

อัตราการเกิดซ้ำของโรคมะเร็งในช่องปากภายหลังการผ่าตัด และปัจจัยที่อาจมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งในช่องปากภายหลังการผ่าตัดในโรงพยาบาลชัยภูมิ

เพ็ญนภา วงษ์สีชา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษามะเร็งในช่องปากในโรงพยาบาลชัยภูมิ ด้านอัตราการเกิดซ้ำ อัตราการปลอดการเกิดซ้ำในระยะ 5 ปี และปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดซ้ำของโรค

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยมะเร็งในช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดในโรงพยาบาลชัยภูมิ ตั้งแต่ เดือน มกราคม พ.ศ.2561 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2566

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 50 รายเข้าร่วมการศึกษา ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 64.0) อายุเฉลี่ย 64.8 ปี ตำแหน่งที่พบมะเร็งส่วนใหญ่คือ มะเร็งที่ลิ้น (ร้อยละ 48.0) รองลงมาคือมะเร็งริมฝีปาก (ร้อยละ 40.0) และมะเร็งเพดานลิ้น (ร้อยละ 12.0) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 88.0) ได้รับการผ่าตัดในระยะเวลา 30 วัน และร้อยละ 38.0 เป็นมะเร็ง stage II มีการเกิดซ้ำของโรคมะเร็ง 12 ราย คิดเป็นอัตราการเกิดซ้ำ 18 ต่อ 100 person-years (95% CI 10.17, 31.56) อัตราปลอดการเกิดมะเร็งซ้ำ (recurrence-free survival, RFS) ที่ 1, 2 และ 5 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 73.8, 69.9 และ 58.3 ตามลำดับ โดยพบว่าปัจจัยที่อาจมีผลกับการเกิดซ้ำของโรค คือ การมีระยะขอบของมะเร็งน้อยกว่า 5 มม. ($HR_{Adjusted} = 13.54$; 95% CI: 2.79, 65.63) และการฉายแสงภายหลังการผ่าตัด ($HR_{Adjusted} = 3.78$; 95% CI: 1.16-12.31)

สรุป: ผลวิจัยชี้ให้เห็นว่า การตัดมะเร็งให้ได้ขอบที่ปลอดภัยเป็นสิ่งสำคัญที่อาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดซ้ำมะเร็งในช่องปาก ดังนั้น นอกจากการพัฒนาทักษะของแพทย์แล้ว การติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อเฝ้าระวังการเกิดซ้ำโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสง อาจเป็นเรื่องจำเป็น รวมถึงการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อระบุปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อการเกิดซ้ำในระยะการติดตามที่ยาวนานขึ้น รวมถึงขนาดตัวอย่างที่มากกว่าเดิม

คำสำคัญ : มะเร็งในช่องปาก, อัตราการเกิดซ้ำของมะเร็งช่องปาก, ปัจจัยเสี่ยง

ส่งเรื่องตีพิมพ์: 10 มกราคม 2567

อนุมัติตีพิมพ์: 19 มิถุนายน 2567

*นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลชัยภูมิ



**The post-surgery recurrence rate of oral cancer and influencing factors
at Chaiphum Hospital.**

Phennapa Wongsricha *

Abstract:

Objective : To evaluate treatment outcomes for oral cancer patients at Chaiphum Hospital, focusing on recurrence rates, 5-year recurrence-free survival rates, and potential factors influencing disease recurrence.

Design : This is a retrospective cohort study of patients with oral cancer who underwent surgery at Chaiphum Hospital between January 2018 and March 2023.

Result : A total 50 patients were included in the study. Most were male (64.0%) with a mean age of 64.8 years. The most common tumor sites were the tongue (48.0%), followed by the lip (40.0%) and the floor of the mouth (12.0%). Most patients (88.0%) underwent surgery within 30 days of diagnosis. Thirty-eight percent of patients had stage II disease. There were 12 recurrences, resulting in a recurrence rate of 18 per 100 person-years (95% CI:10.17- 31.56). The recurrence-free survival (RFS) rates at 1, 2 and 5 years were 73.8%, 69.9% and 58.3%, respectively. In multivariate analysis, a positive resection margin of less than 5 mm and post-operative radiation were found to be independent predictors of recurrence ($HR_{Adjusted} = 13.54$; 95% CI 2.79-65.63, $p < 0.001$ and $HR_{Adjusted} = 3.78$; 95% CI 1.16-12.31, $p = 0.02$, respectively).

Conclusion : The study findings highlight the importance of achieving a negative surgical margin in oral cancer resection to reduce the risk of recurrence. This implies the need for continuous skill development among surgeons and close patient follow-up for recurrence surveillance, especially in patients who have received radiation therapy. Further research is also needed to identify additional factors influencing recurrence over extended follow-up periods with a larger sample size.

