

Ocular surface squamous neoplasia

รองศาสตราจารย์นายแพทย์โกศล คำพิทักษ์

นายแพทย์สุธี อนันต์ประเสริฐ

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Definition

Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) ประกอบด้วย โรคความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุตาและกระจกตา ตั้งแต่ผิดปกติเล็กน้อย (dysplastic lesion) จนถึงเป็นมะเร็งลุกลาม (invasive squamous cell carcinoma)¹

Introduction

ชั้นเยื่อบุผิว (epithelium) ของกระจกตาและเยื่อบุตา (conjunctiva) นั้นเป็นชนิด nonkeratinized stratified squamous epithelia ได้รับการเจริญมาจากชั้น ectoderm ซึ่งมีความต่อเนื่องกัน ดังนั้นหากการเกิดความผิดปกติของเซลล์ในชั้นเยื่อบุผิวจะไม่สามารถแยกออกจากกันได้อย่างชัดเจนว่าเกิดที่กระจกตาหรือเยื่อบุตา และชั้น substantia propria ของเยื่อบุตานั้นเชื่อมต่อกับชั้น Bowman's layer ของกระจกตา โดยชั้น Bowman's layer ทำหน้าที่ในการป้องกันการลุกลามของเซลล์ผิดปกติของเซลล์ในชั้นเยื่อบุผิว (epithelial neoplasia) เซลล์เยื่อบุผิวที่รอยต่อระหว่างกระจกตาและตาขาว (limbal stem cell) เป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการแบ่งตัวสูง และเป็นต้นกำเนิดของเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาใหม่ ถ้ามีอุบัติเหตุทำให้เซลล์เยื่อบุผิวของกระจกตาหลุดลอกไป เซลล์เยื่อบุผิวใหม่จะขยับเข้ามาแทนที่จากข้างนอกเข้าด้านใน ดังนั้น เนื้อร้ายของเซลล์เยื่อบุผิว จึงมักจะเกิดที่บริเวณรอยต่อระหว่างกระจกตาและตาขาว และค่อยๆ กระจายตัวไปยังบริเวณข้างเคียง เช่น กระจกตา เยื่อบุตาขาว เป็นต้น²

Conjunctival squamous papilloma

Conjunctival squamous papillomas เป็นเนื้องอกชั้นไม่ร้ายแรง (benign lesion) พบ 1 หรือ 2 ข้างก็ได้ สามารถพบได้ทุกตำแหน่งของเยื่อบุตา (conjunctiva) และไม่ค่อยพบที่กระจกตา (cornea) เนื้องอกนี้ถูกเรียกว่า Papilloma เนื่องจากมีลักษณะของเส้นเลือดเป็นแกนกลาง ล้อมรอบด้วยเยื่อบุผิวชนิด squamous epithelium ลักษณะทางคลินิกที่พบมี 2 ชนิด คือ ก้อนยื่น (exophytic lesion) และก้อนแบน (sessile lesion) โดยส่วนใหญ่มักเป็นชนิดก้อนยื่น อาจพบหนึ่งตำแหน่งหรือหลายตำแหน่งก็ได้ โดยหากพบว่าหลายตำแหน่งเชื่อว่าน่าจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV) subtype 6, 11, 16, 18, 33 and 45

เนื้องอกชนิดนี้ (Papilloma) สามารถพบได้ทุกตำแหน่งของผิวเยื่อบุตา (conjunctival surface) โดยมีลักษณะผิวใสโปร่งแสง มันวาว สามารถเห็นเส้นเลือดฝอยที่มาเลี้ยงได้ โดยเส้นเลือดฝอยที่มาเลี้ยงจะมีลักษณะ เป็นจุดแดง (red dot) เมื่อเนื้องอกเกิดการอักเสบ จะมีการกระตุ้นการสร้างซีไค (keratinization) ซึ่งอาจจะบดบังเส้นเลือดฝอยได้ สามารถพบจุดสีน้ำตาล (pigmentation) ได้ในผู้ป่วยผิวสี

เนื้องอกชนิด papilloma ส่วนใหญ่ ไม่ค่อยเป็นเนื้อร้าย แต่สามารถกลายเป็นเนื้อร้ายได้ โดยอาจพบลักษณะดังนี้ คือ พบมีการสร้างซีไค (keratinization), มีการติดกันของเยื่อบุผิวฝั่งเปลือกตาและลูกตา, พบมีการอักเสบบริเวณก้อน หรือมีก้อนบริเวณเยื่อบุผิวฝั่งเปลือกตา เป็นต้น

ลักษณะทางจุลวิทย์ของเนื้องอก papilloma จะพบว่ามีการหนาตัวของชั้นเยื่อผิว (acanthosis) เป็นลักษณะ papillary projection มีเส้นเลือดเป็นแกนกลาง โดยลักษณะเซลล์ที่พบจะมีการเรียงตัวและการเจริญเติบโตที่ปกติ (normal polarity and maturation) ขอบของเนื้องอกจะไม่ค่อยมีความแตกต่างกับเนื้อเยื่อข้างเคียงยกเว้นความหนาเท่านั้น อาจพบ melanocyte และ goblet cell ได้ ถ้าหากพบ koilocytotic cell (hyperchromatic nuclei surrounded by clear cytoplasm) บ่งบอกว่าสาเหตุน่าจะเกิดจากเชื้อไวรัส

