

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในการศึกษานี้เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาล ศรินครินทร์ ผู้วิจัยได้รวบรวมแนวคิด ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยมีเนื้อหาประกอบด้วยขนาดของปัญหา ความรู้เกี่ยวกับมะเร็งปากมดลูก และปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการรอดชีพ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. ขนาดของปัญหา

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของสตรีทั่วโลก ในปี พ.ศ.2545 พบว่า จำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่มีทั้งสิ้น 493,243 คน คิดเป็นอันดับสามรองจากมะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เสียชีวิต 273,505 คน คิดเป็นร้อยละ 55.5 ในจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ทั้งหมดนี้ 409,404 คน คิดเป็นร้อยละ 83 อยู่ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา พบมากที่สุดในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะประเทศอินเดียพบมากที่สุดในโลก มีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ปีละ 125,952 คน ในภูมิภาค เอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีผู้ป่วยรายใหม่ปีละ 42,538 คน เสียชีวิต 22,594 คน คิดเป็นร้อยละ 53.1 ประเทศ กัมพูชามีอัตราอุบัติการณ์สูงที่สุดเท่ากับ 38.7 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี รองลงมาคือ ประเทศพม่า ฟิลิปปินส์ และประเทศไทยซึ่งมีอัตราอุบัติการณ์เท่ากับ 19.8 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี สำหรับประเทศไทย โรคมะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในสตรีไทย ในปี พ.ศ. 2545 สำนักงานวิจัยมะเร็งนานาชาติ รายงานว่า มีผู้ป่วยรายใหม่ปีละ 6,243 คน เสียชีวิต 2,620 คน อัตราตายจากมะเร็งปากมดลูกเท่ากับ 8.4 ต่อ ประชากร 100,000 คนต่อปี (Globocan, 2002)

2. มะเร็งปากมดลูก

2.1 สาเหตุการเกิดมะเร็งปากมดลูก

สาเหตุที่แท้จริงของมะเร็งปากมดลูกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สาเหตุที่สำคัญเท่าที่วิทยาการทางการแพทย์ตรวจพบได้ในปัจจุบันคือการติดเชื้ออิวแมนแพปพิลโลมาไวรัส (Human papillomavirus, HPV) ที่ อวัยวะสืบพันธุ์โดยเฉพาะบริเวณปากมดลูก จากการตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจาก 22 ประเทศ จำนวนมากกว่า 1,000 คน โดยวิธีพีซีอาร์ (Polymerase chain reaction, PCR) พบดีเอ็นเอของเชื้อไวรัสชนิดนี้ สูงถึงร้อยละ 99.7 (Walboomers et al., 1999)

เชื้อ HPV ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งปากมดลูกอาจแบ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ชนิด 16, 18, 45 และ 56 กลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง ได้แก่ ชนิด 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 59, 61 และ 66-68 (Kim, 1996; Park, 1996) กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ได้แก่ ชนิด 6, 11, 42, 44, 53, 55, 62 และ 70 เชื้อ HPV ชนิดก่อมะเร็งที่พบมากที่สุด คือ ชนิด 16, 18, 31 และ 45 (Bosch et al., 1995)

การติดเชื้อ HPV เป็นการติดเชื้อไวรัสทางเพศสัมพันธ์มากที่สุด (Koutsky, 1997) ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นอยู่ไม่นาน หายไปได้เองภายใน 12 เดือน และไม่ได้ทำให้เกิดโรครุนแรง (Ho et al., 1998) มีส่วนน้อยที่คืบหน้าเป็นรอยโรคภายในเยื่อบุสแควมัส (Squamous epithelium) ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจรุนแรงจน กลายเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

2.2 อาการและอาการแสดง

อาการของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะมากหรือน้อยขึ้นกับระยะของโรคและลักษณะของก้อนมะเร็ง ในระยะแรกอาจไม่มีอาการ อาจมีตกขาวเป็นมูกใสคล้ายกับที่เกิดในการอักเสบทั่วไป มีเลือดออกขณะหรือภายหลังการมีเพศสัมพันธ์ การตรวจภายในที่ปากมดลูกอาจพบมีแผลถลอก (Erosion) หรือลักษณะการอักเสบเรื้อรัง (Chronic) เมื่อมะเร็งมีขนาดใหญ่มากขึ้น จะมีเลือดออกบ่อยและนานเหมือนเลือดระดูออกมากและนานผิดปกติ ผู้ป่วยจะซีด อ่อนเพลียและอาจช็อคได้ ถ้ามีการติดเชื้อมัวยจะมีเลือดออกปนหนองมีกลิ่นเหม็นรุนแรง อาการในระยะลุกลามผู้ป่วยอาจมีอาการปวดรุนแรงมากบริเวณหลัง ก้น หน้าขา และร้าวไปหัวเข่า ซึ่งเกิดจากมะเร็งแพร่กระจายไปที่กระดูกหรือกดเส้นประสาท อาจมีอาการบวมและต่อน้ำเหลืองโตเนื่องจากหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลืองอุดตัน ในระยะท้ายของโรคมักมีการแพร่กระจายไปอวัยวะข้างเคียง อาการแสดงของมะเร็งปากมดลูกจากการตรวจภายใน พบมีความผิดปกติที่บริเวณปากมดลูก 3 ลักษณะ (ประเสริฐ ตรีวิจิตรศิลป์, วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ, 2547) ได้แก่

