

การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกในการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉาย ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดแบบอาทิตย์ละ 1 ครั้งกับการให้ยาเคมีบำบัดแบบทุก 3 อาทิตย์ ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและลำคอกว่าไม่ใช้กลุ่มมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลาม ชนิด Squamous Cell Carcinoma ในโรงพยาบาลราชบุรี

The Comparative Study of Concurrent Chemoradiation with Weekly Cisplatin Versus Three Weekly Cisplatin for Locally Advanced Non-Nasopharyngeal Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Cancer in Ratchaburi Hospital

วรรณวิภา จันทวีระชัย พ.บ.,
ว.รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
กลุ่มงานรังสีวิทยา
โรงพยาบาลราชบุรี
จังหวัดราชบุรี

Wanwipa Janweerachai M.D.,
Dip., Thai Board of Radiation Oncology
Division of Radiology
Ratchaburi Hospital
Ratchaburi

บทคัดย่อ

การรักษามาตรฐานในปัจจุบันของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและลำคอรระยะลุกลามชนิด squamous cell carcinoma ที่ไม่ใช่กลุ่มมะเร็งหลังโพรงจมูกในปัจจุบัน คือการฉายแสงร่วมกับการให้ยา cisplatin 100 mg/m² ทุกสามอาทิตย์ แต่อย่างไรก็ตามกลับพบว่ามีการข้างเคียงและอัตราการรักษาไม่ต่อเนื่องค่อนข้างสูง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และอัตราการรอดชีวิต โดยโรคสงบ (progression free survival) ที่ระยะเวลา 2 ปี รวมทั้งผลข้างเคียงระยะฉับพลัน ในผู้ป่วยที่ได้ฉายแสงร่วมกับเคมีบำบัดระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin 100 mg/m² กับกลุ่ม weekly cisplatin 40 mg/m² ในโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วย ในระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557–เดือน 31 มีนาคม พ.ศ. 2565

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 83 ราย มีผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ cisplatin ทุก 3 อาทิตย์ จำนวน 54 ราย และในกลุ่มอาทิตย์ละ 1 ครั้ง จำนวน 29 ราย ที่ระยะเวลา 24 เดือน พบว่า อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และ

อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบที่เวลา 2 ปี ในกลุ่มทุก 3 อาทิตย์กับกลุ่มอาทิตย์ละ 1 ครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .869$ และ $p = .691$ ตามลำดับ) และพบอาการข้างเคียงฉับพลันระยะ 3 สูงกว่าในกลุ่มอาทิตย์ละ 1 ครั้ง ทั้ง เยื่อเมือกอักเสบ ระยะ 3 (grade 3 mucositis) (ร้อยละ 27.6 และ 11.1 , $p < .001$) และ ภาวะซีด (anemia) (ร้อยละ 20.7 และ 3.7 , $p = .019$) แต่กลับไม่พบการทำหน้าที่ผิดปกติของไตระยะ 3 (grade 3 renal dysfunction) รวมถึงการปฏิเสธการรักษาและการพักการฉายแสงจากอาการข้างเคียง

สรุป : การฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดปริมาณสูงแบบทุก 3 อาทิตย์ ยังคงเป็นการรักษามาตรฐาน แต่การให้เคมีบำบัดปริมาณต่ำแบบอาทิตย์ละ 1 ครั้ง เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วย

คำสำคัญ: มะเร็งช่องปากและลำคอ ฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin

วารสารแพทย์เขต 4-5 2565 ; 41(3) : 359–372.

Abstract

The standard treatment of locally advanced non-nasopharyngeal squamous cell carcinoma of head and neck cancer is 3 weekly cisplatin 100 mg/m². But high toxicity and poor compliance is still seen.

Objective: This was to study the 2-year local control (LC), progression free survival (PFS), and toxicity of concurrent chemoradiation patients between 3 weekly cisplatin 100 mg/m² and weekly cisplatin 40 mg/m² in Ratchaburi Hospital.

Method: A retrospective study was conducted from July 1, 2014 to March 31, 2022.

Result: There were 83 patients included, 54 patients in 3 weekly cisplatin and 29 patients in weekly cisplatin. With median follow up of 24 months, 2-year LC and PFS were no statistically different between 3 weekly cisplatin and weekly cisplatin ($p = .869$ and $p = .691$, respectively). Higher grade 3 acute mucositis (27.6% vs 11.1% , $p < .001$) and anemia (20.7% vs 3.7% , $p = .019$) were found in weekly cisplatin. On the other hand, no grade 3 renal dysfunction, radiation treatment break, and rate of refuse to chemotherapy treatment were found in weekly cisplatin.

Conclusion: Although concurrent chemoradiation with 3 weekly cisplatin was still remain standard treatment, weekly cisplatin may be an acceptable alternative treatment considering.

Keywords: head and neck cancer, concurrent chemoradiation (CCRT), cisplatin

Received: May 08, 2022; Revised: May 23, 2022; Accepted: Jun 25, 2022

Reg 4-5 Med J 2022 ; 41(3) : 359–372.

