

การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น Treatment for Early-stage Cervical Cancer

จิรัชญา เลขาลาวณีย์, พ.บ., รักชาย บุษงาชาติ, พ.บ.
Jiratchaya Lekhalawan, M.D., Rakchai Buhachat, M.D.

สาขาวิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai,
Songkhla 90100, Thailand.

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 3 ของผู้หญิงในประเทศไทย การประเมินระยะของมะเร็งปากมดลูก เป็นการแบ่งโดยอาศัยประวัติทางคลินิก โดยใช้การตรวจร่างกายและภาพถ่ายรังสี ซึ่งการรักษาจะขึ้นอยู่กับระยะของโรค แบ่งออกได้เป็น มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น มะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ และมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม โดยมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น คือ มะเร็งปากมดลูกที่จำกัดอยู่ที่บริเวณปากมดลูกและมดลูก การรักษาสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ การตัดมดลูก หรืออาจผ่าตัดแบบอนุรักษ์ภาวะการเจริญพันธุ์โดยตัดเฉพาะปากมดลูก การให้รังสีรักษาร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด ทางเลือกของการรักษาขึ้นอยู่กับปัจจัยของรอยโรค ปัจจัยของผู้ป่วย ตลอดจนทรัพยากรระบบสุขภาพที่มีอยู่ หลังการผ่าตัดหากพบว่าผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคซ้ำ ควรพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด โดยให้เป็นรังสีรักษาร่วมกับให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด และแนะนำให้มีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ จะทำให้ตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็วและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

คำสำคัญ: การรักษามะเร็ง; มะเร็งปากมดลูก; ระยะเริ่มต้น

ABSTRACT

Cervical cancer is the third most common cancer among women in Thailand. The staging for this cancer is based on the clinical history, physical examination, and radiography. The treatment for cervical cancer depends on the stage of the disease, whether early, locally advanced or advanced. Early-stage cervical cancer is defined as a cancer confined to the cervix and uterus. Treatment options for these patients include surgery, radiotherapy, chemotherapy or chemoradiation. The choice of treatment depends on both tumor and patient factors, and existing health system resources. If surgery is performed, and the pathology indicates a high risk of recurrence, adjuvant therapy is considered, usually radiotherapy with or without chemotherapy. Regular follow-ups are recommended to detect any recurrence earlier to decrease morbidities and increase survival rates.

Keywords: cancer treatment; cervical cancer; early-stage

บทนำ

มะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยมากอันดับ 3 ของผู้หญิงในประเทศไทย รองจากมะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่¹ สาเหตุของมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัส HPV (human papilloma virus) ทำให้เซลล์ปากมดลูกผิดปกติ โดยเข้าไปยับยั้งการตายของเซลล์ (apoptosis) และกระตุ้นเซลล์เข้าสู่กลไกการแบ่งตัว เซลล์จะมีการเพิ่มจำนวนโดยไม่ได้รับการควบคุมและกลายเป็นมะเร็งในที่สุด²

การวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกทำได้โดยการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก (cervical biopsy)

การประเมินระยะของมะเร็งปากมดลูก เป็นการแบ่งโดยอาศัยการตรวจทางคลินิก (clinical staging) ในโรงพยาบาลที่มีทรัพยากรจำกัด จะแบ่งระยะของมะเร็งได้จากการตรวจร่างกาย การส่องกล้อง (proctoscopy และ cystoscopy) และภาพถ่ายรังสี (การถ่ายภาพรังสีทรวงอกและ intravenous pyelogram) สำหรับโรงพยาบาลที่มีทรัพยากรอย่างเพียงพอ การแบ่งระยะสามารถใช้ภาพถ่ายรังสีเพิ่มเติมอื่นๆ (เช่น computed tomography, magnetic resonance imaging และ positron emission tomography) และลักษณะทางพยาธิวิทยา²⁻³

การรักษามะเร็งปากมดลูกขึ้นอยู่กับระยะของโรค มะเร็งปากมดลูกสามารถแบ่งออกได้เป็น มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น (early-stage) มะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) และมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (advanced) มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น คือ มะเร็ง