2.2.1 ลักษณะเป็นก้อนคล้ายดอกกระหล่ำอยู่ที่ยื่นที่ปากมดลูก (Exophytic lesion) เป็นเนื้อเยื่อๆ เมื่อสัมผัสแล้วมีเลือดออกได้ง่าย

2.2.2 ลักษณะเป็นแผลลึกลงไปเนื้อของปากมดลูก (Ulcerative lesion) ขอบแผลอาจมีลักษณะแข็ง มักมีการติดเชื้อมีเนื้อตาย (Necrotic tissue) คลุมอยู่บริเวณก้นแผล

2.2.3 ลักษณะที่ปากมดลูกใหญ่และแข็งขึ้น (Infiltrative lesion) เซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในเนื้อปากมดลูกทำให้ปากมดลูกโตและแข็งกว่าปกติ จนมีลักษณะคล้ายถังเบียร์ (Barrel-shaped) ถ้ารอยโรคมะเร็งขนาดเล็กอาจมองไม่เห็นด้วยตาเปล่า และดูคล้ายปากมดลูกปกติได้ (ณัฐพงศ์ อิศรางกูร ณ อยุธยา, 2548)

2.3 การวินิจฉัย

การตรวจทางเซลล์วิทยา (Pap smear) สามารถช่วยในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้ทั้งในระยะก่อนเป็นมะเร็ง และมะเร็งระยะลุกลาม แต่ความผิดพลาดจากการตรวจครั้งเดียวอาจมีได้ ให้ผลลบลงร้อยละ 20 (จตุพล ศรีสมบุญ, 2547) ดังนั้น ในรายที่มีรอยโรคที่น่าสงสัยบริเวณปากมดลูกควรทำการตัดชิ้นเนื้อ (Biopsy) ควบคู่ไปด้วย ส่วนในรายที่ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาผิดปกติ (Abnormal pap smear) แต่การตรวจพบปากมดลูกมีลักษณะปกติ ควรตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (Colposcope) ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา บางรายอาจขูดชิ้นเนื้อด้านในปากมดลูก (Endocervical curettage, ECC) ร่วมด้วยเพื่อความแม่นยำในการวินิจฉัย

ในรายที่ไม่สามารถแยกมะเร็งระยะลุกลามออกไปได้ หรือตำแหน่งที่เกิดมะเร็งอยู่บริเวณปากมดลูกส่วนใน (Endocervix) อาจต้องตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (Cervical conization) ปัจจุบันนิยมตัดด้วยเส้นลวดไฟฟ้า ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาถือเป็นการวินิจฉัยที่แน่นอน ก่อนจะพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยไม่ใช่จากผลของ Pap smear เพียงอย่างเดียว (ณัฐพงศ์ อิศรางกูร ณ อยุธยา, 2548)

2.4 พยาธิวิทยา

ปากมดลูกประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ปากมดลูกส่วนนอก (Ectocervix) ปกคลุมด้วยเยื่อบุสแควมัส และปากมดลูกส่วนใน (Endocervix) ปกคลุมด้วยเยื่อบุคอลัมน์ (Columnar) มีลักษณะคล้ายต่อมฝักกลิ้งไปในเนื้อเยื่อ บริเวณรอยต่อของเยื่อบุทั้งสอง (Squamocolumnar junction) เป็นตำแหน่งที่ก่อกำเนิดความผิดปกติที่จะกลายเป็นมะเร็ง จากการที่มะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่มาจากเยื่อบุทั้งสองชนิด องค์การอนามัยโลก ร่วมกับสมาคมพยาธิแพทย์ทางนรีเวชวิทยานานาชาติ จึงจำแนกลักษณะทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปากมดลูกตามชนิดของเซลล์มะเร็งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้ Squamous cell carcinoma, Adenocarcinoma และ Other epithelial tumor เช่น Adenosquamous carcinoma เป็นต้น

ในปัจจุบัน Squamous cell carcinoma เป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 70 ชนิดเซลล์ Adenocarcinoma พบร้อยละ 15 และ Adenosquamous carcinoma พบร้อยละ 8-10 ที่เหลือเป็นมะเร็งที่พบได้น้อย จากสถิติของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ระหว่าง พ.ศ. 2540-2545 จำนวน 3,043 คน พบว่าส่วนใหญ่เป็นมะเร็งชนิด Squamous ร้อยละ 81.2 ชนิด Adenocarcinoma ร้อยละ 14 (จตุพล ศรีสมบูรณ์, 2547)

