

โรคมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจาย: ประสบการณ์ 12 ปี ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ศานา โตเจริญวานิช¹
กรัณท์รัตน์ ปิยะนันท์จรัสศรี¹
รักษาย บุษงาชาติ¹
วิรัช วุฒิภูมิ²
สายบัว ชีเจริญ³
กอบแก้ว สุวรรณ⁴

Abstract:

Nonmetastatic gestational trophoblastic tumor: 12 years experience in Songklanagarind Hospital
Tocharoenvanich S, Piyananjarassri R, Bu-ngachat R, Wuttipoom V, Chichareon S, Suwan K.
Oncology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand
Songkla Med J 2003; 21(1): 1-9

Objective: To study patients' characteristics, patterns and results of treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumor

Design: Retrospective descriptive study

Materials and methods: We reviewed the medical records of 56 patients with nonmetastatic gestational trophoblastic tumor admitted to Songklanagarind Hospital from January 1989 to December 2000. Age, presenting symptoms, parity, nature of antecedent pregnancy, duration of disease, pretreatment serum hCG level, size of tumor, the International Federation of

¹พ.บ. สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา, อาจารย์ ²พ.บ. สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ³พ.บ. สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา, รองศาสตราจารย์
⁴พยาบาลวิชาชีพ หน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่
จ.สงขลา 90110

Gynecology and Obstetrics substage, and the World Health Organization scores were studied. Patterns and responses of treatment were evaluated.

Results: Mean age of the patients was 31.3 years (16–54). The most common presenting symptom was vaginal bleeding. Seventy-nine percent developed their disease after molar pregnancy. Mean duration of disease was 23.5 months with a range of 1 to 240 months. Pretreatment hCG level ranged from 26 to 758,846 mIU/ml with a mean of 69,828 mIU/ml. The percentages of patients in FIGO substage a, b, c were 66.1, 21.4, and 12.5 respectively. Mean modified WHO score was 3.75 (0–13). Patients' characteristics in the later 5-year period were not different from those in the first 7-year period. Treatment included single agent chemotherapy (75.0%), multiple agent chemotherapy (10.7%), chemotherapy combined with surgery (10.7%) and surgery alone (1.8%). Mean courses of maintenance chemotherapy was 1.7. The overall remission rate was 72.7%.

Conclusions: Patients' characteristics were unchanged over a 12-year period. Although there was variation in treatment protocol, the overall remission rate was acceptable.

Key words: nonmetastatic gestational trophoblastic tumor, trophoblastic neoplasia

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิก วิธีการรักษา และผลการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจาย

รูปแบบวิจัย: พรรณนาแบบย้อนหลัง

วัสดุและวิธีการ: รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล สงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2532 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2543 รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอายุ อาการนำ จำนวนบุตร ครรภ์หลังสุด ระยะเวลาของโรค ระดับฮอร์โมน hCG ก่อนการรักษา ขนาดของเนื้องอก ระยะย่อยตามระบบ International Federation of Gynecology and Obstetrics คะแนนตามระบบ World Health Organization วิธีการรักษาและผลของการรักษา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 31.3 ปี (พิสัย 16–54 ปี) อาการนำที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด พบตามหลังการตั้งครรภ์ไขปลาอุกร้อยละ 79 มีระยะเวลาของโรคเฉลี่ยนาน 23.5 เดือน (พิสัย 1–240 เดือน) มีระดับฮอร์โมน hCG ก่อนการรักษาตั้งแต่ 26 ถึง 758,846 mIU/ml ระดับเฉลี่ย 69,828 mIU/ml อยู่ในระยะย่อย FIGO a, b และ c เท่ากับร้อยละ 66.1, 21.4 และ 12.5 ตามลำดับ มีคะแนนตามระบบ WHO เฉลี่ย 3.75 (พิสัย 0–13) ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในระยะ 5 ปี หลังไม่แตกต่างกันในระยะ 7 ปีแรก ได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดตัวเดียวร้อยละ 75.0 รองลงมา คือ เคมีบำบัดหลายตัวร้อยละ 10.7 และเคมีบำบัดรวมกับการผ่าตัดร้อยละ 10.7 และการผ่าตัดอย่างเดียวร้อยละ 1.8 มีจำนวนครั้งเฉลี่ยของการให้ยาเคมีบำบัดหลังตอบสนองต่อการรักษาแล้ว 1.7 ครั้ง มีอัตราการหายจากโรคโดยรวมร้อยละ 72.7

สรุป: ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยไม่เปลี่ยนแปลงในระยะ 12 ปี แม้ว่ามีความหลากหลายในวิธีการรักษา แต่อัตราการหายจากโรค อยู่ในเกณฑ์ยอมรับได้

บทนำ

มะเร็งเนื้อรก (gestational trophoblastic tumor) เป็นมะเร็งที่พบได้เป็นอันดับที่ 5 ของมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 7–14 รายต่อปี¹ แต่เนื่องจากเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงสูง และสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้บ่อยทำให้มีอัตราการตายสูงในอดีตมีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 19² ภายหลังที่มีการใช้ยาเคมีบำบัดมารักษาพบว่า อัตราการรอดชีวิตเพิ่มเป็นร้อยละ 90³

วิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกนอกจากขึ้นอยู่กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยซึ่งบ่งถึงความรุนแรงของโรคแล้ว ยังขึ้นกับแพทย์ผู้ดูแลรักษาแต่ละคนซึ่งอาจมีวิธีการรักษาแตกต่างกันออกไป การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย การแบ่งกลุ่มความเสี่ยง วิธีการรักษาและผลของการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในระยะเวลา 12 ปีที่ผ่านมา

วัสดุและวิธีการ

รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายจากกลุ่มงานเวชระเบียนและสถิติ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2532 ถึง ธันวาคม 2543 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อรกที่ไม่มีการแพร่กระจายได้ทั้งสิ้น 64 ราย เก็บรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนและแฟ้มผู้ป่วยนอกได้ทั้งสิ้น 56 ราย รวบรวมอายุที่ได้รับการวินิจฉัย อาการหรืออาการแสดงนำ จำนวนบุตรระดับฮอร์โมน human chorionic gonadotropin (hCG) ก่อนรักษา ชนิดของครรภ์หลังสุด ระยะเวลาของโรค ซึ่งนับตั้งแต่เมื่อสิ้นสุดครรภ์หลังจนถึงได้รับการรักษา ขนาดของเนื้องอก ซึ่งพิจารณาจากเนื้องอกที่ใหญ่ที่สุดซึ่งอาจได้จากการตรวจภาพถ่ายรังสี การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง หรือขนาดจากการวัดด้วยตาเปล่า การแบ่งกลุ่มความเสี่ยงตามระบบ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ปี พ.ศ. 2535 และระบบ World Health Organization (WHO) prognostic scoring system ปี พ.ศ. 2526⁴ โดยการศึกษาครั้งนี้จะไม่คิดคะแนนจากหมู่เลือด ABO เนื่องจากอาจไม่ใช่ปัจจัยของการพยากรณ์โรคมะเร็งเนื้อรก⁵ รวบรวมวิธีการรักษา ชนิดยาเคมีบำบัดที่ให้และเหตุผลในการเลือกใช้ยาโดยพิจารณาตามการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงตามระบบ FIGO, WHO หรือระบบ National Cancer Institute (NCI) ของประเทศสหรัฐอเมริกา⁴ ศึกษาผลการรักษาโดยตรวจวัดระดับฮอร์โมน hCG ทุกสัปดาห์ ซึ่งแบ่งเป็นการตอบสนองต่อการรักษาจนหายจากโรคแบบปฐมภูมิ (primary remission) หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมน hCG ลดลงสู่ระดับปกติ คือ น้อยกว่า 10 mIU/ml เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 3 ครั้ง การต่อการรักษา (resistance) คือ การที่มีระดับ hCG สูงขึ้นจากค่าเดิมมากกว่าร้อยละ 10 หรือคงที่หรือไม่ลดลงสู่ระดับปกติ การกลับเป็นซ้ำ (recurrence) คือ การที่ผู้ป่วยมีระดับ hCG สูงขึ้นหลังเคยลดลงสู่ระดับปกติ

รวบรวมจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัดหลังพบว่ามีระดับ hCG เป็นปกติเป็นครั้งแรก (maintenance chemotherapy) สำหรับภาวะแทรกซ้อนของการรักษาพิจารณาความรุนแรงตามเกณฑ์ของ The Gynecologic Oncology Group (GOG) ของประเทศสหรัฐอเมริกา

เมื่อรวบรวมข้อมูลดังกล่าวได้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาในระยะแรก คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 ถึง 2538 มีจำนวน 27 ราย และกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยในระยะหลัง คือ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 ถึง 2543 ซึ่งมีจำนวน 29 ราย เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก การแบ่งกลุ่มความเสี่ยง วิธีการรักษา และผลการรักษาของทั้งสองระยะ สถิติที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ Chi-square test และ student-t test

