

หัวข้อวิทยานิพนธ์	มะเร็งปากมดลูกชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอ็นโดไครน์: คุณค่าทำนายของปัจจัยด้านพยาธิวิทยาคลินิก การรอดชีพเปรียบเทียบกับมะเร็งเยื่อบุต่อมและเยื่อบุสแควมัส และปัจจัยชี้เฉพาะของมะเร็งทั้งสามชนิด	
ผู้เขียน	นางสาวสุธิดา อินทรเพชร	
ปริญญา	วิทยาศาสตร์สุขภาพบัณฑิต (ระบาควิทยาคลินิก)	
คณะกรรมการที่ปรึกษา	ผศ.ดร.นงเยาว์ เกษตร์ภิบาล รศ.พญ. สุมาลี ศิริอังกุล พญ.อัญชลี จันทร์แจ่ม Dr. Mette Søgaard	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับสามของโลก โดยในแต่ละปีมีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 529,800 ราย และมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกประมาณ 275,000 ราย ในจำนวนนี้พบว่า มากกว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยรายใหม่และผู้เสียชีวิต อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งรวมถึงประเทศไทย ถึงแม้ว่ามะเร็งปากมดลูกจะเป็นโรคที่ป้องกันและรักษาให้หายขาดได้ หากตรวจพบในระยะเริ่มต้น แต่ในประเทศที่กำลังพัฒนามักค้นพบผู้ป่วยเมื่อการดำเนินของโรคอยู่ในระยะลุกลาม เนื่องจากขาดโปรแกรมการคัดกรองโรคที่มีประสิทธิภาพ และ/หรือ ไม่สามารถเข้าถึงการบริการนั้นๆ ได้ ซึ่งส่งผลให้การพยากรณ์โรคไม่ดี

ปัจจัยพยากรณ์ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกถูกรายงานไว้แตกต่างกัน โดยมีทั้งปัจจัยทางด้านคลินิก เช่น อายุ และวิธีการรักษาโรค รวมถึงปัจจัยทางด้านพยาธิวิทยา เช่น ระยะของโรค การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง ขนาดของก้อนมะเร็ง การลุกลามหลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลือง ความลึกของการลุกลามสโตรมา การลุกลามพารามิเทรียม และชนิดของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตาม ปัจจัยพยากรณ์ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอ็นโดไครน์ ซึ่งเป็นชนิดที่ร้ายแรงและพบได้น้อยยังมีข้อโต้แย้งกันอยู่ เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมามีจำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย และแม้ในงานวิจัยที่มีกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างมากก็ยังมีข้อจำกัดของการศึกษา เช่น ไม่มีการอ่านทวนผลการวินิจฉัยมะเร็งชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอ็นโดไครน์ และ/หรือในแต่ละสถาบันที่เก็บรวบรวมข้อมูลมารวมกันมีวิธีการรักษาที่แตกต่างกันไป ซึ่งสิ่งเหล่านี้อาจทำให้ผลการศึกษาเบี่ยงเบนไป นอกจากนี้ยังเป็นที่ยกเถียงกัน

ในปัจจัยพยากรณ์ด้านชนิดของเซลล์มะเร็งว่ามีผลอย่างไรต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก อีกประการหนึ่ง ปัจจัยพยากรณ์ในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร ยังไม่มีการระบุแน่ชัด

งานวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ทั้งหมดนี้ ได้จัดทำขึ้นที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ ประเทศไทย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยพยากรณ์ซึ่งเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ มะเร็งเยื่อบุต่อม และมะเร็งเยื่อบุสแควมัส และเพื่อศึกษาคุณค่าการเป็นปัจจัยพยากรณ์ของชนิดของเซลล์มะเร็งเปรียบเทียบกันทั้งสามชนิด ผลการศึกษาพบว่าชนิดของเซลล์มะเร็งเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก โดยผู้ป่วยมะเร็งชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ ทั้งที่พบในระยะเริ่มต้นและระยะลุกลาม มีอัตราการรอดชีพต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งชนิดเยื่อบุต่อมและมะเร็งเยื่อบุสแควมัส ผู้ป่วยมะเร็งชนิดเยื่อบุต่อมระยะลุกลามมีอัตราการรอดชีพต่ำกว่าผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุสแควมัสในระยะเดียวกัน แต่อัตราการรอดชีพของมะเร็งทั้งสองชนิดในระยะเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน ทางด้านปัจจัยพยากรณ์เฉพาะของมะเร็งแต่ละชนิดพบว่าอายุและการลุกลามในชั้นลึกของสโตรมาเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคในการรอดชีพจากมะเร็งของผู้ป่วยมะเร็งชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ระยะเริ่มต้น ส่วนอายุและการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองเป็นปัจจัยพยากรณ์สำหรับผู้ป่วยสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ที่รักษาโดยการผ่าตัด ในมะเร็งระยะลุกลามพบว่า อายุและระยะของโรคเป็นปัจจัยพยากรณ์สำหรับผู้ป่วยสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ ส่วนปัจจัยพยากรณ์ของผู้ป่วยมะเร็งชนิดเยื่อบุสแควมัสที่รับการรักษาโดยการผ่าตัดพบว่าปัจจัยพยากรณ์โรคคือการลุกลามในชั้นลึกของสโตรมา และระยะของโรคเป็นปัจจัยพยากรณ์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุสแควมัสระยะลุกลาม สำหรับมะเร็งชนิดเยื่อบุต่อม เนื่องจากอัตราการตายจากมะเร็งในระยะเริ่มต้นพบน้อยมากจึงไม่สามารถวิเคราะห์ตัวแปรพหุในกลุ่มนี้ได้ แต่พบว่าระยะของโรคเป็นปัจจัยพยากรณ์ของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุต่อมระยะลุกลาม ผลการศึกษายังพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดอาจให้ประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ที่รักษาโดยการผ่าตัด โดยอัตราการรอดชีพจากมะเร็งที่ 5 ปีสูงกว่าการให้การรักษาเสริมชนิดอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่พบนี้อาจถูกรบกวนจากตัวแปรกวนอันเนื่องมาจากข้อบ่งชี้ด้านการรักษาที่ไม่ได้ถูกควบคุมในการศึกษานี้

