

Gynecologic Malignancy

อ.พญ.จิราพร เสดกรณกุล

บทนำ (Introduction to Radiation Oncology)

รังสีรักษามีบทบาทหลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งระบบอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก, มะเร็งช่องคลอด, มะเร็งอวัยวะเพศ และมะเร็งรังไข่ โดยรังสีรักษามีบทบาททั้งเป็นการรักษาหลัก และการรักษาร่วมกับการผ่าตัด โดยหวังผลควบคุมโรคเฉพาะที่ในตำแหน่งที่ทำการรักษา โดยในปัจจุบันมีการพัฒนาเทคโนโลยีในการรักษาทางด้านการรักษาร่วมกับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ในบทนี้จะกล่าวเฉพาะการนำรังสีรักษาไปใช้ทางคลินิกสำหรับมะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เท่านั้น (Clinical applications in Radiation Oncology)

การนำรังสีรักษาไปใช้ทางคลินิก (Clinical applications in Radiation Oncology)

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer)

- *ธรรมชาติของโรค (Natural History)*

มะเร็งปากมดลูกโดยส่วนมาก 99.7% มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ Human Papilloma Virus (HPV) ที่บริเวณ cervical transformation zone ซึ่งจะใช้เวลาจากการติดเชื้อจนถึงก่อโรคมะเร็งปากมดลูก เฉลี่ยประมาณ 15 ปี¹ มะเร็งปากมดลูกสามารถลุกลามเฉพาะที่ กระจายไปต่อมน้ำเหลืองและไปยังอวัยวะอื่น โดยการลุกลามเฉพาะที่ จะไปยังมดลูก ช่องคลอด Parametrium กระเพาะปัสสาวะและลำไส้ตรง (Rectum) การลุกลามต่อมน้ำเหลืองจะไปได้ที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน และ Para-aortic node การกระจายไปอวัยวะอื่นที่พบบ่อยได้แก่ ปอด กระดูกและตับ

- *อาการและอาการแสดง (Sign and Symptom)*

มะเร็งปากมดลูกระยะแรกส่วนมากจะไม่มีอาการ ดังนั้นการตรวจคัดกรองจึงมีประโยชน์ในการวินิจฉัยในระยะนี้ ส่วนมะเร็งระยะลุกลามอาการส่วนมากที่แสดงออกได้แก่ การมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด หรือการมีเลือดออกหลังมีเพศสัมพันธ์ (Postcoital bleeding) และถ้าโรคมะเร็งลุกลามมากจะทำให้มีอาการปวดที่อุ้งเชิงกราน หรือปวดหลังส่วนล่างได้ นอกจากนี้ถ้ารอยโรคกดเบียดทางเดินอุจจาระหรือทางเดินปัสสาวะจะทำให้มีอาการเลือดออกและ/หรือมีการอุดตันในอวัยวะดังกล่าว

- ระยะของโรค (Staging)

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งปากมดลูกจะใช้การจัดระยะโรคทางคลินิก (Clinical staging) โดย International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) guideline ได้แนะนำ (ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสำหรับผู้ป่วยทุกราย) ดังนี้

การตรวจร่างกาย

1. การตรวจภายใน ควรตรวจด้วย Speculum เพื่อดูลักษณะรอยโรคและขอบเขตของโรค ร่วมกับการตรวจทางทวารหนักร่วมด้วย เพื่อคลำการลุกลามของรอยโรคโดยเฉพาะที่บริเวณ Parametrium
2. การตรวจเพื่อดูการกระจายของโรคได้แก่ การคลำต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบและไหปลาร้า และการคลำขนาดของตับ

การตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

1. ถ้าในกรณีที่มีรอยโรคสามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า สามารถทำการตัดชิ้นเนื้อโดยไม่ต้องใช้ Colposcopy แต่ถ้ารอยโรคไม่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า ควรตัดชิ้นเนื้อผ่าน Colposcopy เพื่อจะได้ตัดตำแหน่งที่เป็นรอยโรคลุกลาม
2. การทำ Endocervical curettage ในกรณีก้อนเนื้องอกอยู่เฉพาะด้านใน Endocervical canal เท่านั้น
3. การทำ Conization

