

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยที่มีผลต่อการยุบไม่หมดของมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจาย หลังการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี

สุนารี พิชญชัยประเสริฐ, พ.บ.

กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

Received: April 12, 2022 Revised: May 20, 2022 Accepted: August 25, 2022

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: มะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับ 1 ของมะเร็งในสตรี และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 4 ของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในสตรี เนื่องจากคนไข้มักมาหาแพทย์ช้าและมาในระยะแพร่กระจาย ทำให้ได้ผลการรักษาที่ไม่ดี อัตราการหายจากโรค อัตราการรอดชีวิตน้อยลง การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการยุบไม่หมดของมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจายหลังได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี อาจนำมาเป็นแนวทางชี้การรักษานผู้ป่วย ว่าจำเป็นต้องรักษาต่อด้วยการผ่าตัด หรือยาเคมีบำบัดต่อไป หรือเปลี่ยนแนวทางการรักษาหรือไม่

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการยุบไม่หมด (incomplete remission) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome)

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษา Prognostic factor research รูปแบบ Retrospective case-control design โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ 2-4 (advance cervical cancer) (FIGO2019) ที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2564 ที่กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม หน่วยมะเร็งในสตรี และกลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลสุรินทร์ และสามารถติดตามการรักษาเพื่อดูระยะเวลาการรอดชีวิตจนถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ 2-4 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ยุบหมด และกลุ่มที่ยุบไม่หมดหลังรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีครบ 1 เดือน บันทึกข้อมูลพื้นฐาน ระยะของโรค สภาวะร่างกาย ECOG ขนาดของก้อนมะเร็ง การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ชนิดชิ้นเนื้อ ระยะเวลาการรอดตายแสง ชนิด และจำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดที่ใช้ขณะฉายแสง ปัจจัยเสี่ยงโรคมะเร็งปากมดลูก เช่น ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด จำนวนบุตร จำนวนคู่นอน ต้มสุรา สูบบุหรี่ และประวัติเคยเป็นเซลล์ผิดปกติก่อนมะเร็งมาก่อน (CIN) วิเคราะห์ปัจจัยด้วย Flexible parametric regression model ทั้ง Univariable และ Multivariable

ผลการศึกษา: จำนวนผู้ป่วย 852 ราย เป็นผู้ป่วย complete remission 568 ราย และ incomplete remission 284 ราย ปัจจัยที่มีผลต่อ incomplete remission ได้แก่ ระยะที่ 3 และ 4 สภาวะความแข็งแรงของร่างกาย 2-3 ระดับ low BMI ขนาดก้อนมะเร็งที่มากกว่า 4 ซม. ชนิดเซลล์ Adenocarcinoma มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และการต้มสุรา

สรุป: ผู้ป่วยที่มีลักษณะปัจจัยเหล่านี้ ควรวางแผนแนวทางการรักษาโดยการให้ chemotherapy เพื่อลดขนาดก้อนก่อน แล้วจึงนำไปผ่าตัด หากผ่าตัดยังไม่หมด หรือผ่าตัดไม่ได้ จึงจะรักษาด้วยการฉายแสงต่อไป

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก, ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี, พยากรณ์, ยุบหมดของมะเร็ง, ปัจจัยเสี่ยง, การรอดชีพ

ORIGINAL ARTICLE

**Factors Affecting Incomplete Remission in Advanced Cervical Cancer
after Concurrent Chemoradiation****Sunaree Pitchaiprasert, M.D.**

Department of Obstetrics and Gynecology, Surin Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND: Cervical cancer is the most common form of gynecologic malignancy and the fourth most common cause of death from female malignancy. Poor treatment outcomes and survival are typically due to late presentation in advanced stages. Determining the factors affecting incomplete remission in advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation may provide a guideline for the management of further surgery or combination chemotherapy, before or between concurrent chemoradiation.

OBJECTIVE: We aimed to study the factors used to predict incomplete remission in advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation (primary outcome).

