

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษา ค้นคว้าเอกสาร แนวคิด และทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปากมดลูก การวิเคราะห์การอยู่รอดภายหลังการรักษา รวมถึงวิธีการทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์การอยู่รอด โดยใช้วิธี Kaplan Meier และ Cox regression ซึ่งมีรายละเอียดต่าง ๆ ดังนี้

2.1 มะเร็งปากมดลูก

2.2 การวิเคราะห์การอยู่รอด

2.3 Kaplan Meier

2.4 Cox regression

2.5 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

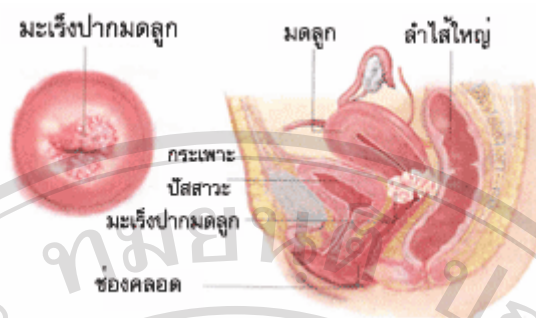
2.1 มะเร็งปากมดลูก

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) คือ เนื้องอกบริเวณปากมดลูกที่ประกอบไปด้วยเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว สามารถลุกลามทำลายเนื้อเยื่อปกติและอวัยวะใกล้เคียง รวมทั้งสามารถลุกลามเข้าเส้นเลือด และเส้นน้ำเหลืองทำให้เกิดการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะต่างๆ ในร่างกายได้ (นันทกานต์, 2546)

มะเร็งปากมดลูก ที่พบบ่อยมี 2 ชนิด ดังนี้

1. เกิดจากเยื่อหุ้มปากมดลูก (Extocervix) ซึ่งบุด้วย Squamous cell มีลักษณะคล้ายเซลล์ผิวหนัง เรียกว่า Squamous cell carcinoma

2. เกิดจากเยื่อหุ้มปากมดลูก ด้านในของรูเปิดเข้าไปในตัวมดลูก (Endocervix) ซึ่งบุด้วย Glandular cell โดยลักษณะของเซลล์จะมีฐานแคบและลำตัวสูงเรียกว่า Adenocarcinoma โรคมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มลุกลาม (Microinvasive Cervical Cancer) เซลล์ของมะเร็งกระจายเข้าสู่ชั้นฐานของเยื่อหุ้มปากมดลูก แต่ลึกไม่เกิน 5 มิลลิเมตร และกว้างไม่เกิน 7 มิลลิเมตร โรคมะเร็งปากมดลูก ระยะลุกลาม (Invasive Cervical Cancer) เซลล์มะเร็งเริ่มเข้าสู่เนื้อเยื่อของปากมดลูกเกิน 5 มิลลิเมตร และเซลล์อาจจะลุกลามไปถึงกระดูกเชิงกราน ต่อมน้ำเหลืองรอบ ๆ ไปจนถึงกระเพาะปัสสาวะ ไปลำไส้ส่วนปลายและออกมาที่ช่องคลอด



รูปที่ 1 มะเร็งปากมดลูก

2.1.1 สาเหตุของมะเร็งปากมดลูก

สาเหตุสำคัญของมะเร็งปากมดลูก คือ การติดเชื้อ HPV บริเวณอวัยวะเพศ โดยเฉพาะบริเวณปากมดลูก ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีโอกาสติดเชื้อไวรัส HPV หรือเป็นมะเร็งปากมดลูกได้ง่ายขึ้น ได้แก่ การมีคู่นอนหลายคน การมีเพศสัมพันธ์เมื่ออายุน้อย หรือการตั้งครรภ์เมื่ออายุน้อย เป็นต้น ปัจจัยนอกจากนี้ยังเป็นเพียงปัจจัยส่งเสริมหรือปัจจัยร่วมที่ทำให้การติดเชื้อ HPV รุนแรงขึ้นจนเป็นมะเร็งปากมดลูก ปัจจัยร่วมเหล่านี้อาจกล่าวได้ว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก หรือทำให้เป็นมะเร็งปากมดลูกได้สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง (จตุพล, 2547) ปัจจัยเหล่านี้ได้แก่

1. ปัจจัยเสี่ยงทางนรีเวชวิทยาส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมทางเพศของผู้หญิงดังต่อไปนี้

- จำนวนคู่นอนเป็นปัจจัยที่สำคัญของมะเร็งปากมดลูกทั้งระยะลุกลามและระยะก่อนลุกลามหรือรอยโรคภายในเยื่อ Squamous โดยความเสี่ยงจะสูงขึ้นตามจำนวนคู่นอนที่เพิ่มขึ้น ถ้ามีคู่นอนมากกว่า 6 คนจะมีความเสี่ยงตั้งแต่ 2-7 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่มีคู่นอนเพียงคนเดียว (Munoz *et al.*, 1993) ในประเทศไทยมีการศึกษาพบว่า การมีคู่นอนหลายคนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก ถึงแม้ว่าจะมีสตรีไทยเพียงร้อยละ 8-18 ที่มีคู่นอนมากกว่า 1 คน (Chichareon *et al.*, 1998) แต่ก็มี ความชุกของการติดเชื้อ HPV ไม่ต่างจากสตรีในซีกโลกตะวันตก ซึ่งมีรายงานว่าร้อยละ 70-80 มีคู่นอนอย่างน้อย 2 คน (Olsen *et al.*, 1995) อย่างไรก็ตาม การมีคู่นอนเพียงคนเดียวก็มีโอกาสติดเชื้อ HPV สูงขึ้นได้ ถ้าคู่นอนของสตรีนั้นมีคู่นอนหลายคน (Bosch *et al.*, 1996)

- อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก การมีเพศสัมพันธ์เมื่ออายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงขึ้น เนื่องจากเป็นช่วงที่มีการกลายรูปของเซลล์ปากมดลูกจากเซลล์

คอแลมน์าร์เป็นเซลล์ Squamous อย่างมาก ซึ่งช่วงนี้จะมีควมไวต่อสารก่อมะเร็งสูงมากโดยเฉพาะเชื้อ HPV

- การตั้งครรรค์และการคลอดลูก จำนวนครั้งของการคลอดลูกมากกว่า 4 ครั้ง มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงขึ้น 2 – 3 เท่า ทั้ง ๆ ที่ได้ควบคุมปัจจัยเรื่องการติดเชื้อ HPV แล้ว บางรายงานพบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับระดูและการเจริญพันธ์ เช่น อายุเมื่อมีระดูครั้งแรก อายุเมื่อหมดระดู จำนวนครั้งของการแท้งเองและการทำแท้ง จำนวนครั้งของการผ่าตัดลูกทางหน้าท้อง ไม่มีความสัมพันธ์ชัดเจนต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก (Munoz *et al.*, 1993 และ Chichareon *et al.*, 1998)

- มีประวัติการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เช่น เริม ซิฟิลิส หนองใน เชื้อรา และหูดหงอนไก่ เป็นต้น การติดเชื้อเหล่านี้เคยมีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับการเป็นมะเร็งปากมดลูก แต่ความสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากไม่มีการควบคุมปัจจัยเรื่องการติดเชื้อ HPV หรือไม่ได้ใช้วิธีในการตรวจหาเชื้อ HPV ที่มีความไวสูงพอ การติดเชื้อเริม ซิฟิลิสและเชื้อซัยโตเมกะโลไวรัส ไม่เกี่ยวข้องกับการเป็นรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ถ้าไม่ได้มีการติดเชื้อ HPV ร่วมด้วย แต่การติดเชื้อคลามีเดียและเชื้อหนองในแท้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก (Sanjose *et al.*, 1994) การติดเชื้อคลามีเดียเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก Squamous 2.2 เท่า เมื่อควบคุมปัจจัยเรื่องการติดเชื้อ HPV (Koskela *et al.*, 2000)

- การรับประทานยาคุมกำเนิด จากการศึกษาถึงผลของการใช้ฮอร์โมนเพื่อคุมกำเนิดกับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อ HPV พบว่า การใช้ยาคุมกำเนิดเป็นเวลานานๆ มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก ถ้านานกว่า 5 ปี และ 10 ปี จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น 1.3 เท่า และ 2.5 เท่า ตามลำดับ (Smith *et al.*, 2003)

2. ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากฝ่ายชาย เนื่องจากส่วนใหญ่ของการติดเชื้อ HPV บริเวณอวัยวะเพศได้มาจากการมีเพศสัมพันธ์ จึงกล่าวได้ว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการมีเพศสัมพันธ์ และการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ชายที่มีเชื้อ HPV (ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ชายจะไม่มีอาการหรือตรวจไม่พบเชื้อ) แม้เพียงครั้งเดียวก็มีโอกาสติดเชื้อ HPV และเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

สตรีที่แต่งงานกับผู้ชายเป็นมะเร็งองคชาติมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงขึ้น รวมทั้งสตรีที่แต่งงานกับผู้ชายที่เคยมีภรรยาเป็นมะเร็งปากมดลูก คู่นอนของสตรีที่เป็นมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่จะมีประวัติว่ามีคู่นอนหลายคนหรือเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เช่น โรคหนองใน เริม หรือ หูดหงอนไก่และขอบเทียวโสเกณี (Munoz *et al.*, 1993; Agarwal *et al.*, 1993 และ Zunzunegui *et al.*, 1986) มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ HPV ผู้ชายเหล่านี้ส่วนใหญ่จะ

