¹⁶ อย่างไรก็ตามการวัดขนาดก้อนจากการตรวจภายในแรกเริ่มอาจมีความคลาดเคลื่อนและไม่สัมพันธ์

กับก้อนมะเร็งที่ขยายออกไปในอุ้งเชิงกรานดังที่เห็นจากภาพ CT หรือ MRI และไม่ได้เน้นการตอบสนองต่อการฉายรังสีและยาเคมีบำบัดซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยแต่ละคนมาร่วมพิจารณา เช่นการศึกษาของ N Murakami¹⁷ โดยการวัด HR-CTV ย้อนหลังจากภาพ CT เดิมในแผนการรักษาของผู้ป่วย 51 รายที่ได้รับรังสีระยะใกล้ซึ่งคำนวณแบบ point A based เฉพาะการใส่แร่ครั้งแรก พบว่าระยะจาก tandem ถึงขอบข้างของ HR-CTV ที่น้อยกว่า 3.5 เซนติเมตร มีความสัมพันธ์ต่อ progression free survival ที่ดี และ A Schernberg¹⁸ ที่วัดขนาดก้อนมะเร็งด้วย MRI ก่อนและหลังการรักษาในผู้ป่วย 260 ราย พบว่าผู้ที่ก้อนมะเร็งยุบลงเยอะขณะให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรก (GTV reduction > 90%) ส่งผลดีต่อทั้ง overall survival, progression free survival, local control และ distant metastasis control นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ประเมินว่าได้ complete response หลังฉายรังสีภายนอกถึง 28% ดังนั้นการประเมินด้วย HR-CTV ในครั้งแรกของการให้รังสีระยะใกล้จึงมีข้อได้เปรียบตรงที่สามารถใช้การตอบสนองต่อการฉายแสงและยาเคมีบำบัดที่มาร่วมประเมิน และวัดได้โดยตรงจากภาพถ่ายทางรังสีซึ่งเป็นขั้นตอนที่ทำในผู้ป่วยทุกรายระหว่างรับการรักษาด้วย IGBT อยู่แล้ว

จากข้อมูลการศึกษานี้ที่พบว่าขนาดของ HR-CTV สัมพันธ์ต่อผลการรักษา สามารถเข้าได้กับงานวิจัยของ K Tanderup¹⁹ ที่ทำในผู้ป่วย 488 ราย พบว่าปริมาณรังสีต่อ HR-CTV ที่มากกว่า 85 Gy มีผลต่อการควบคุมโรคที่ดีกว่าในก้อน HR-CTV ขนาดเล็ก (< 20 cm³) และกลาง (20-30 cm³) เมื่อเทียบกับขนาดใหญ่ (70 cm³) และขนาดของ HR-CTV ที่เพิ่มขึ้นทุก 10 cm³ ต้องให้รังสีเพิ่ม 5 Gy เพื่อให้เกิด local control เท่ากับก้อนขนาดเล็ก เช่นกันกับ Y Chi²⁰ ที่ศึกษาผู้ป่วย 97 ราย ได้รับการฉายรังสีร่วมกับ MR-based IGBT ทั้งแบบ intracavitary และ interstitial พบว่าขนาดของ HR-CTV เมื่อใส่แร่ครั้งแรกมีผลต่อ overall survival, progression free survival และ local control อย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลล่าสุดคือการศึกษาย้อนหลังจากประวัติผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย EMBRACE I จำนวน 1,318 ราย โดย MP Schmid⁷ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค (local failure) คือกลุ่มที่มี HR-CTV > 45 cm³, ปริมาณรังสีที่ได้รับ (D90), ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา, ระยะเวลารักษารวม และลักษณะจำเพาะของก้อนมะเร็งจาก MRI ยิ่งกว่านั้นจากการวิเคราะห์ Dose-response analysis ในงานวิจัยนี้ ได้ชี้ถึงความสำคัญ

ของการให้ปริมาณรังสีสูงอย่างเพียงพอในกลุ่มที่ผลชิ้นเนื้อเป็น Adenocarcinoma และ Adenosquamous carcinoma ในทางกลับกันอาจลดปริมาณรังสีในผู้ป่วยที่มีผลชิ้นเนื้อเป็น squamous cell carcinoma และ HR-CTV $< 20 \text{ cm}^3$ ได้ด้วย อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องพิจารณาถึงระยะเวลาการรักษาซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลต่อ local failure เช่นกัน ตลอดจนความไม่แน่นอนของการวัด HR-CTV ดังนั้นการปรับปริมาณการให้รังสีตามปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้จึงยังเป็นประเด็นที่ต้องการศึกษาต่อไป

