

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษามะเร็งปากมดลูก ระยะที่ 3 B โดยการให้รังสีอย่างเดียวกักับการรักษาโดยการ ใช้ไมโทไมซินร่วมกับรังสี

สุรีย์ ภูตะฐาน*

Thitathan S. Clinical trial of treatment with radiation alone and Mitomycin C plus radiation for stage III B uterine cervical cancer. Chula Med J 1988 Apr; 32(4) : 363-366

Between January 1986 - October 1986, 22 cases of stage III B cancer of the uterine cervix were divided into 2 groups; 11 were in a control group and were treated by conventional irradiation while another 11 were in a group treated by a combination of Mitomycin C 30 mg intravenous infusion one day before starting the conventional irradiation. Increased tumor shrinking rate with no benefit in local, or distant control and 1 year survival rate was observed in the combined treatment group. The toxicity was about the same for both treatment groups.

Reprint requests : Thitathan S. Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. February 1, 1988.

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในระยะที่ I, II และ III มีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ตามรายงาน⁽¹⁾ ประมาณร้อยละ 90, 58.9 และ 32.8 ตามลำดับ และจากข้อมูลที่ได้รวบรวมสะสมในปี ค.ศ. 1987 พบว่าร้อยละ 59 ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ถึงแก่กรรมเพราะเกิดความล้มเหลวในการรักษาที่บริเวณที่เป็นโรค⁽²⁾ โดยเฉพาะในผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคระยะที่ III จะมีทั้งความล้มเหลวในการรักษาทั้งบริเวณที่เป็นโรคและบริเวณนอกเชิงกรานมาก เมื่อเพิ่มขนาดของรังสีในการรักษามากขึ้นกว่าตามปกติที่ใช้อยู่ก็จะควบคุมผลในบริเวณที่เป็นโรค (local control) ได้ดีขึ้น แต่จะมีภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นด้วย จึงได้หาวิธีการต่าง ๆ มาช่วยเพื่อให้ได้ผลเฉพาะที่ให้ดีขึ้นโดยไม่ต้องเพิ่มขนาดของรังสีในการรักษา เช่น ใช้พวก radiosensitizers ต่าง ๆ Mitomycin C เป็นยาประเภท antineoplastic antibiotic ซึ่งราคาไม่แพง และพิษแพ้ไม่รุนแรง และมีรายงานใช้ได้ผลในผู้ป่วยมะเร็งปาก-

มดลูก⁽³⁾ ผู้รายงานจึงทดลองทำการศึกษา (clinical trial) กับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะที่ III B เพื่อดูว่าจะมีประโยชน์ทางด้านเพิ่มผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และอัตราการรอดชีวิต (survival) หรือไม่

วัสดุและวิธีการ

ผู้รายงานได้เริ่มการศึกษาผู้ป่วยที่มารับการตรวจตั้งแต่ มกราคม ถึง กันยายน พ.ศ. 2528 มีผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน 24 คน รักษาโดยรังสีอย่างเดียว (radiation alone) 11 คน และใช้ Mitomycin C ร่วมกับการรักษาด้วยรังสี (combined Mitomycin C and radiation treatment) 13 คน แต่มีผู้ป่วย 2 ราย ไม่มารับการรักษาร่วมด้วยรังสีต่อ จึงตัดออก เหลือเป็นผู้ป่วยที่รับการรักษาร่วม 2 แบบ อย่างละ 11 คนเท่ากัน มีลักษณะทางคลินิกดังตารางที่ 1

Table 1 Clinical Characteristics of Patients Studied (22 cases)

| | radiation alone 11 cases | Mitomycin C + radiation 11 cases |
|---|--------------------------------|--|
| Age, mean (range) | 50.27 (40-67) | 45.54 (35-59) |
| Performance status* | 80% | 70% |
| Size of cervical growth < 5 cm | 6 | 6 |
| > 5 cm | 5 | 5 |
| Pathology | | |
| – well differentiated squamous cell carcinoma | 2 | 2 |
| – mod differentiated squamous cell carcinoma | 2 | 4 |
| – poorly differentiated squamous cell carcinoma | 5 | 3 |
| – adenocarcinoma | 2 | 2 |
| Type of lesion | | |
| exophytic | 9 | 8 |
| ulcerative | 2 | 3 |
| Parametrial involvement | | |
| both | 4 (< 3 finger breadth) | 5 (> 3 finger breadth) |
| right only | 3 (< 3 finger breadth) | – |
| left only | 4 (< 4 finger breadth) | 6 (> 3 finger breadth) |

*physical fitness (Karnofsky)

