

## บทบาทของเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ในการรักษามะเร็งปากมดลูก

เทวินทร์ โชติธนประสิทธิ์\*  
ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย\*

**Chottetanaprasith T, Lertsanguansinchai P. Chemotherapy and radiation therapy for cervical cancer. Chula Med J 2001 Sep; 45(9): 811 - 23**

*The role of chemotherapy in the management of patients treated with radiation for cervical cancer has been evaluated in numerous phase II and phase III trials during the past 40 years. Although patients with previously untreated locally advanced disease often experience excellent responses of their tumor with neoadjuvant chemotherapy, eight prospective randomized trials have demonstrated similar or poorer survival rates than those achieved with radiation alone. Early trials of concurrent chemotherapy and radiation failed to give definitive results. However, during the past year, five large prospective randomized trials have compared concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy with radiation alone or radiation plus hydroxyurea. All of these trials have demonstrated highly significant 30% to 50% reduction in the risk of recurrence when cisplatin – based chemotherapy was added to radiation. It is now recommended that combined treatment be considered for patients who will receive radiation therapy for locoregionally advanced disease.*

**Key words:** Chemotherapy, Radiation therapy, Cervical cancer.

Reprint request : Chottetanaprasith T, Department of Radiology, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 20, 2001.

### วัตถุประสงค์

การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ในช่วงเวลาหลายสิบปีที่ผ่านมา ใช้รังสีรักษาเป็นการรักษาหลัก อย่างไรก็ตามการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (ซึ่งสูงถึง 20 % - 70 %) เป็นปัญหาสำคัญของความล้มเหลวในการรักษา บทความนี้สรุปให้เห็นว่าการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (Concurrent chemoradiation) เป็นวิธีการหนึ่งที่สามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามได้ และน่าจะพิจารณาใช้เป็นวิธีการรักษามาตรฐานสำหรับการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามในระยะต่อไป

\* ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1. บทนำ

อุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลาม (invasive) มีแนวโน้มลดลงเนื่องจากการเพิ่มการตรวจกรองทางเซลล์วิทยาและการรักษามะเร็งปากมดลูกในระยะก่อนลุกลาม (preinvasive) อย่างไรก็ตามมะเร็งปากมดลูกยังพบบ่อยเป็นอันดับสามของมะเร็งที่พบในเพศหญิง เมื่อศึกษาจากจำนวนผู้ป่วยทั่วโลก<sup>(1)</sup>

ประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งที่พบมะเร็งปากมดลูกมากเป็นอันดับหนึ่งของมะเร็งในเพศหญิง<sup>(2)</sup> ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่จะมีอายุไม่มากและอยู่ในวัยเลี้ยงดูบุตร ทำให้เกิดผลกระทบทางด้านสังคมตามมาได้มาก

ในสหรัฐอเมริกาถึงแม้ว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกจะลดลง กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการตรวจกรองทางเซลล์วิทยาหรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงยังพบได้โดยเฉพาะในกลุ่มชนกลุ่มน้อยและกลุ่มที่อยู่ไกลจากแหล่งบริการทางการแพทย์<sup>(3)</sup>

การผ่าตัด การฉายรังสีและการให้เคมีบำบัด เป็นการรักษาที่นำมาใช้ร่วมกันในหลาย ๆ วิธีเพื่อที่จะเพิ่มอัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิต

การศึกษาหลายรายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่าการฉายรังสีพร้อมกับให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมีประโยชน์เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน การศึกษาเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งที่แสดงถึงความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา

บทความนี้สรุปการศึกษาการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี และการให้เคมีบำบัดพร้อมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

## 2. การใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม

รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งปากมดลูกเป็นเวลานาน เทคนิคในการรักษามีการเปลี่ยนแปลงไม่มากนักในช่วงหลังจากปี พ.ศ. 2513 เป็นต้นมา<sup>(4)</sup> ถึงแม้ว่าจะมีการนำการรักษาร่วมอื่น ๆ มาใช้ เช่น Hyper-

thermia<sup>(5)</sup> การรักษาโดยใช้รังสีนิวตรอน<sup>(6)</sup> การฝังแร่<sup>(7)</sup> การสอดใส่แร่ชนิดอัตราปริมาณรังสีสูง<sup>(8)</sup> แต่ไม่พบว่าช่วยเพิ่มผลของการรักษาขึ้นอย่างชัดเจน

การปรับปรุงเทคนิคของการฉายรังสี การใส่แร่ (รวมถึงการกำหนดปริมาณรังสีที่ให้และจำนวนครั้งที่ใช้) การจำกัดเวลาในการรักษาให้สั้นลง ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นบ้าง<sup>(9,10)</sup> อย่างไรก็ตามการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ยังเป็นปัญหาสำคัญในการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม

## 3. ชีววิทยาของการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี

เมื่อใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ประโยชน์ที่ได้ อาจเกิดจากการที่เคมีบำบัดสามารถควบคุมการแพร่กระจายของโรคที่ยังไม่มีอาการนอกบริเวณการฉายรังสี ในอีกแง่หนึ่งเคมีบำบัดอาจให้ผลเฉพาะที่เสริมกับรังสีรักษา ซึ่งอาจเกิดจากหลายกลไก เช่น เพิ่มการฆ่าเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งอยู่ในช่วงที่ไวต่อรังสีรักษาเพิ่มขึ้น หรือป้องกันการซ่อมแซมเซลล์มะเร็ง การให้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาอาจให้เคมีบำบัดก่อน (neoadjuvant chemotherapy) พร้อมกับ (concurrent chemotherapy) หรือสลับกับ (alternating schedules) การฉายรังสี