METHODS: This study utilized prognostic factor research and a retrospective case-control design of advanced cervical cancer patients (stage II-IVA) (FIGO2019) who underwent concurrent chemoradiation at the Gynecologic Oncology Unit and Radiotherapy Unit at Surin Hospital, Thailand from 1 January 2011 to 30 April 2021 and received follow-up to 30 November 2021. We classified patients into 2 group comprising complete remission and incomplete remission after 1 month of concurrent chemoradiation. We collected the baseline characteristic data, stage, ECOG, size of tumor, lymph node metastasis, cell type of cancer, waiting time to start radiation, regimen and cycle of chemotherapy between radiation cause, history of oral contraceptive pills used, amount of parity and partner, drinking, smoking and previous CIN. Univariate and multivariable regression models were used for analysis.

RESULTS: A total of 852 patients were included, with 568 patients in complete remission and 284 patients in incomplete remission. Seven significant predictors for incomplete remission were identified: Stages 3 and 4, ECOG 2-3, low BMI level, tumor size >4 cm, cell type adenocarcinoma, lymph node metastasis and drinking.

CONCLUSION: Patients who exhibit these factors should receive neoadjuvant chemotherapy to decrease the size of a tumor before surgery. If surgery with free margins proves to be inoperable, radiation is the next step. The combination of a chemotherapy regimen and radiation is an interesting alternative.

KEYWORDS: cervical cancer, chemoradiation, prognostic factors, complete remission, risk factors, survival

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกจัดอยู่ในอันดับที่ 4 ของมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยบ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 4 ของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในสตรี¹ เนื่องจากคนไข้มาหาแพทย์ช้าและพบว่าเป็นระยะแพร่กระจาย ทำให้ได้ผลการรักษาที่ไม่ดี อัตราการรอดชีพน้อยลง จึงได้ศึกษาผู้ป่วยที่มีผลต่อการยุบไม่หมดของมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจายหลังได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี หากพบปัจจัยที่ส่งผล จะมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก คือ คนที่มีปัจจัยดังกล่าว มีโอกาสหายาก จำเป็นต้องรักษาต่อด้วยการผ่าตัด หรือยาเคมีบำบัดต่อไป หรือเปลี่ยนแนวทางการรักษา เพื่อจะได้วางแผนการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

มีการศึกษาคนไข้มะเร็งปากมดลูกระยะ IB2-IVA 397 คนโดยเข้าการวิเคราะห์แบบ Univariate และ Multivariate พบว่า ก่อนมากกว่า 5 ซม. อายุน้อยกว่า 40 ปี^{2,3} ไม่ใช่เซลล์ชนิด Squamous มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง⁴ และระยะของโรค 3-4 เป็นปัจจัยที่ทำให้การรักษาล้มเหลว² และพบว่าชนิดเซลล์ Adenocarcinoma⁴ เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษาหายและอัตราการรอดชีพ โดยเซลล์ชนิด Squamous มีอัตราการรอดชีพดีกว่า⁵ สถานภาพสมรส การดื่มสุรา มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกอายุน้อยกว่า 18 ปี อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก และลูกมากกว่า 3 คน⁶ การสูบบุหรี่⁷ เป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก⁸ และมีการศึกษา Modified glasgow prognostic score ในคนไข้มะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจาย 238 คน โดยนำ body mass index (BMI), white blood cell count, lymphocyte, platelet, hemoglobin, total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ lactate dehydrogenase (LDH) มาวิเคราะห์ เพื่อมาทำนาย overall survival และ progression free survival⁹ โดยใช้การวิเคราะห์แบบ Univariate และ Multivariate พบว่า สมรรถภาพร่างกาย Performance status ระยะของโรค การกระจายของต่อมน้ำเหลือง¹⁰ เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำนายอัตราการรอดชีพ รวมถึงอัตราส่วน neutrophil ต่อ lymphocyte ก่อนการรักษา¹¹ nutritional index ก่อนการรักษา¹² (PNI=10xalbumin concentration+0.005xtotal lymphocyte count) นอกถึงการอักเสบทั่วร่างกาย ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำนายอัตราการรอดชีพ

จากการศึกษาที่ผ่านมา มีจำนวนประชากรน้อย แต่ในประเทศไทยมีคนไข้จำนวนมาก และคาดว่าจากการศึกษานี้จะนำไปสู่ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำนายการยุบไม่หมดของโรค และพัฒนาต่อไปถึงการทำ Prediction score เพื่อทำนายโรค และวางแผนเปลี่ยนแนวทางการรักษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการยุบไม่หมดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเป็นผลลัพธ์หลัก (primary outcome) และศึกษาการรอดชีพเป็นผลลัพธ์รอง (secondary outcome)