การรักษาเบื้องต้นทำได้ยาก และมีโอกาสเกิดซ้ำได้สูงโดยเฉพาะในเด็ก โดยวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดคือการตัดก้อนออกแล้วตามด้วยการจี้เย็นที่บริเวณฐานและขอบของเนื้องอก ในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่ อาจมีการใช้เยื่อหุ้มรกช่วยปิดแผล การใช้ยากิน cimetidine (Tagamet) อาจจะช่วยเป็น immunomodulator และใช้ในการรักษาแบบ systemic

Conjunctival intraepithelial neoplasia

Conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN) คือ การเจริญที่ผิดปกติของเซลล์ที่ผิดปกติของ squamous epithelium โดยที่ยังไม่มีการลุกลาม basement membrane ซื่อเดิม เช่น Bowen's disease, conjunctival squamous dysplasia, intraepithelial epithelioma และ dyskeratosis

สาเหตุการเกิด CIN ยังไม่แน่ชัด แต่เชื่อกันว่าจะเกิดจากหลายปัจจัย โดยมากกว่าร้อยละ 95 ของโรคเกิดบริเวณรอยต่อระหว่างกระจกตากับตาขาว (limbal stem cell) โดยเฉพาะบริเวณที่โดนแสงแดด (interpallpebral fissure) แสงแดด (ultraviolet radiation) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารภายในเซลล์ ทำให้เซลล์เยื่อตาขาวตาย ซึ่งมีผลทำให้การดำเนินโรคเป็นมากขึ้น ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการเกิดโรค เช่น การสูบบุหรี่ ฝ้าขาว เพศชาย การสัมผัสสารปิโตเลียม การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อภูมิคุ้มกันบกพร่อง การติดเชื้อ

human papilloma virus (HPV) และโรค xeroderma pigmentosum เป็นต้น

HPV subtypes 6, 8 และ 11 มีความสัมพันธ์กับการเจริญที่ผิดปกติของเยื่อตาขาวแบบไม่รุนแรง ขณะที่ types 16 and 18 มีความสัมพันธ์กับการเจริญแบบเนื้อร้าย

ปัจจัยในการเกิดโรคอาจเกิดจากการกลายพันธุ์หรือการหายไปของ tumor suppressor gene p53 โดยเชื่อว่าเป็นปัจจัยที่พบบ่อยของการเกิดมะเร็งในมนุษย์ จากการศึกษาของ Dushku และคณะ แนะนำว่าแสงแดดสามารถก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gene p53 ได้ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคของต้อเนื้อและเนื้อร้ายชนิด squamous Toth และคณะ พบว่าการกลายพันธุ์ของ p53 gene พบบ่อยในมะเร็งชนิด squamous ที่กระจกตา ในการศึกษาอื่นๆ ก็พบว่า p53 มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมที่รุนแรงของมะเร็ง เช่น การลุกลามเข้าไปในลูกตา หรือกระจายไปอวัยวะอื่น เป็นต้น ร้อยละ 95 ของ CIN มักพบที่บริเวณรอยต่อระหว่างกระจกตาและตาขาวทั้งฝั่งหัวตาและหางตาบริเวณที่โดนแสงแดดแต่สามารถพบได้ที่บริเวณขอบเปลือกตาและ caruncle ในกรณีที่โรคแสดงผลซ้ำ อาจจะมีการกระจายไปทั่วทั้งผิวของเยื่อตาขาวได้

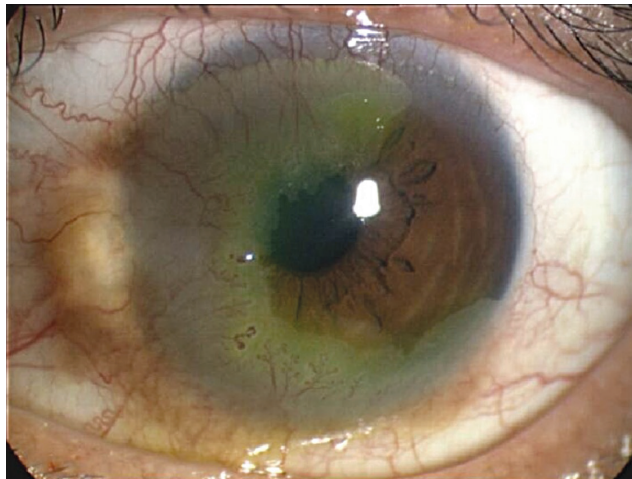
ลักษณะทางคลินิก จะพบก่อนมีการโตที่เข้าบ่อยครั้งผู้ป่วยไม่ทราบว่ามีการก่ออยู่ การวินิจฉัยมักพบในการตรวจตาประจำปี ร้อยละ 10 ของก่อนเท่านั้นที่จะมีลักษณะเป็นฝ้าขาว (leukoplakia) ส่วนใหญ่จะมีลักษณะโปร่งใส หรือคล้ายเจล (translucent or gelatinous) ของเยื่อตาขาว โดยเส้นเลือดที่มาเลี้ยงจะมีลักษณะเป็น hairpin configuration (รูปที่ 1) ซึ่งจะแตกต่างจาก red dot ที่พบได้ใน papilloma แต่อาจจะพบลักษณะ papillomatous pattern ในผู้ป่วย CIN ได้ CIN มักกระจายจาก limbus ไปบริเวณกระจกตาข้างเคียงถึงชั้น Bowman's layer ลักษณะขอบของก้อนจะมีลักษณะเป็น frosted appearance with fimbriated margin