จุดประสงค์ของการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี คือลดขนาดของก้อนมะเร็งก่อนการฉายรังสี เนื่องจากขนาดของก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยที่บ่งบอกถึงอัตราการควบคุมโรคจากการรักษาโดยการฉายรังสี การให้เคมีบำบัดสลับกับการฉายรังสีก็เพื่อที่จะลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยที่ไม่ทำให้ผลการรักษาเปลี่ยนแปลงแต่การรักษาวิธีนี้มีการศึกษากันค่อนข้างน้อย

สำหรับการให้เคมีบำบัดพร้อมกับรังสีรักษาอาจทำให้ผลการรักษาดีขึ้นโดยที่ไม่ได้ทำให้การรักษาเฉพาะที่ล่าช้าออกไป การรักษาวิธีนี้ทำให้โอกาสที่เซลล์มะเร็งจะติดต่อการรักษามีน้อยมากเนื่องจากให้การรักษาทั้งสองวิธีพร้อมกัน อย่างไรก็ตามการรักษาร่วมวิธีนี้จะต้องระมัดระวังในเรื่องผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นซึ่งจะทำให้ผลการรักษาต่ำลง

#### 4. การให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี

การให้เคมีบำบัดชนิดเดียวมีอัตราการตอบสนองประมาณ 10 - 25 % และมีช่วงเวลาการตอบสนองสั้น ๆ ในการรักษามะเร็งปากมดลูกที่กลับเป็นซ้ำ และมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย

เคมีบำบัดชนิดที่ให้อัตราการตอบสนองสูงสุดคือ cisplatin ซึ่งมีอัตราการตอบสนองประมาณ 20 - 25 % แต่ผลการศึกษาของการให้เคมีบำบัดที่ประกอบด้วย cisplatin ก่อนการฉายรังสีพบว่าไม่ทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น<sup>(11)</sup> อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ให้เคมีบำบัดหลายชนิดโดยที่มี cisplatin เป็นส่วนประกอบ พบว่ามีอัตราการตอบสนองถึง 50 - 60 % ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน<sup>(12-25)</sup> (ตารางที่ 1)

อัตราการตอบสนองที่สูงนี้ทำให้ก้อนมะเร็งยุบตัวลงและอาจช่วยทำให้ผลการรักษาดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ทำให้มีหลายสถาบันทำการศึกษารเปรียบเทียบการรักษาโดยใช้การฉายรังสีอย่างเดียวก่อนการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี<sup>(12,14,18,23,24,26)</sup> จากการศึกษาแปดรายงานพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่อัตราการรอดชีวิต ทั้งยังพบว่าในสองการศึกษากลุ่มที่รักษาโดยการฉายรังสีอย่างเดียวมียูอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1. อัตราการตอบสนองต่อเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามและระยะกลับเป็นซ้ำ

ผู้รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	เคมีบำบัด	RR (%)	CR (%)
Souhami <sup>(18)</sup>	39	BOMP	62	26
Tobias <sup>(20)</sup>	32	BIP	69	6
Lara <sup>(13)</sup>	24	IP	63	0
Chauvergne <sup>(12)</sup>	75	MtxCVP	43	1
Soeters <sup>(17)</sup>	9	PVB	11	0
Weiner <sup>(21)</sup>	20	BOMP	72	17
Muss <sup>(16)</sup>	11	P	9	36
Lipzstein <sup>(15)</sup>	10	BOMP	100	50
Tattersall <sup>(26)</sup>	129	EpP	63	6
Lebogne <sup>(14)</sup>	130	BOP	59	10

คำย่อ B, bleomycin; C, chlorambucil, I, ifosfamide; M, mitomycin; Mtx, methotrexate; O, vincristine; P, cisplatin; V, vinblastine; Ep, epirubicin

ผลการศึกษาเหล่านี้ใกล้เคียงกับผลการศึกษาการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell ซึ่งแม้ว่าผลการศึกษาจะพบอัตราการตอบสนองที่สูงและน่าจะทำให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ดีขึ้น แต่พบว่าไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตหรือบางรายงานพบอัตราการรอดชีวิตลดลง<sup>(27)</sup>

การศึกษาการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามชนิด squamous ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน<sup>(28)</sup>

ผู้ทำการศึกษาวิจัยพยายามอธิบายผลการศึกษาดังกล่าวโดยอ้างถึงจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับเคมีบำบัด ทำให้ผลการศึกษาในกลุ่มที่ให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีด้อยลง รวมทั้งพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้บางรายไม่สามารถรับการรักษาจนครบ ส่วนในแง่ของเซลล์มะเร็งพบว่าเคมีบำบัดอาจทำให้เซลล์กลุ่มที่ติดต่อการรักษาเจริญเติบโตได้เร็วขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดปัญหาต่อการให้รังสีรักษาในเวลาต่อมา<sup>(29,30)</sup>

#### 5. การให้เคมีบำบัดพร้อมกับรังสีรักษา

เคมีบำบัดที่มีการนำมาใช้คือ hydroxyurea, cisplatin, fluorouracil (5-FU) และ mitomycin ผลการศึกษา

ตารางที่ 2. ผลการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มในการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี

ผู้รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	เคมีบำบัด	อัตราการตอบสนอง (%)		อัตราการรอดชีวิต (%)		p
			CT/RT	RT	CT/RT	RT	
Chauvergne <sup>(12)</sup>	138	MtxCVP	85	89	63	60	NS
Tobias <sup>(20)</sup>	66	BIP	75	56	-	-	NS
Souhami <sup>(18)</sup>	107	BOMP	47	33	23	39	NS
Kumar <sup>(23)</sup>	177	BIP	70	69	38	43	NS
Leborgne <sup>(14)</sup>	130	BOP	68	65	38	49	NS
Tattersall <sup>(26)</sup>	260	EpP	72	92	47	70	.09
Sundfor <sup>(23)</sup>	94	PF	53	58	38	40	NS
Chiara <sup>(24)</sup>	58	P	78	81	72	83	NS