ปากมดลูกที่จำกัดอยู่ที่บริเวณปากมดลูกและมดลูก การรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ การตัดมดลูก (เช่น extrafascial, modified radical, radical) หรืออาจผ่าตัดแบบอนุรักษ์ภาวะการเจริญพันธุ์ (เช่น conization, trachelectomy) รังสีรักษาร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด ทางเลือกของการรักษาขึ้นอยู่กับปัจจัยของรอยโรค ปัจจัยของผู้ป่วย ตลอดจนทรัพยากรระบบสุขภาพที่มีอยู่

คำจำกัดความ

การกำหนดระยะของโรคที่ดีทำให้สามารถบอกการแพร่กระจายของโรคได้อย่างแม่นยำ ทำให้สามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตรวมไปถึงสามารถเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม การกำหนดระยะโรคในประเทศไทยอ้างอิงตาม FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2018³ มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น หมายถึง FIGO stage IA1 IA2 IB1 และ IB2

มะเร็งปากมดลูกระยะที่ I หรือ FIGO stage I หมายถึง มะเร็งปากมดลูกที่มีรอยโรคอยู่ที่ปากมดลูกเท่านั้น โดยที่แยกระยะจากความลึกของรอยโรคกับความกว้างของรอยโรคที่ปากมดลูก ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนการกระจายของมะเร็งเข้าหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง (lymphovascular space invasion: LVSI) ไม่ทำให้เปลี่ยนการจัดระยะโรค แต่ควรบันทึกไว้ในผลรายงานชิ้นเนื้อเนื่องจากมีการรักษาและการพยากรณ์โรคที่ต่างกัน⁴

ประเภทของการรักษา

วิธีการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ การผ่าตัด รังสีรักษา เคมีบำบัด และการให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด (chemoradiation) ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะเริ่มต้นนิยมใช้การผ่าตัดมากกว่ารังสีรักษา เนื่องจากผู้ป่วยผู้ป่วยและแพทย์ยอมรับภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามหลังการผ่าตัดได้ดีกว่าที่เกิดขึ้นตามหลังการฉายแสงและง่ายต่อการบรรเทาดูแลรักษาได้มากกว่า

1. การผ่าตัด (surgery)

1.1 การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (conization) โดยตัดทั้งส่วนของ ectocervix และ endocervix สามารถใช้ได้ทั้งเพื่อการวินิจฉัยและประเมินระยะของมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น

1.2 การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยแบบกว้าง (Trachelectomy)

1.2.1 Simple trachelectomy เป็นการผ่าตัดที่นำส่วนของปากมดลูกออก พร้อมกับส่วนบนของช่องคลอด และต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน โดยยังเหลือมดลูกและรังไข่ เป็นการผ่าตัดสำหรับผู้ที่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ ใช้ใน carcinoma in situ และมะเร็งปากมดลูกระยะ IA1

1.2.2 Radical trachelectomy (การตัดปากมดลูกแบบถอนรากถอนโคน) เป็นการผ่าตัดที่นำส่วนของปากมดลูกออก พร้อมกับส่วนบนของช่องคลอดประมาณ 1-2 ซม. ใช้ในมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2-IB1 และ IB2 บางกรณี

1.3 การตัดมดลูก (Hysterectomy)

1.3.1 Extrafascial (simple) hysterectomy เป็นการผ่าตัดที่นำส่วนของมดลูกออก ใช้ในมะเร็งปากมดลูกระยะ IA1

1.3.2 Modified radical hysterectomy เป็นการผ่าตัดที่นำส่วนของมดลูก พร้อมกับเนื้อเยื่อข้างเคียงและช่องคลอดส่วนบนประมาณ 1-2 ซม.⁵ ใช้ในมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2 และ IA1 ที่มีความเสี่ยงสูง

1.3.3 Radical hysterectomy เป็นการผ่าตัดที่นำส่วนของมดลูก เนื้อเยื่อข้างเคียงและช่องคลอดส่วนบน 1 ใน 3 ออก² ใช้ในมะเร็งปากมดลูกระยะ IB1 และ IB2 อาจใช้ในระยะ IB3 และ IIA1 ในบางกรณี