ถึงแม้ผลการศึกษาที่ผ่านมาจะอ้างอิงจาก HR-CTV ที่วัดโดยใช้ MRI-based เป็นหลัก การเก็บข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลมะเร็งลำปางที่ได้รับการรักษาโดย CT-based IGBT ทั้งหมด ก็สนับสนุนว่าขนาดของ HR-CTV เมื่อให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรกที่วัดจาก CT ก็สามารถจัดกลุ่มและแสดงความสัมพันธ์ต่อ LC และ DFS ได้เช่นเดียวกัน โดยกลุ่มที่มีขนาด HR-CTV $< 30 \text{ cm}^3$ มี LC หลังรักษาที่หกเดือนแรก 100% บ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นที่ดีในกลุ่มที่ก้อนมะเร็งเหลือขนาดเล็ก เมื่อติดตามไปจนถึง 2 ปีพบว่าค่า LC ในกลุ่ม HR-CTV $< 20 \text{ cm}^3$ ยังสูงอยู่ที่ 92.6% ส่วนกลุ่ม HR-CTV $20\text{-}30 \text{ cm}^3$ และ $> 30 \text{ cm}^3$ ค่า LC ลดลงเหลือ 85.2% และ 76.5% ซึ่งผลนี้ใกล้เคียงกับ K Tanderup¹⁹ ที่ได้ 3-year LC 94% ในกลุ่ม HR-CTV $< 20 \text{ cm}^3$ หลังจากวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วย Cox regression พบว่าค่า HR สำหรับ LC ของกลุ่มที่มีก้อน $< 20 \text{ cm}^3$ เท่ากับ 0.283 และ HR สำหรับ DFS เป็น 0.393 เมื่อเทียบกับก้อน $> 30 \text{ cm}^3$ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ

แม้จะมีข้อจำกัดด้านข้อมูลที่เป็น retrospective data ทำให้ประวัติทางรังสีและประวัติจากโรงพยาบาลต้นสังกัดในบางรายไม่สามารถเก็บได้ครบถ้วน รวมถึงการติดตามอาการของผู้ป่วยทำได้ไม่มากเท่าที่ควรจากสถานการณ์ระบาดของ COVID-19 แต่การศึกษานี้ก็ยังแสดงให้เห็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อประสิทธิภาพการรักษามะเร็งปากมดลูกในผู้ป่วยโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ประโยชน์ที่ได้จากงานวิจัยนี้ คือการเก็บรวบรวมข้อมูลการตอบสนองต่อการให้รังสีระยะใกล้แบบ CT-based intracavitary โดยมุ่งเน้นที่การควบคุมโรคในก้อนมะเร็งหลัก ตามเป้าหมายของการรักษาด้วย brachytherapy ตลอดจนวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการ

กลับเป็นซ้ำและการมีชีวิตอยู่โดยปลอดโรค เพื่อใช้ปรับปรุงแนวทางการรักษาในช่วงท้ายเช่นการยืดระยะเวลาการใส่แร่ออก เพื่อรอผลการตอบสนองของรังสีภายนอกและยาเคมีบำบัดให้ได้ก่อนที่เหลือขนาดเล็กลงในช่วงที่ให้รังสีระยะใกล้ โดยยังต้องคำนึงถึงช่วงระยะเวลารักษารวมที่เหมาะสม หรือปรับการเผื่อรังสีติดตามอาการให้ใกล้ชิดในรายที่มี HR-CTV ขนาดใหญ่ ซึ่งเสี่ยงต่อการมี recurrent หรือ progression of disease เพื่อให้การวินิจฉัยและรักษาได้ทันทั่วทั้ง การพิจารณาปรับปริมาณรังสีโดยเพิ่มเทคนิคการใส่แร่อื่น เช่น interstitial brachytherapy ให้ครอบคลุมในรายที่มีก้อน HR-CTV ขนาดใหญ่ ตลอดจนต่อยอดสู่ความเป็นไปได้ในการลดปริมาณรังสีลงในรายที่มี HR-CTV ขนาดเล็กได้ในอนาคต ซึ่งเริ่มมีการกล่าวถึงบ้างแล้วในข้อมูลการศึกษาปัจจุบัน เช่นงานวิจัยของ MP Schmid⁷ หรือ EMBRACE II²¹ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นจากข้อมูลที่รวบรวมไว้ซึ่งอาจส่งผลต่อการรักษาได้ เช่น อายุ ผลพยาธิวิทยา ระยะของโรค ปริมาณรังสีสมมูลรวม ระยะเวลารักษารวม หรือการได้รับยาเคมีบำบัด การนำปัจจัยเหล่านี้มารวมวิเคราะห์แบบ multivariate analysis อาจทำให้เห็นภาพรวมและความสัมพันธ์ที่มีต่อผลการรักษาชัดเจนขึ้น ประกอบกับการศึกษาปรับปรุงเทคนิคของ IGBT ต่อไป เพื่อให้ผู้ป่วยได้มีคุณภาพชีวิตที่ดี พร้อมกับประสิทธิผลการรักษาโรคสูงสุด