คำย่อ : F, fluoracil ; CT, chemotherapy ; RT, radiotherapy ; NS, not significant

ในหลอดทดลองพบว่าการเพิ่มการทำลายเซลล์มะเร็งเมื่อใช้ hydro-xyurea ร่วมกับรังสีรักษา<sup>(31,32)</sup>

การศึกษาทางคลินิกในระยะเริ่มต้นหลายการศึกษา รวมทั้งผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม โดย Piver และคณะ<sup>(34,35)</sup> พบว่าการให้รังสีรักษาพร้อมกับ hydroxyurea น่าจะทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์เพิ่มขึ้น<sup>(33-36)</sup>

การให้เคมีบำบัดโดยใช้ hydroxyurea พร้อมกับรังสีรักษายังได้มีการศึกษาโดย Gynecologic Oncology Group (GOG) โดยใช้การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มในหลายสถาบัน<sup>(37)</sup> จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยจำนวน 90 ราย ที่เป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell ระยะ III B และ IVA ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีพร้อมกับได้ยา hydroxyurea ก้อนมะเร็งมีการยุบตัวหมดถึง 68 % เทียบกับ 48 % ช่วงเวลาปลอดจากโรค 13.6 เดือนเทียบกับ 7.6 เดือน และการมีชีวิต 19.5 เดือน เทียบกับ 10.7 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามผลศึกษานี้ยังมีข้อบกพร่องหลายประการ เช่น มีจำนวนผู้ป่วยน้อย มีการละเมิดระเบียบการวิจัยและมีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาเป็นจำนวนมากทำให้สถิติวิเคราะห์ที่ได้จากการศึกษานี้ไม่น่าเชื่อถือ

ถึงแม้ว่าทางกลุ่ม GOG จะใช้การฉายรังสีพร้อมกับ hydroxyurea เป็นแนวทางใหม่ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม แต่ก็ยังไม่ได้เป็นที่ยอมรับในทางปฏิบัติทั่วไป

ในเวลาต่อมาทางกลุ่ม GOG ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการฉายรังสีพร้อมกับให้ hydroxyurea เทียบกับการฉายรังสีพร้อมกับให้ misonidasole พบว่าในกลุ่มที่ให้ hydroxyurea มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า ( $P = .07$ ) และมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ misonidasole<sup>(38)</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มในระยะเวลาค่อยมาส่วนใหญ่จะใช้เคมีบำบัดที่มี cisplatin เป็นองค์ประกอบพร้อมกับการฉายรังสีเทียบกับการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว หรือเทียบกับการฉายรังสีพร้อมกับให้ hydroxyurea cisplatin ได้ถูกนำมาใช้โดยมีเหตุผลทั้งทางทฤษฎีและผลการศึกษาทางคลินิก ซึ่งรวมถึงได้พิสูจน์แล้วว่าเคมีบำบัดที่มีการตอบสนองที่ดีในกลุ่มโรคมะเร็งปากมดลูกที่กลับเป็นซ้ำ และมีผลข้างเคียงจากการกดไขกระดูกในระดับปานกลาง

ในหลอดทดลองและในผู้ป่วยพบว่า cisplatin ทำให้เซลล์มะเร็งตายเพิ่มขึ้น เมื่อให้พร้อมกับการฉายรังสี

ถึงแม้ว่าจะมีหนึ่งการศึกษาที่ทำในเซลล์มะเร็งปากมดลูกที่เพาะเลี้ยงจะไม่พบผลดังกล่าว<sup>(39)</sup>

สมมติฐานที่น่าจะเป็นไปได้ในการอธิบายผลการศึกษาข้างต้นอาจเนื่องจาก cisplatin ทำให้เซลล์มะเร็งในกลุ่ม hypoxic ไวต่อรังสีมากขึ้น<sup>(40)</sup>

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง<sup>(41)</sup> พบว่าผลการรักษาที่ดีที่สุดเกิดจากการให้ cisplatin แล้วรีบนำผู้ป่วยไปฉายรังสีเมื่อเทียบกับให้ cisplatin หลังการฉายรังสี

พบว่าการให้ cisplatin ร่วมกับรังสีรักษาได้ผลเสริมกันไม่ว่าจะให้ cisplatin อย่างเดียวหรือให้ร่วมกับเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ

การให้เคมีบำบัดพร้อมกับรังสีรักษาโดยใช้ 5-FU ร่วมกับ cisplatin โดยที่ 5-FU อาจขัดขวางการซ่อมแซมของเซลล์มะเร็งที่ได้รับการฉายรังสีซึ่งอาจทำให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น

การศึกษาในหลอดทดลองของ Byfield และคณะ<sup>(42)</sup> พบว่า เซลล์มะเร็งจะต้องสัมผัสกับ 5-FU อย่างน้อย 24 ชม. หลังการฉายรังสีจึงจะได้ผลเสริมกัน (synergistic effect) จากการศึกษา<sup>(43)</sup> และผลการศึกษาในมะเร็งทางเดินอาหาร<sup>(43)</sup> ทำให้มีการศึกษาการรักษา มะเร็งปากมดลูกโดยใช้รังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัด 5-FU แบบต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำ (prolonged 5-FU infusion) มากขึ้น