ตารางที่ 1 FIGO staging of cancer of the cervix uteri³

ระยะ	คำอธิบาย
I	มะเร็งจำกัดอยู่ภายในปากมดลูกเท่านั้น
IA	มะเร็งระยะลุกลามที่สามารถวินิจฉัยได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น การลุกลามของมะเร็งลงไป ในสโตรมา (stroma) มีความลึกสูงสุดไม่เกิน 5 มม.
IA1	การลุกลามของมะเร็งลงไป ในสโตรมา มีความลึกไม่เกิน 3 มม.
IA2	การลุกลามของมะเร็งลงไป ในสโตรมา มีความลึกตั้งแต่ 3 มม. แต่ไม่เกิน 5 มม.
IB	การลุกลามของมะเร็งลงไป ในสโตรมา มีความลึกตั้งแต่ 5 มม. และก้อนมะเร็งอยู่ภายในปากมดลูกเท่านั้น
IB1	การลุกลามของมะเร็งลงไป ในสโตรมา มีความลึกตั้งแต่ 5 มม. และขนาดของมะเร็งเล็กกว่า 2 ซม.
IB2	ขนาดของมะเร็งตั้งแต่ 2 ซม. แต่เล็กกว่า 4 ซม.

ตารางที่ 2 Piver-Rutledge-Smith classification⁶

Class I	Extrafascial hysterectomy: การตัดมดลูก ปากมดลูกและเยื่อพังผืดของปากมดลูก
Class II	Modified radical hysterectomy: นำส่วนบนของช่องคลอด 1 ใน 3 ออก ตัด uterine artery ด้าน medial ของท่อไต (แต่ไม่แยกท่อไตออกจาก vesicouterine ligament) ตัด uterosacral และ cardinal ligament ที่ยึดระหว่าง sacrum และ pelvic sidewall ในระยะ 1 ใน 3 ถึง 1 ใน 2 ออก
Class III	Radical hysterectomy: นำส่วนบนของช่องคลอด 1 ใน 2 ออก ตัด uterine artery ตั้งแต่จุดเริ่มต้น บริเวณ internal iliac artery ตัด uterosacral และ cardinal ligaments ทั้งหมดออก
Class IV	Radical hysterectomy: แยกท่อไตออกจาก vesicouterine ligament ตัด superior vesical artery นำมดลูก parametrial ช่องคลอด 3 ใน 4 ออก
Class V	Radical hysterectomy: มีการผ่าตัดเพิ่มเติม โดยนำท่อไต หรือบางส่วนของกระเพาะปัสสาวะ หรือลำไส้ตรงออกพร้อมกับมดลูก

ประเภทของการตัดมดลูกขึ้นอยู่กับระยะของมะเร็ง อาจใช้ Piver-Rutledge-Smith classification⁶ ดังแสดงใน ตารางที่ 2 เพื่อช่วยจำแนกประเภทของการตัดมดลูก

2. รังสีรักษา (radiation therapy)

เป็นการใช้รังสีพลังงานสูงในการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยรังสีรักษาที่ใช้ในการรักษามะเร็งปากมดลูก มี 2 ชนิด ได้แก่ external beam radiation therapy (EBRT) และ internal radiation therapy (brachytherapy)

2.1 EBRT เป็นการฉายรังสีไปยังบริเวณมะเร็งผ่านผิวหนังเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง มีหลายรูปแบบ ดังนี้

- Conventional radiation therapy (3D-CRT)

ใช้ประโยชน์จากข้อมูลทางกายวิภาคจากการถ่ายภาพ 3 มิติ เพื่อกำหนดปริมาตรเป้าหมายและอวัยวะที่มีความเสี่ยง (Organ at risk: OARs) และเพื่อออกแบบวางแผนการรักษาปริมาณรังสี ซึ่ง 3D-CRT ช่วยเพิ่มความครอบคลุมเป้าหมายในขณะที่จำกัดปริมาณรังสีที่อวัยวะสำคัญข้างเคียง เป็นมาตรฐานการรักษาในปลายทศวรรษ 1990⁷

- Intensity modulated radiation therapy (IMRT)

เป็นการฉายรังสี ที่ใช้รังสีที่มีความเข้มต่างกัน โดยใช้ปริมาณสูงในบริเวณก้อนมะเร็ง และใช้พลังงานต่ำลงในเนื้อเยื่อปกติข้างเคียง ทำให้ลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง เช่น ลำไส้ กระเพาะปัสสาวะ อวัยวะเพศ และข้อต่อสะโพก ทำให้ลดผลข้างเคียงจากรังสีรักษา

