



คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๕

The Stories of Success



บรรณาธิการ

ชัชฌา สอนภระต่าย
ชฎานิศ อภิรักษ์วีริยะ
พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
สุชีรา ฉัตรเพริธพราย

กำพล สุวรรณพิมลกุล
นภชาญ เอื้อประเสริฐ
วรนุช จงศรีสวัสดิ์
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์
อัษฎภา สิมหวนิชกุล



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๕

The Stories of Success

บรรณาธิการ

ชูษณา สอนกระต่าย
กำพล สุวรรณพิมลกุล
ชญาנית อภีรักษ์วิริยะ
นภชาญ เอื้อประเสริฐ
พรทิพย์ สิริยาภีวัฒน์
วรรณุช จงศรีสวัสดิ์
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
ศุภอัฐ ฝั่งพาพงศ์
สุชีรา ฉัตรเพริดพราย
อัษฎาศ์ ลีพหวนิชกุล

จัดทำโดย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ISBN (e-Book)

978-616-407-773-7

สงวนสิทธิ์

เผยแพร่ครั้งที่ 1

สิงหาคม 2565

ออกแบบ

บริษัท ปรีนท์แอนด์มอร์ จำกัด
112/36 หมู่ที่ 6 ตำบลพันท้ายนรสิงห์ อำเภอเมืองสมุทรสาคร
จังหวัดสมุทรสาคร 74000
โทรศัพท์ 064 592 6359

คำนิยม

หนังสือ “เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๕ The Stories of Success” เป็นหนังสือที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีการจัดทำขึ้นต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี โดยเนื้อหาได้มีการปรับปรุงและเรียบเรียงขึ้นเพื่อให้ทันสมัย มีความสำเร็จทางด้านวิชาการ ด้านวิจัย และความรู้มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอด ปัจจุบันการแพทย์และสาธารณสุขมีความเจริญก้าวหน้า ทั้งในเรื่ององค์ความรู้ใหม่ ๆ และเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่พัฒนาอย่างต่อเนื่องในทุกสาขาวิชา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง ๓ ปีที่ผ่านมาที่มีการระบาดของโรค COVID-19 ทั่วโลก ทำให้คนทั่วโลกปรับตัวให้เข้ากับสถานการณ์ดังกล่าว เกิดวิถีชีวิตใหม่เกิดขึ้นมากมาย หนังสือเล่มนี้มีผู้นิพนธ์ที่มีประสบการณ์ ๒๖ ท่านจากคณะแพทยศาสตร์ และคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ช่วยกันเขียนและเรียบเรียงขึ้น หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ ในทุกระดับทั้งนิสิตแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด แพทย์ในเวชปฏิบัติทุกสาขา ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ในการนำมาประยุกต์ใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ เพื่อประโยชน์อันสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้หายจากภาวะเจ็บป่วยรวมถึงการดูแลแบบประคับประคอง และการดูแลต่อเนื่อง

กระผมขอขอบพระคุณผู้นิพนธ์ทุกท่าน และกองบรรณาธิการ ที่ได้เสียสละเวลาทุ่มเทกำลังกาย กำลังใจ ในการรวบรวม เรียบเรียง จนเป็นหนังสือที่สมบูรณ์อย่างยิ่ง และเชื่อมั่นว่าหนังสือ “เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๕ The Stories of Success” เล่มนี้จะนำมาซึ่งประโยชน์สูงสุดแก่ผู้อ่านทุกท่าน อันจะนำมาซึ่งการดูแล รักษา ป้องกัน ในระดับที่ดีที่สุดแก่ผู้ป่วย อันเป็นปณิธานและเป้าหมายสูงสุดของวิชาชีพของบุคลากรทางการแพทย์ทุกท่าน



(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธีพันธุ์)

คณบดี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำนำ

หนังสือ “เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๕ The Stories of Success” เป็นหนังสือที่ทางคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีการจัดทำขึ้นต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี การตั้งชื่อเรื่องเพื่อให้สอดคล้องกับการครบรอบ ๗๕ ปีของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเนื้อหาได้มีการปรับปรุงและเรียบเรียงขึ้นเพื่อให้ทันยุคสมัยที่ความรู้มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเกือบ ๓ ปี ที่ผ่านมาที่มีการระบาดของโรค COVID-19 ทั่วโลก อีกทั้งยังเน้นความสำเร็จในการใช้เทคโนโลยีที่ทันสมัยในการรักษาผู้ป่วย โดยมีผู้พิมพ์ที่มีประสบการณ์ ๒๖ ท่านช่วยเขียนและเรียบเรียงขึ้น โดยในปีนี้จะเน้นเนื้อหาที่สอดคล้องและเกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีและพัฒนาการในการวินิจฉัย และการรักษาแนวใหม่ เพื่อให้เข้ากับครบรอบ ๗๕ ปีของคณะแพทยศาสตร์ ตลอดจนความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยแบบองค์รวมและครบวงจร คณะบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ความรู้และเคล็ดลับสำคัญ ๆ จากหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในทุกระดับทั้งนิสิตแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด แพทย์ในเวชปฏิบัติทุกสาขา ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ในการนำมาประยุกต์ใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ เพื่อประโยชน์อันสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้หายจากภาวะเจ็บป่วยได้โดยเร็วที่สุด อีกทั้งยังให้เกิดความภาคภูมิใจในความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยของทีมคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยตลอด ๗๕ ปีที่ผ่านมา

กองบรรณาธิการ

รายนามผู้นิพนธ์

กนกพร ทองเลิศ

สาขาวิชาศึกษาศาสตร์และมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กรเกียรติ วงศ์ไพศาลสิน

ภาควิชานิติเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กุลกันยา วงศ์สันติชน เจียรกิตติมศักดิ์

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชนกานต์ สืบถวิลกุล

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โชติรัตน์ นครานุรักษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฐิติรัตน์ จิรฐิติวงศ์

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ณภัทร์ ศิรินิมนवलกุล

ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ณาดยา โสนน้อย

ศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ธนวรรณ ชื่นจิตต์

กลุ่มงานเภสัชกรรม
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ธิดารัตน์ พิเศษฐวณิชโยค

คลินิกโลหิตวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ธีระภัทร เจริญวิทย์

สาขาเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นพพล ลีลาญวัฒน์กุล

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจ
และภาวะวิกฤตทางการหายใจ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นริศร ลักขณานุรักษ์

หน่วยโภชนาการคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาณินี จารุศรีพันธุ์

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภิญญดา ปัญญาวรานันท์

สาขามะเร็งนรีเวชวิทยา

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วรรณกรณ์ พกษากร

หน่วยจักษุตกแต่งและเสริมสร้าง

ฝ่ายจักษุวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วรรณิตา เกิดเกียรติขจร

ฝ่ายวิสัญญีวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

วสุวัฒน์ กิตติสมประยูรกุล

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิจักขณ์ คงวัฒนานนท์

ภาควิชาจักษุวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศุภรัตน์ ชาญวูธ

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์

ด้านโรคหลอดเลือดสมอง

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง

ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรวิศ วัฒนพิฐพงษ์

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สาริน กิจพานิชย์

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สุกัญญา ศรีอัษฎาพร

ภาควิชาศัลยศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุนิสสา แสงทองจรัสกุล

ฝ่ายวิสัญญีวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อัมรินทร์ สุวรรณ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
การส่องกล้องหลอดลมเพื่อลดปริมาตรปอด (bronchoscopic lung volume reduction) นพพล ลีลาวัฒน์กุล	1
การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (nutrition management in patients with acute pancreatitis) นริศร ลักษณะานุกรักษ์	21
โปรแกรม antibiotic stewardship: อะไร อย่างไร และผลลัพธ์ (antibiotic stewardship program: what, how and outcome) ธนวรรณ ชื่นจิตต์ โขติรัตน์ นครานุกรักษ์	42
การ mapping ต่อม้ำเหลือง sentinel ในมะเร็งเยื่อบุมดลูก (sentinel lymph node mapping in endometrial cancer) ภิญญาดา ปัญญาวรานันท์	47
การใช้ฮอร์โมนเพศรักษาสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคกระดูกพรุน (treating postmenopausal osteoporosis with menopausal hormone therapy: why, who and how?) อัมรินทร์ สุวรรณ	63
วิถีทางปฏิบัติในการวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับคู่สมรสที่มีบุตรยาก (practical diagnostic and investigational pathway for the infertile couple) ชนกานต์ สืบถวิลกุล	89
การตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ (fetal cardiac function assessment) ธีระภัทร เจริญวิทย์	112

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจทารกในครรภ์ (fetal echocardiography) ธีระภัทร เจริญวิทย์	132
การตรวจการได้ยินในเด็ก (hearing tests in children) กุลกัญญา วงศ์สันติชน เจริญกิตติมงคลดี	166
ยารักษาอาการเวียนศีรษะ (antivertigo drugs) ฐิติรัตน์ จิรฐิติวงศ์ ภาณินี จารุศรีพันธุ์	183
จอประสาทตาติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี (cytomegalovirus retinitis in non-HIV patients) วิจักขณ์ คงวัฒนานนท์	194
ลักษณะทางคลินิกของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณเข้าตา (manifestations of orbital lymphoma) วรรณกรณ์ พุกษากร	203
การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า: การใช้งานทางคลินิกในปัจจุบันและทิศทางในอนาคต (current clinical applications and future direction of breast magnetic resonance imaging) สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง	210
การรักษาแบบก้าวหน้าในมะเร็งเต้านม: การตัดเต้านมแบบสงวนหัวนมและลานนม (modern treatment in breast cancer: nipple-sparing mastectomy) สุกัญญา ศรีอิษฏาพร	235
บทบาทการรักษาด้วยรังสีภายนอกสำหรับโรคมะเร็งตับ (the role of external beam radiotherapy in hepatocellular carcinoma) กนกพร ทองเลิศ	256

เทคนิคการฉายรังสี และการกำหนดปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (external beam radiotherapy technique and fractionation regimen for hepatocellular carcinoma)	296
กนกพร ทองเลิศ	
ภาวะแทรกซ้อนของตับจากการฉายรังสี (radiation-induced liver disease, RILD)	317
กนกพร ทองเลิศ	
รังสีรักษาในมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma (radiation therapy in skull base chordoma and chondrosarcoma)	329
สาริน กิจพาณิชย์	
การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท (optimal glycemic control in neurosurgical patients)	371
สุนิสา แสงทองจรัสกุล	
การระงับความรู้สึกในผู้ที่ได้รับการบาดเจ็บ: วิธีที่ทำให้มีการรอดชีวิตที่เหมาะสม (anesthesia in trauma: how to optimize survival outcomes)	394
วรรณิตา เกิดเกียรติขจร	
มาตรฐานการดูแลทางคลินิกของภาวะเพ้อสับสน (delirium clinical care standard)	405
ณภัทร์ ศิรินิมิตกุล	
ความรุนแรงต่อกลุ่มคนข้ามเพศและผู้มีความหลากหลายทางเพศ (violence towards people with transgenderism and gender diversity)	421
สรวิศ วัฒนพิรุฬพงษ์	
ความท้าทายในการพยาบาลผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด coronary artery bypass grafting หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลแล้ว (nursing challenges in monitoring patients having coronary artery bypass grafting after hospital discharge)	434
ณาดยา โสนน้อย	

การบริการพยาบาลทางไกลสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด myeloid แบบเฉียบพลัน (telenursing service for patients with acute myeloid leukemia) ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค	441
ความท้าทายของการแพทย์และการบริการพยาบาลทางไกล ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (challenge of telemedicine and telenursing in stroke patients) ศุภรัตน์ ชาญวุธ	444
การฟื้นฟูแบบใช้หุ่นยนต์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (robotic rehabilitation in stroke patients) วสุวัฒน์ กิติสมประยูรกุล	450
โอมิกส์ทางนิติเวชและนิติวิทยาศาสตร์ (omics science in forensic medicine and forensic science) กรเกียรติ วงศ์ไพศาลสิน	458
Index	466
ดัชนี	469



การส่องกล้องหลอดลม เพื่อลดปริมาตรปอด (bronchoscopic lung volume reduction)

นพพล ลีลาญวัฒน์กุล

1. บทนำ

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีโรคถุงลมโป่งพอง (chronic obstructive pulmonary disease) อายุรแพทย์มักจะพิจารณาการรักษาด้วยการใช้ยาเป็นลำดับแรก แต่การดูแลรักษาด้วยการไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment/intervention) เริ่มเข้ามามีบทบาทในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมากขึ้น เช่น การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (pulmonary rehabilitation) การลดปริมาตรปอด (lung volume reduction) ซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยบางกลุ่ม

การรักษาด้วยการลดปริมาตรปอด เริ่มต้นขึ้นในปี พ.ศ. 2493 ที่ศัลยแพทย์ชาวอเมริกัน Otto Brantigan ได้พยายามผ่าตัดเพื่อลดปริมาตรปอด (reduction pneumoplasty) แต่ผลของการผ่าตัดไม่ประสบความสำเร็จ จนในปี พ.ศ. 2539 ศัลยแพทย์ทรวงอกชาวอเมริกัน Joel Cooper สามารถทำการผ่าตัดลดปริมาตรปอด (lung volume reduction surgery, LVRS) ได้ประสบความสำเร็จเป็นครั้งแรก โดยการศึกษาเชิงประจักษ์ที่รายงานผลการศึกษาศึกษาของการทำ LVRS (national emphysema treatment trial, NETT trial) ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ ในปี พ.ศ. 2556 เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่ศึกษาในโรงพยาบาลศูนย์หลายแห่ง (multicenter study) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบใช้ยาและการผ่าตัด LVRS ผลการศึกษาพบว่า การผ่าตัด LVRS ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่อย่างไรก็ตาม พบอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงในผู้ป่วยบางกลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีถุงลมโป่งพองเด่นที่ปอดกลีบบน (upper-lobe emphysema) ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการออกกำลังกายที่ต่ำ (low baseline exercise capacity) และสามารถเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยที่เป็น upper-lobe emphysema ที่มีสมรรถภาพการออกกำลังกายที่สูง (high baseline exercise capacity)⁽¹⁾ แต่ปัญหาที่พบหลังการผ่าตัด LVRS ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างและหลังการผ่าตัด จึงได้มีการพัฒนาเทคนิคการลดปริมาตรด้วยวิธีการส่องกล้องหลอดลมขึ้น (bronchoscopic

lung volume reduction, BLVR) เพื่อทดแทนการผ่าตัด LVRS โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการลดปริมาตรปอดด้วยวิธีการส่องกล้องหลอดลม

2. ประโยชน์ของการลดปริมาตรปอด (lung volume reduction)

ตามพยาธิกำเนิดของโรคถุงลมโป่งพอง จะพบเปลี่ยนแปลงพยาธิสรีรวิทยาของปอด ได้แก่ การเกิด hyperinflation ของเนื้อเยื่อปอด การลดลงของแรง elastic recoil ของเนื้อเยื่อปอด ซึ่งอาจส่งผลให้มีการลดลงของแรงดันของลมหายใจออก (expiratory flow) ตามมาได้ ซึ่งทั้งหมดเป็นสาเหตุของอาการเหนื่อยเวลาออกแรงในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองในระยะท้าย ซึ่งมีทั้งการตีบของหลอดลม การมีปริมาณเสมหะที่มากขึ้น การเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาของปอดในทางที่แย่ง ซึ่งจะเกิดเป็นวัฏจักรวนเวียนจนทำให้อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้น ดังนั้น การลดปริมาตรปอดมีวัตถุประสงค์เพื่อลดภาวะ hyperinflation ของปอดในผู้ป่วยที่มีโรคถุงลมโป่งพอง ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่า การทำ LVRS มีประโยชน์ ดังนี้

- 2.1 เพิ่มแรง elastic recoil^(2, 3)
- 2.2 ลดการเกิดการอุดตันของหลอดลม (airflow limitation)⁽⁴⁾
- 2.3 ทำให้กล้ามเนื้อกระบังลมทำงานได้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น^(5, 6)
- 2.4 ลดการเกิดภาวะ dynamic hyperinflation⁽⁶⁾

จากผลการศึกษาของการทำ BLVR ในแต่ละเทคนิค ผลของการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอดอาจยังไม่ได้พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในบางการศึกษา แต่โดยรวมแล้ว อาการเหนื่อยของผู้ป่วยจะดีขึ้นชัดเจน จากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของปอดที่ดีขึ้น ดังนั้น การทำ BLVR จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดอาการเหนื่อย โดยที่อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่ได้มากเท่ากับการผ่าตัด แต่สิ่งที่ควรคำนึง ได้แก่ การเลือกผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการทำ BLVR และปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อผลของการรักษาในแต่ละเทคนิค ซึ่งจะได้อธิบายในรายละเอียดต่อไป

3. เทคนิคการทำ bronchoscopic lung volume reduction

เทคนิคการส่องกล้องเพื่อลดปริมาตรปอดถูกพัฒนาขึ้นหลากหลายเทคนิค โดยเทคนิคที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบันและใช้กันอย่างแพร่หลายมากที่สุด ได้แก่ การใช้ endobronchial valves⁽⁷⁻⁹⁾ อย่างไรก็ตาม หลักการของการลดปริมาตรปอดจำแนกตามลักษณะของการลดปริมาตรปอดได้เป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ดังนี้

- 3.1 Reversible หรือ partial reversible technique ได้แก่ endobronchial valves, coil, airway bypass stent
- 3.2 Irreversible non-blocking technique ได้แก่ bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA), biological lung volume reduction, target lung denervation (TLD)

ทั้งนี้ แต่ละเทคนิคของการทำ BLVR มีหลักการของการลดปริมาตรปอดที่แตกต่างกัน และปัจจัยที่ควรต้องคำนึงในการเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาโดยแต่ละเทคนิคแตกต่างกัน ซึ่งบางเทคนิคอาจเหมาะสมกับลักษณะผู้ป่วยบางประเภท ซึ่งจะได้อธิบายต่อไปในรายละเอียดของแต่ละเทคนิค

4. การลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิคการใส่ endobronchial valve

Endobronchial valve (EBV) เป็นเทคนิคการลดปริมาตรปอดที่ถูกพัฒนาขึ้นเป็นเทคนิคแรกในปี พ.ศ. 2545 ซึ่งมีรายงานความสำเร็จในการใส่ EBV ซึ่งเป็นอุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็น one-way valve ใส่ในหลอดลมแขนงย่อยที่นำไปสู่ตำแหน่งที่มีถุงลมโป่งพอง เพื่อให้อากาศสามารถไหลออกจากปอดกลับนั้น ๆ ได้ แต่ไม่สามารถไหลกลับเข้าไปได้^(10, 11) ซึ่งอุปกรณ์ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาและมีการทดลองในการศึกษาต่าง ๆ มี 2 ชนิด ได้แก่ one-way EBV (Zephyr EBV, Pulmonx, Redwood City, CA) และ spiration valve system (SVS, Olympus, Redmond, WA) โดย valve ชนิด Zephyr EBV เป็น valve ที่มีการศึกษาประสิทธิภาพมากที่สุด โดยหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิภาพของ EBV ทั้ง 2 ชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1

4.1 หลักฐานเชิงประจักษ์แสดงประสิทธิภาพของการใช้ Zephyr endobronchial valve

Zephyr EBV เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ขุดหลอดลมแขนงย่อย ๆ ที่มีลักษณะเป็น one-way valve โดยสามารถให้อากาศสามารถไหลออกจากปอดกลับนั้น ๆ ได้ แต่จะป้องกันไม่ให้อากาศไหลเข้า จึงทำให้ปอดกลับนั้น ๆ ยุบตัวลงและลดปริมาตรปอดลงได้ในที่สุด และมีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพการใช้ Zephyr EBV มากกว่า valve หรือ เทคนิคอื่น ๆ ดังนี้

การศึกษา VENT (endobronchial valve for emphysema palliation trial) เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) แรกที่ศึกษาประสิทธิภาพของ Zephyr EBV ในผู้ป่วย heterogeneous emphysema ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับการใส่ Zephyr EBV มีค่าสมรรถภาพปอด forced expiratory volume 1 second (FEV₁) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากก่อนใส่ EBV และเพิ่มขึ้นเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษา VENT ได้แก่ การไม่มีกลุ่มควบคุม (sham procedure) รวมทั้งผลของการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอดยังไม่ได้เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinical significance)⁽¹²⁾ แต่จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษานี้พบว่า กลุ่มคนไข้ที่มีลักษณะ intact lobar fissure และสามารถทำการอุดหลอดลมได้สำเร็จ (successful lobar occlusion) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก^(13, 14)

การศึกษา BeLieVeR-HiFi (bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema with intact interlobar fissure) เป็นการศึกษาการใช้ Zephyr EBV ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองที่มีลักษณะ heterogeneous emphysema และมี intact interlobar fissure โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกมาช่วยพิจารณา interlobar fissure โดยเปรียบเทียบการใช้ Zephyr EBV กับกลุ่มที่ใช้การรักษามาตรฐาน (sham procedure) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ใส่ Zephyr EBV มีสมรรถภาพปอด (FEV₁) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในการศึกษานี้มีการใช้ Chartis pulmonary assessment system เข้ามาร่วมประเมินในผู้เข้าร่วมการศึกษาด้วยซึ่งพบว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญในการคัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากการใส่ Zephyr EBV⁽¹⁵⁾

การศึกษา STELVIO (endobronchial valve treatment versus standard medical care in

patients with emphysema without interlobar collateral ventilation) เป็นการศึกษาในลำดับถัดมา ซึ่งคัดเลือกผู้ป่วยถุงลมโป่งพองที่ไม่มี collateral ventilation ซึ่งใช้การประเมินจาก Chartis pulmonary assessment system โดยผลการศึกษพบว่าสามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1) ความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิต ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก โดยการศึกษานี้เป็น cross over study ที่ 6 เดือน ซึ่งพบว่า Zephyr EBV มีประสิทธิภาพในการเพิ่มสมรรถภาพปอดได้เช่นเดียวกัน⁽¹⁶⁾

การศึกษา IMPACT (endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema) เป็นการศึกษาแรกที่คัดเลือกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยถุงลมโป่งพองที่มีลักษณะ homogeneous emphysema และไม่มี collateral ventilation ประเมินจาก Chartis pulmonary assessment system ซึ่งพบว่าการใช้ Zephyr EBV สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1) ความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิต ได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติ⁽¹⁷⁾

การศึกษา TRANSFORM (to improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV) เป็น multicenter study ศึกษาการใช้ Zephyr EBV ในผู้ป่วย heterogeneous emphysema ที่ไม่มี collateral ventilation ประเมินจาก Chartis pulmonary assessment system ซึ่งพบว่าการใช้ Zephyr EBV สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1) ความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิต ได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติ⁽¹⁸⁾

การศึกษา LIBERATE (pulmonx endobronchial valves used in treatment of emphysema) เป็นการศึกษาแรกที่เป็น multicenter study ขนาดใหญ่ที่ทำการศึกษาทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ทำการศึกษาการใช้ Zephyr EBV ในผู้ป่วย heterogeneous emphysema ที่ไม่มี collateral ventilation ประเมินจาก Chartis pulmonary assessment system ซึ่งติดตามผู้ป่วยไปนาน 1 ปี ซึ่งพบว่าได้ประโยชน์ในการเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1) ความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิต ได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ภาวะแทรกซ้อนที่พบสำคัญ ได้แก่ ภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) ซึ่งสัมพันธ์กับการใส่ EBV ร้อยละ 34 และเสียชีวิตจากภาวะ pneumothorax ทั้งหมด 3 ราย⁽¹⁹⁾

4.2 หลักฐานเชิงประจักษ์แสดงประสิทธิภาพของการใช้ spiration valve system

Spiration valve system (SVS, Olympus, Redmond, WA) ซึ่งเดิมเรียกว่า Intrabronchial valve แต่หลักการทำงานเป็น one-way valve อีกชนิดหนึ่งซึ่งทำให้ปริมาตรปอดลดลง ณ ตำแหน่งปอดกลีบที่ใส่ valve นั้น ๆ ที่คล้ายคลึงกับ Zephyr EBV โดยมีการศึกษาประสิทธิภาพของ SVS ดังนี้

การศึกษา REACH (A randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the spiration valve system intra-bronchial therapy for severe emphysema) ซึ่งเป็นการศึกษา multicenter study ในประเทศจีน โดยศึกษาในผู้ป่วย heterogeneous emphysema ที่มี intact interlobar fissure ซึ่งประเมินจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกแบบความละเอียดสูง (high resolution computed tomography, HRCT) ผลการศึกษพบว่าการใช้ SVS สามารถทำให้สมรรถภาพปอด (FEV_1) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางคลินิกและทางสถิติที่ 3 เดือนและผลของการเพิ่มสมรรถภาพยาวนานถึง 6 เดือนเมื่อสิ้นสุดการศึกษา⁽²⁰⁾

การศึกษา EMPROVE (improving lung function in severe heterogenous emphysema with the spiration valve system) เป็นการศึกษา multicenter study ทำการศึกษาในผู้ป่วย heterogenous emphysema ที่มี intact interlobar fissure โดยการประเมินจากภาพ HRCT ซึ่งผลการศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 6 เดือน และผลยังการเพิ่มสมรรถภาพยาวนานถึง 12 เดือนเมื่อสิ้นสุดการศึกษา⁽²¹⁾

4.3 ภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ EBV

4.3.1 ภาวะ pneumothorax เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุด ซึ่งมักเกิดในระยะแรกหลังการใส่ EBV พบได้ร้อยละ 4-34^(22, 23) โดยจากการศึกษาพบว่าภาพรังสีวินิจฉัยของปอดที่มีการลดปริมาตรของปอดที่ชัดเจนเป็นความเสี่ยงของการเกิดภาวะ pneumothorax ทั้งนี้ การเกิดภาวะ pneumothorax อาจอธิบายได้จากหลายกลไก ได้แก่ การที่ลมจากปอดกลับที่แพบจากการใส่ EBV ถูกถ่ายเทไปยังปอดกลับข้างเคียงในด้านเดียวกัน (compensatory expansion of ipsilateral lobe) ซึ่งอาจเกิดอย่างรวดเร็วจนทำให้มีการเกิดภาวะ pneumothorax เกิดขึ้น⁽⁹⁾ การเกิดภาวะ pneumothorax ex vacuo ซึ่งเกิดจากการมีความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดติดลบมากขึ้นรอบ ๆ บริเวณปอดกลับที่แพบจากการใส่ EBV จนทำให้ดึงดูดก๊าซที่อยู่ในเนื้อเยื่อและเลือดบริเวณนั้นออกมาสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด⁽²⁴⁾ ดังนั้น ความชุกของการเกิดภาวะ pneumothorax จึงมีแนวโน้มที่จะพบเพิ่มมากขึ้นในการศึกษาที่สามารถคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมได้มากขึ้นตามลำดับ

การเกิดภาวะ pneumothorax ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 86 เกิดภายใน 3 วันแรกหลังจากทำหัตถการ^(19, 21, 25, 26) โดยส่วนใหญ่มักจะหายได้โดยที่ไม่ก่อให้เกิดผลเสียที่ตามมาในระยะยาว อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในอดีตทั้งหมด 9 การศึกษา พบภาวะ pneumothorax ที่ทำให้เสียชีวิต ร้อยละ 0.75 ของผู้ป่วยทั้งหมด หรือ ประมาณร้อยละ 4.6 จากภาวะ pneumothorax ที่เกิดขึ้นทั้งหมด^(12, 13, 15-21)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ pneumothorax ได้แก่ การมีพังผืดในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural adhesion) การมี paraseptal emphysema ความแตกต่างของปริมาตรปอดระหว่างปอดกลับที่ต้องการลดปริมาตรและปอดกลับข้างเคียงในข้างเดียวกัน พบลักษณะ emphysema destruction ของปอดกลับข้างเคียงที่ไม่ได้ต้องการจะลดปริมาตรปอด (high emphysematous destruction of ipsilateral nontreated lobes), ผู้ป่วยที่มีลักษณะ homogeneous emphysema และ การเกิดการแพบของปอดอย่างรวดเร็วหลังการทำหัตถการ⁽²³⁾

4.3.2 ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ ภาวะการกำเริบของโรค COPD (COPD exacerbation) และการเคลื่อนของ EBV จากตำแหน่งเดิม (valve migrations or valve dysfunction) เป็นภาวะที่ต้องนึกถึงหากผู้ป่วยมีอาการไอมากขึ้นและประสิทธิภาพของการลดปริมาตรปอดลดลง⁽⁹⁾

4.4 การประเมินผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาโดยวิธีการใส่ EBV

จากการศึกษาที่ได้กล่าวไปแสดงให้เห็นว่า การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของ EBV ทั้งนี้ การประเมินที่คล้ายคลึงกันระหว่าง EBV ทั้ง 2 ชนิด ได้แก่ การเลือกปอดกลับเป้าหมายที่ต้องการลดปริมาตรที่จะได้ประสิทธิภาพสูงที่สุด (best treatment target lobe) การเลือก best treatment target lobe พิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

4.4.1 การประเมินผู้ป่วยทางรังสีวิทยา (radiological assessment) โดยการตรวจทางรังสีวินิจฉัยด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ของทรวงอก (standardized non contrast volumetric computed tomography of chest) เพื่อบอกตำแหน่งของปอดที่มี emphysema, กระจายของ emphysema และการประเมิน fissure integrity (intact interlobar fissure) โดยความละเอียดของการตัดภาพรังสีวินิจฉัย ควรอยู่ระหว่าง 0.6-1.25 มม. ทั้งนี้ การบอกตำแหน่งของปอดที่มี emphysema ใช้การวัดระดับ Hounsfield ของปอดบริเวณที่สงสัยว่ามี emphysema ซึ่งควรมีค่าน้อยกว่า -950 Hounsfield unit (HU) (ในกรณีที่มีความละเอียดของการตัดภาพทางรังสีวิทยามากกว่า 3 มม. ควรมีค่า HU น้อยกว่า -910 HU)⁽⁷⁾

การประเมินความแตกต่างของ emphysema ในปอดแต่ละกลีบที่ติดกัน (heterogeneity or relative lobar difference) ว่ามีลักษณะเป็น homogeneous emphysema หรือ heterogeneous emphysema ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของ valve ชนิดต่าง ๆ สามารถประเมินได้โดยใช้ emphysema quantification scores อาจใช้การประเมินคาดคะเนจากสายตาของรังสีแพทย์ หรือการใช้โปรแกรมในการคำนวณความแตกต่างของ emphysema โดยในปัจจุบัน เกณฑ์การบอกความแตกต่างของ emphysema ระหว่างปอดกลีบที่ติดกันยังไม่มีข้อตกลงที่แน่นอน แต่ในการศึกษาประสิทธิภาพของ valves มีการใช้ค่าความแตกต่างที่มากกว่าร้อยละ 10-20 (กรณีใช้ความละเอียดของภาพทางรังสีวินิจฉัย -910 HU) และ มากกว่าร้อยละ 10 (กรณีใช้ภาพทางรังสีวินิจฉัย -950 HU)⁽⁷⁾

การประเมิน fissure integrity เพื่อประเมินภาวะ interlobar collateral ventilation ซึ่งการประเมินอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ขึ้นกับประสบการณ์ของรังสีแพทย์ โดยปัจจุบัน นิยามของผู้ป่วยที่มีการแยกของปอดกลีบที่ติดกันใช้ค่า fissure completeness score (FCS) โดย fissure แยกกันอย่างสมบูรณ์ (complete) จะต้องมียค่า FCS มากกว่าร้อยละ 95 ขึ้นไป แต่หากแยกได้เกือบสมบูรณ์ (partially complete) จะต้องมียค่า FCS อยู่ระหว่างร้อยละ 80-95 และกรณีไม่สมบูรณ์จะต้องมียค่า FCS น้อยกว่าร้อยละ 80⁽⁷⁾ ซึ่งค่า FCS ใช้การประเมินจากภาพรังสีวิทยาทั้ง 3 แกน (sagittal view, axial view, coronal view) แต่ในปัจจุบัน มีการพัฒนาเครื่องมือในการประเมิน fissure completeness โดยใช้ quantitative computerized tomography model (Apollo, VIDA Diagnostics, Coralville imaging software, IA, USA) โดยจากการศึกษาของ Schuhmann และคณะ เปรียบเทียบการใช้ QCT model กับ Chartis pulmonary assessment system พบว่าสามารถใช้ประเมินภาวะ collateral ventilation ได้ใกล้เคียงกัน⁽²⁷⁾

4.4.2 การประเมินผู้ป่วยทางคลินิก (patient selection)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย emphysema เพื่อพิจารณาใส่ valve ซึ่งอ้างอิงตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษาก่อนหน้านี้และคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ^(7, 9) ซึ่งสรุปได้ดังนี้

4.4.2.1 ผลสมรรถภาพปอดที่มีการอุดกั้นของหลอดลมที่รุนแรง (evidence of airway obstruction and lung hyperinflation) ได้แก่ post bronchodilator FEV₁ ร้อยละ 15-50 ของค่ามาตรฐาน และ TLC >ร้อยละ 100 ของค่ามาตรฐาน RV >ร้อยละ 175 ของค่ามาตรฐาน

หมายเหตุ เกณฑ์ของค่าสมรรถภาพปอดอาจแตกต่างกันเล็กน้อยตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญและเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษา

4.4.2.2 ตรวจพบว่าไม่มี collateral ventilation ซึ่งจากการศึกษาพบว่าสามารถใช้ได้ทั้ง การประเมินจาก quantitative CT analysis (reconstruction) หรือ Chartis pulmonary assessment system (pulmonx) อย่างไรก็ตามอย่างหนึ่ง

หากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกมีลักษณะ complete fissure (FCS > ร้อยละ 95) การตรวจด้วย Chartis pulmonary assessment system อาจเป็นทางเลือกในการตรวจเพิ่มเติม แต่หากมีลักษณะ partial complete fissure (FCS ระหว่างร้อยละ 80-95) ควรใช้ Chartis pulmonary assessment system เพื่อตรวจหา collateral ventilation แต่หากมีลักษณะ incomplete fissure (FCS < ร้อยละ 80) ไม่แนะนำให้ทำการรักษาด้วยการใช้ EBV

4.4.2.3 มีอาการจากโรคถุงลมโป่งพอง ได้แก่ 6-minute walk distance (6MWD) อยู่ระหว่าง 100-500 เมตร โดยในผู้ป่วยทุกรายที่จะเข้ารับการประเมินการใส่ valve ควรจะต้องได้รับการเข้าโปรแกรมการออกกำลังกายบำบัดก่อนทุกราย

4.4.2.4 ไม่มีภาวะที่อาจมีความเสี่ยงจากการให้ยาระงับความรู้สึก (general anesthesia, sedation) หรือ ส่องกล้อง bronchoscopy เช่น ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูงเรื้อรัง (chronic hypercapnia) หรือมีภาวะออกซิเจนในเลือดที่ต่ำ (PaO₂ <45 มม.ปรอท) หรือมีภาวะที่เกี่ยวกับโรคหัวใจ และหลอดเลือด เช่น ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง หรือ หลอดเลือดหัวใจตีบที่ยังไม่ได้รับการแก้ไข หรือ มีตรวจพบเชื้อในเสมหะ (bacterial colonization)

โดยสรุปแล้ว การลดปริมาตรปอดโดยใช้ valve นั้น ได้มีการศึกษาแล้วว่าสามารถทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น (FEV₁ เพิ่มขึ้น) และสามารถเพิ่มสมรรถภาพในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และจากการวัดสมรรถภาพปอดพบว่าสามารถลดปริมาณการอุดกั้นของปอดได้เช่นเดียวกัน ทั้งนี้ ประสิทธิภาพของ valve ขึ้นกับปัจจัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาที่ไม่คุ้มกับประสิทธิภาพที่พึงได้ ดังนั้นแล้ว การพิจารณาใส่ valve จึงควรพิจารณาเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย emphysema ที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญ

5. การลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิคการใส่ endobronchial coil

Coil (PneumRx/BTG) เป็นวัสดุที่ผลิตจากนิตินอล (nitinol) ซึ่งออกแบบมาเพื่อใส่ในหลอดลมผ่านการส่องกล้อง ทำให้เกิดการดึงรั้งบริเวณหลอดลมเล็ก ๆ เพื่อเพิ่มแรงหดตัวของเนื้อเยื่อปอด (lung recoil) และทำให้เกิดการลดลงของปริมาตรปอดตามมา⁽²⁸⁾ ซึ่งเป็นการลดปริมาตรปอดโดยวิธี non blocking technique โดยการศึกษาแรกในปี พ.ศ. 2553 ได้รายงานความสำเร็จของการใส่ endobronchial coil ในผู้ป่วย 11 ราย ซึ่งพบว่า endobronchial coil สามารถมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการลดปริมาตรปอด⁽²⁹⁾

5.1 หลักฐานเชิงประจักษ์แสดงประสิทธิภาพของการใส่ endobronchial coil

การศึกษา Reset (endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation) เป็นการศึกษา randomized controlled trial การศึกษาแรกที่ศึกษาประสิทธิภาพของ

coils ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตจากคะแนนแบบสอบถาม St George's respiratory questionnaire (SGRQ) ได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยยา⁽³⁰⁾

การศึกษา Revolens (Réduction Volumique Endobronchique par Spirales) เป็นการศึกษา multicenter randomized superiority trial ในประเทศฝรั่งเศส เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการใส่ coil กับ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย coil มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ 6MWD เพิ่มขึ้นเกิน 54 ม. มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามสมรรถภาพปอด (FEV₁) เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³¹⁾

การศึกษา Renew (Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema) เป็นอีกหนึ่งการศึกษาที่เป็น multicenter trial ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ coils เทียบกับการรักษามาตรฐานด้วยยาและการกายภาพบำบัด (กลุ่มควบคุม) ผลการศึกษาที่ 12 เดือน พบการเพิ่มขึ้นของ 6MWD เพียงเล็กน้อย แต่พบว่าผู้ที่ได้รับการใส่ coil มีอัตราส่วนที่มีค่า 6MWD ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (26 ม.) มากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลของสมรรถภาพปอด (FEV₁) เพิ่มขึ้นและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มรักษาด้วยยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.2 ภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ endobronchial coil

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย ได้แก่ coil-associated opacity ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ coil ซึ่งวินิจฉัยแยกจากภาวะปอดอักเสบติดเชื้อได้ลำบากซึ่งพบประมาณร้อยละ 10-20 นอกจากนี้ ยังสามารถพบภาวะ pneumothorax ได้ประมาณร้อยละ 10 อย่างไรก็ตาม การศึกษา Renew เป็นการศึกษาที่พบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนพบมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อัตราการเกิดภาวะปอดอักเสบที่ต้องนอนโรงพยาบาลและภาวะแทรกซ้อนอื่นที่รุนแรงถึงชีวิต^(32, 33)

โดยสรุปจากผลการศึกษาของทั้งสองการศึกษา พบว่าประสิทธิภาพในการเพิ่มสมรรถภาพปอดหรือการออกกำลังกายไม่ชัดเจน และมีภาวะแทรกซ้อนที่เยอะกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม มีการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาที่ใช้ coil พบว่า กลุ่มผู้ป่วย heterogeneous emphysema ที่มี RV > ร้อยละ 225 ของค่ามาตรฐาน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ 6MWD เพิ่มขึ้น 29.1 เมตร FEV₁ เพิ่มขึ้นร้อยละ 12.3 และ คะแนน SGRQ ลดลง 10.1 แต้ม เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งปัจจุบันการใช้ coil ในการรักษา ยังไม่เป็นที่แนะนำ แต่ตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญให้พิจารณาในรายที่มี emphysema ที่มี RV > ร้อยละ 225 ของค่ามาตรฐาน⁽⁷⁾ ทั้งนี้ การใช้ endobronchial coil ในผู้ป่วยจริงยังถูกจำกัด เนื่องจากในปัจจุบัน endobronchial coil ยังอยู่ในระหว่างการพัฒนาและการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกเพิ่มเติม โดยบริษัท Boston Scientific

6. การลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิค bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA)

Bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA, Uptake Medical Corporation, Seattle, WA, USA) เป็นเทคนิคการลดปริมาตรปอดโดยการใช้ไอน้ำที่มีอุณหภูมิสูง 100 องศาเซลเซียส ซึ่งผลิตจาก

เครื่องผลิตไอน้ำด้วย intervapor system ต่อกับปลายสาย catheter โดยหลักการของการลดปริมาตรปอด เกิดจากไอน้ำที่มีอุณหภูมิสูงจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและลดปริมาตรปอดในท้ายที่สุด (รูปที่ 1)

วิธีการลดปริมาตรปอดด้วย BTVA ได้แก่ การพ่นไอน้ำอุณหภูมิสูงไปที่ตำแหน่งที่ต้องการลดปริมาตรปอด และระหว่างที่ทำการพ่นไอน้ำจะทำการอุดหลอดลมตำแหน่งนั้นด้วยบอลลูนที่ปลายสาย catheter (รูปที่ 2) ตามคำแนะนำของการทำ BTVA จะใช้การพ่นไอน้ำเพื่อลดปริมาตรปอดทั้งหมด 2 ครั้ง ห่างกัน 3 เดือน โดยใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกเพื่อกำหนดด้วยโปรแกรมเฉพาะเพื่อให้ได้ข้อมูลปอดที่กลับเป้าหมายที่ต้องการลดปริมาตร (รูปที่ 3) และปริมาณแคลอรีของไอน้ำที่ต้องใช้เพื่อลดปริมาตรปอดที่กลับนั้น ๆ (รูปที่ 4)

การศึกษาของ Gompelmann และคณะ พบว่าผลของการลดปริมาตรปอดเพิ่มมากขึ้นตามการอักเสบที่เกิดขึ้น⁽³⁴⁾ ซึ่งจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีลักษณะปอดที่เป็น emphysema พบว่า BTVA สามารถทำให้ปริมาตรปอดของสัตว์ทดลองลดลงได้ ณ ตำแหน่งที่ทำหัตถการ และผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อปอดพบว่ามี การเกิดพังผืด ณ ตำแหน่งที่ทำหัตถการเช่นเดียวกัน แต่ไม่พบความผิดปกติที่ตำแหน่งอื่นที่ไม่ได้ทำหัตถการ⁽³⁵⁾

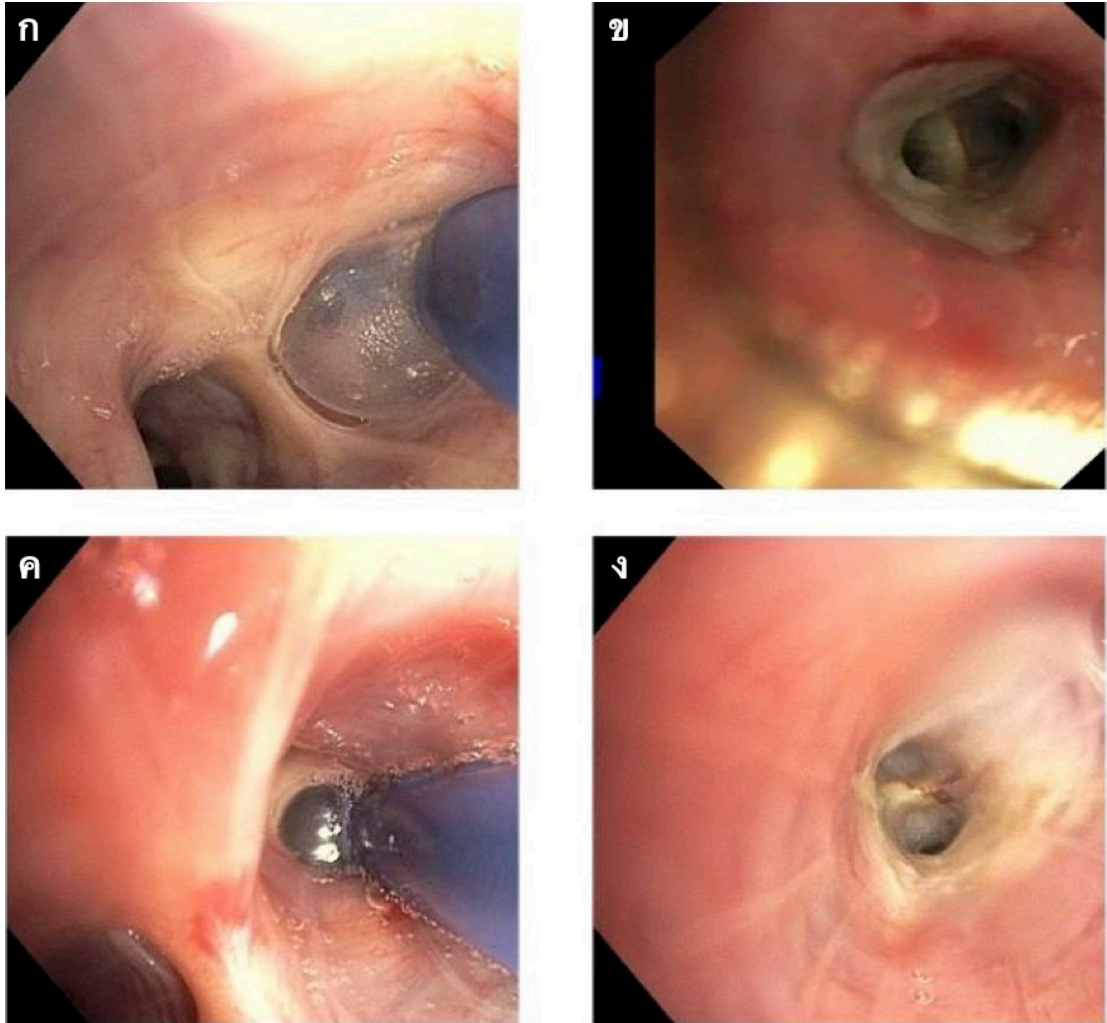
การศึกษา STEP-UP (Sequential Segmental Treatment of Emphysema with Upper Lobe Predominance) เป็นการศึกษา randomized controlled trial ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย emphysema ที่เป็น upper-lobe emphysema เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการทำ BTVA และ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับการทำ BTVA มีสมรรถภาพปอด (FEV₁) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกมีจำนวนมากกว่าในกลุ่ม ควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม BTVA มีสมรรถภาพปอด (FEV₁) และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นที่ดีขึ้นเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะแทรกซ้อนหลังจากการทำ BTVA ที่พบมากที่สุด ได้แก่ การกำเริบของ COPD ร้อยละ 24 และ ปอดอักเสบจากการติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ ร้อยละ 18 ส่วนภาวะ pneumothorax พบได้ร้อยละ 2 (แต่ไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เกิด pneumothorax ภายใน 30 วัน)⁽³⁶⁾ ผลของสมรรถภาพปอด (FEV₁) และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อติดตามต่อเนื่องไปเป็นเวลา 12 เดือน ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(37, 38)

ตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ แนะนำให้ผู้ที่เข้ารับการลดปริมาตรปอดด้วยวิธี BTVA ควรมีลักษณะดังนี้ มี emphysema เด่นบริเวณปอดกลีบบน สมรรถภาพปอดมีค่า FEV₁ อยู่ระหว่างร้อยละ 20-45 ของค่ามาตรฐาน ค่า RV \geq ร้อยละ 175 ของค่ามาตรฐาน ค่า DLCO \geq ร้อยละ 20 ของค่ามาตรฐาน และยังมีอาการแม้ว่าจะได้รับการปรับยาอย่างเต็มที่แล้ว⁽³⁹⁾

จากการศึกษาที่ได้กล่าวไปพบว่า BTVA มีประสิทธิภาพในการเพิ่มสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิต และไม่ได้ขึ้นกับปัจจัยเรื่อง collateral ventilation รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนจากการทำ BTVA ไม่ต่างจากเทคนิคอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการทำ BTVA ได้แก่ เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็น upper-lobe emphysema และการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพยังมีเพียงการศึกษาเดียวซึ่งจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษายังมีค่อนข้างน้อย ทั้งนี้ BTVA เป็นเทคนิคเดียวที่มีการใช้ในประเทศไทย เฉพาะสถาบันการทางแพทย์บางแห่ง รวมถึงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



รูปที่ 1. แสดงเครื่อง bronchoscopic thermal vapor ablation ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Inter-vapor, Uptake Medical Corporation, Seattle, WA, USA)



รูปที่ 2. แสดงถึงการลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิค bronchoscopic thermal vapor ablation ของผู้ป่วยถุงลมโป่งพองของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งจะทำการอุดหลอดเลือดดำตำแหน่งนั้นด้วยบอลลูนที่ปลายสาย catheter และพ่นไอน้ำอุณหภูมิสูงไปที่ตำแหน่งที่ต้องการลดปริมาตรปอด ได้แก่ ก. หลอดลมแขนงด้านหลังของปอดกลีบบน (posterior segment of right upper lobe, RB3) ที่แขนงย่อยด้านบน (superior subsegment) และ ข. แขนงย่อยด้านล่าง (inferior subsegment) ค. และ ง. แสดงหลอดลมหลังจากการพ่นไอน้ำอุณหภูมิสูง

Lung Segment Treatment Details

	RUL	RB1	RB2	RB3	LUL	LB1	LB2	LB3	LB1+2	
%-950 (Disease Severity)	57 %	59 %	58 %	56 %	37 %	58 %	52 %	39 %	57 %	Percent of voxels with density < -950 HU by QCT analysis (> 40% equivalent to TAR < 11%)
HI (Disease heterogeneity)	8.8	9.0	8.8	8.6	1.7	2.7	2.4	1.8	2.7	%-950 of target area / %-950 of ipsilateral lobe
Volume (ml)	1 646	358	283	1 005	1 840	690	118	453	808	Absolute volume of tissue and air
Percent of lobe	100 %	22 %	17 %	61 %	100 %	37 %	6 %	25 %	44 %	Relative volume with respect to lobe
Available for treatment?	—	✓	✓	✓	—	✓	✗	✓	✗	Based on volume and HI
Treat additional segment?	—	•RB2	•RB1 •RB3	•RB2	—	•LB3	✗	•LB1	✗	One of the listed segments may be treated in the same procedure

Fissure Integrity	
Right Oblique Horizontal	99 %

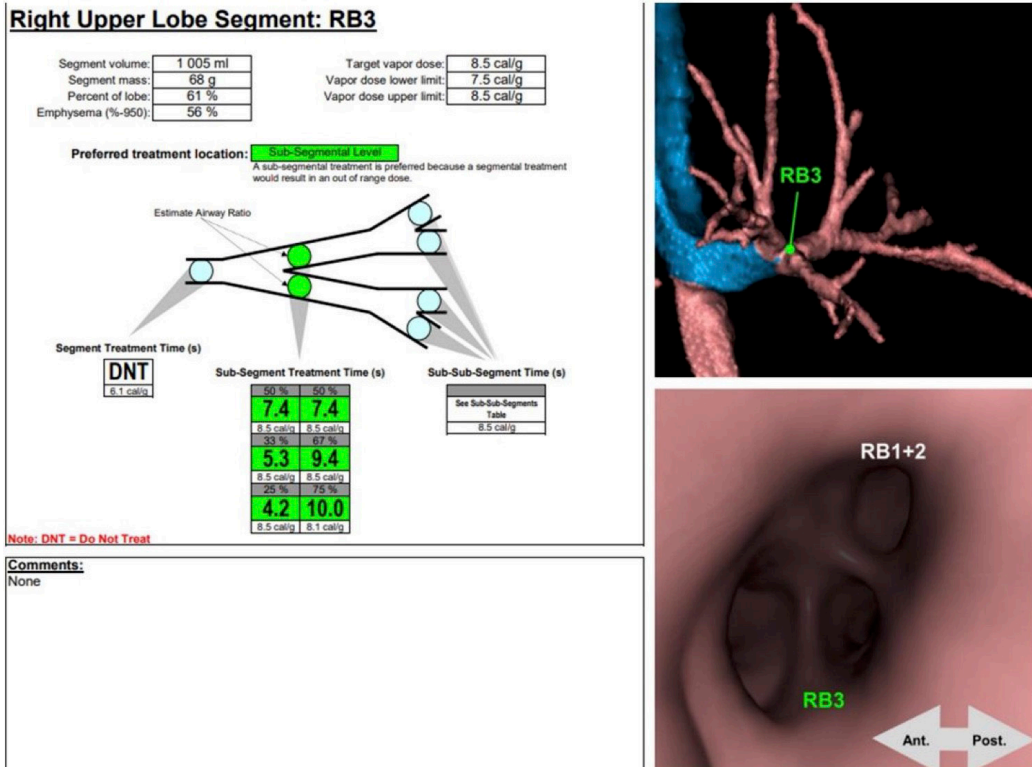
	RML	RB4	RB5	LUL	LB4	LB5	
%-950 (Disease Severity)	14 %	14 %	12 %	37 %	9 %	9 %	Percent of voxels with density < -950 HU by QCT analysis (> 40% equivalent to TAR < 11%)
HI (Disease heterogeneity)	0.2	0.3	0.2	1.7	0.4	0.4	%-950 of target area / %-950 of ipsilateral lobe
Volume (ml)	551	409	142	1 840	177	402	Absolute volume of tissue and air
Percent of lobe	100 %	74 %	26 %	100 %	10 %	22 %	Relative volume with respect to lobe
Available for treatment?	—	✗	✗	—	✗	✗	Based on volume and HI
Treat additional segment?	—	✗	✗	—	✗	✗	One of the listed segments may be treated in the same procedure

Fissure Integrity	
Right Oblique	100 %

Fissure Integrity	
Left Oblique	99 %

	RLL	RB6	RB7	RB8	RB9	RB10	LLL	LB6	LB8	LB9	LB10	
%-950 (Disease Severity)	7 %	6 %	11 %	5 %	7 %	7 %	21 %	30 %	26 %	23 %	8 %	Percent of voxels with density < -950 HU by QCT analysis (> 40% equivalent to TAR < 11%)
HI (Disease heterogeneity)	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.6	0.8	0.7	0.6	0.2	%-950 of target area / %-950 of ipsilateral lobe
Volume (ml)	1 331	423	183	415	154	156	1 612	414	511	241	446	Absolute volume of tissue and air
Percent of lobe	100 %	32 %	14 %	31 %	12 %	12 %	100 %	26 %	32 %	15 %	28 %	Relative volume with respect to lobe
Available for treatment?	—	✗	✗	✗	✗	✗	—	✗	✗	✗	✗	Based on volume and HI
Treat additional segment?	—	✗	✗	✗	✗	✗	—	✗	✗	✗	✗	One of the listed segments may be treated in the same procedure

รูปที่ 3. แสดงผลการคำนวณลักษณะถุงลมโป่งพองของผู้ป่วย ในแขนงกลีบปอดต่าง ๆ จากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอก รวมถึงตำแหน่งที่แนะนำให้ทำการลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิค BTVA (เครื่องหมาย ลูกสี่เหลี่ยม) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



รูปที่ 4. แสดงถึงผลการคำนวณปริมาณแคลอรีของไอน้ำที่ต้องใช้เพื่อลดปริมาตรปอดที่กลีบนั้น ๆ จากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอกในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

7. การลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิค biological lung volume reduction

Biological lung volume reduction เป็นเทคนิคการลดปริมาตรปอดโดยวิธีการใช้สารทางชีวภาพ aeriaseal (PulmonX, Redwood City, CA) ประกอบไปด้วยส่วนผสม 2 ชนิด ได้แก่ 2.1% aminated polyvinyl alcohol และ 1.25% glutaraldehyde เมื่อสารทั้งสองชนิดผสมกันจะได้สารโพลีเมอร์สังเคราะห์ ซึ่งใช้ฉีดเข้าบริเวณที่ต้องการลดปริมาตรปอด สารดังกล่าวจะอุดบริเวณหลอดลมแขนงนั้น และ collateral ventilation จนเกิดการอักเสบและการลดลงของปริมาตรปอดตามมาในที่สุด ซึ่งเป็นเทคนิคการลดปริมาตรแบบ irreversible blocking technique

จากการศึกษาแบบขาเดียว (single arm study) ในการใช้ aeriaseal เพื่อลดปริมาตรปอด พบว่ามีประสิทธิภาพในการเพิ่มสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิตได้ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง homogeneous และ heterogeneous emphysema⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ การศึกษา randomized controlled trial ได้แก่ การศึกษา ASPIRE (AeriSeal System for Hyperinflation Reduction in Emphysema) ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น upper-lobe emphysema ทั้งหมด 57 ราย ถูกสุ่มแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย aeriaseal และ กลุ่มที่รักษาด้วยยา แต่ด้วยเหตุผลด้านเงินทุนสนับสนุนและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมากกว่าที่คาดการณ์ การศึกษานี้จึงได้หยุดก่อนกำหนด อย่างไรก็ตาม พบว่าการใช้ aeriaseal เพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1) จากก่อนเข้าร่วมการศึกษา

100 มล. (ร้อยละ 18.9) และในกลุ่มที่ใช้ aeriaseal มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี FEV₁ เพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิกที่ 3 เดือน ในกลุ่ม aeriaseal เท่ากับ มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างที่ 6 เดือน ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ post-acute inflammatory response ภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ และการกำเริบของโรค COPD พบมากกว่ากลุ่มควบคุมชัดเจน และในกลุ่มที่ใช้ aeriaseal มีผู้เข้าร่วมการศึกษาเสียชีวิต 2 รายภายใน 90 วัน⁽⁴³⁾ ดังนั้นแล้ว การใช้ lung sealant system ในปัจจุบันจึงจำเป็นต้องรอการศึกษาถึงประสิทธิภาพทางคลินิก ปริมาณของ aeriaseal ที่เหมาะสม และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเพิ่มเติมก่อนที่จะนำไปใช้ทางคลินิก

8. แนวทางการเลือกเทคนิคการทำ BLVR ในผู้ป่วยถุงลมโป่งพอง (expert algorithm)

ปัจจุบันการลดปริมาตรปอดด้วยวิธีการส่องกล้องหลอดลม ยังมีการทำในวงจำกัดเฉพาะสถาบันทางการแพทย์ใหญ่ ๆ และมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ในการทำหัตถการดังกล่าว ดังนั้นคำแนะนำที่มีในปัจจุบัน จึงเป็นคำแนะนำตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญซึ่งอ้างอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ของการทำ BLVR ด้วยเทคนิคต่าง ๆ ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น ปัจจัยที่ต้องประเมิน ได้แก่

ก. ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีอาการเหนื่อยจากโรคถุงลมโป่งพอง ซึ่งผ่านการรักษาด้วยยาและการรักษาแบบไม่ใช้ยาตามคำแนะนำของ global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) หรือคำแนะนำระดับชาติของแต่ละประเทศอย่างเต็มที่แล้ว

ข. ผลการตรวจสมรรถภาพปอดโดยสไปโรเมตรี และ body plethysmography พบหลักฐานของการเกิด hyperinflation ทั้งนี้เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยอาจแตกต่างกันไปตามแต่ละเทคนิคการลดปริมาตรปอด

ค. ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องทรวงอก ซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นการตรวจวินิจฉัยด้วย thin-slice HRCT เพื่อประเมิน

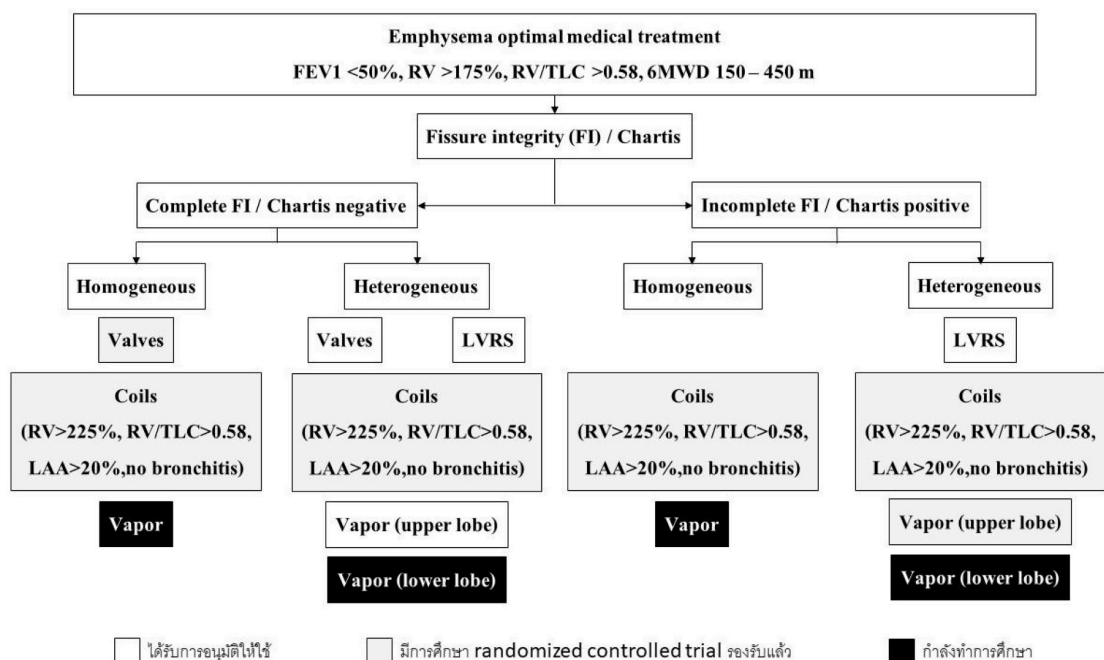
ลักษณะของ emphysema ซึ่งหากเป็นลักษณะของ paraseptal emphysema เป็นลักษณะที่ไม่เหมาะสมสำหรับการทำ BLVR

ตำแหน่งที่พบ emphysema ว่ามีลักษณะเป็น heterogeneous emphysema หรือ homogeneous emphysema ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่จะส่งผลต่อประสิทธิภาพของการลดปริมาตรปอดในแต่ละเทคนิค

Interlobar fissure ซึ่งใช้ประเมินเรื่อง interlobar collateral ventilation ซึ่งมีความสำคัญในการประเมินก่อนการเลือกลดปริมาตรปอดด้วยการใช้ EBV ทั้งนี้ การใช้ Chartis pulmonary assessment system อาจมีบทบาทเข้ามาช่วยประเมินร่วมกับการประเมินด้วยภาพทางรังสีวิทยา

ง. การประเมินโรคร่วมอื่น ๆ ที่อาจไม่เหมาะสมที่จะเข้ารับการทำ BLVR เช่น โรคหลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis), จุดในปอดซึ่งยังไม่พบสาเหตุที่แน่ชัด โรคหัวใจ ภาวะความดันในเลือดแดงปอดสูง

การประเมินผู้ป่วยทั้งหมดจำเป็นต้องใช้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญและบุคลากรทางการแพทย์หลากหลายสาขา (multidisciplinary team) ได้แก่ รังสีแพทย์ อายุรแพทย์โรคปอด ศัลยแพทย์ทรวงอก และ อายุรแพทย์โรคปอดที่เชี่ยวชาญด้านการส่องกล้องและการทำหัตถการในหลอดลมและทรวงอก (interventional pulmonologist) รวมทั้งผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินทางเลือกในการปลูกถ่ายอวัยวะเปลี่ยนปอด (lung transplantation) โดยการทำให้ BLVR อาจเป็นหนึ่งในทางเลือกสำหรับผู้ป่วยเพื่อรอปลูกถ่ายอวัยวะสำหรับแนวทางการเลือกเทคนิคการทำ BLVR ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญซึ่งมีการออกคำแนะนำล่าสุดในปี พ.ศ. 2562 มีรายละเอียดดังรูปที่ 5⁽⁷⁾ ซึ่งอาจมีการปรับเปลี่ยนได้ในอนาคตตามการศึกษาที่มีเพิ่มมากขึ้นในแต่ละเทคนิค



รูปที่ 5. แสดงคำแนะนำในการเลือกเทคนิคการทำ bronchoscopic thermal vapor ablation ของปี พ.ศ. 2562⁽⁷⁾

LAA: low attenuation area, FEV1: forced expiratory volume at 1 second, RV: residual volume, TLC: total lung capacity, 6MWD: 6-minute walk distance

ตารางที่ 1. แสดงหลักฐานเชิงประจักษ์ของการศึกษาประสิทธิภาพของ endobronchial valve ทั้ง 2 ชนิด

Study, year (reference)	Population	Study site	Outcome	Follow-up (months)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ (mL)	6MWD	SGRQ
Zephyr Valve								
VENT, 2010 ⁽¹²⁾	Heterogeneous Emphysema	Multicenter USA	Coprimary endpoints 1. FEV ₁ (% change) 2. 6MWD	6	+4.3	+34.5*	+9.3*	-2.8*
BeLieVeR-HiFi, 2015 ⁽¹³⁾	Heterogeneous emphysema Intact interlobar fissures (CT)	Single center USA	FEV ₁ (% change)	6	+8.8	+60*	+25*	-4.4*
STELVIO, 2015 ⁽¹⁶⁾	Emphysema Complete/nearly complete fissure (CT) No collateral ventilation (Chartis system)	Single center Netherlands	FEV ₁ (% change)	3	+20.9	+161*	+60*	-14.7*
IMPACT, 2016 ⁽¹⁷⁾	Homogeneous emphysema No collateral ventilation (Chartis system)	Multicenter, Cross-over study Europe	FEV ₁ (% change)	3	+13.8	+100*	+22.6*	-8.63*
TRASNFORM, 2017 ⁽¹⁸⁾	Heterogeneous emphysema No collateral ventilation (Chartis system)	Multicenter Europe	% subjects with FEV1 improvement ≥ 12%	6	+20.7	+140*	+36.2*	-7.2*
LIBERATE, 2018 ⁽¹⁹⁾	Homogeneous emphysema No collateral ventilation (Chartis system)	Multicenter, USA and Europe	% subjects with FEV1 improvement ≥ 15%	12	+17.16	+104*	+12.98*	-7.55*
Spiration Valve System								
REACH, 2019 ⁽²⁰⁾	Heterogeneous emphysema Intact interlobar fissures (CT)	Multicenter China	FEV ₁ (mean change)	6	-	+91	+20.8*	-8.39*
EMPROVE, 2019 ⁽²¹⁾	Heterogeneous emphysema Intact interlobar fissures (CT)	Multicenter US and Canada	FEV ₁ (mean change)	6	-	+101*	-4.4	-8.1*

* แสดงถึงผลมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่ใช้ endobronchial valve และกลุ่มควบคุม (standard of care) 6MWD: 6-minute walking distance, EBV: endobronchial valves, FEV₁: forced expiratory volume in the first second, SGRQ: St George's respiratory questionnaire

9. บทสรุป

จากข้อมูลการศึกษาจนถึงปัจจุบัน ผลการศึกษา meta analysis พบว่า การรักษาเพื่อลดปริมาตรปอดด้วยเทคนิค BLVR ยังไม่มีเทคนิคใดที่สามารถพิสูจน์ได้ว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้จริง แต่อาจจะมีประโยชน์ในการเพิ่มสมรรถภาพทางปอดและสมรรถภาพทางการออกกำลังกายได้ แต่อย่างไรก็ตาม ผลของการศึกษาที่ติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ยาวนานที่สุดเพียงแค่ 1 ปีหลังจากเริ่มการศึกษาเท่านั้น ดังนั้น ผลทางคลินิกในระยะยาว ความคุ้มค่า จึงเป็นปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกทำหัตถการดังกล่าวด้วย⁽⁴⁴⁾ ทั้งนี้ ในปัจจุบัน การลดปริมาตรปอดด้วยการใช้ EBV และการใช้ BTVA เป็นเทคนิคที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันประสิทธิภาพชัดเจน ผู้เชี่ยวชาญด้าน interventional pulmonology จึงให้คำแนะนำว่าสามารถใช้ได้ในทางคลินิก ส่วนเทคนิคอื่น ๆ อาจจำเป็นต้องรอการศึกษาในอนาคตเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม เทคนิคการทำ BLVR มีหลากหลายวิธีและแต่ละเทคนิคมีหลักการที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งทำให้การคัดเลือกผู้ป่วย emphysema เพื่อมารับการรักษาด้วยเทคนิคต่าง ๆ จำเป็นต้องใช้เกณฑ์คัดเลือกอย่างเหมาะสมเพื่อสามารถลดปริมาตรปอดได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุดและควรคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *The New England journal of medicine*. 2003;348(21):2059-73.
2. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J, 3rd, Ferson PF, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1095-9.
3. Gelb AF, McKenna RJ, Jr., Brenner M, Fischel R, Baydur A, Zamel N. Contribution of lung and chest wall mechanics following emphysema resection. *Chest*. 1996;110(1):11-7.
4. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):715-22.
5. Hoppin FG, Jr. Theoretical basis for improvement following reduction pneumoplasty in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):520-5.
6. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1984-90.
7. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciruba F, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019. *Respiration*. 2019;97(6):548-57.
8. Klooster K, Slebos DJ. Endobronchial Valves for the Treatment of Advanced Emphysema. *Chest*. 2021;159(5):1833-42.

9. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138-50.
10. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet*. 2003;361(9361):931-3.
11. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, Thomson KR, Kalff V, Smith JA, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest*. 2003;124(3):1073-80.
12. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-44.
13. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1334-42.
14. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, Criner G, Vergnon JM, Goldin J, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J*. 2014;43(2):387-96.
15. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1066-73.
16. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-35.
17. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1073-82.
18. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al. A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017.
19. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1151-64.
20. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, et al. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the Spiration(R) Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration*. 2019;97(5):416-27.

21. Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(11):1354-62.
22. Koster TD, Klooster K, Ten Hacken NHT, van Dijk M, Slebos DJ. Endobronchial valve therapy for severe emphysema: an overview of valve-related complications and its management. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(12):1235-47.
23. van Dijk M, Sue R, Criner GJ, Gompelmann D, Herth FJF, Hogarth DK, et al. Expert Statement: Pneumothorax Associated with One-Way Valve Therapy for Emphysema: 2020 Update. *Respiration*. 2021;100(10):969-78.
24. de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, Jungblut S, Prolla JC, Menna-Barreto SS, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest*. 2006;130(1):190-9.
25. Fiorelli A, D'Andrilli A, Bezzi M, Ibrahim M, Anile M, Diso D, et al. Complications related to endoscopic lung volume reduction for emphysema with endobronchial valves: results of a multicenter study. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 27):S3315-S25.
26. Gompelmann D, Lim HJ, Eberhardt R, Gerovasili V, Herth FJ, Heussel CP, et al. Predictors of pneumothorax following endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1767-73.
27. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, et al. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(7):767-74.
28. Neder JA, O'Donnell DE. Update on Nonsurgical Lung Volume Reduction Procedures. *Canadian respiratory journal*. 2016;2016:6462352.
29. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(4):225-31.
30. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):233-40.
31. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(2):175-84.
32. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(20):2178-89.

33. Koster TD, Dijk MV, Slebos DJ. Bronchoscopic Lung Volume Reduction for Emphysema: Review and Update. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022.
34. Gompelmann D, Eberhardt R, Ernst A, Hopkins P, Egan J, Stanzel F, et al. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2013;86(4):324-31.
35. Tuck SA, Lopes-Berkas V, Beam S, Anderson JC. Bronchoscopic thermal vapor ablation in a canine model of emphysema. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2012;7:21-31.
36. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2016;4(3):185-93.
37. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *The Lancet Respiratory medicine.* 2016;4(9):e44-e5.
38. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al. Lung Volume Reduction with Vapor Ablation in the Presence of Incomplete Fissures: 12-Month Results from the STEP-UP Randomized Controlled Study. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2016;92(6):397-403.
39. Gompelmann D, Shah PL, Valipour A, Herth FJF. Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation: Best Practice Recommendations from an Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration.* 2018;95(6):392-400.
40. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest.* 2012;142(5):1111-7.
41. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal(R)). *Respiration.* 2011;82(1):36-45.
42. Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, Gotfried M, Leeds W, McLennan G, et al. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. *Eur Respir J.* 2010;36(1):20-7.
43. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *The European respiratory journal.* 2015;46(3):651-62.
44. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;2:CD012158.



การให้การดูแลรักษา ทางโภชนาการ ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ เฉียบพลัน (nutrition management in patients with acute pancreatitis)

นริศร ลักขณานุรักษ์

บทนำ

โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) คือ โรคที่มีการอักเสบของตับอ่อนอย่างเฉียบพลัน และอาจส่งผลให้มีการอักเสบของอวัยวะหรือระบบอื่นนอกตับอ่อน โดยมีความรุนแรงที่หลากหลาย การวินิจฉัยทำได้เมื่อผู้ป่วยมีลักษณะอย่างน้อย 2 ใน 3 อย่าง ได้แก่ 1. มีอาการปวดท้องเข้าได้กับลักษณะของตับอ่อนอักเสบ 2. ระดับ amylase และ lipase ในเลือดขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper normal limit) 3. ลักษณะภาพทางรังสีเข้าได้กับตับอ่อนอักเสบ⁽¹⁾ สาเหตุของโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่พบบ่อยที่สุดสองอันดับแรก ได้แก่ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากนิ่วในถุงน้ำดี (ร้อยละ 40-70) และโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 25-35) สำหรับสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ ยา การติดเชื้อ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) และภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia)⁽²⁾

โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีอุบัติการณ์ (incidence) ประมาณ 5-73 ราย ต่อประชากร 100,000 รายทั่วโลก^(3, 4) นับเป็นหนึ่งในสาเหตุของการนอนโรงพยาบาลจากโรกระบบทางเดินอาหารแบบเฉียบพลันที่พบบ่อยที่สุด⁽⁵⁾ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีอัตราการตายอยู่ระหว่างร้อยละ 5-20 ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยสำคัญ โดยความรุนแรงของโรคสามารถแบ่งตาม revised Atlanta classification ในปี ค.ศ. 2012 ได้เป็น อาการไม่รุนแรง (mild) อาการรุนแรงปานกลาง (moderately severe) และอาการรุนแรง

มาก (severe)⁽⁶⁾ พบว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยอาการแบบไม่รุนแรงร้อยละ 80⁽⁷⁾ โดยอัตราการตายในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบไม่รุนแรงพบเพียงร้อยละ 1 แต่อัตราการตายจะเพิ่มเป็นร้อยละ 30 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรง และพบอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 50 และร้อยละ 80 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงที่มีเนื้อตาย (necrotizing pancreatitis) และที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ตามลำดับ⁽⁸⁾ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังสัมพันธ์กับอัตราการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยประมาณ 30 วัน และส่งผลถึงค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลได้ถึง 2.6 พันล้านดอลลาร์สหรัฐอเมริกาต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกา^(9, 10)

โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันสามารถแบ่งการดำเนินโรคได้เป็น 2 ระยะ ได้แก่ 1. ระยะเริ่มต้น (early phase) มักเกิดภายใน 1-2 สัปดาห์แรกหลังการอักเสบ โดยผู้ป่วยจะมีการอักเสบที่ตับอ่อน อาจเกิดกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome) หรือ SIRS และ/หรืออวัยวะล้มเหลว (organ failure) 2. ระยะหลัง (late phase) โดยมักเกิดหลังจากสัปดาห์แรกเป็นต้นไป จนถึงหลายเดือน โดยผู้ป่วยบางส่วนจะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับอ่อน และ/หรืออวัยวะล้มเหลวต่อเนื่อง (persistent organ failure)^(2, 11) ดังนั้นการดูแลรักษาอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกายและอวัยวะล้มเหลวที่เหมาะสมอย่างทัน่วงที ร่วมกับการดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนถือว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ในปัจจุบันยังไม่มียาเฉพาะในการรักษาโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การให้การรักษาคือ การรักษาสาเหตุ และการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การให้สารน้ำที่เหมาะสม และการดูแลทางโภชนาการ การดูแลทางโภชนาการนับเป็นหนึ่งในการรักษาที่สำคัญในโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน โดยไม่เพียงช่วยให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารเพียงพอเพื่อช่วยป้องกันภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) เท่านั้น ยังมีส่วนช่วยในการลดความรุนแรงของกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย ลดการเกิดอวัยวะล้มเหลว ลดภาวะแทรกซ้อน และยังมีส่วนช่วยให้การดำเนินโรคของผู้ป่วยดีขึ้น^(12, 13)

บทความนี้จะมุ่งเน้นการให้คำแนะนำในการดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่สามารถนำไปใช้ได้จริง โดยครอบคลุมทั้งการประเมินทางโภชนาการในผู้ป่วย (nutrition assessment) การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการแก่ผู้ป่วย (nutrition management) ทั้งในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบไม่รุนแรงและแบบรุนแรง โดยอ้างอิงถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน

สาเหตุของภาวะทุพโภชนาการและการเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมจากการอักเสบในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (causes of malnutrition and metabolic response to acute inflammation in patients with acute pancreatitis)

ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันเกิดได้จากหลายสาเหตุ แต่หนึ่งในสาเหตุที่สำคัญที่สุดคือ การเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมจากการอักเสบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรง เมื่อเกิดตับอ่อนอักเสบ เซลล์ภูมิคุ้มกันจะสร้างและหลั่งสาร inflammatory cytokine ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukins-1 และ -6 (IL-1 และ 6) และร่างกายจะมีการหลั่งฮอร์โมนการอักเสบ (stress hormone) ได้แก่ cortisol, catecholamine และ glucagon ซึ่งจะ

ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมคล้ายในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดตั้งที่จะได้กล่าวต่อไป⁽¹⁴⁾ เมื่อเกิดการอักเสบในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ความต้องการพลังงานขณะพัก (resting energy expenditure, REE) มักจะเพิ่มขึ้นมากกว่าคนปกติ มีการศึกษาความต้องการพลังงานขณะพักวัดโดยวิธี indirect calorimetry (IC) ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานในการวัดพลังงานพบว่า ความต้องการพลังงานขณะพักเพิ่มขึ้นร้อยละ 61 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน และร้อยละ 82 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และพบว่า การเพิ่มขึ้นของความต้องการพลังงานขณะพักสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน โดยค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ของพลังงานขณะพักที่เกิดจากการวัดโดยวิธี indirect calorimetry เมื่อเทียบกับค่าพลังงานขณะพักที่คาดการณ์ด้วยสมการ Harris-Benedict มีค่าเท่ากับร้อยละ 111 ± 15 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบไม่รุนแรง ร้อยละ 126 ± 10 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรง และร้อยละ 120 ± 11 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด⁽¹⁵⁾

การอักเสบยังส่งผลให้เกิดกระบวนการสลายโปรตีน (protein catabolism) เพื่อนำมาใช้สร้างสารต่าง ๆ เช่น acute phase protein โดยพบกระบวนการสลายโปรตีนถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงที่มีเนื้อตาย (severe necrotizing pancreatitis)⁽¹⁴⁾ มีการศึกษาพบว่าสมดุลไนโตรเจน (nitrogen balance) ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีค่าเป็นลบซึ่งบ่งบอกถึงการสลายโปรตีนที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการสูญเสียไนโตรเจนซึ่งมาจากการสลายโปรตีนได้ถึง 20-40 กรัมต่อวัน^(16,17) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าสมดุลไนโตรเจนเป็นลบมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่สมดุลไนโตรเจนไม่เป็นลบถึง 10 เท่า⁽¹⁸⁾ การสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อจะส่งผลให้มวลกล้ามเนื้อ (muscle mass) และการทำงานของกล้ามเนื้อ (muscle function) ลดลง มีการศึกษาพบว่ามวลกล้ามเนื้อและการทำงานของกล้ามเนื้อวัดโดยการวัดแรงบีบมือ (handgrip strength) และการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจ ลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 5 วันในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ⁽¹⁹⁾

การอักเสบส่งผลให้มีการสลายไขมัน (lipid catabolism) เพิ่มขึ้นเช่นกัน เพื่อนำมาใช้เป็นพลังงานสำหรับเซลล์ต่าง ๆ นอกจากนี้กระบวนการอักเสบยังส่งผลให้การกำจัดไขมัน (lipid clearance) ลดลงจากการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ที่ลดลง ทั้งสองกระบวนการส่งผลให้ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia)⁽²⁰⁾ ซึ่งเป็นได้ทั้งสาเหตุและผลของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เป็นสาเหตุควรมีระดับที่สูงมากกว่า $1,000 \text{ mg/dL}$ ^(2, 21)

การอักเสบส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต โดยส่งผลเพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และเกิดการเพิ่มการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) จากตับ นอกจากนี้ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันอาจส่งผลโดยตรงให้ beta-cell ทำงานได้ลดลง⁽²²⁾ ส่งผลให้การหลั่งฮอร์โมนอินซูลินลดลง การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ได้ง่าย

จากการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมที่กล่าวมาข้างต้น ส่งผลต่อการพิจารณาให้การดูแลรักษาทาง

โภชนาการ กล่าวคือ ควรให้พลังงานและสารอาหารให้เพียงพอ ไม่น้อยเกินไปซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะทุพโภชนาการและเพิ่มการสลายโปรตีนจากกล้ามเนื้อ และไม่มากเกินไป เนื่องจากมีพลังงานส่วนหนึ่งเกิดจากร่างกายสร้างเองจากกระบวนการสลาย (endogenous energy production) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์และน้ำตาลในเลือดสูง ส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ยังควรตรวจระดับน้ำตาลและไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันอีกด้วย

นอกจากการอักเสบ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยจากสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ การรับประทานอาหารได้น้อยลงจากการเบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ภาวะกระเพาะอาหารเคลื่อนไหวช้า (gastroparesis) การอุดตันของลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal obstruction) จากการอักเสบที่รุนแรงของหัตถ์ตับอ่อนหรือการกดเบียดจากภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการงดอาหารโดยไม่จำเป็นเนื่องจากความเชื่อในการพักตับอ่อน (pancreatic rest) โดยบุคลากรทางการแพทย์อีกด้วย⁽²³⁾ ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังมีโอกาสเกิดภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน (pancreatic exocrine insufficiency) ซึ่งส่งผลให้เกิดการย่อยสารอาหารลดลง โดยเฉพาะการย่อยไขมัน ภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีเนื้อตาย และผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย โดยภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อนสามารถพบได้นานถึง 6-18 เดือนหลังวินิจฉัยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน⁽²⁴⁾

สำหรับสารอาหารรอง (micronutrient) ได้แก่ วิตามินและแร่ธาตุ พบว่าผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีโอกาสเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ได้ถึงร้อยละ 40-60 โดยมีสาเหตุหลายประการทั้งการเกิดปฏิกิริยา saponification ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) การลดลงของการหลั่งฮอร์โมน parathyroid และการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน calcitonin^(25, 26) ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่ดื่มสุราเรื้อรัง มีความเสี่ยงในการเกิดการขาดวิตามินบี 1, บี 2, บี 3, บี 12, โฟลิก วิตามินซี วิตามินเอ และสังกะสี จากการรับประทานอาหารที่ลดลงและความผิดปกติของการย่อยและดูดซึมสารอาหาร^(27, 28) ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย มีความเสี่ยงจากการย่อยและดูดซึมไขมันที่ผิดปกติจากภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน ทำให้มีโอกาสเกิดการขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ วิตามินเอ วิตามินดี วิตามินอี และวิตามินเค นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงในการขาดวิตามินบี 12 เนื่องจากจำเป็นต้องใช้เอนไซม์ตับอ่อนช่วยในการดูดซึม และมีความเสี่ยงในการขาดแร่ธาตุสังกะสีจากภาวะท้องเสียเรื้อรังอีกด้วย⁽⁵⁾ ดังนั้นจึงควรคำนึงถึงการขาดสารอาหารรองเหล่านี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าวมาข้างต้น

การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (nutrition management in patients with acute pancreatitis)

1. การคัดกรองและประเมินทางโภชนาการ (nutrition screening and assessment)

เป้าหมายของการคัดกรองและประเมินทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ได้แก่

1. เพื่อให้การวางแผนการรักษาทางโภชนาการตามความรุนแรงของโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน
2. เพื่อ

วินิจฉัยความผิดปกติของภาวะโภชนาการของผู้ป่วย^(27, 29)

เนื่องจากการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีความแตกต่างกันมากตามความรุนแรงของโรค กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีโรคแบบไม่รุนแรง การดำเนินโรคมักดีขึ้นเองในระยะเวลาน้อยกว่า 1 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยที่มีโรคแบบรุนแรง การดำเนินโรคมักจะยาวนาน มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ส่งผลทำให้ภาวะโภชนาการแย่งได้ ดังนั้นขั้นตอนแรกจึงควรประเมินความรุนแรงของโรคเพื่อวางแผนให้การรักษาทางโภชนาการได้อย่างถูกต้อง⁽²⁹⁾ การแบ่งความรุนแรงของโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันตาม revised Atlanta classification ในปี ค.ศ. 2012⁽⁶⁾ (ตารางที่ 1) สามารถแบ่งได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่ แบบไม่รุนแรง แบบรุนแรงปานกลาง และแบบรุนแรง ตามการพบอวัยวะภายในล้มเหลวโดยใช้ Modified Marshal score ≥ 2 (ตารางที่ 2) และภาวะแทรกซ้อนทั้งภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่ (local complication) และภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่น ๆ (systemic complication)

ตารางที่ 1. The revised Atlanta 2012 classification

ระดับความรุนแรง	Criteria
Mild	No organ failure No local or systemic complications
Moderately Severe	Organ failure that resolves within 48 h (transient organ failure) and/or Local or systemic complications without persistent organ failure
Severe	Persistent organ failure (>48 h) Single organ failure Multiple organ failure

Local complications include acute peripancreatic fluid collection, pancreatic pseudocyst, acute necrotic collection and walled-off necrosis.

Systemic complications include exacerbation of pre existing co morbidity, such as coronary artery disease or chronic lung disease, precipitated by the acute pancreatitis.

ตารางที่ 2. Modified Marshall scoring system for organ dysfunction

Organ System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤100
Renal*					
Serum Cr (μmol/L)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Serum Cr (mg/dL)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascular** (SBP, mm Hg)	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH <7.3	<90, pH <7.2

A score of 2 or more in any system defines the presence of organ failure

* A score for patients with pre-existing chronic renal failure depends on the extent of further deterioration of baseline renal function. No formal correction exists for a baseline serum creatinine ≥134 μmol/L or ≥1.4 mg/dL

** Off inotropic support

ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอวัยวะล้มเหลวและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งอาจไม่พบในช่วงแรกของโรค อาจใช้เครื่องมือต่าง ๆ เช่น ranson, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE)-II และ bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) มาช่วยในการคาดการณ์ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรครุนแรงสูง และควรตรวจติดตามอาการของผู้ป่วยโดยเฝ้าระวังอาการปวดท้องที่รุนแรง ลักษณะของอวัยวะล้มเหลว และกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกายที่อาจเกิดขึ้นภายหลัง⁽²⁾

เป้าหมายที่สำคัญของการคัดกรองและประเมินทางโภชนาการอีกประการหนึ่ง คือ เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของภาวะโภชนาการ ทั้งโรคอ้วน (obesity) และภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ซึ่งในบทความนี้หมายถึงภาวะขาดสารอาหาร (undernutrition) ภาวะทุพโภชนาการพบได้ถึงร้อยละ 30-40 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน^(27, 30) พบว่าผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีผลการรักษาที่แย่กว่า ทั้งการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น⁽³⁰⁾ ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะทุพโภชนาการเพื่อให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง สมาคมผู้ให้อาหารทางทางเดินอาหารและหลอดเลือดดำแห่งยุโรป (european society for clinical nutrition and metabolism, ESPEN) ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติในปี ค.ศ. 2020 โดยแนะนำว่าควรคัดกรองทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงน้อยและปานกลางทุกราย และให้ถือว่าผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงทุกรายเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะทุพโภชนาการ⁽⁵⁾ สำหรับเครื่องมือคัดกรอง

ESPEN แนะนำให้ใช้ nutrition risk score 2002 (NRS 2002) ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในประเทศไทยพบว่าเป็นเครื่องมือที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น⁽³⁰⁾ หรืออาจใช้เครื่องมือที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลโดยสมาคมผู้ให้อาหารทางทางเดินอาหารและหลอดเลือดดำแห่งประเทศไทย (society of parenteral and enteral nutrition of Thailand, SPENT) โดยใช้ SPENT screening tools ซึ่งประกอบด้วยคำถาม 4 ข้อ (ตารางที่ 3) โดยถ้าตอบใช่ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป แนะนำให้ใช้เครื่องมือ nutrition alert form (NAF) หรือ nutrition triage (NT) เพื่อประเมินต่อไป⁽³¹⁾

ตารางที่ 3. แสดงแบบคัดกรองทางโภชนาการของสมาคมผู้ให้อาหารทางทางเดินอาหารและหลอดเลือดดำแห่งประเทศไทย

หัวข้อการคัดกรอง	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลง โดยไม่ได้ตั้งใจในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาหรือไม่		
2. ผู้ป่วยได้รับอาหารน้อยกว่าที่เคยได้ (เกินกว่า 7 วัน)		
3. BMI <18.5 หรือ >25 กก./ตร.ม. หรือไม่		
4. ผู้ป่วยมีภาวะโรควิกฤต หรือกึ่งวิกฤตร่วมด้วยหรือไม่		

การวินิจฉัยโรคอ้วนมีความสำคัญในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน เนื่องจากมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีโรคอ้วนมีโอกาสเกิดโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมี odds ratio (OR) 2.9 [95% confidence interval (CI) 1.8-4.6] เพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่ โดยมี OR 3.8 (95% CI 2.4-6.6) เพิ่มโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบอื่น ๆ โดยมี OR 2.3 (95% CI 1.4-3.8) และเพิ่มอัตราการตาย โดยมี OR 2.89 (95% CI 1.1-7.36)^(32, 33) ในคนไทยสามารถให้การวินิจฉัยโรคอ้วนได้โดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 25 ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีโรคอ้วนควรได้รับการดูแลรักษาทางโภชนาการโดยเฉพาะ ดังที่จะได้กล่าวต่อไป

2. การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการ (nutrition management)

2.1 การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบไม่รุนแรง (nutrition management in patients with mild acute pancreatitis)

การดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบไม่รุนแรงมักหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์ ดังนั้นจึงมักไม่จำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาทางโภชนาการโดยเฉพาะ ผู้ป่วยมักรับประทานอาหารได้เองเมื่ออาการดีขึ้น มักไม่จำเป็นต้องได้รับอาหารทางทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) หรืออาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN)⁽⁹⁾ แนวทางเวชปฏิบัติโดย ESPEN และ american college of

gastroenterology (ACG)^(2,5) แนะนำให้เริ่มอาหารทางปากได้เลยเมื่ออาการคลื่นไส้อาเจียนและปวดท้องเริ่มดีขึ้น โดยไม่จำเป็นต้องรอให้อาการปวดท้องหายสนิทหรือค่า lipase และ amylase กลับมาปกติ สำหรับอาหารสามารถเริ่มเป็นอาหารปกติได้เลย ไม่จำเป็นต้องเริ่มด้วยอาหารเหลวก่อน เนื่องจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) เปรียบเทียบการให้อาหารปกติกับอาหารเหลว พบว่าผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารปกติได้ดี ไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อน และยังช่วยลดระยะเวลาในโรงพยาบาลได้ 2 วัน⁽³⁴⁻³⁶⁾ สำหรับส่วนประกอบของอาหาร แนวทางเวชปฏิบัติมักแนะนำให้ใช้อาหารไขมันต่ำ (ไขมันน้อยกว่าร้อยละ 30 ของพลังงานทั้งหมด) เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบอาหารปกติและอาหารเหลวมักใช้อาหารปกติที่มีไขมันต่ำ^(34, 36) อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบอาหารไขมันต่ำและอาหารไขมันปกติในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ทั้งนี้ควรให้อาหารไขมันต่ำในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเพื่อช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด การให้อาหารทางทางเดินอาหารผ่านสายให้อาหารอาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้มากกว่า 5 วัน และ/หรือมีภาวะทุพโภชนาการ⁽¹⁶⁾

2.2 การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงปานกลางและรุนแรง (nutrition management in patients with moderately severe and severe acute pancreatitis)

การให้การดูแลรักษาทางโภชนาการที่เหมาะสมมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงปานกลางและรุนแรง เนื่องมาจากมีประโยชน์ทั้งการลดภาวะแทรกซ้อนและอาจช่วยลดอัตราการตายได้ โดยการให้การดูแลรักษาทางโภชนาการควรพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้

2.2.1 ความต้องการพลังงานและสารอาหาร (energy and nutrient requirement)

ความต้องการพลังงานแนะนำให้วัดโดยใช้วิธีมาตรฐาน คือ indirect calorimetry ถ้าสามารถวัดได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจาก indirect calorimetry ยังไม่สามารถทำได้แพร่หลาย อาจใช้การคำนวณความต้องการพลังงานอย่างง่าย ได้แก่ 25-30 กิโลแคลอรี/กก./วัน โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ refeeding syndrome (ตารางที่ 4⁽³¹⁾) ควรตรวจหาและแก้ไขภาวะฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ (hypophosphatemia), ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) รวมถึงให้วิตามินบี 1 ในขนาด 200-300 มก./วัน เป็นเวลาประมาณ 5-10 วันหรือจนกว่าผู้ป่วยจะได้รับพลังงานตามเป้าหมาย ในวันแรกควรให้พลังงาน 10-15 กิโลแคลอรี/กก./วัน และค่อย ๆ ปรับเพิ่มพลังงานซ้ำ ๆ ครั้งละ 5-10 กิโลแคลอรี/กก./วัน จนถึงเป้าหมาย ควรติดตามอาการทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงระดับของฟอสฟอรัส แมกนีเซียมและโพแทสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิดในช่วงที่ปรับเพิ่มพลังงาน รวมถึงแก้ไขระดับเกลือแร่ถ้าผิดปกติ⁽³¹⁾ ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตควรเริ่มให้พลังงานทีละน้อย ๆ ก่อน โดยมีเป้าหมายที่ประมาณร้อยละ 70 ของพลังงานที่วัดได้จาก indirect calorimetry ใน 3 วันแรก และร้อยละ 80-100 ของพลังงานที่วัดได้จาก indirect calorimetry ในวันที่ 4-7 หรือเป้าหมายที่ร้อยละ 70 ของพลังงานที่ได้จากการคำนวณในช่วงสัปดาห์แรก⁽³⁷⁾ เนื่องจากการอักเสบที่รุนแรงจะส่งผลให้เกิดการสร้างพลังงานในร่างกายจากกระบวนการสลาย การให้อาหารที่มากเกินไปอาจส่งผลให้เกิดภาวะ overfeeding ส่งผลให้เกิด

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และส่งผลเสียแก่ผู้ป่วยได้ สำหรับในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วน เป้าหมายพลังงานแนะนำให้พลังงานต่ำ คือ ประมาณร้อยละ 65-70 ของพลังงานที่วัดได้จาก indirect calorimetry หรืออาจใช้การคำนวณอย่างง่าย คือ 11-14 กิโลแคลอรี/กก. น้ำหนักปัจจุบัน/วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายระหว่าง 30-50 กก./ตร.ม และ 22-25 กิโลแคลอรี/กก. น้ำหนักอุดมคติ (ideal body weight)/วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 50 กก./ตร.ม^(31, 38)

ตารางที่ 4. แสดงการประเมินความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการ refeeding⁽³¹⁾

ความเสี่ยง	รายละเอียด
ความเสี่ยงรอง (minor risk)	ดัชนีมวลกาย <18.5 กก./ตร.ม. น้ำหนักลดลงโดยไม่ได้ตั้งใจ >ร้อยละ10 ใน 3-6 เดือน กินได้น้อยมากหรือไม่ได้กินอาหาร >5 วัน มีประวัติดื่มสุราเรื้อรังหรือได้รับยาต่อไปนี้ อินซูลิน ยาเคมีบำบัด ยาลดกรด หรือยาขับปัสสาวะ
ความเสี่ยงหลัก (major risk)	ดัชนีมวลกาย <16 กก./ตร.ม. น้ำหนักลดลงโดยไม่ได้ตั้งใจ >ร้อยละ15 ใน 3-6 เดือน กินได้น้อยมากหรือไม่ได้กินอาหาร >10 วัน ระดับโพแทสเซียม ฟอสเฟต หรือแมกนีเซียมในเลือดต่ำกว่าก่อนได้รับอาหาร
การประเมินความเสี่ยง	
ความเสี่ยงปานกลาง	มีความเสี่ยงรอง 1 ข้อ
ความเสี่ยงสูง	มีความเสี่ยงหลัก 1 ข้อ หรือความเสี่ยงรอง 2 ข้อ
ความเสี่ยงสูงมาก	ดัชนีมวลกาย <14 กก./ตร.ม. น้ำหนักลดลงโดยไม่ได้ตั้งใจ >ร้อยละ20 กินได้น้อยมากหรือไม่ได้กินอาหาร >15 วัน

ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันควรได้รับโปรตีนสูงกว่าคนทั่วไป เนื่องจากมีการเกิดการสลายโปรตีนอย่างรุนแรงดังที่ได้กล่าวมาแล้ว โดยควรได้รับโปรตีนอย่างน้อย 1.2-1.5 ก./กก./วัน เพื่อช่วยทำให้ระดับสมมูลไนโตรเจนเป็นลบลดลง ลดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ และสัมพันธ์กับการลดอัตราการตายที่ 28 วันอีกด้วย⁽³⁹⁾ สำหรับในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วน แนะนำให้โปรตีน 2 ก./กก.น้ำหนักอุดมคติ/วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย 30-40 กก./ตร.ม. และ 2-2.5 ก./กก.น้ำหนักอุดมคติ/วัน ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ตร.ม.⁽³¹⁾

ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันควรได้รับวิตามินและแร่ธาตุให้เพียงพอต่อความต้องการต่อวัน⁽⁴⁰⁾ การให้วิตามินและแร่ธาตุเสริมควรทำในรายที่ยืนยันหรือสงสัยว่ามีภาวะขาดวิตามินและแร่ธาตุเท่านั้น

2.2.2 ช่องทางการให้การดูแลรักษาทางโภชนาการ (route of nutrition treatment)

แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน ให้คำแนะนำว่าไม่ควรงดการให้อาหารทางทางเดินอาหารในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันโดยไม่จำเป็น^(2,5,11) เนื่องจากปัจจุบันพบว่าการพักตับอ่อน ซึ่งเป็นแนวทางปฏิบัติในอดีตโดยการงดอาหารทางทางเดินอาหารจนกว่าโรคจะหายสนิท ค่า lipase และ amylase ในเลือดกลับเป็นปกติ เนื่องจากเชื่อว่าการให้อาหารอาจกระตุ้นการหลั่งเอนไซม์ของตับอ่อน ทำให้เกิดการย่อยเนื้อเยื่อตับอ่อน (autodigestion) และทำให้โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแย่ลง ไม่มีหลักฐานเพียงพอว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการและส่งผลเสียต่าง ๆ แก่ผู้ป่วย^(9, 41) ในทางตรงกันข้ามพบว่าการให้อาหารทางทางเดินอาหารมีความปลอดภัย ไม่ส่งผลให้โรคตับอ่อนอักเสบแย่ลง โดยอาจอธิบายจากการหลั่งเอนไซม์ตับอ่อนมักจะลดลงอย่างมาก (amylase ลดลง 22 เท่า และ lipase ลดลง 102 เท่า) ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน⁽⁴²⁾ มีการศึกษาพบว่าการให้อาหารทางทางเดินอาหารกระตุ้นทำให้อาการของโรคแย่ลงเพียงร้อยละ 4 ของผู้ป่วยเท่านั้น⁽⁴³⁾ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 มีการศึกษาแบบ RCT และ meta analysis หลายการศึกษาพบว่าการให้อาหารทางทางเดินอาหารสามารถช่วยลดอัตราการตาย อวัยวะล้มเหลว การติดเชื้อ ภาวะแทรกซ้อน และการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ อาจเนื่องมาจากการให้อาหารทางทางเดินอาหารมีส่วนช่วยทำให้การทำงานของเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร (gut epithelium) และเซลล์ภูมิคุ้มกันในเนื้อเยื่อทางเดินอาหาร (gut-associated lymphoid tissue, GALT) ทำงานเป็นปกติ ซึ่งทั้งสองส่วนนี้เปรียบเหมือนกำแพงป้องกัน (gut barrier) ไม่ให้แบคทีเรียและสารพิษ (endotoxin) ในทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด (bacterial and endotoxin translocation) ซึ่งส่งผลให้เกิดการติดเชื้อและเพิ่มความรุนแรงของกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกายได้^(41, 48-50)

ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงปานกลางและรุนแรง ที่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้ ควรเริ่มให้รับประทานอาหารทางปากก่อน หลังจากผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่ ได้รับสารน้ำเพียงพอ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้องเริ่มดีขึ้น โดยอาจให้รับประทานอาหารทางปาก และติดตามปริมาณอาหารที่รับประทานได้ในช่วง 72 ชั่วโมงแรก ถ้ารับประทานอาหารไม่เพียงพอไม่ถึงร้อยละ 60 ให้พิจารณาให้อาหารทางสายให้อาหาร มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจำนวน 205 ราย พบว่าการให้รับประทานอาหารทางปากในช่วง 72 ชั่วโมงแรกและใส่สายให้อาหารเมื่อรับประทานอาหารได้ไม่เพียงพอในวันที่ 4 เปรียบเทียบกับการให้อาหารทางทางเดินอาหารผ่านสายให้อาหารภายใน 48 ชั่วโมง มีโอกาสเกิดการติดเชื้อและอัตราการตายไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม โดยสามารถป้องกันการใส่สายให้อาหารโดยไม่จำเป็นได้ร้อยละ 69 ในกลุ่มที่รับประทานอาหารทางปากก่อน⁽⁵¹⁾ เป็นที่สังเกตว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 80 ในการศึกษาที่ได้รับ การนอนโรงพยาบาลในหอผู้ป่วยทั่วไป โดยมีผู้ป่วยที่นอนในหอผู้ป่วยวิกฤตเพียงร้อยละ 18 ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจมีอาการรุนแรงปานกลางทำให้สามารถรับประทานอาหารทางปากได้

ในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารทางปากไม่ได้ เช่น ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube) มีการลดลงของความรู้สึกตัว หรือผู้ป่วยที่คาดว่าจะรับประทานอาหารได้ไม่เพียงพอมากกว่า 72 ชั่วโมง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต ESPEN แนะนำให้อาหารทางทางเดินอาหารผ่านสายให้อาหารเร็วภายใน 24-72 ชั่วโมงหลังจากผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่และได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ⁽⁵⁾ มีการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยพบว่า การให้อาหารทางทางเดินอาหารเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้อาหารทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงจำนวน 562 ราย สามารถช่วยลดอัตราการตาย โดยมี relative risk (RR) 0.43 (95% CI 0.23-0.78) ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน (RR 0.53, 95% CI 0.39-0.71) และลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล [mean difference -2.93, 95% CI -4.52-(-1.34)] ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁷⁾ มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้อาหารทางทางเดินอาหารเร็ว (early EN) ภายใน 24-72 ชั่วโมง มีความปลอดภัย และสัมพันธ์กับการลดอัตราการตาย การติดเชื้อที่ตับอ่อน อวัยวะล้มเหลว และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญ เทียบกับกลุ่มที่ได้อาหารทางหลอดเลือดดำหรือได้อาหารทางทางเดินอาหารช้า (>72 ชั่วโมง)⁽⁵²⁾

ในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางทางเดินอาหารผ่านสายให้อาหาร แนะนำให้อาหารเข้าทางกระเพาะอาหาร เช่น ใส่ nasogastric tube (NG) ก่อน เนื่องจากปลอดภัย ทำได้ง่าย และรวดเร็วช่วยให้ผู้ป่วยได้รับอาหารทางทางเดินอาหารได้เร็ว มีการศึกษาแบบ meta-analysis เปรียบเทียบการใส่ NG และ nasojejunal tube (NJ) ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน พบว่าไม่พบความแตกต่างของการกระตุ้นอาการปวดท้อง (RR 0.94, 95% CI 0.32-2.70) การสูดสำลัก (aspiration, RR 0.46, 95% CI 0.14-1.53) ปริมาณพลังงานที่ได้รับ (RR 1.00, 95% CI 0.92-1.09) และอัตราการตาย (RR 0.69, 95% CI 0.37-1.29)⁽⁵³⁾ การให้อาหารทางลำไส้เล็กอาจใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับอาหารทางกระเพาะอาหารได้ เช่น มีภาวะ gastroparesis อย่างรุนแรง หรือมีการอุดตันของลำไส้เล็กส่วนต้นจากการบวมเนื่องจากการอักเสบหรือการกดเบียดจากภาวะแทรกซ้อน เช่น pancreatic pseudocyst⁽⁵⁴⁾ นอกจากนี้อาจพิจารณาใส่สายให้อาหารทางลำไส้เล็กกระเพาะผ่าตัดในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดเนื่องจากสาเหตุอื่น⁽¹⁶⁾

สำหรับชนิดของอาหารทางการแพทย์ที่ให้ทางสายให้อาหาร สามารถเลือกให้อาหารทางการแพทย์สูตรปกติ (standard polymeric formula) ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้อย่างปลอดภัย⁽⁵⁾ และมีราคาถูกกว่าอาหารทางการแพทย์สูตรย่อยแล้ว⁽⁹⁾ ในอดีตเชื่อว่าการให้อาหารทางแพทย์สูตรย่อยแล้ว บางส่วน (semi-elemental formula) และย่อยแล้วทั้งหมด (elemental formula) น่าจะดีกว่าในแง่ที่กระตุ้นการหลั่งน้ำย่อยตับอ่อนน้อยกว่า และสามารถดูดซึมนำไปใช้ได้เลย อย่างไรก็ตามมีการศึกษาแบบ RCT และการศึกษาแบบ retrospective cohort เปรียบเทียบอาหารทางการแพทย์สูตรย่อยแล้วบางส่วนและทั้งหมด กับอาหารทางการแพทย์สูตรปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการรับอาหารได้ (feeding tolerance) อาการท้องเสีย และการติดเชื้อ^(55, 56) นอกจากนี้มี meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT 10 การศึกษาโดยใช้วิธี indirect adjusted method พบว่าการให้อาหารสูตรปกติและสูตรย่อยแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการรับอาหารได้ (RR 0.62, 95% CI 0.10-3.97) การติดเชื้อ (RR 0.48, 95% CI 0.06-3.76) และอัตราการตาย (RR 0.63, 95% CI 0.04-9.86)⁽⁵⁷⁾ ทั้งนี้อาจเลือกใช้อาหารทางการแพทย์สูตรย่อย

แล้วบางส่วนในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับอาหารทางการแพทย์สูตรปกติได้⁽⁵⁾

การให้อาหารทางทางเดินอาหารควรเริ่มให้แบบ continuous feeding โดยใช้เครื่องให้อาหาร (feeding pump) มากกว่าแบบ bolus feeding^(2, 16) เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยสามารถรับอาหารได้ดีกว่าและมีการหยุดการให้อาหารทางทางเดินอาหารเนื่องจากการเพิ่มของ gastric residual volume (GRV) และอาการอาเจียนน้อยกว่า^(58, 59) สำหรับอาหารทางการแพทย์สูตรแบบผงผสมน้ำที่ใช้กันทั่วไปในประเทศไทย (reconstituted powder formula) ไม่ควรให้เกินมี้อละ 4 ชั่วโมง⁽³¹⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางลำไส้เล็กควรได้รับอาหารแบบ continuous feeding และหลีกเลี่ยงการให้อาหารที่มีความเข้มข้นสูง (hyperosmolarity) โดยทั่วไปอาหารทางแพทย์ถ้าผสม 1 มล.ต่อ 1 กิโลแคลอรี มักมีความเข้มข้นที่ไม่สูงเกินไป ทั้งนี้ควรดูรายละเอียดของแต่ละผลิตภัณฑ์อีกครั้ง

อาหารทางทางเดินอาหารสามารถให้ได้อย่างปลอดภัยถ้าระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยยังสามารถทำงานได้ ถึงแม้ในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคตับอ่อนอักเสบแบบมีเนื้อตาย pancreatic pseudocyst หรือหลังการผ่าตัดเนื้อตายของตับอ่อนแบบแผลเล็ก (minimally invasive necrosectomy)⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามความเสี่ยงของการรับอาหารไม่ได้มักจะเพิ่มขึ้น จึงต้องติดตามการรับอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีภาวะความดันในช่องท้องสูง (intraabdominal hypertension) ESPEN แนะนำว่าสามารถให้อาหารทางทางเดินอาหารได้อย่างปลอดภัยทั้ง NG หรือ NJ ในผู้ป่วยที่มีความดันในช่องท้องน้อยกว่า 15 มม.ปรอท ในผู้ป่วยที่มีความดันในช่องท้องระหว่าง 15-20 มม.ปรอท ควรเลือกให้อาหารผ่าน NJ และเริ่มให้ช้า ๆ ที่ 20 มล./ชั่วโมง ร่วมกับตรวจติดตามอาการและความดันในช่องท้อง ถ้าความดันในช่องท้องเพิ่มขึ้นควรพิจารณาหยุดให้อาหารทางทางเดินอาหาร ส่วนผู้ป่วยที่มีความดันในช่องท้องมากกว่า 20 มม.ปรอท หรือมี abdominal compartment syndrome ควรพิจารณาหยุดให้อาหารทางทางเดินอาหารชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้น⁽⁵⁾

อาหารทางหลอดเลือดดำมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับอาหารทางทางเดินอาหารได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้เล็กส่วนต้นอุดตัน ผู้ป่วยที่มี severe ileus หรือ abdominal compartment syndrome หรืออาจให้อาหารทางหลอดเลือดดำเสริม (supplemental PN) ในผู้ป่วยที่รับอาหารทางทางเดินอาหารได้ไม่เพียงพอคือ น้อยกว่าร้อยละ 60 ของพลังงานที่ควรได้รับ สำหรับเวลาที่ควรเริ่มอาหารทางหลอดเลือดดำ มักใช้คำแนะนำการดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากมีหลักฐานในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันไม่เพียงพอ โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการหรือมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะทุพโภชนาการ สามารถเริ่มให้อาหารทางหลอดเลือดดำได้เลย ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติควรพิจารณาเริ่มหลังจาก 7 วัน^(23, 38) ในผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ ควรให้ปริมาณกลูโคสไม่เกิน 4-5 มก./กก./นาที่ หรือ 5-6 ก./กก./วัน และต้องติดตามระดับน้ำตาลในเลือดด้วยเสมอ โดยควรให้อยู่ในช่วง 140-180 มก./ดล.^(38, 60) ไขมันทางหลอดเลือดดำสามารถให้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดน้อยกว่า 400 มก./ดล. โดยปริมาณควรให้ 0.8-1.5 ก./กก./วัน^(23, 40) และควรตรวจติดตามระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดด้วยเสมอและพิจารณาหยุดไขมันทางหลอดเลือดดำถ้าระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 500 มก./ดล.^(20, 61)

2.3 บทบาทของสารอาหารอื่น ๆ (role of other nutrient)

2.3.1 กลูตามีน (glutamine)

กลูตามีนมักจะมีความต้องการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีการอักเสบอย่างรุนแรง เนื่องจากมีความสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระ ช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน และเป็นแหล่งพลังงานของเซลล์ในเยื่อบุทางเดินอาหาร ซึ่งจะช่วยป้องกันไม่ให้แบคทีเรียและสารพิษในทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด พบว่ากลูตามีนในผู้ป่วยวิกฤตมักมีระดับต่ำลงเนื่องจากร่างกายมีความต้องการที่เพิ่มมากขึ้น⁽⁶²⁾ ดังนั้นกลูตามีนจึงถือเป็นกรดอะมิโนจำเป็นในบางภาวะ (conditionally essential amino acid) โดยเฉพาะในภาวะที่มีการอักเสบอย่างรุนแรง ดังนั้นการให้กลูตามีนจึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT 12 การศึกษา พบว่าการให้กลูตามีนในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันช่วยลดการติดเชื้อ (RR 0.58, 95% CI 0.39-0.87) และอัตราการตาย (RR 0.30, 95% CI 0.15-0.60) อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเท่านั้นที่ได้ประโยชน์จากการให้กลูตามีน⁽⁶³⁾ ประโยชน์ของการให้กลูตามีนได้รับการยืนยันในการศึกษาแบบ meta-analysis อีก 1 การศึกษา โดยพบประโยชน์เฉพาะกลูตามีนที่ให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น⁽⁶⁴⁾ จากหลักฐานเหล่านี้ ESPEN จึงแนะนำให้ให้กลูตามีนทางหลอดเลือดดำ เฉพาะในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่จำเป็นต้องได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเท่านั้น โดยขนาดที่แนะนำคือ 0.2 ก./กก./วัน ของกลูตามีน⁽⁵⁾

2.3.2 โปรไบโอติก (probiotics)

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าการเกิดแบคทีเรียและสารพิษในทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดเป็นปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การให้โปรไบโอติกซึ่งเป็นจุลชีพที่อาจช่วยทำให้กลไกการป้องกันของเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารและเซลล์ภูมิคุ้มกันในเยื่อบุทางเดินอาหารทำงานเป็นปกติ ซึ่งจะช่วยป้องกันการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรียและสารพิษ อาจช่วยลดการอักเสบและภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยได้^(65, 66) มีการศึกษาพบว่าแบคทีเรีย *Lactobacillus plantarum* ช่วยทำให้กลไกการป้องกันของทางเดินอาหารทำงานเป็นปกติ ลดการติดเชื้อ การอักเสบ และอวัยวะล้มเหลว แต่ไม่ช่วยลดอัตราการตายในการศึกษาแบบ RCT ขนาดเล็ก⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าทำให้โปรไบโอติกที่มีจุลชีพหลายชนิด (multispecies probiotic preparation) ไม่ช่วยลดการติดเชื้อและมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ (RR 2.53, 95% CI 1.22-5.25)⁽⁷⁰⁾ เนื่องจากยังมีหลักฐานที่สนับสนุนประโยชน์ของโปรไบโอติกไม่เพียงพอ ESPEN จึงไม่สามารถแนะนำการให้โปรไบโอติกในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้⁽⁵⁾

2.3.3 กรดไขมันโอเมกา 3 (omega-3 fatty acid)

กรดไขมันโอเมกา 3 โดยเฉพาะ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docosahexaenoic acid (DHA) สามารถเปลี่ยนเป็นสาร eicosanoids ที่มีคุณสมบัติด้านการอักเสบ มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาแบบ RCT ขนาดเล็ก 8 การศึกษาในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน พบว่าการให้กรดไขมันโอเมกา 3 อาจช่วยลดอัตราการติดเชื้อและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้ โดยเฉพาะถ้าให้ในรูปแบบของไขมันทางหลอดเลือดดำ⁽⁷¹⁾ อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาขนาดใหญ่เพิ่มเติมเพื่อยืนยัน

ประสิทธิภาพของกรดไขมันโอเมกา 3 ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

2.3.4 สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)

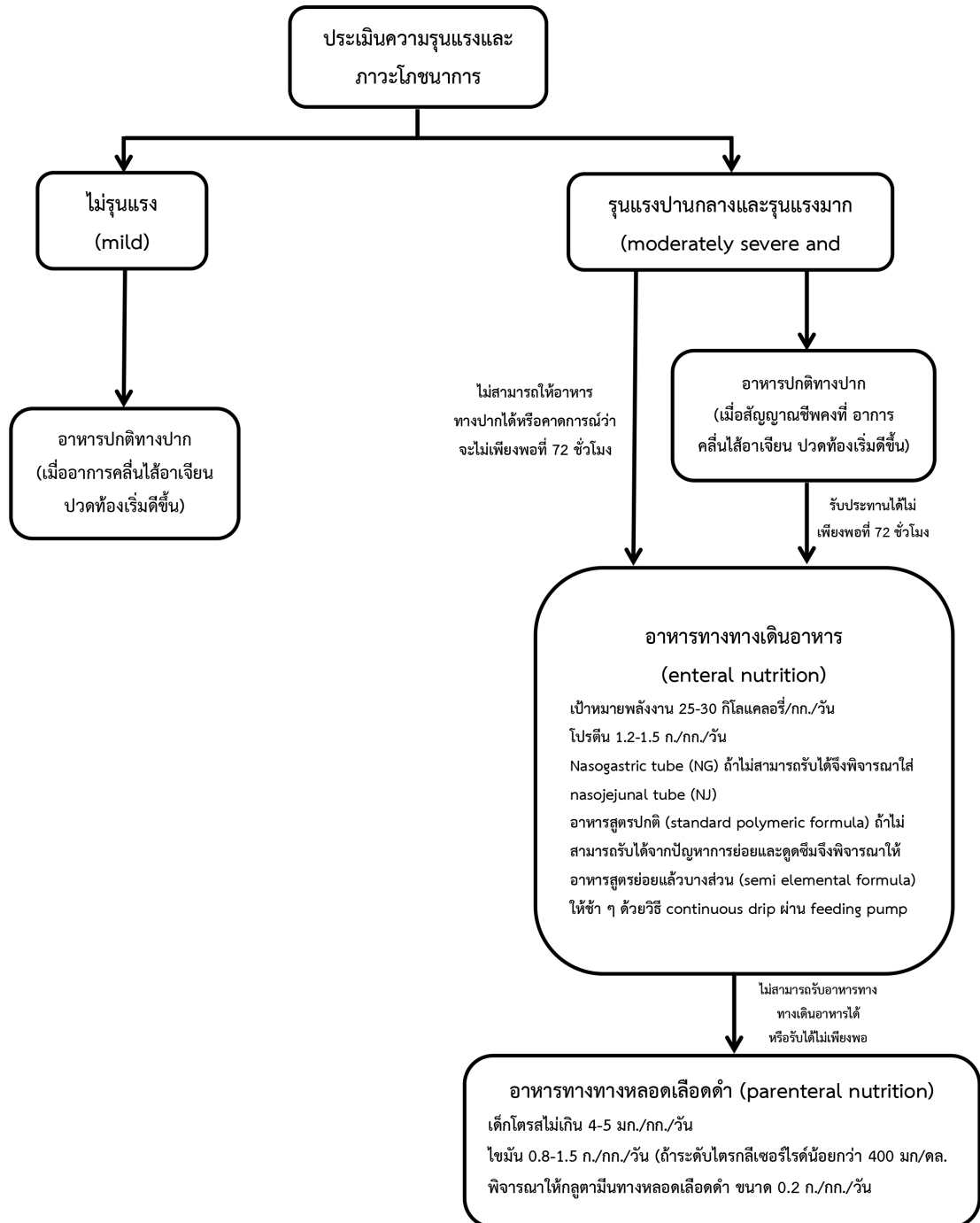
การให้สารต้านอนุมูลอิสระ (วิตามินเอ วิตามินซี วิตามินอี และซีลีเนียม) ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังมีการศึกษาไม่มาก และประโยชน์ยังไม่ชัดเจน⁽¹³⁾ จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมและไม่สามารถแนะนำให้สารต้านอนุมูลอิสระในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้

2.4 บทบาทของการให้น้ำย่อยตับอ่อนในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (role of pancreatic enzyme supplement therapy in patients with acute pancreatitis)

ไม่แนะนำให้ให้น้ำย่อยตับอ่อนในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันทุกราย โดยเฉพาะในช่วง 5-10 วันแรกของการรักษา เนื่องจากไม่พบประโยชน์ของการให้น้ำย่อยตับอ่อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การให้น้ำย่อยตับอ่อนจะมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเป็นมันลอย (steatorrhea) ตรวจพบไขมันปนในอุจจาระ หรือผู้ป่วยที่มีโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อนหลังจากอาการของโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันดีขึ้น โดยมีการศึกษาแบบ meta analysis ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจำนวน 1,495 ราย พบภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อนถึงร้อยละ 27.1 โดยภาวะนี้สัมพันธ์กับความรุนแรงของการทำลายเนื้อเยื่อตับอ่อน โดยพบบ่อยในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ (ร้อยละ 22.7) ผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรง (ร้อยละ 33.4) และผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบมีเนื้อตาย (ร้อยละ 32)⁽⁷²⁾ จึงควรตรวจติดตามอาการของภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน และตรวจเพิ่มเติมถ้าสงสัยภาวะนี้ เช่น การส่งตรวจไขมันในอุจจาระหรือ fecal elastase⁽⁷³⁾ โดยแนะนำให้ตรวจติดตามอย่างน้อย 6-18 เดือนหลังจากที่มีอาการโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจากแอลกอฮอล์ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรง และโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบมีเนื้อตาย และพิจารณาให้น้ำย่อยตับอ่อนในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน⁽⁷⁴⁾

สรุป

โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันเป็นโรคที่พบได้บ่อยและมีการดำเนินโรคที่หลากหลายตามความรุนแรงของโรค ในปัจจุบันการให้การรักษาทันทีทางโภชนาการนับว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยช่วยลดอัตราการตายและภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ ในปัจจุบันควรให้อาหารทางปากหรืออาหารทางเดินอาหารมากกว่าการงดอาหารหรือการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากปลอดภัยและส่งผลดีต่อผู้ป่วย โดยในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบไม่รุนแรงสามารถให้อาหารปกติทางปากได้เลยเมื่ออาการเริ่มดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันแบบรุนแรงปานกลางและรุนแรง สามารถให้อาหารทางปากได้ และประเมินการรับประทานอาหารใน 72 ชั่วโมงแรก ถ้าไม่สามารถรับอาหารทางปากได้หรือรับได้แต่ไม่เพียงพอ ควรพิจารณาให้อาหารทางเดินอาหาร ส่วนอาหารทางหลอดเลือดดำมีความจำเป็นเฉพาะในผู้ป่วยที่รับอาหารทางเดินอาหารไม่ได้หรือไม่เพียงพอเท่านั้น



รูปที่ 1. แสดงการให้การดูแลรักษาทางโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

เอกสารอ้างอิง

1. Tenner S, Steinberg WM. Acute Pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016. p. 969-93.
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400-15; 16.
3. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Annals of epidemiology.* 2007;17(7):491-7.
4. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2006;33(4):323-30.
5. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznaric Z, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;39(3):612-31.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
7. van Dijk SM, Hallensleben ND, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017;66(11):2024-32.
8. Renner IG, Savage WT, 3rd, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Digestive diseases and sciences.* 1985;30(10):1005-18.
9. Gramlich L, Taft AK. Acute pancreatitis: practical considerations in nutrition support. *Current gastroenterology reports.* 2007;9(4):323-8.
10. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas.* 2007;35(4):302-7.
11. Jenkins A, Shapiro J. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Initial Management of Acute Pancreatitis in the Hospitalized Adult. *J Hosp Med.* 2019;14(12):764-5.
12. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Bmj.* 2004;328(7453):1407.
13. Pan LL, Li J, Shamoan M, Bhatia M, Sun J. Recent Advances on Nutrition in Treatment of Acute Pancreatitis. *Frontiers in immunology.* 2017;8:762.
14. Shaw JH, Wolfe RR. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancre-

- atitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Annals of surgery*. 1986;204(6):665-72.
15. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Critical care medicine*. 1991;19(4):484-90.
 16. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clinical nutrition*. 2006;25(2):275-84.
 17. Bouffard YH, Delafosse BX, Annat GJ, Viale JP, Bertrand OM, Motin JP. Energy expenditure during severe acute pancreatitis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1989;13(1):26-9.
 18. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1989;168(4):311-7.
 19. Hill GL. Jonathan E. Rhoads Lecture. Body composition research: implications for the practice of clinical nutrition. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1992;16(3):197-218.
 20. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2006;20(3):507-29.
 21. Khan R, Jehangir W, Regeti K, Yousif A. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment. *Gastroenterology research*. 2015;8(3-4):234-6.
 22. Solomon SS, Duckworth WC, Jallepalli P, Bobal MA, Iyer R. The glucose intolerance of acute pancreatitis: hormonal response to arginine. *Diabetes*. 1980;29(1):22-6.
 23. Krueger K, McClave SA, Martindale RG. Pancreatitis. In: Mueller CM, editor. *The ASPEN Adult Nutrition Support Core Curriculum*. Third ed. the United States: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017. p. 549-64.
 24. Working Party of the Australasian Pancreatic C, Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2016;16(2):164-80.
 25. Kohn CL, Brozenec S, Foster PF. Nutritional support for the patient with pancreatobiliary disease. *Critical care nursing clinics of North America*. 1993;5(1):37-45.
 26. Ong JP, Fock KM. Nutritional support in acute pancreatitis. *Journal of digestive diseases*. 2012;13(9):445-52.
 27. Lugli AK, Carli F, Wykes L. The importance of nutrition status assessment: the case of severe acute pancreatitis. *Nutrition reviews*. 2007;65(7):329-34.
 28. De Waele B, Vierendeels T, Willems G. Vitamin status in patients with acute pancreatitis.

- Clinical nutrition. 1992;11(2):83-6.
29. Lakananurak N, Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World J Clin Cases*. 2020;8(9):1561-73.
 30. Kittikundecha T LN, Rerknimitr R. Using Nutrition Risk Scores to Predict Hospital Length of Stay in Mild Acute Pancreatitis: A Prospective Cohort Study. *J Med Assoc Thai*. 2019(102):38.
 31. Daruneewan Warodomwicht PY, Ouppatham Supasyndh. Thai Clinical Practice Recommendations for Nutritional Management in Adult Hospitalized Patients 2017 Part 1: Enteral Nutrition (Recommendation 1-4). *Thai JPEN* 2019;27(1):10-38.
 32. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2006;6(3):206-9.
 33. Dobszai D, Matrai P, Gyongyi Z, Csupor D, Bajor J, Eross B, et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(6):729-43.
 34. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(8):946-51; quiz 886.
 35. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(6):777-81.
 36. Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J, Seijo-Rios S, Iglesias-Canle J, Dominguez-Munoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2014;14(3):167-73.
 37. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79.
 38. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
 39. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive

- care patients. *Clinical nutrition*. 2012;31(4):462-8.
40. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clinical nutrition*. 2009;28(4):428-35.
 41. Petrov MS, Windsor JA. Nutritional management of acute pancreatitis: the concept of 'gut rousing'. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2013;16(5):557-63.
 42. O'Keefe SJ, Lee RB, Li J, Stevens S, Abou-Assi S, Zhou W. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2005;289(2):G181-7.
 43. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1997;21(1):14-20.
 44. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):CD002837.
 45. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Internal medicine*. 2012;51(6):523-30.
 46. Yao H, He C, Deng L, Liao G. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(1):66-8.
 47. Wu P, Li L, Sun W. Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Bioscience reports*. 2018;38(6).
 48. Rinninella E, Annetta MG, Serricchio ML, Dal Lago AA, Miggiano GA, Mele MC. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(2):421-32.
 49. Xu CF, Huang XX, Shen YZ, Wang XP, Gong L, Wang YD. [The effects of enteral nutrition versus total parenteral nutrition on gut barrier function in severe acute pancreatitis]. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2011;50(5):370-3.
 50. Kotani J, Usami M, Nomura H, Iso A, Kasahara H, Kuroda Y, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Archives of surgery*. 1999;134(3):287-92.
 51. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2014;371(21):1983-93.
 52. Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for

- acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit.* 2014;20:2327-35.
53. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Critical care.* 2013;17(3):R118.
54. Ramanathan M, Aadam AA. Nutrition Management in Acute Pancreatitis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2019;34 Suppl 1:S7-S12.
55. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2006;30(1):1-5.
56. Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Annals of intensive care.* 2018;8(1):69.
57. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McLroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *The British journal of surgery.* 2009;96(11):1243-52.
58. Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, Sacks GS. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2002;17(2):118-22.
59. Van Dyck L, Casaer MP. Intermittent or continuous feeding: any difference during the first week? *Current opinion in critical care.* 2019;25(4):356-62.
60. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine.* 2009;360(13):1283-97.
61. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2004;28(6):S39-70.
62. Hall JC, Heel K, McCauley R. Glutamine. *The British journal of surgery.* 1996;83(3):305-12.
63. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology.* 2013;13(5):468-74.
64. Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2016;40(1):83-94.
65. van Minnen LP, Timmerman HM, Lutgendorff F, Verheem A, Harmsen W, Konstantinov

- SR, et al. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery*. 2007;141(4):470-80.
66. Akyol S, Mas MR, Comert B, Ateskan U, Yasar M, Aydogan H, et al. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2003;26(4):363-7.
67. Olah A, Belanyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 2002;89(9):1103-7.
68. Kecskes G, Belanyi T, Olah A. [Early jejunal nutrition with combined pre- and probiotics in acute pancreatitis--prospective, randomized, double-blind investigations]. *Magyar sebeszet*. 2003;56(1):3-8.
69. Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *European journal of clinical nutrition*. 2008;62(7):923-30.
70. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9613):651-9.
71. Lei QC, Wang XY, Xia XF, Zheng HZ, Bi JC, Tian F, et al. The role of omega-3 fatty acids in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2015;7(4):2261-73.
72. Hollemans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2018;18(3):253-62.
73. Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Current opinion in gastroenterology*. 2018;34(5):349-54.
74. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *The Medical journal of Australia*. 2010;193(8):461-7.