Keyword ; oral cancer, recurrence, risk factor, recurrence-free survival

Submission: 10 January 2024

Publication: 19 June 2024

* Medical Doctor, Professional Level. Department of Otolaryngology, Chaiphum Hospital

บทนำ

มะเร็งในช่องปาก เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย 6 อันดับแรกของประเทศไทย จากการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์ 5.7 และ 3.5 คน ต่อประชากร 100,000 คน ในเพศชาย และเพศหญิง ตามลำดับ และในจังหวัดชัยภูมิ พบอุบัติการณ์ใกล้เคียงกัน โดยพบในเพศชาย เท่ากับ 5.4 และเพศหญิง 5.2 คน ต่อประชากร 100,000 คน⁽¹⁾

ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 92.9) ของมะเร็งในช่องปาก เป็นชนิดสความัสเซลล์ (squamous cell carcinoma) และตำแหน่งมะเร็งในช่องปากที่พบมาก ได้แก่ เหงือก กระพุ้งแก้ม พื้นปาก เพดานปาก ลิ้นด้านหน้า และริมฝีปาก⁽²⁾ มีการศึกษาพบว่า การดื่มเหล้า สูบบุหรี่ การเคี้ยวหมาก การระคายเคืองเรื้อรัง และการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนเพปพิวโลมาไวรัส (human papillomavirus: HPV) เป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรค และหากมีการติดเชื้อ HPV ร่วมกับการดื่มเหล้า และสูบบุหรี่ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูงขึ้น⁽³⁾

การรักษามะเร็งช่องปากในระยะดำเนินโรคระยะแรก (early stage) เลือกรักษาด้วย การผ่าตัดเป็นหลัก และฉายแสง หลังผ่าตัดในบางกรณี อาทิเช่น มะเร็งมีพฤติกรรมลุกลามเนื้อเยื่อข้างเคียง มีขอบของมะเร็ง หลงเหลือหลังการผ่าตัด มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง ทั้งนี้ หลังผ่าตัด อัตราการรอดชีวิตในระยะ 5 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 91.2⁽⁴⁾ มะเร็งที่ระยะการดำเนินโรคลุกลาม จะรักษาด้วยวิธีผสมผสาน ระหว่างการผ่าตัด การฉายรังสี การให้ยาเคมีบำบัด ในประเทศไทยมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ในระยะลุกลามมีอัตราการรอดชีวิตในระยะ 5 ปี เพียง ร้อยละ 24.1 การพยากรณ์โรค

ขึ้นอยู่กับระยะของโรค แบบแผนการรักษา และอายุของผู้ป่วย⁽⁵⁾ ผลแทรกซ้อนภายหลัง ที่พบได้ อาทิเช่น การอ้าปากได้น้อย การกลืน การสื่อสารที่ผิดปกติ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะมะเร็งในระยะลุกลาม⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดซ้ำของโรคมะเร็งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลถึงอัตราการรอดชีพ และคุณภาพชีวิตที่แย่งลงของผู้ป่วย โดยจากการศึกษาพบ ว่า อัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งซ้ำ คือ ร้อยละ 31.8 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เกิดมะเร็งซ้ำจะมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ที่มากกว่า⁽⁷⁾ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีการเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีรายงานว่า ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาเป็นแบบ palliative chemotherapy ส่วนการรักษาโดยการผ่าตัดกอบกู้ (salvage surgery) พบว่าทำได้น้อยกว่า ส่งผลให้ผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งซ้ำมีคุณภาพชีวิตที่แย่งลงทั้งในด้านความเจ็บปวด การกลืนอาหาร การสื่อสาร และการเข้าสังคม⁽⁸⁾

การรักษาโรคมะเร็งให้หายขาดและมีอัตราการเกิดซ้ำลดลง ถือเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งในช่องปาก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โรคมะเร็งในช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการเกิดซ้ำร้อยละ 28 โดยการเกิดซ้ำมักจะเกิดขึ้นภายใน 2 ปีแรก ปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดซ้ำ ได้แก่ ขนาดของโรคมะเร็ง, การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง, margin status, grading, extracapsular invasion และ post-op radiation⁽⁹⁾

ปัจจุบัน สปสช. มีโครงการตรวจคัดกรองรอยโรคที่เสี่ยงมะเร็งช่องปาก (Oral cancer Screening) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มการค้นหาผู้มีรอยโรคเสี่ยงมะเร็งช่องปากรายใหม่ โดยจะ

ให้บริการคัดกรองในคนที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป ทุกสิทธิการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาและได้รับการรักษาในระยะแรกที่รวดเร็ว ซึ่งโรงพยาบาลชัยภูมิได้เข้าร่วมโครงการดังกล่าว การวิจัยนี้ มุ่งวิเคราะห์อัตราการเกิดซ้ำ และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดซ้ำ เพื่อนำมาปรับปรุงและพัฒนาการรักษาผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการรักษามะเร็งในช่องปาก ในโรงพยาบาลชัยภูมิ ด้านอัตราการเกิดซ้ำ อัตราการปลอดการเกิดซ้ำในระยะ 5 ปี และปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดซ้ำของโรค

ขอบเขตของการวิจัย

เก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งในช่องปาก ได้แก่ มะเร็งที่ลิ้น มะเร็งที่ริมฝีปาก มะเร็งที่กระพุ้งแก้ม มะเร็งที่เหงือก มะเร็งที่ฟันปาก และ retromolar trigone ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2561- มีนาคม พ.ศ. 2566