การศึกษาทำเป็นขั้นตอนดังนี้

1. คัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ III-B ที่มาตรวจในสัปดาห์ที่สองของทุก ๆ เดือน มีผลพยาธิวิทยาแล้ว มี Hb \geq 10 gm% หรือ Hct 30%, wbc \geq 4000 cell/mm³ platelet \geq 100,000/m³ และมี renal function ปกติ
2. แบ่งผู้ป่วยเหล่านี้เป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี random สลับกัน กลุ่มหนึ่งใช้รังสีรักษา (conventional radiotherapy) อย่างเดียว และกลุ่มสองให้ยา Mitomycin C ร่วมกับรังสีรักษาแบบเดียวกับกลุ่มหนึ่งทุกประการ
3. กลุ่มที่หนึ่งซึ่งได้รับรังสีรักษาใช้ Cobalt 60 ขนาด 15x17 cm² ฉายด้านหน้าและด้านหลังของอุ้งเชิงกราน (anterior and posterior pelvic fields) ในขนาด 200 rads ต่อวัน สัปดาห์ละ 5 วัน รวมเป็น 1,000 rads ต่อสัปดาห์ หลังครบ 4,000 rads ใน 4 สัปดาห์แล้วปิดกลาง 4 ซม. (midline shield) แล้วให้รังสีต่อในขนาดเท่าเดิมอีก 1,000 rads จากนั้นหยุดพักการรักษา 1-2 สัปดาห์ หลังจากพักแล้ว ใช้รังสีรักษาโดยใส่แร่ radium เข้าในโพรงมดลูกและช่องคลอด (Ra insertions) ครั้งละ 48 ชั่วโมง 2 ครั้ง ห่างกัน 1-2 สัปดาห์ รวมรังสีบริเวณที่จุด A และ B ประมาณ 8,000 และ 6,000 rads ตามลำดับ
4. กลุ่มที่สองให้ยา Mitomycin C 20 mg/m² และไม่เกิน 30 mg (total dose) ผู้ป่วยทุกคนในกลุ่มนี้

ได้ยา 30 mg ใน 5% D/ $\frac{NSS}{2}$ 200 c.c. หยดเข้าหลอดเลือดดำในเวลา 2 ชั่วโมงในวันแรก แล้วได้รับการรักษาด้วยรังสีในวันรุ่งขึ้นเช่นเดียวกับหนึ่งทุกประการ

5. ตรวจภายในผู้ป่วยและตรวจทางห้องปฏิบัติการ (complete blood count) ทุกสัปดาห์ เพื่อติดตามผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน

6. เมื่อสิ้นสุดการรักษาแล้ว ให้นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามเป็นระยะทุกเดือนจนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2530

ผลการรักษา การตรวจภายในเพื่อกำหนดระยะของโรคและประเมินผลการรักษาผู้ป่วยในรายงานนี้ กระทำโดยผู้รายงานแต่ผู้เดียวทุกครั้ง

ได้เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีทั้ง 2 ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2 ผู้ป่วยในกลุ่มรักษาด้วยรังสีอย่างเดียวมีการล้มเหลวเฉพาะที่ในอุ้งเชิงกรานและปากมดลูก 1 ราย พร้อมทั้งมีต่อมน้ำเหลืองที่ไหปลาร้าด้านซ้ายโตในเดือนที่ 11 แต่ยังมีชีวิตอยู่ ส่วนในกลุ่มให้ยา Mitomycin C ร่วมกับรังสีรักษา 1 รายล้มเหลวเฉพาะที่ในอุ้งเชิงกราน, ปอด, กระดูก และต่อมน้ำเหลือง แล้วเสียชีวิตในเดือนที่ 10 มีอีกรายหนึ่งไม่มาตรวจหลังเดือนที่ 8 จึงนับให้เป็นผู้ป่วยในกลุ่มเสียชีวิตด้วย ดังนั้นอัตราการรอดชีวิต, การควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) และการควบคุมโรคนอกเชิงกราน (distant control) ไม่มีความแตกต่างกัน

Table 2 Treatment results (1 year follow up)

| Category | Failures (number) | | Significance (Fisher's Exact test) |
|-----------------|--------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | Radiation (N = 11) | Mitomycin C + Radiation (N = 11) | |
| Local disease | 1 | 1 | P = .229 |
| Distant disease | 1 | 1 | P = .229 |
| Mortality | 0 | 2 | P = .238 |

จากการตรวจทางคลินิกทุกสัปดาห์พบว่าการยุบของมะเร็งปากมดลูกจะพบในพวกที่ใช้ยา Mitomycin C ร่วมกับรังสีอย่างเดียว โดยเฉพาะในสัปดาห์ที่สองของการรักษา แต่เมื่อจบการให้รังสีจากภายนอกเชิงกราน (external irradiation) แล้วมะเร็งที่ปากมดลูกจะยุบหมดในผู้ป่วยแทบทุกคน

จากทั้งสองกลุ่ม แต่มะเร็งบริเวณปีกมดลูก (parametria) จะยังเหลืออยู่ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน (thickening) โดยกลุ่มที่ได้รับยา Mitomycin C ร่วมกับรังสีจะมีปีกมดลูกที่ยังหนากว่าบ้างเล็กน้อย (thickening of parametria)

การประเมินผลการรักษานั้นใช้วัดขนาดของมะเร็ง

ที่ปากมดลูก และวัดความหนาของปีกมดลูกเป็นความกว้างของนิ้ว (finger breadth) ภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไม่แตกต่างกัน

ผลทางห้องปฏิบัติการ (blood count) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่สองจะมีจำนวนเม็ดโลหิตขาวลดลงมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่หนึ่งเล็กน้อยและจะลดลงเป็นสองช่วงคือในสัปดาห์ที่สอง และสัปดาห์ที่ห้า

วิจารณ์

มีรายงานการใช้ Mitomycin C กับยาสชนิดอื่น เช่น Vincristine กับ Bleomycin ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก แล้วพบอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น⁽⁴⁾ และเมื่อนำมาใช้อย่างเดียวก็พบว่าการรักษาดี⁽⁵⁾ แต่จากการศึกษานี้ได้ทดลองใช้ Mitomycin C เพิ่มขึ้นจากการรักษาด้วยรังสีปกติเพื่อเปรียบเทียบผลเห็นได้ว่าการใช้ Mitomycin C ร่วมกับรังสีไม่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ทั้งนี้อาจจะเนื่องจากว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ยามิระเร็งบริเวณปีกมดลูก (parametria) มากเกือบจะเต็มเชิงกราน (frozen pelvis) มากกว่ากลุ่มหนึ่งก็ได้ และการให้ Mitomycin C ในขนาดนี้ (20 mg/m²) ครั้งเดียวอาจไม่พอ ดังตัวอย่างผู้ป่วยอีกรายหนึ่งซึ่งมิได้รวมในรายงานนี้เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IV B

โดยมีโรคลุกลามไปที่ปอดเป็นเม็ดเล็ก ๆ เต็มทั้งสองปอด (metastatic pulmonary nodules) ได้รับ Mitomycin C 30 mg ทางกระแสโลหิต (intravenous infusion) แล้วได้รับรังสีรักษาบริเวณเชิงกราน หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ได้ทำเอกซเรย์ปอดอีกครั้งพบว่าโรคในปอด (metastatic nodules) หายไปหมด และมะเร็งปากมดลูกที่ในอุ้งเชิงกรานก็ยุบเกือบหมด ต่อมาผู้ป่วยขาดการติดต่อไป 6 เดือน แล้วมาตรวจใหม่พบโรคในปอดกลับเป็นใหม่และมากขึ้น เป็นการสนับสนุนว่ายานี้ช่วยทำให้โรคหายได้ชั่วคราว แต่ถ้าไม่ให้ต่อเนื่องก็ไม่มีผลกับอัตราการรอดชีวิต หรือการควบคุมโรค ผู้รายงานมีความเห็นว่าควรทำการศึกษาต่อเกี่ยวกับขนาดของยา เวลาที่ควรใช้ยา และใช้อยู่นานอย่างไร จึงจะมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นด้วย

สรุป

จากการเปรียบเทียบผลการรักษาคนไข้มะเร็งปากมดลูกระยะที่ III B ด้วยการรักษาแบบปกติ คือรังสีอย่างเดียวกับการใช้ Mitomycin C 30 mg intravenous infusion ร่วมด้วยโดยให้ 1 วัน ก่อนการให้รังสีรักษา กลุ่มละ 11 คน ผลไม่มีความแตกต่างทางสถิติในด้าน survival, control rate และ distant metastasis

อ้างอิง

1. Disais PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. London : C.V. Mosby, 1981.
2. Brady LW, Markoc AM, DeEULis T, Lewis GC, Jr. Treatment of advanced and recurrent gynecologic cancer. Cancer 1987 Oct; 60(8) : 2081-2093
3. Puribhat S, Chotigavanich C, Tangkaratt S, Puntumchinda P, Sombooncharoen S. Preliminary report on treatment of cancer of uterine cervix with combination of conventional irradiation and Mitomycin C as radiosensitizer. Presented at International Symposium on Radiotherapy in Developing Countries-Present status and future Trend, Vienna, Austria 1-5 September 1986.
4. Roch-Berry CSB. Vincristine, Bleomycin and Mitomycin C for the treatment of Cervical Carcinoma Mitomycin'85 Clinic-Pharmacology Perspective Symposium in Frankfurt, November 1985.
5. Mathew C.P. Single Massive Dose Mitomycin C in Advanced Malignancy. Mitomycin in Clinical Oncology, Kyo : Hakko Kogyo, 1981. 83-94
6. Surasaraniwong V, Kengsakul K, Punyasunk S, Mitomycin C. Intra-arterial Infusion in Locally Advanced and/or Recurrent Cervical Cancer (presented at 8th APAC. Seoul, September 1987)