ติดเชื้ออยู่ในท่อปัสสาวะหรืออวัยวะเพศภายนอกซึ่งไม่มีอาการ (Bosch *et al.*, 1996) สตรีที่มีคู่นอนเพียงคนเดียว การตรวจหาเชื้อ HPV ในผู้ชายอาจมีประโยชน์ในการป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูกได้

3. ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งเสริมให้เป็นมะเร็งปากมดลูกได้ง่ายหรือเร็วขึ้นได้แก่

- การสูบบุหรี่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อรอยโรคร้ายในเยื่อ Squamous และมะเร็งปากมดลูก โดยความเสี่ยงสูง 1.7-11.2 เท่า (Ho *et al.*, 1998) ขึ้นอยู่กับปริมาณและระยะเวลาที่สูบบุหรี่ เช่น นิโคตินและโคตินิน โดยเฉพาะสารก่อมะเร็งเอ็นโนโตรซามีน พบว่ามีความเข้มข้นสูงในมูกปากมดลูกของสตรีที่สูบบุหรี่โดยตรงหรือโดยอ้อม (Hellberg *et al.*, 1988) สตรีที่ไม่ได้สูบบุหรี่แต่ได้รับควันบุหรี่โดยอ้อมก็มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก (Slattery *et al.*, 1989)

- ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีความสำคัญในการป้องกันมะเร็ง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำทำให้ร่างกายติดเชื้อไวรัส HPV ได้ง่าย ซึ่งเป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูก สตรีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีโอกาสเป็นรอยโรคร้ายในเยื่อ Squamous และมะเร็งปากมดลูกได้สูงขึ้น (Halpert *et al.*, 1986) สตรีที่ติดเชื้อ HIV จะมีความชุกของความผิดปกติของเซลล์วิทยาของปากมดลูกสูง ในปัจจุบันสำหรับสตรีที่ติดเชื้อ HIV จะมีความเสี่ยงต่อรอยโรคร้ายในเยื่อ Squamous สูงขึ้นถึงร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับสตรีที่ไม่ติดเชื้อ HIV ซึ่งพบได้ร้อยละ 5 (Wright *et al.*, 1994) หากติดเชื้อ HIV จะมีโอกาสติดเชื้อ HPV สูง ถึงแม้ว่าสตรีที่ติดเชื้อ HIV จะมีความเสี่ยงต่อรอยโรคร้ายในเยื่อสูงขึ้น แต่อุบัติการณ์การเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามกลับไม่ค่อยสูงขึ้นมากนัก โดยความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 1.7 (Chin *et al.*, 1998) การตรวจคัดกรองโรคและรักษารอยโรคร้ายในเยื่อ Squamous ร่วมกับการติดตามผลอย่างใกล้ชิดจะช่วยป้องกันสตรีที่ติดเชื้อ HIV ไม่ให้เป็นมะเร็งปากมดลูกได้เป็นส่วนใหญ่

- ปัจจัยทางพันธุกรรม จากการศึกษาตามแผนเพื่อประเมินความเสี่ยงของสมาชิกในครอบครัวต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกพบว่า มะเร็งปากมดลูกเกิดขึ้นได้บ่อยในมารดาและพี่สาวหรือน้องสาวของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก คือ ร้อยละ 15.6 เมื่อเทียบกับสมาชิกในครัวเรือนที่ไม่เป็นมะเร็งพบได้ร้อยละ 1 (Furgyik *et al.*, 1986)

- การขาดสารอาหาร การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเอและวิตามินซีต่ำ อาจเกี่ยวข้องกับกำการเป็นมะเร็งปากมดลูก (Verreault *et al.*, 1989) แต่บางรายก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานอาหารที่มีเบต้าแคโรทีนหรือเรตินอลกับการเกิดรอยโรคร้ายในเยื่อ Squamous (Vet *et al.*, 1991) ภาวะพร่องโฟเลตเคยถูกจัดว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก การเกิดภาวะนี้อาจจะช่วยเสริมปัจจัยอื่น ๆ เช่น จำนวนครั้งของการคลอดบุตร การติดเชื้อ HPV ชนิด 16 และการสูบบุหรี่ (Butterwort *et al.*, 1992) โดยทั่วไปการขาดสารอาหารมีความ

เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกน้อยมาก เมื่อเทียบกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ถ้าควบคุมปัจจัยเรื่องการติดเชื้อ HPV การขาดสารอาหารไม่มีผลต่อการเกิดรอยโรครภายในเยื่อ Squamous และมะเร็งปากมดลูก (Wideroff *et al.*, 1998)

- สตรีที่มีฐานะทางเศรษฐกิจและสังคมต่ำมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงขึ้น 5 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่มีฐานะทางเศรษฐกิจและสังคมสูงกว่า

- สตรีที่รกร่วมเพศมีรายงานว่ามีการติดเชื้อ HPV ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรครภายในเยื่อ Squamous ได้ (Ohanlan *et al.*, 1996) การนอนเตียงเดียวกัน การใช้ผ้าเช็ดตัว ชุดอาบน้ำหรืออ่างอาบน้ำร่วมกัน มีรายงานว่าจะเกิดการติดเชื้อ HPV ที่อวัยวะเพศภายนอกได้

2.1.2 อาการของมะเร็งปากมดลูก

อาการของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะมากหรือน้อยขึ้นกับระยะของมะเร็ง ในระยะแรกอาจไม่มีอาการผิดปกติและตรวจพบจากการตรวจคัดกรองหรือการตรวจด้วยกล้องขยายร่วมกับการตัดเนื้อออกตรวจทางพยาธิวิทยา อาการที่อาจจะพบในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกได้แก่ (จตุพล, 2547)

1. การตกเลือดทางช่องคลอด เป็นอาการที่พบได้มากที่สุดประมาณร้อยละ 80 – 90 ของผู้ป่วยที่มีอาการ ลักษณะเลือดที่ออกอาจจะเป็น

- เลือดออกกะปริดกะปรอยระหว่างรอบเดือน
- เลือดออกหลังมีเพศสัมพันธ์
- มีน้ำออกปนเลือด
- ตกขาวปนเลือด
- เลือดออกหลังวัยหมดประจำเดือน

2. อาการในระยะหลังเมื่อมะเร็งลุกลามมากขึ้น

2.1 ถ้ามะเร็งลุกลามไปทางด้านข้างยังพารามิเทรียมจนถึงผนังด้านข้างเชิงกรานจะไปกดเบียดอวัยวะที่อยู่ระหว่างนั้น ได้แก่

- ท่อไต เกิดอาการทางเดินปัสสาวะอุดตันจนไตบวมและไตวายได้
- หลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง ถ้าอุดตันผู้ป่วยจะมีอาการขาบวมและต่อมน้ำเหลืองโต
- เส้นประสาทและกระดูก ผู้ป่วยจะมีอาการปวดรุนแรงมากบริเวณหลัง

ก้นกบ และต้นขา

2.2 ถ้ามะเร็งลุกลามขึ้นไปทางด้านหน้าไปยังกระเพาะปัสสาวะจะมีอาการ

- ปัสสาวะเป็นเลือด

- ปัสสาวะแสบขัด
- ปัสสาวะบ่อย
- ปัสสาวะออกทางช่องคลอดตลอดเวลา ถ้ามีแรงแพร์กระจายทะเลจนเกิดรูรั่วระหว่างกระเพาะปัสสาวะกับช่องคลอด

2.3 ถ้ามีแรงแพร์ลุกลามไปทางด้านหลังไปยังไส้ตรง จะมีอาการ

- ถ่ายอุจจาระเลือด
- ถ่ายอุจจาระบ่อย ถ่ายอุจจาระลำบากหรือท้องผูก
- เลือดออกทางทวารหนัก
- อุจจาระออกทางช่องคลอดจากรูรั่วระหว่างไส้ตรงกับช่องคลอด

2.4 ถ้ามีแรงแพร์ลุกลามตามผนังช่องคลอดอาจมีเลือดออกหรือค้ำได้ก่อนทางช่องคลอด ในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย ผู้ป่วยจะซีด น้ำหนักลด ผอมแห้งและมีอาการภาวะไตวายหรือยูมีเรีย

2.1.3 ระยะของมะเร็งปากมดลูก (จตุพล, 2547)

แบ่งออกได้เป็น 2 ระยะใหญ่ ๆ คือ

1. ระยะก่อนมะเร็งหรือระยะก่อนลุกลาม ระยะนี้เซลล์มะเร็งยังอยู่ภายในชั้นเยื่อบุผิวปากมดลูก ไม่ลุกลามเข้าไปในเนื้อปากมดลูก ผู้ป่วยจะไม่มีอาการผิดปกติเลย แต่ตรวจพบได้จากการตรวจคัดกรองโดยการตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูกที่เรียกว่า "Pap smear"

2. ระยะลุกลาม แบ่งออกเป็น 4 ระยะย่อย คือ

2.1 ระยะ I มะเร็งลุกลามอยู่ภายในปากมดลูกเท่านั้น

- ระยะ IA มะเร็งมีความลึกไม่เกิน 5 มม. และกว้างไม่เกิน 7 มม.

ระยะ IA1 ลุกลามในสโตรมาความลึกไม่เกิน 3 มม. และกว้างไม่เกิน 7 มม.