การตรวจโดยการส่องกล้อง

1. การทำ Hysteroscopy เพื่อดูการลุกลามของโรคในมดลูก ซึ่งโดยทั่วไปทางปฏิบัติไม่นิยมทำ เนื่องจากส่วนมากไม่สามารถส่องกล้องผ่านก้อนเนื้องอกเข้าไปได้ และข้อมูลที่ได้อาจไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา
2. การทำ Cystoscopy เพื่อดูโรคลุกลามเข้าสู่กระเพาะปัสสาวะ
3. การทำ Proctoscopy เพื่อดูโรคลุกลามเข้าสู่ลำไส้ตรง

การตรวจภาพทางรังสีวิทยา

1. การตรวจ Intravenous pyelogram (IVP) เพื่อดูการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ ในปัจจุบันนิยมตรวจ computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) แทน
2. Plain chest radiograph เพื่อดูการกระจายของโรคไปที่ปอด

- บทบาทของรังสีรักษา (Role of Radiotherapy)

รังสีรักษามีบทบาทในการรักษามะเร็งปากมดลูกได้ในทุกระยะของโรคตาม FIGO staging system ดังนี้คือ

Carcinoma in situ และระยะ IA การให้รังสีรักษาจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่ไม่ต้องผ่าตัดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวต่างๆ และมีสภาพที่ไม่เหมาะสมในการผ่าตัด โดยการให้รังสีอาจจะเป็นการใส่แร่รังสีเพียงอย่าง

เดียวหรือร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก โดยได้ผลการรักษาที่ดีควบคุมโรคเฉพาะที่ได้มากกว่า 95% และมีอัตราการมีชีวิตรอดมากกว่า 90% ที่ 5 ปี^{2,3}

ระยะ IB1 และ IIA เป็นระยะโรคที่ยังมีความแตกต่างกันในวิธีการรักษาในแต่ละสถาบันว่าจะเป็นการผ่าตัดหรือการรักษาด้วยรังสี มีการศึกษาที่พบว่าได้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกันระหว่างการผ่าตัดและการรักษาด้วยรังสี⁴ โดยการรักษาด้วยรังสีจะเป็นการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการใส่แร่รังสี และผลการรักษาจะขึ้นอยู่กับขนาดก้อนมะเร็งเป็นหลัก โดยถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก (ไม่เกิน 4 ซม.) การรักษาด้วยรังสีจะควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ระยะเวลา 5 ปีได้มากกว่า 85% ในระยะ IB และประมาณ 75% ในระยะ IIA⁵

สำหรับระยะ IB2 และ IIA ที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ (> 4 ซม.) การรักษาหลักคือการฉายรังสีร่วมกับการใส่แร่รังสี ซึ่งในปัจจุบันจะเป็นการรักษาด้วยรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) โดยหวังผลจากการเป็น radiosensitizer ของยาเคมีบำบัดที่จะเพิ่มอัตราการตายของเซลล์มะเร็ง ทั้งนี้เพื่อเป็นการเพิ่มผลการรักษาให้ดีขึ้นทั้งในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการมีชีวิตรอดในระยะยาวของผู้ป่วย โดยมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะหายขาดจากโรคได้ประมาณ 75-80%⁶ ส่วนการผ่าตัดตามหลังการให้ concurrent chemoradiation นั้นอาจจะไม่มีความจำเป็นถ้าก้อนมะเร็งตอบสนองต่อการรักษาได้ดี อย่างไรก็ตามอาจจะพิจารณาผ่าตัด (adjuvant hysterectomy) เพื่อหวังจะควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีขึ้น ในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่และตอบสนองต่อการรักษาด้วย concurrent chemoradiation ไม่ดี⁷

ในปัจจุบันมีการศึกษาที่พยายามจะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (neoadjuvant chemotherapy) หรือการรักษาด้วยรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (neoadjuvant chemoradiation) แล้วตามด้วยการผ่าตัด ซึ่งมีแนวโน้มว่ามีประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดอย่างเดียว⁸ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ถึงประโยชน์ที่ชัดเจนในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ของผู้ป่วย และยังคงต้องรอผลการวิจัยที่เปรียบเทียบการให้ neoadjuvant chemotherapy ตามด้วยการผ่าตัดเปรียบเทียบกับ การรักษาที่เป็นมาตรฐานคือการให้ concurrent chemoradiation ต่อไป

ระยะลุกลามเฉพาะที่ (Stage IIB, III, IVA)

การรักษามะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลามเฉพาะที่ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือการให้รังสีรักษา (การฉายรังสีจากภายนอกและการใส่แร่รังสี) ร่วมกับยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) ซึ่งโดยทั่วไปจะเป็นยาในกลุ่ม Cisplatin based chemotherapy ซึ่งจะทำให้การควบคุมโรคที่ดีกว่าการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการมีชีวิตรอด⁹⁻¹²

การให้รังสีตามหลังการผ่าตัด (Adjuvant radiation therapy)

ผู้ป่วยในระยะโรค IB และ IIA บางรายที่ได้รับการผ่าตัด Radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy แล้วพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงสูงในการเกิดโรคกลับเป็นใหม่เฉพาะที่ได้แก่การมีโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน หรือมี parametrial invasion หรือ positive margin จะพิจารณารังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดตามหลังการผ่าตัด (postoperative concurrent chemoradiation) เพื่อลดโอกาสการเกิดกลับเป็นใหม่ โดยการให้ยาเคมีบำบัดจะเพิ่มผลการรักษาให้ดีขึ้นกว่าการฉายรังสีอย่างเดียว¹³ และในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่อาจจะเพิ่มโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรคอย่างน้อย 2 ใน 3 ของปัจจัยเหล่านี้คือ deep (> 1/3) stromal invasion, ก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม. หรือมี capillary space invasion จะพิจารณารังสีเพียงอย่างเดียวโดยอาจจะไม่ต้องให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งการฉายรังสีนั้นจะลดอัตราการกลับเป็นใหม่ได้ประมาณ 46%¹⁴

การให้รังสีตามหลังการผ่าตัดที่ไม่ครบถ้วน (Radiation therapy after an inadvertent surgery)

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด Simple hysterectomy แล้วพบว่ามีเซลล์มะเร็งจากผลทางพยาธิวิทยา การรักษาที่จะทำต่อเนื่องอาจจะเป็นการผ่าตัดเพิ่มเติมหรือพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการใส่แร่รังสี โดยพบว่าได้ผลการรักษาค่อนข้างดีทั้งการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control 72-89% ที่ 5 ปี) และอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปี (55-89%)¹⁵

การรักษาด้วยรังสีในกรณีที่มีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง (Paraortic lymph node metastasis)

ในกรณีที่โรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ paraortic lymph node จะพิจารณารังสีที่บริเวณ paraortic area โดยอาจจะฉายพร้อมไปกับ pelvic area (extended field irradiation) แต่ต้องระวังเรื่องผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดกับระบบทางเดินอาหารที่มากขึ้นกว่าการฉายรังสีที่ pelvic area เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้อาจจะพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย และในปัจจุบันเทคนิคทางรังสีรักษาที่ดีขึ้นทำให้มีโอกาสรักษาโรคที่บริเวณ paraortic area ได้ครอบคลุมและลดผลข้างเคียงได้มากขึ้น

การรักษาด้วยรังสีในกรณีที่โรคกลับมาเป็นซ้ำ

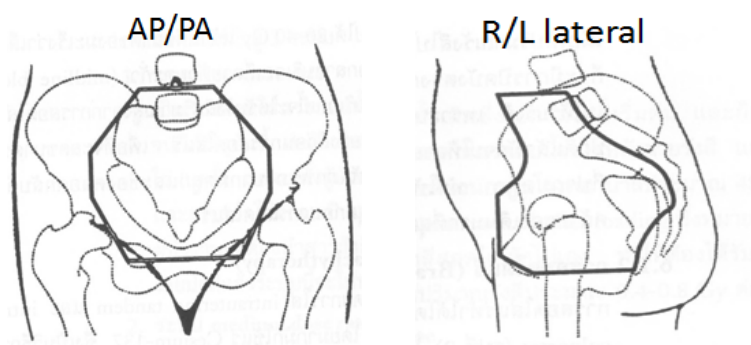
ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการผ่าตัดอาจจะมีโอกาสหายขาดจากโรคได้ประมาณ 60-70% ถ้ารักษาด้วยรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในกรณีรอยโรคเกิดที่บริเวณปากมดลูกเดิมและไม่ลุกลามไปจนถึง pelvic sidewall หรือมี pelvic lymph node metastasis¹⁶ แต่ในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาด้วยรังสีแล้วนั้น โอกาสที่จะรักษาซ้ำด้วยรังสีอาจจะเป็นไปได้้น้อยมากและต้องเลือกวิธีการอื่นเช่นการผ่าตัด (pelvic exenteration) หรือการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดอาการจากตัวโรค

- เทคนิคทางรังสีรักษา

การรักษาด้วยรังสีจะประกอบด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy) และรักษาด้วยรังสีระยะใกล้ (Brachytherapy) ให้ได้ปริมาณรังสีรวมที่เหมาะสมกับขนาดและระยะของโรค

การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy)

การฉายรังสีจากภายนอกนั้นมีจุดประสงค์เพื่อที่รักษาครอบคลุมทั้งก้อนที่ cervix, paracervical area และต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน (pelvic lymph nodes) และทำให้ก้อนยุบตัวลงเพื่อจะไปรักษาต่อด้วยการใส่แร่รังสีได้ง่ายขึ้นโดยทั่วไปแล้วขอบเขตของการฉายรังสีจะเป็นไปตามรูปที่ 7 คือ ขอบบนจะอยู่ที่บริเวณ Lumbar spines ที่ 4 คู่กับ 5 (L4-5 หรือประมาณ transverse process ของ L5) เพื่อคลุมบริเวณที่เป็นส่วนล่างของ common iliac vessels แต่ถ้ามี lymph node metastasis ที่ common iliac lymph node ก็อาจจะต้องขยายพื้นที่ขึ้นไปคลุมถึงบริเวณ L3-4 interspace ส่วนขอบข้างจะคลุมออกไปนอก pelvic brim ประมาณ 1.5-2 ซม. ส่วนขอบล่างจะคลุมขอบล่างสุดของก้อนและเพื่อขอบลงมามากประมาณ 3 ซม. หรืออย่างน้อยจะอยู่ที่ระดับขอบล่างของ obturator foramen เพื่อคลุม obturator lymph node region การฉายรังสีโดยทั่วไปจะเป็นการฉายจากทางด้าน anterior และ posterior แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากอาจใช้การฉายจากทางด้าน right lateral และ left lateral เข้ามาช่วยเพื่อลดผลข้างเคียงที่จะไปสู่เนื้อเยื่อปกติโดยเฉพาะลำไส้เล็ก



รูปที่ 7 แสดงการกำหนดขอบเขตของการฉายรังสีให้ครอบคลุม cervix, paracervical area, uterus, pelvic lymph node (AP/PA fields, Right/Left lateral fields)

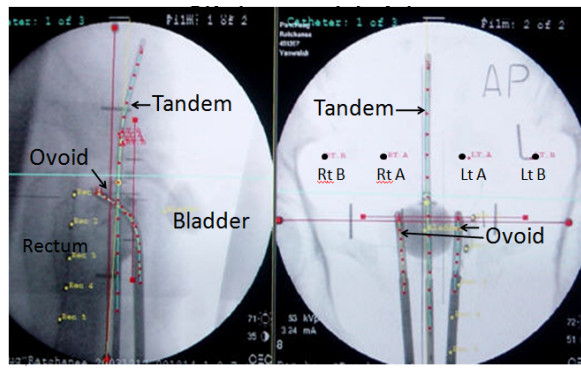
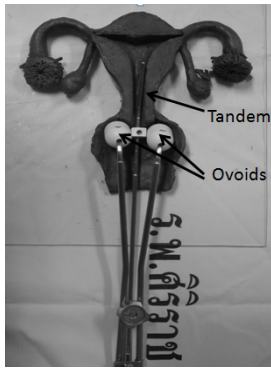
ในปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาการฉายรังสีจากการใช้การวางแผนแบบสามมิติ ไปเป็นการวางแผนด้วยรังสีสามมิติ (Three dimensional conformal radiation therapy) และรังสีสามมิติแปรความเข้ม (IMRT: Intensity

modulated radiation therapy) โดยอาศัยการวางแผนการรักษาจากภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ทำให้สามารถกำหนดปริมาณรังสีให้ครอบคลุมตำแหน่งที่ต้องการจะรักษาได้ดีขึ้นและอาจจะช่วยลดผลข้างเคียงต่ออวัยวะปกติเช่นลำไส้เล็ก ได้ดีขึ้น