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ Prognostic research แบบ Retrospective case control study โดยการศึกษาได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดสุรินทร์ เลขที่ 20/2564

นิยามคำศัพท์

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี คือ ได้รับ Whole pelvic radiation 5000-6000 cGy 25 fraction และได้รับเคมีบำบัดขณะฉายแสงทุกสัปดาห์ เป็น Cisplatin หรือ Carboplatin หลังฉายแสงครบตามด้วย Brachytherapy หรือฝังแร่ 550-600 cGy 4 fraction ซึ่งแนวทางการรักษาเหมือนเดิมตลอด 10 ปีนี้

complete remission หรือยุบหมด คือ การยุบหมดของรอยโรคไม่เหลือเซลล์มะเร็ง โดยจะประเมินหลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีครบ 1 เดือน จากการตรวจร่างกาย ตรวจภายใน และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT whole abdomen) ตาม RECIST criteria (version 1.1)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ 2-4 (advance cervical cancer) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2564 ที่กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม หน่วยมะเร็งรีเวช และกลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลสุรินทร์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มยุบหมด และกลุ่มที่ยุบไม่หมด โดยดูจากผลการรักษาหลังฉายแสงครบ 1 เดือน เพื่อเข้ากลุ่มยุบหมด และยุบไม่หมด แล้วจึงตามไปดูหาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา (inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ 2-4 ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีรังสี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2564 และสามารถติดตามการรักษาเพื่อดูระยะเวลาการรอดชีพถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ได้

เกณฑ์คัดออกการศึกษา (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีสมรรถภาพร่างกายไม่แข็งแรง (ECOG 4) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ครบ หรือผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาแต่แรก

การคำนวณขนาดศึกษา จากการทำ pilot เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการยุบของมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีภายใต้สมมติฐานว่า กลุ่มที่ complete remission เป็นระยะ 3 ร้อยละ 40 ขณะที่ กลุ่ม incomplete remission เป็นระยะ 3 ร้อยละ 30 กำหนดการทดสอบเป็น two-sided กำหนดระดับนัยสำคัญ (significance) หรือความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.80 กำหนดให้กลุ่มที่ incomplete remission เป็น 0.50 เท่า หรือร้อยละ 50 ของกลุ่มที่ complete remission คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้ 568 ราย ในกลุ่ม complete remission และ 284 ราย ในกลุ่ม incomplete remission

จากนั้นรวบรวมประวัติผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา เก็บข้อมูลพื้นฐาน ระยะของโรคมะเร็งตาม FIGO2019 สภาวะร่างกายของผู้ป่วยตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ขนาดของก้อนมะเร็ง การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ชนิดชิ้นเนื้อ ระยะเวลาการรอดตายแสดง ชนิดและจำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดที่ใช้ขณะฉายแสง โรคประจำตัว ปัจจัยเสี่ยงโรคมะเร็งปากมดลูก เช่น ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด จำนวนบุตร จำนวนก่อนคลอด ต่อมสุรา สูบบุหรี่ และประวัติเคยเป็นเซลล์ผิดปกติก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN) และคำนวณระยะเวลาการรอดชีพทั้งหมดโดยนับจากวันที่เริ่มวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 กรณีที่ยังมีชีวิต รวมถึงการรอดชีพที่ 2 ปี และ 5 ปี เป็นร้อยละและระยะเวลาเกิดซ้ำของโรคโดยนับจากวันที่วินิจฉัยว่าเกิดซ้ำซึ่งประเมินการตอบสนองต่อการรักษา โดยการตรวจจากรังสีแพทย์และแพทย์มะเร็งนรีเวชตามเกณฑ์ RECIST version 1.0 โดยใช้แบบบันทึกจากโปรแกรม REDCap

แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

การวัดผล ได้แก่ การยุบหมดของก้อนไม่เหลือรอยโรค (complete remission) หลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีครบ 1 เดือน โดยประเมินจากการตรวจร่างกาย ตรวจภายใน และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT whole abdomen) ตาม RECIST criteria และระยะเวลาการรอดชีพทั้งหมด การรอดชีพที่ 2 ปี 5 ปี และ 10 ปี และระยะเวลาเกิดซ้ำของโรค

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

ข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ (percent, %) การหาระยะเวลาการรอดชีพคำนวณโดยใช้ Kaplan-Meier model โดยนับระยะเวลาจากวันที่เริ่มวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 กรณีที่ยังมีชีวิต