ระยะ IA2 ลุกลามในสโตรมาความลึกเกิน 3 มม. แต่ไม่เกิน 5 มม. และ กว้างไม่เกิน 7 มม.

- ระยะ IB มะเร็งจำกัดอยู่ภายในปากมดลูก

ระยะ IB1 ขนาดของก้อนมะเร็งไม่เกิน 4 ซม.

ระยะ IB2 ขนาดของก้อนมะเร็งเกิน 4 ซม.

2.2 ระยะ II มะเร็งลุกลามออกนอกปากมดลูกแต่ไม่ถึงผนังด้านข้างของเชิงกราน มะเร็งลุกลามช่องคลอดแต่ลงมาไม่ถึงส่วนล่าง 1 ใน 3 ของช่องคลอด

- ระยะ IIA ไม่มีการลุกลามพารามีเทรียมชัดเจน
- ระยะ IIB มีการลุกลามพารามีเทรียมชัดเจน

2.3 ระยะ III มะเร็งลุกลามถึงผนังด้านข้างของเชิงกรานการตรวจทางทวารหนัก ไม่พบช่องว่างระหว่างก้อนมะเร็งกับผนังด้านข้างของเชิงกราน มะเร็งลุกลามถึงส่วน 1 ใน 3 ของช่องคลอด ถ้ามีภาวะไตบวม น้ำ หรือไตไม่ทำงานให้กำหนดอยู่ในระยะ III ยกเว้นจะเกิดจากสาเหตุอื่น

- ระยะ IIIA มะเร็งลุกลามไม่ถึงผนังด้านข้างของเชิงกรานแต่ลงมาถึงส่วนล่าง 1 ใน 3 ของช่องคลอด
- ระยะ IIIB มะเร็งลุกลามถึงผนังด้านข้างของเชิงกราน และ/หรือ มีภาวะไตบวม น้ำหรือไตไม่ทำงาน

2.4 ระยะ IV มะเร็งลุกลามออกไปนอกอุ้งเชิงกรานหรือลุกลามเยื่อ ุกระเพาะปัสสาวะหรือไส้ตรง

- ระยะ IVA มะเร็งกระจายไปยังอวัยวะข้างเคียง
- ระยะ IVB มะเร็งกระจายไปยังอวัยวะห่างไกล

2.1.4 การวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูก

วิธีการวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ (จตุพล, 2547)

1. การตรวจภายใน พบก้อนมะเร็งปากมดลูกชัดเจน ต้องตรวจยืนยันโดยการตัดเนื้อ ออกรตรวจทางพยาธิวิทยา
2. การตรวจทางเซลล์วิทยา หรือ “Pap smear” ตรวจพบเซลล์มะเร็งซึ่งต้องสืบค้นต่อ โดยการตรวจภายในและการตรวจด้วยกล้องขยาย เพื่อตรวจหาบริเวณที่ผิดปกติที่จะทำการตัดเนื้อ ออกรตรวจทางพยาธิวิทยา
3. การตรวจด้วยกล้องขยายหรือคอลโปสโคปีร่วมกับการตัดเนื้อออกรตรวจทาง พยาธิวิทยา
4. การตรวจอื่น ๆ ที่อาจช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูก ได้แก่
 - การขูดภายในปากมดลูก
 - การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า
 - การตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยด้วยมีด

2.1.5 การรักษามะเร็งปากมดลูก

วิธีการรักษามะเร็งปากมดลูกขึ้นกับระยะของโรค ความต้องการรักษารังภาวะเจริญพันธุ์ และโรคทางนรีเวชที่เป็นร่วมด้วย แบ่งวิธีการรักษามะเร็งปากมดลูกตามระยะของมะเร็งได้ดังนี้ (จตุพล, 2547)

1. ระยะก่อนมะเร็งหรือระยะก่อนลุกลาม รักษาได้หลายวิธีได้แก่

- การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด โดยการตรวจภายใน การทำ Pap smear และการตรวจด้วยกล้องขยาย ทุก 4 – 6 เดือน รอยโรคขั้นต่ำบางชนิดสามารถหายไปได้เองภายใน 1 – 2 ปี ภายหลังจากตัดเนื้อออกตรวจ
- การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า
- การจี้ปากมดลูกด้วยความเย็น
- การจี้ด้วยเลเซอร์
- การตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยด้วยมีด
- การฉายรังสี

รอยโรคในระยะก่อนมะเร็งหรือระยะก่อนลุกลามสามารถรักษาให้หายได้โดยไม่ต้องตัดมดลูกออก

2. ระยะลุกลาม การเลือกวิธีการรักษาขึ้นกับโรคประจำตัวของผู้ป่วย ระยะของมะเร็ง และความพร้อมของโรงพยาบาลหรือแพทย์ผู้ดูแลรักษา วิธีการรักษาแบ่งออกเป็น 4 วิธี คือ การผ่าตัดรังสีรักษา เคมีบำบัด และการรักษาร่วมซึ่งใช้หลายๆ วิธีร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 ถ้าต้องการรักษารังภาวะเจริญพันธุ์สามารถรักษาโดยการตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยได้ แต่ถ้าไม่ต้องการรักษารังภาวะเจริญพันธุ์แล้วแนะนำให้รักษาโดยการตัดมดลูกออกแบบธรรมดา ถ้าเซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลืองควรเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานออกด้วย

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA2 ถ้าต้องการรักษารังภาวะเจริญพันธุ์สามารถรักษาโดยการตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยได้แต่ต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานออกมาเพื่อตรวจดูการแพร่กระจายของมะเร็งด้วย เนื่องจากมีการกระจายไปได้ประมาณร้อยละ 7-8 และเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุด ถ้าไม่ต้องการรักษารังภาวะเจริญพันธุ์ควรรักษาโดยการตัดมดลูกออก ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IIA อารักษาโดยการตัดมดลูกร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานหรือรักษาด้วยการฉายรังสี หลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดที่มี Cisplatin เป็นหลักพร้อมกับรังสีรักษาเพราะทำให้อัตรการอยู่รอดสูงขึ้น

หลังผ่าตัด ถ้าตรวจพบปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการกลับมาเป็นซ้ำต้องรักษาด้วยการฉายรังสีและควรให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย เพื่อลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB-IVA รักษาด้วยรังสีเป็นหลัก หรือ รักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IVB ควรรักษาแบบประคับประคองโดยการให้เคมีบำบัดหรือรังสีรักษาตามความจำเป็นเนื่องจากเป้าหมายหลักของการรักษาคือ การทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในระยะสุดท้ายของมะเร็ง

2.1.6 การป้องกันมะเร็งปากมดลูก

การป้องกันมะเร็งปากมดลูก แบ่งออกเป็น 3 ระดับ คือ

1. การป้องกันปฐมภูมิ คือ การป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงการได้รับสารก่อมะเร็ง การลดหรือขจัดสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปากมดลูกหรือการทำให้ร่างกายสามารถต่อต้านสารก่อมะเร็ง การป้องกันปฐมภูมิสำหรับมะเร็งปากมดลูกได้แก่

- การหลีกเลี่ยงการมีคู่นอนหลายคน
- การหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์เมื่ออายุน้อย
- การคุมกำเนิดโดยใช้ถุงยางอนามัย
- การหลีกเลี่ยงการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยเฉพาะการติดเชื้อ HPV
- การงดสูบบุหรี่
- การฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV คือ การฉีดอนุภาคคล้ายไวรัส HPV ให้

ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านโปรตีน L1 และ L2 ของเชื้อ HPV ชนิดที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV

2. การป้องกันทุติยภูมิ คือ การค้นหาและรักษาในระยะแรกเริ่มซึ่งการรักษาได้ผลดีสำหรับมะเร็งปากมดลูก และสามารถตรวจคัดกรองได้โดย

2.1 การทดสอบแปปหรือ Pap smear ซึ่งมี 2 วิธีคือ

- แบบสามัญ มีความไวของการตรวจร้อยละ 50 – 60
- แบบแผ่นบาง มีความไวของการตรวจร้อยละ 70 – 85

2.2 การตรวจหาเชื้อ HPV มีความไวสูงถึงร้อยละ 95–100 ความก้าวหน้าทางการแพทย์ ในปัจจุบันสามารถตรวจหาเชื้อชนิดก่อมะเร็งได้แล้ว แต่ในประเทศไทยยังมีค่าใช้จ่ายสูง

3. การป้องกันตติยภูมิ คือ การหยุดยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งและภาวะแทรกซ้อนหลังจากที่โรคปรากฏลักษณะทางคลินิก โดยการให้ยาและรักษาตามอาการ

2.1.7 การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคจะได้ผลดียิ่งขึ้นถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรกที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุ สามารถรักษาให้หายขาดได้เกือบร้อยละ 100 ปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วย มีดังนี้

1. ขนาดของก้อนมะเร็งพบว่าถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ หรือมีการแพร่กระจายที่ค่อนข้างลึก จะมีอัตราการเสี่ยงที่จะกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ๆ มากกว่า และอัตราการอยู่รอดต่ำกว่ามะเร็งที่มีขนาดเล็ก

2. การกระจายของมะเร็งไปยังเยื่อบุโพรงมดลูก ถ้ามีการกระจายของมะเร็งไปยังเยื่อบุโพรงมดลูกมักจะพบว่าโรคมมีการลุกลามไปที่อื่นด้วยเช่น ผนังช่องคลอด พารามิเทรียม เยื่อบุช่องท้อง และต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะเดียวกันที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังเยื่อบุโพรงมดลูกจะมีอัตราการอยู่รอดต่ำกว่าผู้ที่ไม่มีมีการกระจายของมะเร็งไปยังเยื่อบุโพรงมดลูก

3. การกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการผ่าตัด ถ้ามะเร็งไม่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองแล้วจะมีอัตราการอยู่รอดหลังการผ่าตัด 5 ปี ประมาณร้อยละ 90 ถ้าพบมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วอัตราการอยู่รอดหลังการผ่าตัด 5 ปี จะเหลือเพียงร้อยละ 50-60 ถ้ามะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานจะมีอัตราการอยู่รอดหลังการผ่าตัด 5 ปี เพียงร้อยละ 20-40

4. ภาวะของผู้ป่วย เช่น การมีภาวะโลหิตจาง มีไข้และเบาหวาน จะทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35-40 ปี อัตราการอยู่รอดจะสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมาก

2.2 การวิเคราะห์การอยู่รอด (Survival Analysis)

การวิเคราะห์การอยู่รอด เป็นการติดตามการเกิดเหตุการณ์ระยะเวลาใดเวลาหนึ่ง เพื่อสังเกตว่าเหตุการณ์ที่สนใจจะเกิดขึ้นหรือไม่โดยเหตุการณ์ที่สนใจอาจจะเป็น การป่วย การเสียชีวิต การหายจากโรค หรือ การตกงาน (David and Hosmer, 1999) เป็นต้น การวิเคราะห์จึงใช้ค่าร้อยละหรืออัตราการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว ซึ่งการวิเคราะห์การอยู่รอดมักมีข้อมูลไม่สมบูรณ์ (Censoring observation) เนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น ระยะเวลาในการวิจัยมีจำกัด ทำให้บางหน่วย

ตัวอย่างเกิดเหตุการณ์ที่สนใจหลังจากสิ้นสุดการศึกษา บางหน่วยขาดการติดตาม ออกจากการศึกษา หรือเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่น เหตุการณ์เหล่านี้มักพบในการวิจัยทางการแพทย์

จุดมุ่งหมายของการวิเคราะห์การอยู่รอด มีดังนี้

1. เพื่อประมาณค่าความน่าจะเป็นของการอยู่รอดและอัตราต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t ซึ่ง $t \geq 0$
2. เพื่อเปรียบเทียบความน่าจะเป็นของการอยู่รอดและอัตราต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t ซึ่ง $t \geq 0$ ระหว่างกลุ่มที่ศึกษา
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับระยะเวลาการอยู่รอด

การวิเคราะห์การอยู่รอดอย่างง่าย

1. Actuarial tables หรือ Life Table ใช้ในการคำนวณค่าความน่าจะเป็นการอยู่รอด ณ ช่วงเวลาที่สนใจ ซึ่งเหมาะสำหรับกรณีที่ตัวอย่างมีขนาดใหญ่ โดยจะสามารถแบ่งช่วงเวลาตามที่ต้องการได้
2. Kaplan-Meier เป็นการศึกษาฟังก์ชันการอยู่รอด โดยทำการประมาณค่าความน่าจะเป็นของการอยู่รอดทุกครั้งเมื่อเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมมากในการวิเคราะห์การอยู่รอดและจากนั้นจะทำการเปรียบเทียบฟังก์ชันการอยู่รอดแบบง่ายโดยใช้วิธี Log-rank test (ดังจะได้กล่าวอย่างละเอียดในหัวข้อ 2.3)

การวิเคราะห์การอยู่รอดขั้นสูง

Cox regression เป็นวิธีที่นิยมมากในการหาตัวแบบของข้อมูลการอยู่รอด เป็นการวิเคราะห์ที่เหมาะสมสำหรับศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรตามที่เป็นฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t ส่วนตัวแปรอิสระเป็นได้ทั้งตัวแปรเชิงปริมาณและตัวแปรเชิงกลุ่มที่ไม่ขึ้นกับเวลา ซึ่งในการวิเคราะห์จะคำนึงถึงอิทธิพลของหน่วยการศึกษาทุกหน่วยต้องเป็นส่วนหนึ่งที่กันเสมอตลอดช่วงเวลาในการศึกษา นอกจากนั้นการวิเคราะห์ด้วยวิธีนี้จะใช้ข้อมูลที่ได้จากการบันทึกครั้งสุดท้ายในการวิเคราะห์เท่านั้น โดยไม่ได้คำนึงถึงลักษณะของการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรตัวนั้นก่อนที่จะเกิดเหตุการณ์ (ดังจะได้กล่าวอย่างละเอียดในหัวข้อ 2.4)

2.2.1 ลักษณะของข้อมูลการอยู่รอด

ในการวิจัยเพื่อติดตามการอยู่รอดต้องมีการกำหนดวันเริ่มต้นการศึกษา (Time origin) และวันสิ้นสุดการศึกษา (End of Study) โดยตัวแปรที่สนใจในการศึกษา คือ ระยะเวลาการอยู่รอด (Survival time) ซึ่งเป็นเวลาที่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจในผู้ป่วยที่ติดตามนับจากวันที่เริ่มต้นการศึกษา

ในกรณีที่ถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา ถ้ายังไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจในผู้ป่วยที่ติดตาม หรือ ผู้ป่วยออกจากการศึกษาโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือเสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นๆ ก่อนสิ้นสุดการศึกษา แสดงว่าเกิดค่าสังเกตไม่สมบูรณ์ (Censored observation)

ประเภทของข้อมูลไม่สมบูรณ์ (Censored data)

1. ข้อมูลไม่สมบูรณ์ ทางด้านซ้าย (Left Censoring)

ระยะเวลาการอยู่รอดไม่สมบูรณ์ทางด้านซ้ายของระยะเวลาในการติดตาม กล่าวคือ ไม่สามารถบอกได้ว่าเหตุการณ์เกิดขึ้นเมื่อไร แต่ทราบว่าเกิดเหตุการณ์ขึ้นก่อนทำการศึกษา เช่น ศึกษาระยะเวลาปลอดโรคเอดส์ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV วันที่เริ่มทำการศึกษาคือ วันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าผลตรวจเลือดเป็นบวก ซึ่งความเป็นจริงผู้ป่วยอาจมีผลเลือดเป็นบวกมาก่อนหน้านี้แล้ว

2. ข้อมูลไม่สมบูรณ์ ทางด้านขวา (Right Censoring)

ระยะเวลาการอยู่รอดไม่สมบูรณ์ทางด้านขวาของระยะเวลาในการติดตาม กล่าวคือ ในระหว่างเวลาที่ศึกษาผู้ป่วยได้ออกจากการศึกษาโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือ เมื่อสิ้นสุดการศึกษาแล้ว ยังไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ

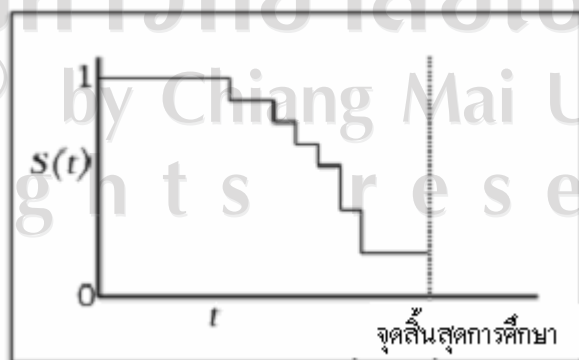
3. ข้อมูลไม่สมบูรณ์ ในช่วง (Interval Censoring)

เหตุการณ์ที่สนใจสามารถเกิดขึ้นได้ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่ศึกษา หลังจากทีพบผู้ป่วยครั้งก่อนและครั้งปัจจุบัน แต่ไม่สามารถระบุได้ว่าเกิดขึ้นเมื่อไร

2.2.2 ฟังก์ชันที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์การอยู่รอด ประกอบด้วย 2 ฟังก์ชัน คือ

- ฟังก์ชันการอยู่รอด (Survival function: $S(t)$)
- ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย (Hazard function: $h(t)$)

ฟังก์ชันการอยู่รอด (Survival function: $S(t)$)



รูปที่ 2 ฟังก์ชันการอยู่รอด $S(t)$

ฟังก์ชันการอยู่รอด (Survival function: $S(t)$) คือ ความน่าจะเป็นของการอยู่รอด ณ เวลา t เป็นฟังก์ชันพื้นฐานของการวิเคราะห์การอยู่รอด ซึ่งมีฟังก์ชันเป็นดังนี้

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t)$$

$$S(t) \text{ มีค่าเท่ากับ } 0 \text{ ถึง } 1; \quad 0 \leq S(t) \leq 1$$

$$t \text{ คือ เวลา มีค่าตั้งแต่ } 0 \text{ ถึง } \infty; \quad t \geq 0$$

$$F(t) \text{ คือ ความน่าจะเป็นสะสมมีค่าตั้งแต่ } 0 \text{ ถึง } 1; \quad 0 \leq F(t) \leq 1$$

ที่ $t=0$

$S(t) = S(0) = 1$ เพราะยังไม่มีใครที่เกิดเหตุการณ์ กล่าวคือ ค่าความน่าจะเป็นของการอยู่รอดหรือของการที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์ (Probability of survival or probability of event-free) เมื่อเริ่มต้นศึกษา เท่ากับ 1

