

บทความวิจัย

ผลการรักษาโรคระยะเริ่มเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ Treatment outcomes in patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia at Sanpasitthiprasong hospital.

เมธาสินี โพธิ์สุวรรณ*

Methasinee Pothisuwan. M.D.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์งานวิจัย เพื่อศึกษาผลการรักษาโรคระยะเริ่มเนื้องอกของผู้ป่วยมะเร็งเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

วิธีการศึกษา Retrospective cohort study กลุ่มตัวอย่างคือสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคระยะเริ่มเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 และเป็นผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็น hydatidiform mole, invasive mole หรือ choriocarcinoma จำนวน 30 ราย สถิติวิเคราะห์ใช้ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน Odds ratio และ survival curve

ผลการศึกษา ผู้ป่วยมะเร็งเนื้องอกมีอายุเฉลี่ยที่ 32.36 ปี ส่วนใหญ่เป็นครรภ์แรกร้อยละ 33.33 การตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้จะเป็นมะเร็งเนื้องอกพบว่าเป็น complete hydatidiform mole (CHM) สูงร้อยละ 76.67 ค่าฮอร์โมน B-hCG เมื่อวินิจฉัยมะเร็งเนื้องอกมีค่าไม่เกิน 1,000 mIU/ml ร้อยละ 46.67 (mean 29,910.92) กลุ่มตัวอย่างเป็น stage 1 ทั้งหมด WHO prognostic score ส่วนใหญ่คือคะแนนที่ 2 เป็นร้อยละ 33.33 ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกได้ยา methotrexate และ actinomycin-D ในจำนวนเท่าๆกัน คือ ร้อยละ 50 ส่วนใหญ่ร้อยละ 26.7 ได้ยาเคมีบำบัดชนิดแรกจำนวน 5 cycles การวินิจฉัยว่าหายจากโรคส่วนใหญ่อยู่ที่สัปดาห์ที่ 6, 7 และ 8 เท่ากันคือร้อยละ 13.3 มีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 16.67) ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดตัวแรก แต่เมื่อเปลี่ยนมาให้ยาเคมีบำบัดตัวที่สอง ผู้ป่วยทั้งหมดตอบสนองต่อการรักษา

กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกจำนวนไม่เกิน 5 รอบ จะมีอัตราการหายจากโรคระยะเริ่มเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ในช่วงเวลาต่อไปเท่ากับ 989.76 เท่าของกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกมากกว่า 5 รอบ ($p < 0.01$) กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกตัวเดียว จะมีโอกาสหายจากโรคระยะเริ่มเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ในช่วงเวลาต่อไปเท่ากับ 4.78 เท่าของกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดสองตัวขึ้นไป ($p < 0.01$) และกลุ่มที่มีค่า B-hCG น้อยกว่า 1,000 mIU/ml จะมีโอกาสหายจากโรคระยะเริ่มเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ในช่วงเวลาต่อไปเท่ากับ 3.04 เท่าของกลุ่มที่มีค่า B-hCG ตั้งแต่ 1,000 mIU/ml ขึ้นไปเสมอ ($p=0.03$) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีมีโอกาสได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้องอกด้วยผลทางพยาธิวิทยาเป็น 16 เท่าของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ($p=0.01$)

สรุป ผลการรักษาโรคระยะเริ่มเนื้องอกของผู้ป่วยมะเร็งเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ผู้ป่วยทั้งหมดมีอัตราการหายทุกราย (ร้อยละ 100) โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการหายจากโรค คือ กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกจำนวนไม่เกิน 5 รอบ กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกตัวเดียว และกลุ่มที่มีค่า B-hCG น้อยกว่า 1,000 mIU/ml

คำสำคัญ : ผลการรักษา, โรคระยะเริ่มเนื้องอกของผู้ป่วยมะเร็งเนื้องอกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ, โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

*แพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานสูติเวชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี
Obstetrics and Gynecology department, Sanpasitthiprasong hospital, Ubon Ratcthani



ABSTRACT

Objective : To evaluate the treatment outcomes in patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia (LR-GTN) at Sanpasitthiprasong hospital, Thailand.

Methods : Medical records of women diagnosed with LR-GTN at Sanpasitthiprasong hospital from October 1, 2011 - July 1, 2018 until complete sample sizes were retrospectively reviewed. Demographic data, disease diagnosis with the pathological findings confirm that a hydatidiform mole, invasive mole, or choriocarcinoma, treatment and follow up data were analyzed. 30 samples were analyzed in percentage, mean, standard deviation, Odds ratio and survival curve.