วิธีการดำเนินวิจัย

การศึกษานี้เป็นการแบบ Retrospective Cohort study ใช้วิธีการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลชัยภูมิ โดยสืบค้นจากผู้ที่มีรอยโรคภายในช่องปากที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ โดยใช้รหัส ICD 9 27.24 (Mouth biopsy) และ 27.23 (biopsy lip) มีจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 253 ราย และได้รับการวินิจฉัยโรคโดยผลตรวจทางมีพยาธิวิทยาจากพยาธิแพทย์ว่าเป็นมะเร็งชนิดสความัส (squamous cell carcinoma) จำนวนทั้งสิ้น 168 ราย

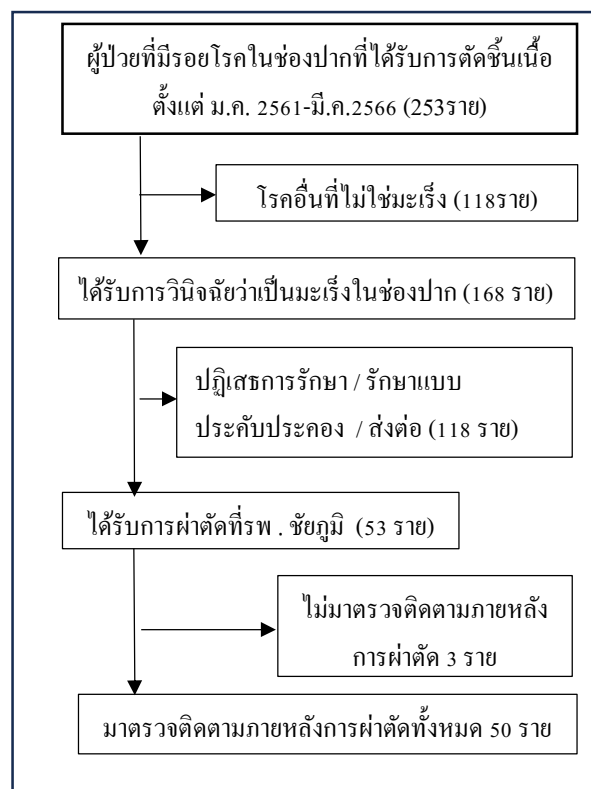
เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งในช่องปากชนิด squamous cell carcinoma
- ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดที่โรงพยาบาลชัยภูมิ
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้อันแรกและไม่เคยได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ มาก่อน

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

- ขาดการติดตามภายหลังการผ่าตัด
- มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 50 ราย

แผนภูมิที่ 1 กลุ่มตัวอย่าง ตามเกณฑ์คัดเข้า และคัดออก



เครื่องมือในการวิจัย

ทบทวนเวชระเบียน และเก็บข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลซึ่งประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติการดื่มเหล้า การสูบบุหรี่ การเคี้ยวหมาก วันที่มาพบแพทย์ครั้งแรก วันที่ได้รับการวินิจฉัย วันที่ได้รับการผ่าตัด ตำแหน่งของโรคที่เป็น ชนิดของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง (ตาม AJCC 8thed) ลักษณะของเนื้อเยื่อทางพยาธิวิทยา วิธีการผ่าตัด ผลแทรกซ้อนของการรักษา ระยะเวลาการติดตามอาการหลังจากรักษา ระยะเวลาที่มะเร็งเกิดขึ้นซ้ำ ข้อมูลการฉายแสงภายหลังการผ่าตัด ตำแหน่งของโรคมะเร็งที่เกิดซ้ำ โดยผู้วิจัยกำหนดคำจำกัดความดังนี้

1. ระยะเวลาการผ่าตัด เริ่มตั้งแต่ ระยะวันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งจนถึงวันที่เข้ารับการผ่าตัด

2. ระยะเวลาติดตามอาการ เริ่มตั้งแต่ วันที่ได้รับการผ่าตัดโรคมะเร็ง จนถึงวันที่มาตรวจติดตามครั้งสุดท้าย

3. ระยะเวลาเกิดซ้ำ เริ่มตั้งแต่ วันที่ได้รับการผ่าตัดโรคมะเร็ง จนถึงวันที่มาตรวจติดตามแล้วพบว่ารอยโรคของมะเร็งและมีผลทางพยาธิวิทยาขึ้น

4. ระยะของโรคมะเร็ง (staging) ในการศึกษานี้หมายถึง ระยะของโรคตามผลพยาธิวิทยา pathological staging

5. Free margin คือผลชิ้นเนื้อที่มีระยะขอบของมะเร็งตั้งแต่ 5 mm ขึ้นไป

6. Not free margin คือผลชิ้นเนื้อที่มีระยะขอบของมะเร็งน้อยกว่า 5 mm

การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยได้กำหนด Time definition ในการวิเคราะห์ ดังนี้

- จุดเริ่มต้น (begin date) คือ วันที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดโรคมะเร็ง

- เหตุการณ์ (event) คือการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง

- การเกิดเหตุการณ์ (failure) คือ การกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง กำหนดรหัส 1 และไม่พบการเกิดซ้ำของมะเร็ง กำหนดรหัส 0

ข้อมูลทั่วไป วิเคราะห์ด้วยสถิติพรรณนา นำเสนอในรูปความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และร้อยละ และใช้สถิติ survival analysis โดยรายงานผลเป็น Kaplan –Meier survival curve ใช้ Log rank test เป็นสถิติเปรียบเทียบ Recurrence-free survival ในแต่ละกลุ่มตัวแปร และการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำ ใช้สถิติ cox-regression model โดยใช้ค่า hazard ratio มีการคำนวณ 95 % CI และกำหนดระดับนัยสำคัญ < 0.05