ที่ $t=\infty$

$S(t) = S(\infty) = 0$ ทุกคนเกิดเหตุการณ์ กล่าวคือ ค่าความน่าจะเป็นของการอยู่รอด หรือของการที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์เมื่อระยะเวลาที่ศึกษาเป็นอนันต์ มีค่าเท่ากับ 0

ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย (Hazard function: $h(t)$) คือ อัตราการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t โดยที่มีการปลอดเหตุการณ์จนกระทั่งถึงเวลานั้น อัตรานี้เรียกว่า Hazard rate มีค่าตั้งแต่ 0 ถึง ∞

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T \leq t + \Delta t | T > t)}{\Delta t}$$

t = จุดเริ่มต้นของเวลาที่เรานสนใจในการศึกษา

T = จุดสิ้นสุดของเวลาที่ทำการศึกษา

Δt = การไม่เกิดเหตุการณ์ในช่วงเวลา $t-T$

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T \leq t + \Delta t)}{\Delta t} \times \frac{1}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)}$$

อินทิเกรตฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย = $H(t)$

$$H(t) = \int_0^t h(t) dt$$

$$= \int_0^t \frac{f(t)}{1 - F(t)} dt$$

$$= -\ln[1 - F(t)] \Big|_0^t$$

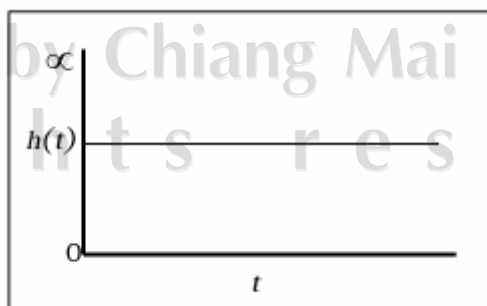
$$= -\ln[1 - F(t)]$$

$$= -\ln S(t)$$

ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย สามารถนำเสนอในรูปแบบของกราฟได้ และมีหลายลักษณะดังต่อไปนี้

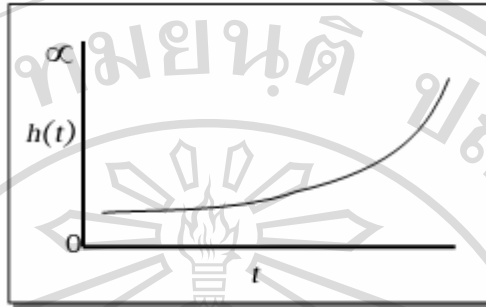
1. ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายคงที่ เรียกว่า ตัวแบบเอ็กโพเนนเชียล (Exponential

model) เช่น ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายของผู้มีสุขภาพดี ถ้าเหตุการณ์ที่ศึกษา คือ การเสียชีวิต ไม่ว่าเวลาจะเปลี่ยนไปนานเพียงใดก็สามารถที่จะเสียชีวิตได้เท่าเดิม เหมือนแรกเริ่มการศึกษา



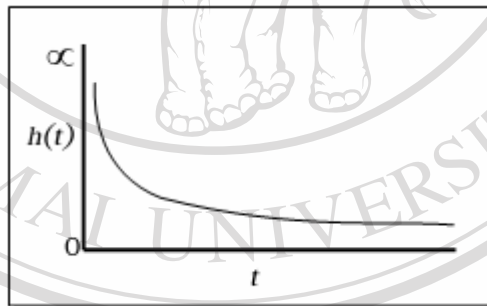
รูปที่ 3 ลักษณะของฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย ที่เป็น ตัวแบบเอ็กโพเนนเชียล

2. ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายเพิ่มขึ้นตามเวลา เรียกว่า ตัวแบบไวบูลเพิ่มขึ้น (Increasing Weibull model) เช่น ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายของผู้ป่วยเอดส์ระยะสุดท้าย ถ้าเหตุการณ์ที่ศึกษา คือ การเสียชีวิต เมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยยังมีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น



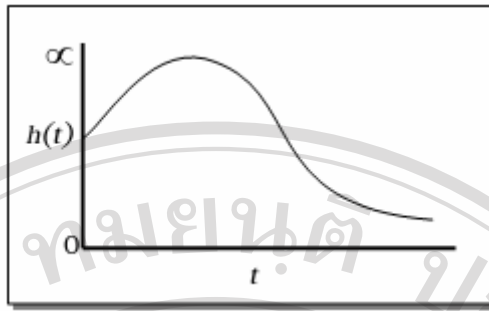
รูปที่ 4 ลักษณะของฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย ที่เป็น ตัวแบบไวบูลเพิ่มขึ้น

3. ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายลดลงตามเวลา เรียกว่า ตัวแบบไวบูลลดลง (Decreasing Weibull model) เช่น ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายผู้ป่วยเล็ปโตสไปโรซิสหลังได้รับการรักษา ถ้า เหตุการณ์ที่ศึกษาคือ การเสียชีวิต เมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยยังมีโอกาสเสียชีวิตน้อยลง



รูปที่ 5 ลักษณะของฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย ที่เป็น ตัวแบบไวบูลลดลง

4. ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายระยะแรกเพิ่มจากนั้นลดลง เรียกว่า ตัวแบบล็อกนอร์มอล (Lognormal model) เช่น ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายของคอนกรีตก่อสร้าง ถ้าเหตุการณ์ที่ศึกษา คือ บาดเจ็บหลังเริ่มทำงานใหม่สามารถที่จะเจ็บได้มาก ยิ่งนานวันการบาดเจ็บจะน้อยลงเพราะมีทักษะในการทำงานมากขึ้น



รูปที่ 6 ลักษณะของฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย ที่เป็น ตัวแบบล็อกนอร์มอล

ความสัมพันธ์ระหว่างฟังก์ชันการอยู่รอด $S(t)$ กับ ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย $h(t)$

ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย เป็นปฏิภาคผกผันกับฟังก์ชันการอยู่รอด กล่าวคือ ถ้าฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายเพิ่มขึ้นฟังก์ชันการอยู่รอดก็จะลดลง เนื่องจากฟังก์ชันการความเสี่ยงอันตรายเป็นฟังก์ชันสะสม และถ้าทราบฟังก์ชันการอยู่รอด หรือทราบฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย ค่าใดค่าหนึ่ง ก็จะสามารถทราบค่าของอีกฟังก์ชันหนึ่งได้

$$H(t) = -\ln S(t) \quad \text{หรือ}$$

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

2.3 Kaplan Meier

Kaplan Meier หรือ Product Limit Estimator เป็นวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลการอยู่รอด ซึ่งจะทำการประมาณค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t หลักการวิเคราะห์เริ่มจากการนำระยะเวลาการอยู่รอดมาเรียงลำดับจากน้อยไปหามาก เมื่อแรกเริ่มการศึกษาที่ $t=0$ ยังไม่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ดังนั้นค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจจึงเท่ากับ 1; $\hat{S}(t_0) = 1$ และเมื่อเกิดเหตุการณ์ที่สนใจสามารถประมาณค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ได้ดังนี้

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

$S(t)$ = ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

n_i = จำนวนที่สัมผัสปัจจัยเสี่ยง

d_i = จำนวนที่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

การประมาณค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t จะทำการประมาณค่าเมื่อเกิดเหตุการณ์ที่สนใจเท่านั้น หากมีข้อมูลไม่สมบูรณ์เกิดขึ้นจะไม่นำมาคำนวณ เพราะไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเส้นโค้งของค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

ค่าประมาณความแปรปรวนของความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

$$\text{var}(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$$

ค่าประมาณช่วงความเชื่อมั่นของความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

$$\text{ช่วงความเชื่อมั่นของ } \hat{S}(t) = \hat{S}(t) \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\text{var} \hat{S}(t)}$$

จากข้างต้นเป็นการประมาณค่าความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t ด้วยวิธี Kaplan Meier หากต้องการเปรียบเทียบโค้งความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจของกลุ่มที่ศึกษาจะต้องใช้ Log-rank test

2.3.1 Log-rank test

Log-rank test เป็นการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบฟังก์ชันความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจระหว่างสองกลุ่มว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยมีสมมติฐาน ดังนี้

H_0 : ฟังก์ชันความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจของสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

H_1 : ฟังก์ชันความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจของสองกลุ่มแตกต่างกัน

สถิติที่ใช้ทดสอบ คือ ไคสแควร์ (Chi-square)

$$\chi^2(\text{log rank}) = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

O_1 = จำนวนที่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจสำหรับกลุ่มการศึกษา ที่ 1

O_2 = จำนวนที่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจสำหรับกลุ่มการศึกษา ที่ 2

E_1 = จำนวนที่คาดว่าจะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจสำหรับกลุ่มการศึกษาที่ 1

E_2 = จำนวนที่คาดว่าจะเกิดเหตุการณ์ที่สนใจสำหรับกลุ่มการศึกษาที่ 2

เมื่อ χ^2 (logrank) $\geq \chi^2_{(i)}$ หรือ P-value $< \alpha$ จะปฏิเสธ H_0

P-Value (P) หมายถึง ความน่าจะเป็นที่จะปฏิเสธสมมติฐานหลัก ทั้งที่สมมติฐานหลักเป็นจริง ซึ่งได้จากการทดสอบสมมติฐานโดยนำค่าสถิติที่ได้จากการคำนวณไปเทียบกับตารางของค่าสถิติที่มีผู้คำนวณไว้แล้ว