Results : A total of 30 cases of LR-GTN were reviewed. The mean age of patients was 32.36 years, mostly in the first gravid (33.33%). The previous pregnancy was complete hydatidiform mole (CHM) 76.67%. B-hCG hormone at diagnosed of GTN less than 1,000 mIU/ml 46.67% (mean 29,910.92). Most patients were stage 1. The WHO prognostic score was two, 33.33%. The first line chemotherapy were methotrexate and actinomycin-D 50% each. Most of the patients were remission at the 6th, 7th, and 8th week, 13.3% each. Five patients (16.67%) did not respond to first line chemotherapy. But when switching to second line chemotherapy all patients were complete remission.

Patients receiving chemotherapy less than or equal to 5 cycles had a greater remission rate than those who received chemotherapy more than 5 cycles ($p < 0.01$). The single chemotherapy groups, the remission rates were 4.78 times more than the two chemotherapy groups ($p < 0.01$). Groups with B-hCG values less than 1,000 mIU/ml will have a chance remission 3.04 times than the B-hCG groups of 1,000 mIU/ml and above ($p = 0.03$). Patients aged 50 years and older were more likely to be diagnosed GTN from the pathological results of 16 times ($p = 0.01$) than those younger than 50 years.

Conclusion : LR-GTN treatment at Sanpasitthiprasong hospital showed excellent clinical outcomes (100% remission). Single agent chemotherapy, chemotherapy cycles less than or equal to 5 cycles and pre-treatment B-hCG less than 1,000 mIU/ml were the significant factors for the good outcomes.

Keywords : low-risk gestational trophoblastic neoplasia, treatment

ความสำคัญของปัญหา

มะเร็งของเนื้องอกพบได้ประมาณร้อยละ 9.9 -34.8^{1,2} จากผู้ป่วยที่เป็นโรคครรภ์ไขปลาคู (post molar gestational trophoblastic neoplasia, post molar GTN) ทั้งยังเกิดตามหลังการตั้งครรภ์ปกติ การแท้ง หรือตั้งครรภ์นอกมดลูกได้ อย่างไรก็ตาม มะเร็งของเนื้องอกเป็นโรคที่มีการวินิจฉัยได้แม่นยำ มีการพยากรณ์โรคดี มีโอกาสหายได้สูง เนื่องจากกลุ่มเซลล์ของโรค (trophoblasts) สามารถหลั่งฮอร์โมน human gonadotropin (hCG) ซึ่งใช้เป็น

tumor marker ในการวินิจฉัย และติดตามการรักษา รวมทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ผลดี โดยเมื่อแบ่งกลุ่มตาม WHO (World Health Organization) prognostic scoring system ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk GTN) ซึ่งพบได้บ่อย มักจะได้รับยาเคมีบำบัดเป็น single agent chemotherapy และได้ผลตอบสนองประมาณร้อยละ 74.3- 97.8^{3,4}

จากการศึกษาพบว่า การมี WHO prognostic scoring system มากกว่า 5⁵, การมี B-hCG มากกว่าหรือเท่ากับ

5,000 IU/L³, การล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดตัวแรก, ระยะเวลาการดำเนินโรคที่มากกว่า 4 เดือน, การมีมะเร็งแพร่กระจายรวมถึงการแพร่กระจายที่ตำแหน่งนอกเหนือจากที่ปอดหรือช่องคลอด⁴ และผลทางพยาธิวิทยาเป็น choriocarcinoma⁶ เป็นปัจจัยที่ทำให้การรักษามะเร็งเนื้อรกล้มเหลว ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในต่างประเทศ บางส่วนมาจากกลุ่มประเทศรายได้ต่ำการศึกษาในประเทศไทยมีน้อยมาก และพบว่าการตอบสนองต่อการรักษาก็ค่อนข้างต่ำมาก อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาในโรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่² ดังนั้นผู้ทำวิจัยจึงเห็นความสำคัญที่จะศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำด้วยยาเคมีบำบัด รวมถึงผลการรักษาโรคมะเร็งเนื้อรกที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิของภาคตะวันออกเฉียงเหนือและมีผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาเป็นจำนวนมาก เพื่อนำไปใช้ทางคลินิกต่อไป