2.5 การแบ่งระยะของโรค

การแบ่งระยะของมะเร็งปากมดลูก เป็นการแบ่งจากการตรวจทางคลินิกซึ่งสหพันธ์สูติศาสตร์นรีเวชวิทยานานาชาติ (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) ได้กำหนดขึ้นจากการประชุมในปี พ.ศ. 2538 โดยมะเร็งปากมดลูกแบ่งเป็น 4 ระยะ ดังนี้

ระยะ I	มะเร็งจำกัดอยู่ภายในปากมดลูกเท่านั้น
ระยะ IA	มะเร็งระยะลุกลามที่ตรวจพบโดยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ถ้าเห็นรอยโรคชัดเจนแม้จะมีการลุกลามเพียงเล็กน้อยให้กำหนดเป็นมะเร็งระยะ IB การลุกลามของมะเร็งตรงไปยังสโตรมาที่มีความลึกสูงสุดไม่เกิน 5 มม. และความกว้างไม่เกิน 7 มม.
ระยะ IA1	การลุกลามลงไปที่สโตรมาที่มีความลึกไม่เกิน 3 มม. และความกว้างไม่เกิน 7 มม.
ระยะ IA2	การลุกลามลงไปที่สโตรมาที่มีความลึกเกิน 3 มม. แต่ไม่เกิน 5 มม. และความกว้างไม่เกิน 7 มม.
ระยะ IB	มะเร็งจำกัดอยู่เฉพาะที่ปากมดลูก เห็นรอยโรคได้ชัดเจนหรือรอยโรคมีขนาดใหญ่กว่าระยะ IA
ระยะ IB1	ขนาดของก้อนมะเร็งไม่เกิน 4.0 ซม.
ระยะ IB2	ขนาดของก้อนมะเร็งเกิน 4.0 ซม.
ระยะ II	มะเร็งลุกลามออกนอกปากมดลูกแต่ไม่ถึงผนังด้านข้างของเชิงกราน มะเร็งลุกลามไปช่องคลอดแต่ลงมาไม่ถึงส่วนล่าง 1 ใน 3 ของช่องคลอด
ระยะ IIA	ไม่มีการลุกลามพารามิเทรียมชัดเจน
ระยะ IIB	มีการลุกลามพารามิเทรียมชัดเจน
ระยะ III	มะเร็งลุกลามผนังด้านข้างของเชิงกราน การตรวจทางทวารหนักไม่พบช่องว่างระหว่างก้อนมะเร็งกับผนังด้านข้างของเชิงกราน มะเร็งลุกลามถึงส่วนล่าง 1 ใน 3 ของช่องคลอด ถ้ามีภาวะไตบวมน้ำหรือไตไม่ทำงาน ให้กำหนดอยู่ในระยะ III ยกเว้นจะเกิดจากสาเหตุอื่น

ระยะ IIIA	มะเร็งลุกลามไม่ถึงผนังด้านข้างของเชิงกราน แต่ลุกลามลงมาถึงส่วนล่าง 1 ใน 3 ของช่องคลอด
ระยะ IIIB	มะเร็งลุกลามถึงผนังด้านข้างของเชิงกรานและ/ หรือมีภาวะไตบวมน้ำหรือไตไม่ทำงาน
ระยะ IV	มะเร็งลุกลามออกนอกอุ้งเชิงกรานหรือลุกลามเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะหรือไส้ตรง
ระยะ IVA	มะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะข้างเคียง
ระยะ IVB	มะเร็งแพร่กระจายไปอวัยวะห่างไกล

(Report of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 1995)

การแบ่งระยะของโรครวม FIGO เป็นการแบ่งทางคลินิก ซึ่งทำได้โดยการตรวจเท่านั้นไม่ใช่จากการผ่าตัดและจะต้องคงไว้เสมอ ไม่มีการเปลี่ยนระยะของโรค แม้จะทราบภายหลังโดยการผ่าตัดว่าโรคลุกลามไปมากกว่าระยะที่ได้ให้ไว้เดิม หรือภายหลังรักษาแล้วพบว่าโรคลุกลาม

2.6 การแพร่กระจาย

การแพร่กระจายของมะเร็งปากมดลูกแบ่งออกได้ 3 ทาง คือ

2.6.1 การลุกลามโดยตรงไปยังเนื้อเยื่อใกล้เคียง (Direct extension) โดยไปตามเนื้อเยื่อและเอ็นยึดติดต่าง ๆ ที่ออกจากมดลูกไปยังกระดูกเชิงกรานด้านข้าง ซึ่งจะผ่านบริเวณท่อไตอาจทำให้ท่อไตอุดตันได้ ลุกลามไปด้านหน้าเข้าสู่กระเพาะปัสสาวะอาจทำให้เกิดรูรั่ว หรือด้านหลังไปยังลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (Rectum) และลุกลามมาด้านล่างบริเวณช่องคลอด

2.6.2 การแพร่กระจายทางระบบน้ำเหลือง (Lymphatic spreading) เริ่มแรกจะไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างปากมดลูกหรือพารามิเทรียมก่อนแล้วจึงแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ

2.6.3 การแพร่กระจายทางกระแสเลือด (Hematogenous spreading) พบในระยะท้าย ๆ ของโรค เมื่อมะเร็งลุกลามออกนอกอุ้งเชิงกราน อวัยวะที่มะเร็งปากมดลูกแพร่กระจายทางระบบเลือดมากที่สุดคือ ปอด ส่วนการแพร่กระจายไปยังกระดูกที่พบมากคือ กระดูกสันหลังโดยเฉพาะบริเวณเอว (จุดพล ศรีสมบุรณ์, 2547) ซึ่งการแพร่กระจายของมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่มักเป็นการลุกลามโดยตรงไปเนื้อเยื่อใกล้เคียง และทางระบบน้ำเหลือง

2.7 การรักษามะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลาม

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกสิ่งที่ต้องคำนึงในการรักษา คือ อายุของผู้ป่วย ความต้องการมีบุตร ความรุนแรงของโรค ระยะของโรค การตอบสนองต่อการรักษา สภาพร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยในการรักษา การติดตามผู้ป่วย (Follow up) หลังการรักษา ดังนั้น จึงควรพิจารณาการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน

การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามแบ่ง 4 วิธี

2.7.1 การผ่าตัด (Surgical treatment) ใช้สำหรับมะเร็งปากมดลูกระยะ I เป็นส่วนใหญ่ และในระยะ IIA บางราย

2.7.2 รังสีรักษา (Radiotherapy) ใช้รักษาได้ทุกระยะของมะเร็งปากมดลูก

2.7.3 เคมีบำบัด (Chemotherapy) ใช้ในระยะมีการลุกลามมาก และในกรณีมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีอื่น

2.7.4 การรักษาโดยใช้หลายวิธีร่วมกัน (Combined modalities) เช่น รังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด หรือการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา เป็นต้น (จุดพล ศรีสมบุรณ์, 2547)

2.8 การรักษาด้วยรังสีรักษา

2.8.1 การรักษาด้วยรังสีรักษาสำหรับมะเร็งปากมดลูก ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน คือ การฉายรังสีจากภายนอก (External irradiation) และการสอดใส่แร่กัมมันตรังสีเข้าไปในโพรงมดลูก (Intrauterine cavity insertion) โดยมีรายละเอียด ดังนี้

2.8.1.1 การฉายรังสีจากภายนอก จะฉายรังสีครอบคลุมช่องเชิงกรานทั้งหมด (Whole pelvic cavity) ซึ่งจะครอบคลุมก้อนมะเร็งที่ปากมดลูก ต่อมดลูก ช่องคลอด รังไข่ และต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงทั้งหมด เครื่องฉายรังสีอาจเป็นเครื่องฉายโคบอลต์ 60 หรือเครื่องเร่งอนุภาครังสี (Linear accelerator) โดยให้ผู้ป่วยนอนนิ่งอยู่บนเตียง เจ้าหน้าที่จะทำการเล็งสร้างรังสีไปยังบริเวณที่ต้องการฉาย โดยทั่วไปจะฉายรังสีจากด้านหน้าและด้านหลังของผู้ป่วย เพื่อให้ปริมาณรังสีทั้งด้านหน้าและด้านหลังของผู้ป่วยมีปริมาณเท่ากัน ผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสี วันละ 1 ครั้ง ๆ ละ 2-3 นาที เพื่อให้ได้รับปริมาณรังสีในแต่ละวัน 200 เซนติเกรย์ (cGy.) รวมทั้งหมด 25 ครั้ง หรือได้รับปริมาณรังสีรวม 5,000 cGy.

2.8.1.2 การสอดใส่แร่เข้าไปในโพรงมดลูก จะเป็นการสอดใส่สารกัมมันตรังสีเข้าไปใกล้ ๆ กับก้อนเนื้องอก ทำให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีสูงกว่าการฉายจากภายนอก สารกัมมันตรังสีที่สอดใส่เข้าไปนั้นมักจะใช้ Iridium-192 ซึ่งมีขนาดเล็ก ทำให้สอดใส่เข้าไปในโพรงมดลูกได้ง่าย วิธีการใส่ แพทย์จะทำการสอดใส่ท่อนำ (Applicator) เข้าไปในตำแหน่งที่ต้องการ จัดตำแหน่งให้เหมาะสม เพื่อครอบคลุมก้อนมะเร็งทั้งหมด จากนั้นปล่อยแร่เข้าไปในท่อ นำ ผู้ป่วยจะได้รับการสอดใส่แร่สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ๆ ละ ประมาณ $\frac{1}{2}$ ชั่วโมง รวม 3-4 ครั้ง โดยผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสี ณ จุดอ้างอิงที่เรียกว่า จุด A ครั้งละประมาณ 600-800 cGy. เมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีครบในแต่ละครั้งจะดึงแร่และท่อ นำออกจากโพรงมดลูกของผู้ป่วย (วรชัย ตั้งวรพงศ์ ชัย, 2530)