สรุป

จากการติดตามผลการรักษามะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ได้ค่า 2-year LC 85.3% และ 2-year DFS 80.5% ขนาดของ HR-CTV เมื่อให้รังสีระยะใกล้ครั้งแรกสัมพันธ์ต่อทั้ง LC และ DFS โดยในหกเดือนแรกหลังการรักษาขนาด HR-CTV ที่เล็กกว่า 30 cm^3 มีการตอบสนองดีที่สุดจากการวิเคราะห์ด้วย univariate analysis กลุ่มที่ HR-CTV เล็กกว่า 20 cm^3 สัมพันธ์ต่อ LC และ DFS ที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ HR-CTV ใหญ่กว่า 30 cm^3 การศึกษา HR-CTV ร่วมกับข้อมูลอื่นเพิ่มเติมแบบ multivariate จะช่วยให้เห็นภาพรวมของปัจจัยแวดล้อมที่สัมพันธ์ต่อผลการรักษามะเร็งปากมดลูกได้ชัดเจนมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet] 2024. [cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology [NCCN Guidelines]. [Internet] 2024; (Ver 4). [cited 2024 Dec 19]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>
3. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, Beriwal S, Bhatia SK, Lee Burnett O 3rd, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(2):320-8.
4. Mahantshetty U, Poetter R, Beriwal S, Grover S, Lavanya G, Rai B, et al. IBS-GECESTRO-ABS recommendations for CT based contouring in image guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2021;160:273–84.
5. Vargo JA, Beriwal S. Image-based brachytherapy for cervical cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(5):921-30.
6. Viswanathan AN, Thomadsen B; American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 2012;11(1):33-46.
7. Schmid MP, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Tanderup K, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, et al. Risk factors for local failure following chemoradiation and magnetic resonance image-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the EMBRACE-I study. *J Clin Oncol* 2023;41(10):1933-42.
8. Rangarajan R, Saravanan S, Vijayalakshmi J, Kumari K. Differences between MRI- and CT-based delineation of target volume and organs at risk in high-dose-rate Brachytherapy of Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2019;17(3).
9. Wang F, Bu L, Wu Q, Jiang X, Wu L, Li Y, et al. Comparison of computed tomography- and magnetic resonance imaging-based target delineation for cervical cancer brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2020;12(4):367–74.
10. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74(3):235–45.
11. Koom WS, Sohn DK, Kim JY, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1446-54.
12. Beriwal S, Kannan N, Kim H, Houser C, Mogus R, Sukumvanich P, et al. Three-dimensional High Dose Rate Intracavitary Image-guided Brachytherapy for the Treatment of Cervical Cancer Using a Hybrid Magnetic Resonance Imaging/Computed Tomography Approach: Feasibility and Early Results. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(10):685–90.

เอกสารอ้างอิง (References)

13. DE Sanctis V, Facondo G, Vullo G, Anzellini D, Sanguineti G, Nardangeli A, et al. clinical outcomes and toxicity of CT-guided high dose-rate brachytherapy in women with locally-advanced cervical cancer. *Cancer Diagn Progn* 2023;3(2):194-200.
14. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):428-33.
15. Bae HS, Kim YJ, Lim MC, Seo SS, Park SY, Kang S, et al. Predictors of radiation field failure after definitive chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):737-42.
16. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100(1):116-23.
17. Murakami N, Takahiro K, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Inaba K, et al. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *BMC Cancer* 2014;14:447.
18. Schernberg A, Bockel S, Annede P, Fumagalli I, Escande A, Mignot F, et al. Tumor shrinkage during chemoradiation in locally advanced cervical cancer patients: prognostic significance, and impact for image-guided adaptive brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):362-72.
19. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016;120(3):441-6.
20. Chi Y, Pan Y, Zhang N, Han D, Guo X, Mao Z, et al. Clinical outcomes of MRI-guided adaptive brachytherapy for each fraction in locally advanced cervical cancer: a single institution experience. *Front Oncol* 2022;12:841980.
21. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48-60.