ถ้าก้อนมีการกระจายไปที่กระจกตาจะได้รับอาหารผ่านทาง pannus ซึ่งเส้นเลือดจะมีลักษณะเป็น hairpin ถ้าก้อนส่วนใหญ่อยู่บนกระจกตาเราจะเรียกว่า primary corneal dysplasia หรือ primary corneal epithelial

dysmaturation การใช้ fluorescein หรือ rose bengal สามารถช่วยแสดงขอบเขตของก้อนได้ ซึ่งมีประโยชน์ในการผ่าตัด เนื่องจากก้อนมีแนวโน้มที่ขอบเขตจะไม่ชัดเจน (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 Mild conjunctival intraepithelial neoplasia, moderate to severe corneal intraepithelial neoplasia. Translucent fimbriated-edge lesion on both conjunctiva and cornea.



รูปที่ 2 Conjunctival intraepithelial neoplasia. Extent identification by fluorescein solution.

ลักษณะทาง Histology พบว่า CIN อาจจะมาด้วย partial or full thickness of conjunctival epithelial dysplasia เพราะ basement membrane ไม่ได้ถูกถูกลาม ลักษณะของเซลล์จะมีการเพิ่มสัดส่วนของ nuclear ต่อ cytoplasm ตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึง 100 โดยเซลล์ที่พบประกอบด้วย 2 ลักษณะ คือ spindle cell ซึ่งมีขนาดเล็กตัวยาวติดสี eosinophilic ที่ cytoplasm และมี moderately hyperchromatic nucleus Epidermoid cell มีขนาดตัวใหญ่กว่า มี large vesicular nuclei และ prominent nucleoli เมื่อพิจารณาเป็นภาพรวมจะพบว่า มีการเรียงตัวของเซลล์และการเจริญที่ผิดปกติของเซลล์ อาจพบมีการแบ่งตัวของเซลล์ในทุกชั้นของเยื่อบุผิว ที่บริเวณขอบจะพบรอยแบ่งแยกชัดเจนระหว่างเซลล์ผิดปกติกับปกติ CIN อาจจะมาด้วยก้อนสีดำได้เนื่องจากมี melanocyte ในก้อนได้ ลักษณะที่ช่วยแยก CIN จาก squamous papilloma และ PEH (pseudoeptitheliomatous hyperplasia) คือ อย่างหลังจะมี normal หรือ low nuclear- cytoplasm ratio และที่บริเวณขอบจะพบการผสมกลมกลืนของเซลล์ ไม่สามารถแยกขอบเขตได้อย่างชัดเจน

เนื่องจาก CIN เกิดจากเซลล์ตัวเดียวที่มีความผิดปกติ ดังนั้นก้อนจะมีลักษณะโตอย่างช้าๆ ไม่มีลักษณะกระจายไปที่อื่น เนื่องจาก basement membrane ปกติ พบน้อยมากที่ CIN จะเปลี่ยนกลายเป็น invasive squamous cell carcinoma การวินิจฉัยก่อนการผ่าตัดสามารถทำได้โดยการทำการ impression cytology แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถที่จะดูขอบเขตและความลึกของเซลล์ได้ การรักษาร่วมกับว่า เป็นก้อนใหม่ เกิดซ้ำ หรือเกิดตามหลังการตัดไม่หมด โดยหากเป็นก้อนที่เกิดขึ้นใหม่ ควรตัด uninvolved conjunctiva margin 1-2 มม. และ bare sclera (รูปที่ 3) ความสำคัญของการตัดขอบเขตกว้าง คือ ทางคลินิกเราเห็นเยื่อบุตาขาวปกติแต่สามารถตรวจพบความผิดปกติทาง histopathology ได้ ถ้ามีการเข้ากระจกตา ให้ทำการเอาออกด้วย การหยอด cocaine

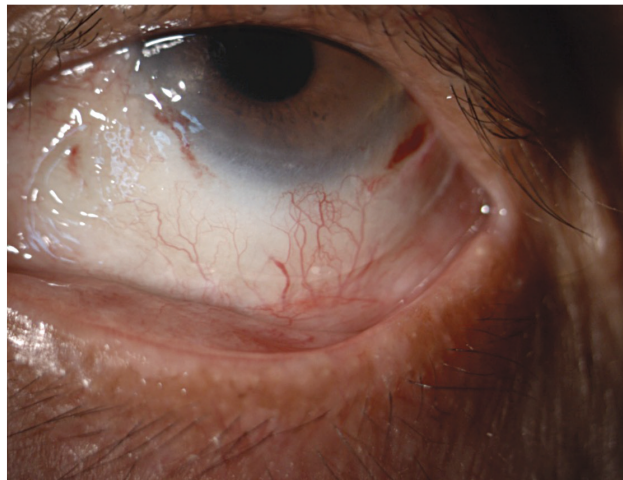
solution เพื่อที่จะลดความแข็งแรงของชั้น epithelium ตามด้วยการใช้ Bard-Parker surgical blade ขูดออก โดยขอบเขตที่ผิดปกติและเส้นเลือดทั้งหมดควรจะต้องมีการนำออกจากกระจกตา ต่อจากนั้นตามด้วยการจี้เยื่อบริเวณ limbus ขอบของเยื่อบุตาขาว ฐานของตาขาว ด้วย double or triple freeze-thaw technique มากกว่าร้อยละ 90 สามารถคุมไม่ให้ก้อนกลับมาใหม่ได้โดยวิธีกรรมนี้