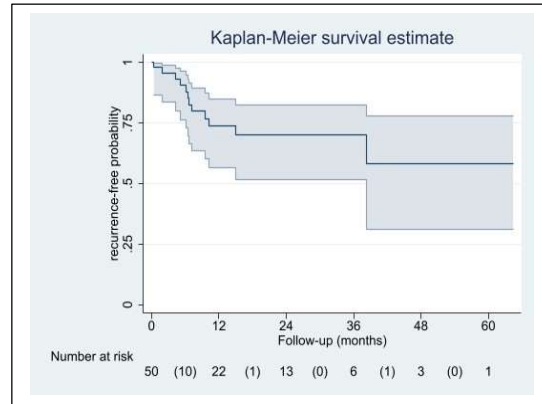
ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง 50 คน เป็นเพศชาย ร้อยละ 64.0 (32 คน) และเพศหญิง ร้อยละ 36.0 (18 คน) อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 64.8 ปี (sd.=1.84) ตำแหน่งของมะเร็งที่พบมากที่สุดคือ มะเร็งที่ลิ้น ร้อยละ 48.0 รองลงมาคือมะเร็งที่ริมฝีปาก ร้อยละ 40.0 ความเสี่ยงที่พบในผู้ป่วยมากที่สุดคือการดื่มสุราและสูบบุหรี่ ร้อยละ 14.0 ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดส่วนใหญ่ ร้อยละ 88.0 ใช้ระยะเวลาการคอยน้อยกว่า 30 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะ T1 และ T2 ร้อยละ 30.0 และ 32.0 ตามลำดับ และระยะ N0

และ N1 ร้อยละ 82.0 และ 8.0 ตามลำดับ หากกำหนดตามเกณฑ์ AJCC จะพบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยเป็นมะเร็ง Stage II ร้อยละ 38.0 (ดังแสดงในตารางที่ 1)

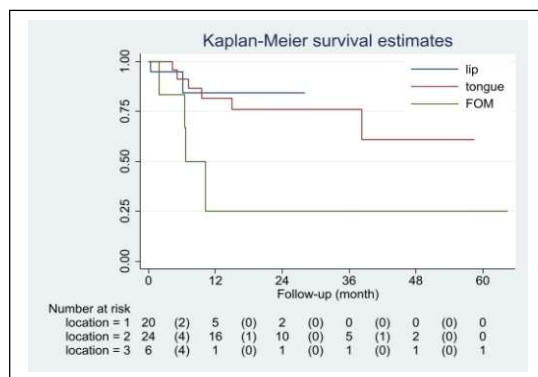
วิธีการรักษาและผลการรักษา ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดที่ตำแหน่งต้นกำเนิด ส่วนใหญ่ทำ wide excision ร้อยละ 50.0 ผ่าตัดแบบ partial glossectomy ร้อยละ 44.0 ทำผ่าตัด selective neck dissection ร่วมด้วย ร้อยละ 42.0 และ modified neck dissection ร้อยละ 8.0 การผ่าตัดส่วนใหญ่ ร้อยละ 50.0 ไม่ใช้ flap reconstruction ผลจากการผ่าตัดพบว่า ผลชิ้นเนื้อ มีลักษณะ free margin ร้อยละ 62.0 และไม่ free margin ร้อยละ 38.0 เซลล์มะเร็งที่พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือชนิด well differentiated ร้อยละ 62.0 ชิ้นเนื้อส่วนใหญ่ ร้อยละ 80.0 ไม่มี perineural และ lymphovascular invasion การผ่าตัดส่วนใหญ่ ร้อยละ 84.0 ไม่พบภาวะแทรกซ้อน มี 6 ราย ที่มี wound dehiscent, 1 รายมีภาวะ aspirate pneumonia และอีก 1 รายมีภาวะ upper airway obstruction ภายหลังจากการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการฉายแสงภายหลังการผ่าตัด คิดเป็น ร้อยละ 24.0 (ดังตารางแสดงที่ 2)

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 50 ราย รวมเป็นระยะติดตาม 66 person-years ผู้มีการเกิดซ้ำของโรคมะเร็ง 12 ราย (ตารางที่ 3) คิดเป็นอัตราการเกิดซ้ำ 18 ต่อ 100 person-years (95%CI: 10.17 - 31.56) อัตราการปลอดการเกิดมะเร็งซ้ำ (recurrence-free survival, RFS) ที่ 1, 2, 5 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 73.8, 69.9 และ 58.3 ตามลำดับ (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 แสดง recurrence-free survival ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากทั้งหมด

จากการวิเคราะห์อัตราปลอดเหตุการณ์การเกิดซ้ำ (RFS) โดยแยกตำแหน่งของมะเร็งออกเป็น Lip, Tongue และ Floor of Mouth (FOM) พบว่า RFS ที่ 1 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 84.4, 81.6 และ 25.0 ตามลำดับ และปีที่ 2 อยู่ที่ ร้อยละ 84.4, 76.2 และ 25.0 ตามลำดับ ซึ่ง CA lip มี recurrence-free probability มากกว่ามะเร็งที่ตำแหน่งอื่น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Log-rank test $p=0.07$) (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 แสดง recurrent free survival ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากแต่ละตำแหน่ง (location 1 =“Lip”, location2 =“Tongue”, location3 =“Floor of mouth”, FOM=Floor of mouth , p value 0.07)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้ป่วย

คุณลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
- ชาย	32	64.0
- หญิง	18	36.0
อายุ		
- น้อยกว่า 40 ปี	1	2.0
- ระหว่าง 40 – 60 ปี	15	30.0
- มากกว่า 60 ปี	34	68.0
ตำแหน่ง		
- ริมฝีปาก	20	40.0
- ลิ้น	24	48.0
- พื้นลิ้น	6	12.0
ความเสี่ยง		
- ไม่มีความเสี่ยง	39	78.0
- ดั้งเหล็กและสูบบุหรี่	7	14.0
- เลี้ยวหมาก	4	8.0
ระยะเวลาการผ่าตัด		
- ภายใน 30 วัน	44	88.0
- มากกว่า 30 วัน	6	12.0
ระยะ T		
- pT 1	15	30.0
- pT 2	21	42.0
- pT 3	12	24.0
- pT 4	2	4.0
ระยะ N		
- pN 0	41	82.0
- pN 1	4	8.0
- pN 2	2	4.0
- pN 3	3	6.0
ระยะของมะเร็ง		
- ระยะ I	15	30.0
- ระยะ II	19	38.0
- ระยะ III	9	18.0
- ระยะ IV	7	14.0

ตารางที่ 2 แนวทางการรักษา และผลทางพยาธิวิทยา

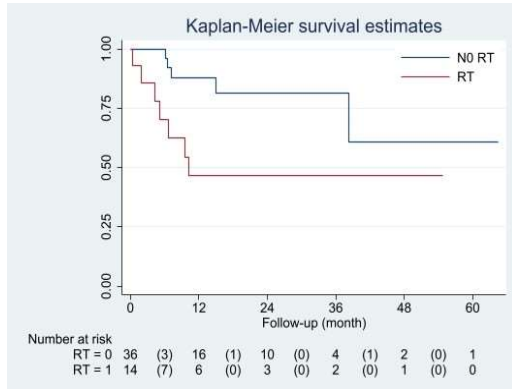
แนวทางการรักษา และพยาธิวิทยา	จำนวน	ร้อยละ
Primary treatment		
- Partial glossectomy	22	44.0
- Subtotal glossectomy	2	4.0
- Wide excision	25	50.0
- Mandibulectomy	1	2.0
Neck dissection		
- ไม่ทำ neck dissection	25	50.0
- Selective neck dissection	21	42.0
- Modified neck dissection	4	8.0
Use of flap		
- ไม่ใช้ flap reconstruction	32	64.0
- Local flap	16	32.0
- Regional flap	1	2.0
- Free flap	1	2.0
การฉายแสง		
- ไม่ฉายแสงหลังผ่าตัด	36	72.0
- ฉายแสงหลังผ่าตัด	14	28.0
ลักษณะชิ้นเนื้อ		
- well differentiated	31	62.0
- Moderate differentiated	19	38.0
ลักษณะ invasion		
- ไม่มี	40	80.0
- มีลักษณะ perineural invasion	4	8.0
- ลักษณะ lymphovascular invasion	3	6.0
- perineural invasion & lymphovascular invasion	3	6.0
Margin status		
- ตัดชิ้นเนื้อ ได้ free margin (≥ 5 mm)	31	62.0
- ตัดชิ้นเนื้อ ไม่ได้ free margin (< 5 mm)	19	38.0
การเกิดซ้ำของมะเร็ง		
- มีการเกิดซ้ำของมะเร็ง	12	24.0
- ไม่พบว่ามีการเกิดซ้ำของมะเร็ง	38	76.0
ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด		
- ไม่มี	42	84.0
- แผลแยกภายหลังผ่าตัด	6	12.0
- ปอดติดเชื้อ และ ทางเดินหายใจอุดกั้น	2	4.0

ตารางที่ 3 ลักษณะผู้ป่วยที่มีการเกิดซ้ำของโรคมะเร็งในช่องปาก

No	Sex	Age (Yr)	Risk	Site	Stage	ND	Dif	Operation	Margin	PNI/LVI	Complication	PORT	Location of recurrent
1	F	68	-	T	I	SND	MD	PG	F	No	No	No	CLN
2	F	62	-	FOM	IV	SND	WD	WE + MM +NLF	C	No	No	Yes	primary
3	M	54	-	T	III	SND	WD	PG	C	PNI	UAWO	Yes	primary
4	M	53	U	T	II	SND	MD	PG	C	PNI	No	Yes	CLN
5	M	60	SM+ALC	FOM	IV	MND	MD	PG +WE FOM	C	PNI	W	Yes	primary
6	F	26	-	T	IV	MND	WD	SG +RFFF	C	PNI+LVI	No	No	primary
7	F	87	BN	L	I	-	WD	WE	C	No	No	No	primary
8	M	54	SM+ALC	FOM	IV	MND	MD	WE	F	No	No	Yes	primary/CLN
9	M	70	-	FOM	II	SND	WD	WE + NLF	C	No	W	No	CLN
10	F	66	-	T	IV	MND	WD	PG	P	LVI	CL+PNEU	Yes	primary
11	F	62	U	T	II	SND	WD	PG	C	No	No	No	primary
12	F	71	-	L	I	-	WD	WE	C	No	No	Yes	primary