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการรักษาโรคมะเร็งเนื้อรกของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ และศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

รูปแบบการทำวิจัย Retrospective cohort study โดยประชากรและกลุ่มตัวอย่าง เป็นสตรีที่เป็นโรคมะเร็งเนื้อรกที่กลุ่มความเสี่ยงต่ำโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จำนวน 30 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดระหว่างวันที่ 1 พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 และมีผลทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็น hydatidiform mole, invasive mole หรือ choriocarcinoma หากเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาจากสถานพยาบาลอื่นมาก่อนและมาให้การรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ หรือเวชระเบียนที่ไม่มีคุณภาพเพียงพอ รวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการตรวจรักษา ไม่นำเข้ามาในการศึกษาครั้งนี้ ขนาดตัวอย่าง (Sample size) ของการศึกษานี้ จากคำถามวิจัยว่า “ร้อยละการรักษายาขาดของผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อรกความเสี่ยงต่ำที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นเท่าไร” จากการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Gueye M, et al.¹

พบว่าอัตราการรักษาสำเร็จในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวในประเทศกลุ่มรายได้ต่ำมีค่าเท่ากับร้อยละ 94.3 ($p = 0.943$) หากยอมให้มีความคลาดเคลื่อน 10 % ของค่าดังกล่าว คือ 0.094 ต้องการขนาดตัวอย่างเท่ากับ 24 คนที่ความเชื่อมั่น 95% และ power 80% เมื่อพิจารณาโอกาสที่ข้อมูลเวชระเบียนอาจไม่สมบูรณ์ 20 %

นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรดังนี้

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P(1 - P)}{d^2}$$

$$n = 24$$

ดังนั้นจำนวน-ขนาดของประชากรกลุ่มตัวอย่าง คือ 24 ราย

ผู้วิจัยเพิ่มขนาดตัวอย่างอีกร้อยละ 20 ในกรณีที่เกิดการสูญหายหรือไม่สมบูรณ์ของข้อมูล ดังนั้นขนาดตัวอย่างของประชากรคือ 30 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนทะเบียนการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เข้าคลอดและมะเร็งเนื้อรก ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 จำนวน 30 ราย เก็บข้อมูลทั่วไปและการคลอดบุตร การตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้ ระยะเวลาจากการตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้ เกณฑ์ในการวินิจฉัยมะเร็งเนื้อรก อาการ อาการแสดงที่ตรวจพบ ระดับของฮอร์โมน B-hCG ผลทางพยาธิวิทยา stage WHO prognostic score การตรวจติดตาม และผลการรักษา มะเร็งเนื้อรกด้วยยาเคมีบำบัด อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยในผู้ป่วย และปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาด้วยค่าเฉลี่ย ร้อยละ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับผลลัพธ์ความสำเร็จในการรักษาโดยใช้ สถิติ Kaplan-Meier Cox regression และรายงานผลเป็น Odds ratio, 95% confidence interval และ survival curve



ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี เลขที่ 032/2561

ผลการวิจัยโดยสรุปจากการศึกษาพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกคือ 32.6 ปี (32.36 ± 12.03 ปี) ส่วนใหญ่เป็นครรภ์แรกร้อยละ 33.33 การตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้จะเป็นมะเร็งเนื้อรกพบว่าเป็น complete hydatidiform mole (CHM) สูงร้อยละ 76.67 ระยะเวลาดำเนินการตั้งครรรภ์ก่อนหน้านี้ เฉลี่ย 24.03 เดือน (24.03 ± 54.48 เดือน) ระยะ

เวลาในการวินิจฉัยมะเร็งเนื้อรก เฉลี่ย 10.30 สัปดาห์ (10.30 ± 6.98 สัปดาห์) เกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งเนื้อรกส่วนใหญ่ ร้อยละ 53.33 พบว่าใช้ค่าฮอร์โมน B-hCG ที่สูงขึ้น ผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกส่วนใหญ่ ร้อยละ 80 ไม่มีอาการ กลุ่มที่มีอาการร้อยละ 20 คือเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด ผลทางพยาธิวิทยาเป็น CHM ร้อยละ 76.67 ค่าฮอร์โมน B-hCG เมื่อวินิจฉัยมะเร็งเนื้อรกมีค่าไม่เกิน 1,000 mIU/ml ร้อยละ 46.67 กลุ่มตัวอย่างเป็น stage 1 ทั้งหมด WHO prognostic score ส่วนใหญ่คือคะแนน 2 ร้อยละ 33.33 รองลงมาคือ 1 ร้อยละ 30 แสดงในตาราง 1