อัตราการเกิดซ้ำขึ้นกับความพอเพียงของการตัดรอบแรก ถ้าเราตัดขอบได้ไม่หมด อัตราการเกิดซ้ำจะสูงถึงร้อยละ 50 โดยไม่สนใจลักษณะก้อนผ่าตัด ชนิดของเซลล์ และระดับของความผิดปกติ ดังนั้นการนัดตรวจติดตามระยะยาวนั้นยังมีความจำเป็น เมื่อมีการเกิดซ้ำ CIN มีแนวโน้มที่จะกระจายมากขึ้น และเปลี่ยนแปลงไปชนิดที่รุนแรงมากขึ้น คือ Invasive squamous cell carcinoma โดยก้อนที่เกิดซ้ำ เราจะให้การรักษาเหมือนกันคือ wide local excision แต่จะต้องจี้เยื่อในให้มากกว่าเดิม ถ้าแพทย์ผู้ทำการรักษากังวลว่าจะมีการลุกลามลงไปเนื้อเยื่อด้านล่าง อาจจะพิจารณาใช้ cryogun ในการทำให้เกิด full-thickness transcleral ice ball หลังการรักษาอาจเกิดการอักเสบตามหลังการรักษาได้ เราจะให้การรักษาด้วย ยาสเตียรอยด์ชนิดกิน ยาหยอดสเตียรอยด์ และ ยาลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อตาน้ำตา (cycloplegics)

ขนาดของก้อนถ้ามีการลุกลามส่วนของรอยต่อระหว่างกระจกตาและตาขาว (limbal stem cell) มากกว่าร้อยละ 50 มีแนวโน้มว่าจะมีผลหลังการรักษาโดยการตัดและจี้เยื่อไม่ดี เพราะว่าจะมีการทำลายส่วนของเซลล์ต้นกำเนิดบริเวณดังกล่าว การใช้ conjunctival และ buccal mucous membrane autograft มักไม่ค่อยเพียงพอ การตัดแล้ววางด้วย secondary limbal autograft มักจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าทั้งในแง่ของโครงสร้างและการทำงาน การใช้ Topical mitomycin-C มีประโยชน์ในการรักษาก่อนที่ตัดไม่หมดหรือเกิดซ้ำ แต่การใช้ mitomycin-C มีผลเสียทำให้เกิด iatrogenic punctal stenosis ดังนั้น

แนะนำให้มีการใช้ punctal plugs ก่อนเริ่มการรักษา มีงานวิจัยอื่นๆ ที่แสดงว่าการใช้ 5-FU, interferon alpha-2b และ cidofovir สามารถใช้ในการรักษาได้ มีการศึกษาอย่างแพร่หลายว่าสามารถใช้ Interferon

alpha-2b ในการรักษาโรคที่เป็นครั้งแรกและเป็นซ้ำ วิธีอื่นๆ เช่น modified Mohs' techniques, brachyradiation, phototherapeutic keratectomy พบว่าสามารถรักษาได้สำเร็จบ้าง



รูปที่ 3 2 months post excisional biopsy with cryotherapy and 95% alcohol adjunctive treatment (คนไข้รูปที่ 1 หลังผ่าตัด)

Invasive squamous cell carcinoma

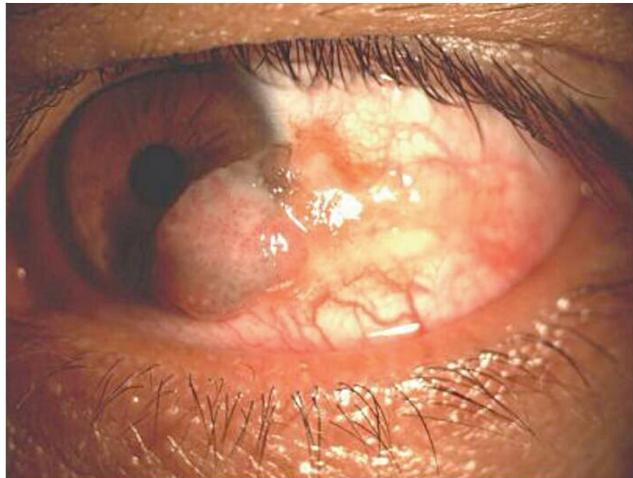
พบว่า invasive squamous cell carcinoma พบอุบัติการณ์น้อยกว่า CIN CIN เป็น lesion เริ่มต้นของ invasive squamous cell carcinoma เริ่มต้นโดย dysplastic epithelial cell ลุกกลามเข้าไปใต้ basement membrane ทำให้เกิดการลุกลามเข้าไปใน subconjunctival space เนื่องจากความแข็งแรงของ Bowman's membrane ของกระจกตา ทำให้การลุกลามของโรคมักเกิดในส่วนของเยื่อตาเท่านั้น