2.8.2 ความสามารถในการตอบสนองของมะเร็งต่อรังสี ขึ้นอยู่กับหลักการ 4 ข้อ ดังนี้

2.8.2.1 การซ่อมแซมเซลล์ (Repair) เซลล์เมื่อได้รับรังสีจะเกิดการตอบสนอง คือ ถ้ารังสีถูกจุดสำคัญของเซลล์จะทำให้เซลล์ตายเมื่อพยายามจะแบ่งตัว (Lethal damage) แต่ถ้าไม่ถูกจุดสำคัญของเซลล์ที่ได้รับ ความเสียหายจากรังสี สามารถซ่อมแซมตัวเองได้ ถ้ามีเวลา อาหาร และพลังงานเพียงพอ เซลล์จะฟื้นตัวและกลับเป็นปกติ ซึ่งเซลล์ปกติจะซ่อมแซมตัวเองได้ดีกว่าเซลล์มะเร็ง ถ้าได้รับรังสีครั้งละไม่มากและเว้นระยะเวลาพอเหมาะ

2.8.2.2 การเพิ่มจำนวนเซลล์ (Repopulation) การให้รังสีหลาย ๆ ครั้ง เซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติจะแบ่งตัวไปเรื่อย ๆ โดยเซลล์มะเร็งหลังจากได้รับรังสีระยะหนึ่งจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (Accelerated repopulation) ดังนั้น การรักษาด้วยรังสีจึงควรสิ้นสุดโดยเร็วหลังจากเริ่มต้นรักษา และรักษาให้ตลอดโดยไม่ต้องหยุดพักระหว่างรักษา เพราะถ้าใช้ระยะเวลาในการรักษานานก็จะเกิด Accelerated repopulation ในกลุ่มเซลล์มะเร็งที่ยังมีชีวิตอยู่ ทำให้โอกาสหายมีน้อยลง

2.8.2.3 การแบ่งตัว (Redistribution) เซลล์จะตอบสนองต่อรังสีได้ดีที่สุดในระยะ Mitosis (M) และ G_2 ส่วนระยะที่เซลล์ดีต่อรังสีได้แก่ ระยะต้น ๆ ของ G_1 และระยะหลัง ๆ ของ S การให้รังสีจึงต้องให้หลาย ๆ ครั้ง ถ้าให้เพียงครั้งเดียวอาจจะไม่ทำให้เซลล์มะเร็งตายทั้งหมด เพราะเซลล์บางตัวไม่อยู่ในระยะ M และ G_2 ซึ่งไวต่อรังสี

2.8.2.4 การได้รับออกซิเจนของเซลล์ (Reoxygenation) โดยเซลล์มะเร็งซึ่งอยู่ในภาวะที่ขาดออกซิเจน (Hypoxia) จะดีต่อรังสี ซึ่งเซลล์ที่อยู่ในภาวะขาดออกซิเจนหรือมีออกซิเจนต่ำจะอยู่ใจกลางของก้อนมะเร็งที่เลือดเลี้ยงไม่ถึง การให้รังสีเพียงครั้งเดียว อาจทำให้เซลล์มะเร็งที่อยู่รอบนอก ซึ่งมีเลือดหล่อเลี้ยงอย่างทั่วถึงตาย แต่ไม่ทำให้เซลล์มะเร็งที่อยู่ในภาวะขาดออกซิเจนตาย

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ปี ค.ศ.1991-1998 จำนวน 220 คน ผลการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด Adenocarcinoma มีความเสี่ยงต่อการตายเป็น 2.01 เท่าของมะเร็งชนิด Squamous cell carcinoma

แต่จากการศึกษาของ Shingleton et al. (1995) ซึ่งศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ในปี ค.ศ.1984-1990 ผลการศึกษาวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่นไม่พบความสัมพันธ์ของเซลล์ที่แตกต่างกันระหว่าง Squamous cell carcinoma, Adenocarcinoma และ Adenosquamous ต่อการรอดชีพ 5 ปีของผู้ป่วย ซึ่งอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคใกล้เคียงกัน ยกเว้นระยะ II อัตราการรอดชีพของกลุ่มที่เป็นชนิด Squamous cell carcinoma เท่ากับร้อยละ 67.4 กลุ่ม Adenocarcinoma เท่ากับร้อยละ 56.8 และกลุ่ม Adenosquamous เท่ากับร้อยละ 53

3.3 ระยะของโรค (Staging)

จากการศึกษาของ Wong et al. (2003) ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ในปี ค.ศ.1991-1998 จำนวนผู้ป่วย 220 คน พบว่า ระยะของโรคมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยหลังจากได้รับรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.0012$) โดยมีอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 5 ปี ระยะ IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB และ IVA เท่ากับร้อยละ 71.8, 79.7, 67.7, 49.6, 44.8 และร้อยละ 25 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ IVA มีความเสี่ยงต่อการตายเป็น 21.18 เท่าของผู้ป่วยระยะ IIA ($95\%CI=4.20-106.83$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Okkan et al. (2003), Shingleton et al. (1995) และ Thomas et al.(1995)