บทนำ

มะเร็งช่องปากและลำคอ (head and neck cancer) จัดเป็นมะเร็งที่เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขระดับโลก โดยมากกว่า ร้อยละ 90 เป็นชนิด squamous cell carcinoma ซึ่งพบว่าในแต่ละปี กลุ่ม non-nasopharyngeal cancer จะมีผู้ป่วยใหม่เกิดขึ้นประมาณ 744,994 รายทั่วโลก และเสียชีวิตกว่า 364,339 รายต่อปี¹ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมารับการรักษาเมื่ออยู่ในระยะลุกลาม (stage 3-4 locally advanced head and neck cancer) ซึ่งการรักษาในกลุ่มนี้ คือการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลักตามด้วยการฉายแสงพร้อมการให้ยาเคมีบำบัด (post-operative concurrent chemoradiation) ถ้ามีข้อบ่งชี้ ส่วนกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ จะเป็นการรักษาด้วยการฉายแสงพร้อมการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานมาตลอดรวมถึงปัจจุบันใน NCCN Guideline version 1.2022 คือ การให้ cisplatin ในระดับสูง (high dose intravenous 100 mg/m²) แบบทุก 3 อาทิตย์ จำนวน 3 ครั้ง (3 weekly cisplatin) โดยมี phase 3 trials ที่สนับสนุนว่า การให้ 100 mg/m² ร่วมกับการฉายแสง (60-70 Gy) นั้น จะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำบริเวณเดิม (locoregional control) และเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอด (overall survival) ของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁻⁶ แต่บางการศึกษากลับพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มมีอาการข้างเคียงเฉียบพลันระยะ 3-4 สูงถึง ร้อยละ 77 ใน 3 weekly cisplatin โดยเฉพาะอาการข้างเคียงเรื่อง hematologic, mucous-membrane, และ gastrointestinal นอกจากนี้ การศึกษาของ Nguyen-Tan และคณะ⁷ และ O'Sullivan และคณะ⁸ ยังพบว่า มีผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 40 ได้รับการรักษาไม่ต่อเนื่อง ต้องลดปริมาณยาเคมีบำบัดลงหรือต้องหยุดการรักษาไป จึงนำมาซึ่งการศึกษาการใช้ขนาดของ cisplatin ที่ลดลงเป็นแบบอาทิตย์ละครั้งร่วมกับการฉายแสง (weekly

cisplatin) โดยหลายการศึกษาใช้ขนาดยาตั้งแต่ 30 ถึง 50 mg/m² อาทิตย์ละ 1 ครั้ง โดยให้ 6-7 ครั้ง ร่วมกับการฉายแสง⁹⁻¹¹ พบว่า ผู้ป่วย ร้อยละ 81.5 สามารถได้รับการรักษาครบตามแผนการรักษา และมี complete response (CR) ร้อยละ 80.5 (p = .04) และมี 3 year-overall survival (OS) สูงถึง ร้อยละ 62 แต่พบว่ามีระยะ 3-4 อาการเคียงเฉียบพลันยังคงสูงอยู่ (ร้อยละ 40, p = .01) แต่ในทางกลับกันกลับพบว่าผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเกิดการหยุดระหว่างการรักษาไป

โรงพยาบาลราชบุรีได้เปิดบริการฉายแสงตั้งแต่กรกฎาคม พ.ศ. 2557 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและลำคอบ่อยเป็นอันดับที่ 2 จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการฉายแสงในโรงพยาบาลราชบุรี และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งสองกลุ่ม จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อนำมาใช้พิจารณาวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ที่ระยะเวลา 2 ปี รวมทั้งผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน ในผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปากและลำคอรยะลุกลาม (locally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer) ชนิด squamous cell carcinoma ของโรงพยาบาลราชบุรี ที่ได้ฉายแสง 60-70 Gy ร่วมกับเคมีบำบัดระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin 100 mg/m² กับกลุ่ม weekly cisplatin 40 mg/m²

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็น retrospective analytic study เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งช่องปากและลำคอรยะลุกลาม (locally advanced non-nasopharyngeal

head and neck cancer) ชนิด squamous cell carcinoma ในโรงพยาบาลราชบุรี ระหว่าง วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2557–เดือน 31 มีนาคม พ.ศ. 2565 โดยผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 18–80 ปี และได้รับการฉายแสงโดยใช้เทคนิค 3 มิติ ด้วยเครื่องฉายแสงแบบ high energy photons พลังงาน 6 MV และ electron 6–12 MeV ให้ปริมาณรังสีปริมาณ 2 gray (Gy) วันละ 1 ครั้ง วันจันทร์ถึงศุกร์ ปริมาณรังสีรวม 70 Gy ทั้งหมด 35 ครั้ง ในกลุ่มที่ผ่าตัดไม่ได้และ 60–66 Gy ทั้งหมด 30–33 ครั้ง ในกลุ่มตามหลังการผ่าตัดที่มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ positive margin, margin $\leq$ 5 mm, lymph node metastasis, extracapsular extension of lymph node และ T4 staging ร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัดแบบ 3 weekly cisplatin 100 mg/m² ในวันที่ 1, 22, และ 43 และกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบอาทิตย์ละ 1 ครั้ง weekly cisplatin 40 mg/m² ทั้งหมด 7 ครั้ง โดยผู้ป่วยต้องมี Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) $\leq$ 2 มีค่า calculated creatinine clearance (CrCl) $\geq$ 30 mL/min ในกรณีมีค่า CrCl < 50 mL/min จะมีการปรับลดปริมาณยา cisplatin ลงประมาณ 80% (30–32 mg/m²) ส่วนเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก ได้แก่ 1. ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย 2. ผู้ป่วยอยู่ในระยะกลับเป็นซ้ำ 3. ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดนำมาก่อนการฉายแสง 4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ครบและขาดการติดตามการรักษา 5. ตั้งครรภ์ 6. ผู้ป่วยที่มีการบันทึกเวชระเบียนไม่สมบูรณ์

ผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูลโดยใช้เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยเป็นแบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ระยะโรคโดยใช้ระบบ AJCC 7th edition วิธีการรักษา ปริมาณยาเคมีและปริมาณรังสีที่ได้รับแต่ละครั้ง ผลข้างเคียงระหว่างการรักษา ผลการรักษาหลังรักษาครบตลอดระยะเวลา 2 ปี โดยใช้ RECIST criteria version 1.1 (complete response (CR), partial response

(PR), stable disease (SD), หรือ progressive disease (PD)) และวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 23 โดยวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยโดยแสดงเป็นค่าความถี่และใช้สถิติเชิงพรรณนา คำนวณอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ที่ระยะเวลา 2 ปี ด้วย Kaplan-Meier method และเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดด้วย log-rank test (ค่าความเชื่อมั่นหรือ significant ที่ระดับร้อยละ 95) แสดงอัตราการเกิดอาการข้างเคียงระยะฉับพลันระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE 4.0) ในการแบ่งระยะ และเปรียบเทียบผลความแตกต่างของผลข้างเคียงด้วย chi-square test

การศึกษานี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยเลขที่ COA-RBHEC 007/2022 วันที่ 8 เมษายน พ.ศ. 2565

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลราชบุรีในช่วง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557–เดือน 31 มีนาคม พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 83 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม 3 weekly cisplatin 54 ราย และกลุ่ม weekly cisplatin 29 ราย ผู้ป่วย 5 ราย ในกลุ่ม 3 weekly cisplatin และ 1 รายในกลุ่ม weekly cisplatin รักษาไม่ครบและขาดการติดตามต่อเนื่อง มี 2 ราย จากกลุ่ม 3 weekly cisplatin ปฏิเสธการรักษาเคมีบำบัดต่อฉายแสงเพียงอย่างเดียวจนครบ แต่ไม่มีเหตุการณ์นี้ในกลุ่ม weekly cisplatin ข้อมูลทั่วไปของแต่ละกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (baseline characteristic)

ผู้ป่วย	3 weekly cisplatin (n = 54)			Weekly cisplatin (n = 29)		
	จำนวน (ร้อยละ)			จำนวน (ร้อยละ)		
การรักษา	Definitive CCRT 29 (53.7)	Post operative CCRT 25 (46.3)	รวม	Definitive CCRT 10 (34.5)	Post operative CCRT 19 (65.5)	รวม
เพศ						
ชาย	27 (93.1)	23 (92)	50 (92.6)	6 (60)	19 (100)	25 (86.2)
หญิง	2 (6.9)	2 (8)	4 (7.4)	4 (40)	0	4 (13.8)
อายุ (ปี)						
20-35	0	1 (4)	1 (1.9)	0	0	0
36-50	9 (31.0)	5 (20)	14 (25.9)	1 (10)	4 (21.1)	5 (17.3)
51-65	13 (44.8)	12 (48)	25 (46.3)	6 (60)	11 (57.9)	17 (58.6)
66-80	7 (24.1)	6 (24)	13 (24.1)	3 (30)	4 (21)	7 (24.1)
> 80	0	1 (4)	1 (1.9)	0	0	0
อายุเฉลี่ย	56.4 (SD* 9.1)	58.7 (SD 12.6)	56.6 (SD 10.9)	60.6 (SD 6.4)	56.1 (SD 7.9)	57.6 (SD 7.7)
Performance status (ECOG)						
1	23 (79.3)	21 (84)	44 (81.5)	8 (80)	18 (94.7)	26 (89.7)
2	6 (20.7)	4 (16)	10 (18.5)	2 (20)	1 (5.3)	3 (10.3)
การสูบบุหรี่						
สูบบุหรี่	29 (100)	23 (92)	52 (96.3)	7 (70)	19 (100)	26 (89.7)
ไม่สูบบุหรี่	0	2 (8)	2 (3.7)	3 (30)	0	3 (10.3)
ตำแหน่งโรค						
Oral cavity	17 (58.6)	14 (56)	31 (57.4)	8 (80)	11 (57.9)	19 (65.5)
Oropharynx	2 (6.9)	1 (4)	3 (5.6)	2 (20)	0	2 (6.9)
Hypopharynx	9 (31)	2 (8)	11 (20.4)	0	3 (15.8)	3 (10.3)
Glottis	1 (3.4)	8 (32)	9 (16.7)	0	5 (26.3)	5 (17.2)
ลักษณะทางพยาธิ						
Well differentiated	9 (31)	13 (52)	22 (40.7)	4 (40)	3 (15.8)	7 (24.1)
Moderate differentiated	17 (58.6)	11 (44)	28 (51.9)	5 (50)	16 (84.2)	21 (72.4)
Poorly differentiated	3 (10.3)	1 (4)	4 (7.4)	1 (10)	0	1 (3.4)