สรุป ชนิดของเซลล์มะเร็งเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ทั้งนี้ปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ผลการศึกษายังชี้ให้เห็นว่าการรักษาเสริมโดยให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัด อาจให้ผลดีต่อผู้ป่วยมะเร็งชนิดสมอลเซลล์นิวโรเอนโดไครน์ในระยะเริ่มต้น ความรู้เกี่ยวกับปัจจัยพยากรณ์ซึ่งเฉพาะในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดว่ามีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก มีส่วนช่วยให้อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกดีขึ้นได้ โดยนำมาเป็นข้อพิจารณาเพื่อเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมและเพื่อติดตามผลการรักษาในผู้ป่วย

Thesis Title	Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: Prognostic Value of Clinicopathology, Survival Comparing to Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma, and Histological Type-Specific Determinants	
Author	Miss Suthida Intaraphet	
Degree	Doctor of Philosophy (Clinical Epidemiology)	
Advisory committee	Asst. Prof. Dr. Nongyao Kasatpibal	Advisor
	Assoc. Prof. Sumalee Siriaungkul, M.D.	Co-advisor
	Mrs. Anchalee Chandacham, M.D.	Co-advisor
	Dr. Mette Søggaard	Co-advisor

ABSTRACT

Cervical cancer is the third most common cancer in women worldwide. Annually, more than 529,800 new cases occur and the estimated deaths are over 275,000. Of these, over 85% of the cases and the deaths occur in developing countries, including Thailand. Although, cervical cancer is preventable and highly curable when diagnosed at its early stage, patients in developing countries have usually been found with an advanced cancer stage due to the lack of effective screening programs and/or an inability to access the programs. As a result, they have a poor prognosis.

Prognostic factors for patients with cervical cancer vary in previous studies, including clinical factors such as age and treatment modality, and pathological factors such as FIGO stage, lymph node involvement, tumor size, lymphovascular space invasion, deep stromal invasion, parametrial involvement and histological type. However, prognostic factors for patients with cervical small cell neuroendocrine (SNEC), a very aggressive and rare histological type, are still controversial due to the rather small sample sizes. Previous studies on SNEC have been limited by the lack of central pathology review for diagnosis of SNEC and/or the variation of treatment modality among institutes of collected cases, which may influence the results. Moreover, conflicting data still exists on the prognostic impact of the histological type on survival in patients with cervical cancer. Additionally, any differences in histological

type-specific prognostic factors among cervical SNEC, adenocarcinoma (ADC), and squamous cell carcinoma (SCC) have not yet been clearly identified.

All cohort studies in this thesis were carried out at Chiang Mai University Hospital, Chiang Mai, Thailand. Our studies aimed to explore the prognostic factors for cervical SNEC, ADC, and SCC, and evaluate the prognostic value of histology in early and advanced cancer stages among the three histological types. Our findings revealed that the histological type is an independent prognostic factor for patients with cervical cancer. Patients with SNEC had the poorest survival regardless of stage compared with ADC, and SCC. Advanced ADC was associated with a poorer survival compared with SCC while survival between the two was comparable at an early cancer stage. For histological type-specific prognostic factors, age and deep stromal invasion were prognostic factors for cancer-specific survival (CSS) among early stage patients with SNEC, while age and lymph node involvement were prognostic factors for surgically-treated patients with SNEC. For advanced SNEC, age and FIGO stage were found to be prognostic factors. In patients with SCC, deep stromal invasion was a prognostic factor for patients with surgically-treated SCC, and FIGO stage were prognostic factors for advanced stage SCC. Since there were only a few cancer-related deaths in surgically-treated ADC, multivariable analysis could not be performed for this group. For advanced ADC, FIGO stage was the only prognostic factor. We also found the benefit of adjuvant chemotherapy over other types of adjuvant therapy among surgically-treated patients with SNEC, with a significantly higher 5-year CSS rate. However, this finding could have been confounded by confounding by indication, which we did not adjust for.

In conclusion, histological type is an independent prognostic factor for patients with cervical cancer, and prognostic factors for patient with cervical cancer differ according to histological type. Adjuvant chemotherapy may provide some benefits for surgically-treated patients with SNEC. Knowledge of histological type-specific prognostic factors and the influence of the histological type on survival should be taken into consideration for tailored treatment and surveillance of treatment outcomes in patients with cervical cancer.