โปรแกรม antibiotic stewardship: อะไร อย่างไร และผลลัพธ์ (antibiotic stewardship program: what, how and outcome)

ธนวรรณ ชื่นจิตต์
โชติรัตน์ นครานุรักษ์

ปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาถือเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก ข้อมูลจาก national antimicrobial resistant surveillance center, Thailand (NARST) พบอัตราการเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพเพิ่มสูงขึ้น ข้อมูลเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อ meropenem ในปี พ.ศ. 2553 เป็นร้อยละ 0.5 และในปี พ.ศ. 2563 เพิ่มเป็นร้อยละ 11.7⁽¹⁾ โดยอัตราการดื้อยาเพิ่มสูงขึ้นในทุก ๆ ปี ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาจะมีอัตราการเสียชีวิต และระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาจะได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตในสัดส่วนที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา⁽²⁾ โดยสาเหตุการเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ได้แก่ ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน การใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ต่าง ๆ และการใช้ยาต้านจุลชีพแบบออกฤทธิ์กว้าง เป็นต้น⁽³⁾ เป้าหมายของ world health organization (WHO) เกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรียดื้อยาต้านจุลชีพ ได้แก่ 1. ส่งเสริมการรับรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพผ่านทางสื่อสารและการให้ความรู้ที่เหมาะสม 2. สร้างความเข้มแข็งในความรู้และหลักฐานเชิงประจักษ์ผ่านทาง การเฝ้าระวังและการวิจัย 3. ลดอุบัติการณ์การติดเชื้อผ่านทางสุขาภิบาล และการป้องกันการติดเชื้อที่เหมาะสม 4. ส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมทั้งในคนและในสัตว์ และพัฒนากระบวนการวินิจฉัย การคิดค้นยาและวัคซีนใหม่ ๆ เพื่อรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ โดยกระบวนการ Antibiotic stewardship program ถือเป็นกระบวนการหนึ่งที่จะสามารถส่งเสริมให้เกิดการใช้

ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม ซึ่งเป็นเป้าหมายที่สำคัญเป้าหมายหนึ่งของ WHO⁽⁴⁾

Antibiotic stewardship program (ASP) คือกระบวนการส่งเสริมและกำกับการใช้ยาปฏิชีวนะให้เกิดความสมดุลผลทั้งข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการให้ยา และระยะเวลาในการรักษา ซึ่งส่งผลประโยชน์ในแง่ของการลดอัตราการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* ลดการเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา และลดค่าใช้จ่ายด้านการใช้ยาฆ่าเชื้อของโรงพยาบาล⁽⁵⁾ สำหรับมาตรการในการจัดทำกระบวนการ ASP ดังนี้⁽⁶⁾

1. Hospital leadership commitment คือ ผู้นำองค์กรมีมาตรการสนับสนุนกระบวนการทำงานของ ASP ในแง่ของทรัพยากรต่าง ๆ เช่น ระบบการเงิน ระบบสารสนเทศในการติดตามข้อมูล นอกจากนี้ยังอาจมีการสนับสนุนในส่วนของนโยบายเพื่อทำให้เกิดความตระหนักถึงความสำคัญของกระบวนการ ASP ซึ่งส่งผลให้เกิดการสนับสนุนจากบุคลากรทางการแพทย์และหน่วยงานต่าง ๆ ภายในโรงพยาบาล เช่น แพทย์พยาบาล เภสัชกร ฝ่ายจุลชีววิทยาและฝ่ายสารสนเทศ เป็นต้น

2. Accountability คือ การมีผู้นำทีมในการจัดตั้งกระบวนการ ASP ซึ่งอาจจะเป็นแพทย์ หรือ เภสัชกร โดยผู้นำทีมควรมีทักษะในการจัดการ ทักษะการสื่อสารที่ดี และควรมีความสม่ำเสมอในการ stewardship rounds จึงจะทำให้การดำเนินงานของ ASP ประสบผลสำเร็จได้

3. Pharmacy expertise คือ การมีเภสัชกรที่มีหน้าที่หลักในการรับผิดชอบกระบวนการ ASP ซึ่งอาจจะเป็นเภสัชกรเฉพาะทางด้านโรคติดเชื้อ หรือเภสัชกรคลินิกได้เช่นกัน

4. Action คือกระบวนการหรือมาตรการต่าง ๆ ที่ส่งผลให้กระบวนการ ASP ประสบความสำเร็จ โดยแต่ละโรงพยาบาลควรเลือกระบวนการหรือมาตรการให้เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลนั้น ๆ ซึ่งมาตรการหรือกระบวนการต่าง ๆ ที่สำคัญ มีดังต่อไปนี้

4.1 Preauthorization คือ กระบวนการจำกัดคำสั่งใช้ยา โดยแพทย์ที่จะทำการสั่งใช้ยาจะต้องปรึกษาและขออนุญาตแพทย์เฉพาะทาง โดยในกรณียาปฏิชีวนะต้องเป็นแพทย์เฉพาะทางโรคติดเชื้อ เพื่อประเมินความเหมาะสมของข้อบ่งชี้ก่อนจะเริ่มใช้ยา

4.2 Prospective audit and feedback คือ การประเมินความเหมาะสมและให้คำแนะนำของคำสั่งใช้ยาเมื่อแพทย์สั่งใช้ยาไปแล้ว ซึ่งการประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาจะประเมินในแง่ของข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการให้ยา และระยะเวลาในการรักษา ซึ่งสามารถอ้างอิงได้จากแนวทางการรักษา และเมื่อประเมินแล้วพบความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยาจะมีการให้คำแนะนำแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยาต่อไป

4.3 Facility-specific treatment guidelines คือ การจัดทำแนวทางการรักษาที่จำเพาะต่อสถานพยาบาลนั้น ๆ โดยอ้างอิงจากแนวทางการรักษาในปัจจุบัน เพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์เลือกชนิดของยาปฏิชีวนะ ขนาดยา และระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาได้อย่างเหมาะสม

5. Tracking คือ การติดตามและการประเมินผลการดำเนินงานของกระบวนการ ASP ทั้งในส่วนของข้อมูลการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น ข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการให้ยา และระยะเวลาในการรักษา เป็นต้น ข้อมูลการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียในโรงพยาบาล และปริมาณการใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น days of therapy (DOTs) หรือ defined daily dose (DDD) เป็นต้น

6. Reporting คือ การรายงานผลการปฏิบัติงานกระบวนการ ASP ให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์ผู้สั่งใช้ยา เภสัชกร พยาบาล เป็นต้น

7. Education คือ การให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างถูกต้องและสมเหตุสมผล ซึ่งถือเป็นหัวใจสำคัญในการทำกระบวนการ ASP

จากกระบวนการที่ได้กล่าวไปนั้นจะเห็นว่ากระบวนการการทำ ASP นั้นมีมากมายหลายกระบวนการ ทั้งนี้ในแต่ละสถานพยาบาลอาจไม่จำเป็นต้องทำครบทั้ง 7 กระบวนการ อาจเลือกเพียงบางกระบวนการ ซึ่งขึ้นกับความเหมาะสมและบริบทของแต่ละสถานพยาบาล

โครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล (antibiotic stewardship program, ASP) ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

โครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล (antibiotic stewardship program, ASP) ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีจุดเริ่มต้นเมื่อปี พ.ศ. 2555 ดำเนินการโดยคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ร่วมกับหน่วยโรคติดเชื้อ ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ซึ่งเริ่มต้นจากหอผู้ป่วยสวัสต์ดีล้อมหรือหอผู้ป่วยภูมิสิริ 17C ในปัจจุบัน ต่อมาในปี พ.ศ. 2559 มีการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยาประเภท carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) จึงทำให้ในปี พ.ศ. 2560 มีการขยายโครงการไปยังหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์อีก 5 หอผู้ป่วย ได้แก่ หอผู้ป่วยภูมิสิริ 18B1, 18B2, 19B1, 19B2 และ 26A ในปีเดียวกันหน่วยโรคติดเชื้อ ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีการเริ่มต้นโครงการ ASP เช่นกัน และในปี พ.ศ. 2561 จึงได้มีการจัดตั้งคณะกรรมการโครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล ประกอบไปด้วยทีมสหวิชาชีพ คือ อาจารย์แพทย์สาขาและหน่วยโรคติดเชื้อ แพทย์เฉพาะทางสาขาโรคติดเชื้อ อาจารย์ภาควิชาจุลชีววิทยา อาจารย์เภสัชกร และเภสัชกรโรงพยาบาล และได้รับความร่วมมือจากฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศสำหรับข้อมูลเพื่อวิเคราะห์และนำข้อมูลเพื่อไปพัฒนางานให้ดียิ่งขึ้น โดยวัตถุประสงค์หลักของโครงการ คือ เพื่อให้เกิดการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา และระยะเวลาในการรักษา เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วย รวมถึงเป็นแหล่งเรียนรู้และสร้างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผล โดยรูปแบบการทำงานจะทำในลักษณะการให้คำแนะนำกับแพทย์และพยาบาลบนหอผู้ป่วย ทั้งในแง่ของการประเมินและให้ข้อเสนอแนะในการสั่งใช้ยา (prospective audit and feedback) รวมถึงการให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะ (education) และจะมีการรายงานผลการดำเนินงานให้แก่ที่ประชุมคณะกรรมการโครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลเป็นประจำ (reporting)

สำหรับโครงการ ASP ณ หอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ 6 หอผู้ป่วยที่ผ่านมานั้น จากการดำเนินโครงการพบว่าสามารถลดปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพในหน่วยสำหรับบริการรักษาต่อวันตามข้อบ่งใช้หลักของยาในผู้ใหญ่ หรือ DDD ได้ โดยก่อนเริ่มโครงการ ASP มีปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพ 1484.2 DDD ต่อ 1,000 ผู้ป่วย-วัน และหลังเริ่มโครงการ ASP มีปริมาณการใช้ยาด้านจุลชีพ 1371.7 DDD ต่อ 1,000 ผู้ป่วย-วัน ซึ่งลดลงคิดเป็นร้อยละ 7.6 นอกจากนี้หากประเมินค่าใช้จ่ายในการรักษา (cost) พบว่าหลังเริ่มโครงการ ASP

ค่าใช้จ่ายในการรักษาลดลงร้อยละ 18.7 เมื่อเทียบกับก่อนดำเนินโครงการ ASP⁽⁷⁾

ในปัจจุบันโครงการ ASP ได้ริเริ่มโครงการใหม่ ได้แก่ โครงการ optimization of antibiotics use focusing on dose optimization and therapeutic drug monitoring (TDM) ที่หอผู้ป่วยวิกฤติ ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในแง่ของขนาดการใช้ยาและการติดตามระดับยาในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤติที่ได้รับยาปฏิชีวนะชนิดใดชนิดหนึ่งในยาปฏิชีวนะจำนวน 12 ชนิด ได้แก่ meropenem, imipenem, ertapenem, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, ampicillin/sulbactam, sulbactam, colistin, fosfomycin, amikacin, gentamicin และ vancomycin ซึ่งก่อนเริ่มโครงการ optimization of antibiotics use focusing on dose optimization and TDM ได้มีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาจากการใช้ยาปฏิชีวนะในหอผู้ป่วยวิกฤติ ฝ่ายอายุรศาสตร์ ผลการศึกษาพบว่าปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะมากที่สุด คือ การยืดระยะเวลาของการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (prolonged infusion) ตั้งแต่การให้ยาครั้งแรก⁽⁸⁾ หลังจากเริ่มโครงการ optimization of antibiotics use focusing on dose optimization and TDM โดยใช้มาตรการ prospective audit and feedback ร่วมกับ education และมี reporting เป็นประจำทุกเดือน พบว่าปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 18.3 และแพทย์มีการยอมรับคำแนะนำของเภสัชกรอยู่ที่ร้อยละ 88.46⁽⁹⁾

นอกจากนี้ยังมีโครงการ optimization of carbapenems treatment ซึ่งมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อให้เกิดการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems อย่างสมเหตุผลในแง่ของข้อบ่งชี้ ขนาดยา และระยะเวลาในการรักษา โดยเริ่มโครงการที่หอผู้ป่วยอายุรศาสตร์จำนวน 5 หอผู้ป่วยของตึกภูมิสิริ คือ 17C, 18B1, 18B2, 19B1 และ 19B2 ไปแล้วเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2565 ที่ผ่านมา

สรุป

โครงการ ASP จัดตั้งขึ้นมาเพื่อช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ใช้ยาปฏิชีวนะให้มีความเหมาะสมมากขึ้น เพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยให้แก่ผู้ป่วย เป็นแหล่งเรียนรู้ สร้างงานวิจัย และลดอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาในอนาคต โดยผ่านมาตรการต่าง ๆ ทั้งนี้แต่ละสถานพยาบาลสามารถปรับให้เหมาะสมในสถานพยาบาลของตนเอง

เอกสารอ้างอิง

1. National Antimicrobial Resistant Surveillance Center Thailand. สถานการณ์เชื้อดื้อยา 2000-2020(12M). Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/data/AMR%202000-2020-12M.pdf>. Accessed 21 Jun 2022.
2. Phodha T, Riewpaiboon A, Malathum K, Coyte PC. Annual relative increased in inpatient mortality from antimicrobial resistant nosocomial infections in Thailand. *Epidemiology*

and Infection 2018;147:1-7.

3. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drug* 1998 Mar;55(3):323-30.
4. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by Infectious Disease Society of America and the Society for healthcare Epidemiology of America. *CID* 2016;62(10):e51-e77.
6. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>.
7. Sakares W, Nakaranurack C, Usayaporn S, et al. The impact of antimicrobial stewardship program at medical wards on antimicrobial consumption, antimicrobial susceptibilities and cost at a university hospital in Thailand. 37th International annual meeting in Pharmaceutical Sciences (IAMPS37) “Foster integrative Pharmaceutical Sciences for all”; 2022 March 24-25;Bangkok.
8. Weeraphon B, Plongla R, Nakaranurack C. Is it time for antimicrobial stewardship program in medical intensive care unit?: A pilot study for identifying characteristics and drug related problems. The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2022 in Nagoya); 2022 Feb 11-13;Japan.
9. Gatechan T, Nakaranurack C, Plongla R, et al. The impact of pharmacist-led antibiotic stewardship program in medical intensive care units at a University hospital in Thailand. 2021 ACCP Virtual Poster Symposium; 2021 May 25-26;USA.



การ mapping ต่อมำน้ำเหลือง sentinel ในมะเร็งเยื่อมดลูก (sentinel lymph node mapping in endometrial cancer)

กัญญาดา ปัญญาวรานันท์

บทนำ

มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก (endometrial cancer) เป็นมะเร็งทางนรีเวชที่พบบ่อยที่สุดในประเทศที่พัฒนาแล้ว และมักจะพบเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปากมดลูกในประเทศกำลังพัฒนา⁽¹⁾ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่ามะเร็งเยื่อโพรงมดลูกมักจะเป็นมะเร็งทางนรีเวชที่พบบ่อยที่สุด และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุก ๆ ปี สัมพันธ์กับความชุกของโรคอ้วนที่เพิ่มขึ้น⁽²⁾ จากการสำรวจในประเทศไทยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เมื่อ พ.ศ. 2562 พบว่ามะเร็งเยื่อโพรงมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับที่สี่ในสตรีไทย รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้และทวารหนัก และมะเร็งปากมดลูก⁽³⁾ จากอุบัติการณ์ในอดีตจนถึงปัจจุบันจะพบว่าแนวโน้มของโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในประเทศไทยเพิ่มขึ้นและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในอนาคต เนื่องจากสภาพสังคมและความเป็นอยู่ที่มีแนวโน้มคล้ายประเทศทางตะวันตกมากขึ้น

ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกร้อยละ 90 มักจะได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่เป็นระยะต้น ๆ โดยส่วนมากจะยังไม่พบการแพร่กระจาย การรักษาหลักมาตรฐานในผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกจะใช้วิธีการผ่าตัด โดยการผ่าตัดประกอบด้วย^(4,5)

1. การผ่าตัดมดลูกออก (hysterectomy)
2. การผ่าตัดรังไข่และท่อนำไข่สองข้างออก (bilateral salpingo-oophorectomy) ทำในผู้ป่วยส่วนมากที่เข้ารับการผ่าตัด

3. การประเมินต่อมน้ำเหลืองทั้งต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานและต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า (pelvic and para-aortic lymph node evaluation)

ผู้ป่วยส่วนมากจะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลัก จะมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่เหมาะสมในการผ่าตัดสามารถให้การรักษาโดยการฉายแสง การให้เคมีบำบัด การฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือให้ยาฮอร์โมนเพื่อรักษาได้⁽²⁾

เป้าหมายของการรักษาด้วยการผ่าตัดคือการนำพยาธิสภาพออกและกำหนดระยะของโรค เพื่อตัดสินใจให้การรักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant treatment) อย่างเหมาะสม และทราบพยากรณ์ของโรค โดยการผ่าตัดสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) การผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopic surgery) การผ่าตัดด้วยหุ่นยนต์ (robotic surgery)⁽⁶⁾ หรือการผ่าตัดผ่านทางช่องคลอด (vaginal surgery) ในผู้ป่วยบางราย⁽⁷⁾

การประเมินต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานและต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า (pelvic and para-aortic lymph node evaluation) มีความสำคัญในการกำหนดระยะของโรค กำหนดพยากรณ์โรค และกำหนดการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด⁽⁸⁾ ซึ่งหากพบโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะถูกกำหนดระยะของโรคตาม international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) เป็นระยะที่สาม (stage III) โดยแบ่งเป็น stage IIIc1 คือพบโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกราน และ stage IIIc2 คือพบโรคกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างหลอดเลือดแดงเอออร์ต้า⁽⁹⁾

แนวทางในการประเมินต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวยังมีการปฏิบัติที่แตกต่างกันไปตามสถาบัน โดยพบว่า การเลาะต่อมน้ำเหลืองออกจะทำให้ตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะที่สามเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม การเลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ อาจจะได้ประโยชน์ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นจากการเลาะต่อมน้ำเหลือง⁽¹⁰⁾ ในปัจจุบันมีแนวทางที่ปฏิบัติแตกต่างกันในการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลืองดังนี้

1. Complete pelvic lymphadenectomy

เลาะต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานในผู้ป่วยทุกราย วิธีการนี้จะทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับระยะของโรคถูกต้อง ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดอย่างเหมาะสมทุกรายด้วย แต่อย่างไรก็ตาม การทำการผ่าตัดที่มากขึ้นก็ย่อมก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นผลข้างเคียงระยะสั้น ได้แก่ ระยะเวลาการผ่าตัดที่นานขึ้น ปริมาณเลือดที่เสียระหว่างการผ่าตัดมากขึ้น อัตราการบาดเจ็บอวัยวะข้างเคียงสูงขึ้น รวมถึงผลข้างเคียงระยะยาวได้แก่ ภาวะบวมน้ำเหลืองที่ขา (lower extremity lymphedema) พบได้ประมาณร้อยละ 33-45 เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบที่ขา (cellulitis) ฯลฯ ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตหลังการรักษาของผู้ป่วย⁽¹¹⁻¹⁴⁾

2. Selective pelvic lymphadenectomy

การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่อุ้งเชิงกรานเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และงดเว้นการเลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำหมายถึงผู้ป่วยที่มีลักษณะดังนี้

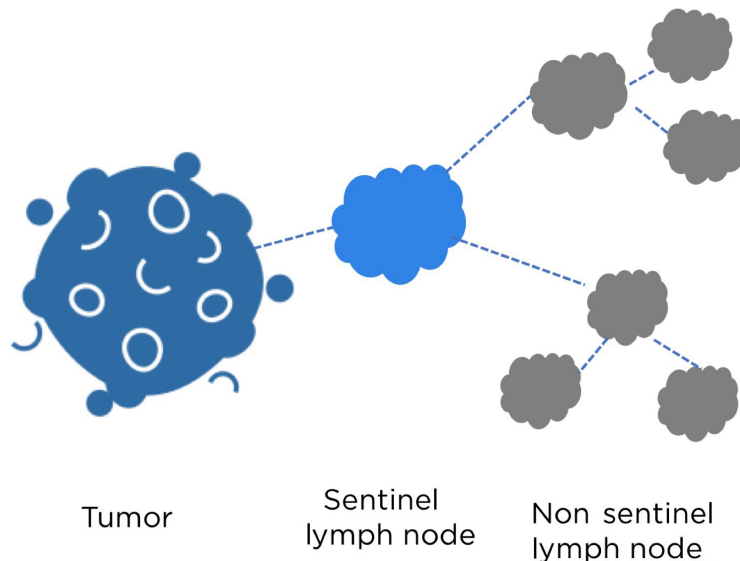
1. ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับ grade 1 หรือ grade 2
2. ขนาดเนื้องอกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม.
3. มีการบุกรุกของโรคมะเร็งเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (myometrial invasion) น้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 50 จากการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยวิธี frozen section

โดยพบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ความเสี่ยงต่ำจะมีโอกาสที่โรคแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้เพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 ในทางกลับกันหากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงจะมีโอกาสที่โรคแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 16⁽¹⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาการใช้เกณฑ์ดังกล่าวในต่างสถาบัน พบว่ามีความจำเพาะ (specificity) เพียงร้อยละ 36 ความไว (sensitivity) ร้อยละ 90 ในการบ่งบอกการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง⁽¹⁶⁾

เนื่องจากแนวทางการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลืองในปัจจุบันยังมีแนวทางปฏิบัติที่ค่อนข้างหลากหลาย แต่ละวิธีจะมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีวิธีการเลือกเพื่อใช้ในการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกซึ่งได้แก่ วิธี sentinel lymph node mapping ซึ่งเป็นวิธีที่เพิ่มความแม่นยำในการประเมินสถานะของต่อมน้ำเหลือง สอดคล้องกับการรักษาแบบเฉพาะบุคคล (precision or personalized medicine)⁽¹⁰⁾ และลดภาวะแทรกซ้อนจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองได้

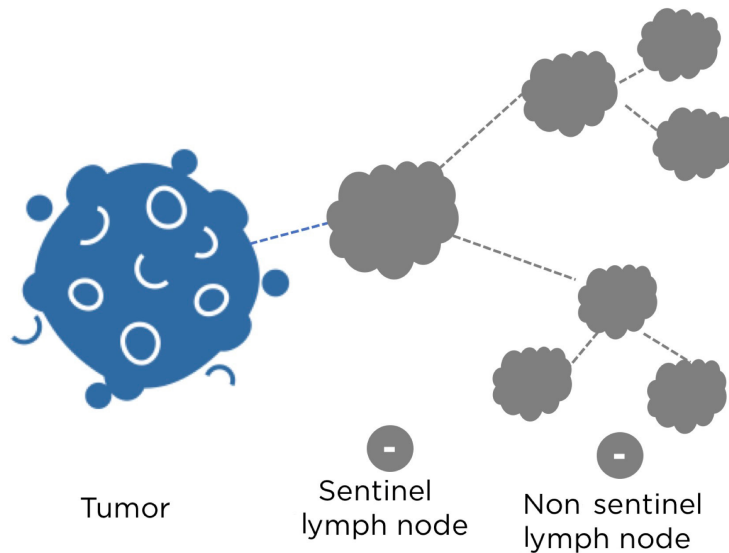
ประวัติศาสตร์ของ sentinel lymph node mapping

จากความรู้พื้นฐานว่าการกระจายโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะมีการกระจายเป็นลำดับ เริ่มตั้งแต่อวัยวะที่มีพยาธิสภาพส่งต่อมน้ำเหลืองไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่เป็นหน้าด่าน (sentinel lymph node) แล้วจึงจะส่งต่อไปยังต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ (non sentinel lymph node) ต่อไป โดยจะไม่มี การข้ามลำดับชั้น⁽¹⁰⁾ (รูปที่ 1)

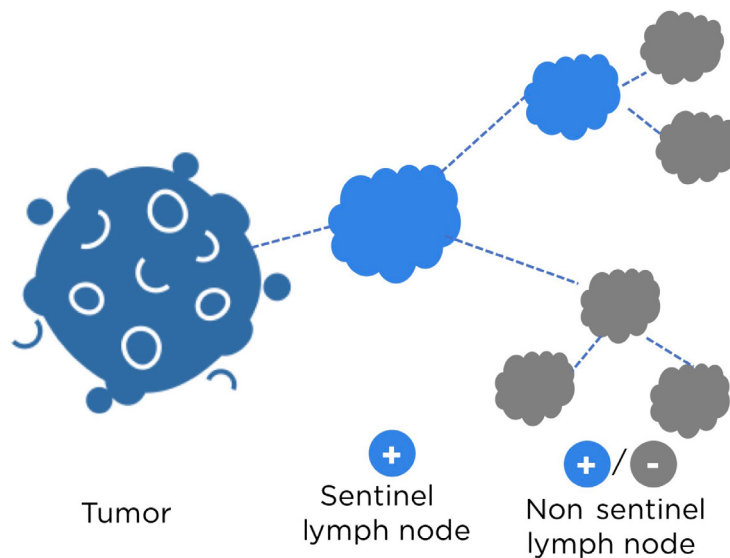


รูปที่ 1. การกระจายของโรคจะมีการกระจายเป็นลำดับ เริ่มตั้งแต่อวัยวะที่มีพยาธิสภาพส่งต่อมน้ำเหลืองไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่เป็นหน้าด่าน (sentinel lymph node) ก่อนแล้วจึงจะส่งไปยังต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ เป็นลำดับถัดไป

หากยังไม่พบการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ sentinel lymph node ก็ย่อมไม่พบการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ ที่อยู่ลำดับถัดไป (รูปที่ 2) แต่หากพบการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ sentinel lymph node ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ลำดับถัดไปจะมีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งหรือไม่ก็ได้ (รูปที่ 3)



รูปที่ 2. ในกรณีที่ไม่มี การกระจายของโรคมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองหน้าด่าน ก็ย่อมไม่มีการกระจายของโรคมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ ที่อยู่ลำดับถัดไป



รูปที่ 3. ในกรณีที่มีการกระจายของโรคมะเร็งมาที่ต่อมน้ำเหลืองหน้าด่าน ต่อมน้ำเหลืองที่เหลือจะมีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งหรือไม่ก็ได้

จากความรู้ดังกล่าวได้มีการนำเทคนิคต่าง ๆ เพื่อมาทำการค้นหา sentinel lymph node ในโรคมะเร็งต่าง ๆ อย่างแพร่หลายไม่ว่าจะเป็น มะเร็งที่ผิวหนังชนิด cutaneous melanoma มะเร็งเต้านม ฯลฯ⁽¹⁷⁾ ในด้านมะเร็งนรีเวช เริ่มต้นมีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในมะเร็งปากช่องคลอด (vulvar cancer) ซึ่งพบว่าผลการรักษาค่อนข้างดี มีความแม่นยำค่อนข้างสูง⁽¹⁸⁾ จึงมีการศึกษาและพัฒนาใช้เทคนิค sentinel lymph node mapping ในมะเร็งนรีเวชอื่น ๆ ตามมาได้แก่ มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งการค้นหา sentinel lymph node ทำให้แพทย์ทราบถึงการเดินทางของโรคได้แม่นยำ และสามารถลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็นได้

เทคนิคการทำ sentinel lymph node mapping ในมะเร็งทางนรีเวช

ในการค้นหา sentinel lymph node จะต้องมีการใช้สารฉีดเข้าไปที่เนื้องอกหรืออวัยวะต้นทางและติดตามการเดินทางของสารนั้นตามช่องทางเดินน้ำเหลือง (lymphatic channel) เพื่อหา sentinel lymph node ที่สารนั้น ๆ เดินทางไปถึง เรียกสารดังกล่าวว่า tracer มีดังนี้

1. Blue dye

เมื่อฉีด blue dye เข้าไปในอวัยวะที่มีพยาธิสภาพจากนั้น blue dye จะเดินทางไปตามช่องทางเดินน้ำเหลืองไปยัง sentinel lymph node โดยจะสามารถทำให้เห็นทางเดินของน้ำเหลืองและ sentinel lymph node ได้ด้วยตาเปล่า ไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์พิเศษ สารดังกล่าว ได้แก่ isosulfan blue, methylene blue⁽¹⁰⁾

1.1 Isosulfan blue เป็นสารที่มีราคาค่อนข้างสูงและมีข้อควรระวังคือ การแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylactic reaction) พบได้ประมาณ 1 ใน 1,000 ของการใช้⁽¹⁹⁾

1.2 Methylene blue สามารถนำมาใช้หา sentinel lymph node ได้แต่เป็นการใช้นอกข้อบ่งใช้ (off-label use) และพบว่ามีโอกาสเกิด paradoxical methemoglobinemia ได้

ซึ่งพบว่าการใช้ isosulfan blue และ methylene blue ยังมีอัตราการตรวจพบ (detection rate) sentinel lymph node ที่ค่อนข้างต่ำ กล่าวคือร้อยละ 42.4-77⁽²⁰⁾ จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน

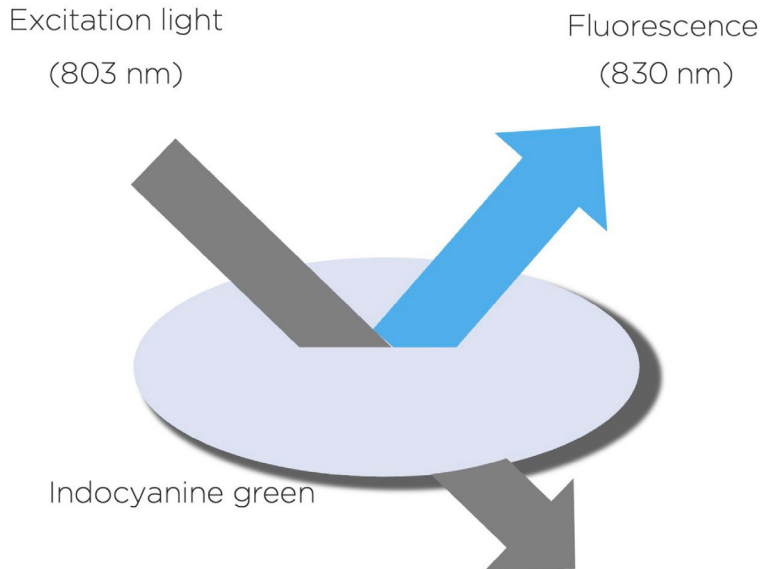
2. สารกัมมันตภาพรังสี (radionuclear method)

การฉีด technetium 99 (Tc99) เข้าก่อนการผ่าตัดและตรวจหาปริมาณของสารกัมมันตภาพรังสีที่แพร่กระจายไปตามช่องทางเดินน้ำเหลืองระหว่างการผ่าตัด เป็นวิธีที่เริ่มต้นใช้ในการตรวจหา sentinel lymph node ในอดีต ซึ่งอาจจะใช้ร่วมกับ blue dye แต่อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ค่อนข้างยุ่งยากเนื่องจากต้องอาศัยความร่วมมือจากแพทย์หลายแผนก รวมถึงต้องใช้อุปกรณ์พิเศษที่ตรวจหาสารกัมมันตภาพรังสีในระหว่างผ่าตัดอีกด้วย^(20, 21)

3. การใช้แสงที่คลื่นความถี่ near-infrared

การใช้สาร indocyanine green (ICG) ฉีดเข้าที่อวัยวะต้นทางและใช้เครื่องตรวจจับแสงด้วยคลื่นความถี่ near-infrared เป็นการตรวจจับการเดินทางของสาร ICG ที่เดินทางไปตามช่องทางเดินน้ำเหลืองโดยสาร ICG เป็นสารละลายในน้ำชนิด tricarbocyanine เมื่อสารนี้เดินทางในทางเดินน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดแล้วสารนี้จะจับกับโปรตีนอัลบูมินในน้ำเหลืองหรือหลอดเลือด เมื่อ ICG ได้รับแสงตกกระทบที่

ความถี่หนึ่ง (803 นาโนม.) จะปล่อยพลังงานแสงออกมาที่อีกความถี่หนึ่ง (830 นาโนม.) ซึ่งพลังงานแสงที่สาร ICG ปล่อยออกมาจะถูกจับด้วยกล้องพิเศษที่สามารถรับแสงที่ความถี่ near-infrared ได้ และสามารถบอกตำแหน่งของท่อทางเดินน้ำเหลืองและ sentinel lymph node ได้จากอุปกรณ์ โดยจะไม่สามารถเห็นปรากฏการณ์นี้ได้ด้วยตาเปล่า (รูปที่ 4^(22, 23))



รูปที่ 4. เมื่อสาร indocyanine green (ICG) ถูกฉีดเข้าไปในท่อทางเดินน้ำเหลืองหรือกระแสเลือดแล้วจะจับกับโปรตีนอัลบูมิน เมื่อได้รับแสงตกกระทบที่ความถี่ (803 นาโนม.) จะปล่อยพลังงานแสงออกมาที่อีกความถี่หนึ่ง (830 นาโนม.) ซึ่งพลังงานแสงที่สาร ICG ปล่อยออกมาจะไม่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่าจะต้องใช้กล้องพิเศษที่สามารถรับแสงที่คลื่นความถี่ near-infrared ได้^(22, 23)

ในปัจจุบันวิธีที่ใช้ในการติดตามท่อทางเดินน้ำเหลืองจะใช้สาร ICG ร่วมกับการรับแสงที่คลื่นความถี่ near-infrared เป็นหลัก เนื่องจากการศึกษาพบว่าการใช้วิธีนี้จะมีอัตราการตรวจพบ (detection rate) มากกว่าวิธีอื่น ๆ^(24, 25)

ตำแหน่งที่ใช้ในการฉีด tracer เพื่อหา sentinel lymph node ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

จากการศึกษาทางกายวิภาคศาสตร์พบว่าการเดินทางของน้ำเหลืองในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีการเดินทางของท่อทางเดินน้ำเหลืองได้ 3 ทางหลัก ๆ ดังนี้ (รูปที่ 5⁽²⁶⁾)

1. Lower paracervical pathway

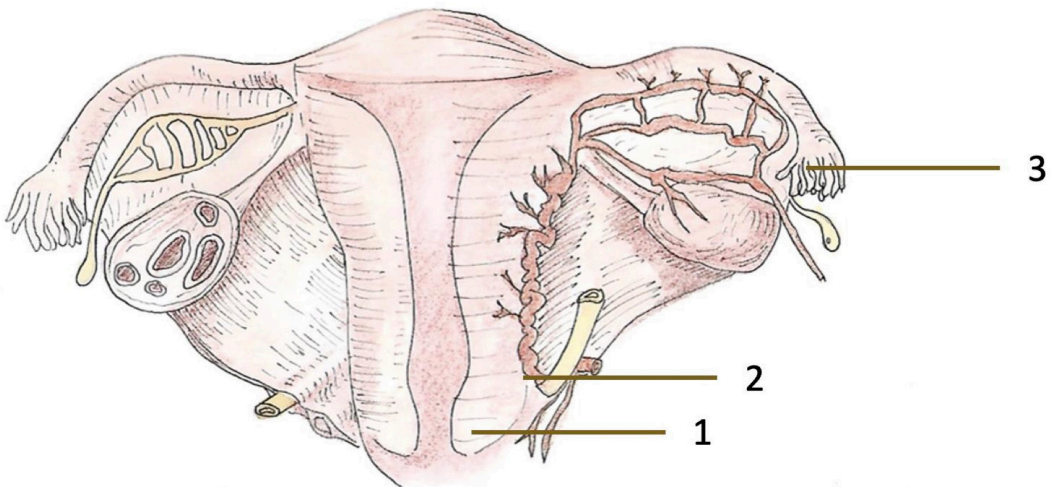
เป็นหนึ่งในเส้นทางหลักของการเดินทางของน้ำเหลือง โดยจะมีเส้นทางการเดินทางของน้ำเหลืองจากบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูกส่วนล่าง (lower paracervical tissue) เดินทางข้ามผ่าน uterine vein และไปสิ้นสุดที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ hypogastric หรือ presacral

2. Upper paracervical pathway

เป็นหนึ่งในเส้นทางหลักของการเดินทางของน้ำเหลืองเช่นกัน โดยเริ่มจากบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูกส่วนบน (upper paracervical tissue) เดินทางข้ามผ่าน uterine artery และไปสิ้นสุดที่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่บริเวณ external iliac หรือ obturator

3. Infundibulopelvic pathway

พบการเดินทางของน้ำเหลืองตามเส้นทางนี้น้อยที่สุด โดยพบการเดินทางของต่อมน้ำเหลืองผ่านทางเส้นทางนี้ในกรณีที่มีพยาธิสภาพอยู่ที่ส่วนบนของมดลูก โดยน้ำเหลืองเดินทางตามท่อทางเดินน้ำเหลืองที่ขนานกับ infundibulopelvic ligament ไปสิ้นสุดที่ต่อมน้ำเหลืองข้าง ๆ หลอดเลือดแดงเอออร์ตา



รูปที่ 5. การเดินทางของน้ำเหลืองในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีการเดินทางของท่อทางเดินน้ำเหลืองได้ 3 ทาง 1. lower paracervical pathway 2. upper paracervical pathway 3. infundibulopelvic pathway⁽²⁶⁾

ตำแหน่งที่ใช้ในการฉีด tracer เพื่อค้นหา sentinel lymph node ในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มีดังนี้

1. Uterine subserosal area เป็นตำแหน่งที่ฉีดได้ง่าย โกล้พยาธิสภาพ แต่ข้อเสียคือสาร tracer อาจจะไม่ไปตามกายวิภาคของทางเดินน้ำเหลือง⁽⁵⁾ ที่มักจะอยู่รอบ ๆ ปากมดลูก

2. Peritumoral area คือการฉีด tracer ไปรอบ ๆ พยาธิสภาพในโพรงมดลูก ซึ่งในทางทฤษฎีการฉีดลักษณะนี้จะตรวจพบ tracer เดินทางไปตามทางเดินน้ำเหลืองและไปสิ้นสุดที่ sentinel lymph node ที่ต้องการ แต่ในทางปฏิบัติอาจทำได้ยากเนื่องจากพยาธิสภาพของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอยู่ในตัวโพรงมดลูก อาจจะต้องใช้เครื่องมือ hysteroscopy หรือทำ ultrasonography ช่วยในขณะที่ทำการฉีด tracer⁽⁵⁾

3. ปากมดลูก (cervix) การฉีด tracer เข้าที่ปากมดลูกเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย และเชื่อว่า tracer จะเดินทางไปยังบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูก (paracervical tissue) และเดินทางไปตามท่อทางเดินน้ำเหลือง

ซึ่งเป็นไปตามกายวิภาคของการเดินทางของน้ำเหลืองในโรคมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก โดยพบว่าการฉีด tracer ที่ตำแหน่งนี้จะพบอัตราการตรวจพบ sentinel lymph node ร้อยละ 85 ซึ่งสูงที่สุดเมื่อเทียบกับการฉีด tracer เข้าตำแหน่งอื่น ๆ⁽²⁷⁾

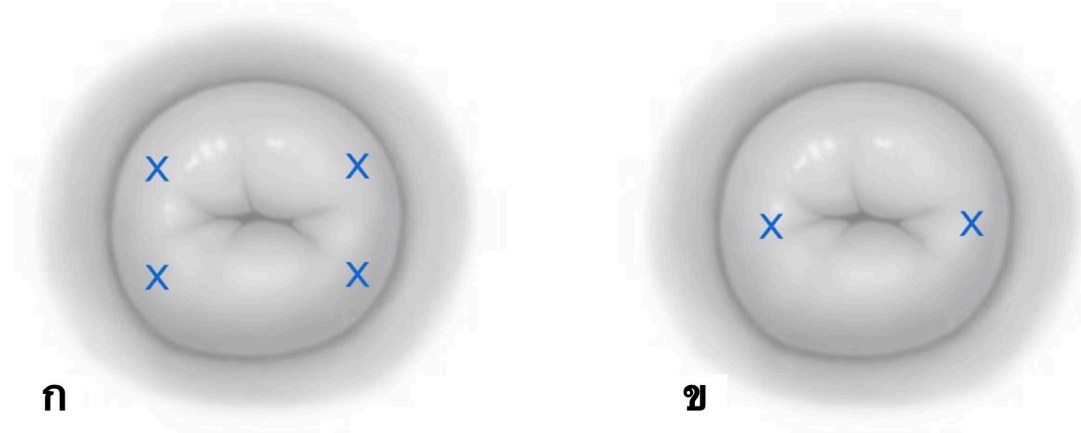
แนวทางปฏิบัติปัจจุบันแนะนำ sentinel lymph node mapping ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ที่มีพยาธิสภาพอยู่ในเฉพาะมดลูก โดยยังไม่มี การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งสามารถทำได้ ในมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่มีผลพยาธิวิทยาเกือบทุกชนิดไม่ว่าจะเป็น high risk หรือ low risk⁽²⁸⁾ ตำแหน่งที่ ฉีด tracer คือปากมดลูก โดยทำการผสม ICG 25 มก. กับ sterile water 20 มล. เพื่อให้ได้สารละลาย ICG ที่มีความเข้มข้น 1.25 มก. ต่อ มล. (รูปที่ 6⁽²⁹⁾) นำสารละลายดังกล่าวฉีดเข้าที่ปากมดลูกตำแหน่งละ 2 มล. ในการฉีดแต่ละตำแหน่งจะฉีดในบริเวณลิ้น (ลิ้น 1-2 ซม. จากผิว) 1 มล. และฉีดในบริเวณผิวหนัง (ลิ้น 1-3 มม. จากผิว) 1 มล. (รูปที่ 7⁽²²⁾)



รูปที่ 6. ภาพอุปกรณ์และสารละลาย indocyanine green⁽²⁹⁾

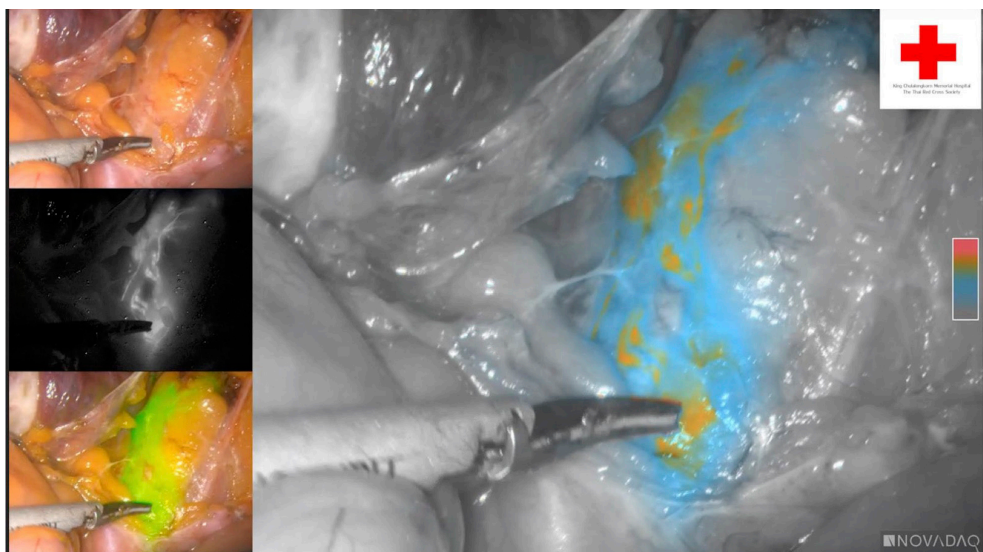
ตำแหน่งของปากมดลูกที่ฉีด tracer มีด้วยกัน 2 รูปแบบได้แก่

1. การฉีด 4 ตำแหน่ง ได้แก่การฉีดรอบ ๆ ปากมดลูก 4 ตำแหน่ง
2. การฉีด 2 ตำแหน่ง ได้แก่การฉีดเข้าที่บริเวณ 3 และ 9 นาฬิกาของปากมดลูก



รูปที่ 7. ตำแหน่งของการฉีด tracer เข้าที่ปากมดลูกสามารถทำได้ 2 รูปแบบ⁽²²⁾ ก. ฉีด 4 ตำแหน่งรอบ ๆ ปากมดลูก ข. ฉีด 2 ที่ 3 และ 9 นาฬิกาของปากมดลูก

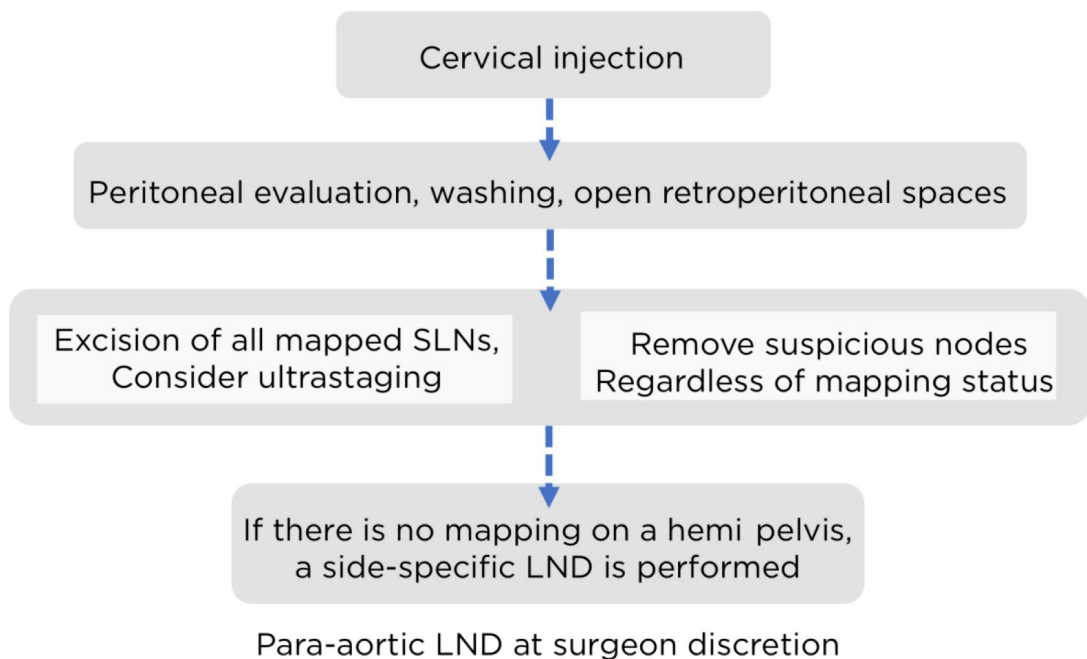
หลังจากฉีดสารละลาย ICG เข้าที่ปากมดลูกแล้ว สารละลาย ICG จะใช้เวลาเดินทางไปทางไปถึง sentinel lymph node ประมาณ 10-15 นาทีหลังจากเริ่มฉีด และสารละลายดังกล่าวจะอยู่ในต่อมน้ำเหลืองอีกประมาณ 20-30 นาที โดยจะต้องใช้อุปกรณ์กล้องพิเศษที่สามารถจับคลื่นแสงที่มีความถี่ near-infrared และแสดงผลเป็นภาพออกมาในหน้าจอ (รูปที่ 8)



รูปที่ 8. แสดงต่อมน้ำเหลือง sentinel จากบริเวณอุ้งเชิงกรานข้างขวา (right iliac area) โดยภาพได้จากอุปกรณ์กล้องที่สามารถจับตำแหน่งของสาร indocyanine green ด้วยคลื่นแสงความถี่ near-infrared

แนวทางการผ่าตัด sentinel lymph node mapping จะมีการปฏิบัติตามขั้นตอนอย่างเคร่งครัด โดยขั้นตอนที่ได้รับการยอมรับและปฏิบัติยึดถือในปัจจุบันได้แก่ขั้นตอนของ national comprehensive cancer network (NCCN) ประเทศสหรัฐอเมริกา ดังนี้ (รูปที่ 9⁽³⁰⁾)

1. ฉีดสาร tracer เข้าที่บริเวณปากมดลูก
2. การตรวจทางช่องท้อง สักรวที่บริเวณ peritoneum, serosa และพิจารณาทำ peritoneal washing
3. เปิดเข้า retroperitoneal spaces เพื่อหา sentinel lymph node
 ต่อมน้ำเหลืองที่ติดสีและเรืองแสง ICG เรียกว่า mapped sentinel lymph node ต่อมน้ำเหลืองดังกล่าวจะได้รับการตัดออก
 ต่อมน้ำเหลืองที่มีความผิดปกติชัดเจนจะต้องถูกตัดออกโดยไม่จำเป็นต้องติดสีหรือเรืองแสง ICG
4. หากไม่ติดสี แนะนำให้ทำเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณนั้นออกให้หมด (full pelvic lymphadenectomy)
5. พิจารณาทำ para-aortic lymph node dissection ตามข้อบ่งชี้



รูปที่ 9. แนวทางการผ่าตัด sentinel lymph node (SLN) mapping ตามขั้นตอน national comprehensive cancer network (NCCN) ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽³⁰⁾

LND: lymph node dissection

ส่วนมากจะพบว่าท่อทางเดินน้ำเหลืองจะมีการเดินทางจากบริเวณเนื้อเยื่อข้าง ๆ ปากมดลูก (paracervical tissue) ไปทางข้างของอุ้งเชิงกรานโดยทอดผ่านข้ามท่อไต (lateral to ureter) กล่าวคือพบ mapped sentinel lymph node ได้ที่บริเวณต่อมน้ำเหลือง hypogastric ร้อยละ 77.1 external iliac

ร้อยละ 15.7 และ common iliac ร้อยละ 15.7 มีส่วนน้อยที่พบการเดินทางของน้ำเหลืองไม่ทอดข้ามท่อไต (medial to ureter) และพบ mapped sentinel lymph node ที่บริเวณข้างหลอดเลือดแดงเออร์ต้าได้ ร้อยละ 3.6⁽⁵⁾

การตรวจทางพยาธิวิทยาของ sentinel lymph node

แนวทางการผ่าตัด sentinel lymph node mapping จะใช้ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาของ mapped sentinel lymph node ด้วยวิธีพิเศษที่เรียกว่า “ultrastaging” ซึ่งจะมีการตรวจต่อมน้ำเหลืองอย่างถี่ละเอียดขึ้น ซึ่งขั้นตอนและมาตรฐานในการตรวจ ultrastaging อาจแตกต่างกันไปในสถาบัน⁽³¹⁾ โดยในภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้มีแนวทางการตรวจ ultrastaging แนวทางเดียวกันกับ MD Anderson cancer center ประเทศสหรัฐอเมริกา กล่าวคือต่อมน้ำเหลืองที่ได้จะมีการนำมาตัดสไลด์ให้มีความหนาไม่เกิน 2 มม. โดยตัดตั้งฉากกับแกนที่ยาวที่สุดของต่อมน้ำเหลืองและนำไปย้อมด้วย haematoxylin and eosin (H&E staining) ในกรณีที่มีการตรวจด้วย H&E staining พบการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะถือว่าพบโรคที่ต่อมน้ำเหลือง หากไม่พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจาก H&E staining แนะนำให้ตรวจชิ้นตอนต่อไป⁽³²⁾

ขั้นตอนต่อไปคือการตัดต่อมน้ำเหลืองให้บางลงประมาณ 250 ไมครอนและนำไปตรวจด้วย H&E อีกครั้ง หากยังไม่พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองจะย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry) เพื่อดูการติดสี AE1: AE3 หากไม่พบการติดสี AE1: AE3 จึงจะสามารถสรุปได้ว่าไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง⁽³²⁾

จากการแบ่งประเภทการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองของ american joint committee on cancer (AJCC) สามารถแบ่งได้ดังนี้⁽³³⁾

1. Macrometastasis คือการตรวจพบโรคที่แพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองขนาดมากกว่า 2 มม.
2. Micrometastasis คือการตรวจพบโรคที่แพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองขนาดมากกว่า 0.2 มม. แต่ไม่ถึง 2 มม.
3. Isolated tumour cells คือการตรวจพบโรคที่แพร่กระจายในต่อมน้ำเหลืองขนาดไม่ถึง 2 มม. หรือพบเพียงเป็นระดับเซลล์

ความสำคัญของการตัดต่อมน้ำเหลืองตรวจอย่างถี่ละเอียดขึ้นและการย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมีคือจะสามารถพบการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองแม้จะมีตัวโรคแพร่ไปขนาดไม่ถึง 2 มม. ได้ ซึ่งหมายถึงจะสามารถพบ micrometastasis หรือ isolated tumor cell ได้เพิ่มขึ้นจากการตรวจ ultrastaging

ในกรณีที่ตรวจพบ micrometastasis ผู้ป่วยจะถูกกำหนดระยะของโรคเป็นอย่างน้อยระยะ IIIc1 ซึ่งจะต้องได้รับการรักษาเสริมหลังผ่าตัดที่อาจแตกต่างจากระยะอื่น ๆ⁽³⁴⁾ มีการศึกษามากมายพบว่าการทำ sentinel lymph node mapping ร่วมกับการตรวจพยาธิวิทยาด้วยวิธี ultrastaging จะทำให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่หนึ่งหรือสองถูกเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็นระยะ IIIc

โดยพบว่าการทำ ultrastaging จะทำให้พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้มากเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับการตรวจ H&E staging นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยกว่าร้อยละ 30 พลาดการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะ IIIc เนื่องจากไม่ได้ตรวจต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี ultrastaging^(35, 36)

ในกรณีที่ตรวจพบ isolated tumour cell จาก ultrastaging ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำได้เพียงร้อยละ 4.6 และพบว่าการรักษาเสริมไม่ได้ประโยชน์ในแง่ของการเพิ่มอัตราการรอดโรค จึงยังไม่ได้แนะนำให้มีการรักษาเสริมเพิ่มเติมเมื่อพบ isolated tumor cells^(37, 38)

คุณภาพในการวินิจฉัยด้วยการใช้วิธี sentinel lymph node mapping

ในการตรวจวินิจฉัยด้วย sentinel lymph node mapping จะมีการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกแค่ mapped sentinel lymph node โดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองที่เหลือที่ไม่ติดสีออก ดังนั้นการตรวจวิธีนี้จะต้องมีความไว (sensitivity) ที่สูงและมี negative predictive value (NPV) ที่สูง กล่าวคือหากมีต่อมน้ำเหลืองที่มีโรคอยู่การตรวจวินิจฉัยนี้จะต้องตรวจจับได้ และหากการตรวจพบว่าไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองผู้ป่วยจะต้องไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองจริง ๆ จากการวิจัยแบบพหุสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ ค.ศ. 2017 ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกระยะที่หนึ่ง โดยการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองโดยวิธี sentinel lymph node mapping ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยวิธี ultrastaging เทียบกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองและตรวจด้วยวิธีมาตรฐานพบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี sentinel lymph node mapping มีความไวอยู่ที่ร้อยละ 97.2 negative predictive value ร้อยละ 99.6 อัตราผลลบปลอม (false negative rate) ร้อยละ 2.8 ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวพบว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี sentinel lymph node mapping เป็นการตรวจที่มีคุณภาพค่อนข้างแม่นยำ⁽²²⁾ และอัตราผลลบปลอมอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ กล่าวคือน้อยกว่าร้อยละ 3

อย่างไรก็ตามผู้เขียนมีความเห็นว่าการใช้เทคนิค sentinel lymph node mapping โดยไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐาน สามารถทำได้หลังจากการฝึกฝนที่เพียงพอ เนื่องจากเป็นทักษะที่ต้องใช้ประสบการณ์ จึงแนะนำว่าในแต่ละสถาบันควรทำการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี sentinel lymph node mapping พร้อมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐานก่อนจนกระทั่งสถาบันนั้น ๆ สามารถทำได้อย่างแม่นยำ มีความไวและ negative predictive value สูง และอัตราผลลบปลอมต่ำ จึงจะรักษาผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกด้วยการเลาะ sentinel lymph node โดยไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐานได้

ในด้านอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี sentinel lymph node mapping มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ ค.ศ. 2016 เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธี sentinel lymph node mapping เทียบกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐาน ทำในสถาบันหลักสองสถาบัน ได้แก่ memorial Sloan Kettering cancer center และ Mayo clinic พบว่าอัตราการรอดโรคที่สามปีของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันกล่าวคือร้อยละ 94.9 ในกลุ่ม sentinel lymph node mapping และร้อยละ 96.8 ในกลุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐาน⁽³⁹⁾

สรุป

การเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยเทคนิค sentinel lymph node mapping ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกเป็นวิธีทางเลือกในการประเมินสภาวะต่อมน้ำเหลือง สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วยวิธีมาตรฐานได้ การบอกตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง sentinel ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาชนิด ultrastaging ทำให้การเลาะต่อมน้ำเหลืองมีความแม่นยำ มีความจำเพาะบุคคล และระยะระยะของโรคได้แม่นยำขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการใช้เทคนิคนี้จะต้องมีการฝึกฝนให้ดีก่อนการใช้ทดแทนการเลาะต่อมน้ำเหลืองชนิดมาตรฐาน

เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
2. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:157-65.
3. Hospital-based Cancer Registry 2019, Cancer Registry Unit, Medical Digital Division, National Cancer Institute.
4. Corrado G, Vizza E, Cela V, Mereu L, Bogliolo S, Legge F, et al. Laparoscopic versus robotic hysterectomy in obese and extremely obese patients with endometrial cancer: A multi-institutional analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1935-41.
5. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-97.
6. Carrubba AR, Osagiede O, Spaulding AC, Cochuyt JJ, Hodge DO, Robertson MW, et al. Variability between individual surgeons in route of hysterectomy for patients with endometrial cancer in Florida. *Surg Oncol* 2019;31:55-60.
7. Nitschmann CC, Multinu F, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Occhino JA, Weaver AL, et al. Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care. *Gynecol Oncol* 2017;145:555-61.
8. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Shikanova S, Karimova B, Sarsembayev M, et al. Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Cancer Update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2019;8:94-100.
9. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl 2:37-50.
10. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gottlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of

Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-15.

11. Lee JY, Kim K, Lee YS, Kim HY, Nam EJ, Kim S, et al. Treatment Preferences for Routine Lymphadenectomy Versus No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1336-42.
12. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol* 2018;148:491-8.
13. Pigott A, Obermair A, Janda M, Vagenas D, Ward LC, Reul-Hirche H, et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema associated with endometrial cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study. *Gynecol Oncol* 2020;158:375-81.
14. Helgers RJA, Winkens B, Slangen BFM, Werner HMJ. Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;10.
15. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
16. Lefringhouse JR, Elder JW, Baldwin LA, Miller RW, DeSimone CP, van Nagell JR, Jr., et al. Prospective validation of an intraoperative algorithm to guide surgical staging in early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:50-4.
17. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations. *Surg Oncol* 2012;21:196-200.
18. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140:8-14.
19. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005;14:151-4.
20. Papadia A, Gasparri ML, Buda A, Mueller MD. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2039-48.
21. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate

- and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-76.
22. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
 23. Namikawa T, Sato T, Hanazaki K. Recent advances in near-infrared fluorescence-guided imaging surgery using indocyanine green. *Surg Today* 2015;45:1467-74.
 24. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394-403.
 25. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-56.
 26. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus; a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:924-42.
 27. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459-76 e10.
 28. Touhami O, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147: 549-53.
 29. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2014;133:274-7.
 30. Barlin JN, Houry-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Jr., Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-5.
 31. Grassi T, Dell'Orto F, Jaconi M, Lamanna M, De Ponti E, Paderno M, et al. Two ultrastaging protocols for the detection of lymph node metastases in early-stage cervical and endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1404-10.
 32. Euscher ED, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping:

an update. *Histopathology* 2020;76:139-50.

33. Olawaiye AB, Mutch DG. Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual. *Gynecol Oncol* 2018;150:7-8.
34. NCCN Guidelines Version 3.2021 Endometrial Carcinoma
35. Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol* 2019;153:670-5.
36. Pijnenborg JMA, Reijnen C, Vergeldt TFM, Zusterzeel PLM. Optimizing the treatment algorithm for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Semin Oncol* 2020;47:138-43.
37. Backes FJ, Felix AS, Plante M, Gregoire J, Sullivan SA, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node (SLN) isolated tumor cells (ITCs) in otherwise stage I/II endometrioid endometrial cancer: To treat or not to treat? *Gynecol Oncol* 2021;161:347-52.
38. Sims TT, Boruta DM. Sentinel lymph node isolated tumor cells in early staged endometrioid endometrial cancer: Utility or futility? *Gynecol Oncol* 2021;161:331-2.
39. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016;140:394-9.



การใช้ฮอร์โมนเพศรักษา สตรีวัยหมดระดู ที่เป็นโรคกระดูกพรุน (treating postmenopausal osteoporosis with menopausal hormone therapy: why, who and how?)

อัมรินทร์ สุวรรณ

บทนำ

ในขณะที่ประชากรทั่วโลกและในประเทศไทยมีอายุขัยยืนยาวขึ้น การตระหนักถึงภาวะสุขภาพในสตรีวัยหมดระดู (postmenopausal women) เป็นหนึ่งในประเด็นที่บุคลากรในระบบสาธารณสุขควรให้การป้องกันการเกิดโรค โดยการแนะนำให้ปรับเปลี่ยนรูปแบบการใช้ชีวิตที่เหมาะสม ช่วงชีวิตของสตรีวัยหมดระดูเป็นช่วงเวลาที่สำคัญมากช่วงหนึ่ง โดยนับเป็นระยะเวลาส่วนหนึ่งในสามของอายุขัยในสตรี อายุและความเสื่อมของอวัยวะต่างๆ ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลายชนิดตามมา นอกจากปัจจัยด้านอายุและความเสื่อมแล้ว การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) จากรังไข่ในสตรีวัยหมดระดู ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงเกือบทุกระบบทั่วร่างกาย เช่น การเปลี่ยนแปลงในด้านของระบบประสาทและสมองส่วนที่ควบคุมอุณหภูมิ ผิวหนัง ผม การเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์ ความจำ การนอนหลับ การเกิดการฝ่อลีบของช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ การเปลี่ยนแปลงการกระจายตัวของไขมันและน้ำหนักรั่ว การเพิ่มขึ้นของไขมันที่อยู่ด้านในของช่องท้อง อันนำไปสู่ความเสี่ยงต่อโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด

การสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกและเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ความชุกและความรุนแรงของอาการและพยาธิสภาพในสตรีวัยหมดระดูแต่ละรายมีความแตกต่างกันไป

ปัญหาสำคัญทางสุขภาพอันหนึ่งที่พบบ่อย และเป็นภัยเงียบทั้งในระดับโลกและในประเทศไทย คือ การสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก การเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก เนื่องจากโรคกระดูกพรุนถือเป็นโรคที่ไม่แสดงอาการ (silent disease) จนกว่าจะมีกระดูกหักเกิดขึ้น⁽¹⁾ ซึ่งกระดูกหักในผู้ป่วยโรคนี้ สามารถเกิดได้แม้มีการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรง หากเกิดกระดูกสะโพกหัก พบว่ามีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตลดลงอย่างชัดเจน โดยมีผลต่อการเดิน การทำงาน ความเชื่อมั่นในตนเองที่ลดลง⁽²⁾ รวมทั้งเพิ่มอัตราการตายภายหลังกระดูกสะโพกหักอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁾

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลพื้นฐานและแนวปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการใช้ฮอร์โมนรักษาในวัยหมดระดู (menopausal hormone therapy, MHT) เพื่อใช้ป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยเน้นการหาคำตอบจากคำถามว่า ทำไมจึงเลือกใช้ MHT ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (why?) สตรีรายใดที่เหมาะสมในการใช้ MHT (who?) และวิธีการหรือตัวเลือกของ MHT ในทางเวชปฏิบัติ (how?)

ความชุกของโรคกระดูกพรุน

ความชุกของโรคกระดูกพรุนมีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ จากข้อมูลของ WHO พบมีความชุกของโรคกระดูกพรุนทั่วโลกในสตรีเท่ากับร้อยละ 4 ในกลุ่มอายุ 50-59 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8, 25 และ 48 ในกลุ่มอายุ 60-69, 70-79 และมากกว่า 80 ปีตามลำดับ⁽⁴⁾ ในปี พ.ศ. 2543 มีการรายงานความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงไทยจำนวน 1,935 ราย ซึ่งการศึกษานี้ได้สุ่มตัวอย่างจากประชากรทั่วประเทศ ในกลุ่มอายุ 40-80 ปี พบความชุกของโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine, LS) ร้อยละ 19.8 และที่กระดูกคอสะโพก (femoral neck, FN) ร้อยละ 13.6 เมื่อพิจารณาตามกลุ่มอายุจะพบความชุกของโรคกระดูกพรุนสูงขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป พบความชุกของโรคกระดูกพรุนโดยรวมมากถึงร้อยละ 50⁽⁵⁾

การศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในปี พ.ศ. 2558 ทำการสำรวจในประชากรจำนวน 400 คน มีอายุเฉลี่ย 66 ปี พบความชุกของโรคกระดูกพรุนโดยรวมร้อยละ 27 หากแยกเป็นตำแหน่ง พบความชุกของโรคกระดูกพรุนที่ FN, LS และ สะโพกโดยรวม (total hip, TH) ร้อยละ 21, 13 และ 2.5 ตามลำดับ⁽⁶⁾ จากข้อมูลความชุกดังกล่าว นับว่าโรคกระดูกพรุน เป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในสตรีวัยหมดระดูของประเทศไทยและในระดับโลก

คำจำกัดความทางแนวคิดของโรคกระดูกพรุน (conceptual definition of osteoporosis)

หากพิจารณาคำจำกัดความของโรคในเชิงแนวคิด องค์การอนามัยโลก (world health organization, WHO) ได้ให้คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุนว่า หมายถึง โรคกระดูกที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย (systemic skeletal disease) ซึ่งมีมวลกระดูกระดับต่ำ (low bone mass) ร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาค

ของกระดูก (microarchitecture deterioration) ส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบางและหักง่าย⁽⁷⁾ ส่วนองค์กร National institute of health (NIH) ให้คำนิยามของโรคนี้ไว้ว่า เป็นโรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงกระดูก (bone strength) ลดลงและส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก โดยความแข็งแรงของกระดูกประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ความหนาแน่นของกระดูก (bone density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality)⁽⁸⁾ ดังนั้นหากพิจารณาตามคำจำกัดความของ NIH โรคกระดูกพรุนควรถูกประเมินทั้งส่วนของ ความหนาแน่นของกระดูก และคุณภาพของกระดูก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีวิธีวัดคุณภาพของกระดูกที่เป็นมาตรฐานและนำไปใช้ได้ง่ายในทางเวชปฏิบัติ ปัจจุบันจึงใช้ คำจำกัดความเชิงปฏิบัติการ (operational definition) ของโรคกระดูกพรุน เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยและติดตามการรักษา โดยการใช้คำจำกัดความเชิงปฏิบัติการนี้ เป็นการวัดความหนาแน่นของกระดูกเท่านั้น

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ตามคำจำกัดความเชิงปฏิบัติการ (operational definition)

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วยวิธีนี้ ใช้ค่า BMD T-score โดยอาศัยเครื่องมือที่เรียกว่า dual energy X-ray absorptiometry (DXA) มาเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย⁽⁹⁾ เกณฑ์วินิจฉัยนี้ มีการปรับเปลี่ยนเล็กน้อยกว่าในอดีต โดยหากถือตามเกณฑ์เดิมของ WHO การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจะยึดถือตามค่า BMD T-score ของกระดูกที่เป็นแกน (axial bone) สามตำแหน่ง คือ LS, FN และ TH เป็นหลัก โดยไม่ได้นำเครื่องมือ fracture risk assessment tool (FRAX) มาใช้ในการวินิจฉัยโรค นอกจากนั้นใน WHO ยังให้คำจำกัดความของคำว่า severe (established) osteoporosis ว่าหมายถึงกรณีที่มีค่า BMD T-score < -2.5 ร่วมกับการมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง⁽⁹⁾

อย่างไรก็ตาม จากข้อจำกัดของค่า BMD T-score จาก DXA ที่ไม่สามารถประเมินคุณภาพของกระดูกได้ อีกทั้งความไวของ DXA ในการพยากรณ์โอกาสกระดูกหักมีอยู่อย่างจำกัด นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการหัก โดยไม่ได้ขึ้นโดยตรงกับค่า BMD T-score^(1, 10) ทำให้เริ่มมีแนวคิดการใช้ FRAX ซึ่งเป็นเครื่องมือประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในระยะ 10 ปี เข้ามาเป็นส่วนเสริมในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วย ดังนั้นในปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยจึงมีทั้งส่วนที่เป็น BMD T-score อย่างเดียว ส่วนที่ใช้ BMD ร่วมกับ FRAX และส่วนที่เป็นประวัติกระดูกหัก เกณฑ์การวินิจฉัยวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน แสดงได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน

สามารถให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน หากมีผลตรวจเข้าได้อย่างน้อย 1 ข้อดังนี้
1. กระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง โดยไม่ต้องคำนึงถึงค่า BMD T-score
2. ค่า BMD T-score ≤ -2.5 ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งดังนี้ LS, TH, FN (หรือใช้ตำแหน่ง 1/3 distal radius หากไม่สามารถวัดตำแหน่งที่แนะนำก่อนได้)
3. ค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีโดยใช้การคำนวณจาก FRAX สำหรับ Hip fracture >ร้อยละ 3 หรือ *Major osteoporotic fracture \geq ร้อยละ 20
4. ค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm จากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

BMD: bone mineral density, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool, LS: lumbar spine, TH: total hip, FN: femoral neck, major osteoporotic fracture หมายถึง กระดูกต้นแขน เขิงกราน ปลายแขนและกระดูกสันหลัง *ในบางองค์กร เช่น คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 ไม่ได้นับรวม major osteoporotic fracture >ร้อยละ 20 เข้ามาอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัย⁽¹¹⁾

Fracture risk assessment tool (FRAX)

FRAX เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดยใช้ computer-based algorithm เพื่อคำนวณหาความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปี สำหรับ major osteoporotic fracture และ hip fracture การคำนวณนี้อาศัยข้อมูลอายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติกระดูกหัก ประวัติบิดา มารดา สะโพกหัก การสูบบุหรี่ การใช้ยาสเตียรอยด์ โรครูมาตอยด์ โรคที่ทำให้เกิดกระดูกพรุนแบบทุติยภูมิ การดื่มแอลกอฮอล์ เพื่อใช้คำนวณใน computer-based algorithm แต่สำหรับ femoral neck BMD นั้นใช้เป็นทางเลือกในการกรอกข้อมูล (หากกรอก femoral neck BMD จะช่วยเพิ่มข้อมูลในการพยากรณ์เรื่องกระดูกหักได้มากขึ้น) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่คำนวณได้มีความแตกต่างกันอย่างมากในแต่ละพื้นที่ทั่วโลก ดังนั้นควรใช้ FRAX ที่จำเพาะกับข้อมูลเรื่องกระดูกหักและอัตราการเสียชีวิตในพื้นที่หรือประเทศนั้น ๆ⁽¹²⁾ ในปัจจุบันประเทศไทยมีข้อมูล FRAX ที่สามารถใช้คำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้

ทั้งนี้หากพิจารณาเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจากคำแนะนำขององค์กรที่ตีพิมพ์แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุน พบว่ามีรายละเอียดต่างกันบ้างเล็กน้อย ตัวอย่างเช่น ในคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564⁽¹¹⁾ หนึ่งในเกณฑ์ของการวินิจฉัยคือ ค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักโดยใช้การคำนวณจาก FRAX แต่จะเลือกใช้เฉพาะความเสี่ยงจาก FRAX โดยยึดถือเฉพาะ ของ hip fracture >ร้อยละ 3 เท่านั้น (ไม่ใช่ใช้เกณฑ์ major osteoporotic fracture >ร้อยละ 20) ต่างกับคำแนะนำในต่างประเทศ เช่น american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology

clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 (AAACE/ACE 2020)⁽¹³⁾ และ management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of the north american menopause society (NAMS 2021)⁽¹⁴⁾ ที่แนะนำให้ใช้เกณฑ์ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีโดยใช้การคำนวณจาก FRAX อย่างน้อยหนึ่งตำแหน่งไม่ว่าจะเป็นที่ major osteoporotic fracture หรือ hip fracture ก็ตาม นอกจากนี้ยังมีรายละเอียดปลีกย่อยที่แตกต่างบางประการของทั้ง NAMS 2021 และ AAACE/ACE 2020 เช่น NAMS 2021 กล่าวว่า การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนสามารถทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักในหลายตำแหน่ง (แต่ไม่นับรวมกระดูกมือ เท้าและใบหน้า) ซึ่งใน AAACE/ACE 2020 ไม่ได้กล่าวไว้ในอีกทางหนึ่ง NAMS 2021 ไม่ได้แนะนำการใช้ค่า BMD T-score ที่ตำแหน่งตำแหน่ง 1/3 distal radius สำหรับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนต่างจากใน AAACE/ACE 2020 ที่มีการพูดถึงการใช้กระดูกตำแหน่งดังกล่าว

สิ่งสำคัญในเวชปฏิบัติประการหนึ่ง คือ การที่ตรวจพบว่าค่า BMD T-score ต่ำ อาจไม่ได้เป็นจากโรคกระดูกพรุนเสมอไป ยังมีความผิดปกติ หรือ โรคบางชนิด ที่พยาธิกำเนิดและการรักษาแตกต่างไปจากโรคกระดูกพรุน แต่ทำให้ตรวจพบว่าค่า BMD ต่ำได้ เช่น ต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติแบบปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism), chronic kidney disease mineral bone disease (CKD-MBD), osteomalacia, osteolytic bone lesions เป็นต้น โดยเฉพาะในรายที่มีประวัติ ปวดกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือเจาะเลือดแล้วพบความผิดปกติ ให้ระมัดระวังว่าอาจมีโรคหรือพยาธิสภาพอื่น นอกจากนั้นการตรวจเพิ่มเติมอาจทำให้พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้สูญเสียเนื้อกระดูก ดังนั้นเมื่อพบค่า BMD T-score ต่ำ ก่อนให้การวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุน ควรมีการส่งตรวจเพิ่มเติมก่อนเสมอ^(13, 14) การส่งตรวจที่นอกเหนือจากการตรวจก่อนใช้ MHT ข้างต้น รวมถึง การตรวจ complete blood count (CBC), 25 hydroxy vitamin D, serum calcium, phosphate, albumin (เพื่อมาแปลผล calcium), parathyroid hormone (PTH), creatinine, alkaline phosphatase ในบางกรณีที่สงสัยพยาธิสภาพบางอย่าง อาจมีการส่งตรวจอื่น ๆ เช่น thyroid-stimulating hormone (TSH), 24-hour urinary calcium เป็นต้น⁽¹⁴⁾

คำถามที่ 1 ทำไมต้องใช้ฮอร์โมนเพศในการรักษาโรคกระดูกพรุน?

