

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การรักษาต่อมน้ำเหลืองที่คอในระยะยังไม่แพร่กระจายของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก
โดยการเฝ้าระวัง ผ่าตัด ฉายแสง และผ่าตัดร่วมกับฉายแสง
Elective Neck Management in Node Negative Oral Cavity Cancer :
Observation, Surgery, Radiation, surgery and radiation

รักศักดิ์ อัมไพพันธ์, พ.บ.*

ภัทธราพร ยวงรัมย์, พ.บ.**

ธนภรณ์ เสงยวิจิตร, พ.บ.***

เกศริน บุตรไธสง, พย.บ.*

Raksak Amphaiphan, M.D.*

Phatthiraporn Yuangram, M.D.**

Tanaporn Ngoeivijit, M.D.***

Ketsarin Butthaisong, R.N.*

*กลุ่มงานโสต คอ นสิก โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31000

**เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลประโคนชัย จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31140

***โรงพยาบาลกระสัง จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31160

*Department of Otolaryngologist, Buri Ram Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31000

**General practitioner, Prakonchai Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31140

***General practitioner, Krasang Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31140

Corresponding author. E-mail address : raksakov@gmail.com

Received: 08 Jun 2021 revised: 16 Jun 2021 Accepted: 05 Aug 2021

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : การรักษามะเร็งช่องปากในระยะเริ่มต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลือง (cN0-OSCC) ในปัจจุบันมีแนวทางการจัดการต่อมน้ำเหลืองที่คอ (elective neck management) ในหลายรูปแบบ ซึ่งแต่ละรูปแบบมีผลต่ออัตราการกลับมาเป็นซ้ำและอัตราการรอดชีพที่ต่างกันและผลการศึกษาที่ผ่านมายังไม่สามารถหาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้อย่างชัดเจน

วิธีการศึกษา : ศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบ retrospective cohort ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ได้รับการรักษา มะเร็งต้นกำเนิดด้วยการผ่าตัดและมีวิธี elective neck management 4 วิธีคือ 1) การเฝ้าระวัง (Observation, OBS) 2) การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Elective neck dissection, END) 3) การฉายแสงที่ลำคอ (Elective neck irradiation, ENI) 4) การรักษาด้วยการผ่าตัดและฉายแสงร่วมกัน (Combined elective neck dissection and radiation therapy, END+RT) โดยเก็บข้อมูลภายในช่วง 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 1 มกราคม พ.ศ.2563 และติดตามต่ออีก 1 ปี จนถึง 1 มกราคม พ.ศ.2564 การวัดผลในการศึกษานี้ใช้ Kaplan-Meier หาโอกาสปลอดจากโรค (disease-free survival) และโอกาสรอดชีพ (overall survival)

ผลการศึกษา : มีผู้เข้าร่วมวิจัย cN0-OSCC เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 124 คนแบ่งออกมาเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่ม OBS จำนวน 96 คน, END จำนวน 15 คน กลุ่ม ENI จำนวน 9 คน และ กลุ่ม END+RT จำนวน 4 คน ผลการศึกษา พบว่าในกลุ่ม OBS, END, ENI และ END+RT มี disease-free survival ที่ใกล้เคียงกัน และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.235$) แต่กลุ่ม OBS และ END มี overall survival ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่ม ENI และ END+RT ($p<0.001$)

- สรุป** : ข้อมูลจากการวิจัยสรุปได้ว่า elective neck management วิธีใดก็ยังไม่สามารถเพิ่ม disease-free survival ให้แตกต่างกันทางสถิติได้แต่วิธี OBS และ END มี overall survival ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
- คำสำคัญ** : มะเร็งช่องปากบริเวณส่วนลำคอในระยะเริ่มต้นไม่มีการแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลืองที่คอ โอกาสปลอดจากโรค โอกาสรอดชีพ การจัดการต่อมน้ำเหลืองที่คอ

ABSTRACT

- Background** : For the treatment of clinically node negative early-stage oral cavity squamous cell carcinoma (cN0-OSCC), there are several elective neck managements to preventing recurrence of the neck disease. Each pattern has a different effect on recurrence and survival rates. Furthermore, the results of previous studies have not been able to find a statistically significant difference clearly.
- Methods** : This is an analytical retrospective cohort in oral cancer patients. Surgical treatment of primary tumor is performed, and there are four methods of elective neck management : 1) observation (OBS), 2) elective neck dissection (END), 3) elective neck radiation (ENI), 4). Combined elective neck dissection and radiation therapy (END+RT). Data were collected between January 1st., 2015 to January 1st., 2020 and followed up for one year until January 1st., 2021. The outcome measures in this study were conducted using Kaplan-Meier to determine the disease-free survival and overall survival.
- Results** : A total of 124 cN0-OSCC participants met the inclusion criteria. All patients were divided into four groups: OBS (n=96), END (n=15), ENI (n=9) and END+RT (n=4). The results showed that disease-free survival in the OBS, END, ENI, and END+RT groups were similar and not statistically significant ($p=0.235$), but overall survival of both OBS and END groups were significantly better compared to the ENI and END+RT groups ($p<0.001$).
- Conclusion** : The data from this study concluded that each elective neck management were not be different in disease-free survival, but the OBS and END methods had significantly better overall survival.
- Keywords** : Clinically node negative early stage oral cavity cancer (cN0-OSCC), elective neck management, elective neck irradiation, disease-free survival, overall survival.