ตาราง 1 Clinical characteristics of gestational trophoblastic neoplasia

Characteristics	Total (N=30)
Age (years), mean (SD)	32.36 $\pm$ 12.03
Parity, median (range)	1 (0-4)
Antecedent pregnancy (%)	
Complete hydatidiform mole	76.67
Partial hydatidiform mole	6.67
Term pregnancy	13.33
Abortion	3.33
Pregnancy event to treatment interval (months), mean (range)	24.03 $\pm$ 1-216
Duration to diagnosis GTN (months), mean (range)	
Presenting signs and symptom (%)	10.30 $\pm$ 2-28
Asymptomatic	80
Abnormal vaginal bleeding	20
Histologic diagnosis (%)	
Complete hydatidiform mole	76.67
Partial hydatidiform mole	6.67
Invasive mole	6.67
choriocarcinoma	10.00
Pre-treatment serum B-hCG (mIU/mL) median (range)	29,910.92 $\pm$ 15-496,844
Criteria for diagnosis GTN (%)	
serum B-hCG plateau	30.00
serum B-hCG rising	53.33
serum B-hCG persist	0.00

ตารางต่อ ตาราง 1 Clinical characteristics of gestational trophoblastic neoplasia

Characteristics	Total (N=30)
Histology invasive mole	6.67
Histology choriocarcinoma	10.00
Evidence of metastasis	0.00
Stage I (%)	100.00
WHO prognostic score N (%)	
0	5 (16.67)
1	9 (30.00)
2	10 (33.33)
3	0 (0.00)
4	3 (10.00)
5	1 (3.33)
6	2 (6.67)
Pre-treatment B-hCG (mIU/mL)	
1-1,000	14 (46.67)
1,001-2,000	1 (3.33)
2,001-3,000	5 (16.67)
3,001-4,000	2 (6.67)
4,001-5,000	0 (0.00)
5,001-6,000	1 (3.33)
6,001-7,000	1 (3.33)
7,001-8,000	1 (3.33)
8,001-9,000	1 (3.33)
> 10,000	5 (16.67)

ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกได้ยา methotrexate และ actinomycin-D ในจำนวนเท่าๆ กัน คือ ร้อยละ 50 ส่วนใหญ่ร้อยละ 26.7 ได้ยาเคมีบำบัดชนิดแรกจำนวน 5 cycles การวินิจฉัยว่าหายจากโรคส่วนใหญ่อยู่ที่สัปดาห์ที่ 6, 7 และ 8 เท่ากันคือร้อยละ 13.3 มีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 16.67) ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดตัวแรกในจำนวนนี้ได้ยาตัวที่สองเป็น actinomycin-D 4 ราย และ EMA-CO 1 ราย แม้ว่าการให้ยาเคมีบำบัดตัว

แรกจะมีภาวะไม่ตอบสนอง แต่เมื่อเปลี่ยนมาให้ยาเคมีบำบัดตัวที่สอง ผู้ป่วยทั้งหมด 5 ราย ตอบสนองต่อการรักษา ส่วนใหญ่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างให้ยาเคมีบำบัดร้อยละ 80 ช่วงเวลาในการติดตามอาการเฉลี่ยคือ 49.80 ±24.51 สัปดาห์ในกลุ่มที่ให้ยาสูตรแรกคือ actinomycin D มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 46.67 ในขณะที่เมื่อให้ยาสูตรแรกคือ methotrexate มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 36.66 ดังในตาราง 2


ตาราง 2 Treatment and clinical outcomes of gestational trophoblastic neoplasia patients

treatments and clinical outcomes	N 30 (%)
primary treatment Chemotherapy (%)	
actinomycin-D	15 (50)
methotrexate	15 (50)
Surgery followed by adjuvant chemotherapy	
TAH	2 (6.67)
TAH with BSO	2 (6.67)
Response to primary treatment (%)	
Remission	25 (83.33)
actinomycin-D	14 (46.67)
methotrexate	11 (36.66)
Resistant	5 (16.67)
actinomycin-D	1 (3.33)
methotrexate	4 (13.4)
treatment of resistant GTN Second-line chemotherapy (%)	
Actinomycin-D	4 (13.33)
EMA-CO	1 (3.33)
Response to Second-line chemotherapy (%)	5 (16.67)
Total number of chemotherapies	
5	8 (26.7)
6	6 (20)
7	3 (10)
8	1 (3.3)
9	4 (13.4)
10	2 (6.7)
11	1 (3.3)
12	2 (6.7)
13	1 (3.3)
14	1 (3.3)
15	1 (3.3)

การหาความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีกับผลทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งเนื้อรก (choriocarcinoma, invasive mole) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุดังกล่าวมีโอกาสได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อรกด้วย

ผลทางพยาธิวิทยาเป็น 16 เท่าของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี (Odds ratio 16, 95% CI 1.09-234.25, p=0.01) ดังในตาราง 3

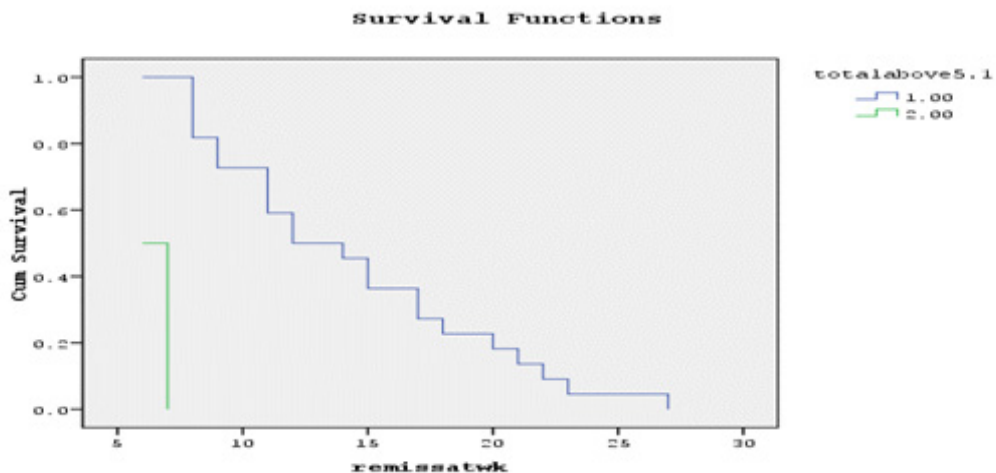
ตาราง 3 ความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีกับผลทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งเนื้อรก (choriocarcinoma, invasive mole)

	ตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป	น้อยกว่า 50 ปี	Odd ratio	95%CI	p
ผลทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งเนื้อรก	2	3	16	1.09-234.25	0.01
ผลทางพยาธิวิทยาไม่เป็นมะเร็งเนื้อรก	1	24			

ไม่ว่าในช่วงเวลาใด กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกจำนวนไม่เกิน 5 รอบ จะมีอัตราการหายจากโรคมะเร็งเนื้อรกรกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ในช่วงเวลาต่อไปเท่ากับ 989.76 เท่า

ของกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกมากกว่า 5 รอบเสมอ [Hazard ratio 989.76 (95% CI, 0.021-47,726,095.55) $p < 0.01$] แสดงในกราฟที่ 1

กราฟที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกจำนวนไม่เกิน 5 รอบกับอัตราการหายจากโรคมะเร็งเนื้อรกรกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

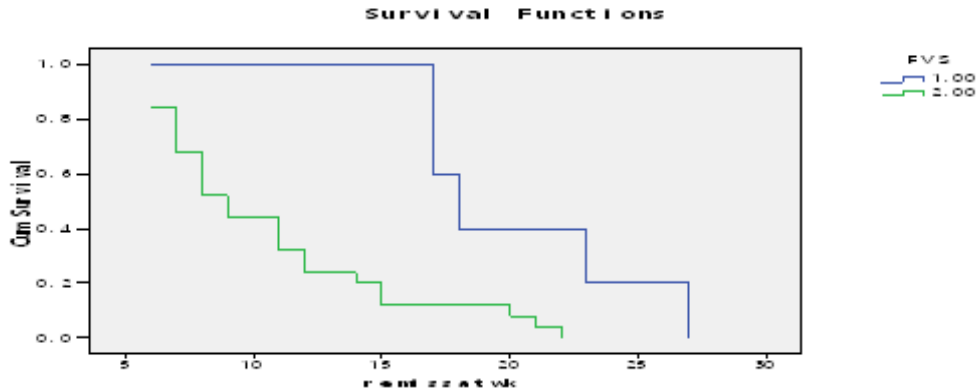


ไม่ว่าในช่วงเวลาใด กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกตัวเดียว จะมีโอกาสหายจากโรคมะเร็งเนื้อรกรกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ในช่วงเวลาต่อไปเท่ากับ 4.78 เท่าของกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด

สองตัวขึ้นไปเสมอ [Hazard ratio 4.78 (95% CI, 1.39-16.37) $p < 0.01$] แสดงในกราฟที่ 2



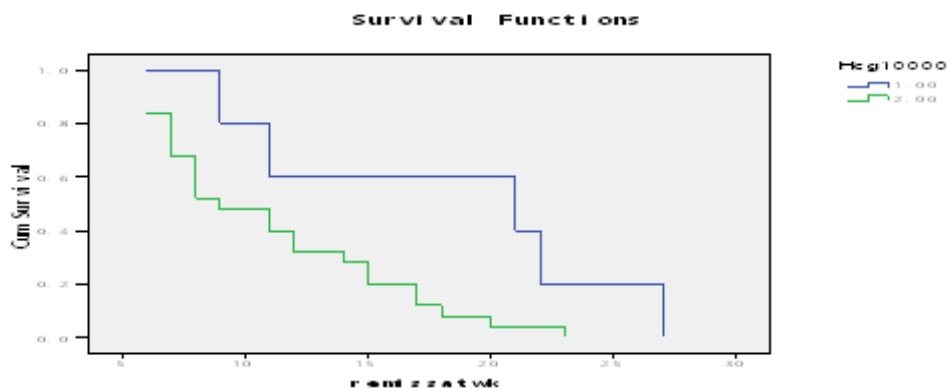
กราฟที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกตัวเดียว กับอัตราการ
หายจากโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ



ไม่ว่าในช่วงเวลาใด กลุ่มที่มีค่า HCG น้อยกว่า 1,000 mIU/ml จะมีโอกาสหายจากโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ในช่วงเวลาต่อไปเท่ากับ 3.04 เท่าของกลุ่มที่มีค่า

HCG ตั้งแต่ 1,000 mIU/ml ขึ้นไปเสมอ [Hazard ratio 3.04 (95% CI, 1.003-9.198) $p=0.03$] แสดงในกราฟที่ 3

กราฟที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่า HCG น้อยกว่า 1,000 mIU/ml กับอัตราการ
หายจากโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำ



สรุป ผลการรักษาโรคมะเร็งเนื้อรกของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ผู้ป่วยทั้งหมดมีอัตราการหายทุกราย (ร้อยละ 100) โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการหายจากโรค คือ กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกจำนวนไม่เกิน 5 รอบ ($p < 0.01$) กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวแรกตัวเดียว ($p < 0.01$) และกลุ่มที่มีค่า HCG น้อยกว่า 1,000 mIU/ml ($p=0.03$)

นอกจากนี้ยังพบว่า การหาความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีกับผลทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งเนื้อรก (choriocarcinoma, invasive mole) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุดังกล่าวมีโอกาสได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเนื้อรกจากผลทางพยาธิวิทยาเป็น 16 เท่าของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ($p=0.01$)

อภิปรายผล

จากผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์พบว่า ได้ผลการรักษาที่ดีมาก ถึงแม้ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดแรกจะมีผู้ป่วยจำนวน 5 รายจาก 30 ราย (ร้อยละ 16.67) ที่ไม่ตอบสนอง แต่เมื่อเปลี่ยนมาให้ยาเคมีบำบัดตัวที่สอง ผู้ป่วยทั้งหมดตอบสนองต่อการรักษา พบอัตราการหายจากโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำคือร้อยละ 100 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Mamour และคณะ¹ เรื่องผลการรักษาของโรคมะเร็งเนื้อรกในประเทศรายได้น้อย ในช่วงปี ค.ศ. 2006-2015 พบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม low risk ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็น single agent chemotherapy อัตราการหายจากโรคมะเร็งเนื้อรกเป็นร้อยละ 94.3 มีการศึกษาของ Marut และคณะ² ถึงโรคของเนื้อรกที่โรงพยาบาลราชวิถีในช่วงเวลา 10 ปี (ค.ศ. 2001-2010) พบว่า ในกลุ่ม low risk ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรแรกซึ่งมีความหลากหลายของสูตรยาเคมีบำบัด มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 84.5 การตอบสนองต่อยาสูตรที่สองเป็นอัตราร้อยละ 100 คล้ายคลึงกับการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สองมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 100 และพบว่าการมี WHO prognostic scoring system มากกว่า 5 เป็นปัจจัยที่ทำให้การรักษามะเร็งเนื้อรกล้มเหลว สอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี คะแนนที่ 2 คะแนน ทำให้การรักษามะเร็งเนื้อรกได้ผลดี