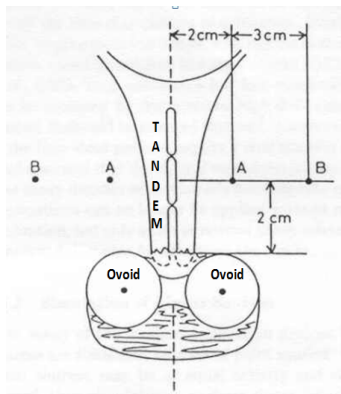
-โดยทั่วไปปริมาณรังสีที่ให้จากการฉายรังสีจากภายนอกคือประมาณ 45-50 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง, วันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องกันไปประมาณ 5 สัปดาห์ โดยอาจจะมีการเพิ่มปริมาณรังสีไปที่บริเวณ parametrial area อีกประมาณ 6-10 Gy ใน 3-5 ครั้งในกรณีที่มีโรคอยู่ในระยะ IIB หรือ IIIB ที่มี parametrial involvement

การรักษาด้วยรังสีระยะใกล้ (Intracavitary brachytherapy)

หมายถึงการใส่แร่รังสีปริมาณสูงไปยังตำแหน่งของรอยโรคโดยตรง และลดปริมาณรังสีไปที่ bladder และ rectum ที่อยู่ใกล้เคียง เนื่องจาก brachytherapy มีคุณสมบัติที่ปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่ออยู่ที่ระยะทางที่ไกลออกมา ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีนอกเหนือไปจากการฉายรังสีจากภายนอกเพียงอย่างเดียวโดยจะเป็นการใส่เครื่องมือที่ประกอบด้วย tandem เข้าไปใน uterine cavity และ ovoids อยู่ที่บริเวณ vaginal fornices ทั้งสองข้าง (รูปที่ 9) และจะมีการกำหนดตำแหน่งและปริมาณรังสีตามขนาดของก้อนมะเร็งและระยะของโรค ซึ่งจะมีการกำหนดปริมาณรังสีไปยัง point A ซึ่งเป็นจุดที่แสดงตำแหน่งของ paracervical area และเป็นจุดตัดกันระหว่าง uterine artery และ ureter ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ต้องการกำหนดปริมาณรังสีที่เพียงพอและไม่เกิดผลข้างเคียงกับอวัยวะปกติ โดย point A จะเป็นตำแหน่งที่อยู่สูงขึ้นไปจาก external cervical os ประมาณ 2 ซม. และออกไปทางด้านข้างทั้งสองข้าง อีกประมาณ 2 ซม. และ point B คือตำแหน่งที่ออกไปด้านข้างของ point A ประมาณ 3 ซม. เป็นตำแหน่งสมมติของ obturator lymph node (รูปที่ 10) ทั้งนี้ปริมาณรังสีที่กำหนดที่ point A และ B นั้นจะเป็นการรวมปริมาณรังสีจากการฉายรังสีจากภายนอกและการใส่แร่รังสีแบบ low dose rate system ที่ใช้แร่รังสี Radium 226 หรือ Cesium 137 (ตารางที่ 3) แต่ในปัจจุบันสถาบันส่วนใหญ่ได้มีการเปลี่ยนการใช้แร่รังสีจาก low dose rate ไปเป็น high dose rate system ที่ใช้แร่รังสีชนิด Iridium-192 ทำให้การกำหนดปริมาณรังสีจะต้องมีการปรับเปลี่ยนไป (ตารางที่ 4) โดยอาศัยสมการทางคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ของปริมาณรังสีที่ได้รับ, dose rate กับผลทางรังสีชีววิทยา¹⁷ ทั้งนี้ผลการรักษาที่ได้จากการใส่แร่รังสีแบบ high dose rate system นั้นไม่พบว่ามีความแตกต่างในด้านผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา^{18, 19} ในปัจจุบันการวางแผนการใส่แร่รังสีได้มีการพัฒนามากขึ้นเป็น Image guided brachytherapy (IGBT) โดยใช้ภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพรังสีคลื่นแม่เหล็ก (MRI) มาช่วยในการวางแผนการรักษาด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์เพื่อทำให้สามารถให้ปริมาณรังสีได้ครอบคลุมและลดผลข้างเคียงไปยังอวัยวะข้างเคียงได้แก่ rectum, และ sigmoid colon เป็นต้น



รูปที่ 9 แสดงภาพของ applicators ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (Tandem and ovoids) และภาพทางเอ็กซเรย์ตำแหน่งของ applicators ในแนว AP และ sagittal