3.4 ขนาดของก้อนมะเร็ง (Tumor size)

การศึกษาของ Kapp et al. (1998) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีและใส่แร่แบบ High dose rate (HDR) จำนวน 181 คน ผลการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบผู้ที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กมีอัตราการรอดชีพสูงกว่าผู้ที่มีก้อนขนาดใหญ่ โดยอัตราการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งขนาดน้อยกว่า 3 ซม. เท่ากับ ร้อยละ 97 ขนาด 3-6 ซม. เท่ากับ ร้อยละ 65 และขนาดมากกว่า 6 ซม. เท่ากับ ร้อยละ 24 ซึ่งผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 6 ซม. มีค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพน้อยที่สุดคือ 20 เดือน ($p\text{-value}<0.001$) แต่มีบางรายงานผลการศึกษาแตกต่างออกไป เช่น การศึกษาของ Yalman และคณะซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา จำนวน 257 คน พบว่าขนาดก้อนมะเร็งไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ (Yalman et al., 2003)

3.5 ระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin)

จากการศึกษาของ Lorvidhaya et al. (2000) เพื่อเปรียบเทียบการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีและใส่แร่แบบ HDR ผลการวิเคราะห์โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (Univariate analysis) โดยเปรียบเทียบอัตราการรอดชีพใน 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร (g/dl.) กับกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัม/เดซิลิตร พบว่าอัตราการรอดชีพในระยะเวลา 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 34.5 และร้อยละ 59.2 ตามลำดับ โดยมีค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพ เท่ากับ 24 เดือน และ 120 เดือน ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษาของ Kapp et al. (1998) ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ปี ค.ศ. 1985-1994 จำนวน 181 คน พบว่าระดับฮีโมโกลบินมีความสัมพันธ์กับการรอดชีพของผู้ป่วย โดยกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 11 กรัม/เดซิลิตร มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 24 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า

11 กรัม/เดซิลิตร อัตราการรอดชีพ เท่ากับ ร้อยละ 73 ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพ เท่ากับ 40 เดือน และ 70 เดือน ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบว่าระดับฮีโมโกลบินมีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ (p -value=0.0004) สอดคล้องกับการศึกษาของ Wang et al. (2004) ซึ่งศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ในปี ค.ศ.1987-1996 จำนวน 541 คน พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร มีความเสี่ยงต่อการตายน้อยกว่า ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร (HR=0.57; 95%CI=0.45-0.73; p -value<0.0001)

3.6 วิธีการรักษา (Treatment method)

การศึกษาของ Pesee et al. (1989) ซึ่งศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีในปี ค.ศ.1982-1985 จำนวน 412 คน โดยผู้ป่วยได้รับการฉายรังสี ปริมาณทั้งหมด 4,000-5000 cGy. ที่อุ้งเชิงกราน ได้รับการใส่แร่ Cs-197 ปริมาณรังสีเฉลี่ย 89.63 Gy. ที่จุด A ผลการวิเคราะห์โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบอัตราการรอดชีพ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 51.2

จากการศึกษาของ Lee et al. (2002) ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB ในปี ค.ศ.1979-1990 จำนวน 162 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการใส่แร่แบบ HDR โดยผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีปริมาณรังสีทั้งหมด 40-46 Gy. (ค่าเฉลี่ย 45) จำนวน 4-5 ครั้ง/สัปดาห์ และได้รับ HDR 3 Gy./ครั้ง จำนวน 3 ครั้ง/สัปดาห์ ปริมาณรังสีทั้งหมด 24-51 Gy. (ค่าเฉลี่ย 39) ที่จุด A ผลการวิเคราะห์โดยไม่คำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบว่าอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก เท่ากับ ร้อยละ 91.1

จากการศึกษาของ Peterit et al. (1999) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการใส่แร่แบบ HDR เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการใส่แร่แบบ LDR โดยปริมาณรังสีที่ได้รับรวมทั้งหมด 80 Gy. เท่ากัน ผลการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB, II และระยะ III ที่ได้รับการใส่แร่แบบ HDR จำนวน 5 ครั้ง มีอัตราการรอดชีพ 3 ปี เท่ากับ ร้อยละ 86, 65 และ 33 ตามลำดับ ส่วนผู้ที่ได้รับการใส่แร่แบบ LDR จำนวน 1-2 ครั้ง ผู้ป่วยระยะ IB, II และระยะ III มีอัตราการรอดชีพ 3 ปี เท่ากับ ร้อยละ 82, 58 และร้อยละ 58 ตามลำดับ โดยอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ III ที่ได้รับการใส่แร่แบบ LDR สูงกว่าการใส่แร่แบบ HDR (p -value=0.04) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Okkan et al. (2003) ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของวิธีการใส่แร่ที่แตกต่างกันกับการรอดชีพของผู้ป่วย (p -value=0.86)