หลักการและเหตุผล

ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอต่อ 1 แสนประชากรอยู่ที่ 15.7 และ 10.7 ในผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับ⁽¹⁾ โดยแบ่งเป็นมะเร็งในช่องปาก มีอุบัติการณ์อยู่ที่ 5.1 และ 3.6 ในผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับใกล้เคียงกับของสถิติโลก และมีการศึกษาในประเทศไทยพบว่าอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ของมะเร็งช่องปากอยู่ที่ร้อยละ 25.9 โดยมะเร็งลิ้นมีอัตราการรอดชีวิตต่ำที่สุด และมะเร็งริมฝีปากมีอัตราการรอดชีวิตสูงที่สุด ซึ่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอัตราการรอดชีวิตมีหลายอย่างเช่น ตำแหน่งของมะเร็งต้นกำเนิด หรือความรุนแรงของมะเร็งเอง การรักษาอย่างทันเวลาก่อนการแพร่กระจายในระยะแรกเริ่มจึงเป็นสิ่งจำเป็นมาก

แม้ว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากในระยะแรกเริ่มที่ยังไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Clinically node negative early stage oral cavity squamous cell carcinoma, cN0-OSCC) จะได้รับการรักษาที่ตำแหน่งต้นกำเนิดแล้ว แต่มีงานวิจัยหลายฉบับพบว่ามีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ (occult node metastasis) เฉลี่ยร้อยละ 20⁽²⁾ จึงแนะนำให้ต้องมีการจัดการเกี่ยวกับต่อมน้ำเหลืองที่คอ (elective neck management) นอกเหนือจากการผ่าตัดที่ต้นกำเนิด

ในปีพ.ศ.2539 มีการศึกษาของ Meredith August⁽³⁾ ได้ใช้การฉายแสงบริเวณลำคอในการรักษาต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Elective neck irradiation, ENI) โดยเปรียบเทียบกับ (close observation, OBS) ในกลุ่มที่ cN0-OSCC มีผู้ป่วยจำนวน 73 คน ของมะเร็งช่องปากได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดที่ตำแหน่งต้นกำเนิด แบ่งเป็นจำนวน 31 คน ได้รับ ENI และจำนวน 42 คน ได้รับการ OBS พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและ ENI เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและ OBS จะมีอุบัติการณ์เกิดขึ้นของการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คือน้อยกว่า คือร้อยละ 3.2 และร้อยละ 31 ซึ่งถือว่ามีความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยยะสำคัญ ($p=0.007$) โดยสรุปในการศึกษานี้ แนะนำให้ elective neck management ด้วยการ ENI กับตำแหน่งต้นกำเนิดไปพร้อมกัน

ในปี พ.ศ.2559 มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Abu-Ghanem S. และคณะ⁽⁴⁾ เกี่ยวกับ cN0-OSCC โดยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่คอ (elective neck dissection, END) เปรียบเทียบกับ OBS ผลการศึกษารวมการศึกษาย้อนหลังจำนวน 20 ฉบับ และมีการศึกษาไปข้างหน้าจำนวน 3 ฉบับ แบบ randomized controlled trial ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 3,244 คน ได้เข้ามาร่วมในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ END สามารถลดความเสี่ยงในเรื่องของการกลับมาเป็นซ้ำเมื่อเทียบกับกลุ่ม OBS แต่ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีพอย่างมีนัยยะสำคัญเท่าใดนัก

ในปีพ.ศ.2559 มีการกำหนดแนวทางการจัดการบริเวณลำคอในสหราชอาณาจักร⁽⁵⁾ เกี่ยวกับเรื่องของการรักษาผู้ป่วย cN0-OSCC โดยระบุว่าในกลุ่มที่เป็นมะเร็งช่องปากระยะที่ 1-2 ควรได้รับ elective neck management โดยการทำให้ END หรือ ENI โดยทั้งสองวิธีมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการควบคุมอัตราการกลับมาเป็นซ้ำได้

ในปี พ.ศ.2560 ในประเทศไทย Chitapanarux I. และคณะศึกษาเกี่ยวกับ cN0-OSCC⁽⁶⁾ โดยผู้ป่วยได้โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาแบบผ่าตัดพร้อมกันกับตำแหน่งต้นกำเนิดกับการให้ฉายแสง (combine elective neck dissection and post-operative radiation, END+RT) กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยรับการฉายแสงและให้เคมีบำบัดกลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยได้รับการฉายแสงหรือยาเคมีบำบัดเพื่อประคับประคอง ผลการศึกษาพบว่า อัตราการรอดชีวิต 10 ปี ทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 25 ร้อยละ 12.9 และร้อยละ 4.7 ตามลำดับซึ่งมีความแตกต่างกันทางนัยยะสำคัญทางสถิติของทั้ง 3 กลุ่ม โดยข้อสรุปของการวิจัยแนะนำว่าควรจะใช้วิธี END+RT เป็นอันดับแรก