ลักษณะทางคลินิกคล้ายกับ CIN แต่มักจะมีการยกนูนมากกว่า เกิดตรงตำแหน่งของ limbus (รูปที่ 4) และมีลักษณะ gelatinous, translucent, leukoplakic หรือ papilliform appearance หรืออาจจะมาด้วยลักษณะ keratoacanthoma ขณะที่ palpebral conjunctival

squamous cell carcinoma อาจมาด้วยก้อนบริเวณหนังตาคล้ายกุ้งยิง (chalazion) ในกรณีที่เป็น bilateral conjunctival lesion มักมีลักษณะ verrucous, papillary, keratinized และมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV pigmentation อาจจะพบได้ในผู้ป่วยผิวสี ทำให้สับสนกับ melanoma ได้ เนื่องจากโรคที่ค่อยเป็นค่อยไป ทำให้ squamous cell carcinoma ส่วนใหญ่จะพบเมื่อมีการลุกลามไปมาก และมีขนาดใหญ่มากกว่า CIN เมื่อเวลาที่วินิจฉัย บางครั้งอาจจะมาด้วยเปลือกหนังตาอักเสบเรื้อรัง ลักษณะก้อน squamous cell carcinoma จะมี engorged feeder vessel มาเลี้ยง และก้อนจะมีการติดแน่นกับเนื้อเยื่อข้างใต้ (รูปที่ 4) ซึ่งบ่งบอกว่ามีการลุกลามแล้ว ผู้ป่วยอาจมาด้วยเห็นภาพซ้อน ถ้าก่อนมีการลุกลามไปยัง extraocular muscle การใช้ ultrasound

(USG) สามารถช่วยในการกำหนดขอบเขตของก้อนได้ในรายที่เราสงสัย invasive squamous carcinoma นอกจากนี้เรายังสามารถพบ invasive squamous cell carcinoma ได้ในผู้ป่วย anophthalmic socket ที่มีการใช้

ตาเทียม (prosthesis) ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องตรวจเยื่อบุตาด้านหลังตาเทียมโดยการเอาตาเทียมออกก่อนทุกครั้ง



รูปที่ 4 Conjunctival Squamous Cell Carcinoma (SCCA)

ลักษณะทาง Histopathology พบว่ามีลักษณะใกล้เคียงกับ severe CIN โดยเยื่อบุที่ปกติถูกแทนที่ด้วยเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะ high nuclear-cytoplasmic ratio และประกอบด้วย spindle และ epithelioid shape cell ซึ่งเซลล์จะมีขนาดไม่เท่ากัน (pleomorphic) มีการสร้างขี้โคลผิดปกติ (dyskeratoses) มีการหนาตัวของชั้นเยื่อบุ (acanthosis) และมีการเรียงตัวที่ไม่เป็นระเบียบ (loss of polarity) โดย basement membrane จะแสดงการถูกลูกกลืนโดยพบ เซลล์มะเร็งได้ชั้น basement membrane เนื้อร้ายชนิด squamous ที่เยื่อบุตา พบว่ามีปริมาณของ epidermal growth factor สูง ซึ่งทำให้การเจริญเติบโตของก้อนนั้นมีลักษณะรุนแรงและลูกกลืน

HLA class I antigens and Beta 2-microglobulins อาจลดลงใน conjunctival dysplasia และไม่พบเลยใน carcinoma in situ และ carcinoma ซึ่งแสดงให้เห็นว่า cytotoxic T lymphocytes มีบทบาทในการเกิดโรค ขณะที่

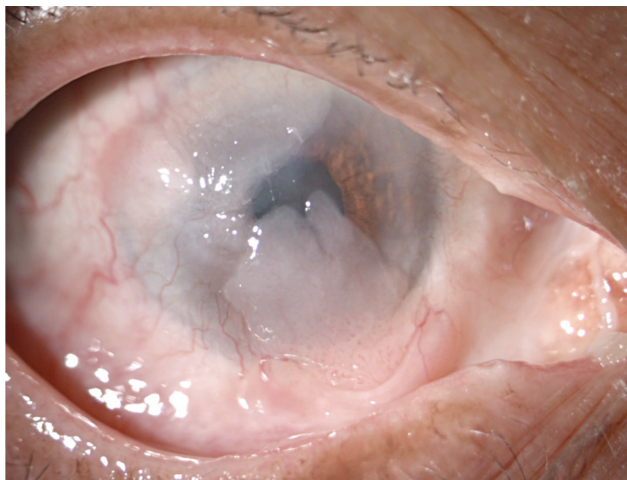
การไม่มี HLA class II antigen ใน conjunctival squamous cell carcinomas แสดงว่า helper T lymphocyte มีส่วนในการควบคุมการเจริญเติบโตของเนื้อร้าย มีการเพิ่มการรับสารกลูโคสเข้า dysplastic cell ซึ่งแสดงให้เห็นโดยติดสีของ GLUT-1 ที่เพิ่มขึ้น

Invasive conjunctival squamous cell carcinoma ปกติมักจะพบการกระจายไปยังอวัยวะอื่น แต่มักจะรุนแรงในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV หรือโรค xeroderma pigmentosum โดยการรักษากรณีลูกกลืนไม่มากสามารถให้การรักษาได้โดยการทำ wide local excision และ aggressive cryotherapy บ่อยครั้งอาจมีความจำเป็นต้องทำ superficial lamellar sclerectomy หรือ keratectomy การใช้การจี้เย็นบริเวณขอบที่ผ่าตัดสามารถลดอัตราการเกิดซ้ำลง จากร้อยละ 40 เป็นร้อยละ 10 (รูปที่ 5) การใช้ยาหยอด chemotherapy เช่น mitomycin-C เสริมก่อนและหลังผ่าตัดมีประโยชน์