การหาปัจจัยที่มีผลต่อการยุบของโรค โดยวิเคราะห์แบบ Flexible parametric regression model ทั้ง Univariable และ Multivariable โดยถือว่ามีความสำคัญเมื่อ $p < 0.05$

โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ STATA/SE 15.1

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2564 ในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 852 ราย เป็นผู้ป่วย complete remission 568 ราย และ incomplete remission 284 ราย พบว่า ในกลุ่ม complete remission ส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 2-3 มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่า มีสมรรถภาพร่างกายแข็งแรงกว่า (ECOG 0-1) มีน้ำหนักและ BMI เฉลี่ยมากกว่า ขนาดก้อนเฉลี่ย <4 ซม. ไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง เป็นเซลล์ชนิด Squamous cell carcinoma ได้ยาเคมีบำบัดขณะฉายแสงสูตร Cisplatin เป็นส่วนใหญ่ มีบุตรน้อยกว่า มีก่อนหน้าน้อยกว่า ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่ ขณะที่กลุ่ม incomplete remission ส่วนใหญ่เป็นระยะที่ 3-4 มีอายุเฉลี่ยมากกว่า มีสมรรถภาพร่างกายแยกว่า มีน้ำหนัก

และ BMI เฉลี่ยน้อย ก้อนเฉลี่ย >4 ซม. กระจายไปต่อม
น้ำเหลืองสูงกว่าเป็นเซลล์ชนิด Adenocarcinoma สูงกว่า
ได้ยาเคมีบำบัดขณะฉายแสงสูตร Carboplatin เป็นส่วน

ใหญ่ มีความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไตวายสูงกว่า มี
บุตรมากกว่า 3 คน มีคู่นอนตั้งแต่ 2 คน ดื่มสุราและสูบบุหรี่
สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Patient Characteristics

	Complete remission (n=568)	Incomplete remission (n=284)	p-value
	n (%)	n (%)	
Stage			
II	358 (63)	25 (8.8)	
III	189 (33.3)	194 (68.3)	<0.001
IVA	21 (3.7)	65 (22.9)	
Age (ปี), mean±SD	52.7±11.6	56.9±12.9	<0.001
Performance status (ECOG)			
High 0-1	515 (90.7)	203 (71.5)	<0.001
Low 2-3	53 (9.3)	81 (28.5)	
Weight, mean±SD	56.1±11.1	52.3±10.7	<0.001
Height, mean±SD	155.5±5.7	156.3±5.8	0.06
BMI, mean±SD	23.2±4.3	21.5±4.5	<0.001
<18	45 (7.9)	73 (25.7)	
18-30	476 (83.8)	197 (69.4)	<0.001
>30	47 (8.3)	14 (4.9)	
Size of tumor (cm), mean±SD	4.7±1.7	7.4±2.2	<0.001
≤4 cm	271 (47.7)	26 (9.2)	
>4 cm	297 (52.3)	258 (90.8)	<0.001
Lymph node metastasis			
Present	53 (9.3)	117 (41.2)	<0.001
Absent	515 (90.7)	167 (58.8)	
Histopathology			
Squamous cell carcinoma	469 (82.6)	209 (73.6)	0.003
Adenocarcinoma	99 (17.4)	75 (26.4)	
Time waiting for RT (วัน), mean±SD	39.5±38.6	39.5±53.8	0.99
<1 month	301 (53)	141 (49.7)	0.38
>1 month	267 (47)	143 (50.3)	
Chemotherapy			
No	27 (4.8)	27 (9.5)	
Cisplatin	450 (79.2)	133 (46.8)	<0.001
Carboplatin	91 (16)	124 (43.7)	
Cycle, mean±SD	4.2±1.3	3.6±1.6	<0.001
Previous CIN			
No	433 (76.2)	225 (79.2)	
CIN 1	18 (3.2)	1 (0.4)	0.02
CIN 2	12 (2.1)	2 (0.7)	
CIN 3	105 (18.5)	56 (19.7)	
Oral contraceptive pills			
Present	198 (34.9)	118 (41.5)	0.06
Absent	370 (65.1)	166 (58.5)	

ตารางที่ 1 Patient Characteristics (ต่อ)