ในปีพ.ศ.2561 ในประเทศไทย มีการศึกษาของ กิตติ จันทพัฒนาและคนอื่น ๆ⁽⁷⁾ เกี่ยวกับ cN0-OSCC โดยแบ่งผู้ป่วยที่ elective neck management เป็น 3 กลุ่มคือ OBS, END และ ENI ผลการศึกษพบว่า อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 76.5, 77.7 และ 58.8 อัตราปลอดโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คออยู่ที่ร้อยละ 61.3, 84.6 และ 79.4 แต่ยังไม่สามารถสร้างความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญได้

ปีพ.ศ.2562 มีแนวทางการรักษาตาม national comprehensive cancer network 2018 (NCCN)⁽⁸⁾ ได้มีแนวทางเกี่ยวกับ elective neck management ในกรณี cN0-OSCC โดยใช้การทำผ่าตัดตำแหน่งต้นกำเนิดและทำ sentinel lymphnode biopsy (SLNB) เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการเลือกที่จะสามารถทำแนวทางใดเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการรักษาที่ไม่จำเป็น เช่น OBS, END หรือ ENI อย่างไรก็ตาม การทำ SLNB ยังต้องใช้ความเชี่ยวชาญ เวลาและทรัพยากร ซึ่งทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลระดับสูง

Elective neck management แต่ละแนวทาง มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยด้วย เช่น OBS อาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดการกลับมาเป็นซ้ำของต่อมน้ำเหลืองที่คอได้มากขึ้น⁽⁹⁾ END อาจทำให้ผู้ป่วยใช้เวลาในการผ่าตัดนานขึ้นต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาตัวนานขึ้นสูญเสียหน้าที่ของระบบกล้ามเนื้อและระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง⁽¹⁰⁾ ENI อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากการฉายแสงมีการอักเสบของผิวหนังเยื่อปากหรืออวัยวะบริเวณใกล้เคียงมากขึ้นต้องเดินทางไปรับการฉายแสงในจังหวัดที่ห่างไกลมากขึ้น⁽¹¹⁾ จึงจำเป็นอย่างมากในการเลือกและตัดสินใจแต่ละวิธีโดยโดยขึ้นอยู่กับอาการโดยรวมของแพทย์และผู้ป่วย

โรงพยาบาลบุรีรัมย์มี elective neck management ในกลุ่มคนไข้ cN0-OSCC ด้วยการ OBS, END, ENI, หรือ END+RT ตามแนวทาง แต่เนื่องจากโรงพยาบาลระดับจังหวัดขนาดกลางซึ่งอาจมีบริบทต่างจากในโรงพยาบาลขนาดใหญ่เช่น แพทย์ผ่าตัดมะเร็งศีรษะลำคอไม่เพียงพอ การให้บริการรังสีรักษาต้องใช้การส่งตัวข้ามจังหวัด ความเชื่อของผู้ป่วยในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา ซึ่งตัวแปรเหล่านี้สะท้อนผลการรักษาเป็นโอกาสในการปลอดโรค (disease-free survival) และโอกาสรอดชีพ (overall survival) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ได้ทางผู้วิจัยจึงสนใจที่จะเก็บข้อมูลทางสถิติเพื่อประเมินประสิทธิภาพและสร้างแนวทางที่เหมาะสมกับบริบทของทางโรงพยาบาลจึงเป็นที่มาของงานวิจัยในครั้งนี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของ Disease-free survival ในแต่ละวิธี
2. เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของ Overall survival ในแต่ละวิธี

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการการศึกษาเชิงวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลย้อนหลัง ผู้วิจัยได้คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เหมาะสมโดยอ้างอิงจากงานวิจัยของ กิตติ จันทรพัฒนา และคณะ⁽⁷⁾ โดยใช้สูตรคำนวณ

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{pq(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

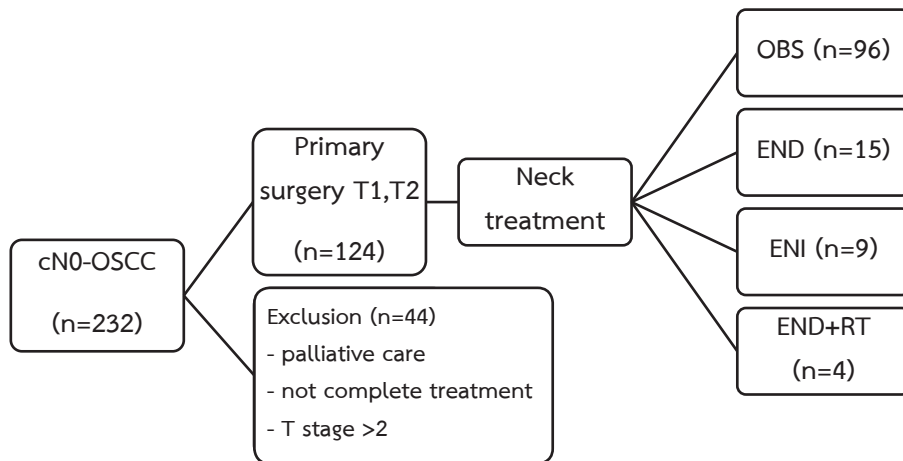
$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