- Proton therapy มีข้อได้เปรียบคือปริมาณ

รังสีที่ลดลงอย่างรวดเร็วจากส่วนปลายไปยังระดับความลึกเป้าหมาย และมีฤทธิ์ทำลายรังสีน้อยกว่าในเนื้อเยื่อข้างเคียงตามปริมาตรเป้าหมาย⁷

- Stereotactic body radiation therapy (SBRT)

ใช้สำหรับการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย โดยใช้รังสีพลังงานสูงและความแม่นยำสูงเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งในตับ ปอด และกระดูกการย้ายรังไข่ (ovarian transposition) เป็นการผ่าตัดเพื่อย้ายรังไข่ 1 หรือ 2 ข้าง เพื่อให้ห่างจากตำแหน่งฉายรังสี จะทำก่อนการให้ EBRT โดยเป็นตัวเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่หมดประจำเดือนและเป็นมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma

2.2 การฝังแร่กัมมันตรังสี (brachytherapy) เป็น

การนำสารกัมมันตรังสีใส่เข้าไปในร่างกาย อาจใส่เข้าไปใน

ช่องคลอด ปากมดลูก หรือโพรงมดลูก วิธีนี้เรียกว่า intracavitary brachytherapy หรือใส่ไปที่ก้อนเนื้อโดยตรง เรียกว่า Interstitial brachytherapy สำหรับการรักษามะเร็งปากมดลูก นิยมใช้วิธี intracavitary brachytherapy โดยจะให้การรักษา 3-5 ครั้ง ในเวลา 2 สัปดาห์ โดย brachytherapy มักเริ่มหลัง EBRT เพื่อให้ขนาดมะเร็งเล็กลงก่อน

3. เคมีบำบัด (chemotherapy)

เป็นการหยุดการเจริญเติบโตของมะเร็งโดยการทำลายหรือยับยั้งการแบ่งตัว โดยยาเคมีบำบัดที่มีแพลตตินัม (platinum) พบว่าทำลายมะเร็งปากมดลูกได้ดี ยาเคมีบำบัด platinum ที่นิยมใช้ คือ cisplatin โดยจะให้สัปดาห์ละ 1 ครั้ง นาน 5-6 สัปดาห์

4. รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด (chemoradiation)

เป็นการรักษาโดยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) ที่มะเร็งเติบโตออกนอกบริเวณปากมดลูก แต่ยังไม่มีแพร่กระจายไปยังตับ ปอด หรือกระดูก โดยจะทำให้การฉายรังสี EBRT 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ใช้เวลา 5-6 สัปดาห์ และให้ยาเคมีบำบัดสัปดาห์ละ 1 ครั้ง