จากการศึกษาของ Wang et al. (2004) ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการใส่แร่แบบ HDR ปี ค.ศ.1987-1996 จำนวน 541 คน โดยเปรียบเทียบแผนการให้ HDR 2 ลักษณะ คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ HDR ปริมาณรังสี 7.2 Gy./ครั้ง จำนวน 3 ครั้ง ที่จุด A (ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล 2 สัปดาห์) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ HDR ปริมาณ 4.8 Gy./ครั้ง จำนวน 5 ครั้ง/สัปดาห์ ที่จุด A ผลการวิเคราะห์โดยคำนึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบแผนการใส่แร่แบบ HDR ที่แตกต่างกันไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ (p -value=0.767)

จากการศึกษาของ Chen et al. (2003) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IVA ปี ค.ศ. 1992-1997 จำนวน 257 คน โดยผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีปริมาณทั้งหมด 44-45 Gy. จำนวน 22-25 ครั้งใน 5 สัปดาห์ ร่วมกับการใส่แร่ HDR Ir-192 ปริมาณ 7.2 Gy./ครั้ง ที่จุด A จำนวน 3 ครั้ง/สัปดาห์ หรือ 6.0 Gy./ครั้ง จำนวน 4 ครั้ง/สัปดาห์ พบอัตราการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการรักษาทั้งหมด (Overall treatment time) น้อยกว่า 63 วัน เท่ากับ ร้อยละ 83 กลุ่มที่มีระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 63 วัน อัตราการรอดชีพเท่ากับ ร้อยละ 65 ผลการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น พบว่า ระยะเวลาการรักษาทั้งหมดมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ (p -value=0.006)

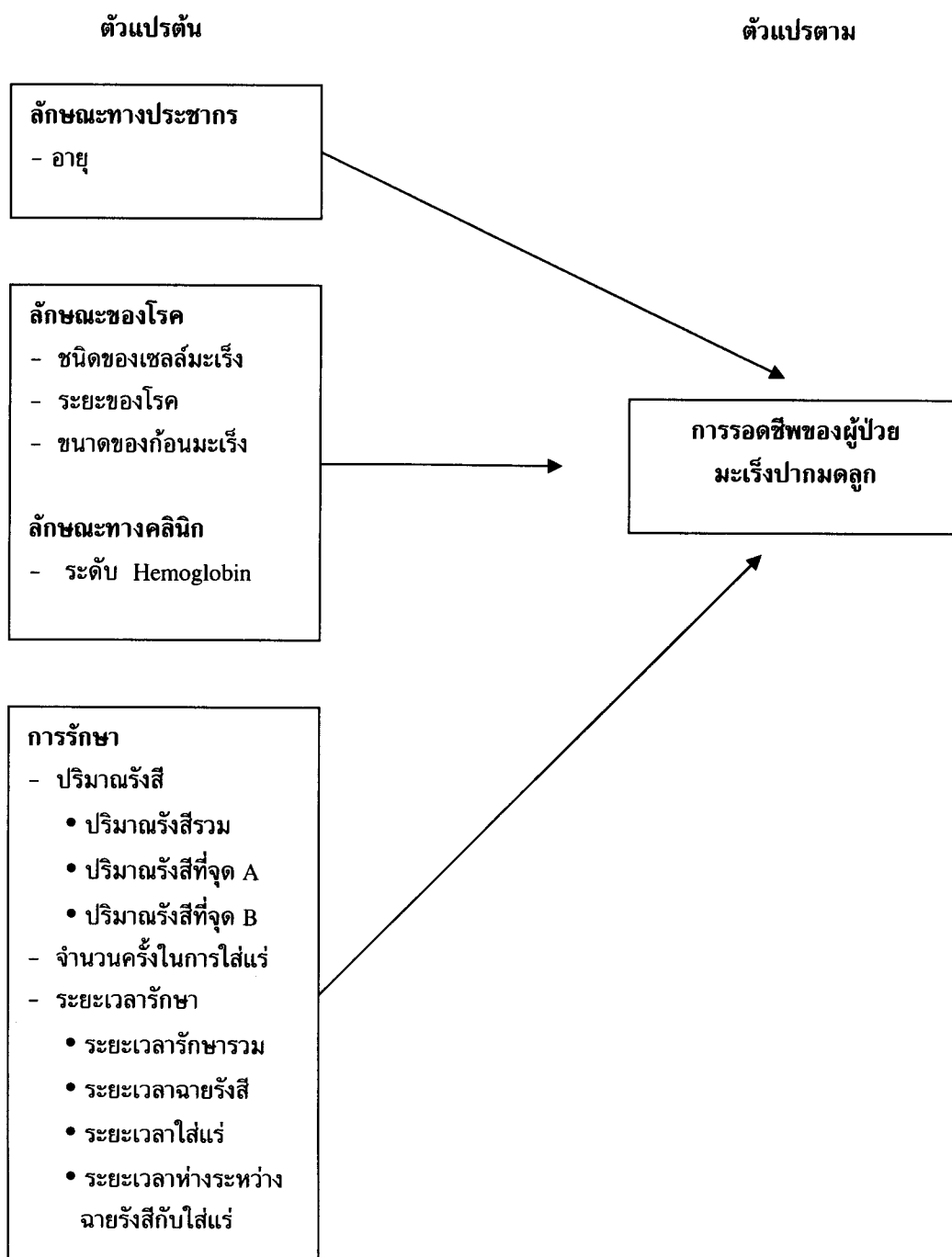
สรุป จากรายงานการศึกษาเกี่ยวกับวิธีการรักษาด้วยรังสีที่ผ่านมา เมื่อวิเคราะห์โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น มีเพียงการศึกษาของ Chen และคณะ (2003) พบว่าระยะเวลาการรักษาทั้งหมดมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ โดยผู้ป่วยที่ใช้ระยะเวลาในการรักษาทั้งหมดนานเกินไป จะมีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าผู้ที่ใช้เวลาในการรักษาตามที่แพทย์กำหนด และการศึกษาของ Petereit พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการใส่แร่แบบ LDR มีอัตราการรอดชีพสูงกว่าการใส่แร่แบบ HDR ซึ่งแตกต่างกับการศึกษา ของ Okkan และคณะ (2003)