การศึกษาของ Turkmen และคณะ³ ที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษามะเร็งเนื้อรกกลุ่ม low risk พบว่า การมี B-hCG มากกว่าหรือเท่ากับ 5,000 IU/L เป็นปัจจัยที่ลดการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยที่มีค่า B-hCG น้อยกว่า 1,000 mIU/ml มีอัตราการหายของโรคดีกว่า และการศึกษาของ Anna และคณะ⁴ เรื่องผลการรักษามะเร็งเนื้อรกในช่วงปีค.ศ. 1962-1978 เทียบกับช่วง ค.ศ.1979-2006 พบว่า การตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ไม่มีการกระจายไปอวัยวะอื่นนอกเหนือจากมดลูกในช่วงหลังเป็นเพิ่มเป็นอัตราร้อยละ 97.8 และพบว่าปัจจัยบางอย่าง เช่น การล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดตัวแรก ระยะ

เวลาการดำเนินโรคที่มากกว่า 4 เดือน และการมีมะเร็งแพร่กระจายรวมถึงการแพร่กระจายที่ตำแหน่งนอกเหนือจากที่ปอดหรือช่องคลอดทำให้การรักษามะเร็งเนื้อรกล้มเหลว สอดคล้องกับการวิจัยในครั้งนี้ที่พบว่า การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดตัวแรกมีอัตราการหายของโรคสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดตัวแรก จากการศึกษาของ Alaa และคณะ⁶ เรื่องผลการรักษามะเร็งเนื้อรกในช่วงปี ค.ศ. 1999-2008 พบว่า การตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่ม low risk เป็นอัตราร้อยละ 86.5 แต่การศึกษานี้พบว่าผลการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 100 และการศึกษาของ Alaa และคณะ⁶ พบว่า ผลทางพยาธิวิทยาเป็น choriocarcinoma, Stage III-IV, กลุ่ม high risk, การมีมะเร็งแพร่กระจายหรือการได้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว เป็นปัจจัยที่ทำให้การรักษามะเร็งเนื้อรกล้มเหลว

จากการศึกษาของ H.AI-Husaini และคณะ⁷ เรื่องผลการรักษามะเร็งเนื้อรก ในช่วงปี ค.ศ. 1979-2010 พบว่า ในกลุ่ม low risk ที่ได้รับยาสูตรแรกคือ methotrexate มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 53 ส่วนยาสูตรแรกคือ actinomycin D มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 87 และพบว่า stage III-IV, กลุ่ม high risk และการมีมะเร็งแพร่กระจายนอกเหนือจากที่ปอดหรือช่องคลอดเป็นปัจจัยที่ทำให้การรักษามะเร็งเนื้อรกล้มเหลว คล้ายคลึงกับการศึกษาของ Prapaporn และคณะ⁸ เรื่องผลการรักษามะเร็งเนื้อรกกลุ่มไม่มีการแพร่กระจายที่โรงพยาบาลตติยภูมิในภาคเหนือ ประเทศไทยช่วงปี ค.ศ. 1999-2013 พบว่า ร้อยละ 95 ได้รับยาสูตร methotrexate และผลการตอบสนอง เป็นอัตราร้อยละ 73.8 และมีการศึกษาของ Lisaane และคณะ⁹ เรื่องผลการตอบสนองต่อการรักษาของโรคมะเร็งเนื้อรกกลุ่ม low risk ช่วงปี ค.ศ. 2012-2015 พบว่า ในกลุ่มที่ให้ยาสูตรแรกคือ actinomycin D มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 85.3 ในขณะที่เมื่อให้ยาสูตรแรกคือ methotrexate มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 25 แต่การวิจัยนี้ในกลุ่มที่ให้ยาสูตรแรกคือ actinomycin D มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็นอัตราร้อยละ 46.67 ในขณะที่เมื่อให้ยาสูตรแรกคือ methotrexate มีการตอบสนองต่อการ