โดยใช้ค่า $p_1 = 0.61$, $p_2 = 0.65$, ratio = 1.00, alpha = 0.05, beta = 0.20, power = 1 - beta = 0.8 ซึ่งคำนวณแล้วต้องใช้จำนวนประชากรอย่างน้อยกลุ่มละ 50 คน ขึ้นไปจึงจะมีค่า power เพียงพอ

การศึกษาใช้วิธีทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก จำนวน 232 คน ภายในช่วง 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 1 มกราคม พ.ศ.2563 และติดตามต่ออีก 1 ปี จนถึง 1 มกราคม พ.ศ.2564

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าคือ ผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก (ICD10 = C00-06) ระยะเริ่มต้น (T1,T2) ที่ยังไม่มีมีการแพร่กระจายมายังต่อมน้ำเหลืองที่คอ และได้รับการรักษาแบบผ่าตัดที่ตำแหน่งมะเร็งต้นกำเนิดเป็นจำนวนทั้งสิ้น 124 ราย

เกณฑ์การคัดออกจำแนกเป็น ผู้ป่วยที่มะเร็งช่องปากในระยะลุกลามจำนวน 33 คน ได้รับการรักษาแบบประคับประคองจำนวน 3 ราย หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ไม่ครบตามแนวทางที่กำหนด 8 ราย รวมทั้งสิ้น 44 ราย (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการทำวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัย จะการรักษามะเร็งต้นกำเนิดด้วยการผ่าตัด และสามารถมีแนวทาง elective neck management ได้ 4 วิธีคือ 1) OBS จะทำในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัดเพิ่มเติมหรือมีสภาพร่างกายไม่เหมาะสม โดยจะติดตามการรักษาทุกเดือน 3 ครั้ง จากนั้นจะนัดทุกสองเดือน 3 ครั้ง และนัดติดตามทุกสามเดือน 2) END จะทำร่วมกับการผ่าตัดมะเร็งช่องปากที่ตำแหน่งต้นกำเนิด โดยจะผ่าตัดไล่ต่อมน้ำเหลืองในระดับที่ 1-3 3) ENI จะทำหลังจากได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปากที่ตำแหน่งต้นกำเนิดแล้ว โดยจะใช้การฉายแสงแบบมาตรฐานตามปกติ ระดับการรับรังสีอยู่ที่ 60-70 cGy 4) END+RT เช่นในกลุ่มที่มีผลขึ้นเนื้อหลังการผ่าตัดพบมี aggressive feature จึงทำตามแนวทางเรื่องการฉายแสงที่ต่อเนื่อง ซึ่งแพทย์เจ้าของไข้เห็นควรที่จะรับการรักษาทั้งสองอย่างร่วมกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา

การวัดผลในการศึกษานี้ ใช้สถิติแบบพรรณนาในการอธิบายลักษณะประชากร นำเสนอเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานใช้สถิติเชิงอนุมานในการศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกโดยจะวัดผลลัพธ์จากการรักษาของแต่ละกลุ่มคือ 1) ระยะเวลาปลอดโรค (disease-free survival) คือวิเคราะห์ระยะเวลาหาโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำของตำแหน่งต้นกำเนิด หรือการโตขึ้นของต่อมน้ำเหลืองที่คอ

2) โอกาสรอดชีพ (overall survival) คือ วิเคราะห์ระยะเวลาหาโอกาสที่ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงเสียชีวิต

ข้อมูลจะถูกวิเคราะห์โดยการปรับจากข้อมูลพื้นฐาน (adjusted baseline characteristic) ในกรณีที่ลักษณะประชากรมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและใช้ Kaplan-Meier curve ในการอธิบาย probability ใน 3 และ 5 ปี และมีการคำนวณ 95% confidence interval. ใช้ Harrington and Fleming test ในการคำนวณความแตกต่างของ survival curve โดยมีเกณฑ์ p value <0.05 จึงจะถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ งานวิจัยนี้ได้รับการอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ที่ บร.0032102.1/30 โรงพยาบาลบุรีรัมย์ กระทรวงสาธารณสุข