* Standard deviation (SD)

ตารางที่ 1 ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (baseline characteristic) (ต่อ)

ผู้ป่วย	3 weekly cisplatin (n = 54)			Weekly cisplatin (n = 29)		
	จำนวน (ร้อยละ)			จำนวน (ร้อยละ)		
การรักษ	Definitive CCRT 29 (53.7)	Post operative CCRT 25 (46.3)	รวม	Definitive CCRT 10 (34.5)	Post operative CCRT 19 (65.5)	รวม
T stage						
T1	5 (17.2)	1 (4)	6 (11.1)	3 (30)	4 (21.1)	7 (24.1)
T2	4 (13.8)	5 (20)	9 (16.7)	2 (20)	3 (15.8)	5 (17.2)
T3	6 (20.7)	6 (24)	12 (22.2)	4 (40)	5 (26.3)	9 (31.0)
T4a	12 (41.4)	13 (52)	25 (46.3)	1 (10)	7 (36.8)	8 (27.6)
T4b	2 (6.9)	0	2 (3.7)	0	0	0
N stage						
N0	4 (13.8)	10 (40)	14 (25.9)	2 (20)	7 (36.8)	9 (31.0)
N1	5 (17.2)	6 (24)	11 (20.4)	5 (50)	4 (21.1)	9 (31.0)
N2	17 (58.6)	8 (32)	25 (46.3)	3 (30)	8 (42.1)	11 (37.9)
N3	3 (10.3)	1 (4)	4 (7.4)	0	0	0
ระยะโรค						
I	1 (3.4)	0	1 (1.9)	0	2 (10.5)	2 (6.9)
II	0	1 (4)	1 (1.9)	0	2 (10.5)	2 (6.9)
III	4 (13.8)	7 (28)	11 (20.4)	7 (70)	3 (15.8)	10 (34.5)
IVA	21 (72.4)	16 (64)	37 (68.5)	3 (30)	12 (63.2)	15 (51.7)
IVB	3 (10.3)	1 (4)	4 (7.3)	0	0	0
CrCL. (mL/min) ก่อนการรักษา						
<50	4 (13.8)	3 (12)	7 (13)	0	0	0
50-70	15 (51.7)	9 (36)	24 (44.4)	7 (70)	8 (42)	15 (51.7)
71-90	8 (27.6)	8 (32)	16 (29.6)	3 (30)	7 (36.8)	10 (34.5)
>90	2 (6.9)	5 (20)	7 (13)	0	4 (21.1)	4 (13.8)

* Standard deviation (SD)

ผู้ป่วย 4 ราย ในกลุ่ม 3 weekly cisplatin ได้รับยาเคมีบำบัดเพียง 1 ครั้ง จากทั้งหมด 3 ครั้ง เนื่องจากปฏิเสธการรับยาเคมีบำบัดต่อ มี 1 ราย ในนั้น เกิดอาการแพ้ยาจนต้องหยุดการให้ยาและได้รับการฉาย

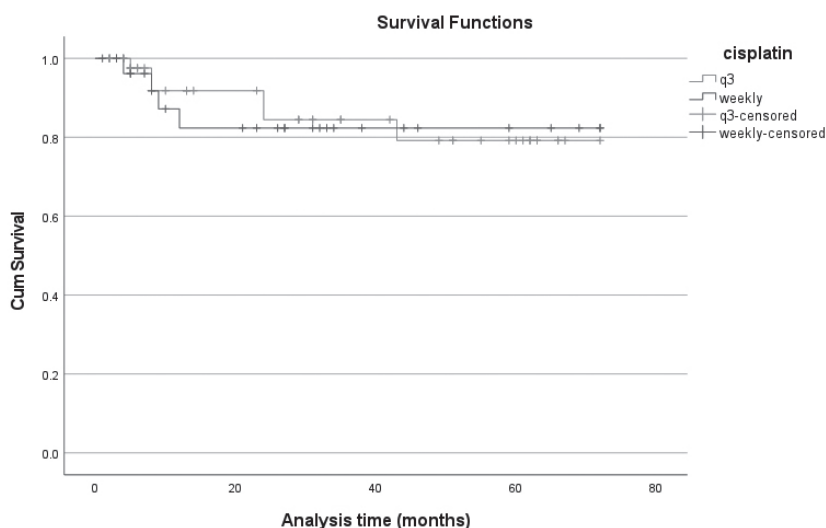
แสงเพียงอย่างเดียวจนครบ ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม weekly cisplatin ไม่เกิดการปฏิเสธการรับยาเคมีบำบัดหรือการแพ้ยาเลย