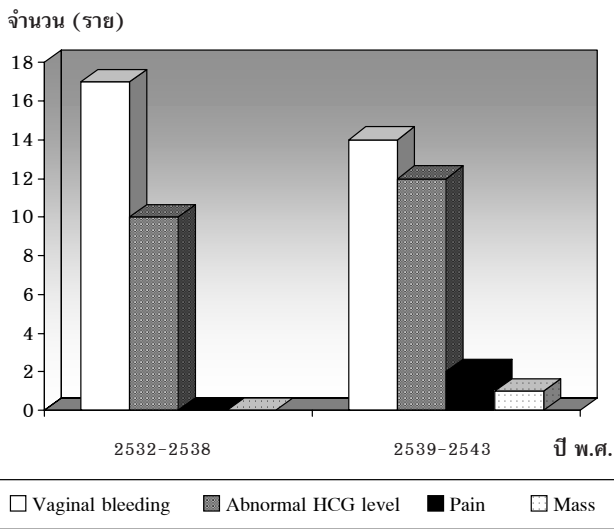
ผลการศึกษา

รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย 56 ราย มีอายุเฉลี่ย 31.3 ปี (พิสัย 16-54 ปี) อาการและอาการแสดงนำที่พบได้บ่อยที่สุดคือ มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด (ร้อยละ 55.4) รองลงมาคือ มีระดับฮอร์โมน hCG เพิ่มขึ้นหรือคงที่ซึ่งพบตามหลังการตั้งครรภ์ไขปลาลูก (ร้อยละ 39.2) คลำก้อนได้ผิดปกติ (ร้อยละ 3.6) และปวดท้องน้อย (ร้อยละ 1.8) (รูปที่ 1) ผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมน hCG ก่อนได้รับการรักษาเฉลี่ย 69,828 mIU/ml (พิสัย 26-758,846 mIU/ml) มีจำนวนบุตรเฉลี่ย 4.7 คน (พิสัย 1-12 คน) มะเร็งเนื้อรกเกิดตามหลังครรภ์หลังสุดชนิดครรภ์ไขปลาลูกร้อยละ 78.6 รองลงมาคือ ครรภ์ปกติร้อยละ 16.1 และการแท้งร้อยละ 5.4 มีระยะเวลาของโรคเฉลี่ย 23.5 เดือน (พิสัย 1-240 เดือน) ผู้ป่วยร้อยละ 50.9 มีระยะเวลาของโรคน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือน ผลเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกผู้ป่วยในระยะแรกและระยะหลังของการรักษาแสดงดังตารางที่ 1

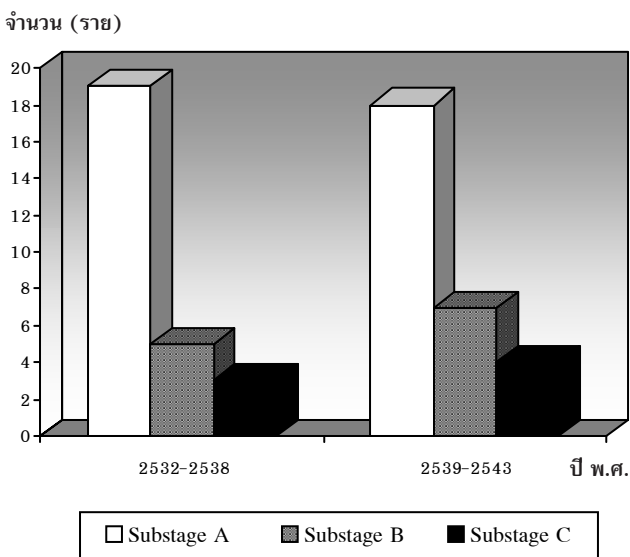
ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายของผู้ป่วยเปรียบเทียบระยะแรกและระยะหลังของการรักษา

ข้อมูล	ปี พ.ศ. 2532-2538 (27 ราย)	ปี พ.ศ. 2539-2543 (29 ราย)	ค่า P
อายุเฉลี่ย (ปี)	30.8	30.8	0.696
จำนวนบุตรเฉลี่ย (คน)	3.2	6.2	0.386
ระดับฮอร์โมน hCG เฉลี่ย (mIU/ml)	86,427.9	54,375.3	0.465
ระยะเวลาของโรคเฉลี่ย (เดือน)	20.5	27.0	0.636
ขนาดของเนื้องอกเฉลี่ย (เซนติเมตร)	0.9	1.9	0.148
ครรภ์หลังสุด ครรภ์ไขปลาลูก	23	20	0.155
ครรภ์ชนิดอื่น ๆ	4	9	

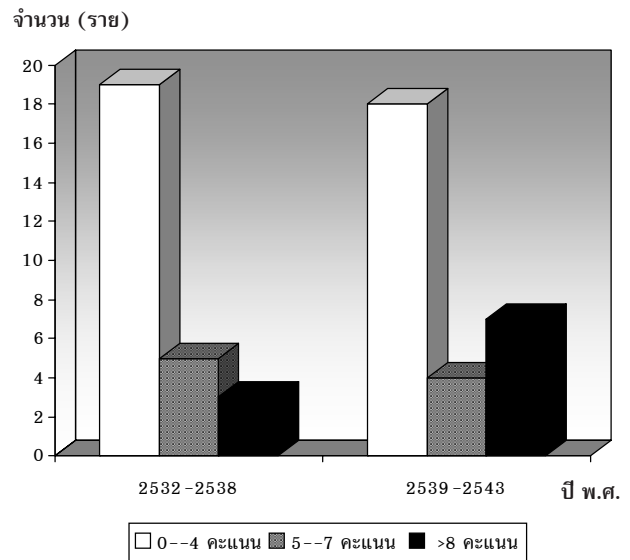
เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามระบบ FIGO พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 66.1 อยู่ใน substage a, ร้อยละ 21.4 อยู่ใน substage b และร้อยละ 12.5 อยู่ใน substage c ซึ่งลักษณะ substage จะคล้ายคลึงกันเมื่อเปรียบเทียบระยะแรกกับระยะหลังของการรักษา (รูปที่ 2) เมื่อคิดคะแนนตามระบบ WHO พบว่าผู้ป่วยมีคะแนนเฉลี่ย 3.75 ± 3.47 คะแนน (พิสัย 0-13) คะแนนเฉลี่ยของระยะแรกและระยะหลังของการรักษาไม่แตกต่างกัน (คะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 3.4 คะแนนในระยะแรก และ 4.0 คะแนนในระยะหลัง, $P = 0.530$) โดยพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 66.1 อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ รองลงมา คือ กลุ่มความเสี่ยงสูง ร้อยละ 17.9 และกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง ร้อยละ 16.1 รูปที่ 3 เปรียบเทียบคะแนนและกลุ่มความเสี่ยงตามระบบ WHO ของทั้งสองระยะ