ND: neck dissection, Dif: Differentiation , PNI: perineural invasion, LVI: lymphovascular invasion, PORT: post op radiotherapy, M: Male, F:Female, U: ulcer, SM: smoking, ALC: Alcohol drinking, BN: betel nut , T:tongue, FOM: Floor of mouth, L:Lip, SND: selective neck dissection, MND: Modified neck dissection, WD: well differentiation, MD: moderate differentiation, WE: wide excision, PG: partial glossectomy, SG: subtotal glossectomy, MM: marginal mandibulectomy, NLF: nasolabial flap, RFFF: radial forearm free flap, F: Free, C:Close, P:positive, POS: positive, P+I: perineural and lymphovascular invasion, UAWO: Upper airway obstruction, W: wound dehiscent, CL: chyle leak, PNEU: pneumonia, CLN: cervical lymph node

อัตราการปลอดการเกิดซ้ำ (RFS) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัด ที่ระยะเวลา 1 ปี คือ ร้อยละ 46.8 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสงมีอัตราการปลอดการเกิดซ้ำ ร้อยละ 88.0 พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Log-rank test $p=0.02$) (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 แสดง recurrent free survival ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากโดยแยกตามการฉายแสง (RT) (RT0=ไม่ได้รับการฉายแสง, RT1 = ได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัด, p value 0.02)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดซ้ำ โดยพิจารณาแบบหลายตัวแปร พบว่า margin status ที่ไม่ free margin มีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งซ้ำ 13 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ free margin ($HR_{Adjusted} = 13.54$; 95% CI 2.79-65.63, $p < 0.001$) และผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัดมีโอกาเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งซ้ำ 3 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสง ($HR_{Adjusted} = 3.78$; 95% CI 1.16-12.31, $p=0.02$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อ recurrence-free survival

	Recurrence-free survival		
	Adjusted HR	95%CI	P-value
ตำแหน่ง			0.27
- lip	1	-	
- tongue	1.03	0.14 -7.45	
- Floor of mouth	3.22	0.43-24.08	
ระยะ Margin			<0.01
- ≥ 5 mm	1		
- < 5 mm	13.54	2.79-65.63	
การฉายแสงหลังผ่าตัด			0.02
- no	1	-	
- yes	3.78	1.16-12.31	

การอภิปรายผล

จากผลการศึกษาพบว่า การผ่าตัดโรคมะเร็งในช่องปากในโรงพยาบาลชัยภูมิตั้งแต่ ม.ค. 2561 - มี.ค.2566 มีผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัด 50 ราย มีอุบัติการณ์การเกิดซ้ำ 18 ต่อ 100 person-year โดยส่วนใหญ่เกิดภายในปีแรกภายหลังการผ่าตัด สอดคล้องกับงานวิจัยของสิทธิชัย, และคณะ⁽¹⁰⁾ ที่พบว่า มีมะเร็งช่องปากกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 38.1 และพบในระยะเวลา 1 ปี หลังผ่าตัด ร้อยละ 82.4

และค่า recurrence-free survival ปีที่ 1, 2, 5 อยู่ที่ ร้อยละ 73.8, 69.9 และ 58.3 ตามลำดับใกล้เคียงกับงานวิจัยของ Missale และคณะ⁽¹¹⁾ ที่พบว่า Loco-regional recurrence-free survival ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่ 1, 2, 5 ปี คือ 80, 75, 67 และผลดังกล่าว อาจขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่ต่างกัน

งานวิจัยนี้ พบว่า ตำแหน่งที่มีเกิดซ้ำของโรคมักเกิดที่ตำแหน่งต้นของมะเร็ง (primary site) ถึง ร้อยละ 75.0 และเมื่อวิเคราะห์อัตราการปลอดเหตุการณ์การกลับเป็นซ้ำ มีแนวโน้มว่ามะเร็งริมฝีปาก มีอัตราการปลอดการกลับเป็นซ้ำมากกว่ามะเร็งที่ลิ้นและ มะเร็งพื้นปาก แต่จากงานวิจัยยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติ อาจจะเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยยังไม่มากพอ

ในกลุ่มที่ได้รับฉายแสงหลังผ่าตัดมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะเกิดการกลับเป็นมะเร็งซ้ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระยะขอบของมะเร็งน้อยกว่า 5 mm, มี LN metastasis (pT2-pT3), pT3-4, presence of LVI and PNI⁽¹²⁾ และจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่ากลุ่มที่ ผ่าตัด และฉายแสง มีอัตราการปลอดการกลับเป็นซ้ำ (RFS) น้อยกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Moura⁽¹³⁾ ที่พบว่า การผ่าตัดที่ได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัดมีอัตราการรอดชีพที่น้อยกว่า ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยของ Alterio⁽¹⁴⁾ ที่พบว่า การฉายแสงหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะช่วยลดการเกิดซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีพได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในบริบทของโรงพยาบาลชัยภูมิซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับจังหวัด ไม่สามารถฉายแสงผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดได้จำเป็นต้องส่งต่อ ทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่ไปฉายแสงเนื่องจากปัญหาด้านการเดินทางและค่าใช้จ่าย และจากการศึกษาพบว่าขาดข้อมูลในส่วนของ การฉายแสงที่สำคัญ ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่ผ่าตัดจนถึงการฉายแสง เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่า การฉายแสงภายหลังการผ่าตัดภายใน 6 สัปดาห์ ช่วยลดอัตราการเกิดซ้ำของมะเร็งในช่องปากภายหลังการผ่าตัดได้⁽¹⁵⁾