ตารางที่ 2 จำนวนครั้งของการให้ยาปริมาณยาสะสมทั้งหมด และระยะเวลาการรักษาโดยเฉลี่ย

	3 weekly cisplatin n = 54 ราย	Weekly cisplatin n = 29 ราย	p-value
จำนวนครั้งการให้ยาโดยเฉลี่ย (ครั้ง)	2.4 (1–3) (SD 0.7)	5.8 (3–7) (SD 0.9)	.143
ปริมาณยาสะสมทั้งหมดโดยเฉลี่ย(accumulative dose, mg/m ²)	238.9 (100–300) (SD 65.6)	230.3 (120–280) (SD 38.0)	.650
ระยะเวลาการรักษาโดยเฉลี่ย (วัน)	57.4 (SD 15.7)	57.1 (SD 11.3)	.211
ปริมาณรังสีที่ได้รับต่อรายโดยเฉลี่ย (gray)	65 (SD 12.0)	66.1 (SD 5.7)	.141
เวลาเฉลี่ยที่พักรักษาฉายแสง (วัน)	2.8 (SD 4.9)	3.1 (SD 4.2)	.650
จำนวนผู้ป่วยที่ได้ปริมาณยาสะสม ≥ 200 mg/m ² (ร้อยละ)	49 (90.7)	27 (93.1)	.712

จากค่าติดตามเฉลี่ยที่ 24 เดือน (SD 23.5) พบว่า 10 ราย (ร้อยละ 12.0) เกิด locoregional relapse โดย 6 ราย (ร้อยละ 11.1) เป็นกลุ่ม 3 weekly cisplatin และ 4 ราย (ร้อยละ 13.8) เป็นกลุ่ม weekly cisplatin อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่เวลา 2 ปี (2 year local

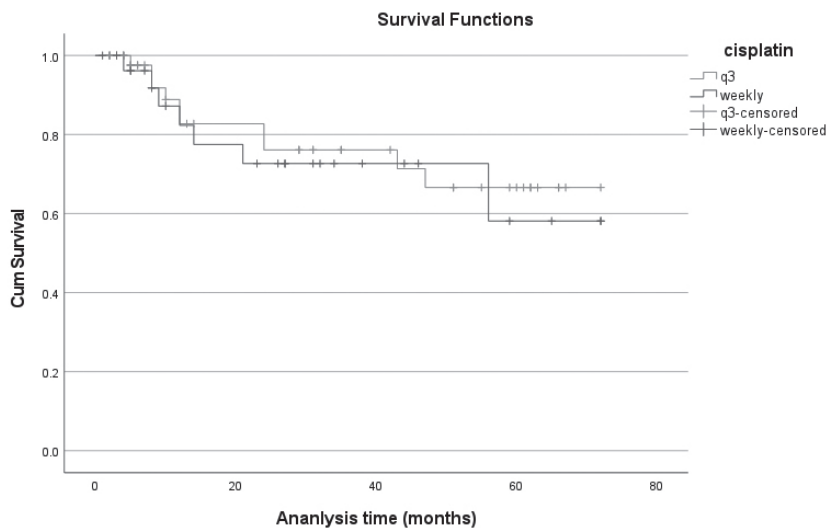
control) ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 61.6, 95% CI [54.1, 69.1] กับ ร้อยละ 60.8, 95% CI [50.8, 70.8] ตามลำดับ, p = .869) ดังแสดงในกราฟที่ 1



กราฟที่ 1 แสดงอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่เวลา 2 ปี (2 year local control) ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin

สำหรับอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) พบว่า ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 20.5) เกิดโรคกลับมาใหม่และเสียชีวิต โดย 10 ราย (ร้อยละ 18.5) เป็นกลุ่ม 3 weekly cisplatin และ 7 ราย (ร้อยละ 24.1) เป็นกลุ่ม weekly cisplatin อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free

survival) ที่เวลา 2 ปี ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 55.4, 95% CI [46.7, 64.2] กับ ร้อยละ 53.2, 95% CI [41.7, 64.7] ตามลำดับ, $p = .691$) ดังแสดงในกราฟที่ 2