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดชีวิต โดยในเด็กและวัยรุ่นเป็นช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งขนาดและรูปร่างของกระดูก (modeling) ทำให้มีการขยายขนาดของกระดูกและร่างกาย การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้จะสมบูรณ์เมื่อสิ้นสุดของวัยรุ่นหนุ่มสาว ต่อจากนั้นจะมีกระบวนการที่เพิ่มความแข็งแรง (consolidation) อีกราว 5-10 ปีขึ้นกับตำแหน่งของกระดูกที่แตกต่างกันจนไปถึงจุดที่กระดูกมีความหนาแน่นมากที่สุดของชีวิต (peak adult bone mass) ซึ่งมักเป็นช่วงอายุวัยรุ่นตอนปลายหรืออายุยี่สิบต้น ๆ⁽¹³⁾ ช่วงชีวิตหลังจากนั้นจะมีกระบวนการสลายควบคู่ไปกับการสร้างกระดูก (bone remodeling หรือ turnover) ซึ่งจะเกิดไปตลอดช่วงชีวิตเพื่อซ่อมแซม microdamage และ microfracture ในเนื้อกระดูกเอง และเพื่อดำรงภาวะสมดุลของแคลเซียมในร่างกาย โดยอาศัยการทำงานของเซลล์ osteoclast ที่คอยสลายกระดูกและเซลล์ osteoblast ที่คอยทำหน้าที่สร้างกระดูกใหม่ โดยปกติมีหลายกลไกที่คอยควบคุม

การรักษาสมดุลระหว่างการสร้างและการสลายของกระดูก เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดูการลดระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีการสลายกระดูกเกิดขึ้นมากกว่าการสร้าง ทำให้เกิดการสูญเสียความหนาแน่นกระดูก เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกพรุนและกระดูกหักตามมา

กลไกที่เอสโตรเจนช่วยป้องกันการสลายกระดูกในสตรีวัยเจริญพันธุ์

การพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก osteoclast ต้องอาศัยการกระตุ้นจาก receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) ที่จะทำให้มีการพัฒนาและมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น mature osteoclast ที่จะสามารถย่อยสลายกระดูกได้ บทบาทของฮอร์โมนเอสโตรเจนจากรังไข่ของสตรีวัยเจริญพันธุ์คือ กระตุ้นให้ osteoblast สร้าง osteoprotegerin (OPG) ซึ่งเป็น antibodies ที่คอยไปทำลายและต้านการทำงานของ RANKL และยังยับยั้งการแสดงออกของ RANK (ซึ่งเป็นตัวรับของ RANKL) ดังนั้นในสตรีวัยเจริญพันธุ์ จึงมีการรักษาสมดุลของการสร้างและการสลายกระดูกที่เหมาะสม นอกจากนี้เชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนยังส่งผลต่อ proinflammatory cytokines เช่น IL-1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ prostaglandin E2 (PGE2) จึงมีผลในการลด osteoclast precursor บางการศึกษารายงานว่าเอสโตรเจนควบคุมการแสดงออกของ transforming growth factor- β (TGF- β) ซึ่งทำให้เกิด expression apoptosis ของ osteoclast⁽¹⁵⁾ จากกลไกของฮอร์โมนเอสโตรเจนดังกล่าว เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลงอย่างมาก จึงทำให้เกิดการพัฒนาและเพิ่มการทำงานของ osteoclasts ทำให้มีการสลายกระดูกมากกว่าการสร้าง การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สามารถป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นกระดูก หรือในบางกรณีอาจใช้เอสโตรเจนเป็นหนึ่งในการรักษาสตรีที่เป็นโรคกระดูกพรุน ดังจะได้กล่าวต่อไป

ระดับการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกในสตรีวัยหมดระดู

การลดระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูส่งผลต่อกลไกการสลายกระดูกดังกล่าวข้างต้น โดยพบว่าการสูญเสียเนื้อกระดูกจะเกิดอย่างมากและรวดเร็วในช่วง 1-3 ปี ก่อนระดูครั้งสุดท้ายและเกิดอยู่ประมาณ 5-10 ปี ค่าเฉลี่ยการสูญเสียเนื้อกระดูกในช่วงดังกล่าวนี้คือประมาณร้อยละ 2 ต่อปี ดังนั้นการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกในช่วงนี้จะเกิดทั้งหมดราวร้อยละ 10-12⁽¹⁶⁾ การสูญเสียมวลกระดูกนี้จะเกิดขึ้นในสตรีที่พอมมากกว่าอ้วน หลังจากช่วงอายุนี้ไปแล้ว การสูญเสียกระดูกจะเกิดในอัตราที่ช้าลงเหลือร้อยละ 0.5 ต่อปี โดยเป็นลักษณะที่สัมพันธ์กับอายุ (age-related bone loss) มีการคาดการณ์ว่าที่อายุ 80 ปี สตรีจะสูญเสียความหนาแน่นกระดูกไปร้อยละ 30 ของ peak bone mass^(1, 17) ในสตรีวัยหมดระดู นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นกระดูกแล้ว ยังพบมีการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพของกระดูก (bone quality) รวมด้วย เช่น การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างในระดับจุลภาค (microarchitecture) ของกระดูกทั้งในส่วน trabecular และส่วน cortical ซึ่งส่งผลต่อความเสี่ยงต่อกระดูกหักมากขึ้น นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อกระดูกอีก เช่น ภาวะโภชนาการ ระดับวิตามินดีในร่างกาย การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ การใช้ยาบางชนิด หรือโรคบางอย่างซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการสูญเสียมวลกระดูกและเพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก การพลัดตก หกล้ม เป็นต้น^(13, 14)

การศึกษาผลของฮอร์โมนเพศเพื่อป้องกัน และ/หรือ รักษาโรคกระดูกพรุน

จากกลไกการสูญเสียมวลกระดูกที่กล่าวข้างต้นที่พบว่าการลดลงของเอสโตรเจนเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกระดูกพรุนและกระดูกหักในสตรีวัยหมดระดู ดังนั้นจึงมีข้อสนับสนุนให้นำฮอร์โมนเอสโตรเจนมาใช้เพื่อป้องกันและ/หรือรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดระดู แต่เนื่องจากแนวทางการใช้ยาเพื่อป้องกันมีความแตกต่างบางประการจากการใช้ยาเพื่อรักษากระดูกพรุน จึงขอแสดงข้อมูลพื้นฐานบางประการคือ

การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน หมายถึงการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ในรายที่วินิจฉัยว่าเป็นกระดูกพรุนแล้ว การศึกษาในกรณีนี้จึงมักวัดผลหลัก (primary endpoint) จากอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักหลังการรักษา (fracture assessment)

การใช้ยาป้องกันโรคกระดูกพรุน หมายถึงการให้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ในรายที่ยังไม่ได้เป็นโรคนั้น การศึกษาในกรณีนี้จึงมักวัดผล BMD หลังได้รับการรักษา (BMD assessment)

การศึกษาผลของฮอร์โมนเพศต่อการลดกระดูกหัก

ข้อมูลจากการวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta analysis) ของการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเดี่ยว และฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน (progestin) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อกระดูกหัก ซึ่งข้อมูลส่วนสำคัญมาจากการศึกษา women's health initiative (WHI)^(18, 19) พบว่าฮอร์โมนเพศสามารถลดความเสี่ยงของ vertebral fracture ได้ร้อยละ 34 เมื่อเทียบกับยาหลอก [hazard ratio (HR) 0.66, 95% confidence interval (CI), 0.49 to 0.89] ลดความเสี่ยงต่อ hip fractures (HR 0.71, 95% CI 0.52 to 0.98) และลดความเสี่ยงต่อ nonvertebral fractures (HR 0.79, 95% CI 0.70 to 0.90)⁽²⁰⁾

พบว่าข้อมูลการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อลดกระดูกหักส่วนใหญ่ มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดกระดูกหัก^(18, 19) แม้ว่าเคยมีการศึกษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง⁽²¹⁾ แต่ก็เป็นการศึกษาที่เล็กกว่าและมีจำนวนการศึกษาน้อยกว่า ดังนั้น อาสาสมัครในการศึกษาผลของฮอร์โมนเพศต่อกระดูกหักจึงมีความแตกต่างอาสาสมัครในการศึกษาของยารักษาโรคกระดูกพรุนชนิดอื่น ซึ่งมักทำในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก หรืออาจกล่าวได้ว่า ข้อมูลการลดกระดูกหักของการใช้ฮอร์โมนส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ที่ไม่ได้เป็นกระดูกพรุน (ไม่ใช่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาไม่ได้ยอมรับการใช้ฮอร์โมนเพศเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ประสิทธิภาพของฮอร์โมนต่อการลดกระดูกหักเป็นการศึกษาในขนาดมาตรฐานเท่านั้น (standard dose) ดังนั้นยังไม่มีการศึกษาที่แสดงผลลดกระดูกหักจากการใช้ยาฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน

การศึกษาผลของฮอร์โมนเพศต่อการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก

ผลในการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกจากการใช้ฮอร์โมนเพศในขนาดมาตรฐาน ทั้งแบบรับประทานและแบบผ่านทางผิวหนังถูกพิสูจน์จากหลายการศึกษา⁽²²⁻²⁴⁾ ตัวอย่างการศึกษาที่สำคัญคือ postmenopausal estrogen/progestin interventions trial (PEPI) พบว่าการใช้ conjugated equine

estrogens (CEE) 0.625 มก. อาจให้ร่วมกับ progestin คือ medroxyprogesterone acetate (MPA) หรือ micronized progesterone (MP) เป็นเวลา 3 ปี สามารถเพิ่ม LS BMD ได้ร้อยละ 3.5-5.0 และที่ hip BMD ร้อยละ 1.7⁽²²⁾ ในการศึกษา WHI อาสาสมัครที่ได้รับฮอร์โมน CEE 0.625 มก. ร่วมกับ MPA 2.5 มก. เป็นเวลา 5 ปีช่วยเพิ่ม LS และ TH BMD ได้ร้อยละ 4.5 และ 3.7 ตามลำดับ⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์แบบอภิมานจาก 57 การศึกษาที่ยืนยันผลดีของการใช้ฮอร์โมนเพศต่อการเพิ่ม BMD⁽²⁵⁾

สำหรับประเด็นเรื่องขนาดของฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลงของ BMD มีการศึกษาที่ใช้ 17- β estradiol ขนาด 0.25, 0.5 และ 1.0 มก. โดยพบว่าฮอร์โมนช่วยเพิ่ม LS BMD หลังได้ยา 2 ปีร้อยละ 0.4, 2.3 และ 2.7 ตามลำดับ⁽²⁶⁾ กล่าวคือ การตอบสนองของ BMD มีความสัมพันธ์กับขนาดของฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยพบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนอาจให้ร่วมกับโปรเจสโตเจนที่ขนาดต่ำกว่าขนาดมาตรฐานช่วยเพิ่ม BMD ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังเพิ่ม BMD ได้น้อยกว่าการใช้ขนาดยามาตรฐาน^(27, 28)

ความแตกต่างของคำแนะนำ ในการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อรักษากระดูกพรุนในสตรีวัยหมดระดู

ดังที่กล่าวแล้วว่าข้อมูลของการใช้ฮอร์โมนเพศต่อการลดกระดูกหักส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ทำให้องค์กรอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาไม่ได้ยอมรับการใช้ฮอร์โมนเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน แต่ยอมรับให้ใช้ฮอร์โมนสำหรับป้องกันโรคกระดูกพรุนและการสูญเสียเนื้อกระดูกในสตรีที่มีความเสี่ยง (prevention of bone loss and osteoporosis) โดยแนะนำให้ใช้ได้สตรีที่มีกระดูกบางและยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่เข้าได้กับการให้ยาเพื่อการรักษาโรคกระดูกพรุน⁽¹⁴⁾

แต่ในอีกทางหนึ่งมีคำแนะนำจาก the international menopause society (IMS) writing group ตีพิมพ์ข้อมูล 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy ว่าสามารถพิจารณาฮอร์โมนเป็นหนึ่งในทางเลือกอันดับแรก (first-line therapy) เพื่อใช้รักษาสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีอายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี (window of opportunity)⁽²⁹⁾ โดย IMS มีมุมมองว่าฮอร์โมนเพศมีประสิทธิภาพต่อการลดกระดูกหักแม้จะทำการศึกษาในคนที่ไม่ได้เป็นโรคกระดูกพรุน ดังนั้นจึงน่าจะมียาบทบาทในกรณีผู้ป่วยเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง (เป็นโรคกระดูกพรุน) ได้ด้วย

ในประเทศไทย มีสูตินรีแพทย์และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญการใช้ฮอร์โมน ใช้ฮอร์โมนเพศในการรักษาสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคกระดูกพรุนเช่นกัน โดยนอกจากผลด้านกระดูก ผู้ใช้ฮอร์โมนอาจได้ประโยชน์ด้านอื่นด้วย เช่น ผลต่ออาการร้อนวูบวาบ อาการช่องคลอดแห้ง เป็นต้น นอกจากนี้สตรีวัยหมดระดูที่มีอายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี (window of opportunity) ยังอาจได้รับประโยชน์ในด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดในบางการศึกษา⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อเป็นการป้องกันโรคเรื้อรัง หรือ เพื่อป้องกันการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด⁽³¹⁾

กล่าวโดยสรุปคำถามที่ 1 เหตุผลที่ควรใช้ MHT ในการรักษากระดูกพรุน เนื่องจากกลไกการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกสัมพันธ์อย่างมากกับระดับเอสโตรเจน การใช้เอสโตรเจนใน MHT จึงน่าจะเป็นการแก้ไขโดยตรงต่อกลไกดังกล่าว นอกจากนี้ การใช้ MHT มีข้อแตกต่างจากยารักษากระดูกพรุนอื่น ๆ คือ ผู้ป่วยจะได้ประโยชน์ในการรักษาอาการของสตรีวัยหมดระดู เช่น อาการร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง เป็นต้น

คำถามที่ 2 ใครที่เหมาะสมกับการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อรักษากระดูกพรุน?

การใช้ MHT ควรอยู่ภายใต้ข้อบ่งชี้ มีการประเมินความเสี่ยง และต้องพิจารณาช่วงอายุที่เริ่มใช้ฮอร์โมน การตัดสินใจใช้ MHT ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันของแพทย์และผู้รับบริการ ฮอร์โมนเอสโตรเจนได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในกรณีดังนี้⁽³¹⁾

1. อาการร้อนวูบวาบของสตรีวัยหมดระดู (vasomotor symptom)
2. อาการทางช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ (genitourinary symptom)
3. โรคหรือภาวะที่ทำให้ขาดเอสโตรเจนเร็วกว่าวัยอันควร (premature hypoestrogenism)
4. ป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก (prevention of bone loss)

ที่น่าสังเกตก็คือ ข้อบ่งชี้ที่ 2 (อาการทางช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ) เป็นข้อบ่งชี้ที่ต้องการให้ฮอร์โมนออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ คือต้องการให้เอสโตรเจนส่งผลต่อช่องคลอด และ/หรือ ทางเดินปัสสาวะ โดยให้มีการดูดซึมเข้าสู่ส่วนอื่นของร่างกาย (systemic absorption) น้อยที่สุด เพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียง แต่ในกรณีข้อบ่งชี้อื่น ต้องการ systemic absorption เพื่อนำยาผ่านไปสู่อวัยวะเป้าหมาย คือ สมอส่วนที่ควบคุมอุณหภูมิ กระดูก ระบบหัวใจและหลอดเลือด ในข้อบ่งชี้ที่ 3 (โรคหรือภาวะที่ทำให้ขาดเอสโตรเจนเร็วกว่าวัยอันควร) ที่พบบ่อยในทางปฏิบัติได้แก่ premature ovarian insufficiency (POI) ซึ่งหมายถึงรังไข่หยุดทำงานในสตรีที่อายุน้อยกว่า 40 ปี, early menopause หมายถึง รังไข่หยุดทำงานในสตรีที่อายุน้อยกว่า 45 ปี ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้เอง การผ่าตัด การฉายรังสี เป็นต้น⁽³¹⁾

การพิจารณา MHT ในเวชปฏิบัติ นอกจากข้อบ่งชี้ 4 ประการข้างต้นแล้ว ก่อนการตัดสินใจใช้ MHT แพทย์ควรระลึกว่าผู้ป่วยไม่ควรมียข้อบ่งห้ามของการใช้ นอกจากนี้ สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของการใช้ MHT คือ อายุของผู้ป่วยที่จะเริ่มใช้ โดยการเริ่ม MHT ควรทำในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปีตามหลักการของ window of opportunity หรือ timing hypothesis เนื่องจากหากเริ่ม MHT ในขณะที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีหรือหมดระดูมาเกินกว่า 10 ปี จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด⁽²⁹⁻³¹⁾

ข้อบ่งห้ามของการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู⁽³²⁾

1. เลือดออกจากช่องคลอดที่ยังไม่ทราบสาเหตุ
2. ได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม
3. ได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งที่อุ้งกระดุนด้วยฮอร์โมน estrogen เช่น มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

4. กำลังเป็นหลอดเลือดดำอุดตัน ลิ่มเลือดที่ปอด หรือมีประวัติเป็นโรคเหล่านี้
5. กำลังเป็นโรคหลอดเลือดแดงเช่น หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง หรือมีประวัติเป็นโรคเหล่านี้
6. เคยแพ้รุนแรงต่อส่วนผสมที่มีอยู่ในยาฮอร์โมน
7. มีโรคตับรุนแรง
8. เป็นโรคขาด protein C, protein S หรือ antithrombin deficiency หรือโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อหลอดเลือดอุดตัน
9. ทราบหรือสงสัยว่าตั้งครรภ์

นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ฮอร์โมนในรายที่เป็น dementia, porphyria cutanea tarda, hypertriglyceridemia นอกจากนี้สตรีบางรายอาจกังวลความเป็นไปได้ในการกลับมากำเริบของโรคปวดศีรษะไมเกรน เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เนื่องจกกล้ามเนื้อมดลูก⁽³¹⁾

การเริ่มใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูตามทฤษฎี window of opportunity หรือ timing hypothesis

แม้ว่า MHT มีประโยชน์ชัดเจนในการรักษาโรคกระดูกพรุน ความเสี่ยงและประเด็นความปลอดภัยที่สำคัญของ MHT คือ ความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากในอดีตถึงปัจจุบัน มีหลักฐานที่ขัดแย้งกันในหลายการศึกษา เหตุผลสำคัญที่ข้อมูลต่างกันเนื่องจาก อาสาสมัครในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันมาก โดยเฉพาะอายุของอาสาสมัคร กล่าวคือ อายุเป็นตัวบ่งบอกถึงภาวะของเส้นเลือด โดยเฉพาะเส้นเลือดโคโรนารีว่ามีระดับการเกิด subclinical atherosclerosis (ระยะที่ยังไม่มีอาการของ atherosclerosis) ว่ามากน้อยเพียงใด หากอาสาสมัครมีอายุน้อย (เส้นเลือดมักจะยังดีและไม่มี complicated atherosclerotic plaques) การได้รับ MHT ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง⁽³³⁾ หรืออาจช่วยลดความเสี่ยง^(34, 35) ต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในทางตรงกันข้ามหากเริ่มใช้ MHT ในสตรีที่อายุเกิน 60 ปี หรือหมดระดูมานานเกิน 10 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมักจะมี complicated atherosclerotic plaques ในเส้นเลือดโคโรนารีแล้ว การใช้ MHT จะทำให้ความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น^(35, 36)

กล่าวโดยสรุป คำถามที่ 2 การตอบคำถามที่ว่า ใครที่เหมาะสมกับการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน? คือ ผู้ที่มีข้อบ่งชี้อย่างน้อยหนึ่งข้อ เช่น ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน อย่างไรก็ตาม ต้องพิจารณาก่อนว่าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามของการใช้ MHT และการเริ่มใช้ MHT ควรอยู่ใน window of opportunity กล่าวคือ อายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด MHT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

คำถามที่ 3 มีวิธีการเลือกใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อการรักษาโรคกระดูกพรุนอย่างไร?

การประเมินก่อนการรักษาด้วยฮอร์โมนวัยหมดระดู

นอกจากการทบทวนว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ ไม่มีข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมน และอายุอยู่ในช่วง window of opportunity แพทย์ควรซักประวัติอาการ ตรวจร่างกาย ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจพิเศษอื่น เพื่อพิจารณาสูตร ชนิด ขนาด วิธีการบริหารยาที่เหมาะสม ร่วมกับคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วยและราคา

ยาร่วมด้วย จากเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ไม่พบว่ามีฮอร์โมนแบบใดที่ดีที่สุดสำหรับสตรีทุกราย แต่ควรพิจารณาจากโรคประจำตัว ความเสี่ยงของผู้ป่วย และเลือกให้ยาที่เหมาะสมเป็นราย ๆ ไป (individualized approach)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู

การตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างอาจทำให้แพทย์ได้ข้อมูลเพิ่มเติมและทำให้เลือกใช้หรือหลีกเลี่ยงยาบางชนิด และจะทำให้ตัดสินใจใช้ยาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยมากขึ้น การพิจารณาส่งตรวจควรพิจารณาตามอายุ โรคประจำตัวและอาการของผู้ป่วย โดยทั่วไปอาจพิจารณาในการส่งตรวจเบื้องต้นดังนี้

Complete blood count (CBC)

Lipid profile

Plasma glucose

Hepatic and renal function

Cervical cancer screening

การตรวจเอ็กซเรย์เต้านม (mammography) ตามข้อบ่งชี้และอายุที่แนะนำ

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเชิงกรานหากสงสัยพยาธิสภาพ

การตรวจระดับฮอร์โมน FSH, estradiol ในเลือดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในกรณี premature ovarian insufficiency (POI) หากเป็นการเข้าวัยหมดระดูตามธรรมชาติ ไม่จำเป็นต้องตรวจ

นอกจากนี้ ยังมีการตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่หาสาเหตุ หรือปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ดังกล่าวไปแล้ว คือ 25-hydroxy vitamin D, serum calcium, phosphate, albumin (เพื่อมาแปลผล calcium), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase ในบางกรณีที่สงสัยพยาธิสภาพบางอย่าง อาจมีการส่งตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น TSH, 24-hour urinary calcium เป็นต้น⁽¹⁴⁾

การเลือกสูตร ขนาด และช่องทางการให้ยาฮอร์โมนในวัยหมดระดู

1. สูตรยา (formulation)

1.1 ชนิดของฮอร์โมนเอสโตรเจน

จุดมุ่งหมายของ MHT คือต้องการผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ออวัยวะเป้าหมายเพื่อให้เกิดผลการรักษาต่าง ๆ ตามที่ต้องการ ส่วนการให้ฮอร์โมนโพรเจสตोजิน (progestogen) มีวัตถุประสงค์หลักเพียงเพื่อป้องกันการเกิด endometrial hyperplasia หรือ endometrial cancer จากการกระตุ้นของฮอร์โมนเอสโตรเจนเท่านั้น⁽³⁷⁾ ดังนั้นหากไม่มีมดลูกแล้ว เช่น สตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกและมีข้อบ่งชี้ของ MHT จึงควรเลือกใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงตัวเดียว ยกเว้นในบางกรณี เช่น ผู้ที่มีเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) หรือในรายที่ตัดมดลูกแบบบางส่วน (subtotal หรือ supracervical hysterectomy) หากต้องใช้ MHT ควรเลือกเป็นสูตรที่มีทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสตोजิน

ฮอร์โมนเอสโตรเจนสำหรับวัยหมดระดูที่นิยมใช้มากในทางเวชปฏิบัติ คือ 17 β -estradiol, estradiol valerate และ CEE ที่ได้มาจากปัสสาวะม้าที่ตั้งครรภ์ (ปัจจุบัน CEE ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว) ในอดีต

มีการใช้ CEE เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา ส่วนประกอบหลักของ CEE คือ estrone sulfate ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่าฮอร์โมน estradiol มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ CEE และฮอร์โมน estradiol ไม่มีความแตกต่างกันในด้านการรักษาอาการร้อนวูบวาบ⁽³⁸⁾ ในด้านผลข้างเคียงมีข้อมูลแตกต่างไม่ชัดเจน แต่ CEE มีผลต่อการสร้างโปรตีนจากตับมากกว่า⁽³⁹⁾ พบว่าฮอร์โมน estradiol มีผลในด้านคลายความกังวล (anxiolytic) และลดอาการซึมเศร้า (antidepressant) ได้ดีกว่า⁽⁴⁰⁾ ในขณะนี้ประเทศไทยไม่มี CEE จำหน่าย แต่มี conjugated estrogen (CE) ซึ่งผลิตโดยสารตั้งต้นมาจากพืช ไม่ได้สกัดจากปัสสาวะม้า ตั้งครรภ์แบบ CEE อย่างไรก็ตามเนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ที่ศึกษาโดยใช้ CE มีไม่มาก ในหลายโรงพยาบาลหรือแพทย์หลายท่านจึงไม่นิยมนำ CE มาใช้ในเวชปฏิบัติ

1.2 ชนิดของฮอร์โมนโปรเจสโตเจน

คำว่าโปรเจสโตเจน เป็นชื่อรวมที่หมายถึงสารกลุ่มสเตียรอยด์ที่จับแล้วออกฤทธิ์กระตุ้นต่อตัวรับของฮอร์โมน progesterone (progesterone receptor) โดยฮอร์โมนโปรเจสโตเจน นี้แบ่งออกได้เป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกคือ progesterone ที่มีสูตรโครงสร้างเหมือนกับฮอร์โมนที่ร่างกายสร้าง และกลุ่มที่สองคือ progestin ที่หมายถึง ฮอร์โมนโปรเจสโตเจนที่ได้จากการสังเคราะห์ ข้อบ่งชี้ของการใช้ฮอร์โมนโปรเจสโตเจนใน MHT คือ เพื่อป้องกันการเกิด endometrial hyperplasia หรือ endometrial cancer ดังที่กล่าวไปแล้ว ในทางเวชปฏิบัติ มีการเลือกใช้โปรเจสโตเจน ในสูตรยา MHT อย่างหลากหลาย

ข้อมูลการศึกษา WHI ที่ติดตามผู้ป่วยหลังจากยุติการศึกษาไปแล้ว พบอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้ CEE ร่วมกับ MPA เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ในกลุ่มที่ได้รับ CEE อย่างเดียวซึ่งเป็นสตรีวัยหมดระดูที่ตัดมดลูกแล้วกลับพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴¹⁾ ในการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational studies) พบว่าชนิดของฮอร์โมนโปรเจสโตเจน อาจมีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมแตกต่างกัน โดยพบว่าฮอร์โมน progesterone และ dydrogesterone มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่าฮอร์โมน progestin ตัวอื่น ๆ^(42, 43)

ฮอร์โมนในกลุ่มโปรเจสโตเจน มีคุณสมบัติเฉพาะตัวแตกต่างกันไปตามโครงสร้าง นอกจากการจับกับตัวรับของฮอร์โมน progesterone เองแล้ว ยาหลายตัวยังสามารถจับกับตัวรับของฮอร์โมนอื่น โดยเฉพาะ androgen, mineralocorticoid และ glucocorticoid receptor ทำให้การใช้ฮอร์โมนโปรเจสโตเจน อาจเกิดผลต่อตัวรับต่าง ๆ เหล่านั้นได้ด้วย^(44, 45) ดังนั้นการเลือกใช้ยาตัวใดควรพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป (individualized approach) โดยพิจารณาจากโรคประจำตัว ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ชนิดของยาที่มีใช้ในทางเวชปฏิบัติ ราคา และความต้องการของผู้ป่วย

ในประเทศไทยมีฮอร์โมนโปรเจสโตเจน ที่นำมาใช้ในวัยหมดระดูหลายชนิด ทั้งแบบแยกเม็ดเป็นฮอร์โมนโปรเจสโตเจนเดี่ยว ได้แก่ MP, MPA, norethindrone acetate (NETA), dydrogesterone หรือชนิดที่ผสมรวมในเม็ดร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจน ได้แก่ NETA, drospirenone, norgestrel, cyproterone acetate (CPA) และ dydrogesterone ดังนั้นหากแพทย์มีความรู้ถึงคุณสมบัติของฮอร์โมนโปรเจสโตเจน แต่ละตัว จะทำให้เลือกใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

MPA เป็นยาที่มีมายาวนาน การศึกษาใหญ่ในสหรัฐอเมริกา เช่น WHI เลือกใช้ยาชนิดนี้ MPA

สามารถกระตุ้นตัวรับของ glucocorticoid และอาจสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม จากการศึกษา WHI ดังกล่าวข้างต้น ทำให้ความนิยมในปัจจุบันลดลง⁽⁴⁶⁾ อย่างไรก็ตาม MPA เป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของไทย ทำให้ยังมีการใช้ในทางปฏิบัติ NETA ในอดีตได้รับความนิยมมากในยุโรปบางประเทศ NETA มีฤทธิ์ของฮอร์โมน androgen และ estrogen^(39, 45) ทำให้แพทย์บางท่านเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหา sexual libido ลดลงร่วมด้วย ยา drospirenone และ CPA ต่างก็มีฤทธิ์ต้าน androgen^(39, 45) แต่ drospirenone มีฤทธิ์ต้านต่อ mineralocorticoid ร่วมด้วย ยา dydrogesterone ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อตัวรับ mineralocorticoid, glucocorticoid และ androgen^(39, 45)

ในต่างประเทศมีการนำ CEE ผสมกับยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) ชื่อ bazedoxifene ซึ่งเรียกว่ายากลุ่ม tissue-selective estrogen complex (TSEC) โดยมีแนวคิดการนำ bazedoxifene มาใช้แทน progestin เพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ progestin โดย TSEC นี้สามารถใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบและป้องกันการสูญเสียกระดูกได้⁽³¹⁾ อย่างไรก็ตาม ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

2. ขนาดยาฮอร์โมน (dosing)

2.1 ขนาดยาเอสโตรเจน

หากการใช้ MHT เป็นไปเพื่อการรักษาอาการของวัยหมดระดู แนวคิดการใช้ยาขนาดต่ำที่สุดเพื่อให้บรรลุเป้าหมาย (lowest, effective dose of systemic MHT) นับเป็นหลักการที่ควรยึดถือในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม หากใช้ฮอร์โมนบางกรณี เช่น ในผู้ป่วย POI การใช้ฮอร์โมนไม่ได้มุ่งหวังเพียงเพื่อบรรเทาอาการ แต่เป็นการให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับของฮอร์โมน estradiol ในเลือดใกล้เคียงกับสตรีวัยเจริญพันธุ์ ดังนั้นขนาดของฮอร์โมน เอสโตรเจนที่แนะนำจึงมักสูงกว่าขนาดที่ใช้ในสตรีวัยหมดระดูทั่วไป⁽⁴⁷⁾

คำจำกัดความของ ขนาดมาตรฐานของฮอร์โมน MHT มีการตีความแตกต่างกันออกไป ในสหรัฐอเมริกา มักยึดขนาด estradiol 1 มก. เป็นขนาดมาตรฐาน แต่ใน IMS แนะนำว่า estradiol 2 มก. เป็นขนาดยามาตรฐาน^(47, 48) ในประเทศไทยพบมีความแตกต่างของแพทย์แต่ละท่าน การเลือกขนาดของเอสโตรเจน จึงควรพิจารณาจากข้อมูลทางเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ในปัจจุบันและวัตถุประสงค์ของการใช้ฮอร์โมนในสตรีแต่ละราย

2.2 ขนาดยาโปรเจสโตเจน

ขนาดของยาโปรเจสโตเจน มีความสำคัญในการป้องกันผนังมดลูก โดยขนาดยาและจำนวนวันที่ได้รับยา มีผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิด endometrial hyperplasia และ/หรือ endometrial cancer หากใช้ขนาดของเอสโตรเจนสูงขึ้นควรมีการเพิ่มขนาดยาโปรเจสโตเจนให้สูงพอจะป้องกันผนังมดลูกด้วย⁽⁴⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนมีความเห็นว่า คำแนะนำในกรณีขนาดยาโปรเจสโตเจนที่สูงขึ้นนี้ มักเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญมากกว่าจะเป็นข้อมูลจากการศึกษาโดยตรง

โดยทั่วไปหากใช้ยาแบบ cyclic regimen แนะนำให้ใช้โปรเจสโตเจน อย่างน้อย 12 วัน/เดือน และขนาดของยาโปรเจสโตเจนต่อเม็ดมักจะสูงกว่าขนาดยาที่ใช้แบบ continuous regimen อย่างไรก็ตาม หากคำนวณขนาดยาโปรเจสโตเจนต่อเดือน จะได้ total dose ของโปรเจสโตเจน ของทั้ง cyclic และ continuous regimen ที่ใกล้เคียงกัน

3. การพิจารณาว่าจะใช้ฮอร์โมนแบบ cyclic regimen หรือแบบ continuous regimen

ดังที่กล่าวแล้วว่ากรณีตัดมดลูกแล้วควรให้ MHT แบบฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเดียว เนื่องจากการใช้ โพรเจสตอเจน อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียง เช่น อึดแน่นท้อง น้ำหนักขึ้น บวม อารมณ์เปลี่ยนแปลง คัดเต้านมและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมสูงกว่า แต่หากผู้ป่วยยังมีมดลูก การให้ MHT จำเป็นต้องใช้ เอสโตรเจนร่วมกับโพรเจสตอเจน (combined MHT) ในกรณี combined MHT ยังสามารถจำแนกได้เป็นสองแบบหลักคือ⁽⁴⁹⁾

3.1 Sequential-combined regimen

เป็นสูตร MHT ที่ให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเดียวก่อนเป็นระยะเวลาหนึ่ง (เช่น 11-15 วัน) จากนั้นจึงตามด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนควบคู่กับโพรเจสตอเจน การให้ฮอร์โมนลักษณะนี้จะมีช่วงเวลาที่หยุดโพรเจสตอเจนช่วงหนึ่ง ซึ่งจะทำให้มีเลือดออกจากช่องคลอดในช่วงเวลานั้น สูตรนี้เหมาะในผู้ที่เป็น perimenopause และผู้ที่หมดระดูมาไม่เกิน 1-2 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจยังมีการทำงานของรังไข่และยังมีการสร้างฮอร์โมนได้บ้าง ดังนั้นการใช้สูตรที่ยังมีเลือดออกตามรอบยาจึงช่วยลดโอกาสเลือดออกผิดปกติ แต่หากเลือกใช้ continuous-combined regimen ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติจากการใช้ MHT จากประสบการณ์ของผู้เขียนและแพทย์อาวุโสหลายท่านแนะนำให้ใช้ยา sequential-combined regimen ในสตรีที่หมดระดูมาไม่เกิน 1-2 ปี โดยควรเริ่มยาเม็ดแรกให้ตรงกับรอบระดูเดิมของผู้ป่วยเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่ออาการเลือดออกผิดปกติ หากเลือกใช้ sequential-combined regimen ควรใช้โพรเจสตอเจนอย่างน้อย 10 วัน/เดือน (แนะนำ 12-14 วัน/เดือน) เพื่อลดความเสี่ยงต่อการกระตุ้นผนังมดลูก⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

3.2 Continuous-combined regimen

คือการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนควบคู่ไปกับโพรเจสตอเจนทุกวัน การใช้ยาแบบนี้จะไม่มีช่วงที่ฮอร์โมนต่ำลงจนมีการลอกของผนังมดลูก ผู้ป่วยจึงไม่มีเลือดออกจากการใช้ยาสูตรนี้ การใช้ continuous-combined regimen เหมาะในสตรีที่หมดระดูมาแล้วเกินกว่า 1-2 ปี ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักชินกับการไม่มีระดูแล้ว⁽⁴⁹⁾

ในช่วง 6 เดือนแรกหลังเริ่ม MHT ผู้ป่วยอาจมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดได้บ้างเล็กน้อย ดังนั้นหากไม่มีความเสี่ยงอื่น อาจใช้วิธีเฝ้าติดตามและสังเกตอาการ อย่างไรก็ตามหากเลือดออกปริมาณมาก เลือดไม่หยุดเอง หรือเลือดเริ่มออกหลังจากเริ่มใช้ฮอร์โมนมาเกิน 6 เดือนควรทำการประเมินสาเหตุของเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดนั้น เช่น การคลื่นเสียงความถี่สูงเชิงกรานและการตรวจชิ้นเนื้อในโพรงมดลูก⁽⁴⁹⁾

4. ช่องทางการบริหารยา (route of administration)

4.1 ช่องทางการบริหารยาเอสโตรเจนและผลต่อร่างกาย

ฮอร์โมนเอสโตรเจนแบบทั่วร่างกาย (systemic estrogen) ในต่างประเทศมีรูปแบบการบริหารยาหลายชนิด ทั้งยารับประทาน ยาที่ให้ผ่านทางผิวหนัง สเปรย์และยาที่ให้ผ่านทางช่องคลอด สำหรับในประเทศไทยมี ฮอร์โมนเอสโตรเจนแบบทั่วร่างกายสำหรับวัยหมดระดูเพียงสองช่องทาง คือ ชนิดรับประทานและชนิดผ่านทางผิวหนัง ฮอร์โมน 17β -estradiol และ estradiol valerate (estradiol valerate จะถูกเปลี่ยนในร่างกายไปเป็น 17β -estradiol ในร่างกาย) ชนิดรับประทานที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีขนาดเม็ดละ 1 และ 2 มก. การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทางผิวหนังมีสองชนิดย่อย คือ ชนิดแผ่นแปะและ

ชนิดเจล การให้ฮอร์โมนผ่านทางผิวหนังมีข้อดีที่แตกต่างจากชนิดรับประทานบางประการ เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนทางผิวหนังจะไม่มีกระบวนการทำงานของตับ ต่างจากการใช้ฮอร์โมนแบบรับประทานที่มีเหตุการณ์ที่เรียกว่าการเกิด first pass hepatic effect โดยเหตุการณ์นี้ส่งผลทางเภสัชพลศาสตร์ต่อร่างกายในหลายด้าน การใช้ฮอร์โมนชนิดรับประทานอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อโรคลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าเนื่องจากส่งผลต่อโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เกิดการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้มีการการสร้าง angiotensin และ aldosterone ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นและมีการคั่งน้ำกลับมากกว่า กระตุ้นให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่าการใช้ฮอร์โมนผ่านทางผิวหนัง⁽³⁹⁾ นอกจากนี้การให้ยารับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนยังทำให้ตับสร้าง sex hormone-binding globulin (SHBG) สูงขึ้น ระดับ SHBG ที่สูงขึ้นนี้จะไปจับกับ androgen อิสระ (free androgen) ให้กลายเป็น bound form ซึ่งไม่ออกฤทธิ์ ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยมีปัญหาเรื่อง hypoactive sexual desire disorder อยู่แล้ว หากได้รับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน ในบางรายอาจทำให้ hypoactive sexual desire disorder มีอาการรุนแรงมากขึ้น^(39, 50) ดังนั้นหากพบผู้ป่วยในเวชปฏิบัติที่มีความเสี่ยงหรือมีภาวะต่าง ๆ ดังที่กล่าวมา การเลือกใช้ฮอร์โมน estrogen ผ่านทางผิวหนังน่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าชนิดรับประทาน

นอกจากเรื่องคุณสมบัติที่ต่างกันของช่องทางการบริหารยาต่อเภสัชพลศาสตร์ที่กล่าวไปแล้ว การศึกษาในด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่า การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทางผิวหนังจะทำให้ระดับของ estradiol ในเลือดมีระดับคงที่กว่าการใช้ยาแบบรับประทาน⁽³⁹⁾ ตัวอย่างทางเวชปฏิบัติที่ผู้ป่วยมีปัญหาการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงของระดับยา การใช้ยาที่ระดับในเลือดคงที่มากกว่า คือ การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทางผิวหนังจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสม

ในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ 17 β -estradiol ใน MHT แบบผ่านทางผิวหนัง 2 ชนิด คือ ชนิดเจลและชนิดแผ่นแปะผิวหนัง การใช้ MHT ชนิดผ่านทางผิวหนังแบบเจลให้ทาทุกวัน วันละ 1 ครั้งก่อนนอน ส่วน MHT ชนิดแผ่นแปะให้แปะค้างไว้ที่บริเวณผิวหนัง โดยทำการเปลี่ยนแผ่นแปะทุก ๆ 7 วัน (สัปดาห์ละ 1 ครั้ง)

ฮอร์โมน 17 β -estradiol ชนิดแผ่นแปะ

การใช้ 17 β -estradiol ชนิดแผ่นแปะ ให้แปะค้างไว้ที่บริเวณผิวหนัง โดยตำแหน่งที่เหมาะสมแนะนำที่ช่องท้องส่วนล่างหรือบั้นท้าย ไม่ควรแปะที่เต้านมหรือบริเวณที่มีการเสียดสีกับเสื้อผ้า เช่น ที่รอบสะโพก ผิวหนังที่มีขนเยอะและที่มีรอยหยักของผิวหนังมาก ๆ โดยทำการเปลี่ยนแผ่นทุก ๆ 7 วัน เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในระดับเป้าหมาย ในประเทศไทยมี 17 β -estradiol แผ่นแปะเฉพาะขนาด 50 ไมโครกรัม/24 ชั่วโมง ข้อควรระวังของฮอร์โมน 17 β -estradiol ชนิดแผ่นแปะ คือ อาจทำให้ระคายเคืองผิวหนัง เนื่องจากต้องแปะไว้ตลอด 7 วัน หรือมีการหลุดลอกของแผ่นยา โดยเฉพาะในกรณีที่มีเหงื่อ อากาศร้อน เป็นต้น

ฮอร์โมน 17 β -estradiol ชนิดเจลทาผิวหนัง

มีวิธีการใช้แตกต่างไปจากแบบแผ่นแปะ กล่าวคือต้องทาเจลทุกวัน ๆ ละ 1 ครั้ง หลีกเลี่ยงการใช้เจลบริเวณเต้านม และบริเวณที่เป็นเย็บ เช่น ที่อวัยวะเพศ สามารถเลือกทาเจลที่บริเวณอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น ต้นขา หน้าท้อง ต้นแขน เป็นต้น ในประเทศไทยมียาฮอร์โมน 0.06% 17 β -estradiol อยู่ 2 ชนิด คือ 0.06% 17 β -estradiol ที่เป็นชนิดหลอดบีบ และชนิดขวดปั๊ม เมื่อใช้ยาชนิดหลอดบีบขนาด 2.5 ก. (เท่ากับ

หนึ่งไม้วาง) จะได้ตัวยา estradiol 1.5 มก. แต่หากเป็นชนิดขวดบีบ การบีบขวดหนึ่งครั้งจะได้ตัวยาเป็นครั้งหนึ่งของหนึ่งไม้วางของหลอดบีบ นั่นคือหนึ่งบีบจะได้ตัวยา estradiol 0.75 มก. หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือสองบีบจะได้ยาเท่ากับหนึ่งไม้วางของหลอดบีบ

นอกจากนี้ ในประเทศไทยยังมี 0.1% 17 β -estradiol ชนิดเจลแบบเป็นซองใช้ทาทุกวัน วันละหนึ่งครั้ง แนะนำให้ทาที่บริเวณต้นขา โดยทาสลับต้นขาข้างซ้ายและขวา ยารูปแบบซองที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือ 1 ก. ของยา มี 17 β -estradiol ปริมาณ 1 มก.

ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่แบบให้ทางช่องคลอด

ผลิตภัณฑ์ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่แบบให้ทางช่องคลอดที่มีในประเทศไทย ใช้สำหรับอาการทางช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ เช่น อาการแห้ง คันช่องคลอด เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ตกขาว ระคายเคืองติดเชื้อในช่องคลอด ฮอร์โมนรูปแบบนี้ เป็นยาขนาดต่ำและมีการดูดซึมของฮอร์โมนเข้าสู่ระบบไหลเวียนและอวัยวะอื่นน้อยมาก จึงไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคกระดูกพรุน⁽⁵¹⁻⁵³⁾ ในปัจจุบันเอสโตรเจนเฉพาะที่แบบให้ทางช่องคลอดในประเทศไทย มีผลิตภัณฑ์เพียง 1 ชนิด โดยเป็น estriol (E3) ขนาดต่ำเพียง 0.03 มก. ร่วมกับ probiotic

4.2 ช่องทางการบริหารยาโปรเจสโตเจน

ชนิดและช่องทางการบริหารยาโปรเจสโตเจนสำหรับสตรีวัยหมดระดูในต่างประเทศมีหลายรูปแบบ การเลือกใช้ยาควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย คำแนะนำการใช้ฮอร์โมนวัยหมดระดูในระดับนานาชาติไม่ได้กำหนดชัดเจนว่าควรเลือกใช้โปรเจสโตเจนชนิดและช่องทางใด ยาโปรเจสโตเจนที่มีใช้ใน MHT ในประเทศไทยเป็นแบบรับประทานทั้งหมด ยกเว้น micronized progesterone ที่สามารถใช้ได้ทั้งแบบรับประทานและสอดทางช่องคลอด โดยการใช้ micronized progesterone ทางช่องคลอดสำหรับ MHT นี้ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาในบางประเทศ

จากการรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบร่วมกับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นต่อการใช้ micronized progesterone ไว้ว่า อาจพิจารณาใช้ micronized progesterone แบบรับประทาน หรือใช้ micronized progesterone ทางช่องคลอดใน MHT เพื่อลดความเสี่ยงต่อผนังมดลูก แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ micronized progesterone ชนิดผ่านทางผิวหนังใน MHT^(54,55) ซึ่งแตกต่างจากการใช้ progestin ผ่านทางผิวหนังบางชนิดซึ่งมีจำหน่ายในต่างประเทศ สาเหตุที่ไม่แนะนำการใช้ progesterone ชนิดผ่านทางผิวหนังเนื่องจากยังมีข้อมูลเรื่องการป้องกันผนังมดลูกอย่างจำกัดและ progesterone อาจถูกเอนไซม์ที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงไปเป็นเมทาโบไลต์ที่มีฤทธิ์อ่อนกว่า

Progestin อีกรูปแบบหนึ่งที่มีในหลายประเทศรวมถึงในไทย โดยถูกออกแบบมาเพื่อใช้คุมกำเนิดและรักษาประจำเดือนออกมาก คือ levonorgestrel-intrauterine system (LNG-IUS) ในบางกรณีที่สตรีวัย perimenopause ที่ต้องการคุมกำเนิดพร้อมไปกับการใช้ MHT อาจเลือกใช้ LNG-IUS ร่วมกับเอสโตรเจนแบบรับประทานหรือผ่านทางผิวหนัง ซึ่งทำให้ได้ประโยชน์ทั้งการป้องกันผนังมดลูกและคุมกำเนิดได้ในคราวเดียวกัน

5. ระยะเวลาที่ใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู (duration of menopausal hormone treatment)

ดังที่กล่าวข้างต้นแล้วว่า หลักการใช้ MHT ขนาดต่ำและเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุด เป็นแนวคิดที่เหมาะสมกับการรักษาอาการในสตรีวัยหมดระดู แนวคิดดังกล่าวนี้ อาจไม่เหมาะสมในบางกรณีเช่น กรณีใช้ MHT ในรายที่เป็น POI โดยกรณี POI นี้มีเป้าหมายของการใช้ MHT ทำเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนใกล้เคียงกับสตรีวัยเจริญพันธุ์ทั่วไป ยิ่งไปกว่านั้น ระยะเวลาที่ให้ MHT มักยาวนานไปจนถึงอายุเฉลี่ยของประชากรทั่วไปที่หมดระดู คือที่อายุประมาณ 50 ปี ดังนั้นในสตรีบางรายอาจได้รับ MHT อย่างยาวนานขึ้นกับอายุที่ได้รับการวินิจฉัย POI ในทางปฏิบัติ ควรมีการนัดตรวจติดตามสตรีที่ได้รับ MHT อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยระยะเวลาที่ใช้ MHT ควรพิจารณาจากข้อบ่งชี้ที่เริ่มใช้ยาและความเสี่ยงของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปได้ขณะที่มีการใช้ MHT หากหมดข้อบ่งชี้ของการใช้ยาหรือพบว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นสูงกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ ควรพิจารณายุติการใช้ MHT

จากประสบการณ์ในทางเวชปฏิบัติของผู้เขียน พบว่าหลายครั้งที่แพทย์อาจสับสนถึงตัวเลขอายุ 60 หรือ 65 ปี โดยเข้าใจว่าอายุ 60-65 ปีเป็นจุดที่ห้ามใช้ MHT ต่อเนื่องในกรณีที่ใช้มาแล้ว ซึ่งเป็นความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนและสับสนกับแนวคิด window of opportunity ที่กล่าวข้างต้น หากเป็นการใช้ยาต่อเนื่องมาก่อน (ไม่ใช่เริ่มการใช้ยา) และแพทย์เห็นว่าประโยชน์จากการใช้ยายังมากกว่าโทษ สามารถเลือกใช้ฮอร์โมนต่อเนื่องได้ โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาที่อายุ 60-65 ปีเป็นกิจวัตรในสตรีทุกราย⁽³¹⁾

6. การหยุดยาฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู

ในสตรีรายที่มีอาการร้อนวูบวาบ พบว่าการหยุดใช้ MHT ทำให้เกิดการเป็นซ้ำของอาการวัยหมดระดู ได้ราวร้อยละ 25-50⁽³¹⁾ ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่เปรียบเทียบวิธีการค่อย ๆ ลดยา (gradual discontinuation) เทียบกับการหยุดยาแบบฉับพลัน (abrupt cessation) แต่ก็ไม่พบว่าการหยุดยาแบบค่อย ๆ ลดยามีประโยชน์แตกต่างการหยุดแบบฉับพลัน ทั้งในด้านอัตราและความรุนแรงของการเป็นซ้ำของอาการวัยหมดระดู ดังนั้นในคำแนะนำการใช้ MHT จึงไม่ได้ให้คำแนะนำที่จำเพาะสำหรับวิธีการหยุดยา⁽³¹⁾ อย่างไรก็ตาม ตำราทางฮอร์โมน แพทย์อาวุโสหลายท่านและตัวผู้เขียนเองมักเลือกใช้วิธีค่อย ๆ ลดยาลง ในกรณีที่สามารถแบ่งขนาดยาลงได้ เพื่อให้ร่างกายปรับและคุ้นเคยกับระดับฮอร์โมนที่ลดลงอย่างช้า ๆ แล้วจึงหยุดยาในที่สุด

Tibolone

ในประเทศไทยมียาที่ออกฤทธิ์คล้ายกับ MHT แต่ไม่ใช่ฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือ โพรเจสเตอโรนโดยตรง คือ tibolone โดยยาชนิดนี้ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR) โดยสามารถใช้รักษาผู้ที่มีอาการร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง และใช้ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน tibolone มีใช้ในหลายประเทศแถบยุโรป รวมถึงประเทศไทย แต่ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา เมื่อรับประทาน tibolone เอนไซม์ในลำไส้และตับจะเปลี่ยน tibolone ไปเป็นเมทาโบไลต์ 3 ตัว คือ 3α -OH-tibolone, 3β -OH-tibolone และ delta 4-isomer tibolone โดยที่ 3α -OH-tibolone และ 3β -OH-tibolone สามารถจับและออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogenic activity) ส่วนเมทาโบไลต์ตัวที่สามคือ delta 4-isomer tibolone สามารถจับและกระตุ้นตัวรับของฮอร์โมน androgen และ progesterone (androgenic และ progestogenic activities) การที่ tibolone ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมน

โพรเจสโตเจนที่ผนังมดลูกทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ tibolone และยังมีมดลูกไม่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนโพรเจสโตเจน และจากการที่ delta 4-isomer tibolone ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ androgen ในสมอง จึงมีผลช่วยเรื่อง sexual desire นอกจากนี้ tibolone ลดการสังเคราะห์ SHBG จากตับ จึงทำให้มีฮอร์โมน testosterone อิสระ (free testosterone) ในกระแสเลือดสูงขึ้นและไปออกฤทธิ์ที่สมองมากขึ้น^(56, 57) ดังนั้นหากพบผู้ป่วยวัยหมดระดูที่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ MHT ร่วมกับมี low sexual desire การใช้ tibolone นับเป็นตัวเลือกหนึ่ง ที่ควรพิจารณา อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ tibolone ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง เช่น ผู้ที่เป็น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดปกติ และผู้ที่อายุเกิน 60 ปี เนื่องจากพบมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 2 เท่า⁽⁵⁸⁾

ในประเทศไทย มีชนิดของฮอร์โมนใน MHT ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาหลายชนิด มีทั้งแบบที่เป็นชนิดเอสโตรเจนเดี่ยวโพรเจสโตเจนเดี่ยว และใน combined regimen ก็มีทั้งแบบ sequential-combined regimen และแบบ continuous-combined regimen จึงขอแสดงตารางที่ 1-4 เพื่อแสดงชนิดของ MHT ที่มีใช้ในประเทศไทย

ตารางที่ 1. แสดงชนิดของเอสโตรเจนเดี่ยวในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
Micronized 17 β -estradiol ขนาด 1-2 มก.	รับประทาน	Estrofem, postmenop
Estradiol valerate ขนาด 1-2 มก.	รับประทาน	Progynova
Conjugated estrogens ขนาด 0.625 มก.	รับประทาน	Estromon
Conjugated equine estrogens (ปัจจุบันไม่มีจำหน่ายในไทยแล้ว)	รับประทาน/ชนิดครีม	Premarin
17 β -estradiol gel (0.06%) ชนิดหลอด ขนาดยา 2.5 ก. จะได้ estradiol 1.5 มก. ชนิดขวดปั๊ม โดยกด 2 ปั๊มจะได้ estradiol 1.5 มก.	เจลทาผิวหนัง	Oestrogel, oestrodose
17 β -estradiol gel (0.1%) ชนิดซอง ขนาด 1 ก. ของยามี estradiol 1 มก.	เจลทาผิวหนัง	Divigel
17 β -estradiol patch ขนาด 50 ไมโครก./24 ชั่วโมง	แผ่นแปะผิวหนัง	Climara
Estriol (E3) plus <i>Lactobacilli</i> ขนาด 0.03 มก. ร่วมกับ <i>Lactobacilli</i> 100 ล้านเซลล์	สอดทางช่องคลอดเป็นยาเฉพาะที่	Gynoflor

ตารางที่ 2. แสดงชนิดของโพรเจสตोजินเดี่ยวในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
Medroxyprogesterone acetate ขนาดยาที่มี 5 และ 10 มก.	รับประทาน	Provera
Norethindrone acetate ขนาดยาที่มี 5 มก.	รับประทาน	Primolut-N
Micronized progesterone ขนาดยาที่มี 100 และ 200 มก.	รับประทาน สอดทางช่องคลอด	Utrogestan
Dydrogesterone ขนาดยาที่มี 10 มก.	รับประทาน	Duphaston

ตารางที่ 3. แสดงชนิดของยาที่ผสมเอสโตรเจนและโพรเจสตोजินในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูชนิด sequential-combined regimen ที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
Estradiol valerate ร่วมกับ norgestrel 21 เม็ด Estradiol valerate 2 มก. ใน 11 เม็ดแรกและ estradiol valerate 2 มก. ร่วมกับ norgestrel 0.5 มก. ใน 10 เม็ดหลัง มีช่วงหยุดยา 7 วัน	รับประทาน	Cyclo-progynova
Estradiol valerate ร่วมกับ Cyproterone acetate 28 เม็ด Estradiol valerate 2 มก. ใน 11 เม็ดแรกและ estradiol valerate 2 มก. ร่วมกับ cyproterone acetate 1 มก. ใน 10 เม็ดหลัง มีช่วงยาหลอก 7 วัน คือให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Climen
17 β -estradiol ร่วมกับ dydrogesterone 28 เม็ด 17 β -estradiol 1 มก. ใน 14 เม็ดแรก และ 17 β -estradiol 1 มก. ร่วมกับ dydrogesterone 10 มก. ในอีก 14 เม็ดให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Femoston 1/10

ตารางที่ 4. แสดงชนิดของยาที่ผสมเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูชนิด continuous-combined regimen ที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
17β-estradiol ร่วมกับ Norethindrone acetate 28 เม็ด ทุกเม็ดประกอบด้วย 17 β -estradiol 1 มก. ร่วมกับ norethindrone acetate 0.5 มก. ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Activelle
17β-estradiol ร่วมกับ drospirenone 28 เม็ด ทุกเม็ดประกอบด้วย 17 β -estradiol 1 มก. ร่วมกับ drospirenone 2 มก. ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Angeliq
17β-estradiol ร่วมกับ dydrogesterone 28 เม็ด ทุกเม็ดประกอบด้วย 17 β -estradiol 1 มก. ร่วมกับ dydrogesterone 5 มก. ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Femoston conti (1/5)
Tibolone 28 เม็ด เป็นยาในกลุ่ม STEAR (selective tissue estrogenic activity regulator) ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Livial

สรุป

หัวใจหลักของการใช้ MHT ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ การเลือกผู้ป่วยรายที่เหมาะสมต่อการใช้ MHT และการเลือกใช้ชนิดและขนาดของ MHT ที่มีความเสี่ยงต่ำและเหมาะสมกับผู้ป่วยรายนั้น ๆ การใช้ MHT รักษาโรคกระดูกพรุน นอกจากจะเป็นการแก้ไขตามพยาธิกำเนิดที่สำคัญของโรคแล้ว MHT ยังมีข้อดีกว่ายารักษากระดูกพรุนชนิดอื่นบางประการ คือ ช่วยรักษาอาการของสตรีวัยหมดระดู อาการออกร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง อารมณ์เปลี่ยนแปลง อาจช่วยให้การนอนหลับดีขึ้นในสตรีบางราย อย่างไรก็ตาม หากเริ่มใช้ MHT ในสตรีที่อายุเกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาเกิน 10 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นหากต้องการใช้ MHT เพื่อรักษากระดูกพรุน ควรประเมินก่อน ว่าผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ MHT หรือไม่ และการเริ่มใช้ MHT ควรอยู่ภายใต้แนวคิดตามกรอบเวลาของทฤษฎี window of opportunity

เนื่องจากโรคกระดูกพรุน เกี่ยวข้องกับแพทย์หลายสาขา ปัญหาหนึ่งนี้อาจทำให้การใช้ MHT ไม่ได้เป็นตัวเลือกหลักในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือบางคำแนะนำในระดับประเทศระหว่างประเทศไม่ได้แนะนำให้ใช้ MHT เป็นตัวเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ หากเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ MHT เช่น เลือดออกผิดปกติ ผู้ที่ไม่ใช่สูติ-นรีแพทย์ อาจขาดความชำนาญในการประเมินเพิ่มเติม ดังนั้นในผู้ป่วยรายที่เหมาะสมต่อการใช้ MHT ควรมีการทำงานเป็นร่วมกันระหว่างแพทย์ต่างสาขา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้รับบริการ

ในปัจจุบัน ยังไม่พบว่ามี MHT แบบใดที่ดีที่สุดสำหรับสตรีทุกราย การพิจารณา MHT ในผู้ป่วย ควรคำนึงถึงโรคประจำตัว ความเสี่ยงของผู้ป่วย ความต้องการของผู้ป่วย ราคา และเลือกให้ยาที่เหมาะสมเป็นราย ๆ ไป (individualized approach) โดยพิจารณา สูตรยา ขนาดยา ช่องทางการบริหารยา ระยะเวลาที่ใช้อย่างเหมาะสม และการตรวจติดตาม มีการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะ หากหมดข้อบ่งชี้หรือพบว่าความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ อาจพิจารณาหยุด MHT

เอกสารอ้างอิง

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-81.
2. Suriyawongpaisal P, Chariyalertsak S, Wanvarie S. Quality of life and functional status of patients with hip fractures in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34:427-32.
3. Vaseenon T, Luevitoonvechkij S, Wongtriratanachai P, Rojanasthien S. Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom* 2010; 13:63-7.
4. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Involutional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986; 314:1676-86.
5. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, et al. Bone mineral density of lumbar spine and proximal femur in normal Thai women. *J Med Assoc Thai* 2000; 83:725-31.
6. A. Suwan, K. Panyakhamlerd, S. Chaikittisilpa, U. Jaisamrarn, P. Hawanond, T. Chaiwatanarat, et al. Validation of the Thai Osteoporosis Foundation and Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand Clinical Practice Guideline for bone mineral density measurement in postmenopausal women. *Osteoporos Sarcopenia* 2015; 1:103-8.
7. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
8. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17:1-45.
9. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
10. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos* 2018; 13:118.
11. มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนมุลินธิ

โรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ:คอนเซพท์ เมดิคัลส์ จำกัด; 2564. หน้า 52-9.

12. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-97.
13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020; 26(Suppl 1):1-46.
14. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2021; 28:973-97.
15. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; 106:1203-4.
16. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:861-8.
17. Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, Krasnow MB, Kido TH. Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1959-65.
18. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
19. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
20. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1623-30.
21. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish osteoporosis prevention study. *Maturitas* 2000; 36:181-93.
22. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996;

- 276:1389-96.
23. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, et al. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1989; 7:79-86.
 24. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. Transdermal Estradiol Investigator Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94:330-6.
 25. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23:529-39.
 26. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12:741-8.
 27. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1042-8.
 28. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104:443-51.
 29. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-50.
 30. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:68-75.
 31. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24:728-53.
 32. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3975-4011.
 33. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal

- al hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
34. Hodis HN, Mack WJ. A “window of opportunity:” the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res* 2011; 1379:244-52.
 35. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 2016; 254:282-90.
 36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women’s health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
 37. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016; 91:25-35.
 38. Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, Marjoribanks J, da Silva EM, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8:CD010407.
 39. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8(Suppl 1):3-63.
 40. Hiroi R, Weyrich G, Koebele SV, Mennenga SE, Talboom JS, Hewitt LT, et al. Benefits of hormone therapy estrogens depend on estrogen type: 17 β -estradiol and conjugated equine estrogens have differential effects on cognitive, anxiety-like, and depressive-like behaviors and increase tryptophan hydroxylase-2 mRNA levels in dorsal raphe nucleus subregions. *Front Neurosci* 2016; 10:517.
 41. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353-68.
 42. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145:535-43.
 43. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among

- post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013; 8: e78016.
44. Louw-du Toit R, Perkins MS, Hapgood JP, Africander D. Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 491:140-46.
 45. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61:171-80.
 46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394:1159-68.
 47. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020; 23:426-46.
 48. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric* 2014; 17:564-79.
 49. Mueck AO, Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 31:37(2).
 50. อัมรินทร์ สุวรรณ. Androgen therapy in Menopause: from basics to clinical application. ใน: ก้าธร พฤกษานานนท์, ชญาณิช อภิรัชวีริยะ, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ร่วมสมัย 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ:คอนเซพท์ เมดิคัลส์ จำกัด; 2560. หน้า 7-36.
 51. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888-902.
 52. อัมรินทร์ สุวรรณ. Vaginitis in the Climacteric. ใน: พัญญ พันธ์บุรณะ, ทวีวัน พันธศรี, มยุรี จิรภิญโญ, ชาญชัย สุชาติวัฒนชัย, อารีย์พรรณ โสภณสฤษฏ์สุข, อรวิน วัลลิภากร, บรรณาธิการ. THE MAC QUARTIER. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ:ท็อป เซลส์ มาร์เก็ตติ้ง จำกัด; 2559. หน้า 149-181.
 53. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020; 27:976-92.
 54. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016; 19:316-28.
 55. Ruan X, Mueck AO. Systemic progesterone therapy--oral, vaginal, injections and even transdermal? *Maturitas* 2014; 79:248-55.
 56. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treat-

ment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG 2007; 114:1522-9.

57. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. J Sex Med 2008; 5:646-56.
58. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359:697-708.

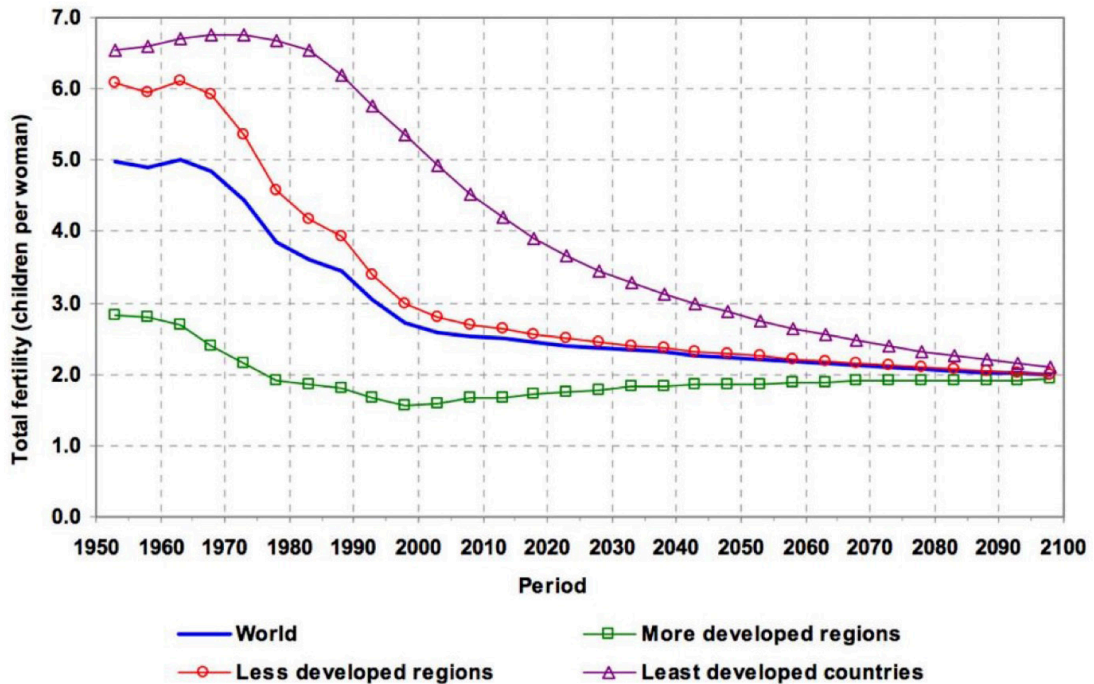


วิถีทางปฏิบัติในการวินิจฉัย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับคู่สมรสที่มีบุตรยาก (practical diagnostic and investigational pathway for the infertile couple)

ชนกานต์ สืบถวิลกุล

บทนำ

อัตราการเจริญพันธุ์ของโลก (global fertility rate) มีแนวโน้มลดลงอย่างมากในทศวรรษที่ผ่านมา เช่นเดียวกับในประเทศไทย พบว่าอัตราการเจริญพันธุ์ลดลงมากกว่าร้อยละหกสิบในระยะเวลา 30 ปี ที่ผ่านมา⁽¹⁾ (รูปที่ 1⁽²⁾) ในปัจจุบันคู่สมรสมีแนวโน้มที่จะแต่งงานและมีบุตรเมื่ออายุมากขึ้น ทำให้ภาวะมีบุตรยากในปัจจุบันมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น โดยสาเหตุของภาวะมีบุตรยากสามารถเกิดได้จาก ปัจจัยทางด้านฝ่ายหญิง ปัจจัยทางด้านฝ่ายชาย ปัจจัยที่เกิดจากทั้งสองฝ่ายร่วมกัน และปัจจัยที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ โดยก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คู่สมรสควรได้รับการดูแลรักษาและตรวจประเมินที่เหมาะสม เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก เพื่อที่จะได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแก่คู่สมรสนั้น ๆ ต่อไป



รูปที่ 1. แสดงจำนวนบุตรต่อสตรีในภูมิภาคต่าง ๆ ของโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 ถึงปี ค.ศ. 2100⁽²⁾

คำนิยาม

Infertility⁽³⁾ หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย หรือระยะเวลา 6 เดือนในกรณี ที่คู่สมรสฝ่ายหญิงที่มีอายุเกิน 35 ปีขึ้นไป

Primary infertility หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยสตรีผู้นั้นไม่เคยมี การตั้งครรภ์มาก่อน

Secondary infertility หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยสตรีผู้นั้นเคยมี การตั้งครรภ์รวมทั้งการแท้งบุตรมาก่อน

Subfertility หมายถึง คู่สมรสที่ไม่มีการตั้งครรภ์ภายหลัง ระยะเวลา 1 ปี หลังจาก ที่พยายามมีบุตร

Fecundability หมายถึง โอกาสที่จะมีการตั้งครรภ์ในหนึ่งรอบประจำเดือน (probability of pregnancy per cycle)

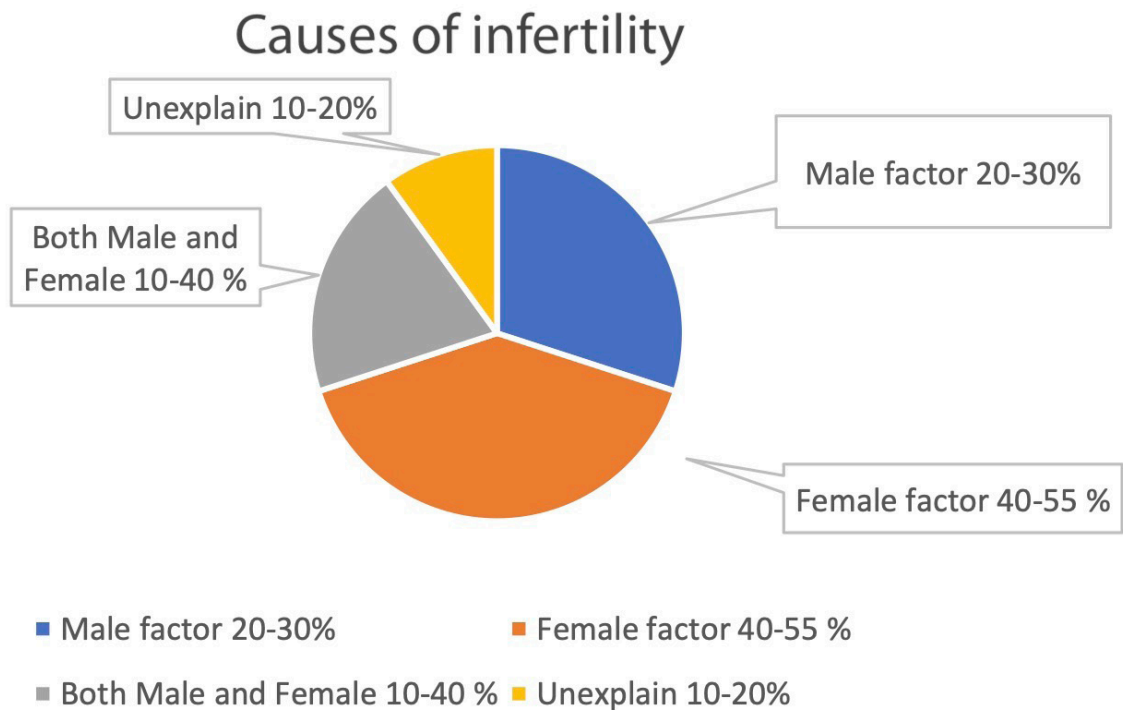
Fecundity หมายถึง โอกาสที่จะมีการตั้งครรภ์และมีการเกิดมีชีพในหนึ่งรอบประจำเดือน (probability of achieving a live birth in single cycle)

ภาวะมีบุตรยาก (infertility) หมายถึง คู่สมรสที่มีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ จำนวน 2-3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มี การตั้งครรภ์เกิดขึ้น โดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยสามารถ

แบ่งได้เป็น primary infertility และ secondary infertility ดังคำนิยามข้างต้น ตามประวัติการเคยตั้งครรภ์ หรือมีบุตรมาก่อนของฝ่ายหญิง โดยภาวะมีบุตรยากในปัจจุบันมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาในปัจจุบัน คู่สมรสมีแนวโน้มที่จะแต่งงานและมีบุตรเมื่ออายุมากขึ้น

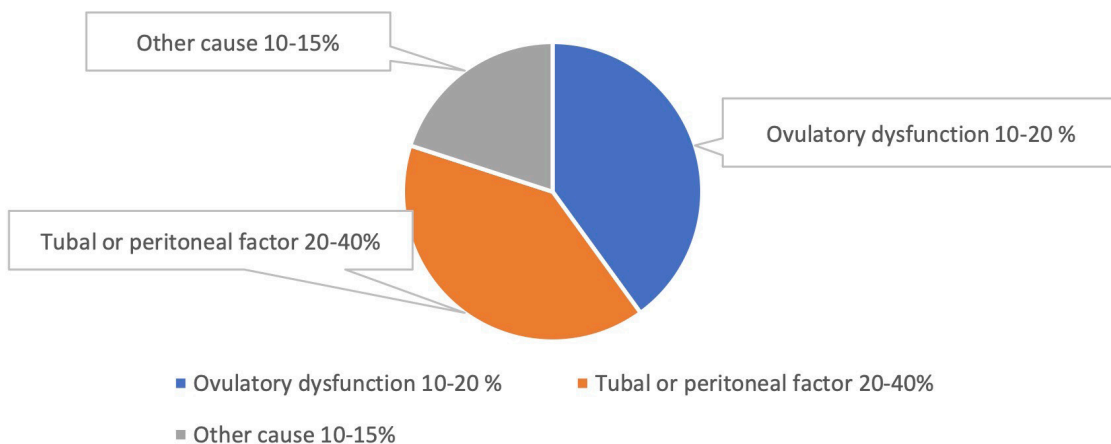
สาเหตุของภาวะมีบุตรยาก

สาเหตุของภาวะมีบุตรยากพบได้แตกต่างกันไปในแต่ละคู่สมรส สาเหตุอาจเกิดจากฝ่ายใดฝ่ายหนึ่ง หรือทั้งสองฝ่ายได้ โดยสามารถแบ่งได้ดังนี้ สาเหตุจากฝ่ายชาย สาเหตุจากฝ่ายหญิง สาเหตุจากทั้งสองฝ่าย และภาวะมีบุตรยากที่ไม่ทราบสาเหตุ (unexplained infertility) ดังรูปที่ 2⁽⁴⁾ โดยสาเหตุที่เกิดจากฝ่ายหญิง สามารถแบ่งได้เป็นความผิดปกติต่าง ๆ ดังนี้ การทำงานของรังไข่ที่ลดลง (decreased ovarian reserve) การตกไข่ที่ผิดปกติ (ovulatory factor) ความผิดปกติของท่อนำไข่ (tubal factor) ความผิดปกติของมดลูก (uterine factor) ความผิดปกติของอุ้งเชิงกราน (pelvic factor) ดังรูปที่ 3⁽⁴⁾ และตารางที่ 1⁽⁴⁾



รูปที่ 2. แสดงสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก⁽⁴⁾

Approximated prevalence of causes of infertility in female



รูปที่ 3. แสดงสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่เกิดจากปัจจัยทางด้านฝ่ายหญิง⁽⁴⁾

ตารางที่ 1. ความชุกและสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก⁽⁴⁾

อัตราความชุกของสาเหตุภาวะมีบุตรยาก	ร้อยละ
สาเหตุจากฝ่ายชาย	17-28
ทั้ง 2 ฝ่าย	8-39
สาเหตุจากฝ่ายหญิง	33-40
ไม่ทราบสาเหตุ	8-28
สาเหตุภาวะมีบุตรยากในฝ่ายหญิง	ร้อยละ
สาเหตุจากตกไข่ผิดปกติ	21-36
สาเหตุจากท่อนำไข่และเยื่อบุช่องท้อง	16-28
สาเหตุอื่น ๆ	9-12

การประเมินภาวะมีบุตรยาก

หลักสำคัญในการดูแลรักษาคู่สมรสมีบุตรยาก คือต้องประเมินหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในแต่ละคู่ และให้การรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุนั้น ๆ ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง การประเมินภาวะมีบุตรยากตั้งแต่การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจประเมินทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก เพื่อที่จะได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแก่คู่สมรสนั้น ๆ ต่อไป

การประเมินภาวะมีบุตรยากในคู่สมรสฝ่ายหญิง

การซักประวัติ⁽⁵⁾

ประวัติการมีบุตรยาก ระยะเวลาของการมีบุตรยาก

ประวัติประจำเดือน ได้แก่ อายุที่มีประจำเดือนครั้งแรก ความสม่ำเสมอของประจำเดือน ระยะห่างระหว่างรอบประจำเดือน จำนวนวันที่มีเลือดออก ปริมาณของเลือดประจำเดือน อาการปวดประจำเดือน รวมถึงอาการผิดปกติอื่นขณะมีประจำเดือน (molimina symptoms)

ประวัติการคุมกำเนิดที่เคยใช้

ความถี่ห่างของการมีเพศสัมพันธ์ ความผิดปกติของการมีเพศสัมพันธ์ (sexual dysfunction)

ประวัติการตั้งครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนหลังการคลอดหรือแท้ง

ประวัติการตรวจรักษาภาวะมีบุตรยากที่ผ่านมา

ประวัติการเจ็บป่วย การได้รับอุบัติเหตุ การนอนโรงพยาบาล และการผ่าตัดในอดีต

ประวัติการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และภาวะการอักเสบในอุ้งเชิงกราน

ประวัติการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และการรักษาที่ผ่านมา

ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา และยาต่าง ๆ ที่ใช้อยู่เป็นประจำในปัจจุบัน

ประวัติการสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หรือการใช้สารเสพติด

ประวัติโรคในครอบครัว และโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น การพัฒนาการที่ผิดปกติ การหมดประจำเดือนเร็วกว่ากำหนด

ประวัติอาการผิดปกติอื่น ๆ เช่น โรคไทรอยด์ ปวดท้องเรื้อรัง น้ำนมไหล ภาวะขนดก หรืออาการเจ็บปวดระหว่างการมีเพศสัมพันธ์ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว

ประวัติการสัมผัสสารพวก diethylstilbestrol (DES) ขณะอยู่ในครรภ์มารดา

ประวัติอาชีพและสิ่งแวดล้อมในการทำงาน

การตรวจร่างกาย

บันทึกน้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย (body mass index-BMI) ความดันโลหิต ซีฟจร

ตรวจต่อมไทรอยด์ มีภาวะต่อมไทรอยด์โต หรือมีก้อน กดเจ็บหรือไม่

ตรวจเต้านม เพื่อดูภาวะน้ำนมไหล

ตรวจเพื่อสืบค้นภาวะแอนโดรเจนเกิน เช่น ขนดก หน้ามัน สีขึ้นบริเวณส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย

ตรวจภายในเพื่อดูความผิดปกติของช่องคลอด ปากมดลูก มูกบริเวณปากมดลูก ตัวมดลูก และรังไข่ หรือก้อนที่กดเจ็บใน cul-de-sac

การตรวจเพื่อคัดกรอง

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ซึ่งแนะนำให้ตรวจในหญิงที่มีเพศสัมพันธ์แล้วทุกราย

การตรวจเลือดเพื่อคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (sexually transmitted disease) ได้แก่ ซิฟิลิส ไวรัสตับอักเสบบี คลาไมเดีย (*Chlamydia*) และ เอชไอวี (HIV)

การตรวจเลือดเพื่อดูภูมิคุ้มกันของโรคหัดเยอรมัน (rubella immunity) ในกรณีที่ไม่น่าจะแน่ใจว่าเคยได้รับภูมิคุ้มกันหรือเคยมีการติดเชื้อมาก่อนหรือไม่ แนะนำให้ให้วัคซีนหัดเยอรมันก่อนเข้ารับการรักษา และให้คุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 1 เดือนหลังให้วัคซีน

Chlamydia antibody test (CAT) คือ ตรวจคัดกรองเชื้อคลาไมเดีย ทราโคมาติส (*Chlamydia trachomatis*) ซึ่งเป็นเชื้อที่พบบ่อยที่เป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน ที่เป็นปัจจัยหลักที่สำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติของท่อนำไข่ โดยการตรวจเป็นการตรวจด้วยการทดสอบที่มีความไวสูง จากตัวอย่างที่เก็บจากปากมดลูก ก่อนการทำหัตถการ เช่น ก่อนการฉีดสีประเมินท่อนำไข่ (hysterosalpingogram, HSG) หรือการส่องกล้องเข้าไปตรวจในโพรงมดลูก (hysteroscopy) และหากพบว่าผลตรวจเป็นบวก คู่สมรสควรได้รับการรักษาที่เหมาะสมก่อนการทำหัตถการ แต่ในกรณีที่ไม่มี การตรวจคัดกรองเชื้อคลาไมเดียมาก่อน หากมีการทำหัตถการด้วยการใส่เครื่องมือผ่านปากมดลูกเข้าไปในโพรงมดลูก ควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันไว้ด้วย เช่น doxycycline เป็นต้น

การตรวจหาภูมิคุ้มกันของเชื้อคลาไมเดียจะมีประโยชน์ในรายที่ได้ผลบวก เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของท่อนำไข่ ซึ่งอาจพิจารณาทำการตรวจดูการอุดตันของท่อนำไข่ โดยพบว่า การตรวจ CAT มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 40-50 ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ร้อยละ 60 ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ร้อยละ 80-90 เมื่อเทียบกับการประเมินท่อนำไข่โดยการผ่าตัดผ่านกล้องในการวินิจฉัยการอุดตันของท่อนำไข่ส่วนปลาย (distal tubal disease)

การตรวจประเมินการตกไข่ (confirmation of ovulation)

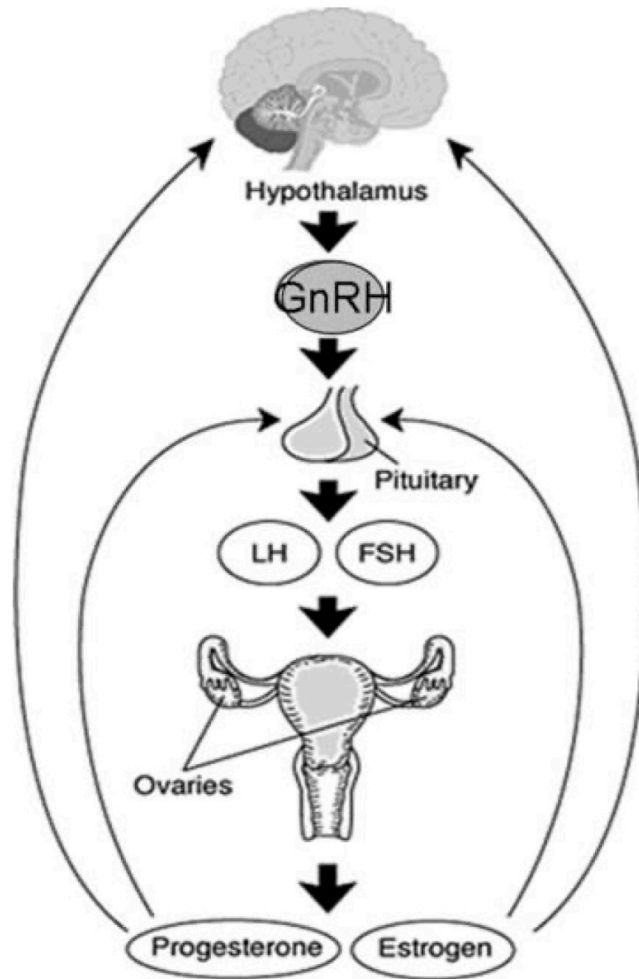
การตกไข่ที่ผิดปกติพบได้ ร้อยละ 15-40 ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก ส่วนมากสตรีที่มีปัญหาดังกล่าวมักพบอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ ภาวะขาดประจำเดือน หรือประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (oligomenorrhea/amenorrhea) ในสตรีที่มีการตกไข่ส่วนใหญ่มักมีรอบประจำเดือนที่สม่ำเสมอ ประมาณ 21-35 วัน บางรายอาจสังเกตได้ว่ามีตกขาวเป็นมูกใส ๆ ในช่วงใกล้จะมีการตกไข่ หรือบางรายอาจมีอาการ (molliminal symptoms) เช่น ปวดท้องน้อย ตึงคัดเต้านมก่อนมีประจำเดือนได้

การตกไข่ในสตรีที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เกิดขึ้นโดยกลไกการทำงานของ hypothalamic-pituitary-ovarian axis (รูปที่ 4⁽⁶⁾) โดยเริ่มจากการหลั่ง gonadotropin-releasing hormone (GnRH) จากสมองส่วนไฮโปธาลามัส (hypothalamus) แบบเป็นจังหวะ (pulsatile) เพื่อกระตุ้นต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ให้มีการหลั่งฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) และ FSH จะเป็นตัวกระตุ้น granulosa cell บริเวณรอบ ๆ ฟองไข่ให้มีจำนวนมากขึ้น ซึ่งการเพิ่มของ granulosa cell นี้ จะทำให้จำนวนของตัวรับ FSH (FSH receptor) มีจำนวนเพิ่มขึ้นตามไปด้วย ฮอร์โมน FSH ที่ถูกหลั่งออกมาจะจับตัวตัวรับดังกล่าว และกระตุ้นให้เกิดการสร้างเอนไซม์หลาย ๆ ชนิด โดยเฉพาะ aromatase ซึ่งจะ

ตัวเปลี่ยนฮอร์โมน androgen ที่หลังจาก theca cell ให้เป็นเอสโตรเจน และเอสโตรเจนที่เพิ่มปริมาณมากขึ้นนี้ บางส่วนจะถูกส่งเข้าไปในกระแสเลือด กลายเป็น negative feedback ไปที่ต่อมใต้สมอง ทำให้การหลั่งฮอร์โมน FSH ลดลง ฟองไข่ใบอื่น ๆ ที่มีจำนวนของตัวรับ FSH ไม่เพียงพอที่จะหยุดการเจริญและฝ่อไป สำหรับฟองไข่ใบที่โตที่สุด (dominant follicle) ที่มีจำนวนของตัวรับ FSH มากที่สุด จะเจริญต่อไปได้แม้ว่าระดับของ FSH ในเลือดจะลดลง ซึ่งเหตุการณ์การคัดเลือก dominant follicle ในรังไข่นี้ จะเกิดขึ้นประมาณวันที่ 6-7 ของรอบประดู

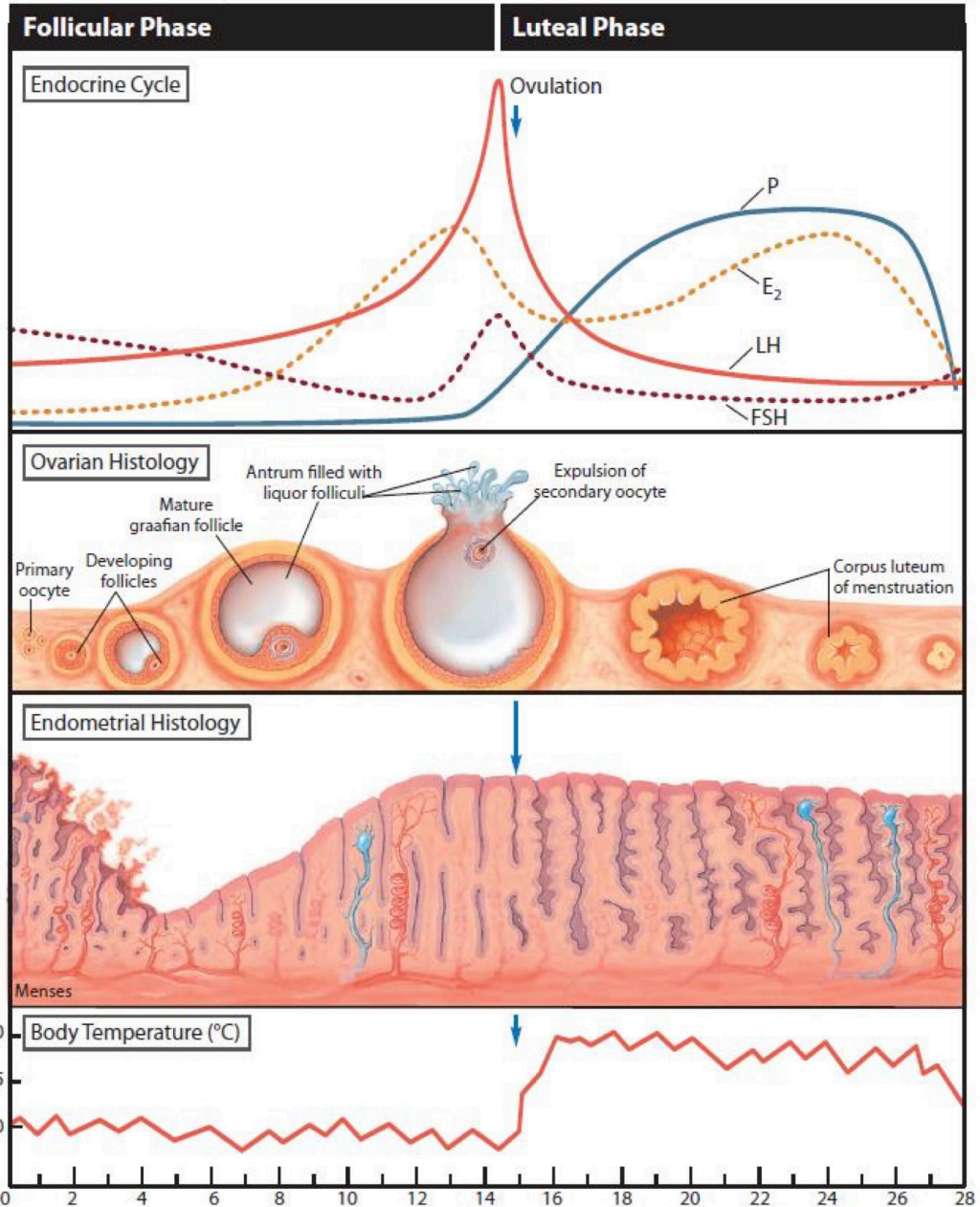
เมื่อถึงเวลาที่ฟองไข่เกือบจะสมบูรณ์เต็มที่ จะมีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มขึ้นอย่างมากและรวดเร็ว โดยปริมาณจะสูงที่สุดประมาณ 24-36 ชั่วโมงก่อนที่ไข่จะตก ซึ่งทำให้เกิด positive feedback ของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ต่อมใต้สมอง กระตุ้นให้เกิด FSH และ LH surge ซึ่งเมื่อมีการเริ่มต้นของ LH surge จะมีการตกไข่เกิดขึ้นตามมาใน 34-36 ชั่วโมงถัดไป หรือประมาณ 10-12 ชั่วโมงภายหลังจากที่ LH ขึ้นถึงระดับสูงสุด และ LH surge ที่เกิดขึ้นจะทำให้กระบวนการแบ่งตัวของไข่ที่ค้างอยู่ในระยะ prophase I ของ meiosis เกิดขึ้นต่อจนได้เป็นไข่ที่อยู่ในระยะ metaphase II โดยไข่ที่ตกออกมาจากรังไข่จะอยู่ในระยะนี้ ส่วนบริเวณของฟองไข่ที่ไข่ตกไปแล้วจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น corpus luteum และสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนและเอสโตรเจนออกมา การทำงานที่สัมพันธ์กันของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ในการควบคุมให้มีการตกไข่ แสดงดังรูปที่ 5⁽⁷⁾ และ 6⁽⁸⁾

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการตกไข่ที่ผิดปกติ คือ ภาวะ polycystic ovary syndrome (PCOS) โดยวิธีที่ใช้ในการตรวจประเมินการตกไข่มีดังต่อไปนี้



รูปที่ 4. แสดงการทำงานที่สัมพันธ์กันของไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ในการควบคุมให้มีการตกไข่⁽⁶⁾

LH: luteinizing hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, GnRH: gonadotropin-releasing hormone

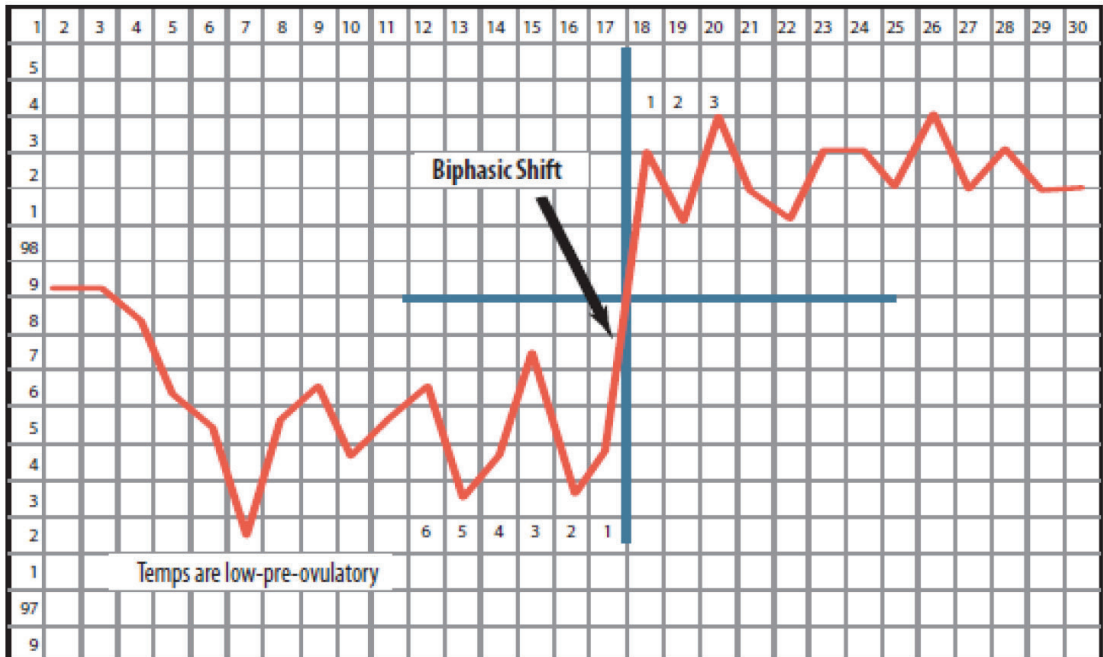


รูปที่ 5. Ovarian-uterine cycle หลังจากการตกไข่ จะมีการสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจากเซลล์ corpus luteum ทำให้ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้นประมาณ 0.3–0.7 องศาเซลเซียส⁽⁷⁾

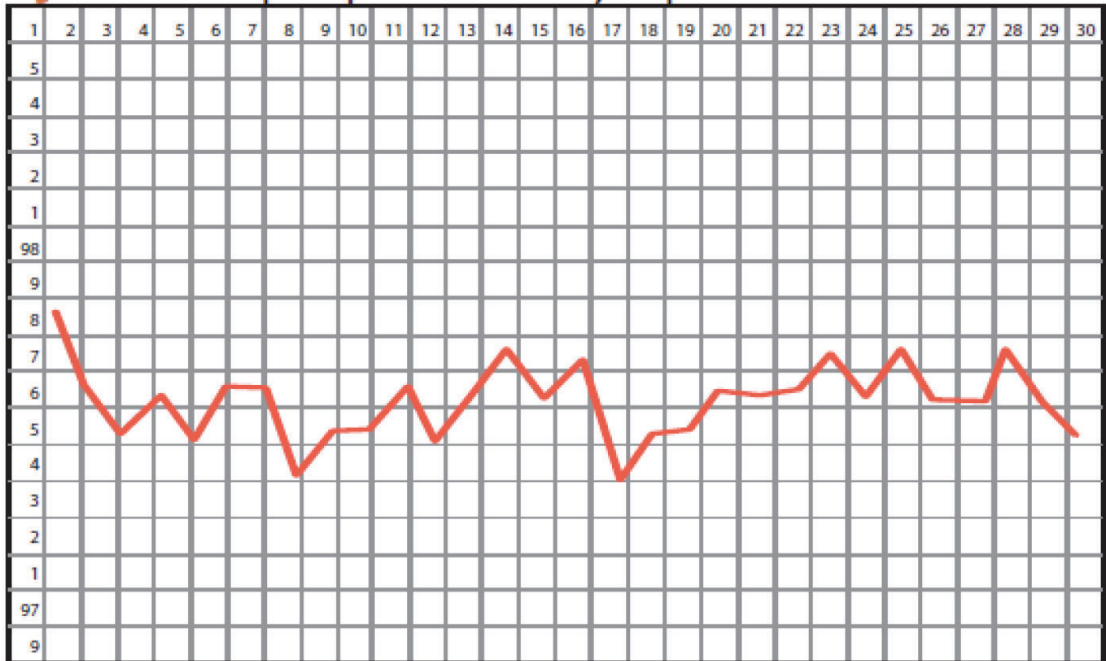
การวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน (basal body temperature, BBT)⁽⁸⁾

การวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน เป็นการใช้ปรอทวัดอุณหภูมิบริเวณปาก หรือทวารหนัก ในตอนเช้าหลังตื่นนอน ก่อนลุกจากเตียง หรือทำกิจกรรมต่าง ๆ เป็นการตรวจการตกไข่ที่ง่ายและราคาไม่แพง โดยเชื่อว่าหลังจากมีไข่ตก จะมีการสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ซึ่งทำให้อุณหภูมิร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณ 0.5-1 องศา

ฟาเรนไฮต์ จากอุณหภูมิพื้นฐานเดิมประมาณ 97-98.8 องศาฟาเรนไฮต์ โดยพบว่าการตกไข่จะเกิดขึ้นสามวันหลังจากมีการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิ โดยในสตรีที่มีไข่ตกจะพบลักษณะของกราฟจากการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน เป็นรูปแบบ biphasic ดังรูปที่ 6⁽⁸⁾ ซึ่งแตกต่างจากสตรีที่ไข่ไม่ตกจะมีลักษณะกราฟจากการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐาน เป็นรูปแบบ monophasic ดังรูปที่ 7⁽⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐานยังมีข้อจำกัดในเรื่องความถูกต้องของการทำนายการตกไข่ รวมถึงการสูบบุหรี่ และการนอนหลับที่อาจมีผลรบกวนต่อการวัดการวัดอุณหภูมิกายพื้นฐานได้



รูปที่ 6. แสดงรูปแบบ biphasic ของอุณหภูมิกายพื้นฐาน (basal body temperature)⁽⁸⁾



รูปที่ 7. แสดงรูปแบบ monophasic ของอุณหภูมิร่างกายพื้นฐาน (basal body temperature)⁽⁸⁾

การดูลักษณะมูกปากมดลูก (cervical mucus)

ลักษณะมูกปากมดลูก (cervical mucus) จะมีการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันตามระดับฮอร์โมนในแต่ละช่วงต่าง ๆ ของรอบประจำเดือน โดยในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการปฏิสนธิ (fertile window) ลักษณะมูกปากมดลูกจะใสและลื่น (clear and slippery) ส่วนในช่วงอื่นของรอบประจำเดือนลักษณะมูกปากมดลูกจะแห้งและเหนียว (dry and sticky) รูปที่ 8⁽⁴⁾



รูปที่ 8. ก. แสดงมูกปากมดลูกที่แห้งและเหนียว (dry and sticky) และ ข. แสดงมูกปากมดลูกที่ใสและลื่น (clear and slippery)⁽⁴⁾

การตรวจระดับ luteinizing hormone (LH monitoring)

ในปัจจุบันมีการวางจำหน่ายชุดตรวจระดับฮอร์โมน LH จากปัสสาวะ เพื่อทำนายการตกไข่อย่างแพร่หลาย โดยการตรวจ LH จากปัสสาวะใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งสามารถตรวจพบได้ถ้ามีระดับ LH ในปัสสาวะ 35-50 มิลลิยูนิต/มล. มีความใกล้เคียงกับการตรวจระดับ LH จากเลือด โดย LH จะตรวจพบในปัสสาวะภายหลังมีการสูงขึ้นของระดับ LH ในกระแสเลือด (LH surge) ประมาณ 2 ชั่วโมง โดยหลังจาก LH surge การตกไข่มักเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง โดยการตรวจแนะนำให้ใช้ปัสสาวะในช่วงระหว่างวัน หรือช่วงเย็น หรือควรตรวจสองครั้งต่อวัน เนื่องจากช่วงระยะเวลาของการเกิด LH surge มักสั้นกว่า 12 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามการตรวจ LH ในปัสสาวะอาจให้ผลบวกปลอมและผลลบปลอมได้ในผู้ป่วยบางราย เช่นในสตรีที่มีรอบเดือนไม่สม่ำเสมอ

การตรวจระดับ LH จากปัสสาวะ มีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) อยู่ที่ร้อยละ 92 และร้อยละ 95 ตามลำดับ

การวัดระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในช่วงกึ่งกลางของระยะลูเทียล (mid luteal serum progesterone)⁽⁵⁾

หลังจากมีการตกไข่ในรอบเดือนปกติ จะมีการหลั่งฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจาก corpus luteum การวัดระดับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในช่วงกึ่งกลางของระยะลูเทียล (mid luteal serum progesterone) โดยจะตรวจประมาณ 7 วัน ก่อนที่รอบประจำเดือนใหม่จะเริ่มต้น หรือ 7 วัน หลัง LH surge โดยระดับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่ใช้เป็นจุดตัดมีความแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ ค่าที่สูงกว่า 3 นาโนก./มล. แสดงถึงว่ามีการตกไข่เกิดขึ้น และค่าที่มากกว่า 10 นาโนก./มล. นั้นแสดงว่าการสร้างฮอร์โมน

ของคอร์ปัสลูเตียมเป็นปกติ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจวัดอาจมีความคลาดเคลื่อนในการทำนายผลได้เนื่องจาก การหลั่งของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่มีลักษณะไม่คงที่ (pulsatile secretion) โดยอาจตรวจพบค่าที่ แตกต่างกันได้ถึง 7 เท่าในระยะเวลาแตกต่างกัน 2-3 ชั่วโมง

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (transvaginal ultrasonography)

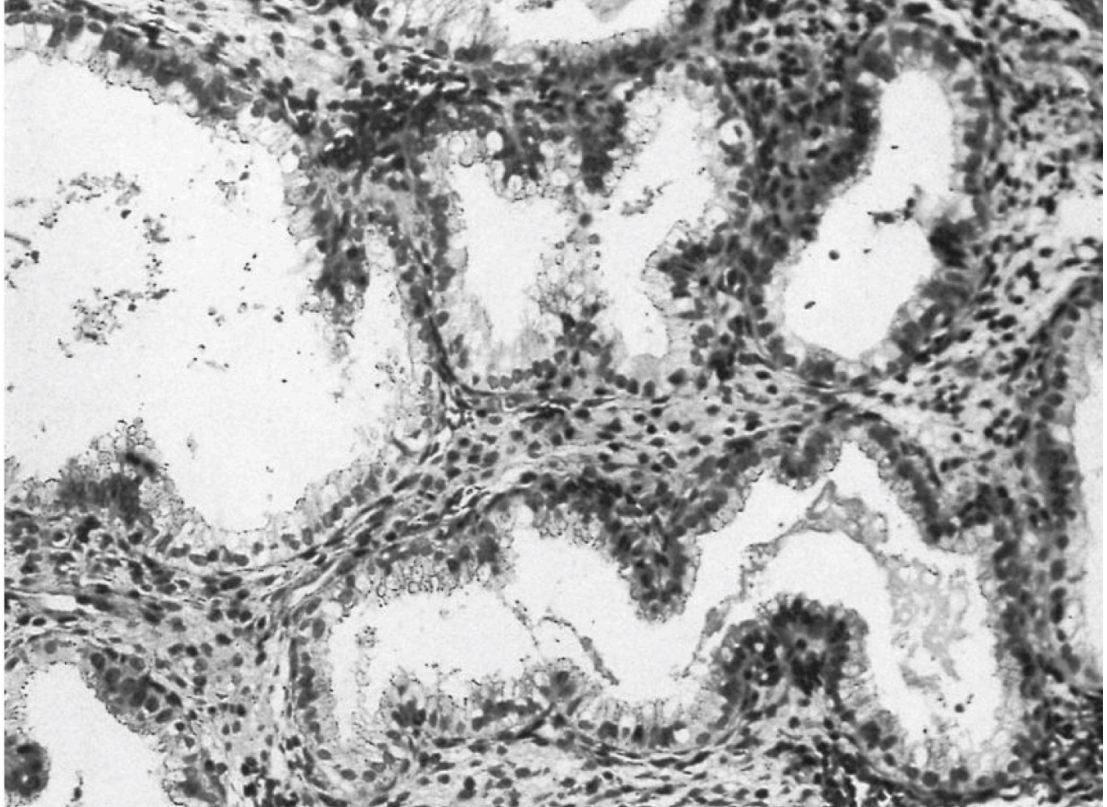
การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเพื่อติดตามดูฟองไข่ (transvaginal ultrasound) สามารถ ใช้ตรวจติดตามจำนวนฟองไข่ (follicle) และขนาดของฟองไข่ได้ โดยขนาดของฟองไข่ที่เหมาะสมสำหรับ การตกไข่ (preovulatory follicle) จะมีขนาดประมาณ 17-19 มม. โดยเมื่อเราตรวจติดตามจากการ คลื่นเสียงความถี่สูง แล้วพบว่าฟองไข่มีการลดขนาดลง (follicle collapse) ร่วมกับมีน้ำในอุ้งเชิงกราน (free fluid in cul-de-sac) หรือร่วมกับการเห็น corpus luteum จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งเป็นหลักฐานซึ่งแสดงถึงการตกไข่

แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจการตกไข่โดยใช้การตรวจติดตามจากคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เป็นการตรวจที่มีราคาแพง และต้องอาศัยบุคลากรทางการแพทย์ ดังนั้นจึงเหมาะสำหรับสตรีที่ตรวจ โดยวิธีอื่นไม่สำเร็จ หรือใช้ในการตรวจติดตามในกรณีที่มีการกระตุ้นไข่ เป็นต้น

การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial biopsy)

การตรวจจากเยื่อบุโพรงมดลูก โดยการตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อบุโพรงมดลูกมาตรวจดูลักษณะทางพยาธิ วิทยา (histology) โดยจะพบลักษณะทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกที่แตกต่างกันในแต่ละวันของ รอบประจำเดือน ดังตารางที่ 2⁽⁹⁾ โดยการบ่งบอกว่ามีไข่ตกจะพบลักษณะของ secretory endometrium⁽⁹⁾ รูปที่ 9⁽⁹⁾ ที่เกิดจากผลของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่หลั่งจาก corpus luteum จากการตกไข่

สมัยก่อนเชื่อว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยความผิดปกติของการหลั่งฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจาก corpus luteum หรือเพื่อวินิจฉัย luteal phase deficiency (LPD) ในเวลาต่อมาพบว่า วิธีดังกล่าวมีความถูกต้องและแม่นยำน้อย และ ไม่สามารถจำแนกสตรีที่มีภาวะมีบุตรยากกับสตรีที่สามารถมีบุตรตามปกติได้ ดังนั้นในปัจจุบัน การตรวจ ทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกจึงไม่เป็นที่แนะนำในการวินิจฉัยความผิดปกติของการตกไข่ (ovulatory dysfunction) หรือการทำงานของ corpus luteum ในปัจจุบันอาจมีข้อบ่งชี้ในการตรวจในรายที่สงสัย ความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก เช่น การอักเสบของเยื่อบุโพรงมดลูกเรื้อรัง (chronic endometritis) หรือ เนื้องอกของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial neoplasia) เป็นต้น



รูปที่ 9. แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเยื่อโพรงมดลูกระยะ secretory endometrium วันที่ 20 ของรอบประจำเดือน ซึ่งมีลักษณะ regularly tortuous glands และมี secretions บริเวณ intracellular apical และ partially intraluminal⁽⁹⁾

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะ endometrium histological characteristic ในวันที่แตกต่างกันของรอบประจำเดือน⁽⁹⁾

Phases	Endometrium histological characteristic
Early proliferative (days 4-7)	Thin surface epithelium, straight short glands, compact stroma, minimal mitotic activity and large nuclei
Mid proliferative (days 8-10)	Columnar surface epithelium; longer curving glands, variable stromal edema and numerous mitotic figures
Late proliferative (days 11-14)	Undulant surface epithelium, tortuous glands with prominent mitotic activity and pseudostratification; dense stroma, subnuclear vacuoles in less than 50% of glands

Phases	Endometrium histological characteristic
Ovulation	Presence of subnuclear vacuoles in 50% of glands is evidence of ovulation; must biopsy functionalis layer, not basal layer; to rule out anovulatory cycles, should biopsy 2 days before menstruation
Secretory (day 15)	No changes from late proliferative; also known as interval endometrium; presence of scattered nuclear vacuoles is NOT specific for ovulation (must be 50% or more)
Secretory (days 16-17)	“piano key” appearance; subnuclear vacuoles (day 16), vacuoles at level of nuclei (day 17)
Secretory (day 18)	Luminal vacuoles, smaller size and nuclei approach base of cell
Secretory (day 19)	Intraluminal secretion begins
Secretory (day 20-21)	Maximal secretion
Secretory (day 22)	Maximal stromal edema in luteal phase; best time for implantation (“day 22, I’m ready for you”)
Secretory (day 23)	Prominent spiral arterioles (thickened walls, coiling and endothelial proliferation)
Secretory (day 24)	Perivascular predecidualization (stromal cell hypertrophy with accumulation of cytoplasmic eosinophilia); serrated / tortuous glands
Secretory (day 25)	Predecidualization below surface endometrium
Secretory (day 26)	Confluence of predecidual tissue; stromal granulocytes (probably lymphocytes) appear
Secretory (day 27)	Prominent stromal granulocytes; focal necrosis and hemorrhage
Secretory (day 28)	Shedding, also called glandular and stromal breakdown; prominent necrosis and hemorrhage; predecidual stroma and glandular exhaustion; nuclear dust at base of glandular epithelium; condensed stroma with overlying papillary-syncytial change; intravascular fibrin thrombi; stromal granulocytes

นอกจากวิธีการตรวจดังกล่าวข้างต้น ยังมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่อาจมีความจำเป็นสำหรับสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก ได้แก่ สาเหตุจากการตกไข่ที่ผิดปกติ เช่น ระดับไทรอยด์ฮอร์โมน (serum thyroid-stimulating hormone, TSH) ระดับฮอร์โมนโพรแลกติน (prolactin) เป็นต้น ซึ่งหากพบความผิดปกติ

ปกติของระดับไทรอยด์ฮอร์โมนและฮอร์โมนโปรแลคตินอาจส่งผลกระทบต่อการใช้ ควรให้การดูแลรักษาที่เหมาะสม หรือส่งต่อผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

การตรวจประเมินท่อนำไข่

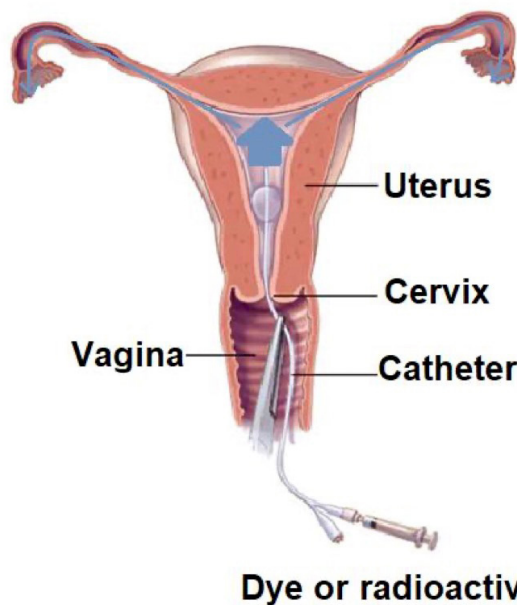
วิธีที่ใช้ในการตรวจประเมินท่อนำไข่ในปัจจุบันที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มี 2 วิธี ดังนี้

1. การฉีดสีเอกซเรย์ประเมินท่อนำไข่ (hysterosalpingography, HSG)⁽¹⁰⁾

คือการฉีดสารทึบรังสีผ่านเข้าทางปากมดลูก เข้าไปในโพรงมดลูกและท่อนำไข่ จากนั้นถ่ายภาพเอกซเรย์ดังรูปที่ 3 โดยวิธีนี้สามารถประเมินลักษณะภายในของโพรงมดลูกและท่อนำไข่ได้ดี สามารถทำแบบผู้ป่วยนอกได้ มีความถูกต้องใกล้เคียงกับการตรวจประเมินท่อนำไข่โดยการส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง และมีความคุ้มค่าที่มากกว่า การฉีดสีเอกซเรย์เพื่อประเมินท่อนำไข่ควรหลีกเลี่ยงในกรณีที่มีผู้ป่วยตรวจพบว่ามีท่อนำไข่ขวม (hydrosalpinx) หรือ มีการอักเสบติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน

2. การส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง (diagnostic laparoscopy)⁽¹¹⁾

เป็นการตรวจโดยการผ่าตัดผ่านกล้องทางหน้าท้องเพื่อส่องกล้องดูอวัยวะภายในอุ้งเชิงกราน และทำการฉีดสีผ่านทางปากมดลูกเพื่อตรวจการอุดตันของท่อนำไข่ ดังรูปที่ 10 ในปัจจุบันถือเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยความผิดปกติของท่อนำไข่ และสามารถตรวจหาความผิดปกติอื่นของภาวะมีบุตรยาก เช่น ความผิดปกติของอุ้งเชิงกราน หรือพังผืดในช่องท้อง เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การส่องกล้องผ่านทางหน้าท้องเพื่อประเมินท่อนำไข่ เป็นหัตถการที่ต้องอาศัยการผ่าตัดและการระงับปวดโดยวิสัญญีแพทย์ ซึ่งอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้โดยทั่วไปจากการผ่าตัดและการดมยาสลบได้



รูปที่ 10. แสดงการฉีดสารทึบรังสี หรือสีผ่านทางปากมดลูกเพื่อตรวจประเมินท่อนำไข่ โดยสามารถใช้หลักการเดียวกันทั้งการฉีดสีเอกซเรย์ประเมินท่อนำไข่และการส่องกล้องผ่านทางหน้าท้อง

การประเมินภาวะมีบุตรยากในคู่สมรสฝ่ายชาย^(4, 12, 13)

เบื้องต้นประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (semen analysis) ส่วนการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจระดับฮอร์โมน (endocrine testing) และการตรวจทางพันธุกรรม (genetic testing) พิจารณาเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์

การซักประวัติ

ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีบุตรยาก และประวัติที่เคยมีบุตรได้ปกติ การที่ฝ่ายชายเคยมีบุตรมาก่อน ไม่สามารถยืนยันได้ว่าจะไม่มีสาเหตุของภาวะมีบุตรยากที่เกิดจากฝ่ายชายเกิดขึ้นภายหลังได้ (newly acquired secondary male infertility)

ความถี่ในการมีเพศสัมพันธ์ และปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ เช่น การแข็งตัวขององคชาติ การหลั่งน้ำอสุจิ

การตรวจรักษาเรื่องภาวะมีบุตรยาก

การพัฒนาการและความเจ็บป่วยในวัยเด็ก เช่น คางทูม (mumps orchitis)

ประวัติโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน

ประวัติการผ่าตัดที่เคยได้รับ เช่น การผ่าตัดไส้เลื่อน

ประวัติโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ประวัติกระทบกระแทกบริเวณอัณฑะ

อาชีพและสิ่งแวดล้อมการทำงาน การใช้สารเคมี ความร้อน

ประวัติแพ้ยา และยาที่ใช้เป็นประจำ สูบบุหรี่ ดื่มสุรา และสารเสพติด

การตรวจร่างกาย

ตรวจร่างกายโดยทั่วไป บันทึกน้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ความดันโลหิต ชีพจร

องคชาติ และตำแหน่งทางเปิดของท่อปัสสาวะ (urethral meatus)

คลำและวัดขนาดของอัณฑะโดยใช้เครื่องมือ Prader orchidometer ดังรูปที่ 11⁽¹⁴⁾ โดยขนาดอัณฑะปกติของผู้ใหญ่เพศชายประมาณ 20-25 มล.

ลักษณะท่อพอกอสุจิและท่อน้ำอสุจิทั้งสองข้าง (vas deferens and epididymis)

ตรวจหาเส้นเลือดขอดในถุงอัณฑะ (varicocele)

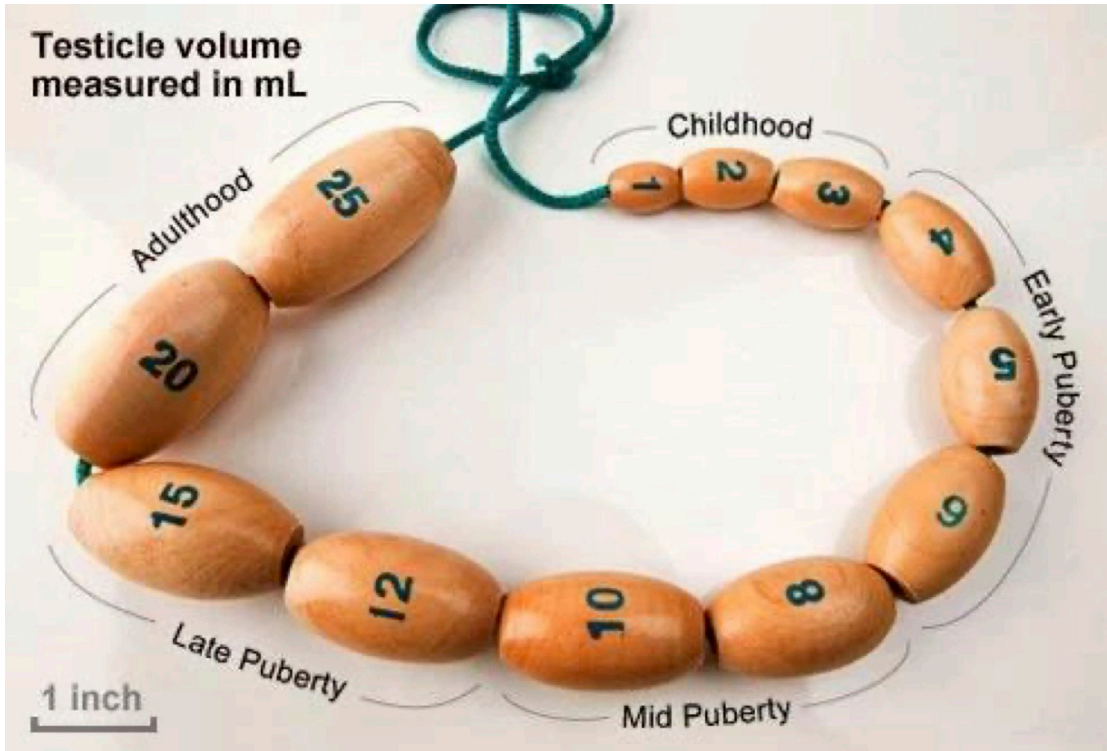
ลักษณะการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางเพศชาย เช่น รูปร่าง การกระจายของขน หนวดเครา เต้านม เป็นต้น

ตรวจทางทวารหนัก เพื่อประเมินต่อมลูกหมาก ในบางรายที่มีข้อบ่งชี้

ในกรณีพบความผิดปกติของฝ่ายชาย อาจพิจารณาส่งต่อศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ (urologist) เพื่อให้การตรวจวินิจฉัยอย่างละเอียด และดูแลรักษาเพิ่มเติม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

การตรวจเลือดเพื่อคัดกรองโรคติดต่อผ่านทางเพศสัมพันธ์ ได้แก่ ซิฟิลิส ไวรัสตับอักเสบบี และ เอชไอวี



รูปที่ 11. Prader orchidometer ที่ใช้ในการวัดขนาดอัณฑะ⁽¹⁴⁾

การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ

เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นสำหรับฝ่ายชาย ควรตรวจอย่างน้อย 1 ครั้ง ก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิประกอบไปด้วย การวัดปริมาตร ความเข้มข้น การเคลื่อนไหว และรูปร่างอสุจิ ค่าปกติ ได้มีการแนะนำไว้โดยองค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2021^(15, 16) โดยฝ่ายชายที่มีผลการตรวจน้ำอสุจิต่ำกว่าค่าแนะนำ (เกณฑ์ที่ 5 percentile) ดังตารางที่ 3⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ไม่ได้หมายความว่าต้องมีภาวะมีบุตรยากเสมอไป โดยคู่สมรสฝ่ายชายควรงดหลั่งน้ำอสุจีก่อนการตรวจน้ำอสุจิเป็นระยะเวลา 2-7 วัน หากตรวจพบความผิดปกติของน้ำอสุจิ แนะนำควรตรวจซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกอย่างน้อย 1 เดือน⁽¹³⁾ โดยคำจำกัดความของการตรวจน้ำอสุจิดังแสดงในตารางที่ 4⁽⁴⁾

ตารางที่ 3. ค่าอ้างอิงมาตรฐานของการตรวจวิเคราะห์ห้าน้ำอสุจิขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2021⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

การตรวจวัด	ค่าอ้างอิงขั้นต่ำ (fifth percentile)	
	WHO 2010	WHO 2021
ปริมาตร (มล.)	1.5	1.4
จำนวนอสุจิทั้งหมด (ล้าน)	39	39
ความเข้มข้น (ล้านต่อ มล.)	15	16
การเคลื่อนไหวทั้งหมด (ร้อยละ)	40	42
เคลื่อนไปข้างหน้า (ร้อยละ)	32	30
อัตราการมีชีวิต (ร้อยละ)	58	54
รูปร่างปกติ (ร้อยละ)	4	4

ตารางที่ 4. คำจำกัดความของการตรวจน้ำอสุจิ (semen analysis terminology)⁽⁴⁾

Terminology	Definition
Normozoospermia	น้ำอสุจิปกติทุกการตรวจวัด
Oligozoospermia	มีการลดลงของจำนวนตัวอสุจิ Mild to moderate: 5–20 ล้าน/มล. Severe: <5 ล้าน/มล.
Asthenozoospermia	มีการลดลงของการเคลื่อนไหวของตัวอสุจิ
Teratozoospermia	มีการเพิ่มขึ้นของตัวอสุจิที่มีรูปร่างผิดปกติ
Oligoasthenoteratozoospermia	น้ำอสุจิผิดปกติทั้งจำนวน การเคลื่อนไหว และรูปร่าง
Azoospermia	ไม่พบตัวอสุจิในน้ำอสุจิ
Aspermia (anejaculation)	ไม่มีการหลั่งน้ำอสุจิ (ejaculation failure)

Terminology	Definition
Leucocytospermia หรือ Pyospermia	มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวในน้ำอสุจิ หากตรวจพบ เม็ดเลือดขาว >1 ล้าน/มล. ควรตรวจการติดเชื้อหรืออักเสบของอวัยวะสืบพันธุ์เพิ่มเติม (genital tract infection หรือ inflammation)
Necrozoospermia	ไม่มีการเคลื่อนไหวหรือการมีชีวิตของตัวอสุจิ (non viable หรือ non-motile)

การตรวจระดับฮอร์โมน และการตรวจทางพันธุกรรม⁽¹³⁾

การตรวจระดับฮอร์โมนในฝ่ายชายที่มีภาวะมีบุตรยากเบื้องต้นประกอบด้วย ฮอร์โมน follicle-stimulating hormone (FSH) และฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) โดยแนะนำให้ตรวจในกรณีนี้ที่ฝ่ายชายมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

1. Impaired libido
2. Erectile dysfunction
3. Oligozoospermia หรือ azoospermia
4. Testicular atrophy
5. มีหลักฐานพบว่าน่าจะมีความผิดปกติของฮอร์โมนจากการตรวจร่างกาย

การตรวจทางพันธุกรรมในฝ่ายชายที่มีภาวะมีบุตรยากเบื้องต้นประกอบด้วย การตรวจ karyotype และ Y-chromosome microdeletion analysis โดยแนะนำให้ตรวจในกรณีนี้ที่ฝ่ายชายมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

1. Azoospermia or severe oligozoospermia (<5 ล้านตัวอสุจิ/มล.)
2. ฮอร์โมน FSH สูงจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. Testicular atrophy or impaired sperm production

โดยสรุปการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมขั้นพื้นฐานที่ควรได้รับการตรวจประเมิน ก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คือ การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (semen analysis) การตรวจประเมินการตกไข่ (confirmation of ovulation) และการตรวจประเมินท่อนำไข่ (document of tubal patency)

โดยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การตรวจคัดกรองเบื้องต้นของคู่สมรสก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก ประกอบด้วย การซักประวัติและตรวจร่างกายของคู่สมรสทั้งฝ่ายหญิงและฝ่ายชาย เพื่อประเมินสาเหตุเบื้องต้นของภาวะมีบุตรยาก เช่น การประเมินการตกไข่จากประวัติประจำเดือน หรือประเมินความเสี่ยงของโอกาสในการมีท่อนำไข่อุดตันจากประวัติการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ หรือการติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน หรือ เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่มีความจำเป็นได้รับการตรวจประเมินก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คือ complete blood count (CBC), hemoglobin typing สำหรับการตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย การตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ anti-HIV, HBsAg,

Treponemal antibody ของคู่สมรสทั้งสองฝ่าย รวมถึงตรวจภูมิคุ้มกันของโรคหัดเยอรมัน (Rubella immunity) และการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในฝ่ายหญิง สำหรับฝ่ายชาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ คือ การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ (semen analysis)



แผนภูมิที่ 1. แผนภูมิสรุปแนวทางในการวางแผนวินิจฉัยและรักษาภาวะมีบุตรยาก

บทสรุป

หลักสำคัญในการดูแลรักษาคู่สมรสมีบุตรยาก คือต้องประเมินหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากในแต่ละคู่ และให้การรักษาที่เหมาะสมตามสาเหตุนั้น ๆ อีกทั้งควรให้ความรู้และข้อมูลที่ถูกต้องแก่คู่สมรส เพื่อช่วยในการตัดสินใจรับการรักษาของคู่สมรส และนอกจากนี้ต้องให้การดูแลด้านจิตใจควบคู่ไปกับด้านร่างกายด้วยเสมอ สาเหตุของภาวะมีบุตรยากสามารถเกิดได้ทั้งจากสามีหรือภรรยา หรือเป็นสาเหตุร่วมกัน การให้ข้อมูล และคำปรึกษาที่ชัดเจน ด้วยความเข้าใจ รวมถึงอธิบายทางเลือกในการตรวจรักษา ทั้งที่เกิดจากสาเหตุของภาวะมีบุตรยากจากปัจจัยทางสามีหรือภรรยา ทำให้สามารถแก้ปัญหาได้ตรงจุดมากยิ่งขึ้น การตรวจประเมินเบื้องต้นในคู่สมรสที่มีภาวะมีบุตรยาก ประกอบด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจประเมินเพิ่มเติมที่แนะนำก่อนให้การรักษาภาวะมีบุตรยาก คือ การตรวจประเมินการตกไข่ การตรวจประเมินท่อนำไข่ และการตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ การรักษามีสภาวะมีบุตรยากขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ตรวจพบ ก่อนเข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก คู่สมรสควรได้รับการดูแลรักษาและตรวจประเมินที่เหมาะสม เพื่อหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยาก เพื่อที่จะได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมแก่คู่สมรสนั้น ๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Na Nakhon S, Limvorapitux P, Vichinsartvichai P. Knowledge regarding factors that influence fertility in Thai reproductive-age population living in urban area: A cross-sectional study. Clin Exp Reprod Med 2018;45:38-43.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem 2018;62:2-10.
3. Definition of “infertility”. Fertil Steril 2006;86(5 Suppl 1):S228.
4. Berek JS, editor. Berek & Novak’s Gynecology. 16th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
5. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103:e44-50.
6. Popat VB, Prodanov T, Calis KA, Nelson LM. The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. Ann N Y Acad Sci 2008;1135:43-51.
7. Hughan K, Daley T, Rayas M, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2019;18:S95-S104.
8. Barron ML, Fehring RJ. Basal body temperature assessment: is it useful to couples seeking pregnancy? MCN Am J Matern Child Nurs 2005;30:290-6; quiz 7-8.
9. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol

- 1975;122:262-3.
10. Linder JMB. Hysterosalpingography in an infertile woman: case study and clinical considerations. *J Radiol Nurs* 2019;38:53-5.
 11. Becker V, Silver S, Seufert R, Muensterer O. The Association of Appendectomy, Adhesions, Tubal Pathology, and Female Infertility. *JSLS : J Soc Laparoendosc Surg* 2019;23.
 12. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e18-25.
 13. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril* 2021;115: 54-61.
 14. Mbaeri T, Orakwe J, Nwofor A, Oranusi K, Mbonu O. Accuracy of Prader orchidometer in measuring testicular volume. *Niger J Clin Pract* 2013;16:348-51.
 15. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010.
 16. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (6th edition). 2021.
 17. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel)* 2021;11.