รูปที่ 1 อาการและอาการแสดงนำ



รูปที่ 2 Substage ตามระบบ FIGO



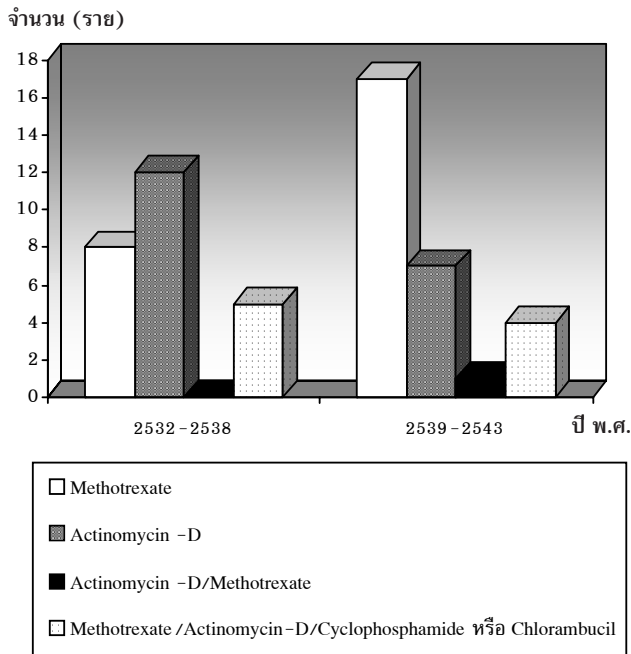
รูปที่ 3 กลุ่มคะแนนตามระบบ WHO

มีผู้ป่วยเพียง 6 ราย (ร้อยละ 10.8) ที่เคยได้รับการรักษา มาก่อน โดยพบว่า 3 ราย (ร้อยละ 5.4) ได้รับการผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 3.6) รับประทานยาเคมีบำบัด หลังสิ้นสุดครรภ์ไขปลาอุกเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งเนื้อรก ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.8) ได้รับการผ่าตัดมดลูกพร้อมกับได้ยาเคมีบำบัด

วิธีการรักษาที่ได้รับมากที่สุด คือ การได้ยาเคมีบำบัด ตัวเดียว (ร้อยละ 75.0) รองลงมา คือ เคมีบำบัดหลายตัว (ร้อยละ 10.7) เคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัดมดลูก (ร้อยละ 10.7) และการผ่าตัดมดลูกอย่างเดียว (ร้อยละ 1.8) มีผู้ป่วย 1 ราย ไม่ได้มา รับการรักษาหลังได้รับการวินิจฉัยเนื่องจากปฏิเสธการรักษา ใน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว ในระยะแรก ของการรักษาชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 48.0) คือ actinomycin-D ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับยาทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วันติดต่อกันทุก 2 สัปดาห์ รองลงมา (ร้อยละ 32.0) ได้รับ methotrexate ทางหลอดเลือดดำเป็น 5 วันติดต่อกันทุก 2 สัปดาห์ ในการรักษาระยะหลังชนิดยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ มากที่สุดคือ methotrexate พบร้อยละ 60.7 พบว่ามีวิธีการให้ 3 ลักษณะด้วยกันคือ ให้ทางหลอดเลือดดำ 15 ราย ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุกสัปดาห์ 1 ราย และให้สลักับ actinomycin-D 1 ราย

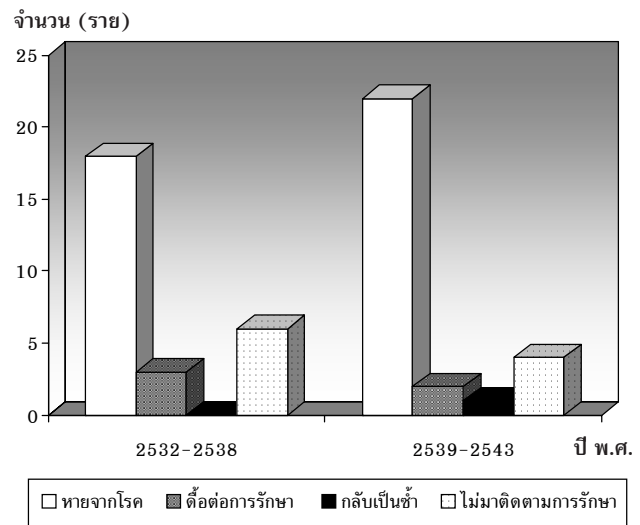
มีผู้ป่วย 9 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายตัว ทุกรายได้รับยาชนิด methotrexate, actinomycin-D และ

chlorambucil หรือ cyclophosphamide (MAC) โดยให้ยาทุก 2 สัปดาห์ เมื่อศึกษาถึงการตัดสินใจเลือกใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวในการรักษา ในระยะแรกเหตุผลที่เลือกใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวเนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 5 ราย มีปัจจัยเสี่ยงสูงตามระบบของ NCI แต่ในระยะหลังเลือกตามปัจจัยเสี่ยงตามระบบของ NCI เพียง 1 ราย และเลือกตามคะแนนที่อยู่ในความเสี่ยงสูงของระบบคะแนน WHO 3 ราย สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตัวเดียวในระยะแรกของระยะหลังไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 80.8 ในระยะแรก และร้อยละ 82.8 ในระยะหลัง (P = 0.257) รูปที่ 4 แสดงชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในสองระยะของการรักษา



รูปที่ 4 ชนิดของยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 55 ราย มีการหายจากโรค 40 ราย (ร้อยละ 72.7) ต้องการรักษา 5 ราย (ร้อยละ 9.1) มีการกลับเป็นซ้ำอีก 1 ราย (ร้อยละ 1.8) มีผู้ป่วยไม่มาติดตามขณะให้การรักษา 9 ราย (ร้อยละ 16.4) อัตราการหายจากโรคในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวเดียว และได้ยาเคมีบำบัดหลายตัวเท่ากับ ร้อยละ 76.2 และ 50.0 ตามลำดับ ผลการรักษาเมื่อแยกตามวิธีการรักษาแสดงดังตารางที่ 2 เมื่อพิจารณาผลการรักษาทั้งสองระยะพบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากโรคไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 69.2 ในระยะแรกและร้อยละ 75.9 ในระยะหลัง, P = 0.451) รูปที่ 5 แสดงผลของการรักษาของทั้งสองระยะ



รูปที่ 5 ผลการรักษา

จำนวนครั้งเฉลี่ยของการให้ยาเคมีบำบัดหลังพบวาระดับฮอร์โมน hCG ปกติ เท่ากับ 1.6 ครั้ง (พิสัย 0-4 ครั้ง) เมื่อเปรียบเทียบจำนวนครั้งของยาเคมีบำบัดที่ให้หลังพบวาระดับฮอร์โมน hCG ปกติ ในระยะแรกมีจำนวนครั้งเฉลี่ยเท่ากับ 1.8 ครั้ง ในระยะหลังเท่ากับ 1.6 ครั้ง ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (P = 0.542)

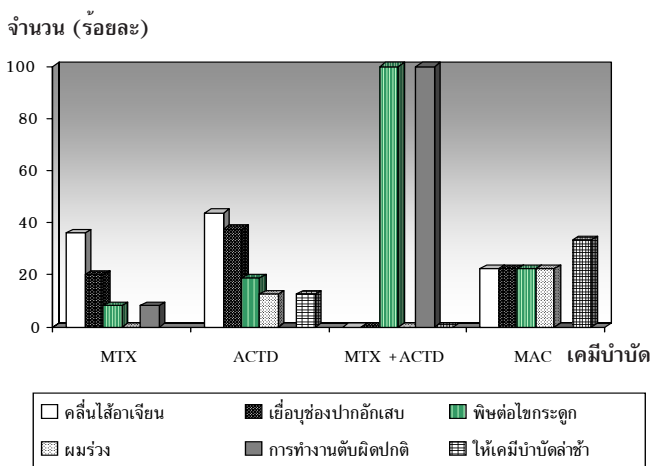
ในกลุ่มผู้ที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวเดียวแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาต่อไปด้วยยาเคมีบำบัดหลายตัว โดยผู้ป่วย 2 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา MAC regimen อีก 1 รายได้ยา PVB regimen (cisplatin, vinblastine และ bleomycin) และพบว่าผู้ป่วยหายจากโรคทุกราย ในขณะที่กลุ่มที่เคยได้ยาเคมีบำบัดหลายตัวแต่ไม่หายจากโรคหลังจากเปลี่ยนชนิดของยาเคมีบำบัดเป็น EMA-CO regimen 1 รายและ PVB regimen 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่หายจากโรค

จากการติดตามผู้ป่วยทั้ง 56 ราย พบว่าผู้ป่วย 32 ราย (ร้อยละ 62) ได้รับการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลาสั้นกว่า 1 ปี เมื่อติดตามผู้ป่วยที่หายจากโรคแล้ว มีผู้ป่วย 1 ราย ที่กลับเป็นซ้ำหลังมีการตอบสนองต่อยา methotrexate หลังจากนั้น 6 เดือน พบว่ามีระดับ hCG สูงขึ้นจึงเปลี่ยนยาเคมีบำบัดเป็น actinomycin-D ซึ่งทำให้ระดับ hCG ลดลงสู่ปกติก่อนที่จะสูงขึ้นอีกครั้งในอีก 1 ปีต่อมา แต่สามารถรักษาให้หายขาดด้วยยา MAC regimen มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต 2 ราย รายแรกไม่มาติดตามการรักษาหลังได้รับ actinomycin-D 3 ครั้ง จากนั้นอีก 1 ปี พบว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองได้ให้ MAC regimen 1 ครั้ง แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะก้านสมองเลื่อน (brain stem herniation) ผู้ป่วยอีก 1 ราย หลังได้ยาเคมีบำบัด actinomycin-D พบว่าหายจากโรคและเสียชีวิตจาก malignant ventricular fibrillation อีก 7 ปีต่อมา