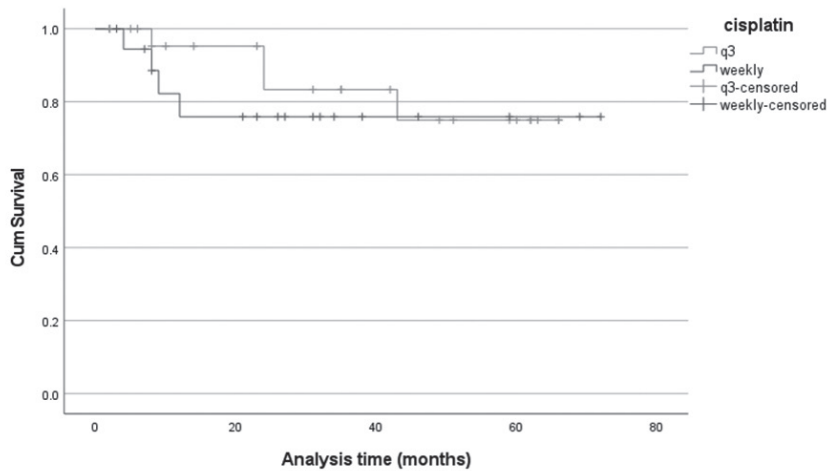


กราฟที่ 2 แสดงอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin

เมื่อแยกการศึกษาย่อยเทียบระหว่างกลุ่ม definite CCRT กับกลุ่ม post operative CCRT พบว่า ในกลุ่ม definite CCRT ไม่เกิด locoregional relapse ในผู้ป่วยที่ได้รับ weekly cisplatin แต่เกิด 2 ราย (ร้อยละ 6.9) ใน 3 weekly cisplatin

สำหรับกลุ่ม post operative CCRT เกิด locoregional relapse 4 ราย ใน 3 weekly cisplatin

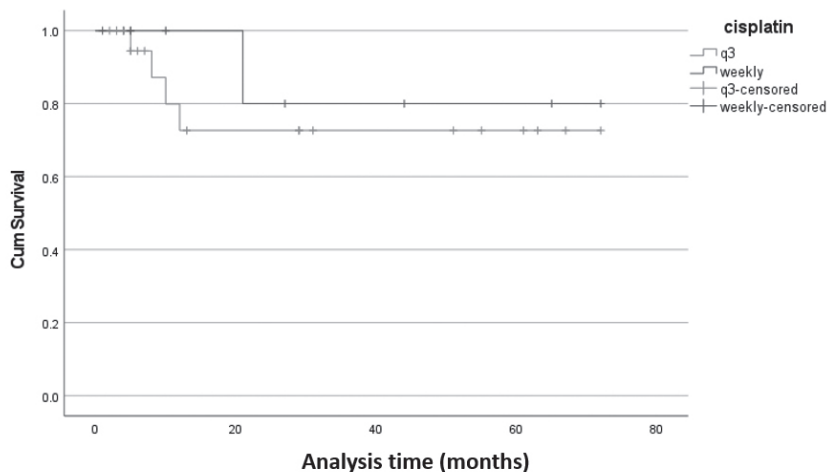
(ร้อยละ 16.0) และเกิด 4 ราย เช่นกัน ใน weekly cisplatin (ร้อยละ 21.1) และ โดยพบว่า 2 year local control ระหว่าง 3 weekly cisplatin และ weekly cisplatin ในกลุ่ม post operative CCRT ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 56.3, 95% CI [47.9, 64.8] กับ ร้อยละ 56.7, 95% CI [43.5, 69.8] ตามลำดับ, $p = .560$) ดังแสดงในกราฟที่ 3



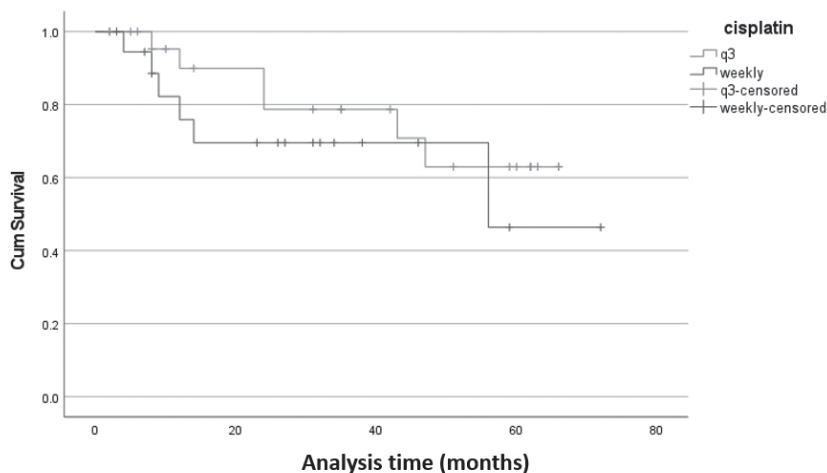
กราฟที่ 3 แสดงอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่เวลา 2 ปี (2 year local control) ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin ใน post operative CCRT

สำหรับในกลุ่ม definite CCRT พบว่า ผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 13.8) ใน 3 weekly cisplatin และ ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 10) ใน weekly cisplatin เกิดโรคกลับมาใหม่และเสียชีวิต เช่นเดียวกับในกลุ่ม post operative CCRT พบ 6 ราย ใน 3 weekly cisplatin (ร้อยละ 24.0) และ 6 ราย เช่นกัน ใน weekly cisplatin (ร้อยละ 31.6) โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิต โดยโรคสงบ (progression free survival) ที่เวลา 2 ปี ระหว่าง 3 weekly cisplatin และ weekly cisplatin ใน definite CCRT พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 54.8, 95% CI [40.2, 69.3] กับ ร้อยละ 61.8, 95% CI [43.9, 79.7] ตามลำดับ, $p = .550$) ดังแสดงในกราฟที่ 4 เช่นเดียวกันกับในกลุ่ม post operative CCRT พบว่า 2 year progression free survival ระหว่าง 3 weekly cisplatin และ weekly cisplatin ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 52.4, 95% CI [43.1, 61.6] กับ ร้อยละ 49.3, 95% CI [35.2, 63.4] ตามลำดับ, $p = .687$) ดังแสดงในกราฟที่ 5