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดซ้ำแบบหลายตัวแปร พบว่า การมีเนื้อมะเร็งที่ขอบชิ้นเนื้อ น้อยกว่า 5 mm เป็นปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดซ้ำของโรค สอดคล้องกับงานวิจัยของ Hakim⁽¹⁶⁾ และ Anderson⁽¹⁷⁾ ที่ได้ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งในช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดและผลชิ้นเนื้อ free margin พบว่ามี LRFS (loco recurrence-free survival), CSFS (cancer specific free survival) และ OS (overall survival) มากกว่ากลุ่มที่มีระยะขอบของมะเร็งน้อยกว่า 5 mm อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดให้ได้ขอบของมะเร็งที่เพียงพอ นับเป็นความท้าทายของ โสศ นาสิก แพทย์ เนื่องจากข้อจำกัดของกายวิภาคภายในช่องปาก หากตัดขอบมะเร็งมากเกินไป การเหลือเนื้อเยื่อที่น้อยเกินไป อาจจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว

นอกจากนี้จากการศึกษายังพบว่าผู้ที่ได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัด เป็นปัจจัยที่อาจจะสัมพันธ์กับการเกิดซ้ำ และมีความเสี่ยงต่อการเกิดซ้ำมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสง ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงมักมีความเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมอยู่ด้วยเช่น มี LN metastasis, perineural invasion, extranodular invasion pT3-T4 staging ซึ่งจากการศึกษาในครั้งนี้ไม่ได้นำตัวแปรทั้งหมดมาวิเคราะห์ในคราวเดียวกันเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อย ทั้งนี้มีการศึกษาของ McMahon⁽¹⁸⁾ ที่ได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงออกเป็น low risk, intermediate gr, high risk, very high risk โดยอาศัยลักษณะ pT stage, pN stage, Deep of invasion(DOI), extranodular invasion, perineural invasion, margin status โดย

หากมี pN3b หรือ margin positive จะจัดว่าเป็น very high risk ซึ่งผู้ป่วยจะมีอัตราได้รับการฉายแสงมากถึง 99 % และมากกว่า high risk, intermediate risk, และ low risk ตามลำดับ และพบว่าในกลุ่ม very high risk ความเสี่ยงต่อการเกิดของซ้ำของมะเร็งมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติเช่นกัน

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งในช่องปากมาพบแพทย์ 168 ราย ได้รับการผ่าตัด 53 ราย คิดเป็น ร้อยละ 31.5 และการรักษาของโรคมะเร็งในช่องปากของโรงพยาบาลชัยภูมิ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับจังหวัด ที่ยังไม่มีโสต ศอ นาสิกแพทย์ เฉพาะทางสาขาการผ่าตัดมะเร็งศีรษะและลำคอ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ผ่าตัดได้จึงเป็นระยะ early stage (stage I-II) มากกว่า advance stage (stage III -IV) รวมถึง โรงพยาบาลชัยภูมิมีการกำหนดระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งในช่องปากให้น้อยกว่า 30 วัน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่าเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดซ้ำ แตกต่างจากการศึกษาของ Tirelli⁽¹⁹⁾ ที่พบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตที่น้อยกว่า 30 วัน มีผลดีต่ออัตราการปลอดโรคเกิดซ้ำ และคุณภาพชีวิตภายหลังการผ่าตัด แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์ในระยะที่สามารถผ่าตัดได้เพียง ร้อยละ 31.5 ซึ่งอีกร้อยละ 69.5 เป็น advance stage จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้ช้าทำให้โรคมะเร็งแพร่กระจาย ซึ่งจำเป็นต้องส่งต่อเพื่อทำผ่าตัด และ reconstruction ร่วมกับ CCRT ในบางรายรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งผู้ป่วยในระยะ advance stage มีอัตราการรอดชีพที่น้อยกว่า และภายหลังผ่าตัดยังมีปัญหาด้านคุณภาพชีวิตใน

ด้านการกิน การเคี้ยว การสื่อสาร รวมถึงสภาพจิตใจ มากกว่ากลุ่ม early stage⁽²⁰⁾ หากมีการคัดกรองโรคมะเร็งในช่องปากในชุมชน จะทำให้ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค สามารถเข้าถึงการรักษาได้รวดเร็วขึ้น หากสามารถรักษาได้ในระยะเริ่มแรก จะส่งผลดีต่อผู้ป่วยได้มากขึ้น

ในการศึกษาครั้งนี้ ได้กลุ่มประชากรที่ค่อนข้างน้อย ข้อมูลที่ได้จึงไม่ได้แสดงถึงกลุ่มประชากรทั้งหมด อีกทั้งยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดซ้ำได้ ที่ไม่มีข้อมูล เช่น ความลึกของมะเร็ง (DOI) การสูบบุหรี่ ดื่มสุราหลังผ่าตัด ระยะการรอดชีวิตเพื่อฉายแสง เป็นต้น