รูปที่ 10 แสดงตำแหน่ง point A และ point B

ตารางที่ 3 วิธีการรักษาด้วยรังสีและปริมาณรังสี (กำหนดจากการฉายรังสีจากภายนอกร่วมกับการใส่แร่รังสีแบบ low dose rate system) ¹⁵

ระยะของโรค	การรักษา	ปริมาณรังสีที่ point A
Carcinoma in situ	Intracavitary brachytherapy	45-50 Gy
Stage IA	Intracavitary brachytherapy +/- Pelvic external beam radiation therapy	60-75 Gy
Stage IB1	Pelvic external beam radiation therapy + Intracavitary brachytherapy	75-80 Gy
Stage IB2- IVA	Pelvic external beam radiation therapy + Intracavitary brachytherapy + Concurrent chemotherapy	85-90 Gy
Stage IVB	Palliative chemotherapy +/- radiation therapy	
Postoperative	Pelvic external beam radiation therapy +/- Intracavitary brachytherapy +/- Concurrent chemotherapy	45-50 Gy

(ปริมาณรังสีรวมที่ point B จะกำหนดประมาณ 45-65 Gy ตามขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง)

ตารางที่ 4 ข้อเสนอแนะในการกำหนดปริมาณรังสีจากการฉายรังสี (external beam radiation) และการใส่แร่รังสีด้วย high dose rate system (Iridium 192) ¹⁷

ระยะโรค	การฉายรังสี (External beam radiation) (Gy)	การใส่แร่รังสี	
		จำนวนครั้ง (numbers of fraction)	ปริมาณรังสีต่อครั้ง (dose per fraction : Gy)
Early	45	5-6	5.3-6.0
Locally advanced	45-50	4-6	5.3-7.0

ผลข้างเคียงจากการรักษา

ผลข้างเคียงจากการรักษาขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีที่ได้รับ, ปริมาณรังสีต่อครั้ง และปริมาตรของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี ในระยะเฉียบพลันผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือการอักเสบของผิวหนัง, ภาวะเพ้อสสาวะอักเสบ, และลำไส้ที่อาจเกิดอาการท้องเสีย, ถ่ายเป็นมูกปนเลือดได้ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้มักจะดีขึ้นได้ภายหลังจากที่รักษาครบไปแล้วใน เวลาไม่เกิน 3-6 เดือน ส่วนผลข้างเคียงในระยะยาวที่อาจพบได้คือผลข้างเคียงที่เกิดกับกระเพาะปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด, bladder fibrosis, vesicovaginal fistula และลำไส้ตรง (rectum) เช่นถ่ายเป็นเลือด, rectal fibrosis or stenosis, rectovaginal fistula, ซึ่งการรักษาจะเป็นการรักษาตามอาการเป็นหลัก และผลข้างเคียงที่พบน้อยคือการ เกิดการหดสั้นเป็นพังผืดของช่องคลอด (vaginal agglutination) ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยการสอนให้ผู้ป่วยขยาย ช่องคลอดภายหลังการรักษา

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial cancer)

- ธรรมชาติของโรค (Natural History)

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามลักษณะทางพยาธิ ลักษณะการดำเนินโรคทางคลินิกและ ระบาดวิทยาของโรคได้ดังนี้

1. Type I endometrial carcinoma คือกลุ่มที่มีผลทางพยาธิเป็น Endometrioid adenocarcinoma, grade 1 หรือ 2 ซึ่งมี ประมาณ 80% ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกทั้งหมด กลุ่มนี้จะมีการพยากรณ์โรคดี สาเหตุการเกิดมักเกี่ยวข้องกับ กับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่มากเกินไปทั้งที่ได้รับจากภายนอก (exogenous estrogen) และภายใน (endogenous estrogen)
2. Type II endometrial carcinoma คือกลุ่มที่มีผลทางพยาธิเป็น Endometrioid adenocarcinoma, grade 3 หรือ Non-endometrioid histology เช่น serous, clear cell, mucinous, squamous, transitional cell, mesonephric, and undifferentiated carcinoma กลุ่มนี้จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และสาเหตุการเกิดโรคไม่เกี่ยวข้องกับภาวะฮอร์โมน ที่มากเกินไป

- อาการและอาการแสดง (Sign and Symptom)