ผลการศึกษา

มีผู้เข้าร่วมวิจัย cN0-OSCC เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 124 คน เป็นเพศชายร้อยละ 21 (27 คน) เพศหญิงร้อยละ 78 (98 คน) ค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 68.4 ปี โดยชนิดของมะเร็งมีจำนวนมากที่สุดคือริมฝีปากจำนวนร้อยละ 62.9 มี T-stage เป็น T1 และ T2 จำนวนร้อยละ 34.7 และ 65.3 ตามลำดับผู้ป่วยมีเวลาที่ใช้ในการรักษาแต่ละกลุ่มเฉลี่ย 37.7 วัน และได้รับการรักษา

มะเร็งที่ตำแหน่งต้นกำเนิดด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ทั้งหมดร้อยละ 89.5 และผ่าตัดร่วมกับการฉายแสงอยู่ที่ร้อยละ 10.5 และได้ติดตามผลการรักษาโดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยอยู่ที่ 64.8 เดือน

โดยการผ่าตัดที่ตำแหน่งต้นกำเนิดสามารถทำได้ free margin ร้อยละ 69.4 และ close margin ร้อยละ 28.2 ซึ่งมีกลุ่มที่พบเนื้อมะเร็งที่ขอบชิ้นเนื้อหรือ positive margin อยู่ที่ร้อยละ 2.4 ชนิดของชิ้นเนื้อส่วนมากเป็นแบบที่ไม่มีปัจจัยความรุนแรง (aggressive feature; positive neck node, positive margin, lymphovascular invasion, perineural invasion)⁽⁹⁾ ร้อยละ 92.7 ซึ่งส่วนมากอยู่ในกลุ่ม OBS

คนไข้ทั้งหมดที่เข้าร่วมโครงการได้แบ่งออกมาเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่ม OBS จำนวน 96 คน, END จำนวน

15 คน กลุ่ม ENI จำนวน 9 คน และกลุ่ม END+RT จำนวน 4 คน

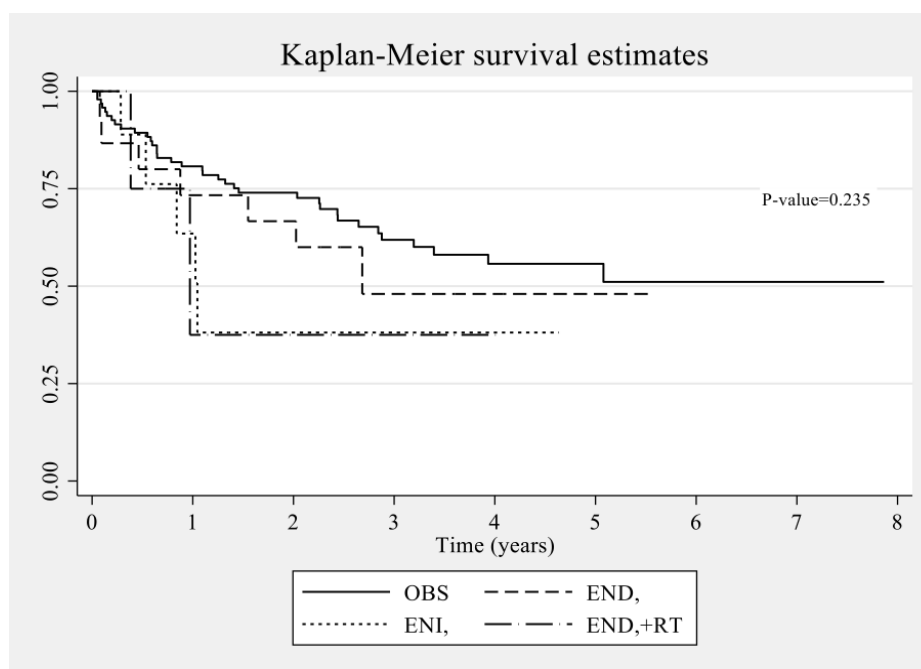
ปัจจัยที่แต่ละกลุ่มที่มีความแตกต่างกันในการกระจายตัวอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) คือ 1) จำนวนประชากรของกลุ่ม OBS มีปริมาณมากที่สุดคือร้อยละ 77.4 (96 คน) 2) อายุเฉลี่ยของกลุ่ม OBS, END, ENI และ END+RT คือ 70.6, 64.4, 56.7 และ 57.3 ปี ตามลำดับ 3) ตำแหน่งของเนื้องอกในกลุ่ม OBS, END ส่วนมากจะเป็นมะเร็งริมฝีปาก แต่กลุ่ม ENI, END+RT ส่วนมากจะเป็นมะเร็งที่ลิ้น และ 4) ปัจจัยเรื่องการไม่พบ aggressive factor ส่วนมากอยู่ในกลุ่ม OBS ส่วนใหญ่ส่วนปัจจัยอื่นๆเช่นเพศ, T stage, ระยะเวลาในการเริ่มการรักษา, margin ถือว่ามีการกระจายตัวในแต่ละกลุ่มได้ใกล้เคียงกันโดยไม่แตกต่างกันทางสถิติแต่อย่างใด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลปัจจัยพื้นฐานทั่วไปแยกรายกลุ่มการรักษาผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มการรักษา				รวม	p-value
	OBS N=96	END N=15	ENI N=9	END+RT N=4		
เพศ, n (%)						
ชาย	15 (15.6%)	4 (26.7%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)	27 (21.8%)	0.002
หญิง	81 (84.4%)	11 (73.3%)	4 (44.4%)	1 (25.0%)	97 (78.2%)	
อายุ, ปี, mean (SD)	70.6 (11.1%)	64.4 (10.6%)	56.7 (8.5%)	57.3 (9.8%)		<0.001
ตำแหน่งมะเร็ง, n (%)						
Floor of mouth	1 (1.0%)	1 (6.7%)	2 (22.2%)	3 (75.0%)	7 (5.6%)	<0.001
Gum	2 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)	
Lip	68 (70.8%)	9 (60.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	78 (62.9%)	
Other	9 (9.4%)	4 (26.7%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	14 (11.3%)	
Tongue	16 (16.7%)	1 (6.7%)	4 (44.4%)	1 (25.0%)	22 (17.7%)	
Stage, n (%)						
1	39 (40.6%)	2 (13.3%)	1 (11.1%)	1 (25.0%)	43 (34.7%)	0.074
2	57 (59.4%)	13 (86.7%)	8 (88.9%)	3 (75.0%)	81 (65.3%)	
Primary treatment, n (%)						
Surgery	96 (100.0%)	15 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	111 (89.5%)	<0.001
Surgery and radiation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (100.0%)	4 (100.0%)	13 (10.5%)	
Margin, n (%)						
Free margin >1 cm.	68 (70.8%)	10 (66.7%)	5 (55.6%)	3 (75.0%)	86 (69.4%)	0.14
Close margin <1 cm.	27 (28.1%)	5 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)	35 (28.2%)	
Not free margin	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)	
Aggressive factor, n (%)						
Yes	3 (3.1%)	3 (20.0%)	2 (22.2%)	1 (25.0%)	9 (7.2%)	0.007
No	93 (96.9%)	12 (80.0%)	7 (77.8%)	3 (75.0%)	115 (92.7%)	