	Complete remission (n=568)	Incomplete remission (n=284)	p-value
	n (%)	n (%)	
Medical comorbid			
Present	397 (69.9)	158 (55.6)	<0.001
Absent	171 (30.1)	126 (44.4)	
Hypertension			
Present	104 (18.3)	80 (28.2)	0.001
Absent	464 (81.7)	204 (71.8)	
Diabetes mellitus			
Present	51 (9)	53 (18.7)	<0.001
Absent	517 (91)	231 (81.3)	
HIV			
Present	22 (3.9)	6 (2.1)	0.22
Absent	546 (96.1)	278 (97.9)	
SLE			
Present	0 (0)	0 (0)	1.00
Absent	568 (100)	284 (100)	
Rheumatoid			
Present	1 (0.2)	284 (100)	1.00
Absent	567 (99.8)	0 (0)	
CKD			
Present	16 (2.8)	71 (25)	<0.001
Absent	552 (97.2)	213 (75)	
IHD			
Present	10 (1.8)	6 (2.1)	0.79
Absent	558 (98.2)	278 (97.9)	
Other comorbid			
Present	29 (5.1)	8 (2.8)	0.15
Absent	539 (94.9)	276 (97.2)	
Parity			
0	1 (0.2)	1 (0.4)	<0.001
1	62 (10.9)	14 (4.9)	
2	181 (31.9)	65 (22.9)	
≥3	324 (57)	204 (71.8)	
Partner			
0	0 (0)	1 (0.4)	<0.001
1	394 (69.4)	143 (50.3)	
≥2	174 (30.6)	140 (49.3)	
Drinking			
Absent	378 (66.5)	123 (43.3)	<0.001
Present	190 (33.5)	161 (56.7)	
Smoking			
Absent	462 (81.3)	194 (68.3)	<0.001
Present	106 (18.7)	90 (31.7)	

จากการวิเคราะห์ด้วย univariable logistic regression analysis พบว่า Stage III, Stage IV, Low Performance status (ECOG 2-3), Malnutrition (BMI <18) ก่อน >4 ซม. การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง เซลล์ชนิด Adenocarcinoma ไม่ได้ยาเคมีบำบัดหรือได้รับ Carboplatin ขณะฉายแสง มีความดันโลหิตสูง โรคที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ โรคไตวาย มีบุตรมากกว่า 3 คน มีคู่นอนตั้งแต่ 2 คน ต้มสุรา สูบบุหรี่เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการ incomplete remission เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ CIN 1 จะเพิ่ม complete remission ร้อยละ 90 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ normal BMI (18-30) ระยะเวลาฉายแสง ประวัติเคยใช้ยากุมกำเนิดชนิดเม็ด ประวัติเคยเป็น CIN 2 และ 3 โรคประจำตัวเป็นหัวใจขาดเลือด

ไม่มีผลต่อการ remission (ตารางที่ 2)

จากการวิเคราะห์ด้วย Multivariable logistic regression analysis พบว่า Stage III, Stage IV ร่างกายอ่อนแอ (ECOG 2-3) ภาวะขาดสารอาหาร (BMI ต่ำ คือ <18) ก่อน >4 ซม. มะเร็งกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ชนิดเซลล์เป็น Adenocarcinoma โรคไตวาย ต้มสุรา เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการ incomplete remission เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ยาเคมีบำบัดที่ได้รับขณะฉายแสง ประวัติเคยเป็น CIN 1 โรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง โรคที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ มีบุตรมากตั้งแต่ 3 คน มีคู่นอนตั้งแต่ 2 คน และการสูบบุหรี่ ไม่มีผลต่อการ remission ซึ่งแตกต่างจาก Univariate analysis (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Univariable and Multivariable Logistic Regression Analysis