การตรวจการทำงานของ หัวใจทารกในครรภ์ (fetal cardiac function assessment)

ธีระภัทร เจริญวิทย์

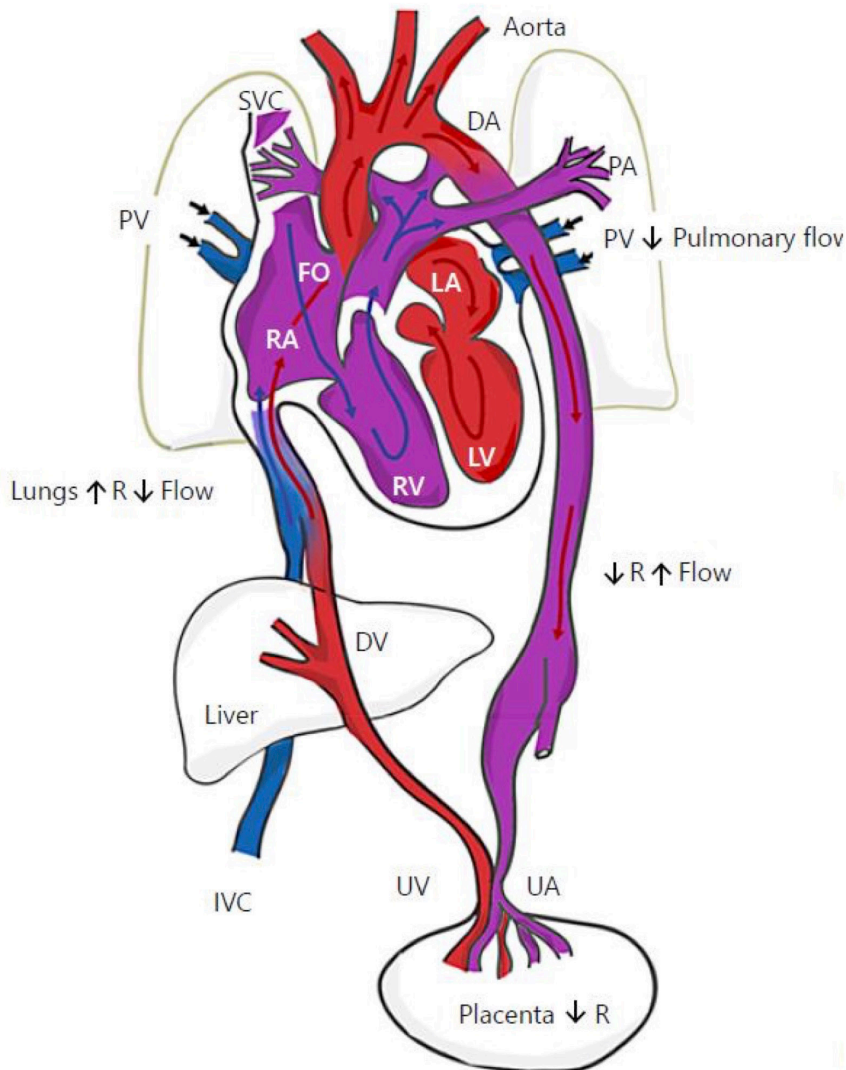
บทนำ

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจทารกในครรภ์ (fetal echocardiography) เป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยความพิการของหัวใจทารกแต่กำเนิด ในปัจจุบันการตรวจ fetal echocardiography นั้นสามารถทำได้ เฉพาะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ที่ถูกสอนหรือกุมารแพทย์โรคหัวใจ นอกจากนี้การตรวจ fetal echocardiography นั้นต้องอาศัยทักษะและประสบการณ์อย่างมากในการตรวจ เนื่องจากการตรวจต้องอาศัยความรู้ทางด้านศัลยกรรมและเทคนิคการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงขั้นสูงเพื่อให้ได้ภาพที่ชัดเจนเพียงพอเพื่อสามารถทำการวินิจฉัยภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดได้อย่างถูกต้อง นอกจากการตรวจ fetal echocardiography แล้วการตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ (fetal cardiac function) ก็มีความสำคัญและเป็นส่วนประกอบหนึ่งของ fetal echocardiography ควรต้องตรวจในทารกที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดเพื่อที่จะทำให้สามารถพยากรณ์โรคล่วงหน้าและสามารถวางแผนการดูแลรักษาทารกหลังคลอด ในบทความนี้ได้รวบรวมความรู้เกี่ยวกับเทคนิคการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจทารกแบบต่าง ๆ เพื่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสามารถนำความรู้ไปใช้ตรวจประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ได้อย่างถูกต้อง

ระบบการไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์

ระบบการไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์ดังรูปที่ 1⁽¹⁾ ขณะที่ทารกอยู่ในครรภ์มารดาสารอาหารและออกซิเจนจะส่งมาจากมารดาผ่านรกและผ่านทางหลอดเลือดดำสายสะดือ (umbilical vein) ปริมาณเลือดมากกว่าร้อยละ 50 จะไหลเวียนผ่านหลอดเลือด ductus venosus ที่ตีบผ่านเข้าสู่หลอดเลือดดำ inferior vena cava เลือดส่วนที่เหลือจะทำหน้าที่หล่อเลี้ยงตับของทารกทางหลอดเลือดดำ portal หลังจากเลือดได้ผ่านหลอดเลือดดำ inferior vena cava ก็จะไปเข้าสู่หัวใจห้องขวาบน (right atrium) จากนั้นเข้าสู่หัวใจห้องซ้าย

บนผ่านทาง foramen ovale ในส่วนของเลือดจากหลอดเลือดดำ superior vena cava นั้นจะไหลจากห้องขวาบนผ่านลิ้น tricuspid valve ลงมาที่หัวใจห้องขวาล่างแล้วสูบฉีดผ่านหลอดเลือด pulmonary artery แต่เนื่องจากความดันในปอดของทารกที่อยู่ในครรภ์สูงเลือดจึงไหลผ่านหลอดเลือดเล็ก ๆ ที่ชื่อว่า ductus arteriosus (right-to-left shunt) ซึ่งจะปิดลงกลายเป็น ligamentum arteriosum หลังจากทารกคลอดแล้ว เลือดจาก ductus arteriosus และหลอดเลือดแดงใหญ่ aorta จะไหลเวียนกลับไปที่รกอีกครั้งผ่านทางหลอดเลือดแดงสายสะดือ (umbilical artery)



รูปที่ 1. แสดงการไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์⁽¹⁾

SVC: superior vena cava, RA: right atrium, RV: right ventricle, PA: pulmonary artery, LA: left atrium, LV: left ventricle, PV: pulmonary vein, FO: fossa ovalis, DA: ductus arteriosus, DV: ductus venosus, UV: umbilical vein, UA: umbilical artery, IVC: inferior vena cava

วงจรการทำงานของหัวใจทาร์กในครรภ์ (the cardiac cycle)

วงจรการทำงานของหัวใจทาร์กในครรภ์มีทั้งหมด 5 ระยะ^(2, 3) ดังรูปที่ 2⁽⁴⁾ คือ

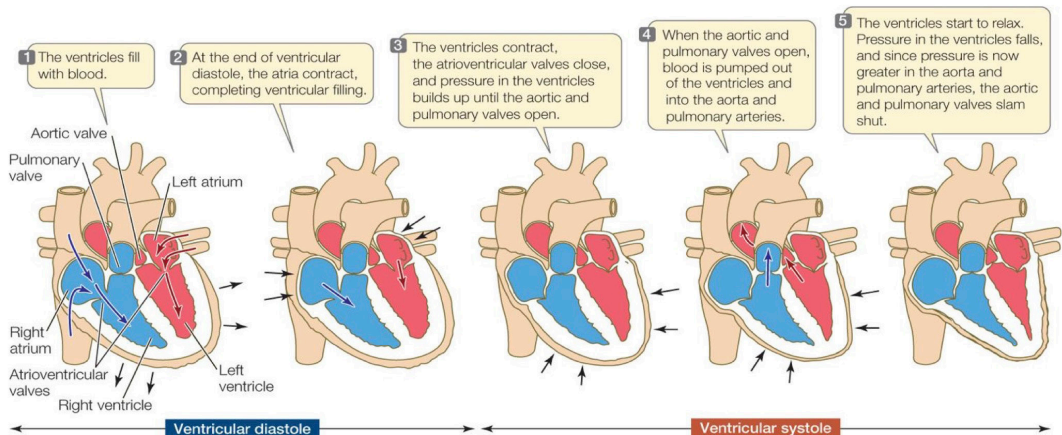
1. Early diastole เป็นช่วงที่หัวใจห้องล่าง (ventricle) มีความดันที่ต่ำกว่าหัวใจห้องบน (atria) ทำให้เลือดไหลจากหัวใจห้องบนผ่านลิ้นหัวใจ tricuspid และ mitral valve โดยไม่มีการบีบตัว (passive manner)

2. Atrial contraction เป็นช่วงที่หัวใจห้องบนบีบตัวไล่เลือดส่วนที่เหลือมายังหัวใจห้องล่าง (late diastole)

3. Isovolumic contraction phase เป็นช่วงที่หัวใจเริ่มบีบตัวในจังหวะนี้ลิ้น tricuspid และ mitral valve จะปิดแต่ลิ้น aortic และ pulmonary valve เปิดตัวแต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาตรหรือไหลเวียนของเลือดในช่วงนี้

4. Ejection period เป็นช่วงที่ความดันเลือดในห้องล่างสูงพอที่จะมีการบีบให้เลือดไหลผ่านลิ้น aortic และ pulmonary valve

5. Isovolumic relaxation phase เป็นจังหวะเริ่มต้นของ diastole หลังจากทีลิ้น aortic และ pulmonary valve ได้ปิดลงความดันเลือดในห้องล่างลดลงในจังหวะนี้จะไม่มีการไหลเวียนของเลือดเข้าหรือออกจากหัวใจห้องล่าง



รูปที่ 2. แสดงวงจรการทำงานของหัวใจทาร์กในครรภ์⁽⁴⁾

การประเมินการทำงานของหัวใจทาร์กในครรภ์

การประเมินการทำงานของหัวใจทาร์กสามารถทำได้ 2 แบบ คือ

1. Qualitative assessment เป็นการตรวจดูการทำงานของห้องหัวใจด้วยตาเปล่าโดยสังเกตจากลักษณะการบีบตัวหากพบว่าทาร์กในครรภ์มีภาวะ cardiomegaly, atrioventricular valve regurgitation และ hydrops fetalis ซึ่งภาวะดังกล่าวแสดงถึงการทำงานของหัวใจทาร์กที่ผิดปกติจำเป็นต้องมีการตรวจแบบ quantitative assessment ต่อไป

2. Quantitative assessment เป็นการตรวจประเมินการทำงานของห้องหัวใจโดยใช้เทคนิคการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงโหมดต่างๆช่วยในการตรวจ การประเมินการทำงานของหัวใจทารกนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 อย่างดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1⁽²⁾ คือ

2.1 Systolic function

2.2 Diastolic function

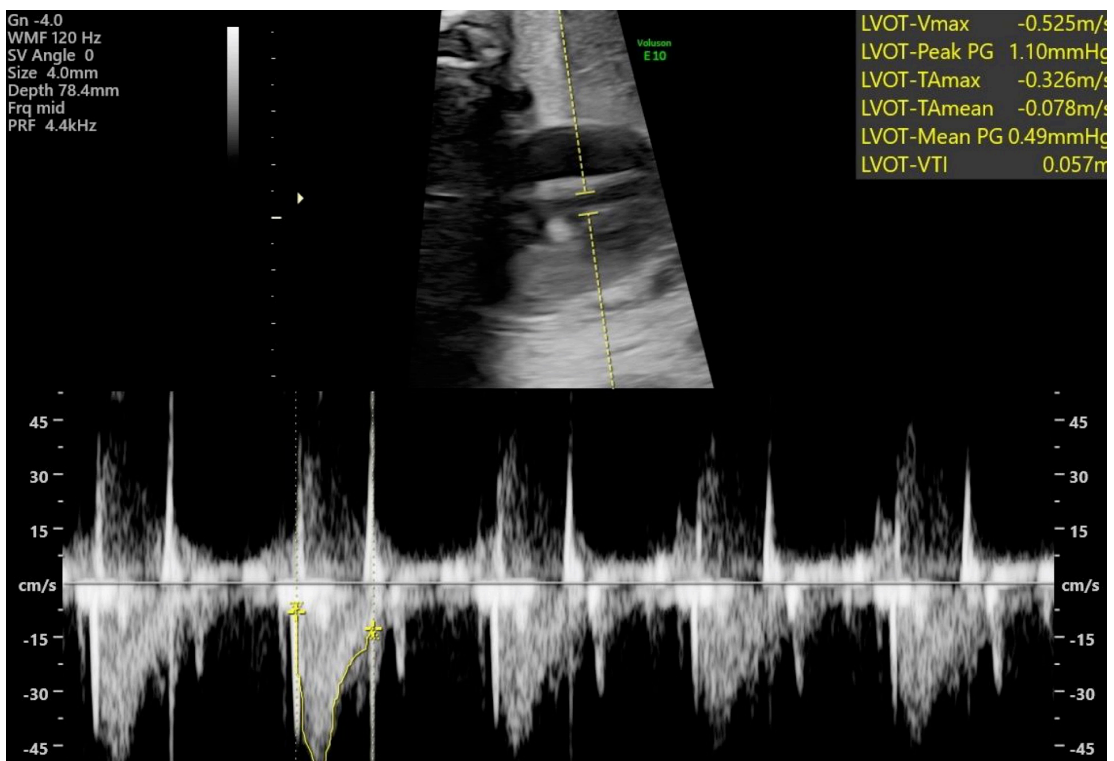
2.3 Global cardiac function

ตารางที่ 1. แสดงค่าการตรวจและเทคนิคการประเมินการทำงานของหัวใจทารก⁽²⁾

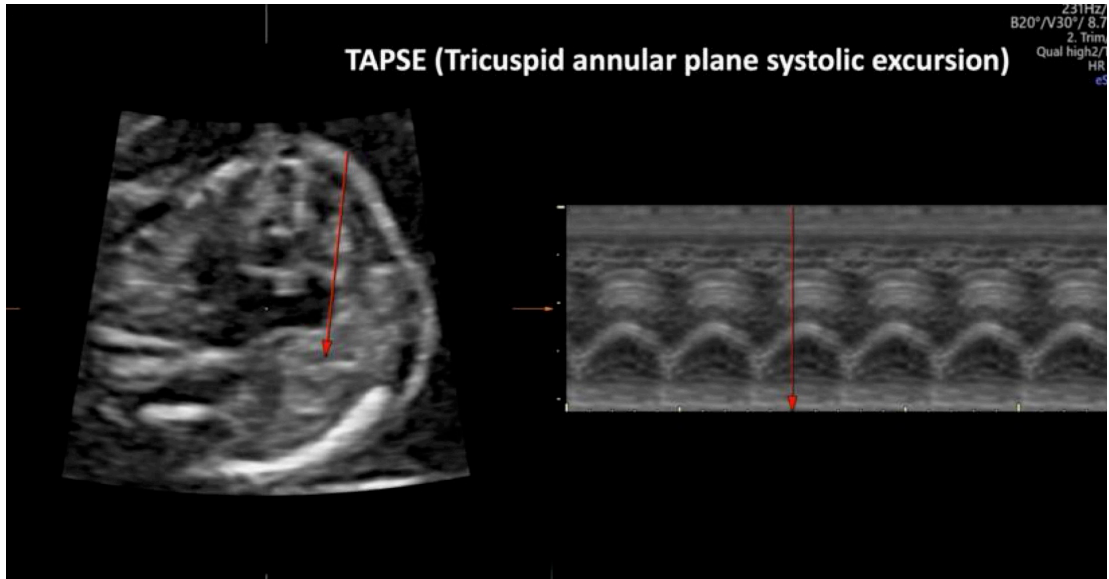
TVI: time velocity integral, TDI: tissue doppler imaging, STIC: spatiotemporal image correlation

ค่าการตรวจ	ความหมาย	โหมด/เทคนิค
Systolic function		
Blood volume estimation		
Ejection fraction	สัดส่วนของเลือดที่ออกมาจากหัวใจห้องล่างในแต่ละครั้งที่หัวใจบีบตัว	2D, M-mode, 2D speckle tracking
Cardiac output (รูปที่ 3)	ปริมาตรของเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่างในแต่ละนาที	2D, conventional doppler, STIC
Myocardial motion		
Annular displacement (รูปที่ 4)	การเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนไหวของ atrioventricular valve	M-mode or 2D speckle tracking
Systolic annular peak velocity	ความเร็วของการเคลื่อนไหว atrioventricular valve	Spectral or color TDI
Myocardial deformation		
Strain	ขนาดของการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง	Color TDI or 2D speckle tracking imaging
Strain rate	ความเร็วของการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง	Color TDI or 2D speckle tracking imaging
Diastolic function		
Precordial vein blood flow patterns (รูปที่ 5) (DV and others)	ลักษณะการไหลเวียนของเลือดในเส้นเลือดที่เข้าสู่หัวใจ	Conventional doppler

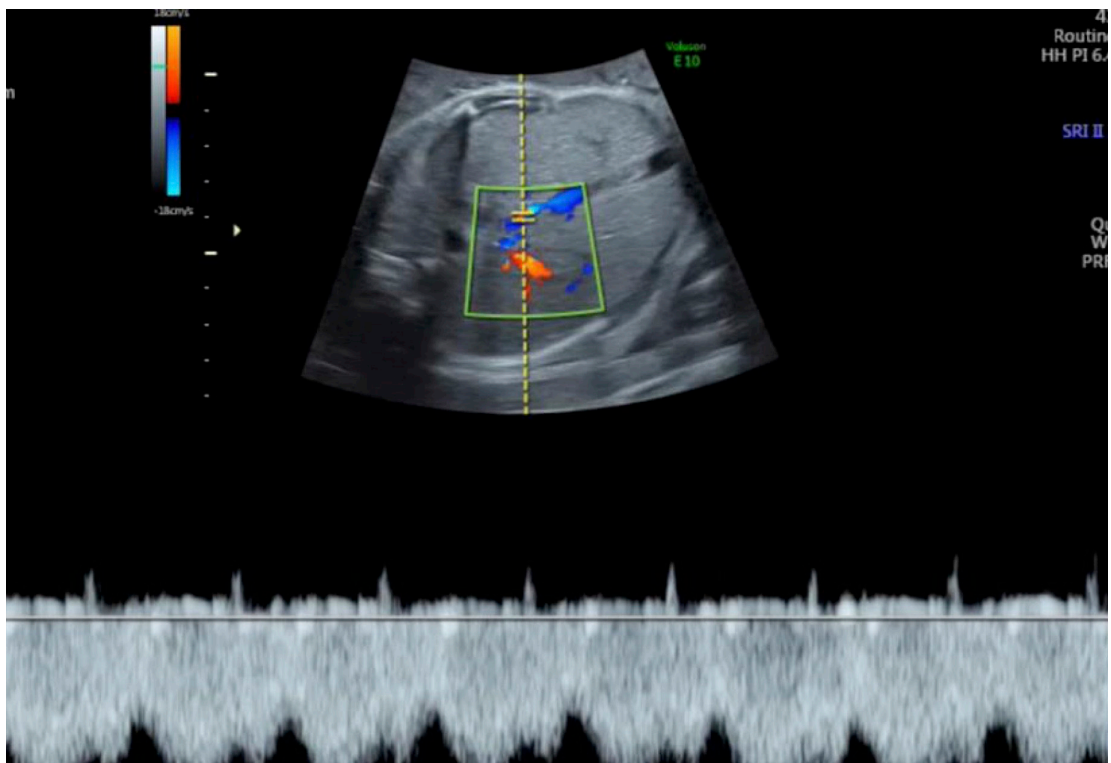
ค่าการตรวจ	ความหมาย	โหมด/เทคนิค
E/A ratio (รูปที่ 6)	อัตราส่วนระหว่าง early (E) and late (A) ventricular filling velocity	Spectral or color TDI
E/E ratio	อัตราส่วนความเร็วของ transmitral-to-mitral annular diastolic velocity ratio	Conventional doppler and spectral TDI
IRT (รูปที่ 7)	ระยะเวลาระหว่างการปิดของ aortic valve และการเปิดของ mitral valve	Conventional doppler or spectral/ color TDI
Global cardiac function		
MPI (myocardial performance index) (รูปที่ 7)	อัตราส่วนของ isovolumetric times (contraction + relaxation) และ ejection time	Conventional doppler or spectral/ color TDI



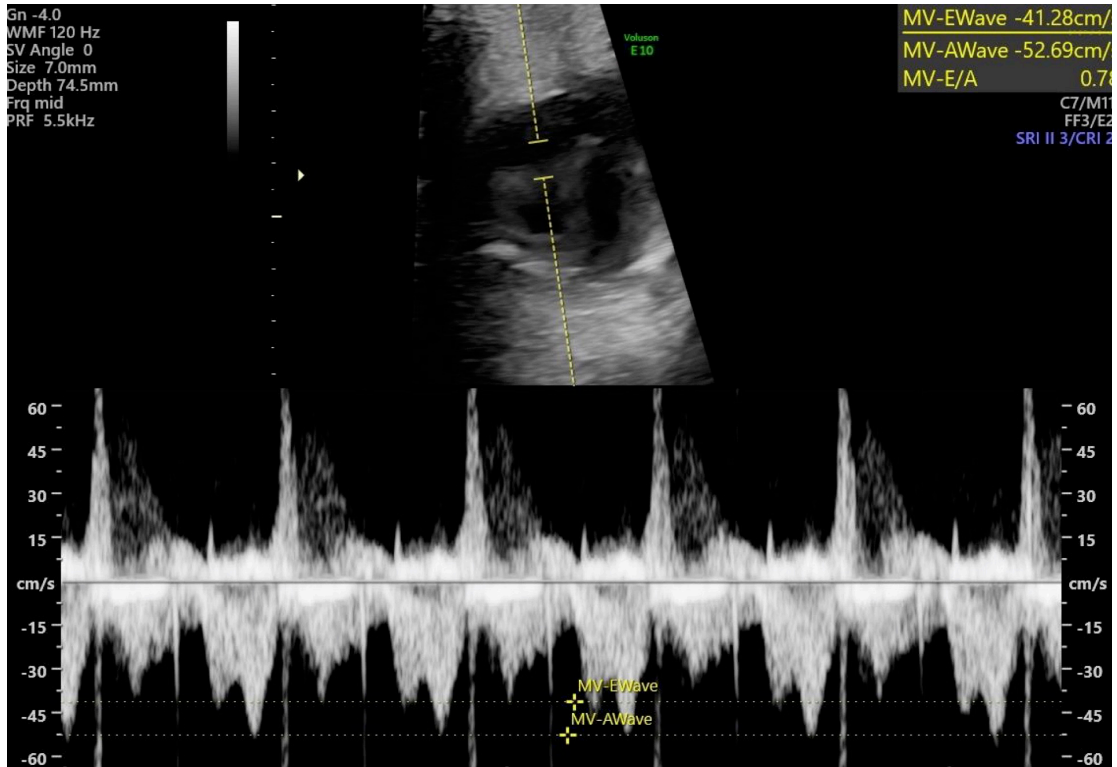
รูปที่ 3. แสดงการวัด time velocity integral (TVI) เพื่อคำนวณ cardiac output โดยใช้สูตรคำนวณ (cardiac output = stroke volume x heart rate; stroke volume = TVI x valve area)



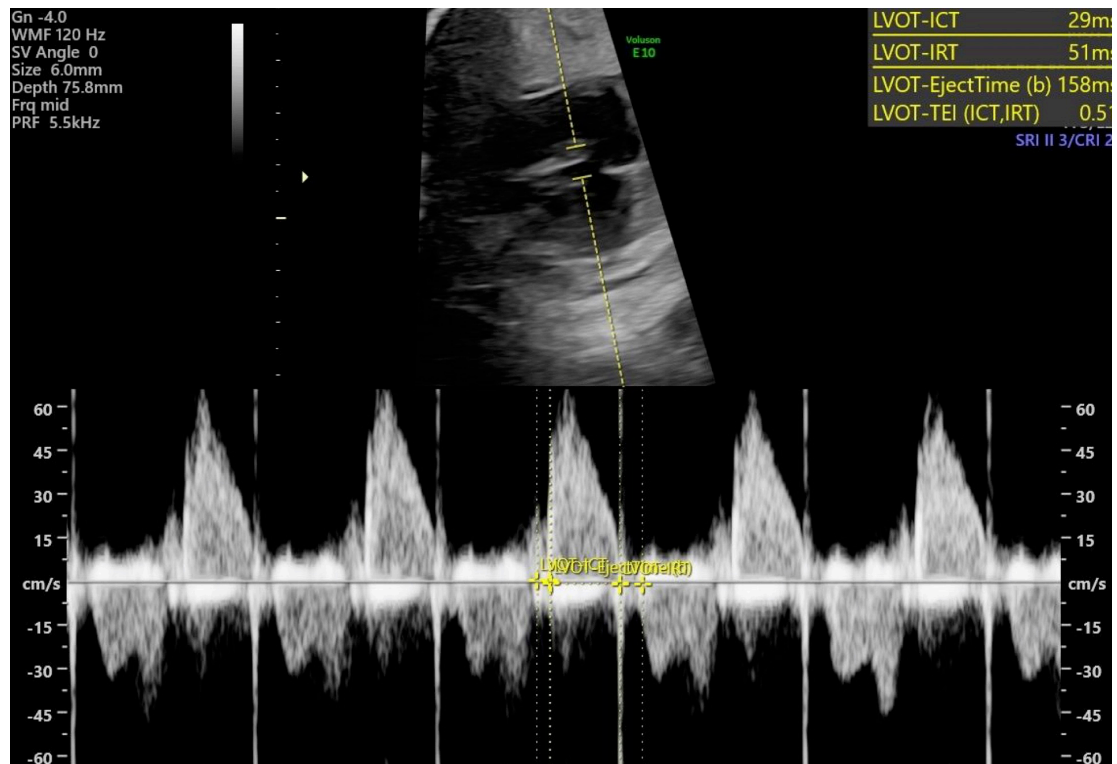
รูปที่ 4. แสดงการวัด annular displacement



รูปที่ 5. แสดงการวัด precordial vein blood flow patterns โดยในรูปแสดงการวัดหลอดเลือด ductus venosus



รูปที่ 6. แสดงการวัด E/A ratio (E: early diastole, A: atrial contraction)



รูปที่ 7. แสดงการวัด myocardial performance index (MPI)

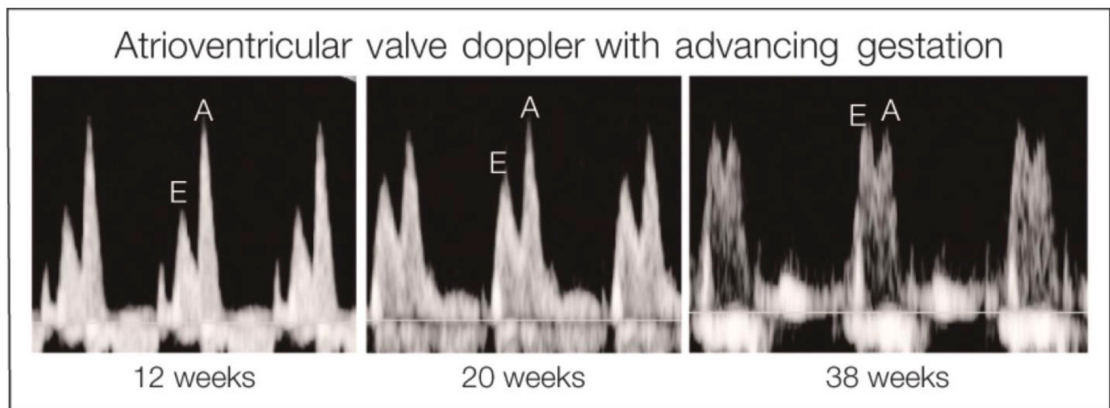
เทคนิคที่ใช้ในการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์

1. Conventional spectral doppler

การตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์โดยใช้ conventional spectral doppler เป็นที่แพร่หลายและมักอยู่ในคำแนะนำต่าง ๆ เช่น american institute of ultrasound in medicine (AIUM) guidelines⁽⁵⁾ โดยการตรวจมักจะตรวจลักษณะของ the atrioventricular waveform, the semilunar doppler waveform และ myocardial performance index (MPI)

Fetal atrioventricular valve

การวัด atrioventricular valves doppler waveforms จะวัด E/A ratio ซึ่งบ่งถึง fetal diastolic function โดย E wave คือเลือดที่ไหลจากห้องบนลงสู่ห้องล่างโดยที่กล้ามเนื้อหัวใจคลายตัว A wave เลือดที่ไหลจากหัวใจห้องบนลงสู่ห้องล่างจากที่หัวใจห้องบนบีบตัว ปกติแล้ว E/A มักจะมีค่าน้อยกว่า 1 นั่นแสดงว่าในจังหวะ diastole เลือดที่ลงสู่หัวใจห้องล่างส่วนมากมาจากการบีบตัวของหัวใจห้องบน เมื่ออายุครรภ์มากขึ้นกล้ามเนื้อหัวใจจะมีความยืดหยุ่นมากขึ้นทำให้ค่า E wave มีค่าสูงขึ้นส่งผลให้ค่า E/A ratio มีค่าสูงขึ้นด้วยดังรูปที่ 8⁽⁶⁾



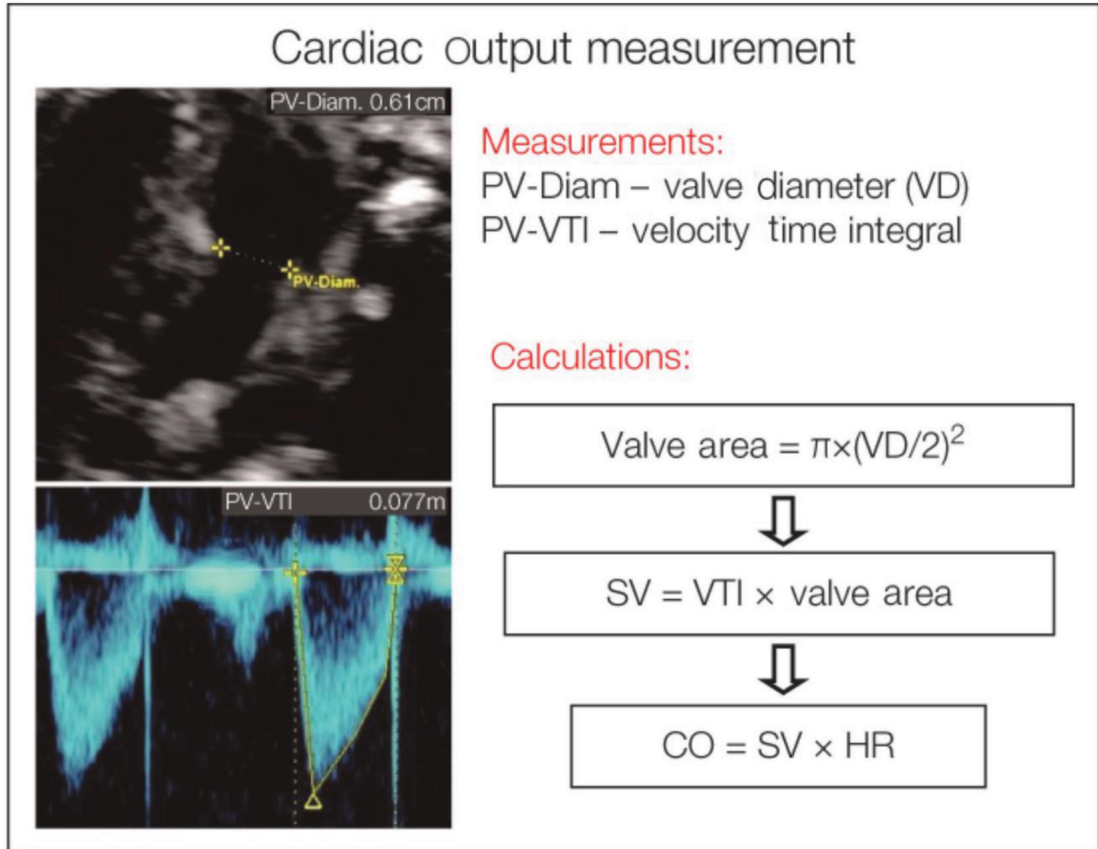
รูปที่ 8. แสดงค่า E/A ratio ที่เพิ่มมากขึ้นตามอายุครรภ์⁽⁶⁾

ค่า E/A ratio ของหัวใจห้องขวาจะต่ำกว่าหัวใจห้องซ้ายเล็กน้อย⁽⁷⁾ แต่หากเปรียบเทียบความเร็วของ E/A waveforms แล้วหัวใจห้องขวาจะสูงกว่าห้องซ้ายเล็กน้อย

Fetal semilunar valve

การตรวจวัด doppler waveform ที่ผ่านลิ้นหัวใจ aortic valve และ pulmonary valve จะแสดงถึงความต้านทานของหลอดเลือดปลายทาง (peripheral vascular resistance) โดย doppler waveform ที่ผ่านลิ้น aortic valve แสดงถึงความต้านทานของหลอดเลือดที่เลี้ยงอวัยวะส่วนบนของร่างกายเช่น สมอง ในขณะที่ doppler waveform ที่ผ่านลิ้น pulmonary valve แสดงถึงความต้านทานของหลอดเลือดที่เลี้ยงอวัยวะส่วนล่างและรก โดยลักษณะของ doppler waveform ที่ผ่าน aortic valve และ pulmonary valve เป็นลักษณะ monophasic waveform ดังรูปที่ 3 ค่าการตรวจที่สามารถวัดได้จากการวัด doppler ผ่าน

semilunar valves เหล่านี้คือ peak systolic velocity, acceleration time, velocity time integral (VTI), ejection time (ET) และ pulsatility index จากค่าการตรวจที่ได้เราสามารถนำมาทำการคำนวณ cardiac output ดังแสดงในรูปที่ 9⁽⁶⁾ โดยค่า right cardiac output (RCO) จะมีค่ามากกว่า left cardiac output (LCO) และคิดเป็นร้อยละ 50-60 ของ cardiac output ทั้งหมด⁽⁶⁾



รูปที่ 9. แสดงการคำนวณ cardiac output⁽⁶⁾

SV: stroke volume, CO: cardiac output, HR: heart rate, VTI: velocity time integral, Diam: diameter

Myocardial performance index

ในปี ค.ศ. 1996 Tei และคณะ⁽⁹⁾ ได้เสนอการตรวจประเมินการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ด้วยวิธี myocardial performance index (MPI) เป็นครั้งแรก โดย MPI เป็นการตรวจประเมิน global ventricular function ซึ่งสัมพันธ์กับ systolic และ diastolic time หากพบว่าทารกมีภาวะ systolic dysfunction จะตรวจพบว่าค่า isovolumic contraction time (ICT) จะมีค่ามากขึ้นในขณะที่ถ้าทารกมีภาวะ diastolic dysfunction จะตรวจพบว่าค่า isovolumic relaxation time (IRT) จะมีค่ามากขึ้น ค่า MPI คำนวณจาก $\text{ICT} + \text{IRT} / \text{ET}$ หากพบว่าค่า MPI มีค่าสูงขึ้นแสดงว่าทารกมีภาวะ ventricular dysfunction แต่จากค่า MPI ที่มากขึ้นเราอาจไม่สามารถแยกได้ว่าทารกมีภาวะ systolic หรือ diastolic dysfunction แต่ค่าสำคัญที่มัก

จะมีการเปลี่ยนแปลงหากการตั้งครรภ์หรือทารกผิดปกติคือค่า IRT⁽¹⁰⁾ ค่า MPI มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยตลอดการตั้งครรภ์โดยค่าเฉลี่ยของ MPI เท่ากับ 0.36 (0.28-0.44)⁽¹¹⁾ การตรวจวัดค่า left MPI ดังแสดงในรูปที่ 7 และตารางที่ 2⁽⁶⁾

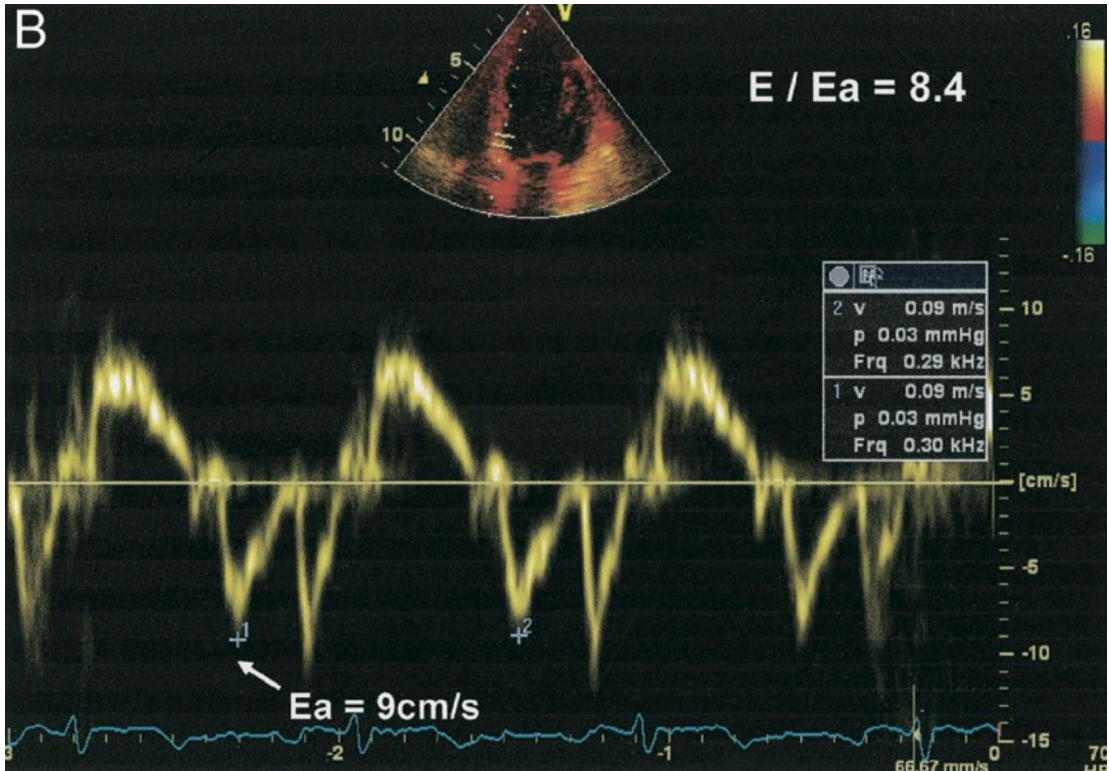
ตารางที่ 2. แสดงเทคนิคการตรวจวัดค่า left myocardial performance index (MPI)⁽⁶⁾

บิดภาพจนได้ five-chamber view
แนวของ ascending aorta ต้องมี angle of insonation น้อยกว่า 20 องศา
เห็น mitral valve และ aortic valves ชัดเจน
เปิด doppler sample gate 3-4 มม.
วาง sample gate คร่อมระหว่างลิ้น mitral valve และ aortic valves
ลด doppler gain เพื่อลด noise และ artifacts
ปรับ wall motion filter อยู่ในระดับ high
มองหา valve clicks ตลอด doppler waveforms
วัดค่าทั้งหมด 3 ครั้ง

ค่า MPI แสดงถึง global cardiac function ซึ่งสามารถแสดงถึงการปรับตัวของหัวใจทารกระยะแรก ๆ ไปจนถึงระยะที่เป็นโรคแล้ว ในทารกที่มีภาวะโตช้าในครรภ์ค่า MPI จะมีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากทารกขาดออกซิเจน⁽¹²⁾ มีการศึกษาพบว่า MPI มีค่ามากขึ้นในทารกที่มีภาวะโตช้าในครรภ์ในขณะที่ค่าความต้านทานในเส้นเลือดแดงสายสะดือยังปกติ นั่นแสดงว่า MPI มีค่าเปลี่ยนแปลงก่อนที่ความต้านทานของเส้นเลือดแดงสายสะดือจะผิดปกติ⁽¹³⁾ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาวิจัยพบว่า MPI มีการเปลี่ยนแปลงในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นเบาหวานและมีข้อแทรกซ้อนจากครรภ์แฝดแบบ twin-to-twin transfusion syndrome (TTTs)^(14, 15)

2. Tissue doppler imaging (TDI)

TDI อาจเรียกว่า doppler myocardial imaging หรือ myocardial velocity imaging เป็นการตรวจประเมินกล้ามเนื้อหัวใจของทารกโดยการตรวจดูการบีบตัวและความเร็วในการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อหัวใจทารกการเปลี่ยนแปลงของความเร็วของการขยับบ่งถึงความสามารถในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดย TDI ได้มีการนำมาใช้เพื่อวินิจฉัย cardiac dysfunction ในช่วงแรกของทารกนอกจากนั้นยังสามารถทำนายการเกิดภาวะทารกทุกสภาพและทารกเสียชีวิต⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ ดังรูปที่ 10⁽¹⁸⁾ TDI เป็นการคำนวณความเร็วของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจโดยวิเคราะห์จากการเปลี่ยนแปลงความถี่ของคลื่นเสียงหลังจากสะท้อนจากกล้ามเนื้อหัวใจทารก ค่า TDI ไม่ได้ขึ้นกับการไหลเวียนของเลือดในห้องหัวใจแต่ขึ้นกับการเคลื่อนไหวของผนังหัวใจ



รูปที่ 10. แสดงการวัด E/Ea ratio โดยใช้ tissue doppler imaging⁽¹⁸⁾

Ea: early diastolic velocity of the longitudinal motion of the mitral annulus

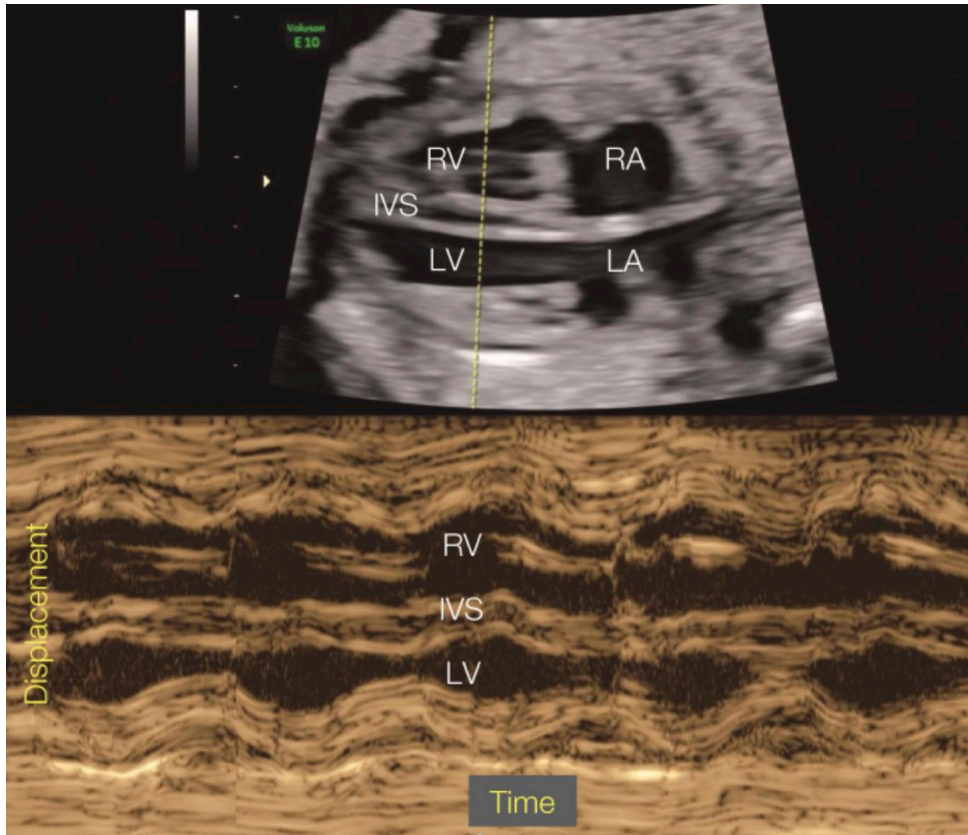
3. M-mode

M-mode หรือ motion-mode เป็นเทคโนโลยีที่มีมานานแล้วโดย M-mode มีอยู่ในเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทุกรุ่นทุกแบบโดยในปี ค.ศ. 1971 มีการนำ M-mode มาใช้ในการตรวจการทำงานของหัวใจผู้ใหญ่ครั้งแรก⁽¹⁹⁾ M-mode ยังสามารถใช้ตรวจวินิจฉัยความผิดปกติของการเต้นของหัวใจทาร์ก ตรวจวัด cardiac dimensions เช่น ความหนาของผนังหัวใจและขนาดของห้องหัวใจดังรูปที่ 11⁽⁶⁾

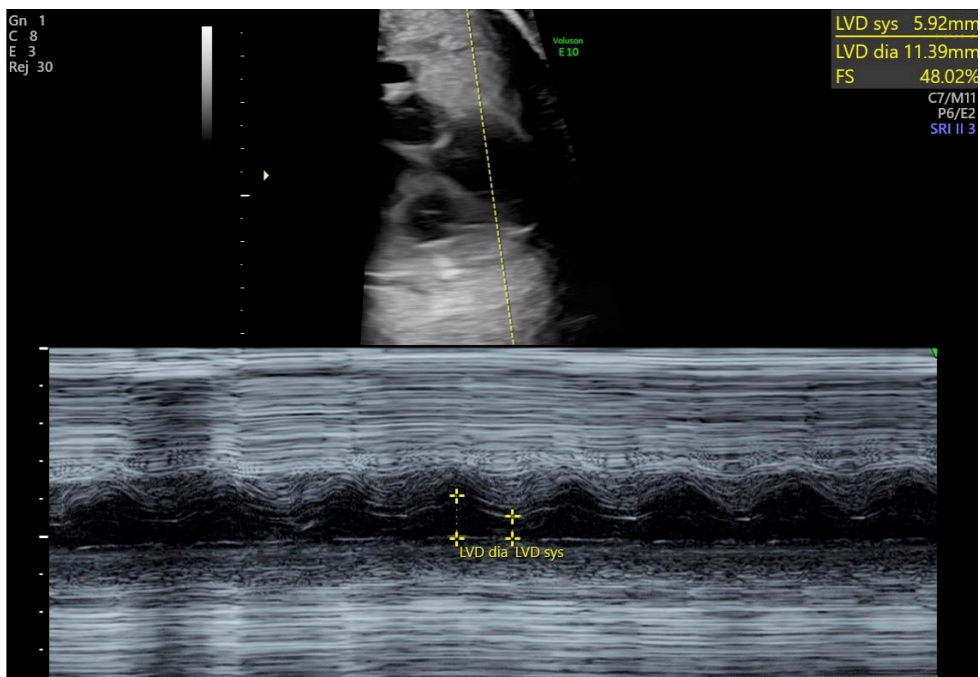
M-mode สามารถนำมาใช้ประเมินการทำงานของหัวใจทาร์กโดยการวัด shortening fraction (SF)

SF = (end-diastolic ventricular diameter – end-systolic ventricular diameter / end-diastolic ventricular diameter) ดังรูปที่ 12 ค่า SF ที่ผิดปกติจะสัมพันธ์กับ late stages of deterioration ของทาร์กเพราะ SF ปังถึง radial myocardial function⁽²⁾ เทคนิคการใช้ M-mode ตรวจวัดค่า SF ดังแสดงในตารางที่ 3⁽⁶⁾

M-Mode ยังสามารถใช้ประเมิน global longitudinal function โดยการวัดการเปลี่ยนแปลงของ tricuspid และ/หรือ mitral valve annulus^(20, 21) โดยค่าการประเมินที่ใช้จะเรียกว่า tricuspid หรือ mitral annular plane systolic excursion (TAPSE หรือ MAPSE) โดยค่า TAPSE และ MAPSE นั้นมีความสัมพันธ์กับ ventricular systolic performance⁽²²⁻²⁵⁾



รูปที่ 11. แสดงการใช้ M-mode ประเมินผนังหัวใจ ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายและขวา⁽⁶⁾



รูปที่ 12. แสดงการใช้ M-mode วัด shortening fraction (SF)

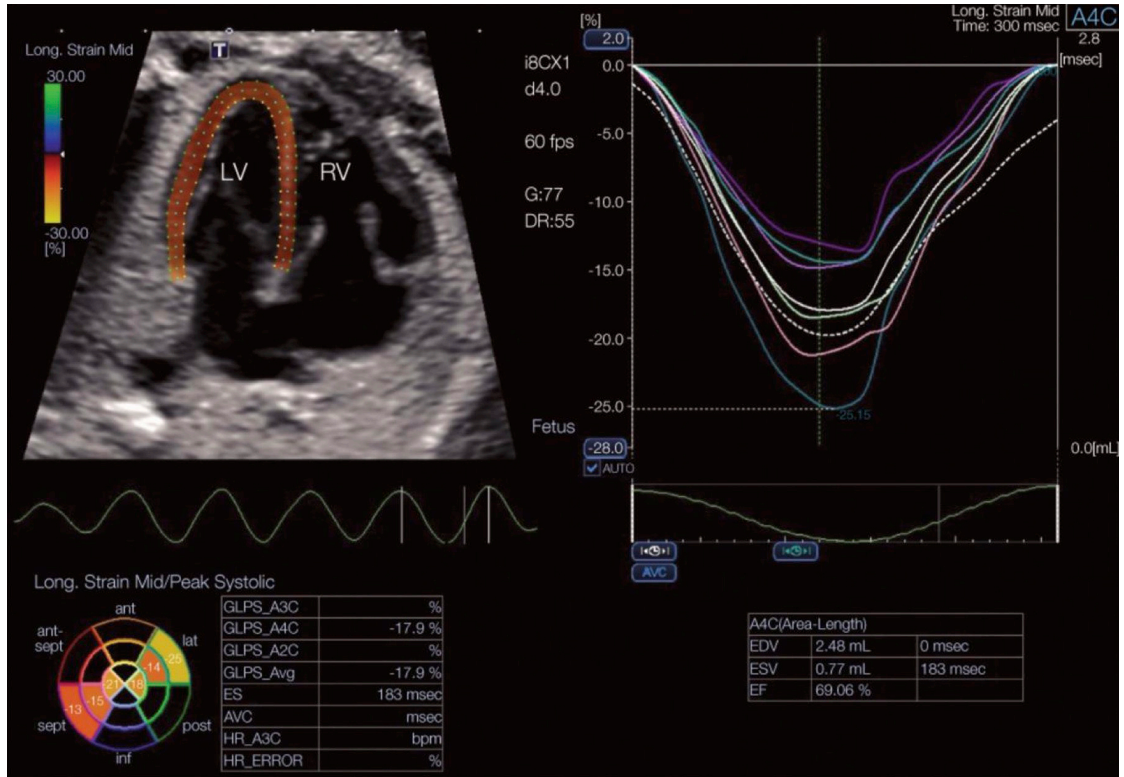
ตารางที่ 3. แสดงเทคนิคการตรวจวัดค่า shortening fraction (SF)⁽⁶⁾

ปรับมุมมองการตรวจให้ได้ภาพ four-chamber view
four-chamber view นี้ควรเห็น anterior, posterior และ interventricular septum อย่างชัดเจน
ขยายภาพหัวใจให้ประมาณสองในสามของภาพทั้งหมด
กดปุ่ม M-mode แล้วให้แนวของคลื่นเสียงความถี่สูงทำมุมตั้งฉากกับ interventricular septum
เลือก 50/50 screen display เพื่อขยายภาพของ M-mode
ปรับความเร็วของ M-mode ให้สัมพันธ์กับสิ่งที่ต้องการศึกษา หากต้องการวัด SF แนะนำให้ใช้ความเร็วปกติ
กดปุ่ม freeze และใช้ฟังก์ชัน cine loop เพื่อให้ได้ภาพที่ดีที่สุด
ใช้ caliper วัด end-diastolic diameter (EDD) และ end-systolic diameter (ESD)
คำนวณ SF โดยใช้สูตร $EDD - ESD / EDD \times 100$ (ค่าปกติ SF > ร้อยละ 28)

4. Speckle tracking technique

Strain and strain rate

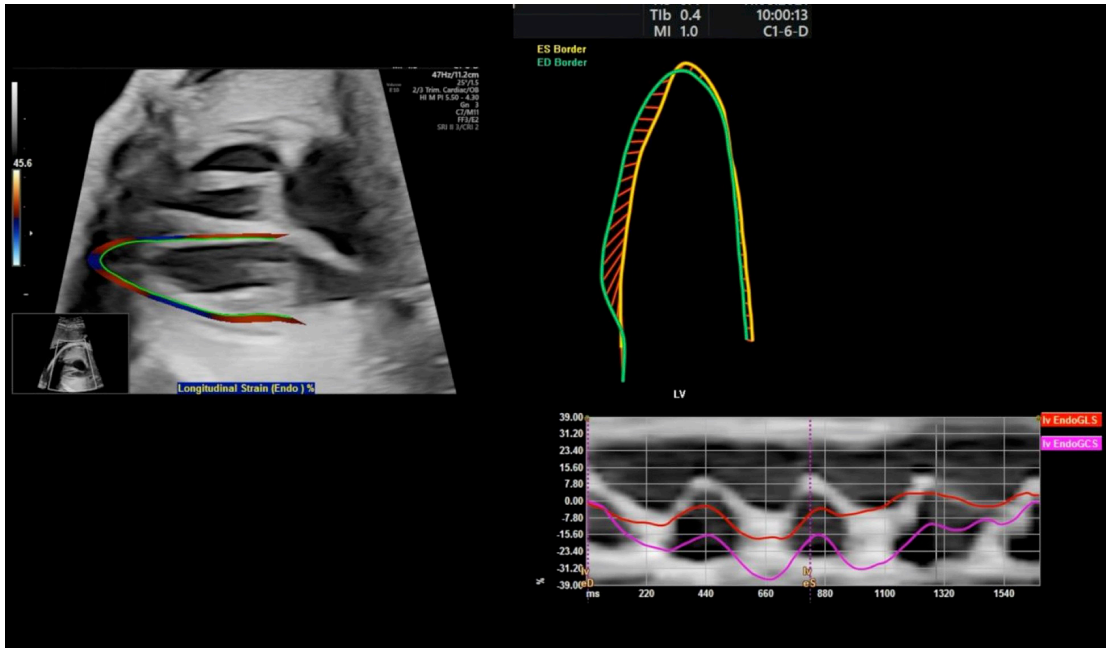
การเปลี่ยนแปลงของความยาวของกล้ามเนื้อหัวใจโดยกล้ามเนื้อหัวใจจะยืดยาวขึ้นในระยะ diastole และมีความยาวที่สั้นลงในระยะ systole การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีความสำคัญกับการวัดการทำงานของหัวใจทารก⁽²⁶⁾ Strain คือ การวัดการเปลี่ยนแปลงระยะของกล้ามเนื้อหัวใจ strain rate คือ การวัดความเร็วในการเปลี่ยนแปลงระยะของกล้ามเนื้อหัวใจ โดย strain คำนวณจากสูตร $Strain = L - L_0 / L_0$ (L: ระยะสุดท้ายของกล้ามเนื้อที่เปลี่ยนแปลง L_0 : ระยะตั้งต้นก่อนที่กล้ามเนื้อหัวใจจะเปลี่ยนแปลง) โดยการคำนวณ strain และ strain rate ต้องใช้ software ที่มีในเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงโดยเครื่องจะคำนวณค่ามาให้โดยอัตโนมัติดังรูปที่ 13⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามการใช้การตรวจเทคนิคนี้ยังมีข้อจำกัดหลายอย่างรวมไปถึงเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงต้องมี software ที่ใช้ตรวจด้วย ควรต้องมีการทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการนำเทคนิคมาใช้ให้มากขึ้นก่อนที่จะนำมาใช้อย่างแพร่หลาย



รูปที่ 13. แสดงการ strain และ strain rate โดยใช้ software⁽⁶⁾

Sphericity index (SI)

การตรวจวัด sphericity index ของหัวใจห้องขวาล่างและซ้ายล่างทำได้โดยการแบ่งห้องหัวใจเป็นห้องล่างเป็น 24 ส่วนตั้งแต่ base ถึง apex ในแต่ละห้อง⁽²⁷⁾ SI จะถูกคำนวณโดยอัตโนมัติและค่าโค้งปกติ (normal curves) ของ SI หัวใจห้องขวาล่างและซ้ายล่างจะถูกแสดงออกมาตามแต่อายุครรภ์ดังรูปที่ 14 เนื่องจากการตรวจ SI เป็นเทคนิคในการตรวจวัดค่าการทำงานของหัวใจแบบใหม่และต้องอาศัย software ที่ไม่ได้มีในเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทุกเครื่องจึงอาจต้องมีการทำการศึกษาวิจัยให้มากกว่าก่อนนำมาใช้ในทางคลินิก

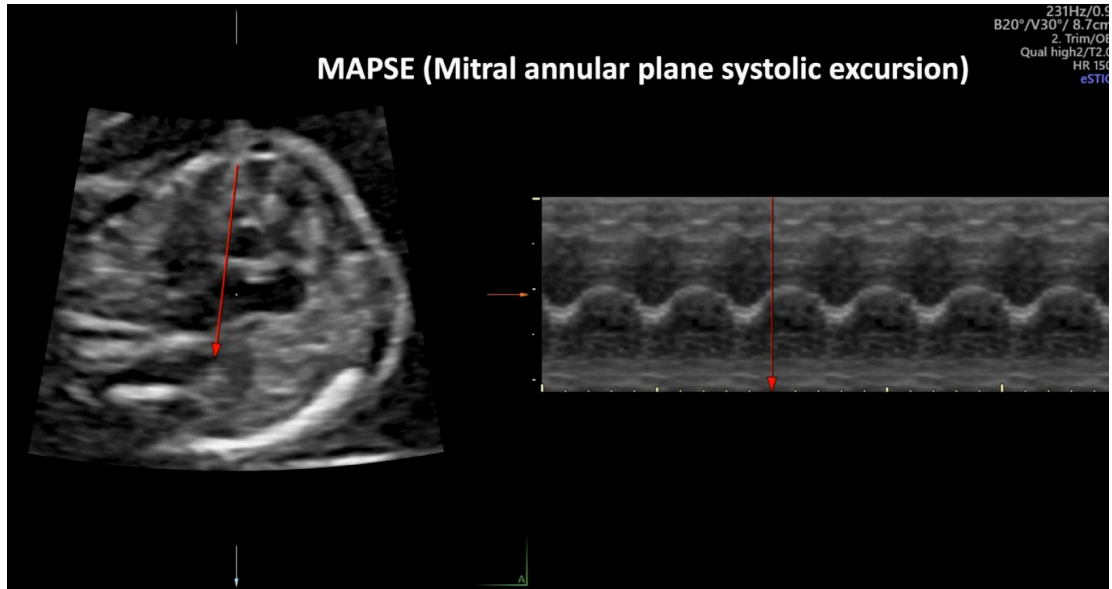


รูปที่ 14. แสดงการวัด sphericity index

5. Spatiotemporal image correlation (STIC)

STIC เป็นการสร้างภาพจากการเก็บข้อมูลแบบ volume data set ในการ sweep แค่หนึ่งครั้ง ภาพที่ได้จากการ STIC สามารถนำมาบิดมุมมองตามแนวแกน X, Y, Z ได้อย่างอิสระทำให้ช่วยวินิจฉัยความผิดปกติของหัวใจของทารกในครรภ์ได้แม่นยำขึ้น นอกจากนี้ยังมีการนำ M-mode มาใช้กับ STIC เรียก STIC-M มาใช้ในการวัด TAPSE และ MAPSE ให้มีความถูกต้องและแม่นยำมากขึ้นดังรูปที่ 15

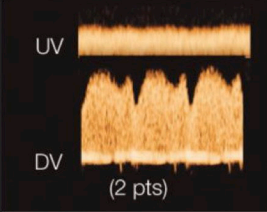
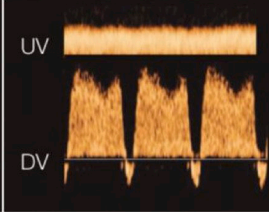
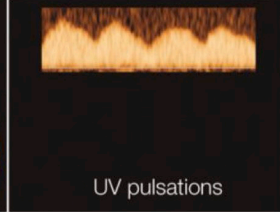
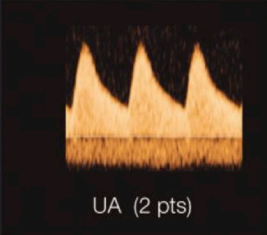
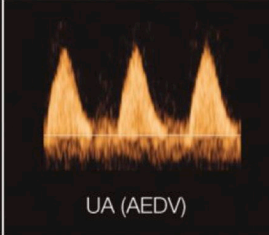
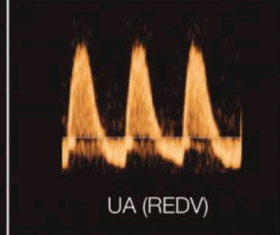
ข้อจำกัดของการตรวจ STIC คือผู้ตรวจต้องทำการเก็บ volume data ที่ชัดเจนมากพอที่จะสามารถนำข้อมูลมาทำ postprocessing evaluation ได้แต่เนื่องจากการเก็บ volume data เป็นการเก็บข้อมูลเพียง 1 รอบหัวใจ (cardiac cycle) เท่านั้นทำให้การเก็บข้อมูลให้ได้ภาพที่ชัดเจนเป็นไปได้ยากหากทารกขยับหรือมารดาหายใจแรงก็จะทำให้ภาพที่ได้ไม่ชัดเจนมากพอที่จะนำมาประเมินผล เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ทำได้ยาก ต้องอาศัยประสบการณ์ของแพทย์ผู้ตรวจและเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่ต้องมี software จำเพาะจึงเป็นการยากที่จะนำเทคนิคดังกล่าวมาใช้ในทางคลินิก



รูปที่ 15. แสดงการใช้ spatiotemporal image correlation M-mode (STIC-M) มาวัด mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)

6. Cardiovascular profile score (CVP)

CVP เป็นการประเมินการทำงานของหัวใจทารกทางตรงและทางอ้อมโดยอาศัยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวัดและประเมินค่าการตรวจ 5 ค่า คือ hydrops, venous doppler (umbilical vein and ductus venosus), heart size, cardiac function และ arterial doppler โดยหากค่าที่ได้ปกติจะให้ 2 คะแนนค่าแน่นเต็ม 10 คะแนนดังแสดงในรูปที่ 16⁽⁶⁾ Huhta และคณะ⁽²⁸⁾ ได้มีการรายงานการใช้ค่า CVP เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจทารกครั้งแรกในปี ค.ศ. 2001 จากกันั้นมีการศึกษาวิจัยว่า CVP เป็นค่าการตรวจที่สามารถนำมาทำนายภาวะทุกลภาพและการตายของทารกได้^(29, 30)

	Normal	- 1 point	- 2 points
Hydrops	None (2 pts)	Ascites or pleural effusion or pericardial effusion	Skin edema
Venous Doppler (umbilical vein and ductus venosus)	 UV DV (2 pts)	 UV DV	 UV pulsations
Heart size (Heart area/Chest area)	>0.20 and <0.35 (2 pts)	$0.35 - 0.50$	>0.50 or <0.20
Cardiac function	Normal TV and MV RV/LV SF >0.28 Biphasic diastolic filling (2 pts)	Holosystolic TR or RV/LV SF <0.28	Holosystolic MR or TR dP/dt 400 or monophasic filling
Arterial Doppler (umbilical artery)	 UA (2 pts)	 UA (AEDV)	 UA (REDV)

รูปที่ 16. แสดงส่วนประกอบของ cardiovascular profile score (CVP)⁽¹⁰⁾

AEDV: absent end-diastolic velocity, DV: ductus venosus, LV: left ventricle, MR: mitral regurgitation, MV: mitral valve, REDV: reversed end-diastolic velocity, RV: right ventricle, SF: shortening fraction, TR: tricuspid regurgitation, TV: tricuspid valve, UV: umbilical vein

สรุป

การตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์ (fetal cardiac function) มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง และเป็นส่วนประกอบหนึ่งของการตรวจ fetal cardiography แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์หรือกุมารแพทย์โรคหัวใจที่ตรวจ fetal echocardiography ควรจะมีความรู้และความชำนาญในการตรวจวัด fetal cardiac function เพื่อให้สามารถนำผลการตรวจไปวางแผนแนวทางการดูแลรักษาทารกหลังคลอดต่อไปเพื่อลดโอกาสที่ทารกจะมีภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตลง

เอกสารอ้างอิง

1. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47:373-86.
2. Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 32:47-64.
3. Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology*, ed 11. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006.
4. https://www.macmillanhighered.com/BrainHoney/Resource/6716/digital_first_content/trunk/test/hillis2e/asset/img_ch32/c32_fig07.html
5. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2020;39: E5-E16.
6. Abuhamad A, Chaoui R.A. Fetal Cardiac Function. In: Abuhamad A, Chaoui R.A. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography NORMAL AND ABNORMAL HEARTS* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;2022. p.580-621
7. van der Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular and outflow tract flow velocity waveforms during normal second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:668-74.
8. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28:126-36.
9. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9:838-47.
10. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 32:22-29.
11. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C, Illanes S, Arraztoa J, Acosta-Rojas R, et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:321-5.
12. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, et al. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34:430-6.

13. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 71:274-80.
14. Turan S, Turan OM, Miller J, Harman C, Reece EA, Baschat AA. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38:325-31.
15. Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, et al. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35:19-27.
16. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; 14:1143-52.
17. Price DJ, Wallbridge DR, Stewart MJ. Tissue Doppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart.* 2000;84 Suppl 2(Suppl 2): II11-8.
18. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1903-14.
19. Pombo JF, Troy BL, Russell RO Jr. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation.* 1971; 43:480-90.
20. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, et al. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol.* 2006; 113:39-47.
21. Carvalho JS, O'Sullivan C, Shinebourne EA, Henein MY. Right and left ventricular long-axis function in the fetus using angular M-mode. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:619-22.
22. Morcos P, Vick GW 3rd, Sahn DJ, Jerosch-Herold M, Shurman A, Sheehan FH. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009; 25:263-70.
23. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33:2143-9.
24. López-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol.* 2006; 98:973-7.

25. Bazaz R, Edelman K, Gulyasy B, López-Candales A. Evidence of robust coupling of atrio-ventricular mechanical function of the right side of the heart: insights from M-mode analysis of annular motion. *Echocardiography*. 2008; 25:557-61.
26. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973; 33:233-43.
27. DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. 24-segment sphericity index: a new technique to evaluate fetal cardiac diastolic shape. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51:650-8.
28. Huhta JC. Right ventricular function in the human fetus. *J Perinat Med*. 2001; 29:381-9.
29. Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. *J Perinat Med*. 2001; 29:390-8.
30. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006; 19:407-13.



การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง หัวใจทารกในครรภ์ (fetal echocardiography)

ธีระภัทร เจริญวิทย์

บทนำ

ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) เป็นสาเหตุหลักของเกิดภาวะทุพพลภาพ และการเสียชีวิตของทารกโดยอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดอยู่ที่ 6 ต่อ 1,000 การคลอดมีชีพ^(1, 2) การตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์จึงมีความจำเป็นและสำคัญมากเนื่องจากหากตรวจพบความผิดปกติของหัวใจและสามารถวินิจฉัยได้จะสามารถเปลี่ยนการพยากรณ์โรคของทารกหลังจากที่เกิดมาเช่นโรคในกลุ่ม ductal dependent (critical aortic stenosis, interrupted aortic arch, severe coarctation of aorta, hypoplastic left heart syndrome, pulmonary atresia with intact interventricular septum, pulmonary atresia with single ventricle, critical pulmonary stenosis, Ebsteins anomaly เป็นต้น) ซึ่งโรคกลุ่มนี้ควรได้รับยา prostaglandin เพื่อเปิด ductus arteriosus⁽³⁻⁶⁾ การตรวจหัวใจทารกในครรภ์โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (fetal echocardiography) หมายถึงการตรวจหัวใจทารกอย่างละเอียดโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อตรวจหาความผิดปกติหรือความพิการของหัวใจแต่กำเนิด (congenital heart disease) การตรวจ fetal echocardiography เป็นการตรวจละเอียดเพิ่มเติมจากการตรวจคัดกรองหัวใจทารกในครรภ์แบบปกติซึ่งเป็นเพียงแค่ตรวจ 4-chamber view และ outflow tracts เท่านั้น⁽⁷⁾ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อบ่งชี้ในการตรวจ เทคนิคการตรวจ แนวทางการตรวจ fetal echocardiography ซึ่งหากสูติแพทย์หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์สามารถตรวจวินิจฉัยภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดได้อย่างถูกต้องก็จะทำให้กุมารแพทย์และกุมารศัลยแพทย์ทรวงอกสามารถวางแผนแนวทางการรักษาเพื่อลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตของทารกลงได้

ข้อบ่งชี้การตรวจหัวใจทารกในครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ fetal echocardiography นั้นขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของทารกต่อภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด⁽¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามในบางครั้งภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดก็ไม่ได้มาจากปัจจัยเสี่ยงทางหญิงตั้งครรภ์

หรือปัจจัยเสี่ยงทางทารกแต่เกิดขึ้นเองและตรวจพบตอนตรวจคัดกรองความผิดปกติของทารกโดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในช่วงไตรมาสที่สอง แต่ถ้าหากตรวจพบว่าทารกมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดควรส่งต่อไปยังโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์เพื่อทำการตรวจ fetal echocardiography^(7, 8) โดยข้อบ่งชี้ทางทารกและทางหญิงตั้งครรภ์เพื่อส่งตรวจ fetal echocardiography ดังแสดงในตารางที่ 1⁽⁹⁻¹³⁾ และ 2⁽⁹⁻¹³⁾

ตารางที่ 1. แสดงข้อบ่งชี้ของทารกเพื่อส่งตรวจ fetal echocardiography⁽⁹⁻¹³⁾

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ fetal echocardiography
สงสัยโครงสร้างของหัวใจทารกผิดปกติ
สงสัยว่าการทำงานของหัวใจทารกผิดปกติ
ทารกบวมน้ำ (hydrops fetalis)
ทารกมีภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ (persistent fetal tachycardia; หัวใจทารกเต้นมากกว่า 180 ครั้งต่อนาที)
ทารกมีภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (persistent fetal bradycardia; หัวใจทารกเต้นช้ากว่า 120 ครั้งต่อนาที) หรือสงสัยภาวะ fetal heart block
ทารกมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะบ่อย ๆ (frequent episodes or a persistently irregular cardiac rhythm)
ทารกมีความผิดปกติที่โครงสร้างอื่นนอกเหนือจากหัวใจ
ทารกมี NT ที่หนามากกว่าเท่ากับ 3.5 มม. หรือมากกว่า 99 เปอร์เซ็นไทล์ที่อายุครรภ์นั้น ๆ ^(9, 10)
โครโมโซมของทารกผิดปกติโดยการตรวจ invasive genetic testing หรือการตรวจด้วย cell-free fetal DNA
การตั้งครรภ์แฝดแบบ monochorionic twinning
การตรวจ fetal echocardiography อาจพิจารณาทำในกรณีต่อไปนี้
ตรวจพบว่ามีภาวะไหลเวียนของเส้นเลือดดำที่ผิดปกติ (systemic venous anomaly เช่น persistent right umbilical vein, left superior vena cava หรือ absent ductus venosus) ^(11, 12)
วัดค่า NT อยู่ระหว่าง 3.0-3.4 มม.

ตารางที่ 2. แสดงข้อบ่งชี้ของหญิงตั้งครรภ์เพื่อส่งตรวจ fetal echocardiography⁽¹³⁻¹⁸⁾

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ fetal echocardiography
เป็นเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์โดยไม่ขึ้นกับระดับของ HbA1C ⁽¹⁴⁾
เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes) วินิจฉัยในไตรมาสแรกหรือช่วงแรกของไตรมาสที่สอง
ตั้งครรภ์โดยวิธี in vitro fertilization รวมการทำ intracytoplasmic sperm injection ^(15, 18)
มีภาวะ phenylketonuria (มีระดับของ phenylalanine มากกว่า 10 มก. ต่อ ดล.) ⁽¹⁷⁾
เป็น autoimmune disease with anti-Sjogren syndrome related antigen A antibodies และมีบุตรคนก่อนเป็น
มีประวัติ first-degree relative ของทารกในครรภ์มีความพิการของหัวใจแต่กำเนิด (พ่อ แม่ พี่น้องหรือมีประวัติทารกครรภ์ก่อน)
มีประวัติญาติระดับ first หรือ second-degree เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ mendelian inheritance และมีประวัติว่าในช่วงวัยเด็กมีความผิดปกติของหัวใจ
ได้รับสาร retinoid
มีการติดเชื้อหัดเยอรมันในช่วงไตรมาสแรก
การตรวจ fetal echocardiography อาจพิจารณาทำในกรณีต่อไปนี้
มีประวัติได้รับสารก่อความพิการ (teratogen exposure) เช่น paroxetine, carbamazepine, lithium
มีประวัติได้รับยาลดความดันเช่น angiotensin-converting enzyme inhibitors ⁽¹⁸⁾
เป็น autoimmune disease with anti-Sjogren syndrome related antigen A antibodies แต่ไม่มีบุตรคนก่อนเป็น
มีประวัติ second-degree relative ของทารกในครรภ์มีความพิการของหัวใจแต่กำเนิด

มีบางกรณีที่สามารถพิจารณาส่งตรวจ fetal echocardiography หากตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบละเอียดแล้วพบว่ามีความผิดปกติ⁽⁸⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3^(13, 19-21)

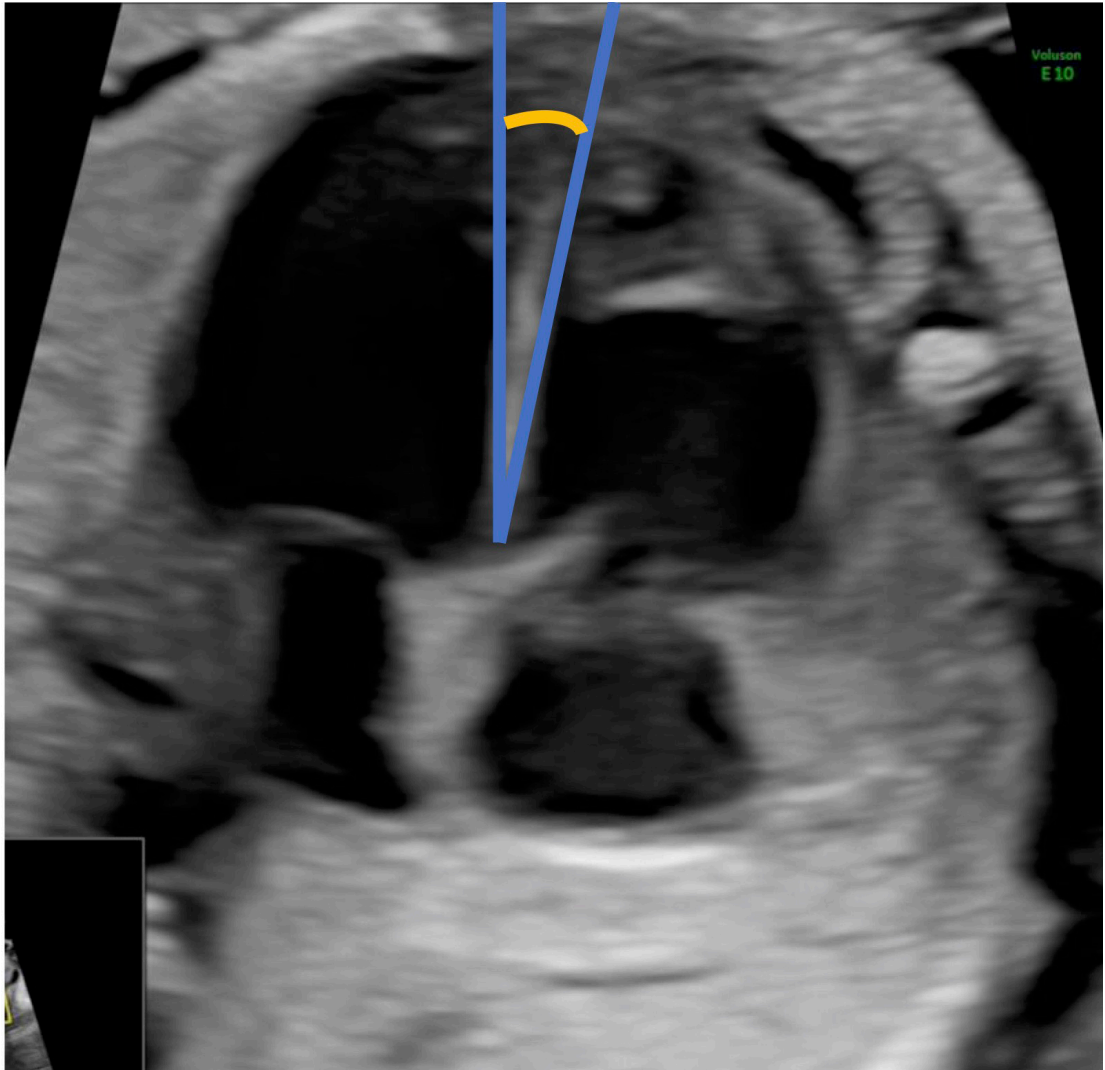
ตารางที่ 3. ข้อควรพิจารณาส่งตรวจ fetal echocardiography หากตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงแบบละเอียด แล้วพบความผิดปกติ^(13, 19-21)

เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์โดยวินิจฉัยหลังไตรมาสที่สอง
ได้รับยา warfarin
มีประวัติดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ^(19, 20)
ตรวจพบ echogenic intracardiac focus
มารดามีไข้หรือมีการติดเชื้อไวรัสร่วมกับมี seroconversion ⁽²¹⁾
มีญาติเป็นหัวใจพิการแต่กำเนิดเพียงอย่างเดียวโดยที่ญาติมีช่วงห่างเกินกว่า second degree เมื่อเทียบกับทารกในครรภ์

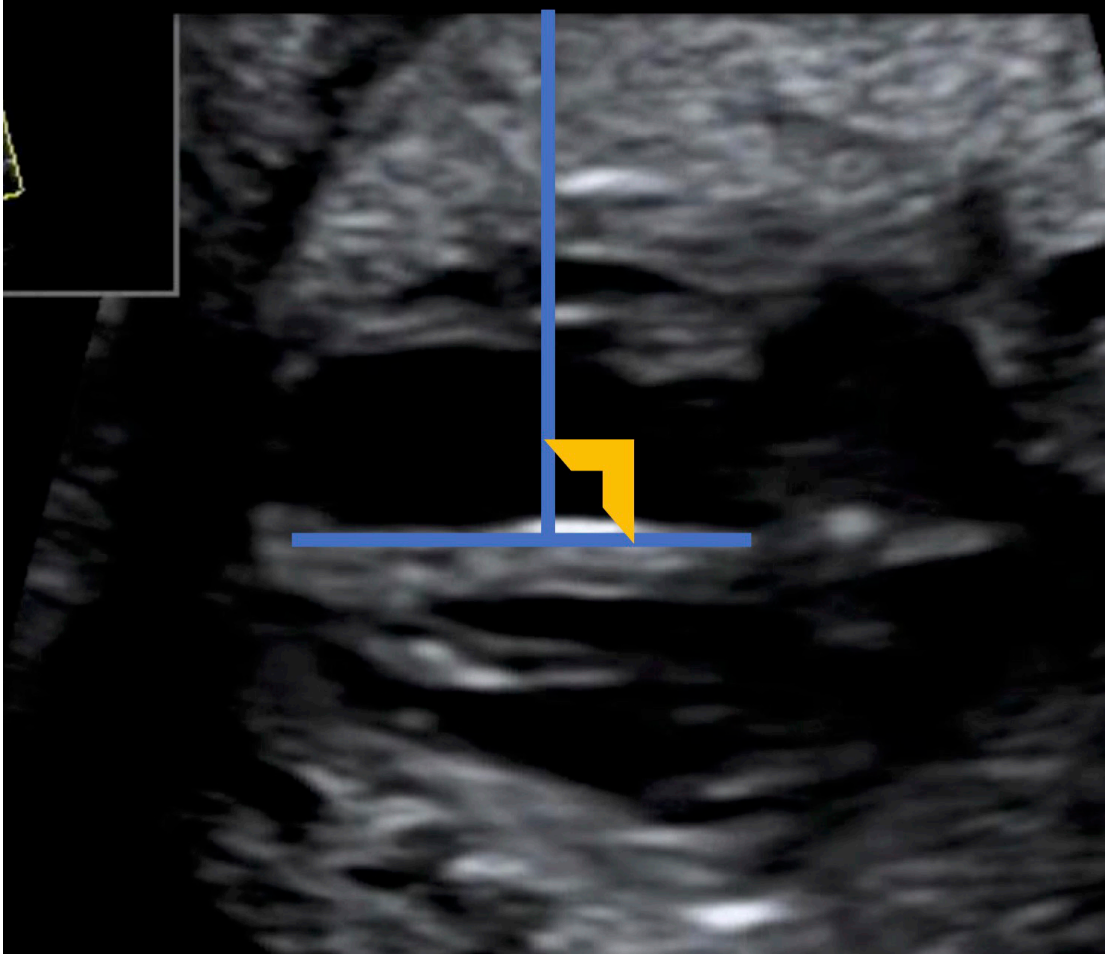
เทคนิคการตรวจหัวใจทารกในครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

การตรวจหัวใจทารกในครรภ์ (fetal echocardiography) จะทำการตรวจในช่วงอายุครรภ์ 18-22 สัปดาห์ แม้ว่าในบางครั้งโครงสร้างของหัวใจบางอย่างอาจมองเห็นชัดเจนในช่วงก่อนหรือหลังจากอายุครรภ์นี้ก็ตาม มีความผิดปกติของหัวใจบางอย่างอาจตรวจพบได้ตั้งแต่การตรวจวัด nuchal translucency⁽²²⁾ ตัวอย่างที่ความผิดปกติได้ตั้งแต่การตรวจในไตรมาสแรก เช่น Ebstein anomaly, hypoplastic left heart syndrome, hypoplastic right heart syndrome, single ventricle เป็นต้น

มุมมองการตรวจหัวใจที่เหมาะสมคือการที่หัวใจของทารกชี้ขึ้นโดยที่มุมของ cardiac apex ทำกับคลื่นเสียงความถี่สูงไม่เกิน 45 องศา (± 45) ดังรูปที่ 1 แต่ถ้าหากต้องการตรวจผนังของหัวใจห้องบน ผนังของหัวใจห้องล่างและความหนาหัวของห้องหัวใจ (atrial septum, ventricular septum and wall thickness) คลื่นเสียงความถี่สูงทำมุมตั้งฉากกับผนังกันห้องหัวใจดังรูปที่ 2



รูปที่ 1. แสดงมุมมองการตรวจหัวใจทารกที่เหมาะสม (มุมของยอดของหัวใจทารกทำมุมกับหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงไม่เกิน 45 องศา)



รูปที่ 2. แสดงมุมมองการตรวจหัวใจทารกที่เหมาะสมสำหรับการตรวจดูผนังกันห้องหัวใจและความหนาของห้องหัวใจ

ข้อจำกัดของการตรวจ fetal echocardiography มีด้วยกันหลายปัจจัยเช่น หญิงตั้งครรภ์มีผนังหน้าท้องหนา บริเวณหน้าท้องมีแผลเป็นจากการผ่าตัด ทารกและอายุครรภ์ที่มากเป็นต้นปัจจัยเหล่านี้มีผลทำให้การส่งคลื่นเสียงความถี่สูงไปยังหัวใจของทารกในครรภ์ได้ไม่ดีและอาจมีเงาของกระดูกสันหลังของทารกหรือเงาของแผลเป็นบริเวณหน้าท้องมาบดบังทำให้การตรวจ fetal echocardiography ทำได้ยากขึ้น

วิธีการแก้ไขข้อจำกัดที่กล่าวมาข้างต้นทำได้โดยการเพิ่มแรงกดหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงกับผนังหน้าท้องหญิงตั้งครรภ์ การเปลี่ยนท่าทางของหญิงตั้งครรภ์เช่นการเปลี่ยนท่าเป็นนอนตะแคง เทคนิคเหล่านี้เป็นตัวช่วยที่จะทำให้สามารถส่งคลื่นเสียงความถี่สูงไปยังหัวใจของทารกได้ดีขึ้นภาพที่ได้จึงมีความชัดเจนขึ้นนอกจากนั้นการปรับ system setting ต่าง ๆ ก็มีส่วนช่วยทำให้ภาพ fetal echocardiography มีความชัดขึ้นเช่น การปรับภาพให้แคบลง (a narrow field of view) การปรับความลึก (the depth) การปรับโพกัสเป็นต้น หากแก้ไขด้วยเทคนิคต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้วยังไม่สามารถมองเห็นหัวใจทารกได้ชัดเจนแนะนำให้ดัดหญิงตั้งครรภ์มาตรวจอีกครั้ง

แนวทางการตรวจหัวใจทารกในครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

การตรวจ fetal echocardiography เป็นการตรวจโครงสร้างและการทำงานของหัวใจทารก โดยเทคนิคที่เป็นที่นิยมใช้กันคือการตรวจแบบ a sequential segmental analysis โดยจะทำการตรวจ 4 ตำแหน่งด้วยกันคือ the situs, atria, ventricles และ great arteries and their connections⁽²³⁻²⁵⁾ โดยก่อนทำการตรวจต้องระบุซ้ายขวาของทารกก่อน หลังจากนั้นจึงเริ่มทำการตรวจโครงสร้างหัวใจของทารกเป็นส่วน ๆ และความสัมพันธ์ระหว่างห้องต่าง ๆ ของหัวใจ ส่วนประกอบของโครงสร้างหัวใจของทารกที่ควรดูดังแสดงในตารางที่ 4⁽¹³⁾

ตารางที่ 4. แสดงส่วนประกอบของการตรวจหัวใจของทารกในครรภ์⁽¹³⁾

Visceral/abdominal situs:
Position of the stomach, portal vein, descending aorta, and inferior vena cava in the axial view of the abdomen
Cardiac apex position and cardiac axis in the axial view of the chest
Atria:
Situs
Systemic and pulmonary venous connections
Systemic venous anatomy, including normal/ abnormal variations (eg, ductus venosus)
Pulmonary venous anatomy, noting normal connection of at least one right and one left pulmonary vein
Atrial anatomy (including the septum, foramen ovale, and septum primum)
Ventricles:
Position
Atrioventricular connections (including offsetting of the mitral and tricuspid valves)
Right and left ventricular anatomy (including the septum)
Relative and absolute sizes
Systolic function
Pericardium
Great arteries (aorta, main and branch pulmonary arteries, and ductus arteriosus):
Ventricular connections
Vessel size, patency, and flow (both velocity and direction)
Relative and absolute sizes of the aortic isthmus and ductus arteriosus
Pulmonary artery bifurcation
Position of the transverse aortic arch and ductus arteriosus relative to the trachea

The following connections should be also evaluated as part of a segmental analysis:

Atrioventricular junction: anatomy, size, and function (stenosis or regurgitation) of atrioventricular (eg, mitral and tricuspid or common atrioventricular) valves

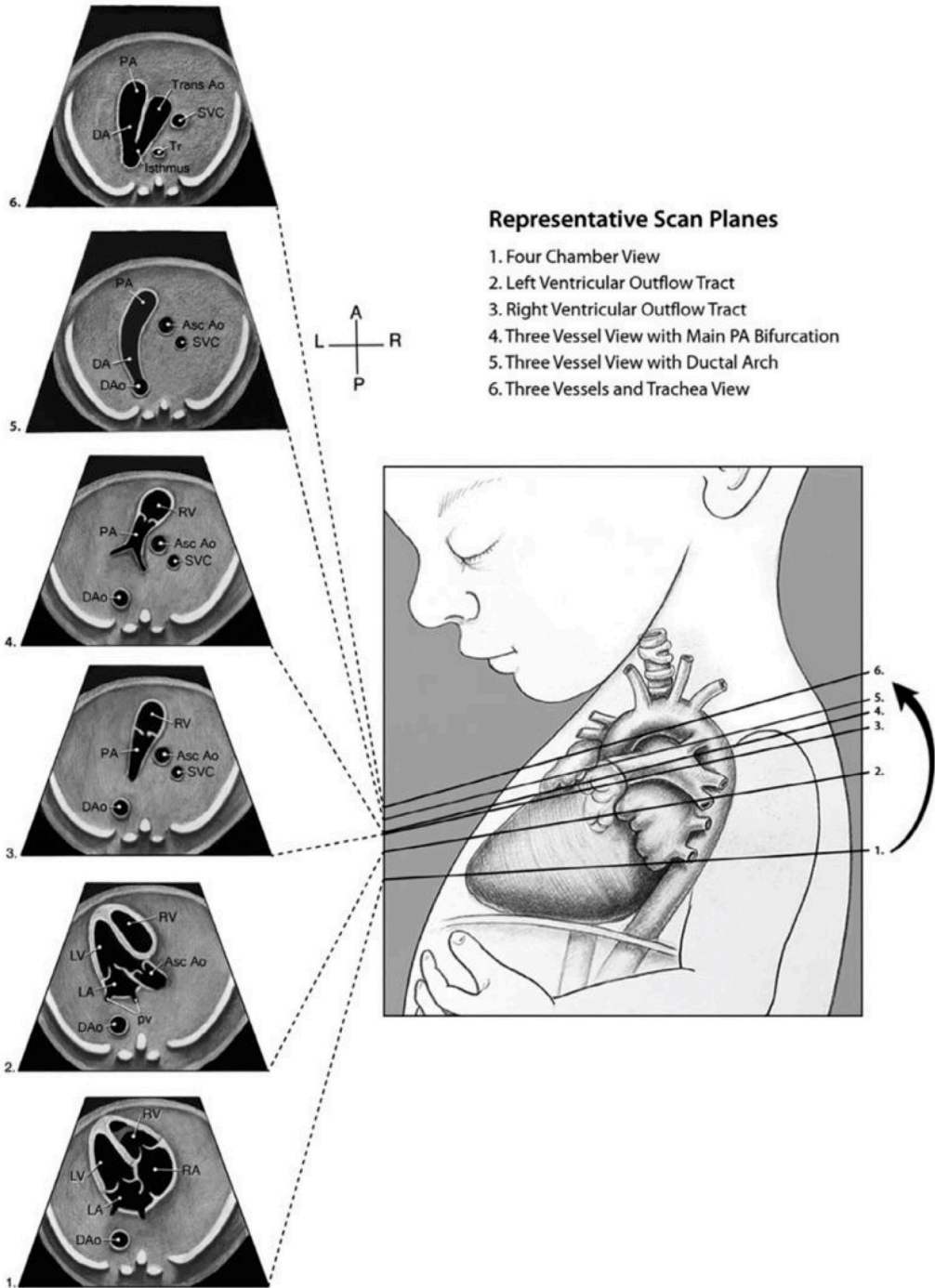
Ventriculoarterial junction: anatomy, size, and function (stenosis or regurgitation) of semilunar (eg, aortic and pulmonary or truncal) valves, including assessments of both the subpulmonary and subaortic regions

Grayscale imaging

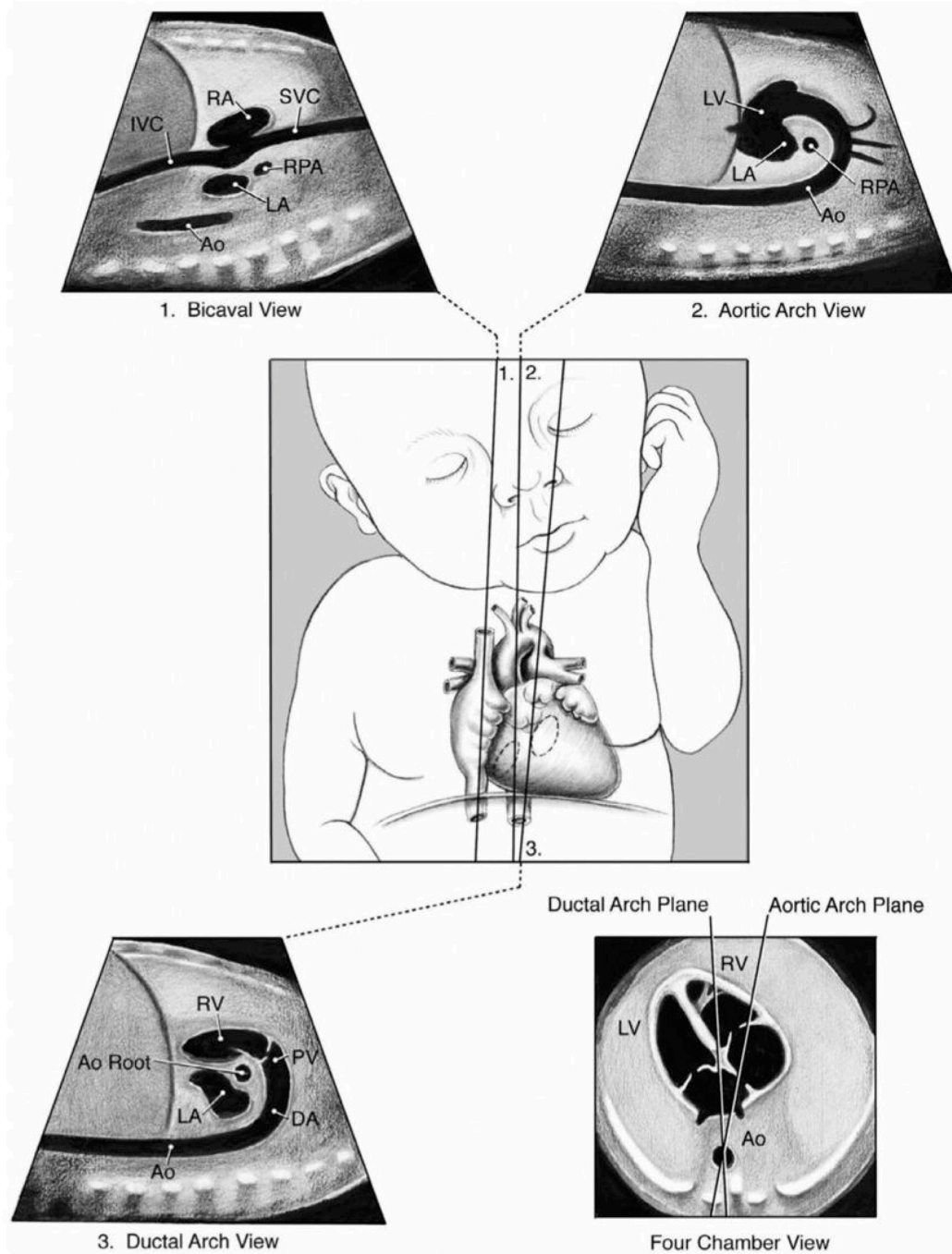
มุมมองหรือวิวที่สำคัญที่ใช้เพื่อการตรวจเพื่อให้ได้ข้อมูลต่างที่ต้องการดังแสดงในตารางที่ 4⁽¹³⁾ มีดังต่อไปนี้คือ four-chamber view, including pulmonary veins, left ventricular outflow tract, right ventricular outflow tract, Branch pulmonary artery bifurcation, three-vessel view (including a view with pulmonary artery bifurcation and a more superior view with the ductal arch), short-axis views (low for ventricles and high for outflow tracts), long-axis view (if clinically relevant), aortic arch, ductal arch และ superior and inferior vena cava ดังแสดงในตารางที่ 5⁽¹³⁾ และรูปที่ 3-5⁽¹³⁾

ตารางที่ 5. แสดงวิวการตรวจหัวใจของทารกในครรภ์⁽¹³⁾

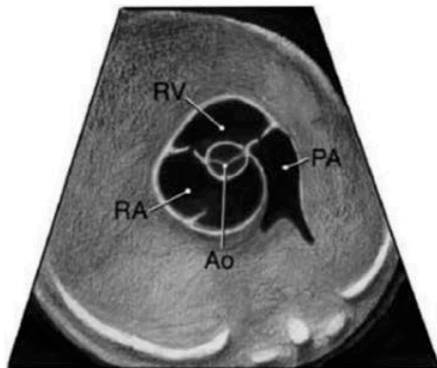
Four-chamber view, including pulmonary veins
Left ventricular outflow tract
Right ventricular outflow tract
Branch pulmonary artery bifurcation
Three-vessel view (including a view with pulmonary artery bifurcation and a more superior view with the ductal arch)
Short-axis views (low for ventricles and high for outflow tracts)
Long-axis view (if clinically relevant)
Aortic arch
Ductal arch
Superior and inferior venae cavae



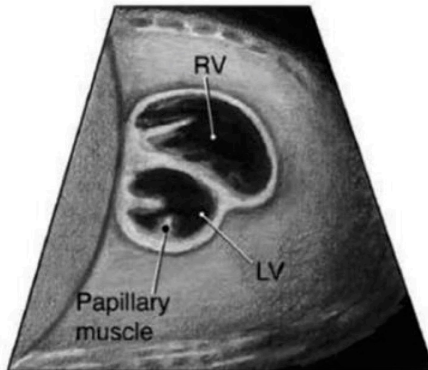
รูปที่ 3. แสดงวิวต่างของการตรวจ fetal echocardiography 1. four chamber view, 2. left ventricular outflow tract view, 3. right ventricular outflow tract view, 4. three vessel view with main PA bifurcation, 5. three vessel view with ductal arch, 6. three vessels and trachea view⁽¹³⁾
 Asc Ao: ascending aorta, Dao: descending aorta, LA: left atrium, LV: left ventricle, PA: pulmonary artery, RA: right atrium, RV: right ventricle, Tr: trachea



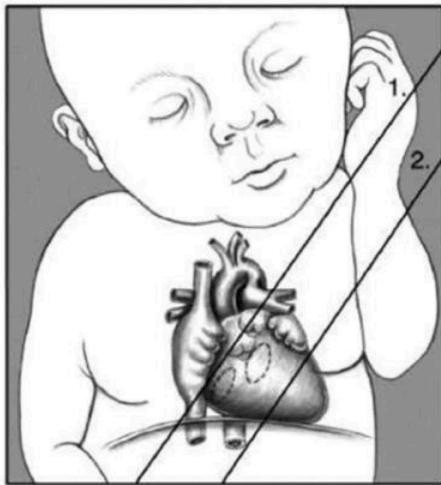
รูปที่ 4. แสดงภาพตัดขวาง (sagittal view) ของ 1. the superior and inferior venae cavae, 2. aortic arch, 3. ductal arch มุมระหว่าง ductal arch และ thoracic aorta อยู่ที่ประมาณ 10-19 องศา⁽¹³⁾
 Ao: descending aorta, Ao Root: aortic root, DA: ductus arteriosus, IVC: inferior vena cava, LA: left atrium, LV: left ventricle, PV: pulmonary valve, RA: right atrium, RPA: right pulmonary artery, RV: right ventricle, SVC: superior vena cava



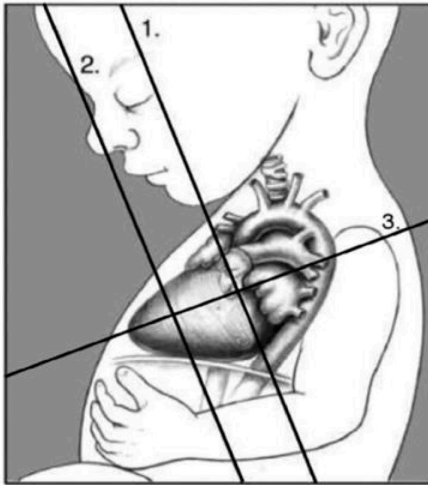
1. High Short Axis View - Great Arteries



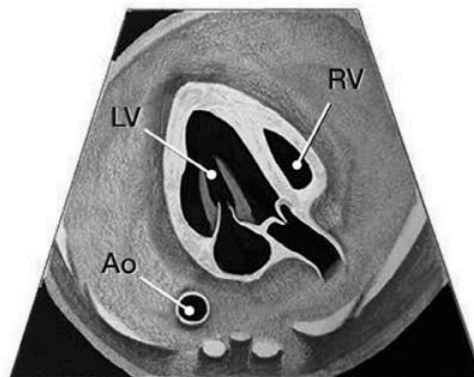
2. Low Short Axis View - Ventricles



Fetal Heart - Coronal View



Fetal Heart - Sagittal View

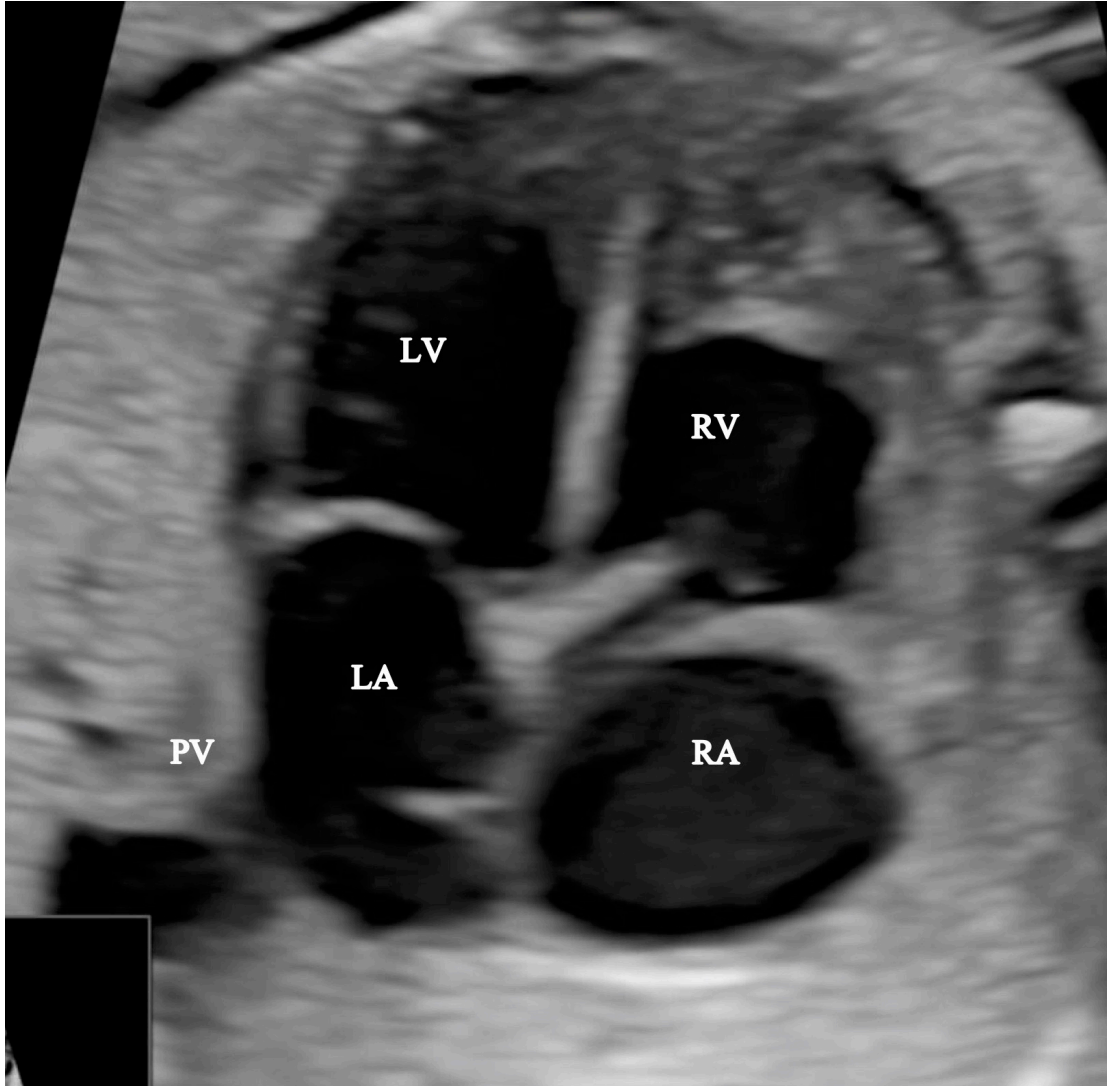


3. Long Axis View

รูปที่ 5. แสดง 1. high short-axis view, 2. low short-axis view, 3. long-axis view⁽¹³⁾

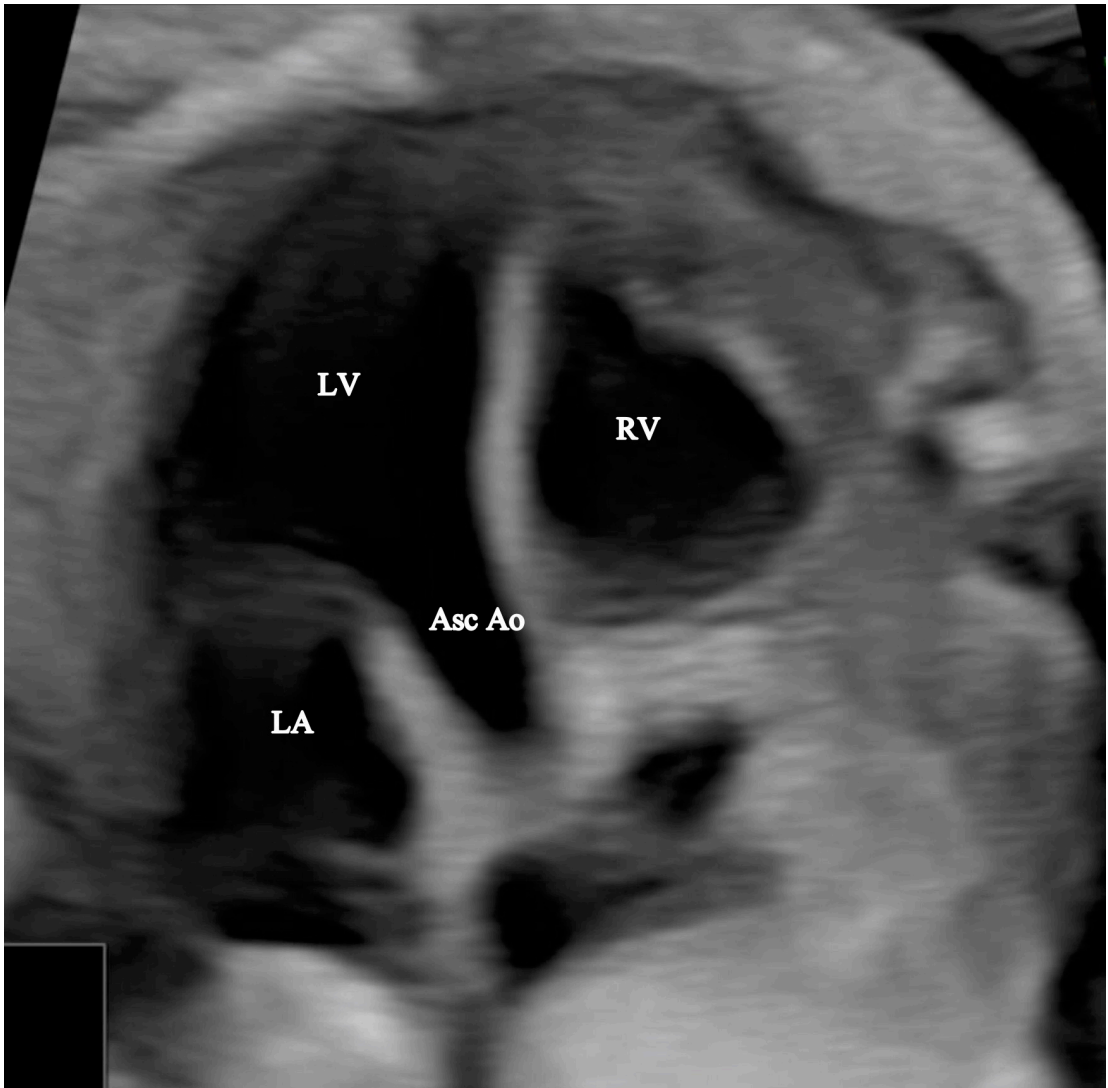
Ao: aortic valve, LV: left ventricle, PA: pulmonary artery, RA: right atrium, RV: right ventricle

จากรูปที่ 3-5 เป็นรูปวาดที่แสดงวิวที่สำคัญต่างๆของการตรวจ fetal echocardiography เพื่อให้ได้ข้อมูลดังที่แสดงในตารางที่ 4 แต่รูปที่ 6-9 เป็นแสดงรูปตัวอย่างการตรวจ fetal echocardiography ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

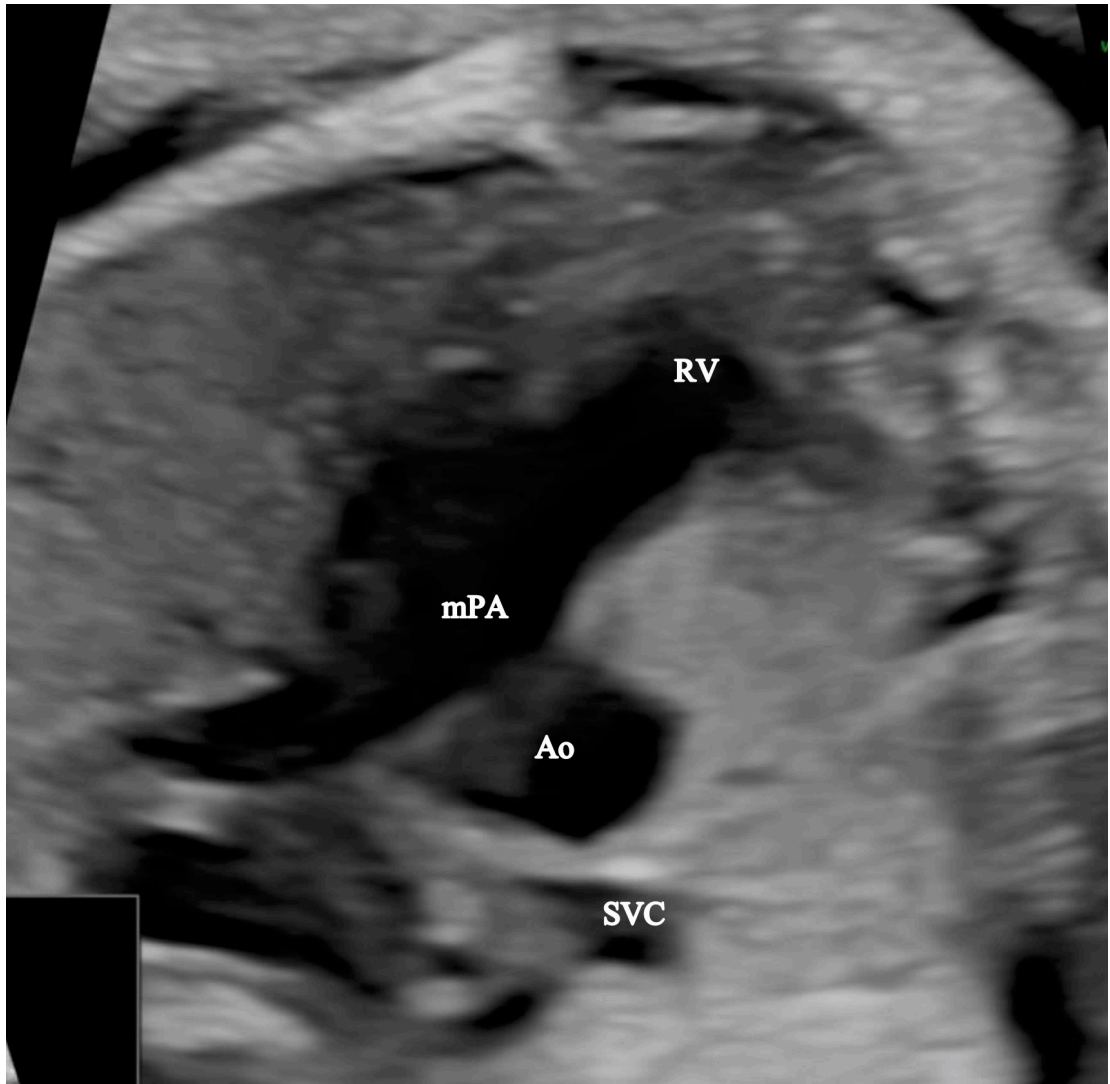


รูปที่ 6. แสดง four chamber view จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

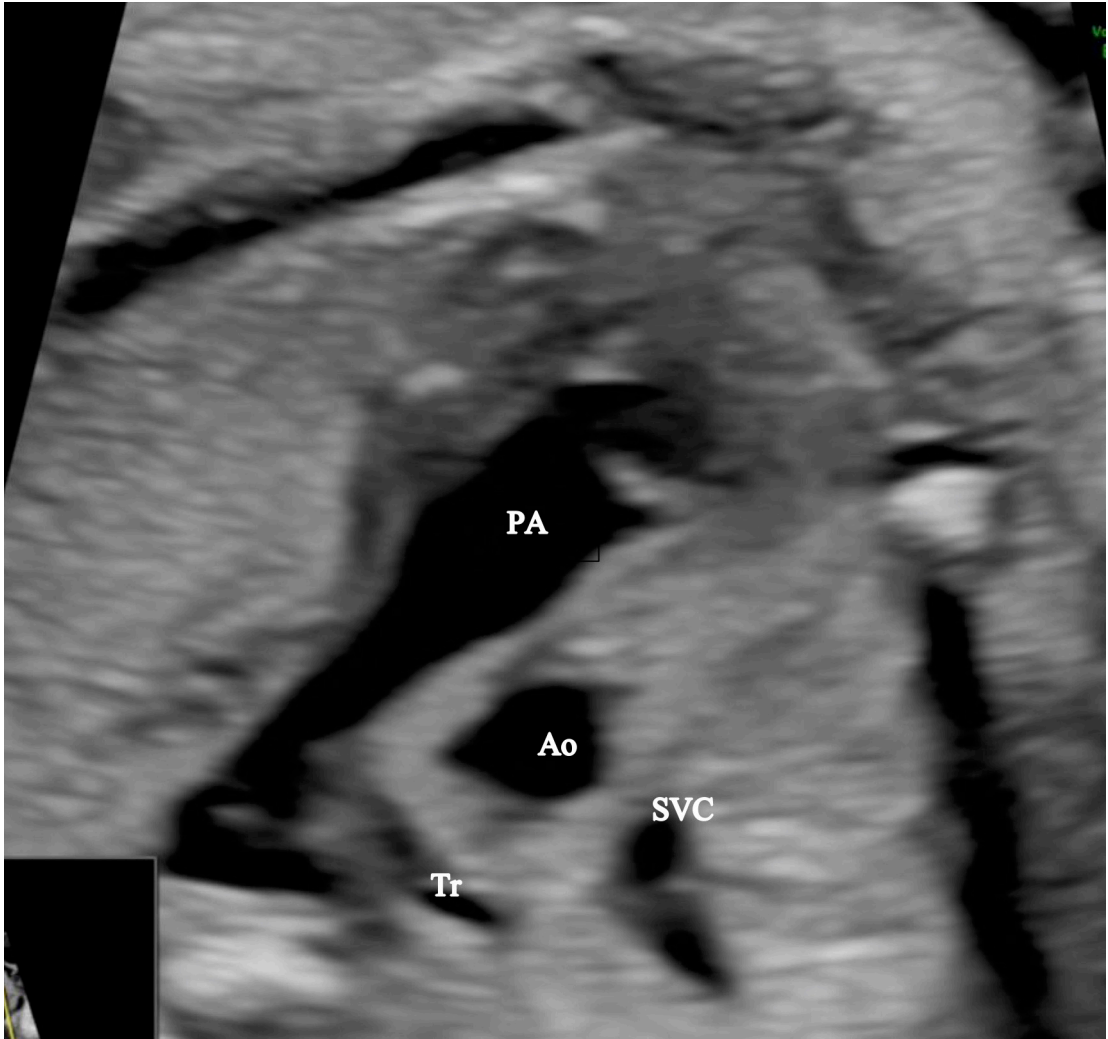
RA: right atrium, RV: right ventricle, LA: left atrium, LV: left ventricle, PV: pulmonary vein



รูปที่ 7. แสดง left ventricular outflow tract view จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
RV: right ventricle, LA: left atrium, LV: left ventricle, Asc Ao: ascending aorta



รูปที่ 8. แสดง right ventricular outflow tract view จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง
RV: right ventricle, mPA: main pulmonary artery, Ao: aorta, SVC: superior vena cava



รูปที่ 9. แสดง three vessel view จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

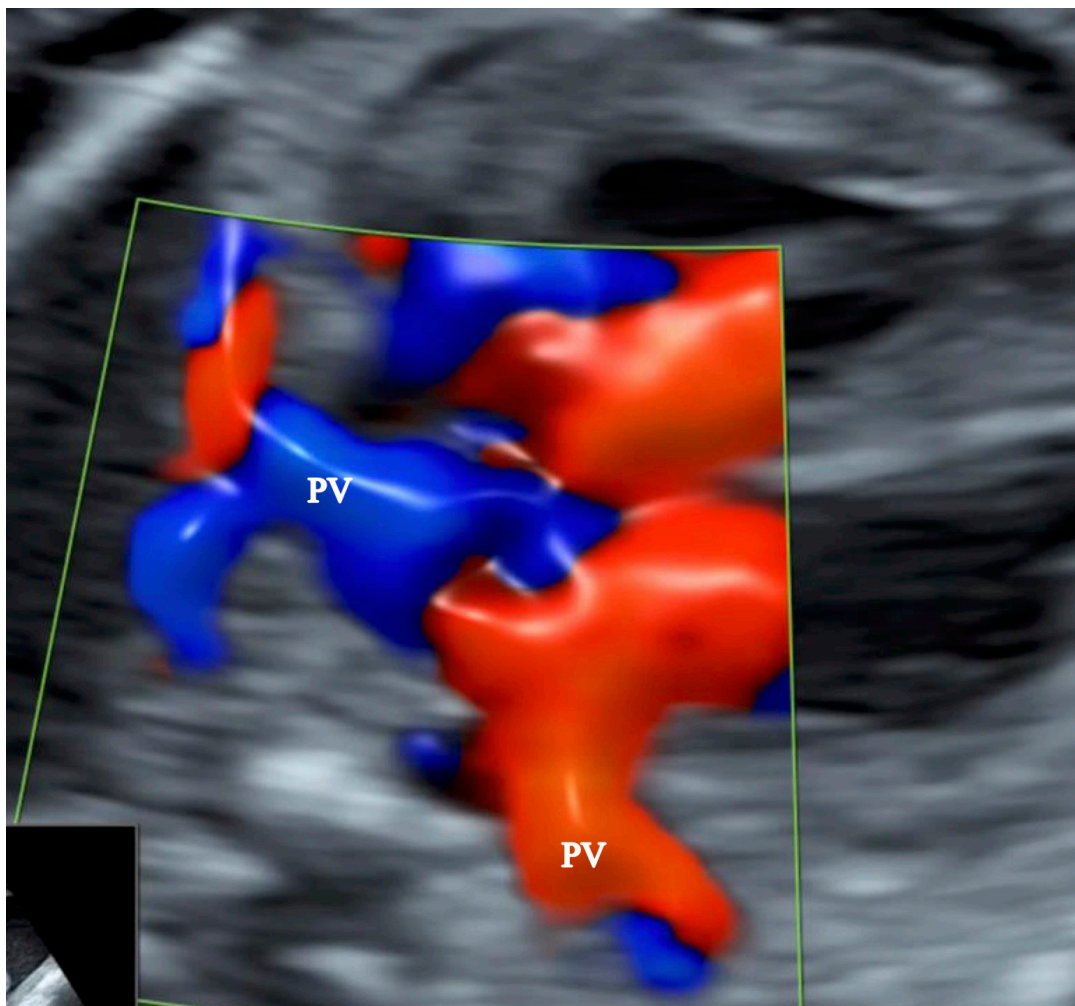
PA: pulmonary artery, Ao: aorta, SVC: superior vena cava, Tr: trachea

การใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจ fetal echocardiography

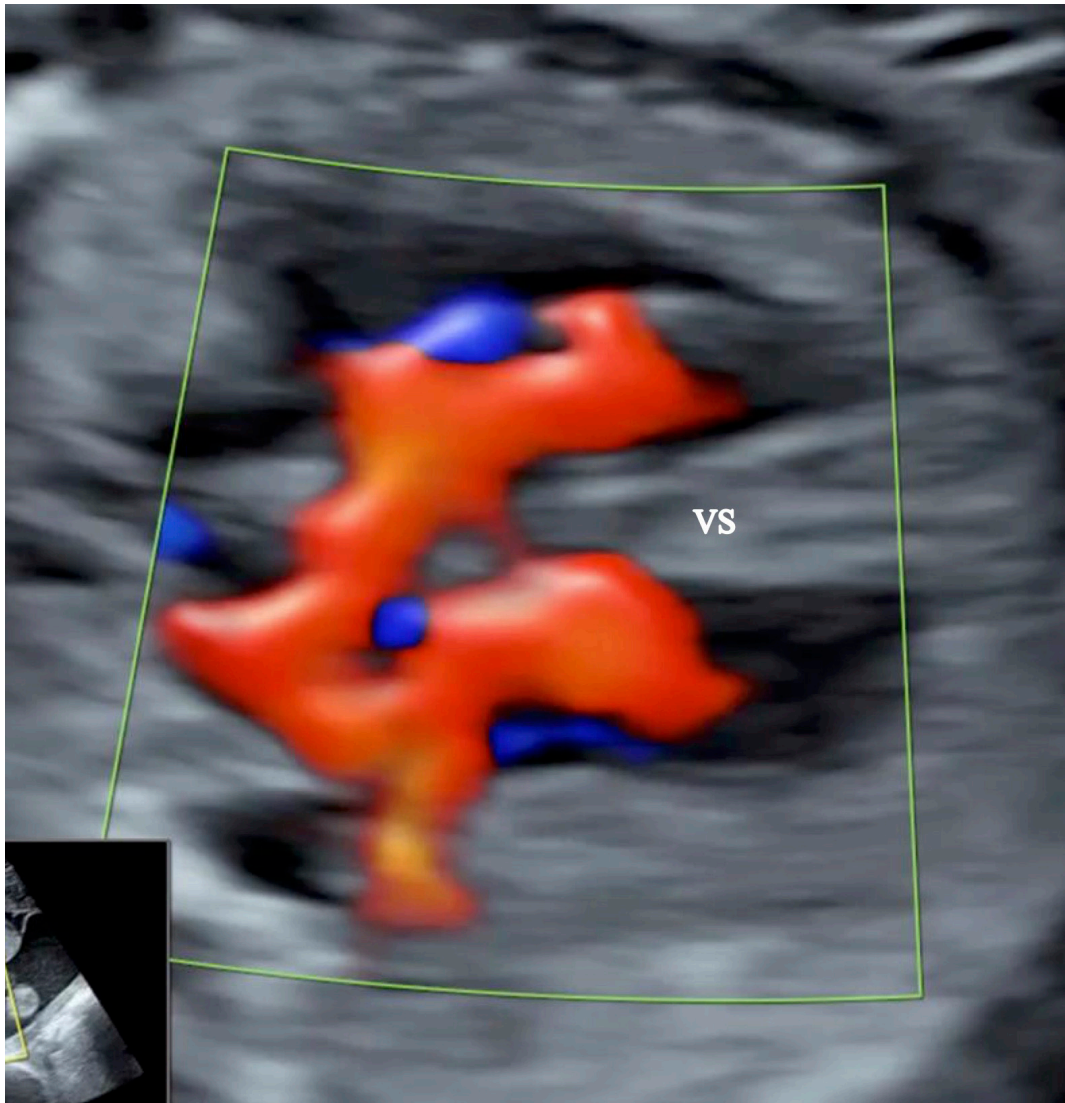
การใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจ fetal echocardiography นั้นจะใช้ในการตรวจการไหลเวียนของเลือดในเส้นเลือดและอวัยวะต่าง ๆ⁽³⁰⁻³²⁾ ดังแสดงในตารางที่ 6⁽¹³⁾ และรูปที่ 10-14

ตารางที่ 6. แสดงเส้นเลือดและอวัยวะที่ต้องใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง color doppler⁽¹³⁾

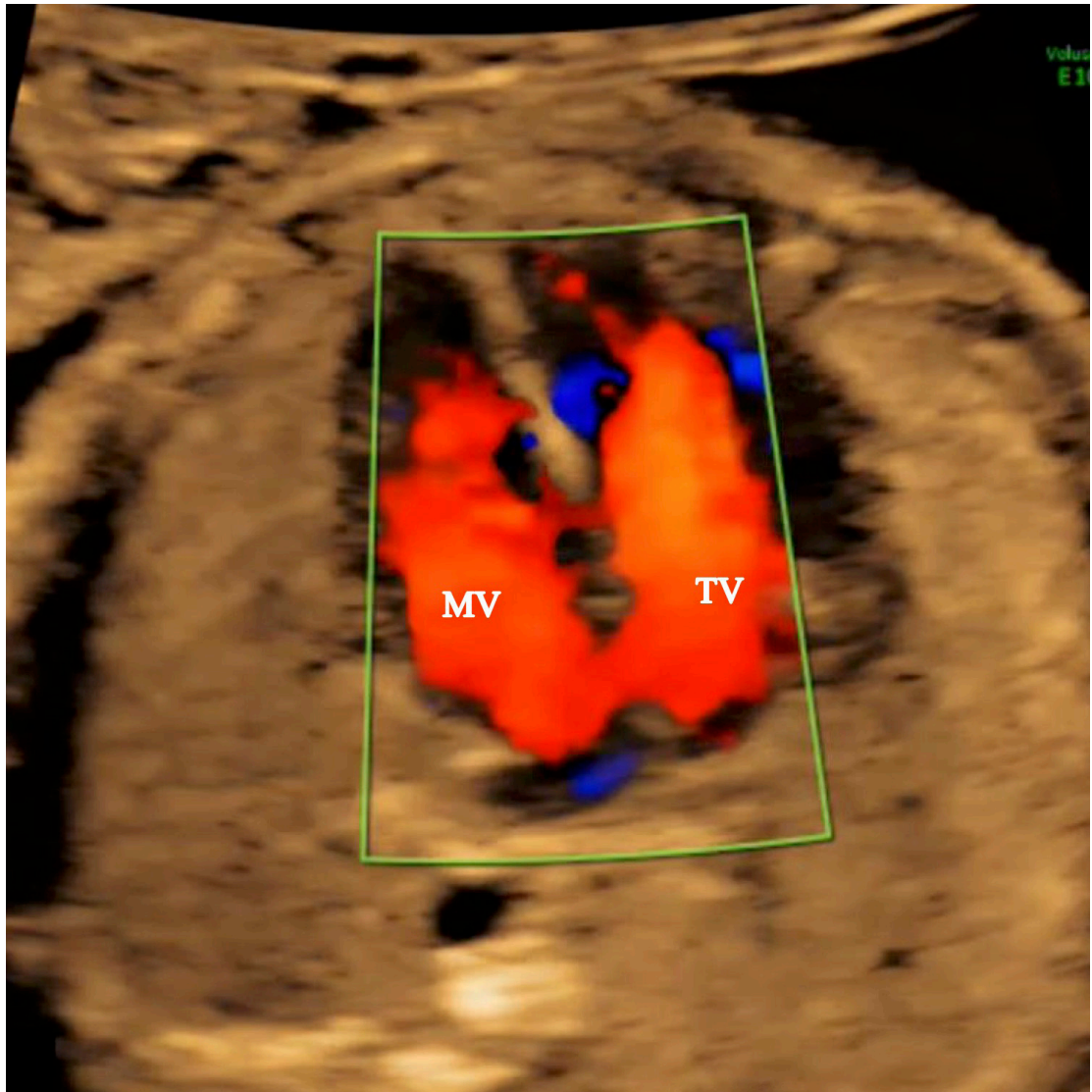
Systemic veins (including superior and inferior venae cavae and ductus venosus)
Pulmonary veins (at least two: one right vein and one left vein)
Atrial septum and foramen ovale
Atrioventricular valves
Ventricular septum
Semilunar valves
Ductal arch
Aortic arch



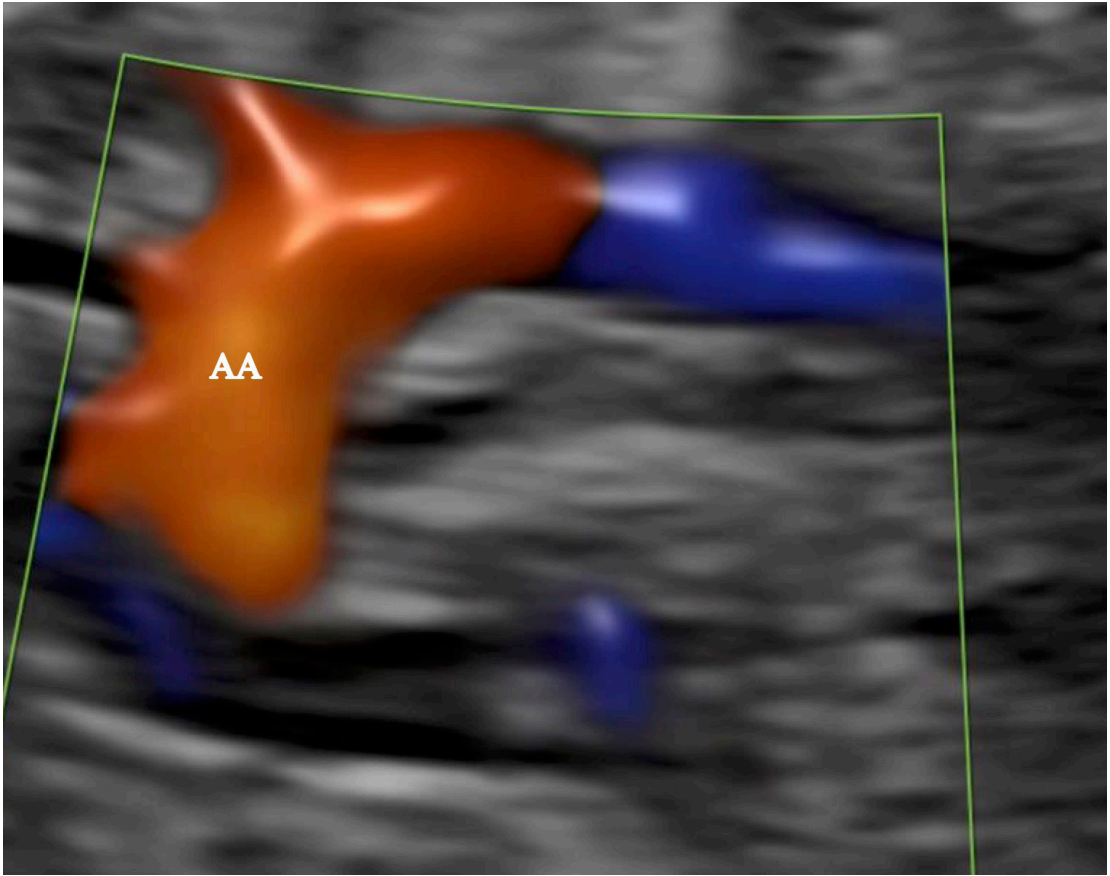
รูปที่ 10. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจ pulmonary veins (PV)



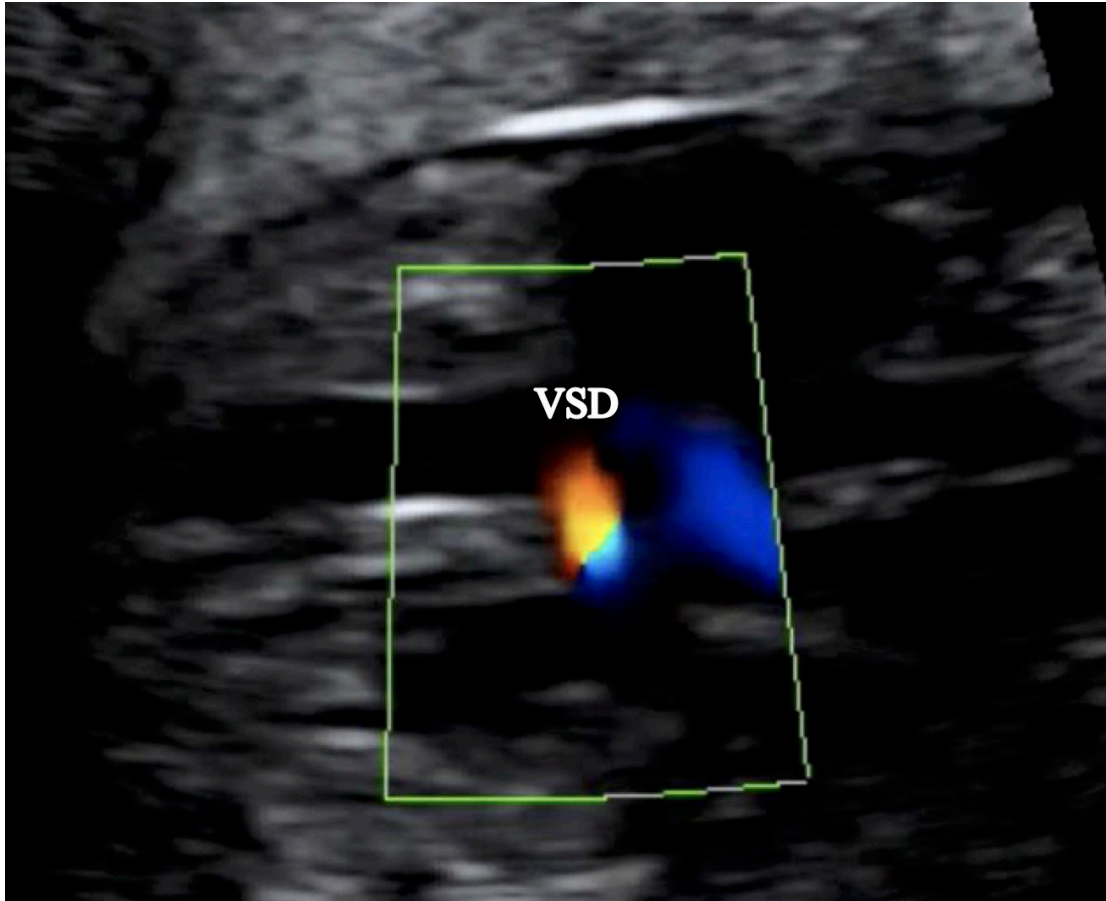
รูปที่ 11. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจ ventricular septum (VS)