จากการวิเคราะห์โอกาสรอดชีพด้วยข้อมูลปรับฐานเพื่อเปรียบเทียบ (adjusted baseline characteristic) โดยวิธี Kaplan-mayer พบว่า ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของเวลากลับมาเป็นซ้ำคือ 5.1 ปี โดยเมื่อติดตาม disease-free survival ในกลุ่ม OBS, END, ENI และ

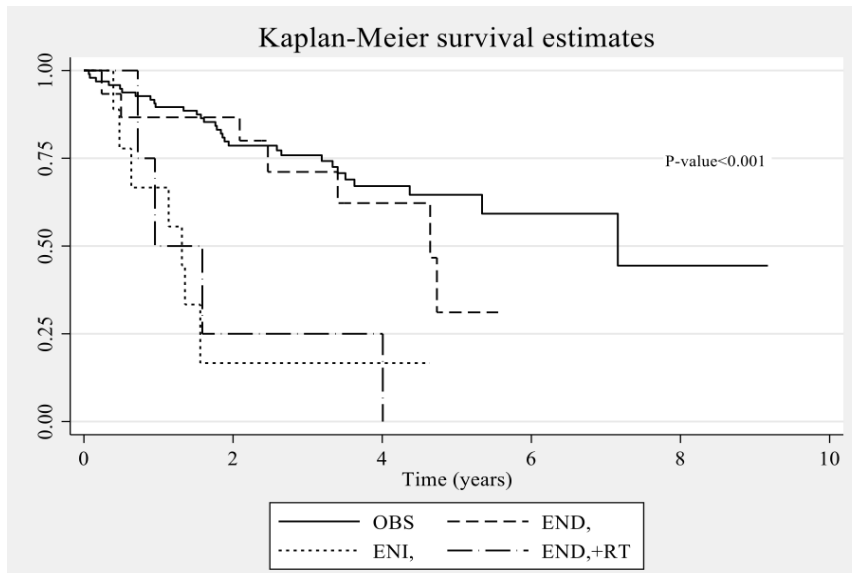
END+RT ที่ 3 ปี อยู่ที่ร้อยละ 61.9, 48.0, 38.1 และ 37.5 ตามลำดับและที่ 5 ปี อยู่ที่ 55.7, 48.0, 0 และ 0 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.235$) (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 Kaplan-Meier แสดงdisease-free survivalของมะเร็งช่องปากในแต่ละวิธีการรักษา

ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของเวลาที่คนไข้เสียชีวิตคือ 5.3 ปี โดยเมื่อติดตาม overall survival ในกลุ่ม OBS, END, ENI และ END+RT ที่ 3 ปีอยู่ที่ร้อยละ 75.9, 71.1, 16.7 และ 25.0 ตามลำดับและที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 64.6,