รักษาเป็นอัตราร้อยละ 36.66 มีการศึกษาของ Hussain และคณะ¹⁰ เรื่องประสบการณ์การรักษามะเร็งเนื้อรกในประเทศอินเดีย ในช่วงปี 2008-2014 พบว่าในกลุ่ม low risk ที่ได้ยา methotrexate ร่วมกับ actinomycin D ได้ผลการตอบสนองร้อยละ 100 สอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่ผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 100 แต่การศึกษานี้เก็บข้อมูลและติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาไม่นาน จำนวนไม่มาก เนื่องจากข้อจำกัดจากข้อมูลทางเวชระเบียนและเป็นการศึกษาย้อนหลัง ควรมีการเก็บข้อมูลและติดตามผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำนี้ทุกรายที่เข้ามารับการรักษาและติดตามเป็นระยะเวลานานขึ้น เพื่อทราบข้อมูลด้านต่างๆของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำทั้งหมดที่มารับการรักษา อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (three-year survival rate) และ 5 ปี (five-year survival rate) ของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกกลุ่มความเสี่ยงต่ำรวมทั้งอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 3 ปี (three-year remission rate) และ 5 ปี (five-year remission rate) ด้วย

นอกจากนี้แล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี มีอัตราความเสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็งเนื้อรกจากผลทางพยาธิวิทยา ซึ่งสามารถนำข้อมูลนี้มาใช้ในการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการผ่าตัดมดลูกตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรคของเนื้อรก (gestational trophoblastic disease) ในสตรีกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Gueye M, Ndiaye-Gueye MD, Kane-Gueye SM, Gassama O, Diallo M, Moreau JC. Diagnosis, Treatment and Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia in a Low Resource Income Country. *Int J MCH AIDS*. 2016;5(2): 112-8.
2. Yanaranop M, Potikul C, Tuipae S. A 10-Year Clinical Experience of Gestational Trophoblastic Disease at Rajavithi Hospital, 2001-2010. *J Med Assoc Thai*. 2016 Feb;99 Suppl 2:S17-27.
3. Turkmen O, Basaran D, Karalok A, Kimyon GC, Tasci T, Ureyen I, et al. Factors related to treatment outcomes in low-risk gestational neoplasia. *Tumori*. 2017 Mar 24;103(2):177-81.
4. Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):251-8.
5. Wairachpanich V, Limpongsanurak S, Lertkhachonsuk R. Epidemiology of Hydatidiform Moles in a Tertiary Hospital in Thailand over Two Decades: Impact of the National Health Policy. *APJCP*. 2015;16(18): 8321-5.
6. Maria A., Shebiney ME, Sadaka E, Ramadan M. Treatment Outcome of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Am Sci*. 2012; 8(11):261-7.
7. Al-Husaini H, Soudy H, Darwish A, Ahmed M, Eltigani A, Edesa W, et al. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes from a single institutional experience. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2015 May;17(5):409-15.
8. Suprasert P, Siriaree S, Manopunya M. Outcomes of Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia: Fourteen Year Experience from a Northern Thailand Tertiary Care Center. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2016 [cited 2017 Jul 2];17. Available from: <http://www.readcube.com/articles/10.7314/APJCP.2016.17.3.1357>

9. Verhoef L, Baartz D, Morrison S, Sanday K, Garrett AJ. Outcomes of women diagnosed and treated for low-risk gestational trophoblastic neoplasia at the Queensland Trophoblast Centre (QTC). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017 Aug;57(4):458-463.
10. Hussain A, Aziz SA, Bhatt GM, Lone AR, Hussain HI, Wani B, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia: Experience from a Tertiary Care Center of India. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Dec;66(6):404-8.
11. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfer F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 2:S123-126.
12. Berek JS, Hacker NF. Berek&hacker's GYNECOLOGIC ONCOLOGY. 6th ed. Vol. 2015. China; 2015.
13. ชีระพร วุฒยวนิช, ชีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบุรณ์, ประภาพร สุประเสริฐ, สายพิน พงษ์ธา, และคณะ. *นรีเวชวิทยา ฉบับสอบบอร์ด*. 4th ed. Vol. 2559. กรุงเทพฯ: บริษัทหลักทรัพย์รุ่ง; 2559.