กราฟที่ 4 แสดงอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin ใน definite CCRT



กราฟที่ 5 แสดงอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) ระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin ใน post operative CCRT

ในด้านอาการข้างเคียงระยะฉับพลัน (acute adverse toxicity) พบว่ามีการเกิด grade 2-3 toxicity ที่มากกว่าในกลุ่ม weekly cisplatin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบ grade 3 mucositis (ร้อยละ 27.6

กับ 11.1 , $p < .001$) และ anemia (ร้อยละ 20.7 กับ 3.7 , $p = .019$) นอกจากนี้ยังพบ grade 2 toxicity ที่มากกว่าเช่นกัน ใน dermatitis (ร้อยละ 68.9 กับ 42.6 , $p < .001$, vomiting (ร้อยละ 27.6 กับ 20.4 , $p < .001$

และ weight loss (ร้อยละ 27.6 กับ 24.1, $p = .002$)
แต่กลับไม่พบการเกิด grade 3 renal dysfunction
ในกลุ่ม weekly cisplatin และไม่มี ความแตกต่าง
กันในเรื่องของ leukopenia, neutropenia, และ
thrombocytopenia สำหรับ grade 4-5 toxicity

พบว่ามี grade 5 (เสียชีวิต) febrile neutropenia
ทั้งสองกลุ่ม กลุ่มละ 1 ราย โดยทั้งสองรายได้รับการ
รักษาด้วย G-CSF และยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือด
แต่เสียชีวิตขณะระหว่างการรักษา อาการข้างเคียงอื่นๆ
ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงอาการข้างเคียงระยะฉับพลันระหว่างกลุ่ม 3 weekly cisplatin และกลุ่ม weekly cisplatin

ภาวะข้างเคียง	3 weekly cisplatin				Weekly cisplatin				p-value
	(n = 54 ราย)				(n = 29 ราย)				
	(ร้อยละ)				(ร้อยละ)				
ระยะ	2	3	4	5	2	3	4	5	
Mucositis	22 (40.7)	6 (11.1)	0	0	16 (55.2)	8 (27.6)	0	0	<.001
Dermatitis	23 (42.6)	3 (5.6)	0	0	20 (68.9)	1 (3.4)	0	0	<.001
Renal dysfunction	5 (9.3)	2 (3.7)	0	0	2 (6.9)	0	0	0	.05
Leukopenia	14 (25.9)	5 (9.3)	0	0	8 (27.6)	5 (17.2)	0	0	.364
Anemia	9 (16.7)	2 (3.7)	0	0	3 (10.3)	6 (20.7)	0	0	.019
Neutropenia	6 (11.1)	6 (11.1)	0	0	3 (10.3)	2 (6.9)	0	0	.192
Thrombocytopenia	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	.324
Vomiting	11 (20.4)	2 (3.7)	0	0	7 (24.1)	1 (3.4)	0	0	<.001
Weight loss	13 (24.1)	1 (1.9)	0	0	8 (27.6)	1 (3.4)	0	0	.002
Hyponatremia	2 (3.7)	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	2 (6.9)	0	0	.305
Hypokalemia	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	.240
Febrile neutropenia	0	0	0	1 (1.9)		0	0	1 (3.4)	.651

วิจารณ์

ผลการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (2 year local control) และอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (2 year progression free survival) ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและลำคอระยะลุกลามชนิด squamous cell carcinoma ที่ไม่ใช่กลุ่มมะเร็งหลังโพรงจมูกของโรงพยาบาลราชบุรีนั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งให้ผลคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้า โดย Lee และคณะ¹² รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 220 ราย แบบ multicenter retrospective analysis พบว่า มัธยฐานของการมีชีวิตรอดโดยโรคสงบ (median progression free survival) ($p = .81$) และมัธยฐานของการมีชีวิตรอด (median overall survival) ($p = .34$) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Szturz และคณะ¹³ ซึ่งเป็น meta-analysis รวบรวมจาก 52 รายงานการศึกษาและผู้ป่วย 4,209 ราย พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของทั้งการมีชีวิตรอด (overall survival) ระหว่าง 2 กลุ่มเช่นกัน และจากการศึกษาที่พบว่าการได้รับปริมาณยาสะสม (accumulative dose) $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ จะมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ ซึ่งการศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณยาสะสม $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ มีมากกว่า > ร้อยละ 90 และไม่มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้เมื่อศึกษาเพิ่มระหว่างกลุ่ม definite CCRT และกลุ่ม post operative CCRT ก็ไม่พบความแตกต่างของอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบของกลุ่ม 3 weekly cisplatin และ weekly cisplatin ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แยกการศึกษาระหว่าง definite CCRT กับ postoperative CCRT มากนัก แต่มีการศึกษา Randomized Phase II/III Trial JCOG1008¹⁵ ศึกษาในผู้ป่วย postoperative CCRT 261 ราย แสดงผลทั้ง overall survival และ toxicity ที่ดีกว่าของกลุ่ม weekly cisplatin 40 mg/m^2 แต่สรุปได้เพียงว่า

weekly cisplatin เป็นเพียงทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยบางรายเท่านั้น จึงยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