อย่างไรก็ตาม การจะใช้รังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอย่างมีประสิทธิภาพ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือการตอบสนองของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่อยู่ในอุ้งเชิงกรานต่อรังสี ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของเซลล์ ปริมาณออกซิเจนในระบบไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยง การแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์ ถ้าใช้เวลานานเกินไปจะมีเซลล์มะเร็งแบ่งตัวเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ มีรายงานการศึกษาพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการรักษา มะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษา คือ ระยะของโรค ปริมาณรังสีที่จุด A และ B ขนาดของเนื้องอก และภาวะโลหิตจาง (วรชัย ตั้งวรพงศ์ชัย, 2530) และจากการศึกษาของ Pesee et al. (1989) พบว่าช่วงระยะเวลาห่างระหว่างการฉายรังสีกับการใส่แร่ มีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวของการรักษาด้วยรังสี ($p\text{-value} < 0.0001$)

ดังนั้น ปัจจัยเกี่ยวกับวิธีการรักษาที่สนใจศึกษาจึงมุ่งประเด็นไปที่ ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ และระยะเวลาในการรักษา ซึ่งประกอบด้วย ระยะเวลาการรักษาของแต่ละวิธี ช่วงระยะเวลาห่างระหว่างการฉายรังสีกับการใส่แร่ และระยะเวลาในการรักษาทั้งหมด

กล่าวโดยสรุปการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา ตามลักษณะประชากร ได้แก่ อายุ มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ โดยผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 80 ขึ้นไป มีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า แต่มีบางรายงานไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ส่วนปัจจัยด้านลักษณะของโรค ได้แก่ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ระยะของโรค และขนาดของก้อน พบว่า ชนิดของเซลล์ที่แตกต่างกันมีผลต่อการรอดชีพต่างกัน โดย Squamous cell carcinoma มีอัตราการรอดชีพสูงกว่าเซลล์ชนิดอื่น แต่มีบางรายงานไม่พบความสัมพันธ์ การศึกษาในระยะของโรคกับการรอดชีพผลการศึกษามีความสอดคล้องกัน คือระยะของโรคมีความสัมพันธ์กับการรอดชีพ โดยผู้ป่วยระยะท้ายของโรคจะมีอัตราการรอดชีพน้อยกว่าระยะแรก ส่วนขนาดของก้อนมะเร็ง พบว่าถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กอัตราการรอดชีพจะสูง แตกต่างกับบางรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์กับการรอดชีพ การศึกษาลักษณะทางคลินิก คือ ระดับฮีโมโกลบิน พบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ และปัจจัยด้านการรักษาสิ่งที่ต้องคำนึงถึง คือ ปริมาณรังสี ระยะเวลาที่รับการรักษา ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาบางประเด็นยังไม่ชัดเจน บางประเด็นยังไม่มีการศึกษาจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย เช่น ปัจจัยด้านการรักษาในส่วนที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาในการรักษา ได้แก่ ระยะเวลาในการฉายรังสี ระยะเวลาในการใส่แร่ และระยะเวลาห่างระหว่างการฉายรังสีกับการใส่แร่ เป็นต้น

จากรายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้อง พบว่าปัจจัยการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา มีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัย และปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยแต่ละรายอาจเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน มีผลเป็นปัจจัยทางตรงหรือทางอ้อม ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ ได้แก่ อายุ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ระยะของโรค ขนาดของก้อนมะเร็ง การรักษาที่ได้รับ และลักษณะทางคลินิก ดังนั้นในการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาครั้งนี้ จะทำการศึกษาตามลักษณะประชากร ลักษณะของโรค ลักษณะทางคลินิก และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งผลการศึกษาค้นคว้าจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการวางแผนการรักษาโดยวิธีรังสีรักษาที่เหมาะสม และมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น โดยมีกรอบแนวคิดการวิจัย ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย