

บทที่ 3

วิจารณ์

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เกือบร้อยละ 22 ปฏิเสธการรักษาหรือรับการรักษาไม่ครบถ้วน มีเพียงร้อยละ 2 ขอไปรักษาที่อื่น เป็นที่น่าสนใจและน่าวิเคราะห์ถึงเหตุผลของผู้ป่วยเหล่านี้ แต่สมมุติฐานที่น่าจะเป็นไปได้คือ ความไม่เข้าใจและกลัวการรักษา โดยเฉพาะรังสีรักษา ซึ่งโดยความเป็นจริงแล้วมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่ตอบสนองต่อรังสีรักษาได้ดีกว่ามะเร็งชนิดอื่นหลายชนิด คงต้องให้คำแนะนำและอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจเป็นอย่างดีก่อนการรักษา เพื่อให้เกิดความมั่นใจและยอมรับการรักษามากขึ้น

ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัด ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยจำนวนน้อยที่เป็นโรคระยะต้น เพราะการรักษาโดยการผ่าตัดจะกระทำในรายที่เป็นโรคระยะ I ก่อนหรือรอยโรคไม่โตมาก ผู้ป่วยต้องมีสุขภาพสมบูรณ์ ไม่อ้วน และอายุไม่เกิน 60 ปี อย่างไรก็ตามในช่วงที่เก็บข้อมูลแพทย์ในหน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีบางท่านอาจให้การรักษาที่แตกต่างไปจากการรักษาตามปกติ เช่น การให้ยาเคมีบำบัด เพื่อหวังให้ก้อนยุบลงทำให้สามารถผ่าตัดได้ หรือให้รังสีรักษาแล้วตามด้วยการผ่าตัด เพราะยังมีลักษณะรอยโรคให้เห็นอยู่เฉพาะที่ การตัดสินใจในการรักษาดังกล่าวขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแล อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้มีจำนวนไม่มากนัก คือ ประมาณร้อยละ 4 และไม่ได้นำมาประเมินผลในการวิจัยครั้งนี้

มะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma มีลักษณะพฤติกรรมทางชีวภาพ (biological behavior) แตกต่างจากชนิด squamous cell (33) การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย adenocarcinoma หรือ adenosquamous จะไม่ดีเท่ากับพวก squamous cell (34-38) โดยที่จะมีการกระจายไปในช่องท้อง ทำให้เกิดน้ำในท้อง (ascites) หรือไปที่ต่อมน้ำเหลืองรอบเส้นเลือดแดงใหญ่ aorta (39,40) อย่างไรก็ตามมีบางรายงานที่ไม่พบความแตกต่างในการพยากรณ์โรคระหว่างมะเร็งทั้งสองชนิดนี้ (41,42) จากการที่ยังมีความไม่แน่นอนในเรื่องนี้ จึงไม่นำผู้ป่วย adenocarcinoma มาวิเคราะห์รวมกัน

เมื่อคัดผู้ป่วย adenocarcinoma ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษา หรือรักษาไม่ครบถ้วนหรือได้รับการรักษาที่แตกต่างจากปกติออกไป จึงทำให้เหลือผู้ป่วยที่จะนำมาวิเคราะห์ 108 ราย หรือประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกในช่วงเวลาที่ทำการวิจัย

ปัจจัยที่คาดว่าจะมีอิทธิพลต่อผลการรักษาในรายงานนี้แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือเกี่ยวกับลักษณะของผู้ป่วย ซึ่งในที่นี้คือ อายุ และกลุ่มที่ 2 เกี่ยวกับลักษณะของมะเร็งได้แก่ ระยะ ขนาด ชนิด ตำแหน่งของรอยโรค และลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ทางจุลพยาธิวิทยา

อายุของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะอยู่ระหว่าง 45-55 ปี (3) คำมัธยฐานของอายุผู้ป่วยในรายงานนี้คือ 51 ปี อายุที่ถือเป็นเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยว่ามากหรือน้อยในรายงานต่าง ๆ ค่อนข้าง

หลากหลาย คืออยู่ระหว่าง 25-45 ปี แต่โดยทั่วไปมักจะกำหนดที่ 35 ปี (43) เป็นเกณฑ์ในการวิเคราะห์ว่า มีผลต่อการพยากรณ์โรคหรือไม่

ผลการศึกษาจากรายงานต่าง ๆ อาจยังสรุปไม่ได้แน่ชัดว่า อายุมีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรค รายงานจากสหราชอาณาจักร (44,26,45) พบว่า อายุไม่มีความสำคัญ โดยเฉพาะถ้าเปรียบเทียบในระยะเดียวกัน การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยอายุน้อยจะดี เพราะมักเป็นระยะต้น (45) ทำให้ควบคุมโรคในอังกฤษกรานได้ดีกว่า (46) ซึ่งในประเด็นหลังจะแตกต่างจากรายงานของ Kapp (47) ที่พบว่าแม้อายุจะไม่มีผลต่อระยะเวลาการปลอดโรค (disease free survival) แต่ผู้ป่วยอายุน้อยโอกาสที่จะควบคุมโรคในอังกฤษกรานมีน้อยกว่าอายุมาก รายงานของ Peel (48) ถึงแม้จะสนับสนุนว่าอายุไม่สำคัญ แต่ถ้าเป็นระยะลุกลามมากผู้ป่วยอายุน้อย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี) การพยากรณ์โรคจะไม่ดี มีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยระยะลุกลามมากในรายงานนี้มีไม่มาก และเป็นการศึกษาย้อนหลังที่รวมผู้ป่วยได้รับการรักษาทั้งผ่าตัดและรังสีรักษา

รายงานที่สนับสนุนว่าอายุมีความสำคัญในการพยากรณ์โรคมียหลายรายงาน (10,49-51) ผู้ป่วยในรายงานนี้ทั้งหมดยกเว้นของ Stanhope (51) ได้รับรังสีรักษา รายงานของ Buckley (52) ซึ่งรักษาผู้ป่วยด้วยการผ่าตัดพบว่า อายุน้อย โอกาสที่โรคจะกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมีมากกว่าอายุมาก Mendenhall (50) พบว่าอายุจะมีความสำคัญก็ต่อเมื่อประเมินร่วมกับขนาดของมะเร็ง และระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนการรักษา การวิเคราะห์ในเรื่องอายุสำหรับรายงานนี้พบว่า ทั้งสองกลุ่มอายุนี้อัตราของโรคไม่แตกต่างกัน ($p=0.23$) ถึงแม้อายุจะไม่มีผลต่อระยะเวลาการอยู่รอด (survival time) แต่จะมีผลต่อการตอบสนองจากรังสีรักษาในระยะ 3 เดือน โดยที่ odds ratio ในการที่จะตอบสนองแบบบางส่วนหรือแบบเป็นมากขึ้นเทียบกับการตอบสนองแบบสมบูรณ์ในผู้ป่วยอายุน้อยจะประมาณ 46 และ 24 เท่า ตามลำดับเมื่อเทียบกับอายุมาก การศึกษาในรายงานนี้พบว่า ระยะของโรคเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลทั้งระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วย และการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 3 เดือน โดยพบว่าผู้ป่วยระยะที่ III และ IV มี hazard ratio เป็น 3.8 และ 9.6 เท่า ตามลำดับที่จะเสียชีวิตเมื่อเทียบกับผู้ป่วยระยะต้น ๆ และโอกาสที่โรคไม่ตอบสนองต่อรังสีมีมากกว่าผู้ป่วยระยะต้นคือมี odd ratio เป็น 8.3 เท่า ซึ่งความสำคัญของระยะของโรคเป็นที่ยอมรับในรายงานส่วนใหญ่ (10,43,47,49,53-56) ยกเว้นของ Te velde (57) ที่พบว่า ถึงแม้ระยะของโรคเป็นปัจจัยที่สำคัญแต่ก็ไม่มีผลกับการพยากรณ์โรคถ้าวิเคราะห์ปัจจัยเรื่อง CEA (carcino - embryonic antigen) และ compliment C3PA

ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ทางจุลพยาธิวิทยา (grading) ก็เป็นปัจจัยอีกประการหนึ่งที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค โดยทั่วไปการรายงานลักษณะเซลล์มี 2 แบบ คือ แบ่งความรุนแรงการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เป็นระดับ 1-3 (58) ซึ่งใช้เป็นหลักในการศึกษาครั้งนี้ หรือดูลักษณะเซลล์ว่ามี keratin หรือไม่ โดยแบ่งเป็น large cell keratinizing, large cell non-keratinizing และ small cell (59) ผลการศึกษาในช่วง 10 ปีที่แล้ว พบว่าการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มีผลต่อการพยากรณ์โรค

ยิ่งเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงมาก(differentiation น้อย) เท่าใด โอกาสอยู่รอดก็จะน้อยลง(10,60,61) โอกาสที่โรคจะกลับมาเป็นใหม่ก็มากขึ้น (60) หรือกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานก็มากขึ้นเช่นเดียวกันในทุกระยะของโรค (61) รายงานในช่วงหลังรวมทั้งในการศึกษาคั้งนี้ไม่สนับสนุนความเห็นดังกล่าว Mendenhall (50) ศึกษาในผู้ป่วยระยะต้นที่ได้รับรังสีรักษา พบว่า grading ไม่มีผลต่อการควบคุมโรคในอุ้งเชิงกราน รายงานของ Patanaphan (14) ศึกษาในผู้ป่วยทุกระยะโรค ซึ่งรักษาโดยการผ่าตัดหรือรังสีรักษา ก็พบว่า grading ไม่มีผลต่อระยะการอยู่รอด เช่นเดียวกับ Te Veldes (57) ก็ไม่พบว่า grading จะมีผลต่อการกลับมาเป็นใหม่ของโรค โดยเฉพาะ Stehman (49) ที่ประเมินสภาวะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน และรอบหลอดเลือดแดง aorta อย่างละเอียดโดยการผ่าตัดก่อนให้รังสีรักษา ก็ไม่พบว่า grading จะมีผลต่อระยะการปลอดโรคหรือระยะการรอดชีวิตของผู้ป่วย ส่วนการศึกษาคั้งนี้ก็ให้ผลคล้ายคลึงกันว่า grading ไม่มีผลต่อระยะการอยู่รอด และไม่มีผลต่อการตอบสนองจากรังสีรักษาภายใน 3 เดือนหลังการรักษา

ลักษณะของรอยโรคในมะเร็งของช่องปาก และ ลำคอ แบบป็น เรียบแข็ง (infiltrative type) มีผลต่อการพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อรังสีรักษา (62) มะเร็งปากมดลูกซึ่งเป็น squamous cell เหมือนกันก็น่าจะมีพฤติกรรมเช่นเดียวกัน แต่รายงานของ Kapp (47) และ Sangruchi (7) ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว สำหรับในการศึกษาคั้งนี้แบ่งรอยโรคเป็น 2 กลุ่ม คือแบบ เป็นแผล (ulcerative type) และไม่เป็นแผล (non-ulcerative type) ซึ่งรวม exophytic และ infiltrative ไปด้วยกัน ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่ารอยโรคมีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยที่อัตราเสี่ยงที่จะเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีรอยโรคแบบเป็นแผลจะน้อยกว่าลักษณะรอยโรคแบบอื่น คือมี hazard ratio เท่ากับ 0.16 อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีรอยโรคแบบเป็นแผลไม่มากนัก และบางครั้งในการบอกชนิดรอยโรคก็ยังคงมีความยากลำบากในบางราย เนื่องจากมีทั้ง 2 หรือ 3 ลักษณะปนกันอยู่ คงจะต้องกำหนดรายละเอียดให้แน่ชัดยิ่งขึ้นในการบอกลักษณะรอยโรค เพื่อบอกถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยในเรื่องนี้ได้อย่างแท้จริง

ตำแหน่งของรอยโรคมักพบตรงกลางหรือขอบล่างของปากมดลูก (posterior lip) ซึ่งในการศึกษาคั้งนี้ก็พบเช่นเดียวกัน คือผู้ป่วยร้อยละ 81 รอยโรคครอบคลุมทั้งขอบบนและขอบล่างของปากมดลูก และตำแหน่งของรอยโรคไม่มีความสำคัญต่อระยะการอยู่รอด หรือการตอบสนองต่อการรักษาใน 3 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Patanaphan (14) ที่ไม่พบความสำคัญของปัจจัยนี้เช่นกัน

ในการศึกษาคั้งนี้ถึงแม้จะพบว่าผู้ป่วยในระยะต้นๆ มักจะมีขนาดรอยโรคเล็กกว่าผู้ป่วยระยะหลัง ($p < 0.001$) แต่ขนาดของรอยโรคก็ไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์โรค เนื่องจากในรายงานทั่วไปมักพบว่าปัจจัยนี้มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะถ้าสามารถวัดปริมาตรของก้อนมะเร็งได้อย่างละเอียด จะเป็นปัจจัยสำคัญที่สุดที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอด มากกว่าระยะหรือลักษณะ

ทางจุลพยาธิวิทยา (63, 64) เสียอีก การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาที่เช่นเดียวกัน (14,49,50,56,65) การที่ไม่พบความสำคัญของขนาดมะเร็งในรายงานนี้อาจเป็นไปได้ว่าเนื่องจากผู้ป่วยที่มีขนาดรอยโรคใหญ่ คือตั้งแต่ 5 เซนติเมตรขึ้นไปมีจำนวนไม่มากนักคือ ร้อยละ 32 และรอยโรคอาจเป็น barrel-shaped ขนาดที่ปรากฏอาจไม่ใหญ่ แต่ก้อนมะเร็งอยู่ในคอมดลูก หรือมีลักษณะรอยโรคเป็นหลายแบบในอันเดียวกัน คือ มีทั้งแผล ปื้น แดบแข็ง ดั่งได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ทำให้การประเมินขนาดรอยโรคที่แท้จริงไม่แม่นยำเท่าที่ควร

การศึกษาในอดีตมักจะดูการตอบสนองระหว่าง หรือหลังการฉายแสง (external irradiation) เป็นตัวคาดการณ์การอยู่รอดของผู้ป่วย (50,66,67,68,69) ถึงแม้รอยโรคที่หลงเหลือจะยังมีโอกาสค่อยๆ ยุบหายไปได้ภายใน 28 สัปดาห์ (7) แต่การตอบสนองอย่างรวดเร็วก็น่าจะเป็นนิมิตรรมายที่ดีในการพยากรณ์โรค การศึกษาครั้งนี้ประเมินผลการตอบสนองภายหลังการรักษาเสร็จสิ้นสมบูรณ์ทั้งฉายแสง และใส่แร่ (cesium insertion) พบว่าลักษณะการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 3 เดือน มีความสัมพันธ์กับการอยู่รอดของผู้ป่วยโดยที่ hazard ratio ในผู้ป่วยที่ตอบสนองบางส่วน และไม่ตอบสนอง จะเป็น 6 เท่า และ 19 เท่าตามลำดับ ถ้าเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่พบรอยโรคเหลืออยู่ (complete response)

สรุป

การศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell จำนวน 108 คน พบว่าระยะของโรค ชนิดของรอยโรค และการตอบสนองต่อรังสีรักษาที่ 3 เดือน เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิต ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี และระยะโรคที่เป็นมาก จะตอบสนองต่อรังสีรักษาที่ 3 เดือนไม่ดี ปัจจัยที่แสดงลักษณะของมะเร็งอื่นๆ คือ ขนาด และ ตำแหน่งของรอยโรค ตลอดจนลักษณะการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ทางจุลพยาธิวิทยาไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

ข้อเสนอแนะและการนำไปประยุกต์ใช้

1. ควรติดตามผลอย่างใกล้ชิดหลังให้รังสีรักษาใน 3 เดือนแรก เพื่อประเมินผลการตอบสนองของโรค และอาจพิจารณาให้การรักษาอื่นเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่รอยโรคไม่ยุบหายไปหมด

2. ผู้ป่วยที่มีลักษณะเสี่ยงสูงที่จะตอบสนองต่อรังสีรักษาไม่ดี อาจพิจารณาให้การรักษาอื่นก่อน หรือร่วมกับรังสีรักษา เช่น ยาเคมีบำบัด ในลักษณะของ neoadjuvant หรือ radiosensitizer ตลอดจนปรับเปลี่ยนเทคนิคในการให้รังสีรักษา

3. นำปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย คือ ระยะของโรค ชนิดของรอยโรค และการตอบสนองต่อรังสีรักษา ไปคำนวณหาโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายในระยะเวลาที่กำหนด เช่น 1 หรือ 2 ปี โดยอาศัยหลักการทางสถิติ (Predictive model for survival less than time) แต่ก่อนที่จะนำมาใช้ต้องเปรียบเทียบความแม่นยำกับข้อมูลชุดใหม่ในผู้ป่วยจริงเสียก่อน