ในการรักษา ในกรณีที่มะเร็งมีการลุกลามเข้าไปในลูกตา การรักษา มักทำโดยการ enucleation หรือในกรณีที่มะเร็งลุกลามเข้าโพรงตา (orbital) ต้องรักษาโดยการทำการ exenteration ในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาโดยการผ่าตัด หรือมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังให้การรักษาโดยวิธีการปกติ เช่น ก้อนขนาดใหญ่หรือเกิดซ้ำ พบว่าการรักษาโดย photodynamic therapy สามารถให้ผลการรักษาที่ดีได้ แม้ว่าการรักษานี้จะทำให้โรคเป็นมากขึ้นได้ในผู้ป่วย xeroderma pigmentosum โอกาสในการตัดก้อนขนาดใหญ่สำเร็จจะมากขึ้นถ้าใช้ร่วมกับการวางเยื่อหุ้มรก

ทั้ง conjunctival intraepithelial neoplasia และ invasive squamous cell carcinoma มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV ซึ่งเป็นไปได้ว่าวัคซีนสำหรับป้องกันการติดเชื้อ HPV จะสามารถลดโอกาสเกิดมะเร็งชนิดนี้ได้ เหมือนในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก

ตัวแปรที่มีความสำคัญสำหรับการเกิดซ้ำของ conjunctival squamous cell carcinoma คือ ขนาดของก้อน, ตัดก้อนออกไม่หมด, อายุมาก และการมีการลุกลามเข้าตาขาว อุบัติการณ์ของการลุกลามเข้าลูกตาพบได้ร้อยละ 2-13 ขณะที่อัตราการตายพบได้ร้อยละ 0-8



รูปที่ 5 Squamous Cell Carcinoma (SCCA) of conjunctiva. Elevated leukoplakic appearance lesion on both conjunctiva and cornea with feeder vessels

Recent topical chemotherapy

ในอดีต วิธีการรักษา conjunctival neoplasm คือ การตัดให้ขอบแผลกว้าง ร่วมหรือไม่ร่วมกับ การจี้เยื่อที่ขอบแผล แต่ลักษณะของมะเร็งที่มีการกระจาย หรือมีหลายตำแหน่ง อีกทั้งขอบเขตของก้อนยังไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ดังนั้นการรักษาโดยวิธีการใช้ยาหยอดจะสามารถใช้รักษาโรคที่เกิดจากเยื่อได้

ทั้งหมดโดยไม่ขึ้นกับขอบของก้อนเนื้อ การใช้ยาหยอดจะสามารถนำยาที่มีความเข้มข้นสูงไปที่ผิวเยื่อได้โดยมีผลข้างเคียงทางร่างกายน้อย สามารถปรับขนาดยาได้ให้เข้าได้ตามการตอบสนองต่อยาของโรค มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่า และมีความเสี่ยงต่อการกระจายของเซลล์มะเร็งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัด จากข้อดีทั้งหมดที่กล่าวมา ทำให้การใช้ยาหยอด chemotherapy จึงได้รับ

ความสนใจมากขึ้นเรื่อยในการรักษาโรคมะเร็งที่เยื่อบุตา
หลายๆ ชนิด³

โดยทั่วไปการรักษาของ ocular surface
squamous neoplasia จะรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด โดยตัด
ให้ขอบแผลกว้าง 4 มม. ห่างจากตัวก้อน และจีด้วยความ
เย็นต่อที่ขอบแผล แต่อย่างไรก็ตามในกรณีที่แผลผ่าตัด
มีขนาดใหญ่ สามารถทำให้เกิดภาวะ limbal stem cell
deficiency, ผิวของกระจกตาไม่สม่ำเสมอ หรือเกิดแผล
เป็นได้⁴

ปัจจุบัน การรักษาด้วยยาหยอด chemotherapy
เช่น mitomycin-C, 5-fluorouracil หรือ interferon alpha-
2b ถือเป็นทางเลือกที่เกิดขึ้นใหม่ในการรักษาโรคลักษณะนี้
โดยข้อดีคือ เป็นการรักษาที่ไม่ต้องรับการผ่าตัด (less
invasive) และยังสามารถรักษาตัวโรคที่ไม่สามารถเห็น
ได้ด้วยตาเปล่าได้ (subclinical disease)⁴

นอกจากการใช้ยาหยอด chemotherapy ในการ
รักษาโรคโดยไม่ผ่าตัดแล้ว แพทย์บางท่านยังใช้กับก้อน
มะเร็งขนาดใหญ่โดยใช้เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งเพื่อ
ช่วยในการผ่าตัดให้ง่ายขึ้น หรืออาจจะใช้หลังการผ่าตัด
ที่ผลขึ้นเนื้องอกบ่งบอกว่ายังตัดออกไม่หมด หรือใช้ในกรณี
ที่มีการเกิดซ้ำ⁴

MMC (mitomycin-C)

MMC สกัดมาจาก *Streptomyces caespitosus*
มีการนำมาใช้เพื่อเป็น chemotherapeutic และ antibiotic
agent เนื่องจากคุณสมบัติ alkylating โดย MMC ทำให้
เกิดสารอนุมูลอิสระซึ่งมีผลต่อสารพันธุกรรม ทำให้
เกิดการแตกตัวและลดการสร้างของสารพันธุกรรม
เนื่องจากอัตราการเจริญเติบโตของมะเร็งนั้นสูง ดังนั้น
เซลล์มะเร็งจะได้รับผลกระทบมากกว่าเซลล์ปกติ