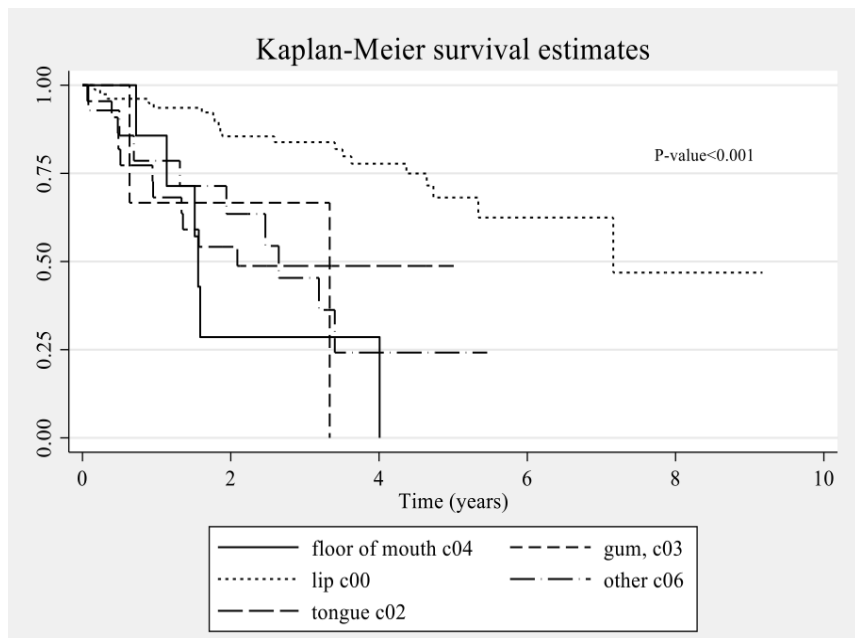
31.1, 0 และ 0 ตามลำดับซึ่งกลุ่ม OBS และ END มี overall survival ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม ENI และ END+RT ($p< 0.001$) (แผนภูมิที่ 2)



แผนภูมิที่ 2 Kaplan-Meier แสดง Overall survival ของมะเร็งช่องปากในแต่ละวิธีการรักษา

เนื่องจากการมะเร็งช่องปากแต่ละชนิด อาจส่งผลที่แตกต่างกันในด้านความรุนแรงและผลการรักษาทางผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์โอกาสรอดชีพโดยแยกตำแหน่งของมะเร็งพบว่า มะเร็งที่ floor of mouth, lip, tongue, gum และชนิดอื่นๆ มีโอกาสรอดชีวิตแบบเจาะจง (disease-specific survival) 3 ปี ของแต่ละชนิดอยู่ที่

ร้อยละ 28.6, 83.8, 48.8, 66.7 และ 45.4 ตามลำดับ และที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 0, 0, 68.2, 24.2 และ 48.8 ตามลำดับซึ่ง CA lower lip มี disease-specific survival ที่นานกว่ามะเร็งที่ตำแหน่งอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) (แผนภูมิที่ 3)



แผนภูมิที่ 3 Kaplan-Meier แสดงโอกาสรอดชีวิตแบบเจาะจง (disease-specific survival) ของมะเร็งช่องปากแต่ละตำแหน่ง

วิจารณ์

จากผลการศึกษา disease-free survival ของทั้ง 4 วิธีมีความใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 61.9, 48.0, 38.1 และ 37.5 ตามลำดับ) โดยกลุ่ม OBS มี disease-free survival สูงที่สุด แต่ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญได้ ($p=0.235$) สรุปได้ว่า elective management ทุกวิธียังไม่สามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคได้อย่างชัดเจน สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา^(5,6) เมื่อพิจารณาเรื่อง overall survival หลังจากได้รับ elective management แต่ละแบบ ผลคือกลุ่ม OBS และ END มี overall survival ที่ 3 ปี และ 5 ปี สูงกว่ากลุ่ม ENI และ END+RT ซึ่งมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ดังนั้นแนวทางในการรักษาควรเลือกวิธี OBS หรือ END ก่อนเป็นอันดับแรก สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา^(3,4)

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ มีการวิเคราะห์เกี่ยวกับมะเร็งช่องปากของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ในช่วงเวลา 5 ปี โดยคัดเลือกเฉพาะระยะที่ยังไม่มีการแพร่กระจายและเป็นแค่ระยะเริ่มต้น ทำให้ชนิดของมะเร็งมีจำนวนมากที่สุดคือริมฝีปาก (ร้อยละ 62.9) ซึ่งส่วนมากผู้ป่วยมะเร็งตำแหน่งอื่นอาจมารับการวินิจฉัยและรักษาในระยะลุกลามไปแล้ว⁽¹²⁾ จึงต้องตัดออกจากการศึกษา นอกจากนั้นมะเร็งที่ริมฝีปากจะได้รับการรักษาที่คือแบบ OBS เป็นส่วนมากแตกต่างจากงานวิจัยที่ผ่านมาซึ่งเป็นมะเร็งที่ลิ้นมากกว่า⁽⁵⁾ ซึ่งได้แนะนำให้ทำ END แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ disease-specific survival แยกแต่ละตำแหน่งของมะเร็งจะพบว่า มะเร็งริมฝีปากจะมี disease-specific survival มากกว่าตำแหน่งอื่นๆ (5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 68.2) ใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นๆ ซึ่งได้แนะนำให้ใช้การ OBS ต่อมาน้ำเหลืองที่คอหลังการผ่าตัดมะเร็งต้นกำเนิดที่ริมฝีปาก⁽¹³⁾