α หมายถึง ความคลาดเคลื่อนแบบที่ 1 เกิดจากการปฏิเสธสมมติฐานหลัก ทั้งที่สมมติฐานหลักเป็นจริง

2.4 Cox regression

Cox regression เป็นวิธีที่ใช้ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระหลายตัวกับระยะเวลาการอยู่รอด โดยควบคุมตัวแปรอื่นให้คงที่ (Multivariate analysis) โดยหลักการของการวิเคราะห์ คือ ประมาณค่าความเสี่ยงอันตราย (Hazard function) ต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t และสร้างตัวแบบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการอยู่รอดและตัวแปรอิสระ ซึ่งตัวแปรอิสระเป็นได้ทั้งตัวแปรเชิงปริมาณหรือตัวแปรเชิงกลุ่มที่ไม่ขึ้นกับเวลา (Cox, 1972 และ David, 1999)

ถ้ามีตัวแปรอิสระ p ตัว คือ $X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$ สามารถเขียนตัวแบบได้ดังนี้

$$\begin{aligned} h(t) &= (h_0(t)) \exp X\beta \\ &= h_0(t) \times \exp \left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right) \\ &= h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p) \end{aligned}$$

เมื่อ

$h(t)$ = อัตราการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t เช่น อัตราการตาย

$h_0(t)$ = Underlying hazard function เมื่อให้ ค่า X ทุกตัวเป็นศูนย์

$$(\exp(0) = 1)$$

$\exp(\beta)$ = Exponential ของค่า β อาจเขียนใหม่เป็น e^β ซึ่งเท่ากับ 2.71828^β

โดย $\ln[\exp(\beta)] = \beta$

β = สัมประสิทธิ์การถดถอย (Coefficient)

2.4.1 การประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย (β)

การประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย ใช้วิธี Partial Maximum likelihood การได้มาซึ่งค่า β นั้นเป็นการเปรียบเทียบ ภาวะน่าจะเป็น (Likelihood) ของตัวแบบ (Model) ที่กำหนดให้ตัวแปรอิสระทุกตัวไม่มีผลต่อตัวแบบ เขียนแทนด้วย $L(0)$ กับภาวะน่าจะเป็นของตัวแบบที่ตัวแปรอิสระมีผลต่อตัวแบบ เขียนแทนด้วย $L(\beta)$ แล้วคำนวณหาค่า $L(\beta)$ ที่มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ที่ยังผลให้ได้ค่าสัดส่วนระหว่าง $L(0)/L(\beta)$ หรืออัตราส่วนภาวะน่าจะเป็น (Likelihood ratio) มีค่าสูงที่สุด

พิจารณาเงื่อนไขภาวะน่าจะเป็นที่เกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t จะได้ Partial likelihood ดังนี้

$$\begin{aligned}
 L_j(\beta) &= \frac{h(t_j|X_j)}{\sum_{k \in R(t_j)} h(t_j|X_k)} \\
 &= \frac{h_0(t_j) \exp(X_j \beta)}{\sum_{k \in R(t_j)} h_0(t_j) \exp(X_k \beta)} \\
 &= \frac{\exp(X_j \beta)}{\sum_{k \in R(t_j)} \exp(X_k \beta)} \dots \dots \dots (1)
 \end{aligned}$$

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright © by Chiang Mai University

All rights reserved

เมื่อ $R(t_j)$ คือ จำนวนที่เสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t_j

t_j คือ เวลาที่เกิดเหตุการณ์ ที่สนใจ

จากสมการ 1 จะได้ Joint Partial likelihood ดังนี้

$$l_p(\beta) = \prod_{i=1}^m \frac{\exp(x_i \beta)}{\sum_{j \in R(t_j)} \exp(x_j \beta)} \dots \dots \dots (2)$$

ใส่ log ในสมการ 2 จะได้ฟังก์ชัน log partial likelihood ดังนี้

$$L_p(\beta) = \sum_{i=1}^m \left\{ \beta X_i - \ln \left[\sum_{j \in R(t_j)} \exp \beta x_j \right] \right\} \dots \dots \dots (3)$$

แก้สมการโดยการหาอนุพันธ์ทางด้านขวาในสมการที่ 3 เพื่อหาตัวประมาณภาวะน่าจะเป็นสูงสุดบางส่วน (The maximum partial likelihood estimator) ซึ่งหมายถึง β

$$\begin{aligned} \frac{\partial L_p(\beta)}{\partial \beta_1} &= \sum_{i=1}^m \left[x_i - \frac{\sum_{j \in R(t_j)} x_j \exp \beta x_j}{\sum_{j \in R(t_j)} \exp \beta x_j} \right] \\ &= \sum_{i=1}^m \left[x_i - \sum_{j \in R(t_j)} w_{ij}(\beta) x_j \right] \end{aligned}$$

$$= \sum_{i=1}^m [x_i - \bar{x}_{w_i}]$$

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

$$\text{เมื่อ } w_{ij}(\beta) = \frac{\exp \beta x_j}{\sum_{j \in R(t_j)} \exp \beta x_j}$$

$$\bar{x}_{w_i} = \sum_{j \in R(t_j)} w_{ij}(\beta) x_j$$

$$\frac{\partial^2 L_p(\beta)}{\partial \beta^2} = - \sum_{i=1}^m \sum_{j \in R(t_j)} w_{ij} (x_j - \bar{x}_{w_i})$$

ดังนั้น
$$I(\beta) = - \frac{\partial^2 L_p(\beta)}{\partial \beta^2}$$

I = Observed information matrix

ค่าประมาณความแปรปรวนของสัมประสิทธิ์การถดถอย คือ

$$\text{var}(\hat{\beta}) = I(\hat{\beta})^{-1}$$

ค่าประมาณความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของสัมประสิทธิ์การถดถอย คือ

$$\text{SE}(\hat{\beta}) = \sqrt{I(\hat{\beta})^{-1}}$$

ค่า β คำนวณด้วยวิธีการที่สลับซับซ้อน ในทางปฏิบัติจะคำนวณโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ เช่น SPSS และ STATA เป็นต้น

2.4.2 การประมาณค่าอัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

ในการวิเคราะห์ Cox regression เมื่อตัวแปรอิสระเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม มีค่าเป็นไปได้คือ 0 กับ 1 อัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t (Hazard Ratio หรือ HR) คือ

$$\text{HR} = \frac{h(t|X^*)}{h(t|X)} = \frac{h_0(t) \times \exp \left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i^* \right]}{h_0(t) \times \exp \left[\sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right]} = \exp \left[\sum \beta_i (X_i^* - X_i) \right]$$

เช่น ให้ Sex คือ เพศ

0 แทน เพศชาย

1 แทน เพศหญิง

จะได้

$$\begin{aligned} \text{HR} &= \exp[\beta(1-0)] \\ &= \exp\beta \end{aligned}$$

การประมาณค่าช่วงความเชื่อมั่นของอัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t
(Hazard ratio: HR)

$$\text{ช่วงความเชื่อมั่น ของ HR} = \exp\hat{\beta}_i \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \text{SE}(\hat{\beta}_i)$$

เมื่อ $\text{SE}(\hat{\beta}) =$ ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของสัมประสิทธิ์การถดถอย

$$\text{โดย } \text{SE}(\hat{\beta}) = \sqrt{I(\hat{\beta})^{-1}}$$

$$i = 1, 2, 3 \dots P$$

ค่าอัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ไม่ขึ้นอยู่กับเวลา ณ จุดเวลาใด แต่ให้เป็นไปตาม
ข้อตกลงเบื้องต้น คือ ค่าอัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจของชายและหญิงจะเป็นสัดส่วนคงที่
กันเสมอ

การแปลความหมายของค่าอัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ เช่น การเปรียบเทียบ
ความเสี่ยงระหว่างกลุ่ม เช่น เพศ (0 = ชาย 1 = หญิง) ถ้ากำหนดให้เพศชายเป็นกลุ่มอ้างอิงและพบ
ค่าอัตราส่วนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ เท่ากับ 1.7 หมายถึง เพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิด
เหตุการณ์ที่สนใจเป็น 1.7 เท่าของเพศชาย

2.4.3 การทดสอบสัมประสิทธิ์การถดถอย

วิธีที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน คือ Wald test และ The partial likelihood ratio test

1. Wald test เป็นการทดสอบสัมประสิทธิ์การถดถอยเท่ากับ 0 หรือไม่ โดย Wald test มี
การแจกแจงแบบปกติ โดยมีสมมติฐานในการทดสอบดังนี้

$$H_0: \beta_i = 0$$

$$H_1: \beta_i \neq 0$$

เมื่อ $i = 1, 2, \dots p$

$$\text{สถิติที่ใช้ทดสอบ } Z = \frac{\hat{\beta}_i}{\text{SE}(\hat{\beta})}$$

$\hat{\beta}_i$ = สัมประสิทธิ์การถดถอย

$\text{SE}(\hat{\beta})$ = ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของสัมประสิทธิ์การถดถอย

$$\text{SE}(\hat{\beta}) = \sqrt{I(\hat{\beta})^{-1}}$$

เกณฑ์การตัดสินใจปฏิเสธสมมติฐานหลัก คือ $P\text{-value} < \alpha$

2. The partial likelihood ratio test เป็นการทดสอบสัมประสิทธิ์การถดถอยเท่ากับ 0 หรือไม่ โดยจะพิจารณาจากค่า Likelihood Ratio (LR) ซึ่งจะมีค่าเป็น 2 เท่า ของผลต่างของค่า log-likelihood [LR = -2 (Likelihood model แรก (มีตัวแปรอิสระ) - Likelihood model หลัง (ไม่มีตัวแปรอิสระ))] ซึ่ง LR จะมีการแจกแจงแบบ chi-square โดยมีองศาความเป็นอิสระเท่ากับจำนวนตัวแปรอิสระที่เปลี่ยนไป