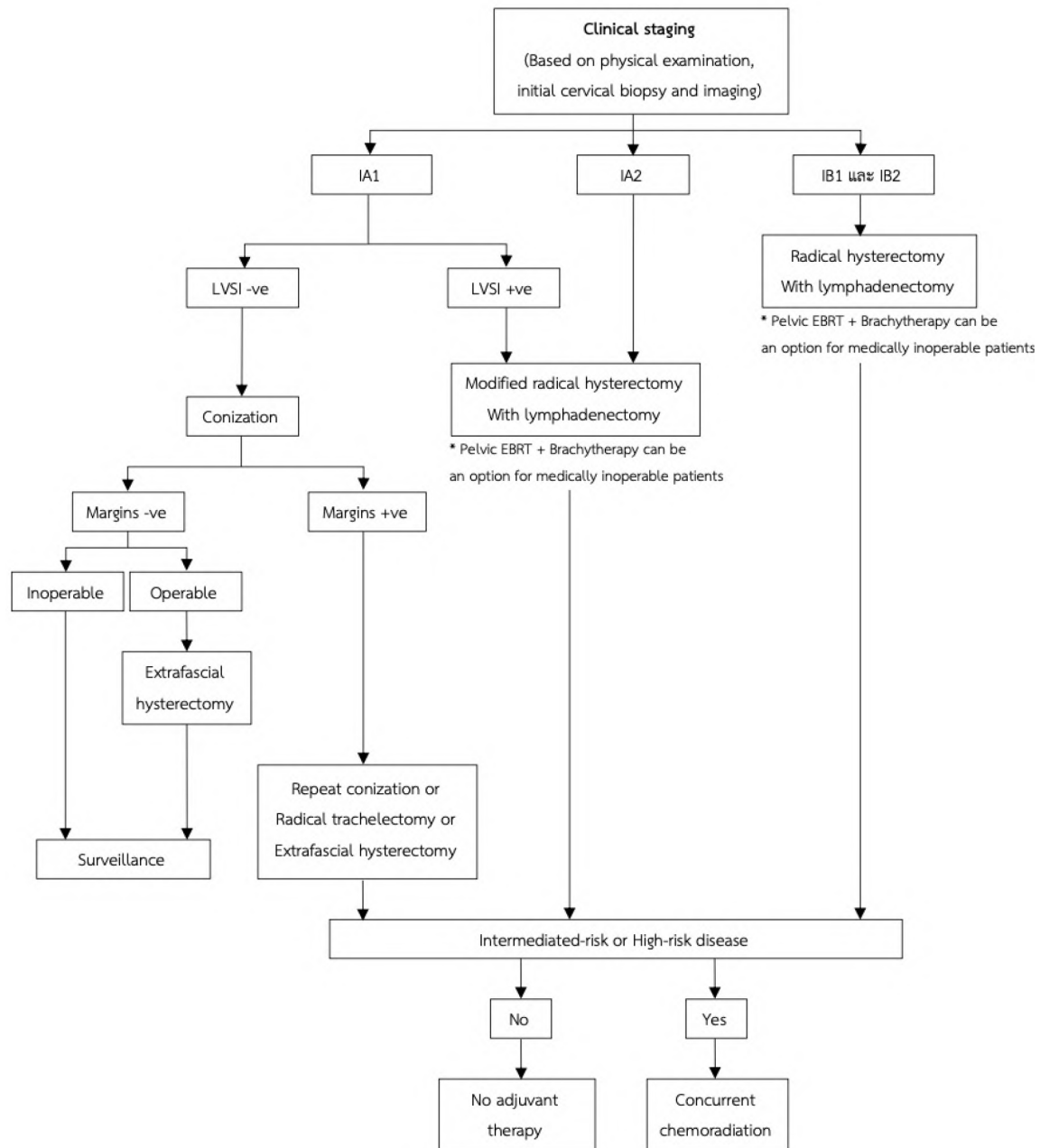
การรักษาด้วยรังสีรักษาซึ่งอาจใช้ร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด เป็นวิธีการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่พร้อมในการผ่าตัด อาจเนื่องจากโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัด หรือทรัพยากรระบบสุขภาพที่จำกัด ซึ่งพบว่าการรักษาด้วยรังสีรักษาเพิ่มภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาในระยะยาวมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับรักษาโดยการผ่าตัด รวมถึงคุณภาพชีวิตที่ลดลง⁷ และภาวะรังสีไขสันหลัง⁸

การรักษาจำแนกตามระยะ ดังรูปที่ 1

1. มะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 การรักษาขึ้นอยู่กับ การมี lymphovascular space invasion (LVSI) และความต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์

1.1 มะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 ที่ไม่มี LVSI ใช้การตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย (conization) ซึ่งสามารถใช้เป็นทั้งการวินิจฉัยและประเมินระยะของมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น

1.1.1 สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ไม่จำเป็นต้องทำการรักษาเพิ่มเติม หรืออาจพิจารณาการทำ extrafascial (simple) hysterectomy ในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์



รูปที่ 1 การรักษา มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น

1.1.2 สำหรับผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ

- ผู้ป่วยที่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์พิจารณาทำ conization ชั่ว หรือผ่าตัดแบบ trachelectomy⁹
- ผู้ป่วยที่ไม่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์และต้องการ definite treatment อาจเลือกวิธีผ่าตัด extrascial hysterectomy มากกว่า modified radical hysterectomy

1.2 มะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 ที่มี LVSI สามารถรักษาเหมือนมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2

2. มะเร็งปากมดลูกระยะ IA2 วิธีมาตรฐานในการรักษา คือ การผ่าตัดโดยวิธี modified radical hysterectomy (class II hysterectomy)⁶ ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน ถ้าสงสัยการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองอุ้งเชิงกรานจะพิจารณาการเลาะต่อมน้ำเหลือง para-aortic ร่วม