Thomas และคณะ<sup>(44)</sup> ศึกษาการฉายรังสีพร้อมกับให้ 5-FU แบบต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำเทียบกับการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จะเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ IB2, IIA และ IIB ที่มีการลุกลามไปที่เนื้อเยื่อข้างมดลูก (parametrium) เพียงข้างเดียวและพบอีกว่าผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์คือกลุ่มที่ฉายรังสีเพียงวันละครั้งเทียบกับกลุ่มที่ได้รับรังสีวันละสองครั้ง

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่เป็นการใช้ 5-FU ร่วมกับ cisplatin โดยที่มีการงดการทำงานของไขกระดูกเพียงเล็กน้อย

เนื่องจาก hydroxyurea ยับยั้งการทำงานของ ribonucleotide reductase ทำให้มีการสร้าง deoxyuridine

monophosphate ลดลง ซึ่งปกติจะเป็นสารที่แย่งกับ fluorodeoxyuridine monophosphate ในการสร้าง thymidylate synthase ทำให้เกิดผลเสริมกันในการใช้ hydroxyurea ร่วมกับ 5-FU

hydroxyurea และ 5-FU ถูกนำมาใช้ร่วมกับ cisplatin และรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ศีรษะและลำคอและมะเร็งปากมดลูก<sup>(45-46)</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาไม่กี่รายงานที่ใช้เคมีบำบัดมากกว่าสองชนิดร่วมกัน เนื่องจากกังวลถึงผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้น

เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีผลการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มจำนวนห้าการศึกษาโดยเปรียบเทียบการให้เคมีบำบัดโดยมี cisplatin เป็นองค์ประกอบหลักพร้อมกับการฉายรังสีเทียบกับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือรังสีรักษาพร้อมกับให้ hydroxyurea ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (ตารางที่ 3)

การศึกษาโดย GOG ซึ่งทำการเปรียบเทียบแบบสุ่มโดยใช้ผู้ป่วยจำนวน 388 รายซึ่งเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB ถึง IVA โดยแยกเป็นกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับ cisplatin และ 5-FU เทียบกับกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับ hydroxyurea<sup>(51)</sup> พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแรกมีผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยา น้อยกว่าและมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าคือ 63 % เทียบกับ 47 % ที่ 5 ปี

การศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มของ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ซึ่งมีผู้ป่วยในระยะ IB ถึง IVA จำนวน 401 ราย โดยแยกเป็นกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด cisplatin และ 5-FU ร่วมกับรังสีรักษาเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีแบบ extended field<sup>(48)</sup> โดยในกลุ่มหลังเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งนำมาจากผลการศึกษาก่อนหน้านี้ของ RTOG ที่พบว่าอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ฉายรังสีบริเวณ paraaortic node เพิ่มจากการฉายรังสีแบบมาตรฐานบริเวณช่องเชิงกรานในกลุ่มผู้ป่วยระยะ IB ถึง IVA<sup>(53)</sup>

การศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด cisplatin และ 5-FU ร่วมกับการฉายรังสีบริเวณช่องเชิงกรานมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว รวมถึงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และ

ตารางที่ 3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการให้เคมีบำบัดพร้อมกับ การฉายรังสี

ผู้รายงาน	เคมีบำบัด	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการตอบสนอง (%)		อัตราการรอดชีวิต (%)		p
			CT/RT	RT	CT/RT	RT	
Chemoradiation							
versus radiation alone							
Piver 1977 (IIB) <sup>(35)</sup>	H	66			74	44	<.01
Piver 1977 (IIIB) <sup>(35)</sup>	H	60			52	33	NS
Piver 1983 <sup>(36)</sup>	H	40			94	53	.006
Hreschyshn <sup>(37)</sup>	H	90	68	49	19.5 (เดือน)	10.7 (เดือน)	<.05
Wong <sup>(47)</sup>	P	64	74	80	56.4	52	NS
Morris <sup>(48)</sup>	PF	386			73	58	.004
Keys <sup>(49)</sup>	P	369			82	68	.008
Peters <sup>(50)</sup>	PF	241			81	63	.01
Comparative trials							
of chemoradiation							
regimens							
Stehman <sup>(38)</sup>	H	139	82	66			NS
	Mi	157	76	61			
Whitney <sup>(51)</sup>	PF	188			50.8		.018
	H	200			39.8		
Rose <sup>(52)</sup>	P	176			64		.002
	H	177			39		
Rose <sup>(52)</sup>	PHF	173			66		.002
	H	177			39		

คำย่อ : H, hydroxyurea; Mi, misonidasole.

อัตราการแพร่กระจายของโรคลดลง ส่วนผลข้างเคียงในระยะหลัง (เกิดขึ้นต่อเนื่องหรือหลังจาก 60 วันหลังการรักษา) ไม่แตกต่างกัน

อีกการศึกษาของ GOG ซึ่งเป็นการศึกษาที่ทำก่อนที่การศึกษาอันแรกจะสิ้นสุด ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบรังสีรักษาเมื่อให้พร้อมกับ

- cisplatin สัปดาห์ละครั้ง
- cisplatin, 5-FU และ hydroxyurea
- hydroxyurea เพียงอย่างเดียว

จากผู้ป่วยระยะ IIB- IVA จำนวน 575 ราย<sup>(52)</sup> พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดซึ่งมี cisplatin ทั้ง 2 กลุ่ม เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ hydroxyurea เพียงอย่างเดียว (66 %, 64 %, และ 39 % ตามลำดับ) อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับ cisplatin ซึ่งน่าจะเป็นเพราะเคมีบำบัดทำหน้าที่เหมือน radiation sensitizer ผลข้างเคียงของกลุ่มที่ได้รับ cisplatin เพียงอย่างเดียว น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด 3 ชนิด