ตารางที่ 2 วิธีการรักษาและผลการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรก

วิธีการรักษา	หายจากโรค ราย (ร้อยละ)	ต้องการรักษา ราย (ร้อยละ)	กลับเป็นซ้ำ ราย (ร้อยละ)	ไม่มาติดตามหลังการรักษา ราย (ร้อยละ)	รวม ราย (ร้อยละ)
ยาเคมีบำบัดตัวเดียว	32 (76.2)	3 (7.1)	1 (2.4)	6 (14.3)	42 (100.0)
ยาเคมีบำบัดตัวเดียวรวมกับการตัดมดลูก	2 (66.7)	-	-	1 (33.3)	3 (100.0)
ยาเคมีบำบัดหลายตัว	4 (50.0)	1 (25.0)	-	1 (25.0)	6 (100.0)
ยาเคมีบำบัดหลายตัวรวมกับการตัดมดลูก	1 (33.3)	1 (33.3)	-	1 (33.3)	3 (100.0)
การตัดมดลูก	1 (100.0)	-	-	-	1 (100.0)
ไม่ได้รับการรักษา (ผู้ป่วยปฏิเสธ)	-	-	-	-	1 (100.0)

ภาวะแทรกซ้อนของการให้ยาเคมีบำบัดแสดงดังรูปที่ 6 ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดตัวเดียว คือ อาการคลื่นไส้และอาเจียน 16 ราย (ร้อยละ 39.0) มีการกดไขกระดูก 5 ราย (ร้อยละ 12.2) โดยมีความรุนแรงตามเกณฑ์ GOG ระดับที่ 1, 2 และ 3 จำนวน 1, 2 และ 2 รายตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดหลายตัว พบการให้ยาเคมีบำบัดต้องเลื่อนออกไปมากที่สุด (ร้อยละ 33.3) โดยมีสาเหตุมาจากพิษกดไขกระดูกและเยื่อช่องปากอักเสบ พบความรุนแรงของการกดไขกระดูกตามเกณฑ์ GOG ระดับที่ 3 1 ราย และระดับที่ 4 1 ราย



รูปที่ 6 ภาวะแทรกซ้อนของเคมีบำบัด

วิจารณ์

จากข้อมูลของหน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างปี พ.ศ. 2538-2540 พบว่า มะเร็งเนื้อรกเป็นมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 5 รองจากมะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ มะเร็งมดลูก มะเร็งปาก

ช่องคลอด โดยคิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 1 รายต่อการคลอด 85 ราย^{1,6-8} ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเนื้อรก จากรายงานของโรงพยาบาลวชิระเมื่อปี พ.ศ. 2533-2538 ที่พบผู้ป่วย 1 รายต่อการคลอด 4,167 ราย⁹ ซึ่งอาจเกิดจากการที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์เป็นโรงพยาบาลศูนย์ซึ่งรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ในภาคใต้ ในขณะที่มีจำนวนผู้ป่วยคลอดค่อนข้างน้อย จึงทำให้มีอุบัติการณ์ดังกล่าวสูง จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในระยะแรกและระยะหลังของการรักษาไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องจากเป็นมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อยนัก จึงไม่ได้มีมาตรการป้องกันหรือตรวจคัดกรองโรคที่จะทำให้ตรวจพบผู้ป่วยในระยะแรกของโรคได้มากขึ้น นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงมะเร็งเนื้อรกซึ่งได้แก่ อายุ เศรษฐฐานะ ภาวะโภชนาการ อาจไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยดังกล่าวในระยะเวลายาวนาน

การตอบสนองต่อการรักษาและการหายขาดจากโรคมะเร็งเนื้อรกขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ อายุ ระดับฮอร์โมน hCG ก่อนการรักษา ระยะเวลาตั้งแต่สิ้นสุดครรภ์หลังสุดจนได้รับการรักษา ขนาด และตำแหน่งของเนื้อมะเร็ง ชนิดของครรภ์หลังสุด^{5, 10-13} ปัจจุบันได้มีการนำปัจจัยดังกล่าวมาใช้ในระบบการพยากรณ์โรค โดยมีจุดประสงค์เพื่อแบ่งกลุ่มความเสี่ยงผู้ป่วย โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำจะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงตัวเดียว กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายตัว ถ้าพิจารณาตามระบบ NCI ของประเทศสหรัฐอเมริกา มะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายออกนอกมดลูกจะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ แต่ถ้าใช้ระบบ FIGO จะมีเพียง sub-stage a ที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ substage b และ c จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง เมื่อใช้ระบบคะแนน WHO ผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 8 จะถูกจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ข้อมูลข้างต้นจะพบว่า มีความหลากหลายในการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงโรค

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงตามระบบ NCI เนื่องจากเป็นระบบที่จดจำได้ง่าย ไม่ซับซ้อน และรวบรวมปัจจัยการพยากรณ์โรคไว้หลายปัจจัย และมีบางรายงานสนับสนุนว่า NCI มีความไวสูงและสามารถใช้พยากรณ์โรคได้ดีพอ ๆ กับระบบคะแนน WHO¹⁴ อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาที่มีแนวโน้มที่จะใช้ระบบคะแนน WHO มากขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการศึกษาในระยะหลังที่พบว่าสามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าระบบการพยากรณ์โรคอื่น¹⁵⁻¹⁸ เช่น Lurain และคณะ ปี พ.ศ. 2534 ได้รายงานผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคดีตามระบบ NCI ที่เสียชีวิตจากโรค พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีคะแนนตามระบบคะแนน WHO มากกว่าหรือเท่ากับ 8 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีตามระบบ NCI แต่มีคะแนนน้อยกว่า 8 จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาถึงร้อยละ 91 แต่ถ้ามีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 8 จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 52¹⁸ จากการศึกษาที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่แบ่งกลุ่มความเสี่ยงตามระบบ FIGO อาจเป็นผลจากระบบนี้เพิ่งเกิดภายหลัง และมีปัจจัยการพยากรณ์โรคน้อยกว่าระบบอื่น ๆ

เมื่อแบ่งผู้ป่วยตาม FIGO substage พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 66.0 อยู่ใน substage a รองลงมา คือ b และ c ตามลำดับ ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Ma และคณะ⁴ ในปี พ.ศ. 2540 ที่รายงานสัดส่วนผู้ป่วย substage a, b และ c เท่ากับร้อยละ 66.4, 22.8 และ 12.3 ตามลำดับ เมื่อแยกผู้ป่วยตามระบบคะแนน WHO พบว่าอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำมากที่สุด คือ ร้อยละ 66.0 พบสัดส่วนในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงต่ำใกล้เคียงกัน ซึ่งพบว่าสัดส่วนในกลุ่มความเสี่ยงสูงค่อนข้างสูงกว่ารายงานก่อนหน้านี้ เช่น Ma และคณะ⁴ ในปี พ.ศ. 2540 รายงานความเสี่ยงต่ำร้อยละ 86.3 ความเสี่ยงปานกลางร้อยละ 10.8 และความเสี่ยงสูงร้อยละ 2.9 Soper และคณะ¹¹ ในปี พ.ศ. 2537 ได้รายงานสัดส่วนผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงปานกลางเท่านั้น โดยพบร้อยละ 95.6 และ 4.4 ตามลำดับ

จากการที่ใช้ระบบ NCI ในการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงมะเร็งเนื้อรก ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 94.5 ได้รับการรักษาอันดับแรกด้วยยาเคมีบำบัดตัวเดียว ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Berkowitz และคณะ¹⁹ ซึ่งรายงานการให้ยาเคมีบำบัดตัวเดียวร้อยละ 91.4 การตัดมดลูกร้อยละ 7.1 ยาเคมีบำบัดหลายตัวร้อยละ 1.5 เมื่อพิจารณาอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่รับยาเคมีบำบัดตัวเดียวมีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 76.2 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งรายงานร้อยละ 77.0-100.0^{4, 10, 20, 21}

วิธีการให้ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายมีหลายวิธี วิธีการรักษาที่นิยมใช้มากที่สุดในระยะแรกคือ actinomycin-D โดยให้ 5 วันทุก 2 สัปดาห์ วิธีนี้ทำให้มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดร้อยละ 77-90^{21, 22} ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยคือ ผมร่วงร้อยละ 52 พิษต่อไขกระดูกร้อยละ 48 และเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 40²¹ แต่วิธีนี้จะมีความค่าใช้จ่ายต่อครั้งสูงกว่าวิธีอื่น ๆ (ราคายาเคมีบำบัดประมาณ 2,600 บาทต่อครั้ง) ในระยะ 5 ปีหลังของการรักษา นิยมใช้ methotrexate 5 วันทุก 2 สัปดาห์ วิธีนี้ทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 89.3-93^{21, 22} พบภาวะพิษต่อไขกระดูกร้อยละ 32-71²¹ อาการผิดปกติของระบบลำไส้ร้อยละ 52²³ และเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 20²³ ในการศึกษาพบว่า มีอัตราการตายขาดจากยาเคมีบำบัดตัวเดียวใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา แต่พบภาวะแทรกซ้อนได้น้อยกว่า ความแตกต่างนี้อาจเกิดจากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลที่รวบรวมได้อาจน้อยกว่าความเป็นจริง ในปัจจุบันทางหน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ได้เลือกใช้ยาเคมีบำบัด methotrexate ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกสัปดาห์ เป็นยาอันดับแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดที่ไม่มีการแพร่กระจายเนื่องจากมีประสิทธิภาพยอมรับได้ คือ ทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 74-80^{10, 22} มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างต่ำ (ราคาเคมีบำบัดประมาณ 370 บาทต่อครั้ง) โดยมีจำนวนครั้งเฉลี่ยที่ทำให้ระดับ hCG ลดลงสู่ปกติ 7 ครั้ง ภาวะแทรกซ้อนไม่สูงและสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหลายตัว มีการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 50 อาจเป็นผลจากที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคสูง แม้ว่าจะได้รับ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายตัวก็ยังมี การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีนัก และอาจมีสาเหตุมาจากการรักษาประคับประคองที่ไม่ดีนัก ทำให้ต้องได้รับยาเคมีบำบัดซ้ำ อัตราการตอบสนองต่อการรักษาจากการศึกษานี้ น้อยกว่า จากการศึกษาของ Lurain และคณะ²² ที่รายงานการตอบสนองต่อการรักษาโดยให้ยาชนิด MAC หรือ EMA-CO ถึงร้อยละ 94.1 ในปัจจุบันไม่นิยมให้การรักษาโรคมะเร็งเนื้อรกโดยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว แต่จากการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย ที่สามารถหายขาดได้จากการผ่าตัดมดลูกเพียงอย่างเดียว ดังนั้น อาจมีการนำการรักษาดังกล่าวมาใช้ในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงต่ำ

จำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยให้เคมีบำบัดหลังจากที่ hCG เป็นปกติ ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน Hammond และคณะ²⁴ ซึ่งรักษาด้วย MTX 5 วันทุก 2

สัปดาห์ แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดหลังจากที่ hCG มีระดับปกติ อีกต่ออีก 1 ชุด ในขณะที่ Berkowitz และ Goldstein²⁵ ที่ใช้ยา MTX-FA 8 วัน จำนวน 1-3 ชุด และจะไม่ให้ยาครั้งต่อไปหลังพบว่า มีระดับ hCG เป็นปกติ

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยถึงร้อยละ 62 ได้รับการติดตามการรักษาอย่างน้อย 1 ปีหรือน้อยกว่า ซึ่งน้อยกว่ามาตรฐานที่แนะนำให้มีการตรวจติดตามประมาณ 1 ปีหลังมีการตอบสนองต่อการรักษา²⁵ ดังนั้น จึงควรมีมาตรการการติดตามผู้ป่วยขณะ และหลังให้การรักษาเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำได้ในระยะแรก

สรุป

ไม่พบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย มะเร็งเนื้อรกในระยะแรก (พ.ศ. 2532-2538) และระยะหลัง (พ.ศ. 2539-2543) การจำแนกความเสี่ยงผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะใช้ระบบคะแนน WHO มากขึ้น ผลของการรักษาในระยะแรกและระยะหลังมีลักษณะคล้ายคลึงกัน ผลของการรักษา และภาวะแทรกซ้อนของการรักษาอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ แต่ควรมีมาตรการการติดตามผู้ป่วยขณะและหลังให้การรักษาอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. หน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี. รายงานสถิติของหน่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ปี พ.ศ. 2538-2540. สงขลา: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2542; 2.
2. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976; 38: 1373-1385.
3. Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B. Gestational trophoblastic disease: Treatment results at the Brewer Trophoblastic Disease Center. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 354-360.
4. Ma HK, Wong LC, Ngan H. Staging and classification systems. In: Handcock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational trophoblastic disease*. Cambridge: Chapman and Hall, 1997; 95-108.
5. Miller DS, Lurain JR. Classification and staging of ges-

- tational trophoblastic tumors. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1988; 15: 477-490.
6. หน่วยเวชสถิติ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา. รายงานสถิติประจำปีภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ปี พ.ศ. 2538. สงขลา: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2539; 14.
7. หน่วยเวชสถิติ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา. รายงานสถิติประจำปีภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ปี พ.ศ. 2539. สงขลา: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2540; 14.
8. หน่วยเวชสถิติ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา. รายงานสถิติประจำปีภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ปี พ.ศ. 2540. สงขลา: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2541; 14.
9. สุชาวดี กาญจนวัฒน์. Gestational trophoblastic tumor, future direction. ใน: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี. การประชุมวิชาการ Gyn. oncology '96 and beyond. กรุงเทพมหานคร: มหาวิทยาลัยมหิดล, 2539; 259-275.
10. Hammond CB, Weed JC, Currie JL. The role of operation in current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 844-858.
11. Soper JT, Evans AC, Conaway MR, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Hammond CB. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 969-973.
12. Smith DB, Holden L, Newlands ES, Bagshawe KD. Correlation between clinical staging (FIGO) and prognostic groups with gestational trophoblastic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 157-160.
13. DuBeshter B. High-risk factors in metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 1991; 36: 9-13.
14. Greenfield AW. Gestational trophoblastic disease: prognostic variables and staging. *Semin Oncol* 1995; 22: 142-148.
15. Feldman S, Goldstein DP, Berkowitz RS. Low-risk

- metastatic gestational trophoblastic tumors. *Semin Oncol* 1995; 22: 166-171.
16. Ayhan A, Yapar EG, Deren O, Kismisci H. Remission rates and significance of prognostic factors in gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1992; 37: 461-465.
17. Soper JT. Identification and management of high risk gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995; 22: 172-184.
18. Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: A proposed new scoring system based on multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 611-616.
19. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic diseases. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, eds. *Kistner's gynecology: principles and practice*. 6th ed. St. Louis: Mosby, 1995; 377-389.
20. Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 15: 451-457.
21. Kohorn EI. Single agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia, perspectives for the 21st century after three decades of use. *J Reprod Med* 1991; 36: 49-55.
22. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 574-579.
23. Homesley HD. Development of single-agent regimens for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994; 39: 185-192.
24. Soper JT, Lewis JL, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 1039-1077.
25. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, eds. *Novak's gynecology*. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 1261-1282.