ด้วย¹⁰ มีการศึกษาที่กล่าวถึงการทำให้ extrafascial hysterectomy ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2 บางรายที่ขนาดมะเร็งน้อยกว่า 2 เซนติเมตร แต่ก็พบว่า มีโอกาสให้รังสีรักษาหรือเคมีบำบัดหลังผ่าตัดสูงขึ้นประมาณร้อยละ 30¹¹

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (medically inoperable) พิจารณารังสีรักษา (pelvic EBRT และ brachytherapy) ร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum containing chemotherapy)

ผู้ป่วยที่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ พิจารณาผ่าตัดแบบ radical trachelectomy ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง อุ้งเชิงกราน หรือ cervical conization ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง อุ้งเชิงกราน

3. มะเร็งปากมดลูกระยะ IB1 และ IB2 วิธีมาตรฐานในการรักษา คือ ผ่าตัดโดยวิธี radical hysterectomy (class III hysterectomy)⁶ ร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลือง อุ้งเชิงกราน มีการตัดเนื้อเยื่อเพิ่มเติมมากกว่า modified radical hysterectomy เนื่องจากระยะ IB มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จากการศึกษาย้อนหลังของประภาพรและคณะ ซึ่งแบ่งระยะของมะเร็งปากมดลูกตาม FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2009 พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำ หลังติดตามอยู่ 12 ปี กลุ่มระยะ IB1 เท่ากับร้อยละ 5 และร้อยละ 14 ในกลุ่ม IB2¹²

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (medically inoperable) พิจารณารังสีรักษา (pelvic EBRT และ brachytherapy) ร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด (concurrent platinum containing chemotherapy)

ผู้ป่วยที่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ สำหรับระยะ IB เหมาะสำหรับมะเร็งที่ขนาดน้อยกว่า 2 ซม. พิจารณาผ่าตัดแบบ radical trachelectomy ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง อุ้งเชิงกราน

การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด (adjuvant therapy)

ในกรณีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้นที่รักษาด้วยวิธีการผ่าตัด ควรพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมหลังการผ่าตัด หากพบว่าผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาบ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคซ้ำ ดังนี้

1. ผลชิ้นเนื้อมีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำปานกลาง (intermediate-risk disease) โดยมีลักษณะอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้¹³

1.1 ก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 4 ซม.

1.2 พบการลุกลามของเซลล์มะเร็งสู่หลอดเลือด หรือหลอดน้ำเหลือง (positive LVSI)

1.3 Deep stromal invasion 1/3

ควรให้การรักษาโดยการฉายรังสี โดยไม่ให้ยาเคมีบำบัด³ หรือมีคุณลักษณะตามตารางที่ 3 แนะนำให้รักษาด้วยฉายรังสี ร่วมกับการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งโดยอ้างอิงตามเกณฑ์ของ Sedlis' criteria¹³

LVSI	Stromal invasion	Tumor size (clinical palpation, cm)
Positive	Deep 1/3	Any
Positive	Middle 1/3	≥2 cm
Positive	Superficial 1/3	≥5 cm
Negative	Middle or deep 1/3	≥4 cm

2. ผลชิ้นเนื้อมีความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำสูง (high-risk disease) แนะนำให้ adjuvant chemoradiation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเข้าได้กับเกณฑ์ของ Peters คือมีลักษณะอย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้¹⁴

2.1 พบเซลล์มะเร็งที่ขอบชิ้นเนื้อ

2.2 พบการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง อุ้งเชิงกราน

2.3 พบการกระจายไปยัง parametrium

แม้ว่าจะมีการทดลองที่สนับสนุนการให้ chemoradiation ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้นที่มีความเสี่ยงสูง โดยใช้ cisplatin และ fluorouracil (FU) ร่วมกับการฉายรังสี แต่โดยทั่วไปแล้วแพทย์มักจะใช้ cisplatin เพียงตัวเดียวกับการฉายรังสี เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ในการรักษาเบื้องต้นสำหรับการฉายรังสี เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ในการรักษาเบื้องต้นสำหรับการฉายรังสี เนื่องจากเป็นยาที่ใช้ในการรักษาเบื้องต้นสำหรับการฉายรังสี

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญที่มีผลต่อการรอดชีวิต ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma

ได้แก่ ระยะของโรค สถานะของต่อมน้ำเหลือง ปริมาตรของเนื้องอก ความลึกของการบุกรุก stromal และการมี LVSI

ระยะของโรค (ตารางที่ 1) เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุด รองลงมาคือสถานะการแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลือง หลังจากการทำ radical hysterectomy ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB1 และ IB2 ที่ไม่มีการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ห้าปี (overall 5-year survival) ร้อยละ 91.6 และ 83.3 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานหรือกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณ para-aortic ที่พบร้อยละ 60.8 และ 37.5 ตามลำดับ¹⁵

ในบรรดาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีการแพร่กระจายก็มีผลต่อการพยากรณ์โรคเช่นกัน อัตราการรอดชีวิตที่ห้าปีสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีการแพร่กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองหนึ่ง สอง สามถึงสี่ และห้าหรือมากกว่านั้นพบได้ร้อยละ 62 36 20 และ 0 น้อยลงตามลำดับ¹⁶

ส่วนความเสี่ยงของ LVSI ในฐานะที่จะเป็นปัจจัยเสี่ยงของอัตราการรอดชีวิตหรือไม่นั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดนักในหลักฐานที่มีอยู่¹⁷

การติดเชื้อ HPV อาจส่งผลต่อการพยากรณ์โรคมะเร็งปากมดลูกเกือบทั้งหมดเกี่ยวข้องกับ HPV ซึ่งมะเร็งปากมดลูกที่ HPV positive อาจให้ผลการพยากรณ์โรคที่ดีกว่ามะเร็งที่ HPV negative ในการศึกษา prospective ซึ่งรวบรวมผู้ป่วย 2,845 ราย ที่เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมดมี HPV positive พบว่าในกลุ่ม HPV positive เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม HPV negative มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่ลดลงร้อยละ 43 (excess hazard ratio 0.57, 95% CI 0.48-0.69)¹⁸

การติดตามหลังการรักษา (surveillance)

แนะนำให้มีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ การติดตามระยะยาวอย่างสม่ำเสมอจะทำให้ตรวจพบการกลับเป็นซ้ำได้เร็ว (early detection) สามารถลด morbidity และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

เกณฑ์การติดตามหลังการรักษา ตามแนวทางของ Society of Gynecologic Oncology¹⁹⁻²⁰ ดังนี้

1. ซักประวัติและการตรวจร่างกาย ทุก 6 เดือน ใน 2 ปีแรก และทุก 6-12 เดือนใน 3-5 ปีต่อมา หลังจากนั้นให้ตรวจติดตามทุก 1 ปี สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม high-risk disease จะติดตามบ่อยกว่าเป็นทุก 3 เดือน ใน 2 ปีแรก โดยจาก systematic review ของ Elit และคณะ²¹ พบว่าการตรวจร่างกาย บริเวณอุ้งเชิงกราน หน้าอก ช่องท้อง และต่อมน้ำเหลือง สามารถตรวจพบการกลับเป็นซ้ำที่ไม่มีอาการ ได้ถึงร้อยละ 0-75 (มัธยฐานร้อยละ 52) สำหรับอาการที่บ่งชี้ถึงการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ เลือดออกหรือตกขาวทางช่องคลอด ปวดท้อง อาการบัสสาวะหรือพฤติกรรมการขับถ่ายเปลี่ยนไป การตรวจร่างกายที่น่าสงสัยสำหรับการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ การตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโตโดยเฉพาะที่ขาหนีบหรือ supraclavicular การพบรอยโรคในช่องคลอด การตรวจพบ nodularity ใน rectovaginal หรือก้อนที่เห็นได้ชัดเจนที่ตำแหน่งใด ๆ ซึ่งส่วนใหญ่มักอยู่ในอุ้งเชิงกราน

2. การตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูก (cervicovaginal cytology) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี ไม่จำเป็นต้องทำ cervicovaginal cytology เป็นส่วนหนึ่งของการเฝ้าระวังเพราะไม่มีประโยชน์ในการติดตาม จาก systematic review ของ Elit และคณะ²¹ พบว่า การกลับเป็นซ้ำที่ไม่มีอาการที่ได้รับการวินิจฉัยจาก cervicovaginal cytology พบเพียงร้อยละ 6 คาดว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีจะทำให้ความแม่นยำของ cervicovaginal cytology ลดลง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคและเนื้อเยื่อผิวจากรังสี อย่างไรก็ตาม สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฉายรังสี เช่น ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกสำหรับโรคในระยะเริ่มต้น ควรทำการตรวจเซลล์ปากมดลูกทุกปี

3. การถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest x-ray) ไม่แนะนำให้ทำการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ

4. การถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ไม่แนะนำให้ทำการสแกนด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ในการตรวจติดตามอย่างเป็นประจำ จาก systematic review การกลับเป็นซ้ำที่ไม่มีอาการถูกวินิจฉัยด้วย CT scan เพียงร้อยละ 0-34²¹

5. PET/CT scan คือ PET ร่วมกับ CT scan ปกติใช้ในการตรวจกำหนดระยะมะเร็งและติดตามหลังการรักษาใน

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ (locoregional failure) ควรทำ PET/CT 3-6 เดือนหลังการรักษาเพื่อตรวจหาการกลับเป็นซ้ำได้อย่างรวดเร็วหรือค้นหาการกลับเป็นซ้ำที่ไม่แสดงอาการ ซึ่งทำให้เริ่มต้นรักษาได้รวดเร็ว การส่งตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมสามารถทำได้เพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำเมื่อมีการบ่งชี้ทางคลินิก แต่ไม่ได้ส่งตรวจเป็นประจำ

6. การทดสอบอื่น ๆ จาก systematic review และการศึกษาอื่น ๆ ทั้งหมด พบว่า อัลตราซาวนด์ MRI และ IVP ไม่มีประโยชน์ทางคลินิกในการตรวจหาโรคที่เกิดซ้ำ²¹

นอกจากการตรวจติดตามโรคแล้ว ควรให้ความรู้กับคนไข้โดยแนะนำให้มีการตรวจร่างกายตนเอง การปรับลักษณะการใช้ชีวิต ลดน้ำหนักตัวส่วนเกิน การออกกำลังกาย ให้หยุดสูบบุหรี่ การรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ให้ความรู้เรื่องเพศสัมพันธ์และผลข้างเคียงจากการรักษาในระยะยาว⁹

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health. Hospital-based cancer register [monograph on the Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 29]. Available from: https://www.nci.go.th/e_book/hosbased_2563/index.html
2. Berek JS, Deborah L. Berek and Novak's gynecology. Sixteenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.
3. Bhatla N, Daisuke A, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet 2018;143(S2):22-36.
4. Thavinee K, Kittipat C. Cervical cancer [serial on the Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/lecturetopics/topic-review/6596/>
5. Abu-Rustum N, Bean S, Damast S, Darwin P, Barbara D, Lyn and Steve Fitzgerald Ghenet Ghebretatios Eric Green well, Gregory K, et al. Cervical cancer guideline for patient. Pennsylvania: NCCN Guidelines for Patients; 2022.
6. Piver MS. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974;44:265.
7. Williamson CW, Liu HC, Mayadev J, Mell LK. Advances in External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy for Cervical Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2021;33:567-78.
8. Vistad I, Fosså SD, Dahl AA. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. Gynecol Oncol 2006;102:563.
9. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:738.
10. Cervical cancer [monograph on the Internet]. Pennsylvania: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2021 [cited 2022 Jul 2]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
11. Wu J, Logue T, Kaplan SJ, Melamed A, Tergas AI, Khoury-Collado F, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2021;224:348.
12. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaree S, Cheewakriangkrai C, Kietpeerakool C, et al. Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. Obstet Gynaecol 2010;30:294-9.
13. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1999;73:177.
14. Peters W, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000;18:1606.
15. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, Khoury-Collado F, et al. Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical cancer staging guidelines. Obstet Gynecol 2019;134:49.
16. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. Acta Radiol Oncol 1984;23:455.
17. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? Gynecol Oncol 2004;92:525.
18. Lei J, Arroyo-Mühr LS, Lagheden C, Eklund C, Nordqvist Kleppe S, Elfström M, et al. Human papillomavirus infection determines prognosis in cervical cancer. J Clin Oncol 2022;40:1522.
19. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies:

- Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466.
20. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Onco* 146:3–10.
21. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528.