ลักษณะศึกษา	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Stage						
II	1.00	-	-	1.00	-	-
III	14.70	9.35-23.10	<0.001	5.02	2.92-8.63	<0.001
IVA	44.32	23.43-83.85	<0.001	11.15	5.07-24.51	<0.001
Performance status						
High 0-1	1.00	-	-	1.00	-	-
Low 2-3	3.88	2.64-5.68	<0.001	2.22	1.24-3.97	0.008
BMI level						
<18	5.45	2.70-11.00	<0.001	2.98	1.14-7.80	0.03
18-30	1.39	0.75-2.58	0.30	1.42	0.63-3.23	0.42
>30	1.00	-	-	1.00	0.30-1.56	0.37
Size of tumor						
≤4 cm	1.00	-	-	1.00	-	-
>4 cm	9.05	5.86-13.99	<0.001	3.34	1.94-5.78	<0.001
Lymph node metastasis						
Present	6.81	4.71-9.84	<0.001	3.26	2.02-5.25	<0.001
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Histopathology						
Squamous cell carcinoma	1.00	-	-	1.00	-	-
Adenocarcinoma	1.70	1.21-2.39	0.002	2.17	1.32-3.55	0.002
Time waiting for RT						
<1 month	1.00	-	-	1.00	-	-
>1 month	1.14	0.86-1.52	0.36	1.09	0.74-1.61	0.67
Chemotherapy						
No	3.38	1.92-5.97	<0.001	1.04	0.42-2.58	0.93
Cisplatin	1.00	-	-	1.00	-	-
Carboplatin	4.61	3.31-6.43	<0.001	1.34	0.81-2.22	0.25

ตารางที่ 2 Univariable and Multivariable Logistic Regression Analysis (ต่อ)

ลักษณะศึกษา	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Previous CIN						
No	1.00	-	-	1.00	-	-
CIN 1	0.11	0.01-0.81	0.03	0.17	0.02-1.66	0.13
CIN 2	0.32	0.07-1.45	0.14	0.73	0.04-12.88	0.83
CIN 3	1.03	0.71-1.47	0.89	0.97	0.56-1.68	0.92
Oral contraceptive pills						
Present	1.33	0.99-1.78	0.06	0.58	0.33-0.99	0.05
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Medical comorbid						
Present	0.54	0.40-0.73	<0.001	1.27	0.56-2.90	0.57
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Hypertension						
Present	1.75	1.25-2.45	0.001	1.02	0.49-2.14	0.95
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Immunocompromise						
Present	1.75	1.20-2.55	0.004	1.02	0.50-2.08	0.95
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
CKD						
Present	11.5	6.54-20.23	<0.001	4.27	1.92-9.49	<0.001
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
IHD						
Present	1.20	0.43-3.35	0.72	1.42	0.31-6.46	0.65
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Other comorbid						
Present	0.54	0.24-1.19	0.13	0.27	0.09-0.81	0.02
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Parity						
0-1	1.00	-	-	1.00	-	-
2	1.51	0.80-2.83	0.20	1.58	0.71-3.53	0.27
≥3	2.64	1.47-4.77	0.001	1.82	0.82-4.03	0.14
Partner						
0-1	1.00	-	-	1.00	-	-
≥2	2.20	1.64-2.95	<0.001	1.19	0.68-2.07	0.54
Drinking						
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Present	2.60	1.94-3.49	<0.001	2.17	1.24-3.81	0.007
Smoking						
Absent	1.00	-	-	1.00	-	-
Present	2.02	1.46-2.80	<0.001	1.34	0.68-2.63	0.40

ปัจจัยที่มีผลต่อการลุบไม่หมดของก้อน มี 7 ข้อ คือ Stage III, Stage IVA , Malnutrition BMI <18 ก่อน >4 ซม. มีต่อมน้ำเหลืองกระจาย ต่อมสุรา เซลล์ชนิด

Adenocarcinoma และ Poor performance status (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 Significant Risk Factor Affecting Remission

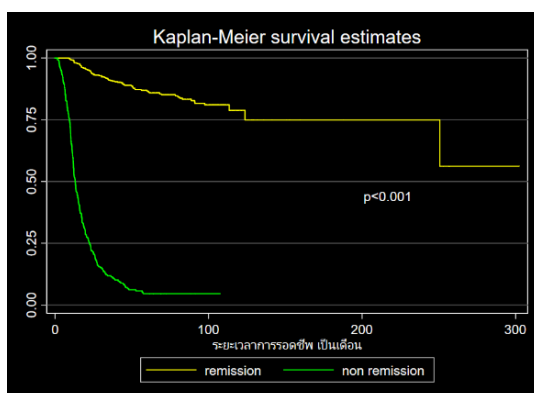
ลักษณะศึกษา	Odds ratio	95% CI	p-value
Stage III	6.12	3.67-10.19	<0.001
Stage IVA	13.31	6.44-27.54	<0.001
ECOG 2-3	2.24	1.35-3.70	0.002
BMI level<18	3.83	1.55-9.50	0.004
18-30	1.69	0.77-3.71	0.19
>30	1.00	reference	
Size of tumor >4 cm	3.81	2.26-6.42	<0.001
≤4 cm	1.00	reference	
Patho : Squamous cell carcinoma	1.00	reference	
Patho : Adenocarcinoma	2.28	1.42-3.66	0.001
Present Lymph node metastasis	2.90	1.84-4.55	<0.001
Drinking	2.63	1.79-3.85	<0.001