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจะมาด้วยอาการเลือดออกผิดปกติจากมดลูก โดยผู้หญิงที่มาตรวจด้วยเลือดออก

หลังจากหมดประจำเดือนแล้ว 3-20% จะตรวจพบมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และ 5-15% จะตรวจพบเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ (Endometrial hyperplasia)²⁰ ส่วนน้อยของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจะมาด้วยตรวจ Papanicolaou test ผิดปกติ

- ระยะของโรค (Staging)

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้จากการผ่าตัด (Surgical staging) ซึ่งต่างจากมะเร็งปาก

มดลูกที่เป็น Clinical staging โดยมาตรฐานการผ่าตัดเพื่อบอกระยะของโรคนั้นต้องทำ Total extrafascial hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy ร่วมกับ pelvic and para-aortic lymph node dissection²¹

- บทบาทของรังสีรักษา (Role of Radiotherapy)

1. การรักษาตามหลังการผ่าตัด (Postoperative radiation therapy) โดยการให้รังสีรักษาจะมีบทบาทในการลดโอกาสการเกิดกลับเป็นใหม่ของโรค ในกรณีที่ เป็น high grade tumor และมีการลุกลามไปที่ชั้นกล้ามเนื้อลึกหรือมีการลุกลามไปที่ปากมดลูก, ช่องคลอดหรือต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน (pelvic lymph node) เพื่อลดโอกาสการเกิดกลับเป็นใหม่ที่ช่องเชิงกรานและ vaginal cuff²²⁻²⁵ ซึ่งรังสีรักษาจะประกอบด้วยฉายรังสีจากภายนอกและ/หรือการใส่แร่รังสีที่บริเวณ vaginal cuff ดังตารางที่ 5

ในกรณีที่โรคมีการลุกลามไปในช่องท้องหรือมีการกระจายของโรคไปยัง paraaortic lymph node ควรพิจารณาการรักษาเป็นการให้ยาเคมีบำบัด²⁶ และอาจจะพิจารณาฉายรังสีร่วมด้วยในกรณีที่ มีโรคเหลืออยู่หรือมีโรคเกิดกลับเป็นใหม่ในช่องเชิงกราน

ตารางที่ 5 ข้อเสนอแนะในการรักษาด้วยรังสีสำหรับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (* แบ่งระยะของโรคตาม FIGO 2009)
(อ้างอิงแนวทางการรักษาทางคลินิก สาขาวิชารังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล)

Stage * / Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Stage IA	-	-	Vaginal brachytherapy
Stage IB	Vaginal brachytherapy	Vaginal brachytherapy	Vaginal brachytherapy + pelvic ERT+/- Chemotherapy
Stage II	Vaginal brachytherapy + pelvic ERT +/- Chemotherapy		
Stage III	Chemotherapy +/- pelvic RT and vaginal brachytherapy Chemotherapy +/- pelvic RT and vaginal brachytherapy Pelvic lymph node metastasis : Chemotherapy +/- pelvic RT and vaginal brachytherapy Paraortic lymph node metastasis : Systemic chemotherapy +/- pelvic and paraortic radiation		
- Stage IIIA			
- Stage IIIB			
- Stage IIIC			

2. การรักษาด้วยรังสีก่อนผ่าตัด (preoperative radiation therapy) มักจะให้ในกรณีที่ก้อนในช่องเชิงกรานมีขนาดใหญ่ และไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่รุนแรงและสภาพร่างกายไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด การรักษาด้วยรังสีจะประกอบด้วยฉายรังสีจากภายนอกและการใส่แร่รังสีเข้าไปในโพรงมดลูก (รูปที่ 12) แต่ผลการรักษาที่ได้อาจจะไม่ได้ผลดีเนื่องจากมีโอกาสที่ประเมินระยะโรคต่ำกว่าความเป็นจริง และการรักษาด้วยรังสีในกรณีที่ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma ซึ่งเป็น relative radioresistant tumor อาจจะได้ผลดีในกรณีที่ยังมีก้อนมะเร็งอยู่

3. รังสีรักษาไม่มีบทบาทชัดเจนในมะเร็งมดลูกที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น uterine papillary serous carcinoma, clear cell carcinoma และ uterine sarcoma