สรุป

การมีระยะขอบของมะเร็งน้อยกว่า 5 mm และผู้ป่วยกลุ่มที่เสี่ยงที่ได้รับการฉายแสงภายหลังการผ่าตัดอาจจะเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดซ้ำของโรคมะเร็งในช่องปากของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดในโรงพยาบาลชัยภูมิ

ข้อเสนอแนะ

ผลวิจัยชี้ให้เห็นว่า การตัดมะเร็งให้ได้อย่างที่ปลอดภัยเป็นสิ่งสำคัญที่อาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดซ้ำมะเร็งในช่องปาก ดังนั้นนอกจากการพัฒนาทักษะของแพทย์แล้ว การติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อเฝ้าระวังการเกิดซ้ำ โดยเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงหลังผ่าตัด อาจเป็นเรื่องที่จำเป็น รวมถึงการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อระบุปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อการเกิดซ้ำในระยะการติดตามที่ยาวนานขึ้น รวมถึงขนาดตัวอย่างที่มากกว่าเดิม

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ดำเนินการที่รพ.ชัยภูมิหลัง
ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม
(หมายเลขจริยธรรม: COE No.037/2566; วันที่
อนุมัติ 6 ตุลาคม 2566

Reference

1. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagom P, Chiawiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwerawattana A, et al eds. Cancer in Thailand Volume X, 2016-2018. Bangkok : Medical Record and Databased Cancer, 2021.
2. Dhanuthai K, Rojanawatsirivej S, Subarnbhesaj A, Thosaporn W, Kintarak S. A multicenter study of oral malignant tumors from Thailand. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20(3);462-6.
3. Yang Z, Sun P, Dahlstrom KR, Gross N, Li G. Joint effect of human papillomavirus exposure, smoking and alcohol on risk of oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2023;23(1):457.
4. Park YM, Lim JY, Koh YW, Kim SH, Choi EC. Long-term outcomes of early stage oral tongue cancer: Main cause of treatment failure and second primary malignancy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2022;7(6):1830-6
5. Pruegsanusak K, Peeravut S, Leelamanit V, Sinkijcharoenchai W, Jongsatitpaiboon J, Phungrassami T, et al. Survival and Prognostic Factors of Different Sites of Head and Neck Cancer: An Analysis from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(3):885-90.
6. Thaduri A, Kappur SR, Majumdar KS, Panuganti A, Usmani SA, Singh V, et al. Long-term swallow outcomes and factors affecting swallowing dysfunction and quality of life among oral cancer patients: a prospective observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280(11):5091-100.
7. Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer.* 2013 Nov;32(11):614-8.
8. Mukharjee S, Kumar V, Gupta S, Barua P, Prakash P, Das S, et al. Quality of Life in Patients with Recurrent Oral Squamous Cell Carcinoma: A Study from India. *J Maxillofac Oral Surg* 2022;21(3):865-9.
9. Blatt S, Krüger M, Sagheb K, Barth M, Kämmerer PW, Al-Nawas B, et al eds. Tumor Recurrence and Follow-Up Intervals in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Med* 2022;11(23):7061.

10. สิทธิชัย ตันติภาสวสิน, วชิรนนท์ ศิริกุล, ภัทริรา ตันติภาสวสิน. การรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและคอหอยส่วนปากชนิดเซลล์สความัสที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด การศึกษาย้อนหลัง 12 ปี. วารสารโรงพยาบาลชลบุรี 2564;46(3):205-36.
11. Missale F, Marchi F, Iandelli A, Subramaniam N, Dokhe Y, Sampieri C, et al. Oncological outcomes of compartmental surgery and wide local excision in oral tongue and floor of the mouth cancer. *Oral Oncol* 2022;135:106210.
12. Cabrera-Rodríguez JJ. The role of radiotherapy in the treatment of oral cavity cancer. *Plast Aesthet Res* 2016;3:158-66.
13. Montoro JRMC, Hicz HA, de Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74(6):861-6.
14. Alterio D, D'Urso P, Volpe S, Tagliabue M, De Berardinis R, Augugliaro M, et al. The Impact of Post-Operative Radiotherapy in Early Stage (pT1-pT2N0M0) Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Era of DOI. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4851.
15. Sun K, Tan JY, Thomson PJ, Choi S-W. Influence of time between surgery and adjuvant radiotherapy on prognosis for patients with head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck* 2023;45(8):2108-19.
16. Hakim SG, von Bialy R, Falougy M, Steller D, Tharun L, Rades D, et al. Impact of stratified resection margin classification on local tumor control and survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2021;124(8):1284-95.
17. Anderson CR, Sisson K, Moncrieff M. A meta-analysis of margin size and local recurrence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2015;51(5):464-9.
18. McMahon JD, Pitts R, Isbister J, Aslam-Pervez B, James A, McLellan D, et al. Postoperative risk stratification in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58(4):462-8.
19. Tirelli G, Boscolo-Rizzo P, Pelloso L, Gardenal N, Giudici F, Marcuzzo AV, et al. Impact of time-to-surgery on survival and quality of life in oral cancer. *Am J Otolaryngol* 2023;44(6):103984.
20. Bschorer M, Schneider D, Goppold K, Sperling J, Schön G, Bschorer R. Quality of life and survival rate after primary surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: A retrospective study with 18 years of follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2022;50(2):170-7.