สำหรับในเรื่องของอาการข้างเคียงระยะฉับพลันจากการรักษานั้น การศึกษาของเราพบว่ากลุ่ม weekly cisplatin เกิด grade 3 อาการข้างเคียงที่สูงกว่า โดยเฉพาะภาวะ mucositis และ anemia นอกจากนี้ยังพบ grade 2 toxicity ที่มากกว่าเช่นกัน ใน dermatitis , vomiting, และ weight loss ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Geeta และคณะ¹⁶ พบว่ากลุ่ม weekly cisplatin มี mucositis และ dermatitis รวมทั้ง hematologic toxicity ที่สูงกว่ากลุ่ม 3 weekly cisplatin ในขณะเดียวกัน การศึกษาของเราแย้งพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม weekly cisplatin ไม่เกิด grade 3 renal dysfunction และไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของ leukopenia , neutropenia, และ thrombocytopenia รวมทั้งไม่มีการปฏิเสธการรับยาเคมีบำบัดหรือการพักการรักษาระหว่างฉายแสงเป็นเวลานานและรักษาได้ครบตามกำหนด แต่กลับพบทั้งหมดนี้ใน ในกลุ่ม 3 weekly cisplatin ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rawat และคณะ¹⁷ ที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ weekly cisplatin ถึงแม้จะมีอาการข้างเคียง grade 3 ที่สูงกว่ากลุ่ม 3 weekly cisplatin แต่กลับพบว่ามีอัตราการรักษาและรับยาเคมีต่อเนื่องที่สูงกว่า 3 weekly cisplatin สำหรับ grade 5 febrile neutropenia with pneumonia ที่พบในทั้งสองกลุ่มจากการศึกษาของเรา ก็พบในการศึกษาของ Noronha และคณะ¹⁸ ในอินเดียเช่นกัน โดยพบการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจมากที่สุด (ร้อยละ 10) และมี 1 รายเสียชีวิตด้วยเช่นกัน

จากที่กล่าวมาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า การศึกษานี้ให้ผลลัพธ์ที่ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา ถึงแม้จะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้น 3 weekly cisplatin

จึงยังคงเป็น standard treatment สำหรับ locally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer ชนิด squamous cell carcinoma แต่จากศึกษาที่ weekly cisplatin อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยบางรายเช่นกรณีการมีค่าการทำงานของไตที่ไม่ดีหรือผู้ป่วยที่มี performance status ไม่ดี และมีแนวโน้มที่จะรักษาไม่ต่อเนื่อง ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถกลับมาได้รับการรักษาครบตามแผนได้ และมีผลการรักษาที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อด้อยอยู่ เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและฉายแสงด้วยเทคนิค 3 มิติเท่านั้น รวมทั้งจำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังไม่มากพอ ซึ่งหากการศึกษาในอนาคตมีจำนวนผู้ป่วยมากพอ เทคนิคการฉายแสงที่ดีกว่า และการวิจัยแบบ randomized control trial อาจจะนำไปสู่คำตอบถึงประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงระหว่าง 2 กลุ่มได้ชัดเจนมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):92–8.
3. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945–52.
4. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937–44.
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091–8.
6. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005;27(10):843–50.
7. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3858–66.
8. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):543–50.

9. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):999–1004.
10. Rampino M, Ricardi U, Munoz F, et al. Concomitant adjuvant chemoradiotherapy with weekly low-dose cisplatin for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II prospective trial. *Clin Oncol.* 2011;23(2):134–40.
11. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, et al. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2272–7.
12. Lee SY, Choi YS, Song IC, et al. Comparison of standard-dose 3-weekly cisplatin and low-dose weekly cisplatin for concurrent chemoradiation of patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer: A multicenter retrospective analysis. *Medicine.* 2018;97(21):e10778.
13. Szturcz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *Oncologist.* 2017;22(9):1056–66.
14. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head & neck.* 2016;38 Suppl 1:E2151-8.
15. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):1980–90.
16. Geeta S, Padmanabhan T, Samuel J, Pavithran K, Iyer S, Kuriakose M. Comparison of acute toxicities of two chemotherapy schedules for head and neck cancers. *J Cancer Res Ther* 2006;2(3):100–4.
17. Panihar C, Rawat S, Singotia L, et al. A Prospective Randomised Comparative Study Between Weekly Cisplatin Versus Three Weekly Cisplatin with Radiotherapy in Unresectable Locally Advanced Head and Neck Cancer Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2021.
18. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1064–72.