ข้อได้เปรียบของกลุ่ม OBS และ END เมื่อกลับเป็นซ้ำ จะยังสามารถใช้การผ่าตัด หรือ RT เสริมอีกครั้งเพื่อเพิ่ม overall survival ได้แต่ถ้าเป็นกลุ่มคนไข้จะอาจได้รับผลข้างเคียงจากการฉายแสงและเมื่อมีการกลับมาเป็นซ้ำของต่อมน้ำเหลืองที่คอจะกลับมาทำผ่าตัด

ซ้ำเพื่อเก็บกวาดต่อมน้ำเหลืองที่คออีกครั้ง (salvage neck dissection) ได้ยากขึ้น หรือปฏิเสธการรักษาเพิ่มเติมจากเหตุผลอื่นๆ เลยทำให้มี overall survival ที่สั้นกว่า

สรุป

ข้อมูลจากการวิจัยสรุปได้ว่าประชากรของ cN0-OSCC ที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ซึ่งส่วนใหญ่เป็นมะเร็งบริเวณริมฝีปาก elective neck management แบบใดแบบหนึ่งอาจไม่ได้ส่งผลให้สามารถเพิ่ม disease-free survival ได้ แต่วิธี OBS และ END จะมี overall survival ที่มากกว่า

ข้อเสนอแนะ

สำหรับงานวิจัยที่น่าจะมีโอกาสพัฒนาต่อคือ มะเร็งช่องปากมีหลายตำแหน่งโดยแต่ละที่อาจมีความสามารถในการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้มากน้อยต่างกัน การวิเคราะห์เจาะจงผลการรักษาแต่ละแบบไปที่ตำแหน่งของมะเร็งช่องปากจะสามารถบอกได้ถึงวิธีการที่เหมาะสมต่อแต่ละตำแหน่งของมะเร็งต้นกำเนิดได้

มีการศึกษาเกี่ยวกับวิธีกำลังเป็นที่พูดถึงคือ SLNB⁽¹⁴⁾ เพื่อเป็นตัวช่วยของกลุ่ม OBS ในการตัดสินใจทำ END โดยไม่ต้องรอให้เกิดการกระจายไปยังลำคอก่อน และผลข้างเคียงน้อยกว่า END, ENI ซึ่งต้องการใช้ทรัพยากรเยอะทั้งทางด้านการลงทุนความเชี่ยวชาญและเวลา แต่อาจเป็นโอกาสพัฒนาในการช่วยเพิ่ม disease-free survival ของโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrairang S, Buasom R. et al. Cancer in Thailand Vol VIII., 2010-2012. Bangkok: New Thammada Press (Thailand); 2015.
2. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. N Engl J Med 2015;373(6):521-9.

3. August M, Gianetti K. Elective neck irradiation versus observation of the clinically negative neck of patients with oral cancer. *J Oral Maxillo fac Surg* 1996;54(9):1050-5.
4. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Leshno M, Abergel A, Gutfeld O, et al. Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue with no Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(9):857-65.
5. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, Repanos C, Lancaster J, Roques T, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2): S161-69.
6. Chitapanarux I, Traisathit P, Komolmalai N, Chuachamsai S, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, et al. Ten-Year Outcome of Different Treatment Modalities for Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(7):1919-24.
7. กิตติ จันทรพัฒนา, มนุพล ตั้งทองคำ, หัซซา ศรีปลั่ง, วิฑูร ลีลามานิตย์. ผลการรักษาต่อมน้ำเหลืองระยะก่อนตรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากระยะก่อนลุกลามที่ได้รับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอรังสีรักษา หรือการผ่าตัด. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2556;31(4):167-77.
8. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(5): 479-90.
9. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, Rebeiz E. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019;129(8):E284-98.
10. Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, Kawabata K, Onitsuka T, Fujii T, et al. Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol* 2010;15(1):33-8.
11. Rose-PedAM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002; 25(6):461-7.
12. ศราวุธนนทะศิลา, สุพจน์ คำสะอาด, รักศักดิ์ อำไพพันธ์, ณฐลี โรสน้อยสุวรรณ, จิตา รัตนวิไลศักดิ์. อัตรารอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากหลังการวินิจฉัย ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2563;35(6): 753-9.
13. Agostini T, Spinelli G, Arcuri F, Perello R. Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip : Analysis of the 5-Year Survival Rate. *Arch Craniofac Surg* 2017;18(2):105-11.
14. Den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B et al. Elective Neck Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancer Patients: The Dutch Experience. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1783.