ภายใต้สมมติฐาน

$$H_0: \beta_i = 0$$

$$H_1: \beta_i \neq 0$$

เมื่อ $i = 1, 2, \dots, p$

$$\text{สถิติที่ใช้ทดสอบ } G = 2\{L_p(\hat{\beta}_i) - L_p(0)\}$$

$$L_p(0) = -\sum_{i=1}^m \ln n_i$$

$L_p(\hat{\beta}_i)$ = ภาชนะน่าจะเป็นของตัวแบบที่ตัวแปรอิสระมีผลต่อตัวแบบ

$L_p(0)$ = ภาชนะน่าจะเป็นของตัวแบบที่ตัวแปรอิสระไม่มีผลต่อตัวแบบ

n_i = จำนวนที่เสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจ ณ เวลา t

เกณฑ์การตัดสินใจปฏิเสธสมมติฐานหลัก เมื่อ $P\text{-value} < \alpha$

2.4.4 ข้อตกลงเบื้องต้นของ Cox Regression

1. ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตราย เป็นสัดส่วนคงที่ตลอดเวลาการศึกษา กล่าวคือ ภายใต้วัยแบบที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Cox Regression มีข้อตกลงเบื้องต้นเกี่ยวกับสัดส่วนความเสี่ยงอันตราย (Proportion hazard) คือ ความแตกต่างสัมพัทธ์ หรือสัดส่วนของ log hazard ระหว่างกลุ่มนั้นเท่ากันตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา ไม่ว่าจะมิลักษณะใดก็ตามเมื่อเวลาเปลี่ยนไป จะเพิ่มแล้วลด หรือ จะลดแล้วเพิ่ม แต่เป็นสัดส่วนคงที่ระหว่างกลุ่มหรือทุกหน่วยการศึกษา

2. ตัวแปรอิสระแต่ละตัวไม่ขึ้นกับเวลา

2.4.5 การตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้น

การตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้น โดยค่า Scale Schoenfeld Residual ซึ่งหมายถึงส่วนเหลือที่ได้จากตัวแบบและการประมาณค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย สามารถคำนวณได้จาก

$$\hat{r}_{ik} = c_i(x_{ik} - \hat{x}_{w,k})$$

เมื่อ

$$\hat{x}_{w,k} = \frac{\sum_{j \in R(t_j)} x_{jk} e^{x_j' \beta}}{\sum_{j \in R(t_j)} e^{x_j' \beta}}$$

\hat{r}_{ik} = ค่า Scale Schoenfeld Residual

c_i = 0 = censored และ 1 = uncensored

x_{ik} = ค่าระยะเวลาการอยู่รอดที่เรียงอันดับของตัวแปรอิสระแต่ละตัว

ค่า Scale Schoenfeld Residual ในทางปฏิบัติจะคำนวณโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ เช่น SPSS และ STATA เป็นต้น

วิธีการตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้น

1. สร้างกราฟ ค่า $\log\{-\log [S(t)]\}$ ของตัวแปรอิสระแต่ละตัว ถ้ากราฟขนานกัน แสดงว่า ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายเป็นสัดส่วนคงที่ตลอดเวลาการศึกษา

2. สร้างกราฟ ค่า Scale Schoenfeld Residual และ ระยะเวลาการอยู่รอด ถ้าค่า Scale Schoenfeld Residual กระจายรอบๆ ค่า 0 แสดงว่า ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายเป็นสัดส่วนคงที่ตลอดเวลาการศึกษา จากนั้นทำการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างค่า Scale Schoenfeld Residual และ ระยะเวลาการอยู่รอด โดยใช้วิธีการทดสอบ Chi-square ถ้าค่า P-value > 0.05 แสดงว่า ฟังก์ชันความเสี่ยงอันตรายเป็นสัดส่วนคงที่ตลอดเวลาการศึกษา และตัวแปรอิสระแต่ละตัว ไม่ขึ้นกับเวลา

2.5 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ฉลอง และคณะ (2542) ศึกษาการรักษามะเร็งปากมดลูก ระยะ IB-IIA ด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Cisplatin ก่อนการผ่าตัดมดลูกแบบธรรมดา โดยทำการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะ IB-IIA ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จำนวน 34 ราย ซึ่งได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด Cisplatin ขนาด 40 มก./ m^2 ทุกสัปดาห์ จำนวน 6 ครั้ง แล้วตามด้วยการผ่าตัดมดลูกแบบธรรมดา ภายหลังสิ้นสุดรังสีรักษา 6 สัปดาห์ วิเคราะห์อัตราการอยู่รอดโดยใช้วิธี Kaplan-Meier จากการติดตามผลการรักษาที่มีระยะของเวลา 42 เดือน พบว่าทั้งอัตราการรอดชีวิตที่ระยะ 5 ปี ของผู้ป่วยที่ปลอดโรคภายหลังสิ้นสุดการรักษาและปราศจากการก้าวหน้าของโรค มีค่าเท่ากับร้อยละ 80 อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค มีค่าเท่ากับร้อยละ 18 ผู้ป่วยที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและภาวะโลหิตจาง เกรด 3 พบร้อยละ 5.9 และ 2.9 ตามลำดับ ผลข้างเคียงแบบเฉียบพลันพบเพียงชั่วคราวและแก้ไขได้ ไม่พบผลข้างเคียงแบบระยะยาวหรือการเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากการรักษา (วิธีการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Cisplatin) ตามด้วยการผ่าตัดมดลูกแบบธรรมดาจัดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและมีผลข้างเคียงที่ยอมรับได้

พงศธร และคณะ (2546) ศึกษาผลการรักษามะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีของ ศูนย์มะเร็งเรื้อรัง อุบลราชธานี ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดียว ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539-2541 มีผู้ป่วยทั้งหมด 136 ราย เป็นผู้ป่วยระยะที่ I ร้อยละ 10.3 ระยะที่ II ร้อยละ 47.8 ระยะที่ III ร้อยละ 39.7 และ ระยะที่ IV (เฉพาะ IVA) ร้อยละ 2.2 วิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และ มัธยฐานการอยู่รอด โดยใช้วิธี Kaplan Meier พบว่ามีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ในผู้ป่วยระยะที่ I ร้อยละ 83.3 ระยะที่ II ร้อยละ 71.2 ระยะที่ III ร้อยละ 51.6 และ

ระยะที่ IV ร้อยละ 33 กลุ่ม squamous cell carcinoma มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่ากลุ่ม adenocarcinoma อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 67.7 และ ร้อยละ 3 ตามลำดับ ($P < 0.01$)) พบผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบเฉพาะที่ (Locoregional recurrence) และการกระจายของมะเร็งนอกอวัยวะข้างกราน (Distant metastasis) เท่ากับ ร้อยละ 8.1 และ ร้อยละ 14.7 ตามลำดับ อวัยวะที่พบมะเร็งกระจายไปมากที่สุดคือ ต่อมน้ำเหลือง (ร้อยละ 45) พบอาการแทรกซ้อนระยะยาว ที่สำคัญคือ Radiation proctitis ร้อยละ 47.8 Radiation cystitis ร้อยละ 26.4 ส่วนใหญ่อยู่ในเกรด 1 (Kottmeir grade)

รักสิณา และคณะ (2550) ศึกษาการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกศูนย์มะเร็ง ลพบุรี เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2542 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2546 โดยผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก รายใหม่ทั้งหมด จำนวน 1,557 ราย ในช่วงเวลาที่กำหนด โดยจะศึกษา ผู้ป่วยถึงวันที่ 30 เมษายน 2550 เก็บรวบรวมบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล จากแฟ้มประวัติ ตรวจสอบสถานะและวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากฐานข้อมูลติดตามผู้ป่วยจากศูนย์มะเร็งลพบุรี และจากฐานข้อมูล การตายของสำนักทะเบียนราษฎรกระทรวงมหาดไทย ผลจากการวิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis) โดยใช้ Cox's proportion hazard model ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% เมื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่นแล้ว พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอด 8 ปี มี 3 ปัจจัย ได้แก่

1.ระยะของโรค เมื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่น ๆ แล้วพบว่าระยะของโรค มีความสัมพันธ์ต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) โดยผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ I มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 58.0 ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IV เสี่ยงต่อการตายมากกว่าผู้ป่วยที่มี ระยะที่ I เป็น 2.13 เท่า (95% CI = 1.23-3.67) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 30.0

2.สถานะของโรคเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่าลักษณะของเซลล์เมื่อสิ้นสุดการศึกษามีความสัมพันธ์ต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เช่นเดียวกับ การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวโดยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ไม่มีลักษณะของเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 75 ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีลักษณะของเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ (Residual tumor) เสี่ยงต่อการตายมากกว่าผู้ป่วยที่มีเซลล์ไม่มีลักษณะของเซลล์มะเร็ง 7.05 เท่า (95%CI = 5.40-9.21) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 15 และผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีการกลับเป็นซ้ำของเซลล์มะเร็งเสี่ยงต่อการตายมากกว่าผู้ป่วยที่เซลล์ไม่มีลักษณะของเซลล์มะเร็ง 5.13 เท่า (95% CI = 3.91-6.73) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 23 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ระบุ