แม้ว่าการศึกษานี้ใช้เวลาในการฉายรังสีนานกว่า

ระยะเวลาที่แนะนำในปัจจุบัน<sup>(9,10)</sup> อย่างไรก็ตามระยะเวลาในการฉายรังสีและปริมาณรังสีทั้งหมดไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม

ในช่วงปี 1980 GOG ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB -Bulky โดยให้เคมีบำบัด cisplatin สัปดาห์ละครั้งพร้อมกับรังสีรักษาแล้วทำการผ่าตัดมดลูกเทียบกับรังสีรักษาแล้วทำการผ่าตัดมดลูก<sup>(49)</sup> พบว่าในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาหลังจากนำผู้ป่วยไปรับการผ่าตัดพบว่ามีอัตราการหลงเหลืออยู่ของโรคต่ำกว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดพร้อมกับรังสีรักษาสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญโดยพบอัตราการรอดชีวิตที่เวลา 48 เดือนเท่ากับ 82 % กับ 68 % ตามลำดับ พบว่าผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาสูงกว่าโดยมีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าและมีผลข้างเคียงในทางเดินอาหารสูงกว่า แต่พบเพียงระยะสั้น ๆ

การศึกษาที่ห้าทำโดย The Southwest Oncology Group (SWOG)<sup>(50)</sup> มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2, IB และ IIA ที่มีปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค (มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง หรือมีการลุกลามไปที่เนื้อเยื่อข้างมดลูก หรือผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกไม่หมด) หลังการผ่าตัดมดลูก (Radical hysterectomy) จำนวน 268 ราย โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับเคมีบำบัด cisplatin และ 5-FU ร่วมกับรังสีรักษาส่วนกลุ่มหลังได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว การศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาข้างต้นเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดพร้อมกับฉายรังสีจะได้รับเคมีบำบัดเพิ่มอีกสองครั้งหลังจากการฉายรังสีครบ ในการศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดพร้อมกับฉายรังสีสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (81 % เทียบกับ 63 %)

ผลสรุปจากการศึกษาแบบสุ่มข้างต้นที่เปรียบเทียบการรักษาโดยใช้เคมีบำบัดที่มี cisplatin เป็นองค์ประกอบหลักพร้อมกับฉายรังสี พบว่าทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคและอัตราการเสียชีวิตลดลง

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดจากการศึกษาเหล่านี้เท่า

กับ 1894 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยหลาย ๆ ระยะ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี

อัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง 30 % ถึง 50 % พบในทุกการศึกษา ทำให้เป็นหลักฐานที่น่าเชื่อถือที่จะนำการรักษาโดยเคมีบำบัดที่มี cisplatin เป็นองค์ประกอบพร้อมกับการฉายรังสีมาใช้ในผู้ป่วยที่มีระยะของโรคเหมือนผู้ป่วยในการศึกษาเหล่านี้

จากผลการศึกษาเหล่านี้ สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาได้ออกประกาศทางคลินิกระบุว่าแพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาการใช้เคมีบำบัดพร้อมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกดังกล่าวข้างต้น<sup>(54)</sup>

## 6. ข้อแย้ง

ถึงแม้ว่าจะได้ข้อสรุปที่มีความสอดคล้องกันในการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มเหล่านี้ พบว่ายังมีหลายประเด็นที่ยังต้องการมีการศึกษาเพิ่มเติม เช่นบทบาทของ 5-FU หรือ hydroxyurea เนื่องจากบางการศึกษาได้รวม 5-FU หรือ 5-FU และ hydroxyurea ในขณะที่บางการศึกษาไม่ได้ใช้เคมีบำบัดเหล่านี้ การศึกษาเบื้องต้นหลายรายงานพบว่า 5-FU เพียงอย่างเดียวอาจได้ประโยชน์ในผู้ป่วยบางกลุ่ม<sup>(44)</sup> แต่ยังไม่มีการเปรียบเทียบระหว่าง 5-FU อย่างเดียว 5-FU + cisplatin หรือ cisplatin เพียงอย่างเดียว ในขณะนี้ GOG กำลังทำการศึกษารายรังสีพร้อมกับให้เคมีบำบัด cisplatin อาทิตย์ละครั้งเทียบกับการฉายรังสีพร้อมกับการให้ 5-FU เข้าทางเส้นเลือดแบบต่อเนื่อง ส่วน hydroxyurea พบว่าเพิ่มการกดการทำงานของไขกระดูกโดยไม่ทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นจึงไม่นำมาศึกษาอีกในการวิจัยระยะหลัง

ปริมาณของ cisplatin และช่วงเวลาที่ให้ที่เหมาะสมเป็นเรื่องที่ต้องทำการศึกษาต่อไป ปริมาณของ cisplatin โดยรวมของการศึกษาสามรายงานอยู่ระหว่าง 200-240 mg/m<sup>2</sup> ในการศึกษาอื่นที่ใช้ cisplatin ขนาดต่ำกว่าจะใช้เคมีบำบัดชนิดอื่นร่วมเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีว่าการให้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันจะทำให้ผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น

การศึกษาเล็ก ๆ อันหนึ่งซึ่งใช้ cisplatin อาทิตย ละครัง (25 mg/m<sup>2</sup>)<sup>(47)</sup> ไม่พบว่าได้ประโยชน์เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว

Wong และคณะ<sup>(55)</sup> ได้รายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้เคมีบำบัดที่มี epirubicin เป็นองค์ประกอบพร้อมกับการฉายรังสีและให้ epirubicin หลังจากให้รังสีรักษาครบเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว พบว่าในกลุ่มแรกได้ผลดีกว่า อย่างไรก็ตามผลที่ได้เนื่องมาจากการให้เคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีหรือจากการให้เคมีบำบัดหลังการฉายรังสียังไม่ทราบแน่ชัด

การกระจายสู่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเส้นเลือดแดงใหญ่ (para-aortic node) เป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้พยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม<sup>(56)</sup> จากการศึกษาของกลุ่ม RTOG<sup>(53)</sup> พบว่าการฉายรังสีป้องกันต่อมน้ำเหลืองบริเวณเส้นเลือดแดงใหญ่จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ I และ II ที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ แต่บทบาทของการรักษาวิธีนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแบ่งระยะของโรคโดยใช้วิธีทางรังสีวินิจฉัยและวิธีทางศัลยกรรมที่ก้าวหน้ารวมถึงความเสี่ยงของการให้การรักษแบบนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

อัตราการรอดชีวิตยังขึ้นอยู่กับกลไกของโรคในช่องเชิงกราน แต่ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีแบบ extended field พบว่าอยู่ระหว่าง 25 % ถึง 50 %

การศึกษาในระยะที่สองโดย GOG พบว่าการฉายรังสีแบบ extended-field พร้อมกับเคมีบำบัด hydroxyurea ทำให้เกิดการกดไขกระดูกอย่างรุนแรง<sup>(58)</sup>

การฉายรังสีแบบ extended-field พร้อมกับการให้เคมีบำบัด cisplatin และ 5-FU จากสองการศึกษาใน phase II โดย GOG<sup>(59)</sup> และ RTOG<sup>(60)</sup> พบว่าการฉายรังสีวันละสองครั้งในการศึกษาของ RTOG ทำให้เกิดผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารที่สูงขึ้น ส่วนการศึกษาของ GOG ซึ่งใช้วิธีการฉายรังสีแบบมาตรฐานร่วมกับการให้เคมีบำบัด cisplatin ปริมาณต่ำพบว่าผลข้างเคียงอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

Malfetano และคณะ<sup>(61)</sup> ใช้ cisplatin อาทิตย ละครัง

ครั้งพร้อมกับการฉายรังสีแบบ extended field พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกของการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเส้นเลือดแดงใหญ่สามารถรักษาได้โดยไม่มีผลข้างเคียงมากนัก รวมทั้งพบว่ามียาต้านการยับยั้งของก้อนมะเร็งทั้งหมดสูง

การให้เคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีแบบ extended-field ยังไม่ได้มีการนำมาทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม

มีการศึกษาถึงเคมีบำบัดอื่น ๆ ในการนำมาใช้เป็น radiation sensitisers ในโรคมะเร็งปากมดลูกโดยดูจากผลการศึกษาที่ดีในมะเร็งชนิดอื่น เช่น gemcitabine, taxanes, mitomycin เป็นต้น

ส่วนการศึกษา carboplatin ยังไม่มีมากนักในมะเร็งปากมดลูก ถึงแม้ว่า cisplatin และ carboplatin มักจะให้ทดแทนกันได้ในการรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย อย่างไรก็ตามไม่สามารถที่จะสรุปได้ว่า carboplatin จะนำมาใช้อย่างได้ผลเท่าเทียมกับ cisplatin ในการให้การรักษาโดยใช้เคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ประสิทธิภาพ, ผลข้างเคียง และประสิทธิผลของ carboplatin จะสามารถบอกได้เมื่อมีการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มเท่านั้น

## 7. การให้เคมีบำบัดหลังการฉายรังสี

เป็นที่ทราบกันดีว่าในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย การรักษาโดยเคมีบำบัดมีโอกาสน้อยมากที่จะทำให้หายขาดจากโรคทำให้การให้เคมีบำบัดหลังการฉายรังสียังไม่ได้มีการศึกษาอย่างจริงจัง อย่างไรก็ตามเนื่องจากค่าใช้จ่ายที่จะเพิ่มขึ้นและเวลาในการรักษาที่นานขึ้น ทำให้การให้เคมีบำบัดหลังการฉายรังสียังไม่ควรนำมาใช้ในผู้ป่วยนอกเหนือจากการวิจัย

## 8. สรุป

จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน การรักษาโดยใช้เคมีบำบัดที่มี cisplatin เป็นองค์ประกอบพร้อมกับการฉาย



รังสี (concurrent radiation and cisplatin- based chemotherapy) ควรนำมาพิจารณาใช้เป็นการรักษาหลัก (primary treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม และใช้เป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะต้นที่มีปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการผ่าตัด

### อ้างอิง

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999 Jan-Feb; 49 (1): 33 - 64
2. Derarasamee S, Martin N, Sontipong S, Sriamporn S, Sriplung H, Srivatnakul P, Vatanasapt V, Parkin DM, Ferlay J. *Cancer in Thailand*. Vol. II. Bangkok : National Cancer Institute, 1999: 56-9
3. Hampton JW. The disproportionately lower cancer survival rate with increased incidence and mortality in minorities and underserved Americans. *Cancer* 1998 Oct; 83(8): 1687 - 90
4. Fletcher GH. Female pelvis. In : Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 720 - 73
5. Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, et al. Advanced stage IIIB cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol* 1986 Feb; 23(2): 160 - 7
6. Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, Wambersie A, Griffin TW, Thomas FJ, Cohen L, Conner N. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 May; 14(5): 885 - 91
7. Monk BJ, Tewari K, Burger RA, Johnson MT, Montz FJ, Berman ML. A comparison of intracavitary versus interstitial irradiation in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997 Dec; 67(3): 241 - 7
8. 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 Jan 15; 43(2): 359-66
9. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992 Dec; 25(4): 273-9
10. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: A Patterns-of-Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Feb; 25(3): 391 - 7
11. Omura GA, Blessing J, Vaccarello L, Berman ML, Clarke - Pearson DL, Mutch DG, Anderson B. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997 Jan; 15(1): 165 - 71
12. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, Ayme Y, Berlie J, Fargest P, George M, Lebrun - Jezekova D, Pigneux J. Randomized trial of initial chemotherapy in 151 locally advanced carcinoma of the cervix (T2b-N1, T3b, MO). *Bull Cancer* 1990; 77(10): 1007 - 24
13. Lara PC, Garcia-Puche JL, Pedraza V. Cisplatin-ifosfamide as neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB cervicaluterine squamous-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 suppl: S36 - S38

14. Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, Zubizarreta E, Ortega B, Maisonneuve J, Musetti E, Hekimian L. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: A pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan 15; 37(2): 343 - 50
15. Lipsztein R, Kredentser D, Dottino P, Goodman HM, Dalton JF, Bloomer WD, Cohen C. Combined chemotherapy and radiation therapy for advanced carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 1987 Dec; 10(6): 527 - 30
16. Muss HB, Jobson VW, Homesley HD, Welandar C, Ferree C. Neoadjuvant therapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix: Cisplatin followed by radiation therapy-A pilot study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1987 Jan; 26(1): 35 - 40
17. Soeters R, Bloch B, Levin W, Dehaeck CM, Goldberge G. Combined chemotherapy and radiotherapy in patients with advanced squamous carcinoma of the cervix (cisplatin - bleomycin - vinblastine). *Gynecol Oncol* 1989 Apr; 33(1): 44 - 5
18. Souhami L, Gil R, Allan S, Canary PC, Araujo CM, Pinto LH, Silveira TR. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991 Jun; 9(6): 970 - 7
19. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 244 - 51
20. Tobias J, Buxton EJ, Blackledge G, Mould JJ, Monaghan J, Spooner D, Chetiyawardana A. Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 suppl: S59 - S62
21. Weiner SA, Aristizabal S, Alberts DS, Surwit EA, Deatherage - Deuser K, et al. A phase II trial of mitomycin, vincristine, bleomycin and cisplatin (MOBP) as neoadjuvant therapy in high-risk cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988 May; 30(1): 1 - 6
22. Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy (CT)2 + radiotherapy (RT) vs RT in stage IIB, III carcinoma of the cervix: A cooperative study of the French Oncology Centers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992 Mar; 11: 232 (abstr 743)
23. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kunar S, Kriplani A, Singh R, Rath GK. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomized study. *Gynecol Oncol* 1994 Sep; 54(3): 307 - 15
24. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, Onsrud M, Koem J, Simonsen E, Bertelsen ER, Westberg R. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma: A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996 Jun 1; 77(11): 2371 - 8
25. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Brussi P, Rosso R, Franzone P, Orsatti M, Vitale V, Foglia G, Odicino F. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus ra-

- diotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma: GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol* 1994 Aug; 17(4): 294 - 7
26. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A , Wong F , Azhar T , Lee HP, Kang SB, Mamals A. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer: Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995 Feb; 13( 2): 444 - 51
27. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995 Jan; 71(1): 83-91
28. Cox JD, Scott CB, Byhardt RW, Emami B , Russell AH, Fu KK, Parliament MB, Komaki R, Casper LE. Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCCL): Analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Feb; 43(3): 505 - 9
29. Tannock IF, Browman G. Lack of evidence for a role of chemotherapy in the routine management of locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1986 Jul; 4(7): 1121-6
30. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27(2): 131-46
31. Sinclair W. The combined effect of hydroxyurea and x-rays on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1968 Feb; 28(2): 198 - 206
32. Piver MS, Howes AE, Suit HD, Marchall N. Effect of hydroxyurea on the radiation response of C3H mouse mammary tumors. *Cancer* 1972 Feb; 29(2): 407 - 12
33. Hreshchyshyn MM. Hydroxyurea (NSC - 32065) with irradiation for cervical carcinoma: Preliminary report. *Cancer Chemother Rep*, 1968 Sep; 52(5): 601 - 2
34. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Webster J. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974 Dec 1; 120(7): 969 - 72
35. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977 Oct; 129(4): 379-83
36. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea: A radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix-A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Dec; 147(7): 803 - 8
37. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW 3 rd, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979 Mar; 5(3): 317 - 22
38. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Keys HM, d'Ablaing G 3rd, Fowler WC Jr, Mortel R. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: Long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993 Aug; 11(8): 1523 - 8

39. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Pearcey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jan 15; 34( 2): 145 - 53
40. Double EB, Richmond RC. A review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: Implications for cancer therapy. In Prestayko A, Crooke ST, Carter SK (eds): *Cisplatin: Current Status and New Developments*. New York : Academic Press Publishers, 1980: 125 - 47
41. Kallman RF, Rapacchietta D, Zaghloul MS. Schedule dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation plus c-DDP and 5-FU or plus c-DDP and cyclophosphamide in C3H/Km mouse model systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 Feb; 20(2): 227 - 32
42. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, Kulhanian F. Pharmacologic requirements for obtaining sensitisation of human tumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil or fluorouracil and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 Nov; 8(11): 1923-33
43. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Maver RJ, Gunderson LL. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994 Aug; 331(8): 502 - 7
44. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, Franssen E, Macdonald JS. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998 May; 69(2): 137 - 45
45. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, Deppe G, Reddy S, O' Connor DM. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: A phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997 Aug; 66(2): 262-7
46. Vokes EE, Moormeier JA, Ratain MJ, Egorin MJ, Haraf DJ, Mick R, Weichselbaum RR. 5-fluorouracil, leucovorin, hydroxyurea, and escalating doses of continuous-infusion cisplatin with concomitant radiotherapy: A clinical and pharmacologic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29(3): 178 - 84
47. Wong L, Choo Y, Choy D, Sham JS, Ma HK. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989 Nov; 35(2): 159-63
48. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 Apr; 340 (15): 1137 - 43
49. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999 Apr; 340 (15): 1154 - 61
50. Peters WA, Liu PY, Barrett R, et al. Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior

- to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy Report of a Phase III Intergroup Study. *Gynecol Oncol*, 1999 March; 72(3): 443
51. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigen EV, Fowler WG Jr, Clarke - Peterson DL. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 May; 17(5): 1339-48
52. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thiggen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke - Peterson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 Apr; 340(5) 1144 - 53
53. Rotman M, Pajak TF, Choi K, Glery M, Marcial V, Grigsby PW, Cooper J, John M. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas: Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995 Aug 2; 274 (5): 387 - 93
54. National Cancer Institute. Clinical Announcement. Bethesda : United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999
55. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jul; 17(7): 2055 - 60
56. Rotman M, Aziz H, Eifel PJ. Irradiation of pelvic and paraaortic nodes in carcinoma of the cervix. *Semin Radiat Oncol* 1994 Jan; 4(1): 23-9
57. Piver MS, Barlow JJ, Krishnamsetty R. Five-year survival (with no evidence of disease) in patients with biopsyconfirmed aortic node metastases from cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Mar; 139 (5): 575 - 8
58. Varia MA, Bundy B, Deppe G. Metastatic carcinoma to paraaortic nodes: Results of extended field radiation therapy with hydroxyurea. *Radiology* 1985; 161: 73
59. Varia M.A, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, Connelly P. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: Extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy - Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Dec 1; 42(5): 1015-23
60. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jul; 41(4): 817-22
61. Malfetano JH, Keys H, Cunningham MJ, Gibbon S, Ambros R, Gibbon S, Ambros R. Extended field radiation and cisplatin for stage IIB and IIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997 Nov; 67(2): 203 - 7

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "บทบาทของเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาในการรักษามะเร็งปากมดลูก" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้วใส่ซองพร้อมของเปล่า (ไม่ต้องติดแสตมป์) จ่าหน้าซองถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณานิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

จุฬาลงกรณ์เวชสารขอสงวนสิทธิ์ที่จะส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง อย่างเป็นทางการดังกล่าวข้างต้น สำหรับท่านที่เป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารเท่านั้นสำหรับที่ท่านยังไม่ เป็นสมาชิก แต่ถ้าท่านสมัครเข้าเป็นสมาชิกจุฬาลงกรณ์เวชสารสำหรับวารสารปี 2545 (เพียง 200 บาท ต่อปี) ทางจุฬาลงกรณ์เวชสารยินดีดำเนินการส่งเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองให้ตั้งแต่ฉบับนี้ (กันยายน 2544) จนถึงฉบับเดือนธันวาคม 2545

### คำถาม - คำตอบ

- ปัญหาสำคัญของการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ที่ใช้การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวคือ
  - การกำเริบของโรคเฉพาะที่
  - การเกิดการแพร่กระจายของโรคสู่อวัยวะอื่น
  - ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการฉายรังสี
  - เครื่องมือทางรังสีรักษาที่ล้ำสมัย
  - การขาดความรู้ความเข้าใจในประวัติธรรมชาติของมะเร็งปากมดลูก

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "บทบาทของเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาในการรักษามะเร็งปากมดลูก"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 45 ฉบับที่ 9 เดือนกันยายน พ.ศ. 2544

- ก  ข  ค  ง  จ
- ก  ข  ค  ง  จ
- ก  ข  ค  ง  จ

- ก  ข  ค  ง  จ
- ก  ข  ค  ง  จ

2. ชีววิทยาของการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี
- ก. เพิ่มการฆ่าเซลล์มะเร็งด้วยรังสีรักษา
  - ข. ป้องกันการซ่อมแซมของเซลล์มะเร็ง
  - ค. ทำลายเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายออกนอกบริเวณที่ฉายรังสี
  - ง. ข้อ ก. และ ข. ถูก
  - จ. ข้อ ก, ข. และ ค. ถูก
3. วิธีการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัด ที่ช่วยเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิต คือ
- ก. ให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี (Neoadjuvant chemotherapy)
  - ข. ให้เคมีบำบัดหลังการฉายรังสี (Adjuvant chemotherapy)
  - ค. ให้เคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation)
  - ง. ให้เคมีบำบัดสลับกับการฉายรังสี (Alternating chemoradiation)
  - จ. ถูกทุกข้อ
4. ข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับการฉายรังสี แล้วพบว่าลดอัตราการกำเริบของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต คือ
- ก. Hydroxyurea
  - ข. Cisplatin
  - ค. 5FU
  - ง. Mitomycin-C
  - จ. Epirubicin
5. การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามด้วยการใช้เคมีบำบัด (cisplatin-base) ร่วมกับการฉายรังสี มีผลคือ
- ก. ลดการกำเริบของโรคลง 30 %- 50 %
  - ข. เพิ่มอัตราการรอดชีวิต 30 %- 50 %
  - ค. ลดการแพร่กระจายของโรค 30 %- 50 %
  - ง. ลดภาวะการแทรกซ้อนจากการรักษา 30 %- 50 %
  - จ. ถูกทุกข้อ

**ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร  
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330