กลุ่ม complete remission ไม่มีค่ากลางการรอดชีพ เพราะ 10 year survival เกินร้อยละ 50 (รูปที่ 1) และมีอัตราการรอดชีพที่ 2 ปี ร้อยละ 93.8 ที่ 5 ปี ร้อยละ 86.6 และที่ 10 ปี ร้อยละ 78.8 ซึ่งแตกต่างกันมากกับ

กลุ่ม incomplete remission ที่มีระยะเวลาการรอดชีพรวม ที่ 13 เดือน และมีอัตราการรอดชีพที่ 2 ปี ร้อยละ 21.8 และที่ 5 ปี ร้อยละ 4.6 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 Survival

	Complete Remission (N=568)	Non Complete Remission (N=284)	p-value
Progression Free survival (month), median (95% CI)	>300	4.1 (4.0-4.2)	<0.001
Overall survival (month), median (95% CI)	>300	13.1 (11.9-14.7)	<0.001
2 year (%)	93.8	21.8	
5 year (%)	86.6	4.6	
10 year (%)	78.8	0	



รูปที่ 1 การรอดชีพของคนไข้มะเร็งปากมดลูก

อภิปรายผล

ในการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการยุบไม่หมดในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะแพร่กระจายหลังได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี พบว่ามีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง แต่หลังจากปรับและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแล้วพบว่า มีเพียง 7 ปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการยุบไม่หมดของมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระยะของโรค สถานะความแข็งแรงของร่างกาย ระดับ BMI ขนาดก้อนมะเร็งที่มากกว่า 4 ซม. ชนิดเซลล์ชั้นเนื้อ การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง และการติ่มสุรา

ระยะของโรคมีผลต่อ complete remission มากที่สุด ยิ่งระยะมากยิ่งทำให้ incomplete remission สูง ร่างกายที่อ่อนแอลง ผอมลง ทานได้น้อย Malnutrition และตรวจพบซ้ำเพราะกว่าจะมีอาการ ก้อนก็ใหญ่มาแล้ว และกระจายไปต่อมน้ำเหลือง⁴ นอกจากนี้ยังพบว่า Obesity BMI >30 มี remission ที่ดีกว่า Malnutrition หรือ normal BMI ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้เป็นไปได้อาจว่า จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษามากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้⁹ และเพราะภาวะ nutrition ดีจึงมีการดูแลตัวเองที่ดี มีร่างกายแข็งแรงต่อการรักษาทำให้ได้ผลการรักษาที่ดี¹² ส่วนเซลล์ชนิด Adenocarcinoma มักมีการกระจายคล้ายมะเร็งรังไข่ จึงมักกระจายไปอวัยวะอื่น ไปต่อมน้ำเหลือง และไม่ตอบสนองต่อการฉายแสง⁴ หรือเคมีบำบัด โดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่ได้ Cisplatin แต่ได้ยา Carboplatin หรือไม่ได้ยาเคมี ส่วนหนึ่งต้องมาตัดมดลูกต่อการฉายแสงเพื่อให้โรคหายขาด^{2,3} หรือกลุ่มที่เป็นโรคมะเร็งปากมดลูกชนิดบวมหรือโรคไต ก็จะมีร่างกายที่อ่อนแอรับยาเคมีบำบัด Cisplatin ขณะฉายแสงไม่ไหว โรคก็ไม่ยุบ และยิ่งกระจายเพิ่มได้ การติ่มสุราเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้โรคไม่หายน่าจะเป็นเพราะ พอตี้มสุรา ทำให้เกิดร่างกายอ่อนแอ ECOG แย่ลง เกิดโรคตับที่อาจส่งผลต่อเอนไซม์ตับ หรือ เกล็ดเลือด ทำให้ยาเคมีบำบัดไม่ได้ และต้องหยุดยาไป จึงมีผลต่อการยุบของโรค