การใช้ยาหยอด MMC ใช้ได้ดีในการรักษา
ocular surface squamous neoplasia โดยมีประสิทธิภาพ
อยู่ระหว่างร้อยละ 70-100⁵ โดยความเข้มข้นของยา
อยู่ระหว่างร้อยละ 0.02-0.04 โดยให้หยอดวันละ 4 เวลา

เป็นชุดๆ กล่าวคือจะให้มีการใช้ยาติดต่อกัน 1-2 อาทิตย์
สลับด้วยการงดใช้ยา 1-2 อาทิตย์

MMC มีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงมากกว่า
5-FU และ interferon โดยอาการที่พบบ่อยคือ อาการ
ปวด ตาแดง เกิดแผลที่เยื่อบุกระจกตาได้ ความเสี่ยงที่มี
ความสำคัญคือ การเกิด limbal stem cell deficiency ซึ่ง
เกิดตามหลังการใช้ยาเป็นเวลานาน ตามมาด้วยการเกิด
การหลุดลอกของเซลล์เยื่อบุตา ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ที่
พบได้ได้แก่ ท่อน้ำตาอุดตัน, เยื่อบุตาอักเสบ, อาการแพ้
แสง และอาการภูมิแพ้

เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดท่อน้ำตาอุดตัน
(punctual canalicular stenosis) ดังนั้นจึงมีการแนะนำ
ให้มีการใช้ที่อุดท่อน้ำตา (punctual plug) เพื่อป้องกันการ
การขับออกของยาผ่านทาง nasolacrimal duct ส่วนข้อดี
อื่นๆ ของการใช้ที่อุดท่อน้ำตา คือสามารถใช้เพื่อยืด
เวลาที่ยาจะสัมผัสกับกระจกตาได้นานขึ้น

5-FU (5-Fluorouracil)

กลไกการออกฤทธิ์ คือ จะยับยั้งการสร้าง
thymidine synthase ซึ่งจะส่งผลต่อความสามารถของ
เซลล์ในการสร้าง nucleic acid ซึ่งสำคัญในการสร้าง
โปรตีน ซึ่งจะส่งผลกับเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติ

การรักษา ocular surface squamous neoplasia
ด้วยยาหยอด 5-FU พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาดี
และมีอัตราการเกิดซ้ำร้อยละ 7.3⁶ โดยขนาดของยาที่ใช้
คือ 1% topical 5-FU หยอดวันละ 4 เวลา โดยหยอดต่อ
กันเป็นเวลา 4-7 วัน และงดใช้นาน 30 วัน หรืออาจ
จะใช้ต่อเนื่อง 3-4 อาทิตย์ พบว่าการรักษาโดยวิธีแรกมี
ประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ยาต่อเนื่องและเกิดผลอาการ
เป็นพิษน้อยกว่า

แม้ว่าผลข้างเคียงของ 5-FU น้อยไม่รุนแรงเท่า
MMC แต่ก็พบว่าสามารถทำให้เกิด แผลที่กระจกตา
ได้, การอักเสบของเยื่อบุตาและเยื่อตา ผู้เชี่ยวชาญบาง
ท่านแนะนำให้ทำการกดท่อน้ำตานาน 1 นาที หลังจาก
หยอดยา

IFN- α 2b (interferon-alpha2b)

เป็น low-molecularweight glycoprotein ซึ่งถูกสร้างโดยเซลล์เม็ดเลือดขาว มีฤทธิ์ในการต่อต้านมะเร็งและไวรัส กลไกการทำงานผ่านหลายกลไก รวมถึงการชะลอรอบการเจริญเติบโตของเซลล์ด้วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และการตอบสนองต่อต้านมะเร็ง โดยคณะกรรมการอาหารและยาอนุญาตให้ใช้ได้ ในหลายๆ โรค รวมทั้ง hairy cell leukemia

IFN- α 2b สามารถให้ได้โดยวิธีการหยอด หรือให้ทางฉีดเข้าใต้เยื่อบุตา (subconjunctival injection) โดยวิธีการหยอดยา จะให้ผลการรักษาเฉลี่ยที่ 12 สัปดาห์ ส่วนการฉีดเข้าใต้เยื่อบุตา ร่วมกับการหยอดยา สามารถให้ผลการรักษาที่เร็วกว่า คือประมาณ 6 สัปดาห์⁷ มีการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 96.4 และอัตราการเกิดซ้ำของโรคอยู่ที่ร้อยละ 3.7 ต่อปี⁸

วิธีการให้ยาหยอด IFN- α 2b คือให้ความเข้มข้น 1 million IU/ml หรือ 3 million IU/mL โดยให้หยอดวันละ 4 เวลา หรือ ฉีด 3 million IU/0.5mL เข้าทางใต้เยื่อบุตา อาทิตย์ละ 1 ครั้ง โดยที่ผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกัน

การให้ IFN- α 2b โดยวิธีการหยอดยานั้น พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ได้ดีกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า การฉีดเข้าใต้เยื่อบุตา โดยผลข้างเคียงที่ร่างกายที่พบได้ในการฉีดเข้าใต้เยื่อบุตา คือ อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ และไข้ ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยยาพาราเซตามอล เมื่อเริ่มการรักษาด้วยการหยอดยา IFN- α 2b แล้ว ผู้ป่วยควรหยอดตาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์หรือมากกว่า ดังนั้นควรเน้นย้ำให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างต่อเนื่อง โดยไม่มีความจำเป็นต้องใช้การอุดท่อน้ำตา