หรือไม่ทราบลักษณะของเซลล์เสี่ยงต่อการตายมากกว่าผู้ป่วยที่เซลล์ไม่มีลักษณะของเซลล์มะเร็ง 6.06 เท่า (95% CI = 4.46-8.24) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 18

3.วิธีการรักษา เมื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่นแล้ว พบว่าแบบแผนการรักษา มีความสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวมีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 76 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว เสี่ยงต่อการตายมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดประมาณ 2.65 เท่า (95% CI = 1.04 - 6.79) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 50 ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษามีการตายประมาณ 2.57 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว (95% CI = 1.00-6.59) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 50 ส่วนผู้ป่วยที่มีการรักษาแบบประคับประคองมีการตายประมาณ 6.77 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว (95% CI = 2.37-19.39) มีอัตราการอยู่รอด 8 ปี ร้อยละ 16

Kim *et al.* (2000) ศึกษาอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี และปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะ IB และ IIA ที่รักษาด้วยการฉายรังสี ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รักษาด้วยการฉายรังสีตั้งแต่เดือนมิถุนายน 1985 ถึง มิถุนายน 1994 ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย Chonnam National ประเทศเกาหลี วิธีการทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์อัตราการอยู่รอด คือ Kaplan-Meier และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดโดยใช้วิธี Cox regression ปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ อายุ ระยะของโรค ชนิดของพยาธิวิทยา ขนาดของก้อนมะเร็ง การกระจายในเชิงลึก (Dept of invasion) และการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ผลการศึกษา พบว่า อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB ร้อยละ 92 และระยะ IIA ร้อยละ 87 ผลจากการวิเคราะห์หลายปัจจัย พบว่า อายุมากกว่า 50 ปี ($P = 0.02$) พยาธิวิทยา ชนิด Adenocarcinoma ($P = 0.01$) และการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ($P < 0.01$) มีผลต่อการอยู่รอดที่ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะ IB และ IIA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Lorvidhaya *et al.* (2002) ศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB - IVA จำนวน 926 ราย ในช่วงปี พ.ศ. 2531 - 2537 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว

กลุ่มที่ 2 ได้รับรังสีรักษาตามด้วยเคมีบำบัด

กลุ่มที่ 3 ได้รับรังสีรักษาพร้อมด้วยเคมีบำบัด

กลุ่มที่ 4 ได้รับรังสีรักษาพร้อมด้วยยาเคมีบำบัดและตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด

หลังสิ้นสุดรังสีรักษา

ยาเคมีบำบัดที่ให้พร้อมกับรังสีรักษา คือ ไมโทมายซิน 10 มก. ต่อ ตร.ม. ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ วันที่ 1 และ 29 ร่วมกับรับประทานยา 5-ฟลูออโรยูราซิล วันละ 300 มก. วันที่ 1-14 และ วันที่ 29-42 ของวันที่ได้รับรังสีรักษา หลังสิ้นสุดรังสีรักษาได้รับยาเคมีบำบัดคือ 5-ฟลูออโรยูราซิล รับประทานวันละ 200 มก. นาน 4 สัปดาห์ เว้น 2 สัปดาห์ จำนวน 3 รอบ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงแบบเฉียบพลันโดยเฉพาะพิษต่อไขกระดูกสูงกว่ากลุ่มอื่น อัตราการอยู่รอด 5 ปี ในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 48.2 กลุ่มที่ 2 ร้อยละ 54.1 กลุ่มที่ 3 ร้อยละ 64.5 และ กลุ่มที่ 4 ร้อยละ 59.7 กลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษาพร้อมเคมีบำบัด (กลุ่มที่ 1 และ 2) มีการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่ากลุ่มที่ 3 และ 4 โดยพบการเป็นซ้ำเฉพาะที่ร้อยละ 25.5, 20.6, 14.3 และ 17.6 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าอัตราการแพร่กระจายของมะเร็งไม่แตกต่างกันในทั้ง 4 กลุ่ม โดยสรุปแล้วการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยไม่ได้ทำให้การแพร่กระจายของมะเร็งลดลง แต่การให้ยาเคมีบำบัดไมโทมายซิน และ 5-ฟลูออโรยูราซิล พร้อมกับรังสีรักษาทำให้อัตราการอยู่รอดสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาอย่างเดียว

Obermair *et al.* (2003) ศึกษาผลกระทบจากภาวะซีดและปัจจัยอื่นๆ ระหว่างการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายรังสีพร้อมด้วยเคมีบำบัด โดยทำการเก็บข้อมูลระดับของเม็ดเลือดแดง (Hemoglobin level) จากผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IVA จำนวน 60 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยผู้ป่วยที่มีระดับของเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 11 g/dl ถือว่าเป็นโรคโลหิตจาง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปากมดลูกที่รักษาด้วยการฉายรังสีพร้อมด้วยเคมีบำบัดและมีระดับเม็ดเลือดแดงต่ำจะมีอัตราการอยู่รอดน้อยลง โดยอัตราการอยู่รอด 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจาง ร้อยละ 39.1 และ ผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคโลหิตจาง ร้อยละ 48.0 ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการมีชีวิตรอด 5 ปี ภายหลังการรักษา คือ ระดับของเม็ดเลือดแดง ($P < 0.01$) ระยะของโรค ($P < 0.01$) และ การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังพารามิเทรียม ($P < 0.03$)

William *et al.* (2004) ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะที่ II III และ IV ที่รับการรักษาด้วยการฉายรังสีพร้อมด้วยเคมีบำบัด โดยทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 494 ราย ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ อายุ เชื้อชาติ ความสมบูรณ์ของสุขภาพร่างกาย ระยะของโรค ขนาดของมะเร็ง ชนิดของมะเร็ง ระยะเวลาในการรักษา และ ค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดงระหว่างการรักษา

Chung *et al.* (2006) ศึกษาอุบัติการณ์และอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกของประเทศเกาหลี ได้ทำการศึกษาแบบทดลองทางคลินิก จำนวนผู้ป่วย 44,182 ราย ตั้งแต่ปี 1993-2002 ที่มารับการรักษาที่ศูนย์มะเร็งประเทศเกาหลี วิธีทางสถิติที่ใช้ในวิเคราะห์อัตราการอยู่รอดคือ ตารางชีพ (life table) ในปี 1993-1995 พบอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งปากมดลูกชนิด

Adenocarcinoma เป็น 1.2 เท่า และ 15.1 เท่าของ ชนิด Squamous cell carcinoma ในปี 1999-2002 พบอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งปากมดลูกชนิด Adenocarcinoma เป็น 1.4 เท่า และชนิด Squamous cell carcinoma เป็น 12.2 เท่า อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ในระยะที่ 1 ร้อยละ 94.2 ระยะที่ 2 ร้อยละ 69.7 ระยะที่ 3 ร้อยละ 38.9 และระยะที่ 4 ร้อยละ 21.1 การคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะช่วยลดอัตราการอยู่รอดได้ และจะทำให้ประสิทธิภาพของการรักษามะเร็งปากมดลูกได้ผลดี ถ้าตรวจพบในระยะแรก

Atahan *et al.* (2007) ศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาและปัจจัยที่มีผลการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่รักษาด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัด ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างปี 1993 – 2000 จำนวน 183 ราย ทุกสัปดาห์ร้อยละ 49 ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะได้รับการรักษาด้วยการฉายเคมีบำบัดยา Cisplatin ขนาด 40 mg/m^2 วิธีการทางสถิติที่ใช้วิเคราะห์การอยู่รอดคือ Kaplan-Meier และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดโดยใช้วิธี Cox regression ผลการศึกษาพบว่า มัชฐานของอายุ คือ 52 ปี ร้อยละ 88 จะเป็นผู้ป่วยระยะ IIB-IIIB ค่ามัชฐานของการติดตาม คือ 45 เดือน อัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี หลังการรักษา ร้อยละ 55 ผลจากการวิเคราะห์หลายปัจจัย พบว่า อายุมากกว่า 40 ปี ($P < 0.01$) ระยะของโรค ($P < 0.01$) Vagina infiltration ($P < 0.01$) พยาธิวิทยาชนิด Adenocarcinoma ($P < 0.01$) และวิธีการรักษาด้วยการฉายรังสีอย่างเดี่ยว ($P < 0.01$) มีผลต่อการอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญ

จากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง จะเห็นได้ว่าการให้ความสำคัญในการศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งปากมดลูก โดยเฉพาะการศึกษาอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังการรักษา อัตราการอยู่รอดและปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดที่มีการรายงานไว้ที่มีความแตกต่างกัน (สรุปการทบทวนวรรณกรรมซึ่งแสดงไว้ในภาคผนวก ก) โดยอาจเนื่องมาจากความแตกต่างของเชื้อชาติ วัฒนธรรม และการดำรงชีวิต เป็นต้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงศึกษาอัตราการอยู่รอดและปัจจัยที่มีผลต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอาศัยอยู่ทางภาคเหนือของประเทศไทย ซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกสูงที่สุดในประเทศ (หน่วยเวชระเบียนแผนกรังสีรักษา, 2548)