- เทคนิคทางรังสีรักษา

การรักษาด้วยรังสีหลังการผ่าตัดประกอบด้วยการฉายรังสีจากภายนอกและการใส่แร่รังสี โดยการฉายรังสีจะใช้ขอบเขตเดียวกับการฉายรังสีสำหรับมะเร็งปากมดลูกที่ครอบคลุมช่องเชิงกรานทั้งหมด ปริมาณรังสีที่ให้จะอยู่ระหว่าง 45-50 Gy ใน 25-28 ครั้ง ส่วนการใส่แร่รังสีในปัจจุบันเป็นการใส่แร่ Iridium 192 ซึ่งเป็นแร่รังสีชนิด high dose rate ไปที่บริเวณ vaginal cuff ประมาณ 3-5 ครั้ง ครั้งละ 5-7 Gy โดยกำหนดปริมาณรังสีไปที่ตำแหน่งที่ลึกลงไปประมาณ 0.5 ซม. จาก mucosal surface¹⁷

ผลข้างเคียงจากการรักษาจะเกิดขึ้นในช่วงระยะเฉียบพลันและระยะยาวคล้ายคลึงกับในการรักษามะเร็งปากมดลูกแต่จะมีโอกาสเกิดได้น้อยกว่าเนื่องจากส่วนใหญ่จะให้รังสีรักษาตามหลังการผ่าตัดสำหรับ microscopic disease ซึ่งต้องการปริมาณรังสีที่ต่ำกว่า



รูปที่ 12 แสดงเครื่องมือใส่แร่รังสีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งมดลูกที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยจะกำหนดปริมาณรังสีให้ครอบคลุมเยื่อโพรงมดลูกทั้งหมด

References

1. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing g, Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep;102(3):552-62. PubMed PMID: 16979432.
2. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):375-8. PubMed PMID: 1905690. Epub 1991/07/01. eng.
3. Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Apr 30;29(1):9-16. PubMed PMID: 8175451. Epub 1994/04/30. eng.
4. Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997 Aug 23;350(9077):535-40. PubMed PMID: 9284774. Epub 1997/08/23. eng.
5. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecol Oncol.* 1987 Jun;27(2):129-40. PubMed PMID: 3570053. Epub 1987/06/01. eng.
6. Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage IB cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Nov;197(5):503 e1-6. PubMed PMID: 17980189. Pubmed Central PMCID: 2112746. Epub 2007/11/06. eng.
7. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003 Jun;89(3):343-53. PubMed PMID: 12798694. Epub 2003/06/12. eng.
8. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 (1):CD007406. PubMed PMID: 20091632. Epub 2010/01/22. eng.
9. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1144-53. PubMed PMID: 10202165. Epub 1999/04/15. eng.
10. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):872-80. PubMed PMID: 14990643. Epub 2004/03/03. eng.

11. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1154-61. PubMed PMID: 10202166. Epub 1999/04/15. eng.
12. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage 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. PubMed PMID: 10334517. Epub 1999/05/20. eng.
13. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1606-13. PubMed PMID: 10764420. Epub 2000/04/14. eng.
14. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65(1):169-76. PubMed PMID: 16427212. Epub 2006/01/24. eng.
15. Perez C. Uterine cervix. In: Halperin E, editor. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology.* Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2008. p. 1532-609.
16. Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998 Aug;70(2):241-6. PubMed PMID: 9740698. Epub 1998/09/19. eng.
17. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Aug 1;48(1):201-11. PubMed PMID: 10924990. Epub 2000/08/05. eng.
18. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Aug 1;59(5):1424-31. PubMed PMID: 15275728. Epub 2004/07/28. eng.
19. Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD007563. PubMed PMID: 20614461. Epub 2010/07/09. eng.
20. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2007 Dec;34(4):717-37, ix. PubMed PMID: 18061866.
21. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2009 May;105(2):103-4. PubMed PMID: 19367689.

22. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):834-8. PubMed PMID: 15927414. Epub 2005/06/02. eng.
23. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):744-51. PubMed PMID: 14984936. Epub 2004/02/27. eng.
24. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010 Mar 6;375(9717):816-23. PubMed PMID: 20206777. Epub 2010/03/09. eng.
25. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009 Jan 10;373(9658):137-46. PubMed PMID: 19070891. Pubmed Central PMCID: 2646125. Epub 2008/12/17. eng.
26. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1;24(1):36-44. PubMed PMID: 16330675. Epub 2005/12/07. eng.