ปัจจัยสำคัญที่ไม่มีผลต่อการ remission ทั้งที่การศึกษาก่อนหน้านี้ จัดให้เป็นปัจจัยสำคัญของการพยากรณ์โรค คือ มีบุตรมากตั้งแต่ 3 คน⁵ มีคู่นอนตั้งแต่ 2 คน⁶ และการสูบบุหรี่⁷ โดยการสูบบุหรี่ยังถือว่าเป็นปัจจัยทำให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูกด้วย น่าจะเป็นเพราะจำนวนการศึกษามากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ ถึง 3 เท่า จึงทำให้ไม่มีความแตกต่างทางสถิติและอีกปัจจัยคือ หญิงไทยไม่

ข้อสรุป

การใช้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา ช่วยป้องกันมะเร็งรังไข่และมะเร็งมดลูกได้¹³ แต่เป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก⁸ หากใช้ระยะเวลานานกว่า 5 ปี แต่ในการศึกษานี้ พบว่าเป็นปัจจัยที่ช่วยเพิ่มการ remission ร้อยละ 50

ข้อดีของการศึกษานี้ คือ จำนวนคนไข้ที่มาศึกษามากกว่าการศึกษาที่ผ่านมาจึงทำให้เห็นผลที่แตกต่างจากงานศึกษาก่อนหน้า กระบวนการวิจัยและสถิติที่ใช้มีความสอดคล้องและเหมาะสมกับงานวิจัยนี้ และประเด็นที่ศึกษาเป็นปัจจัยที่สามารถประเมินได้ง่ายจากประวัติและตรวจร่างกาย ไม่ต้องเจาะเลือดสามารถทำให้เราสามารถนำข้อมูลมาใช้ประเมินคนไข้ได้ก่อนเริ่มการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก โดยให้ทั้งพยาบาล หรือแพทย์เพิ่มพูนทักษะก็สามารถนำไปใช้ได้ ส่วนข้อจำกัดงานวิจัยนี้คือเป็นข้อมูลย้อนหลังอาจมีข้อมูลบางอย่างไม่ครบ หรือข้อมูลหาย ข้อยุติและการนำไปใช้ คือ ในผู้ป่วยที่พบลักษณะปัจจัยเหล่านี้บอกได้ว่า มีโอกาสหายยาก ควรวางแผนแนวทางการรักษาโดยการให้ chemotherapy เพื่อลดขนาดก้อนก่อน แล้วจึงนำไปผ่าตัด หากผ่าตัดยังไม่หมด หรือผ่าตัดไม่ได้จึงจะรักษาด้วยการฉายแสงต่อไป หรือเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดเป็นสูตรยารวมขณะฉายแสงหรือก่อนฉายแสงเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีที่สุด

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ขอบพระคุณศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่เป็นทั้งแรงบันดาลใจ ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลและปรับแก้ไข

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
2. Bae HS, Kim YJ, Lim MC, Seo SS, Park SY, Kang S, et al. Predictors of radiation field failure after definitive chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2016;26:737-42.
3. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in

- cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:386-91.
4. Chen CC, Wang L, Lin JC, Jan JS. The prognostic factors for locally advanced cervical cancer patients treated by intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2015;114:231-7.
 5. Lee JY, Kim YT, Kim S, Lee B, Lim MC, Kim JW, et al. Prognosis of cervical cancer in the era of concurrent chemoradiation from national database in Korea: a comparison between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 14];10(12):e0144887. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4682792/pdf/pone.0144887.pdf>
 6. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:486-96.
 7. Roura E, Castellsague X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;135:453-66.
 8. Sharma P, Pattanshetty SM. A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: a case-control study. *ClinEpidemiol Glob* 2018;6:83-7.
 9. Xiao Y, Ren YK, Cheng HJ, Wang L, Luo SX. Modified glasgow prognostic score is an independent prognostic factor in patients with cervical cancer undergoing chemoradiotherapy. *Int J ClinExpPathol* 2015;8:5273-81.
 10. Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer. *ObstetGynecol* 1996;87:741-6.
 11. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, et al. Pretreatment neutrophil: lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer research* 2012; 32:1555-61.
 12. Haraga J, Nakamura K, Omichi C, Nishida T, Haruma T, Kusumoto T, et al. Pretreatment prognostic nutritional index is a significant predictor of prognosis in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *MolClinOncol* 2016;5:567-74.
 13. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian, and endometrial cancers. *Cancer Res* 2021;81:1153-62.