สำหรับการรักษาทั้ง Preinvasive และ invasive ocular surface squamous neoplasia การใช้ยา topical MMC และ 5-FU พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาดี เมื่อใช้เป็นการรักษาเริ่มแรก ไม่มีงานวิจัยเปรียบเทียบ

ระหว่างยา 2 ชนิดนี้ แต่การใช้ยาหยอดตา MMC มีการใช้มาอย่างยาวนาน และมีการยืนยันว่าสามารถใช้ได้หลากหลายกว่า คือ นอกจากใช้รักษาเริ่มแรกแล้ว ยังสามารถใช้ก่อนผ่าตัดเพื่อลดขนาดของก้อน และใช้หลังการผ่าตัดเพื่อลดโอกาสเกิดซ้ำของโรค การใช้ 5-FU พบว่ามีอัตราการเกิดซ้ำสูงกว่าในงานวิจัยก่อนหน้านี้ แต่งานวิจัยปัจจุบันของ Midena and colleagues แสดงให้เห็นว่า การใช้ยาหยอด 5-FU มีประสิทธิภาพในการรักษา invasive SCC เมื่อใช้เป็นยาเริ่มแรก เมื่อพิจารณาการใช้ MMC และ 5-FU ในโรคที่เกิดซ้ำแล้ว พบว่าตอบสนองค่อนข้างดี เมื่อให้ซ้ำในคอร์สที่ 2 และ 3 และมีผู้ป่วยจำนวนเล็กน้อยเท่านั้นที่ต้องให้การรักษาโดยวิธีการผ่าตัด ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย 5-FU มีผลข้างเคียงน้อยกว่า MMC การใช้ยาหยอด interferon มีบทบาทในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาอื่นได้ แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่รักษาได้ผลดีมีจำนวนเล็กน้อย และการใช้ยามีความจำเป็นต้องใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน (อย่างน้อย 3-4 เดือน)³

บทสรุป

การรักษาโดยการผ่าตัดให้ขอบแผลกว้าง ตามด้วยการจีเย็น ถือเป็นการรักษามาตรฐานในการรักษา OSSN แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ยาหยอด chemotherapy ถือเป็นการรักษาที่เพิ่งมาใหม่ และถือเป็นการรักษาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการรักษาแทนการผ่าตัด และกำลังได้รับความนิยมในการมากขึ้นในการรักษาเริ่มแรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีโรคเกิดซ้ำ หรือโรคที่ก้อนมีขนาดใหญ่ หรือในกรณีใช้ก่อนผ่าตัด เพื่อลดขนาดก้อน หรือใช้หลังผ่าตัดที่ตัดขอบเขตไม่หมดหรือโรคเกิดซ้ำ

แม้ว่าไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ MMC, 5-FU และ IFN- α 2b สำหรับการรักษา ocular surface squamous neoplasia แต่มีงานวิจัยที่รายงานว่ายาลดละตัวมีประสิทธิภาพดีในการรักษา การตัดสินใจเลือกจะใช้ยาตัวใด แพทย์ควรพิจารณาหลายปัจจัย ทั้งผลข้าง

เคียงของยา ราคา และวิธีการใช้ยา โดยทั่วไป หากเริ่มการรักษาไปแล้ว ควรนัดตรวจติดตามหลังรักษา 1 เดือน หรือหลังให้การรักษาไป 1-2 รอบ หากไม่ดีขึ้น แนะนำให้พิจารณาใช้ยาตัวอื่นหรือผ่าตัดแทน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ยรรนาถ ทัดติยกุล ที่เอื้อเฟื้อรูปภาพประกอบบทความ

เอกสารอ้างอิง

1. Michael Tsatsos, Karp CL. Expert Rev Ophthalmol. © 2013 Expert Reviews Ltd. 2013;8(3):287-295 p.
2. Jay H. Krachmer M, Mark J. Mannis, MD, FACS and Edward J. Holland, MD. Cornea 3rd edition, 2011, Chapter 39 – Squamous Neoplasms of the Conjunctiva.
3. Kim JW, Abramson DH. Clinical Ophthalmology © 2008 Dove Medical Press Limited, 2008;2(3) 503–515.
4. Ryan Jaber B, Carol L. Karp M. Ophthalmic Pearls ONCOLOGY : Topical Chemotherapy for Ocular Surface Squamous Neoplasia. march 2012.
5. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. Br J Ophthalmol. 2010;94(10):1316-21.
6. Parrozzani R, Lazzarini D, Alemany-Rubio. Topical 1% 5-fluorouracil in ocular surface squamous neoplasia: a long-term safety study. Br J Ophthalmol. 2011; 95: 355–359 (Epub 2010 Aug 7).
7. Karp CL, Galor A, Chhabra S, Barnes SD, Alfonso EC. Subconjunctival/Perilesional Recombinant Interferon α 2b for Ocular Surface Squamous Neoplasia. Ophthalmology. 117(12):2241-6.
8. Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, Feuer W. Long-term follow-up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferon alfa-2b. Ophthalmology. 2008;115 (8):1291-6, 6 e1.