รูปที่ 12. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจ atrioventricular valve
TV: tricuspid valve, MV: mitral valve



รูปที่ 13. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจ aortic arch (AA)



รูปที่ 14. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง color doppler ในการตรวจพบความผิดปกติของผนังกันห้องหัวใจห้องล่างซ้าย

VSD: ventricular septal defect

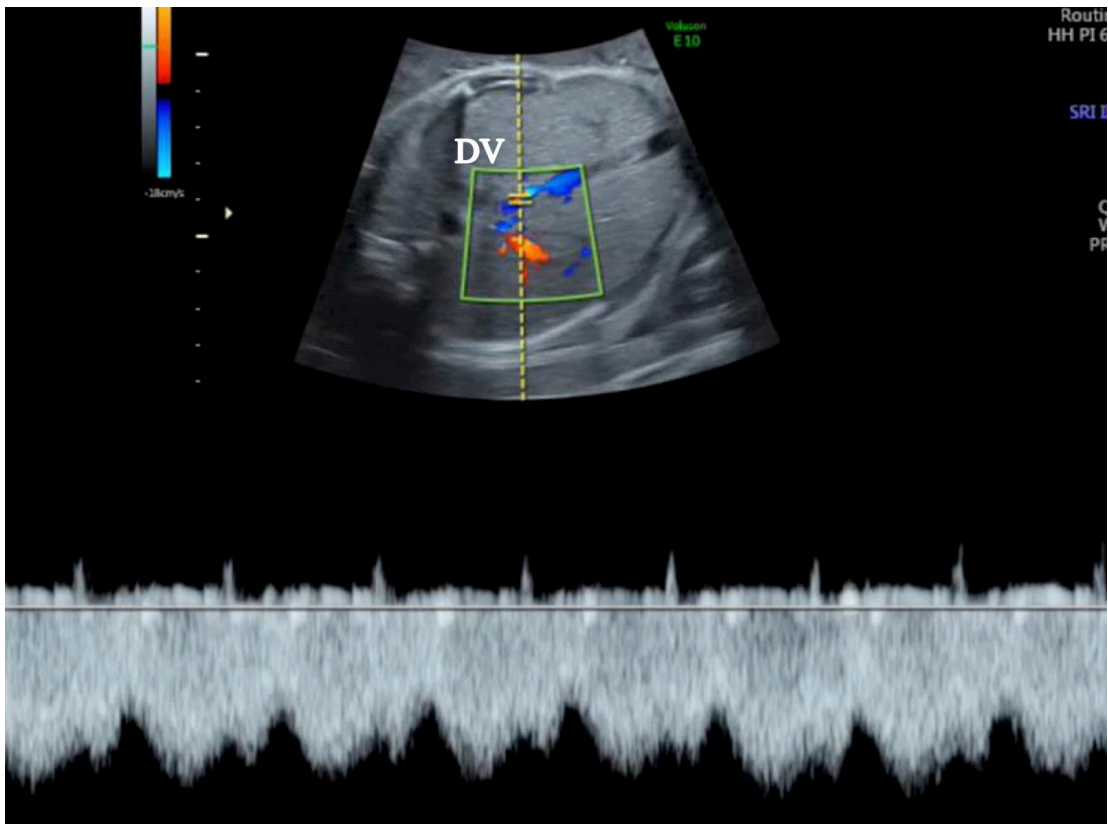
การใช้คลื่นเสียงความถี่สูง pulsed doppler ในการตรวจ fetal echocardiography

การตรวจ fetal echocardiography โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง pulsed doppler จะช่วยในสามารถตรวจความเร็วของเลือดที่ไหลผ่านหลอดเลือดหรืออวัยวะที่ต้องการตรวจได้ดังแสดงในตารางที่ 7⁽¹³⁾ และรูปที่ 15 นอกจากนี้ยังสามารถใช้บอกความรุนแรงของความผิดปกติของลิ้นหัวใจรั่วได้

คลื่นเสียงความถี่สูง pulsed doppler ยังสามารถใช้ตรวจหลอดเลือดบางเส้นที่มีผลกับการวางแผนการดูแลรักษาทารกในครรภ์เช่น การใช้ pulsed doppler เพื่อตรวจหาว่าหลอดเลือด ductus arteriosus ตีบหลังจากที่ให้ indomethacin เพื่อยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอด

ตารางที่ 7. แสดงเส้นเลือดและอวัยวะที่ต้องใช้การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง pulsed doppler⁽¹³⁾

Right and left atrioventricular valve
Right and left semilunar valve
Pulmonary vein (at least two: one right vein and one left vein)
Ductus venosus
Suspected structural or flow abnormality on color doppler imaging



รูปที่ 15. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง pulsed doppler ในการตรวจหลอดเลือด ductus venosus (DV)

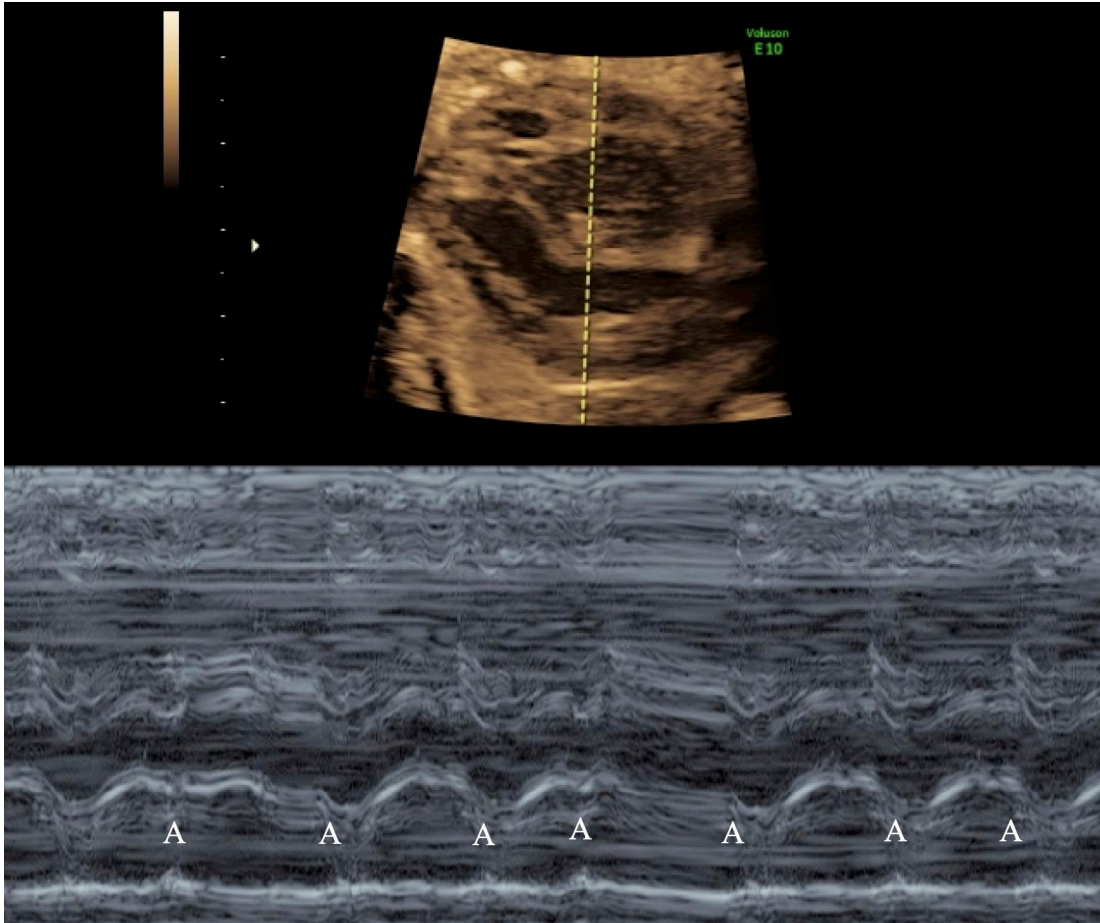
การวัดอัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจ (heart and rhythm assessment)

การวัดอัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์นั้นสามารถทำได้โดยใช้ 2 เทคนิค คือ การใช้ doppler หรือ การใช้ M-mode ดังรูปที่ 16 และ 17 โดยค่าของอัตราการเต้นของหัวใจทารกปกติในช่วงไตรมาสที่สอง คือ 120-180 ครั้งต่อนาที หากหัวใจทารกเต้นช้ากว่า 120 ครั้งต่อนาทีเรียกว่า fetal bradycardia โดยสาเหตุของการเกิดภาวะนี้ดังแสดงในตารางที่ 8 เช่น ทารกขาดออกซิเจน หญิงตั้งครรภ์รับประทาน

ยาในกลุ่ม beta-blocker แต่หากว่าหัวใจของทารกเต้นเร็วกว่า 180 ครั้งต่อนาทีเรียกว่า fetal tachycardia สาเหตุของการเกิดดังแสดงในตารางที่ 9 เช่นหญิงตั้งครรภ์มีไข้ มีการติดเชื้อในถุงการตั้งครรภ์ เป็นต้น หากมีการตรวจพบว่าหัวใจทารกเต้นผิดปกติควรตรวจจังหวะการเต้นของหัวใจห้องบนและล่างอย่างละเอียด ดังรูปที่ 18



รูปที่ 16. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง pulsed doppler ในการตรวจวัดอัตราการเต้นของหัวใจ



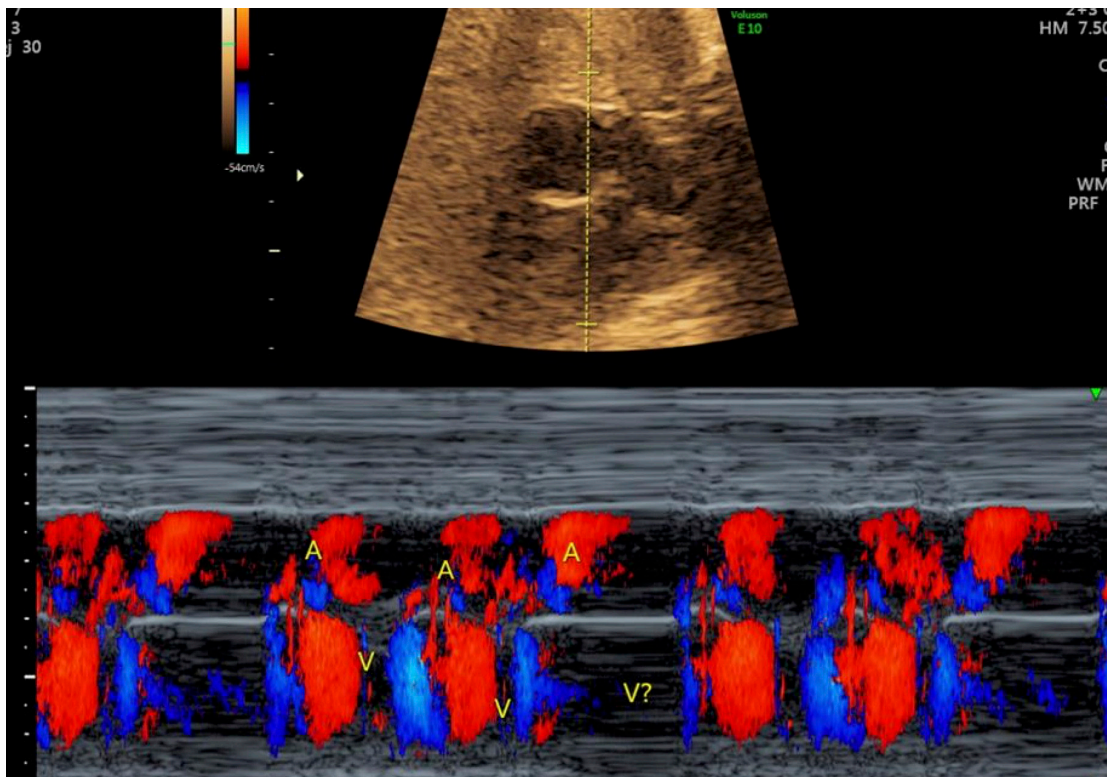
รูปที่ 17. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง M-mode ในการตรวจวัดอัตราการเต้นของหัวใจ
A: atrial contraction

ตารางที่ 8. แสดงสาเหตุของการภาวะหัวใจทารกเต้นช้า (fetal bradycardia)

สาเหตุจากมารดา	สาเหตุจากทารก
ความดันโลหิตต่ำ	ขาดออกซิเจน
นอนหงาย (supine position)	สายสะดือถูกกด
มีระดับน้ำตาลต่ำเป็นเวลานาน	ความผิดปกติของการนำไฟฟ้าในหัวใจ
เป็นโรค systemic lupus erythematosus	ความพิการของหัวใจแต่กำเนิด
รับประทานยา กลุ่ม beta blocker	ทารกมีอุณหภูมิต่ำ (fetal hypothermia)
การได้ทำ epidural, spinal anesthesia	

ตารางที่ 9. แสดงสาเหตุของการภาวะหัวใจทารกเต้นเร็ว (fetal tachycardia)

สาเหตุจากมารดา	สาเหตุจากทารก
มีไข้	ขาดออกซิเจน
ติดเชื้อ	Chorioamnionitis
Hyperthyroid	ซีด
Anxiety	ความผิดปกติของการนำไฟฟ้าในหัวใจ
ได้รับยาในกลุ่ม beta-sympathomimetic drugs (terbutaline, salbutamol), illicit drug (cocaine, methamphetamine)	ความพิการของหัวใจแต่กำเนิด
ซีด	

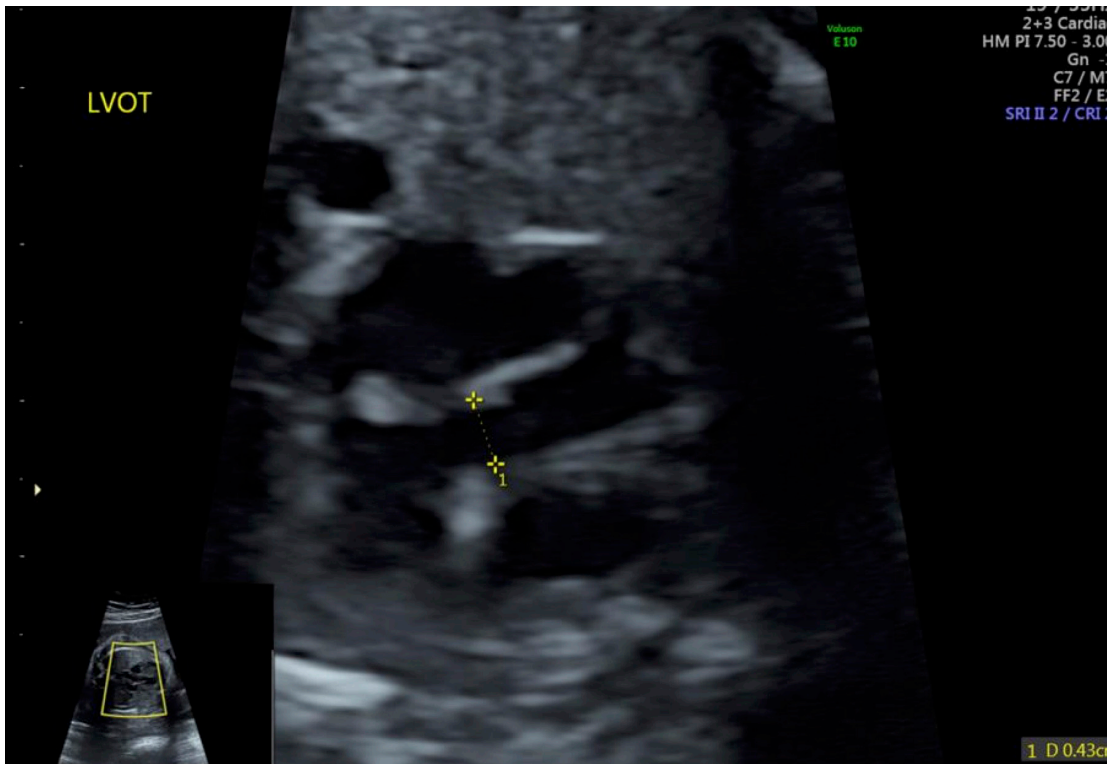


รูปที่ 18. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง M-mode ในการตรวจวัดอัตราการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติแบบ trigeminy with blocked

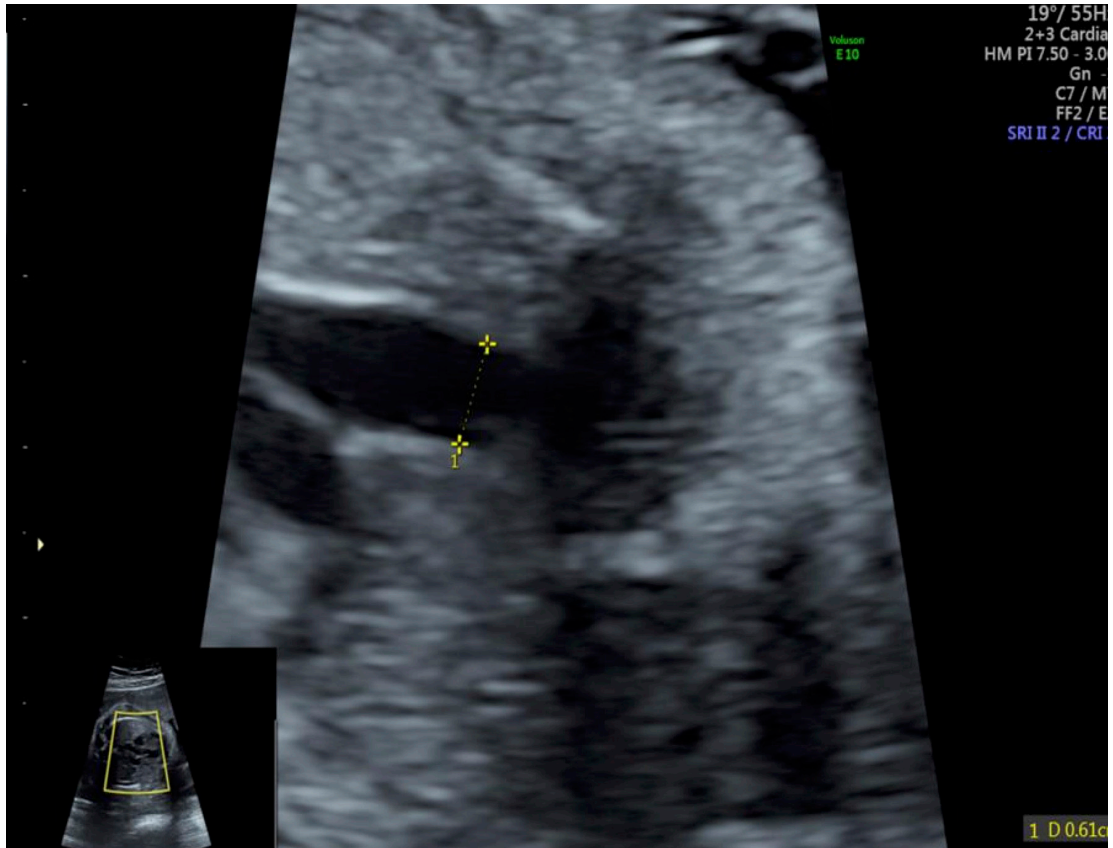
A: atrial contraction, V: ventricular contraction

การวัด cardiac biometry

ค่าปกติของขนาดของโครงสร้างหัวใจทารกได้มีการทำการศึกษาออกมาในรูปแบบ percentile และค่า z score โดยค่าปกติของโครงสร้างหัวใจทารกจะขึ้นอยู่กับอายุครรภ์⁽³³⁻³⁸⁾ เวลาทำการวัดขนาดแนะนำให้วัดโดยใช้โหมด 2 มิติ (2-dimensional (2D) image) โครงสร้างที่ควรวัด คือ aortic valve, pulmonary valve, tricuspid valve, mitral valve ดังรูปที่ 19 และ 20 ส่วนโครงสร้างของหัวใจอื่น ๆ ดังตารางที่ 10⁽¹³⁾ แนะนำให้วัดหากตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแล้วพบว่าทารกมีโครงสร้างของหัวใจหรือการทำงานของหัวใจผิดปกติ



รูปที่ 19. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงวัดขนาดของ aortic valve



รูปที่ 20. แสดงการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงวัดขนาดของ pulmonary valve

ตารางที่ 10. แสดงโครงสร้างอื่น ๆ ของหัวใจทารกที่แนะนำให้วัดหากตรวจพบว่าทารกมีความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ⁽¹³⁾

Additional fetal cardiac biometry
Right and left ventricular lengths
Aortic arch and isthmus diameter measurements from the sagittal arch view or 3-vessel and trachea view with comparison of the aortic isthmus to ductus arteriosus
Main pulmonary artery and ductus arteriosus measurement
End-diastolic ventricular diameter just inferior to the atrioventricular valve leaflet in the short- or long-axis view
Thickness of the ventricular free wall and inter-ventricular septum in diastole just inferior to the atrioventricular valve

Cardiothoracic ratio
Additional measurements if clinically relevant, including:
Systolic ventricular dimensions (short or long axis views)
Transverse atrial dimensions
Branch pulmonary artery diameters

การตรวจการทำงานของหัวใจทารก (cardiac function assessment)

การทำงานของหัวใจทารกสามารถตรวจได้ 2 แบบ คือ

1. Qualitative assessment เป็นการตรวจดูการทำงานของห้องหัวใจด้วยตาเปล่าโดยสังเกตจากลักษณะการบีบตัวหากตรวจพบว่าทารกมีภาวะ cardiomegaly, atrioventricular valve regurgitation และ hydrops fetalis ภาวะดังกล่าวบ่งว่าการทำงานของหัวใจทารกผิดปกติจำเป็นต้องมีการตรวจแบบ quantitative assessment ต่อไป

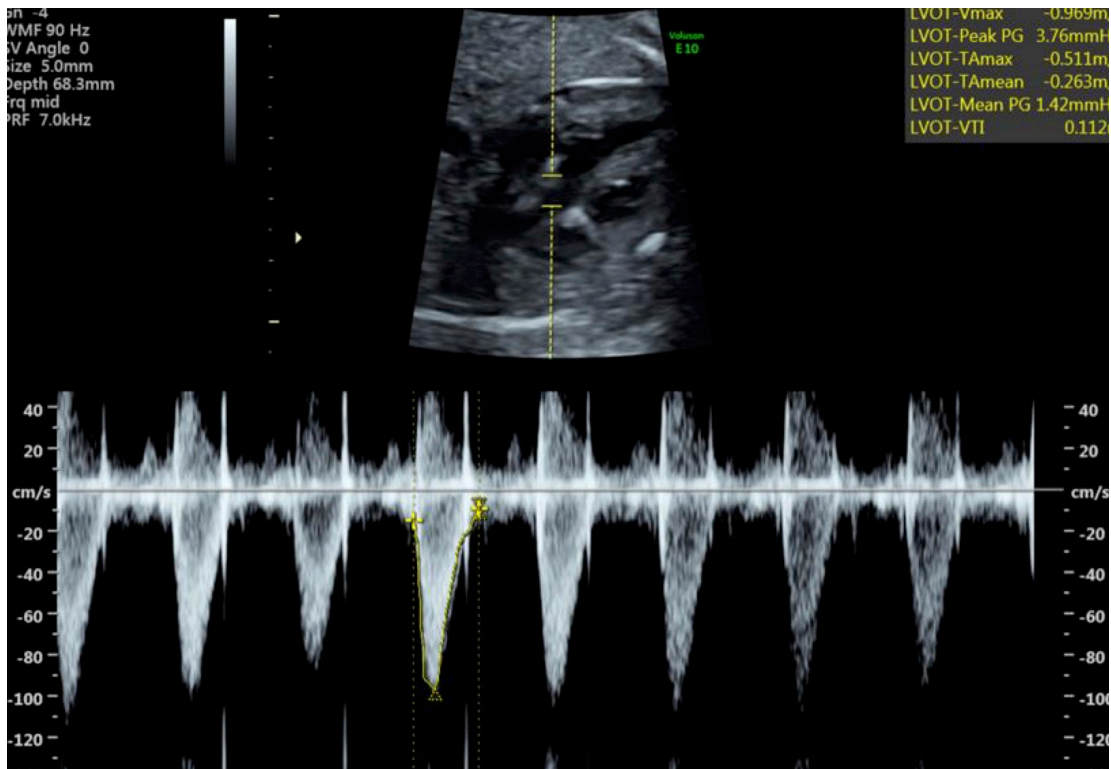
2. Quantitative assessment เป็นการตรวจดูการทำงานของห้องหัวใจโดยใช้เทคนิคการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงโหมดต่างๆช่วยในการตรวจ การประเมินการทำงานของหัวใจทารกนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 อย่างดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 11⁽³³⁾ คือ

- 2.1 Systolic function
- 2.2 Diastolic function
- 2.3 Global cardiac function

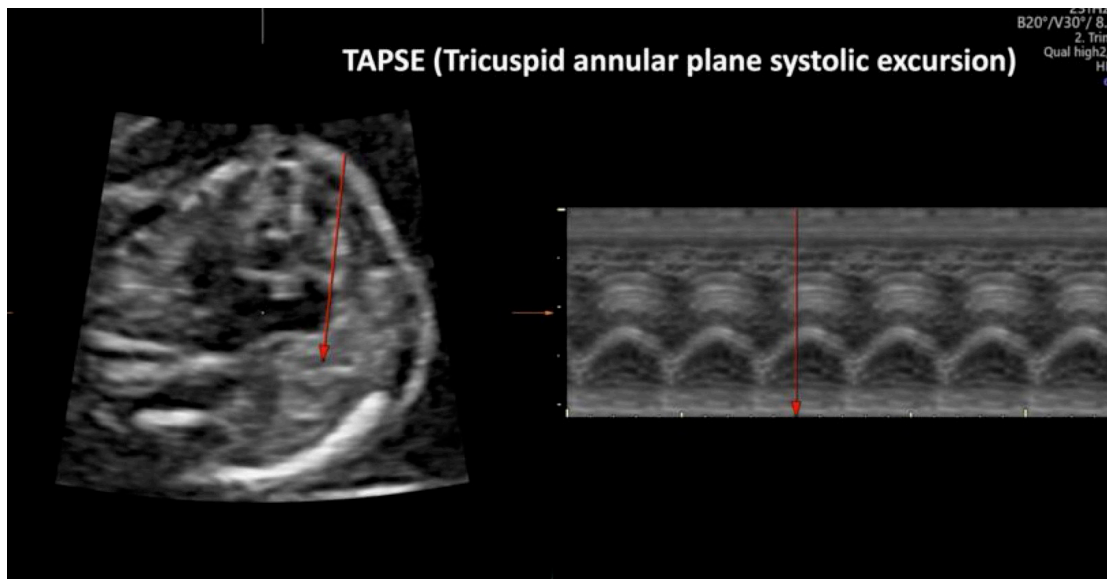
ตารางที่ 11. แสดงเทคนิคการประเมินการทำงานของหัวใจทารก⁽³³⁾

ค่าการตรวจ	ความหมาย	โหมด/เทคนิค
Systolic function		
blood volume estimation		
Ejection fraction	สัดส่วนของเลือดที่ออกมาจากหัวใจห้องล่างในแต่ละครั้งที่หัวใจบีบตัว	2D, M-mode, 2D speckle tracking
Cardiac output (รูปที่ 21)	ปริมาตรของเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจห้องล่างในแต่ละนาที	2D, conventional doppler, STIC
Myocardial motion		
Annular displacement (รูปที่ 22)	การเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนไหวของ atrioventricular valve	M-mode or 2D speckle tracking
Systolic annular peak velocity	ความเร็วของการเคลื่อนไหว atrioventricular valve	Spectral or color TDI
Myocardial deformation		
Strain	ขนาดของการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง	Color TDI or 2D speckle tracking imaging
Strain rate	ความเร็วของการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง	Color TDI or 2D speckle tracking imaging
Diastolic function		
Precordial vein blood flow patterns (DV and others)	ลักษณะการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดที่เข้าสู่หัวใจ	Conventional doppler
E/A ratio (รูปที่ 23)	อัตราส่วนระหว่าง early (E) and late (A) ventricular filling velocity	Spectral or color TDI
E/E' ratio	อัตราส่วนความเร็วของ Transmitral-to-mitral annular diastolic velocity ratio	Conventional doppler and spectral TDI
IRT	ระยะเวลาระหว่างการปิดของ aortic valve และการเปิดของ mitral valve	Conventional doppler or spectral/color TDI
Global cardiac function		
MPI (myocardial performance index) (รูปที่ 24)	อัตราส่วนของ isovolumetric times (contraction + relaxation) และ ejection time	Conventional doppler or spectral/color TDI

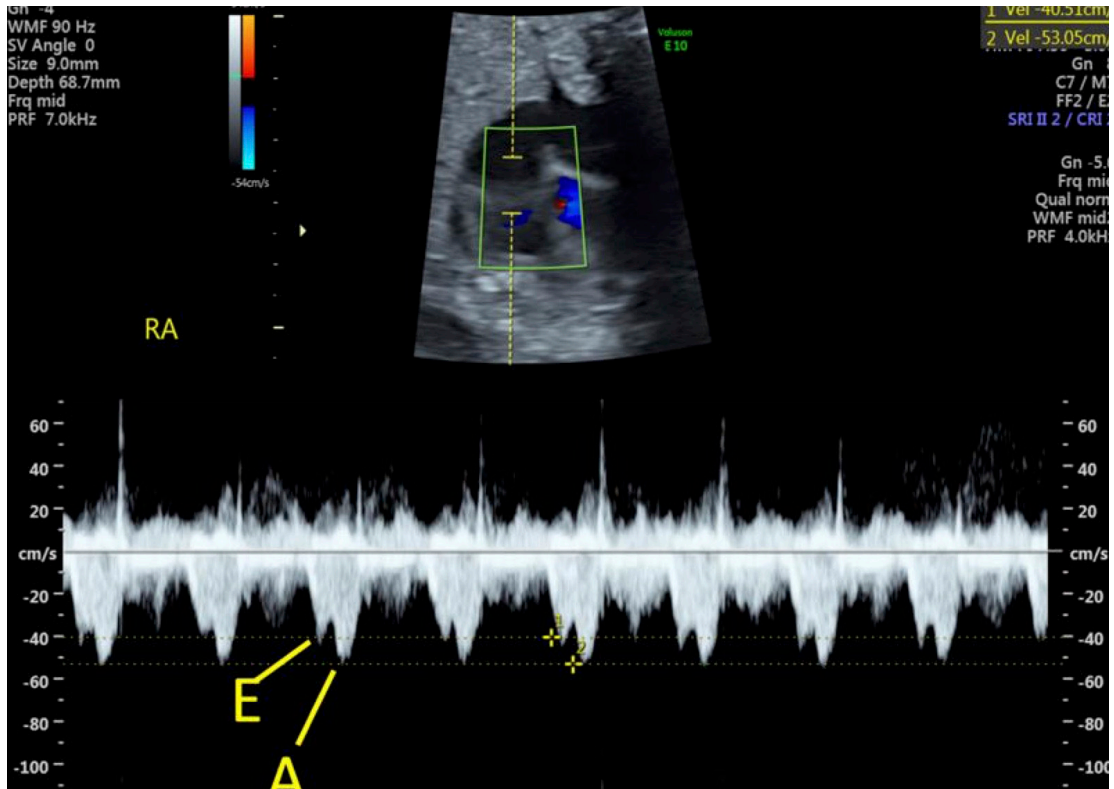
STIC: spatiotemporal image correlation, TDI: tissue doppler imaging



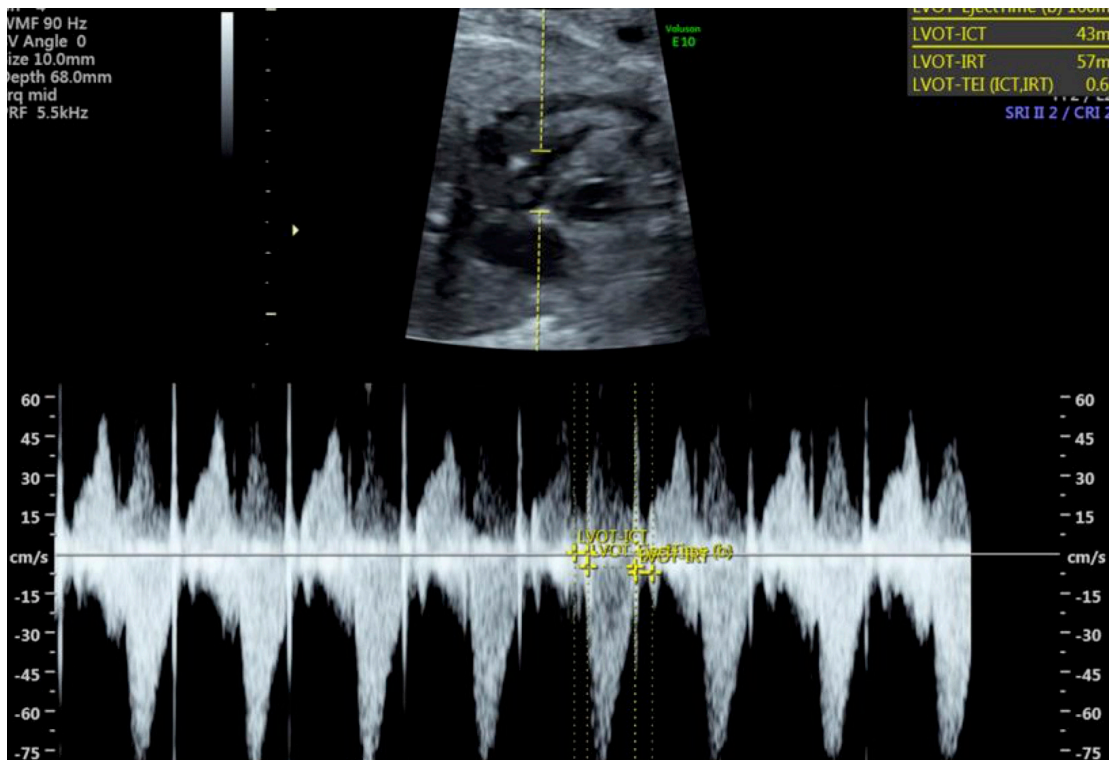
รูปที่ 21. แสดงการตรวจ time velocity integral ของ aortic valve เพื่อใช้คำนวณ cardiac output



รูปที่ 22. แสดงการตรวจ annular displacement หรือ tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)



รูปที่ 23. แสดงการตรวจ E/A ratio



รูปที่ 24. แสดงการตรวจ myocardial performance index

เทคนิคการตรวจหัวใจทารกอื่น ๆ (complementary imaging strategy)

การตรวจหัวใจทารกด้วยเทคนิคอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้นเช่น 3- และ 4-dimensional ultrasound ในปัจจุบันยังไม่ได้มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายอาจจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับประโยชน์ในการตรวจด้วยเทคนิค 3-D และ 4-D นี้

ข้อมูลจำเพาะของเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงที่ใช้ตรวจ fetal echocardiography ควรเป็นเครื่องที่สามารถตรวจโดยใช้ M-mode, pulsed doppler และ power/color doppler ได้ ในส่วนของหัวตรวจควรมีทั้งหัวตรวจแบบ curvilinear และ endovaginally transducers

ในส่วนของความถี่ของหัวตรวจที่เลือกใช้ขึ้นอยู่กับความหนาของหน้าท้องของหญิงตั้งครรภ์ อายุครรภ์ โดยทั่วไปแล้วความถี่ของคลื่นเสียงความถี่สูงถ้าตรวจทางหน้าท้องจะอยู่ที่ 1-9 เมกะเฮิร์ตซ์ หากตรวจทางช่องคลอดจะใช้ความถี่มากกว่าเท่ากับ 5 เมกะเฮิร์ตซ์

ความปลอดภัยของการตรวจหัวใจทารกในครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

การตรวจหัวใจทารกในครรภ์ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีการใช้ 2-dimensional (2-D) imaging, doppler, color doppler ซึ่งพลังงานของคลื่นเสียงความถี่สูงจะแตกต่างกันในแต่ละโหมดโดยโหมดที่มีพลังงานมากที่สุดคือ color doppler แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาของ Abramowicz และคณะ⁽³⁴⁾ พบว่าการใช้คลื่นเสียงความถี่สูงมีความปลอดภัยและไม่ได้ก่อให้เกิดภาวะอันตรายต่อทารกในครรภ์ การตรวจ fetal echocardiography ในแต่ละครั้งผู้ตรวจทุกคนควรจะยึดหลัก ALARA principle—as low as reasonably achievable⁽³⁵⁾ คือการใช้ความถี่ที่น้อยที่สุดที่จะสามารถได้ภาพที่ชัดเจนเพียงพอที่จะสามารถทำการวินิจฉัยความผิดปกติของทารกในครรภ์ได้

สรุป

การตรวจ fetal echocardiography เป็นการตรวจหัวใจทารกด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงซึ่งมีความยากและซับซ้อนในการตรวจแตกต่างจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงโครงสร้างอื่นๆของทารก ผู้ตรวจต้องมีความรู้ ประสบการณ์และต้องหมั่นฝึกฝนการตรวจบ่อย ๆ จึงจะสามารถตรวจวินิจฉัยความผิดปกติของหัวใจทารกได้อย่างแม่นยำ ในบทความนี้เน้นถึงเทคนิคการตรวจต่าง ๆ เพื่อให้สูติแพทย์และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ได้สามารถนำไปฝึกฝนเพื่อให้เกิดการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยความผิดปกติของหัวใจทารกได้อย่างถูกต้องนอกจากนั้นยังสามารถที่จะส่งต่อข้อมูลการวินิจฉัยไปยังกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดและกุมารศัลยแพทย์ทรวงอกเพื่อที่จะวางแผนในการดูแลรักษาหลังจากทารกคลอดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. American Heart Association Adults with Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:2183-242.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-900.
3. Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum in utero heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:481-6.
4. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99:916-8.
5. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001;103:1269-73.
6. Vigneswaran TV, Zidere V, Miller OI, Simpson JM, Sharland GK. Usefulness of the prenatal echocardiogram in fetuses with isolated transposition of the great arteries to predict the need for balloon atrial septostomy. *Am J Cardiol*. 2017;119:1463-67.
7. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:348-59.
8. Wax J, Minkoff H, Johnson A, Coleman B, Levine D, Helfgott A, et al. Consensus report on the detailed fetal anatomic ultrasound examination: indications, components, and qualifications. *J Ultrasound Med*. 2014;33:189-95.
9. Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn* 2009;29:739-748.
10. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, Baer RJ, Flessel MC, Goldman S, et al. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212:518.e1-10.
11. Gustapane S, Leombroni M, Khalil A, Giacci F, Marrone L, Bascietto F, et al. Systematic

- review and meta-analysis of persistent left superior vena cava on prenatal ultrasound: associated anomalies, diagnostic accuracy and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:701-708.
12. Lide B, Lindsley W, Foster MJ, Hale R, Haeri S. Intrahepatic Persistent Right Umbilical Vein and Associated Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *J Ultrasound Med.* 2016;35(1):1-5.
 13. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2020;39:E5-E16.
 14. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Franzén S, et al. Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2018;362: k2638.
 15. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:33-42.
 16. Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Sangi-Haghpeykar H, Arian SE, Erfani H, Shamshirsaz AA, et al. Cyanotic congenital heart disease following fertility treatments in the United States from 2011 to 2014. *Heart.* 2018;104:945-8.
 17. Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:326-33.
 18. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, et al. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;169:665-673.
 19. Sun J, Chen X, Chen H, Ma Z, Zhou J. Maternal Alcohol Consumption before and during Pregnancy and the Risks of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Congenit Heart Dis.* 2015;10: E216-24.
 20. Zhu Y, Romitti PA, Caspers Conway KM, Shen DH, Sun L, Browne ML, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal periconceptional alcohol consumption and congenital heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103:617-29.
 21. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014;133: e674–e88.
 22. Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital

- heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28:110-6.
23. Allan LD. A practical approach to fetal heart scanning. *Semin Perinatol.* 2000; 24:324-30.
 24. Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, Macartney FJ, Quero-Jimenez M, Shinebourne EA, et al. Sequential segmental analysis of congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 1984;5:281-7.
 25. Yoo SJ, Lee YH, Cho KS, Kim DY. Sequential segmental approach to fetal congenital heart disease. *Cardiol Young.* 1999; 9:430-44.
 26. Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol* 1987;70:255–259.
 27. Pascal CJ, Huggon I, Sharland GK, Simpson JM. An echocardiographic study of diagnostic accuracy, prediction of surgical approach, and outcome for fetuses diagnosed with discordant ventriculo-arterial connections. *Cardiol Young* 2007;17:528–534.
 28. Viñals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:358–367.
 29. Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:340–345.
 30. Chiba Y, Kanzaki T, Kobayashi H, Murakami M, Yutani C. Evaluation of fetal structural heart disease using color flow mapping. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:221–9.
 31. Chintala K, Tian Z, Du W, Donaghue D, Rychik J. Fetal pulmonary venous Doppler patterns in hypoplastic left heart syndrome: relationship to atrial septal restriction. *Heart* 2008;94:1446–9.
 32. DeVore GR, Horenstein J, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography, VII. Doppler color flow mapping: a new technique for the diagnosis of congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1054–64.
 33. Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther.* 2012; 32:47-64.
 34. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsál K, Ter Haar G. Literature review by the ISUOG Bioeffects and Safety Committee. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:318-9.
 35. Rapid Response Group. Executive Board of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Safety statement, 2000. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:594-6.



การตรวจการได้ยินในเด็ก (hearing tests in children)

กุลกันยา วงศ์สันติชน เจียรกิตติมศักดิ์

บทนำ

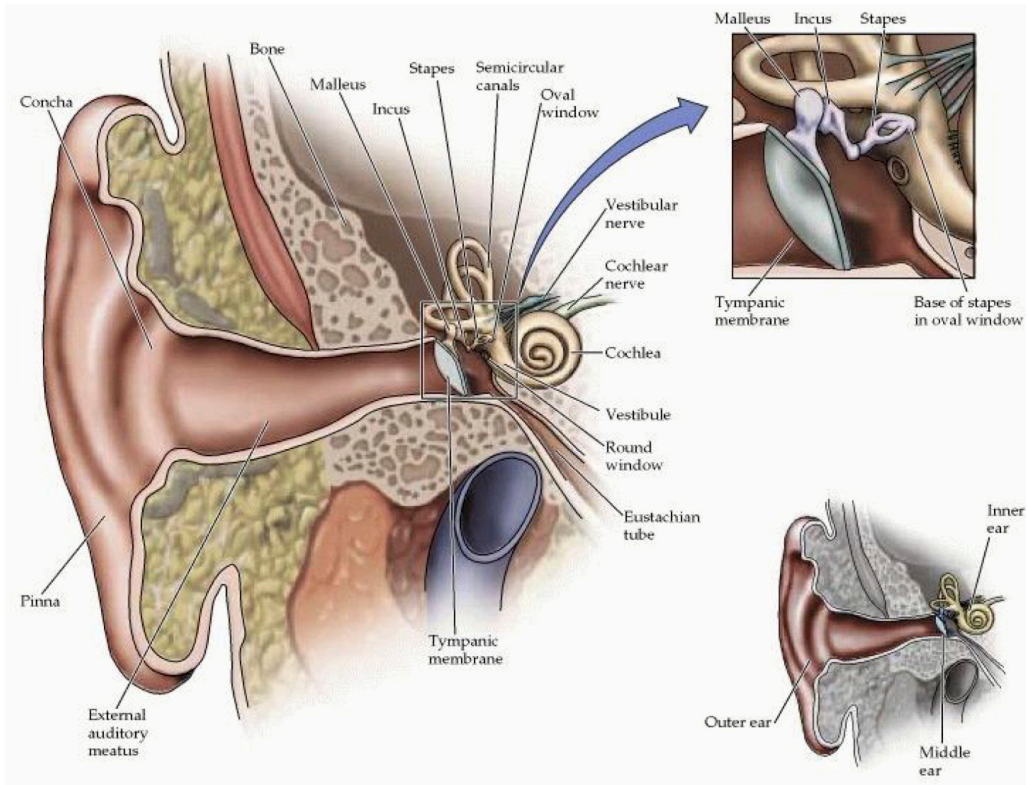
การได้ยินในเด็กเป็นสิ่งสำคัญต่อพัฒนาการการเรียนรู้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งพัฒนาการทางภาษาและการพูด ทำให้สามารถรับรู้เสียงรอบตัว มีการตอบสนองต่อเสียงที่ได้ยิน มีพฤติกรรมการเล่นแบบเสียง และเรียนรู้การสื่อความหมายด้วยคำพูด

หูและส่วนประกอบของหู (รูปที่ 1)

หูเป็นอวัยวะรับเสียง โดยแบ่งออกเป็น หูชั้นนอก หูชั้นกลางและหูชั้นใน

หูชั้นนอก ประกอบด้วยใบหูและช่องหู โดยใบหูทำหน้าที่รับและรวบรวมเสียง เพื่อนำไปยังเยื่อแก้วหู โดยผ่านทางช่องหู

หูชั้นกลางมีลักษณะเป็นโพรง จะถูกแบ่งออกจากหูชั้นนอกด้วยเยื่อแก้วหู ภายในหูชั้นกลางประกอบด้วยกระดูก 3 ชิ้น ได้แก่ ค้อน (malleus) ทั่ง (incus) และโกลน (stapes) ยึดติดต่อกันเป็นระบบคานาคานงัด เรียกว่า ossicle chain โดยกระดูกค้อนจะแนบอยู่กับเยื่อแก้วหูด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งยึดต่อกับกระดูกทั่ง กระดูกทั่งยึดต่อกับกระดูกโกลน และปลายอีกด้านของกระดูกโกลนจะติดต่อกับหูชั้นในที่หน้าต่างรูปไข่ (oval window) นอกจากนี้ภายในหูชั้นกลางยังมีท่อยูสเตเชียน (eustachian tube) ที่เชื่อมต่อระหว่างหูชั้นกลางและโพรงหลังจมูก ทำหน้าที่ปรับความดันของหูชั้นกลางให้เท่ากับบรรยากาศภายนอก ท่อนี้ยังสามารถนำเชื้อโรคในระบบทางเดินหายใจเข้าสู่หูชั้นกลางได้



รูปที่ 1. แสดงส่วนประกอบของหูทั้ง 3 ชั้น

ภายในหูชั้นกลางยังมีกล้ามเนื้อที่สำคัญ ได้แก่ กล้ามเนื้อเทนเซอร์ทิมพานิ (tensor tympani muscle) ซึ่งจับอยู่กับกระดูกค้อน เลี้ยงด้วยเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 และกล้ามเนื้อสแตปีเดียส (stapedius muscle) ซึ่งจับอยู่กับกระดูกโกลน เลี้ยงด้วยประสาทสมองคู่ที่ 7 กล้ามเนื้อทั้งสองทำหน้าที่เป็นปฏิกิริยาป้องกัน (protective reflex) ของร่างกายเมื่อมีเสียงดังมาก ๆ ด้วยการกระตุกและหดตัวของกล้ามเนื้อ ทำให้เยื่อแก้วหูตึงตัว กระดูกหู 3 ชั้นเคลื่อนไหวได้น้อยลง ป้องกันการกระเทือนต่อหูชั้นกลางและหูชั้นใน

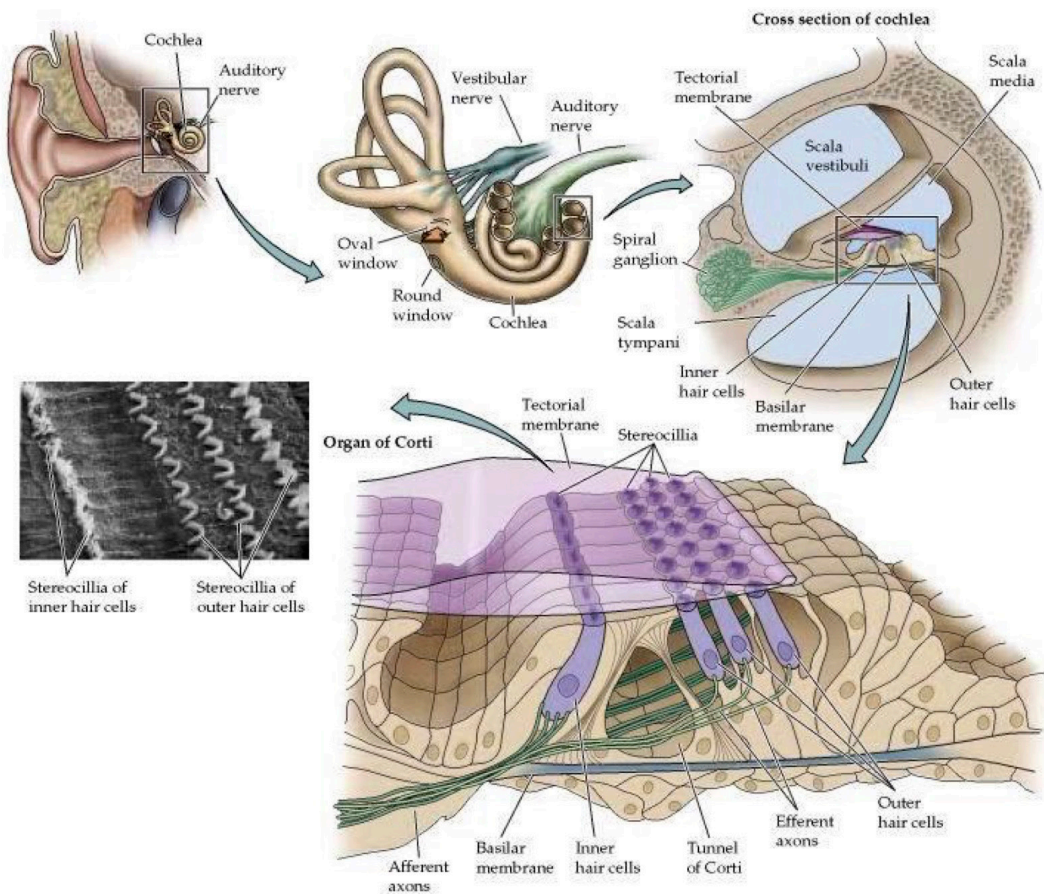
หูชั้นในเป็นส่วนของหูที่อยู่ในกระดูกเทมเพอรัล ประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่ 1. โคเคลีย (cochlea) โดยโคเคลียเป็นท่อกลวงขดเป็นรูปก้นหอย 2 รอบครึ่ง ขนาดยาวประมาณ 9 มม. และเมื่อยืดออกจะมีความยาวโดยประมาณ 30-35 มม. มีเส้นผ่านศูนย์กลางภายในประมาณ 2 มม. ภายในบรรจุของเหลว เซลล์ขน และเซลล์ประสาทในการรับเสียงและส่งสัญญาณไปยังประสาทการได้ยิน 2. เซมิเซอร์คิวลาร์แคนแนล (semicircular canal) มีลักษณะเป็นหลอดครึ่งวงกลม 3 อัน เชื่อมต่อกัน วางตั้งฉากซึ่งกันและกัน มีของเหลวบรรจุอยู่ภายใน ทำหน้าที่เกี่ยวกับการทรงตัวของร่างกาย หูชั้นในจึงทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับทั้งการได้ยินและการทรงตัว

ภายในท่อกกลางของโคเคลีย (รูปที่ 2) แบ่งเป็น 3 ส่วน คือ scala media หรือท่อโคเคลีย (cochlea duct) จะอยู่ตรงกลาง ถูกล้อมด้วย scala tympani และ scala vestibuli ภายใน 2 ส่วนนี้ถูกบรรจุไว้ด้วยของเหลวเรียกว่า perilymph ซึ่งสมบูรณ์ไปด้วยโซเดียมไอออน ส่วน scala media ถูกบรรจุไว้ด้วยของเหลวเรียกว่า endolymph ซึ่งผลิตโดย stria vascularis สมบูรณ์ไปด้วยโพแทสเซียมไอออน ความแตกต่างนี้ทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้า

ปลายด้านหนึ่งของโพรง scala tympani และ scala vestibule ด้านหนึ่งจะมาประกบกัน เรียกว่า helicotrema ซึ่งเป็นส่วนยอด (apex) ของโคเคลีย ในขณะที่อีกด้านหนึ่งปลายของ scala vestibuli จะบรรจุที่หน้าต่างรูปไข่ ส่วนปลายของ scala tympani จะบรรจุที่หน้าต่างรูปกลม (round window) ติดต่อกับบริเวณโพรงในหูชั้นกลาง

ภายในท่อโคเคลีย มีอวัยวะสำคัญในการรับฟังเสียงเรียกว่า organ of corti วางตัวอยู่บน basilar membrane ซึ่งเป็นผนังเนื้อเยื่อบาง ๆ ที่กั้นท่อโคเคลียจาก scala tympani ส่วนผนังที่กั้นท่อโคเคลียจาก scala vestibuli เรียกว่า Reissner's membrane

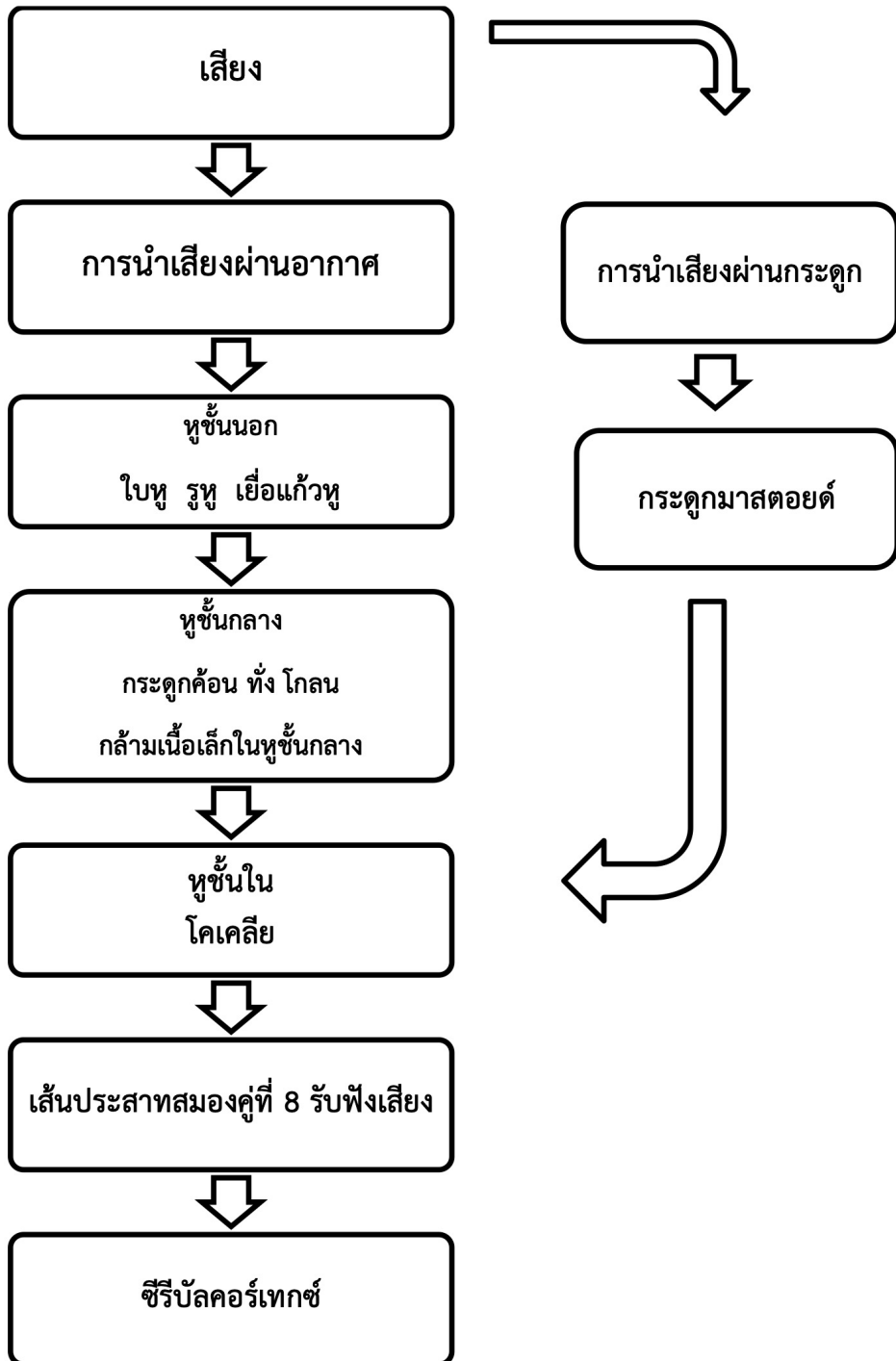
Organ of Corti ประกอบด้วยเซลล์ขน (hair cell) ซึ่งเป็นตัวรับการกระตุ้นจากเสียง มีอยู่สองแถว คือ แถวนอก (outer hair cells) รูปร่างคล้ายทรงกระบอกซึ่งมีอยู่ราว 12,000-20,000 เซลล์ ส่วนแถวใน (inner hair cells) มีอยู่ราว 3,600 เซลล์ รูปร่างคล้ายผลลูกแพร์ แผ่นเยื่อบาง ๆ (tectorial membrane) เป็นตัวกระตุ้นเซลล์ขนให้รู้สึกว่ามีเสียงมาสัมผัส และเส้นประสาทรับความรู้สึกจากเซลล์ขนรวมตัวเป็นปุ่มประสาท เรียกว่า spiral ganglions และรวมเป็นเส้นประสาทใหญ่หรือเส้นประสาทสมอง (cranial nerve, CN) คู่ที่ 8 (acoustic nerve) จากเซลล์ประสาทรับเสียง กระแสประสาทจะส่งต่อไปยังเส้นประสาทรับเสียง และส่งต่อไปยังก้านสมอง เพื่อไปแปลความหมายยังสมองต่อไป



รูปที่ 2. โคเคลีย

จากโครงสร้างของหูชั้นนอก ชั้นกลางและชั้นใน กลไกการได้ยินเสียงของมนุษย์สามารถจำแนกการรับรู้ได้สองทาง ได้แก่ การได้ยินเสียงผ่านทางอากาศ (air conduction) และการได้ยินเสียงผ่านกระดูก (bone conduction)

มนุษย์ได้ยินเสียงผ่านทางอากาศ เมื่อคลื่นเสียงเดินทางผ่านหูชั้นนอก ใบหูและช่องหูจะรวบรวมคลื่นเสียงมายังเยื่อแก้วหู ทำให้เกิดการสั่นสะเทือนของเยื่อแก้วหูเข้าสู่ชั้นกลาง ผ่านกระดูกค้อน ทั้ง และ โกลน โกลนจะส่งต่อการสั่นสะเทือนผ่านทางหน้าตารูปไข่ไปยังหูชั้นใน สำหรับการรับรู้เสียงผ่านกระดูก จะเป็นการรับรู้ผ่านทางกระดูกมาสตอยด์ส่งไปยังหูชั้นในโดยตรงซึ่งจะข้ามขั้นตอนการส่งสัญญาณในส่วน of หูชั้นนอกและชั้นกลางไป ดังแสดงให้เห็นตามรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงการนำเสียงผ่านทางกระดูกและทางอากาศ

การบกพร่องทางการได้ยิน

สามารถจำแนกออกเป็น 3 ชนิด ดังนี้

1. ความผิดปกติของการได้ยินชนิดการนำเสียงบกพร่องหรือ conductive hearing loss หรือ conductive hearing impairment เกิดจากพยาธิสภาพของหูชั้นนอกและหูชั้นกลาง ทำให้กระบวนการในการนำเสียงผ่านทางอากาศต้องใช้ระดับเสียงดังกว่าปกติ แต่การนำเสียงผ่านทางกระดูกไปยังหูชั้นในและระบบประสาทการได้ยินอยู่ในเกณฑ์ปกติ

สาเหตุของความผิดปกติของการได้ยินชนิดการนำเสียงบกพร่อง อาจเกิดได้จาก

1.1 หูชั้นนอกมีสิ่งแปลกปลอมในช่องหู หรือมีสิ่งกีดขวางอยู่ภายในช่องหู เช่น ขี้หู ก้อนเนื้อออกช่องหูติบ หรือไม่มีช่องหู

1.2 ความผิดปกติของเยื่อแก้วหู เช่น เยื่อแก้วหูทะลุ ฟังผิดแข็งของแก้วหู (tympanosclerosis) แก้วหูบวมเข้าไป (retracted tympanic membrane)

1.3 ความผิดปกติภายในหูชั้นกลาง เช่น มีของเหลวคั่งภายในหูชั้นกลางในกลุ่มที่เป็นหูน้ำหนวก

1.4 ความผิดปกติของกระดูกหูภายในหูชั้นกลาง เช่น โรคหินปูนเกาะกระดูกหู (otosclerosis)

1.5 ความผิดปกติของท่อยูสเตเซียน

1.6 เนื้องอกในหูชั้นกลาง

1.7 โคเลสตีอะโทมา (cholesteatoma)

2. ความผิดปกติของการได้ยินชนิดประสาทหูเสื่อมหรือ sensorineural hearing loss เป็นความผิดปกติของประสาทหูบริเวณหูชั้นใน ส่งผลให้ผู้ป่วยจะรับฟังเสียงได้ดีเมื่ออยู่ในที่เงียบ ไวต่อเสียงดัง แยกแยะเสียงคำพูดในที่จอแจได้ยาก

สาเหตุของความผิดปกติของการได้ยินชนิดประสาทหูเสื่อม แบ่งออกเป็น

2.1 ความผิดปกติของการได้ยินชนิดประสาทหูเสื่อมที่เป็นแต่กำเนิด (congenital sensorineural hearing loss) อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากความผิดปกติภายในหูชั้นใน หรือประสาทหูถูกทำลายจากปัจจัยต่าง ๆ ในช่วงก่อนคลอด (prenatal) หรือระหว่างคลอด (perinatal)

2.2 ความผิดปกติของการได้ยินชนิดประสาทหูเสื่อมที่เกิดขึ้นในภายหลัง (acquired sensorineural hearing loss) อาจมีสาเหตุจากพันธุกรรมหรือไม่ก็ได้ โดยปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่ทำให้เกิดความผิดปกติของการได้ยินชนิดประสาทหูเสื่อม ได้แก่

2.2.1 การติดเชื้อของหูชั้นในจากไวรัสหรือแบคทีเรีย

2.2.2 การบาดเจ็บของหูชั้นในหรือเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 (acoustic trauma)

2.2.3 การเสื่อมของการได้ยินจากการสัมผัสเสียงดัง (noise trauma/noise-induced hearing loss)

2.2.4 รับประทานที่เป็นพิษต่อหู ได้แก่ streptomycin, neomycin, quinine, chloroquine

2.2.5 เนื้องอก ได้แก่ เนื้องอกของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 (acoustic neuroma)

2.2.6 โรคระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (systemic disorder) เช่น เบาหวาน ความดันเลือดสูง

เป็นต้น

3. ความผิดปกติของการได้ยินชนิดผสมหรือ mixed hearing loss เป็นความผิดปกติผสมทั้งในส่วนของการนำเสียงและประสาทหูเสื่อมร่วมกัน

โดยนิยามระดับการสูญเสียการได้ยินดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงนิยามระดับการสูญเสียการได้ยิน และลักษณะอาการแสดงที่ส่งผลต่อการรับฟังเสียงคำพูด

ระดับการสูญเสียการได้ยิน	ค่าเฉลี่ยระดับการได้ยิน (เดซิเบล)	ลักษณะอาการแสดง
การได้ยินปกติ	0-25	สามารถรับฟังคำพูดระดับเสียงแผ่วเบาได้
เล็กน้อย	26-40	มีความลำบากในการรับฟังเสียงคำพูดที่แผ่วเบา คำพูดในระยะไกล และคำพูดในที่มีเสียงรบกวน
ปานกลาง	สำหรับผู้ใหญ่ 41-60 สำหรับเด็ก 31-60	มีความลำบากในการรับฟังเสียงคำพูดทั่วไป แม้ในระยะใกล้ ส่งผลต่อพัฒนาการทางภาษา ปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่น และความมั่นใจในตนเอง
รุนแรง	61-80	สามารถได้ยินเฉพาะเมื่อพูดเสียงดัง ๆ หรือได้ยินเสียงสิ่งแวดล้อมที่ดัง ๆ เท่านั้น เช่น เสียงไซเรน เสียงปิดประตู โดยรวมแล้วไม่สามารถฟังเข้าใจคำพูดในระดับเสียงทั่วไปได้
หูหนวก	>81	อาจสามารถรับรู้เสียงดังเป็นลักษณะของการสั่นสะเทือน ไม่สามารถเข้าใจภาษาและคำพูด

ความบกพร่องทางการได้ยินสามารถพบได้ในหูข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง หากเด็กมีความบกพร่องทางการได้ยินทั้งสองข้างจะส่งผลต่อความเข้าใจทางภาษา การพูด เป็นอุปสรรคต่อการเรียนรู้ การเข้าสังคม ตลอดไปจนถึงสภาวะทางจิตใจและอารมณ์

Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) 2019 ได้กำหนดแนวทางการตรวจคัดกรองการได้ยินในทารกแรกเกิด โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มีการวินิจฉัย และให้การรักษาฟื้นฟูภาวะการสูญเสียทางการได้ยินได้อย่างรวดเร็ว เพราะหากเด็กได้รับการวินิจฉัยช้าจะส่งผลต่อพัฒนาการทั้งด้านความคิด การอ่าน การสื่อสาร อารมณ์และสังคม ในปี ค.ศ. 2007 JCIH ได้กำหนดเป้าหมายการตรวจคัดกรองการได้ยินไว้เป็นตัวเลข 1-3-6 หมายถึง คัดกรองการได้ยินในเด็กทุกรายเมื่ออายุไม่เกิน 1 เดือน ถ้าผลตรวจคัดกรอง

ไม่ผ่าน ต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยทางโสตสัมผัสวิทยา (audiology) ภายในอายุไม่เกิน 3 เดือน และหากพบว่ามี การได้ยินบกพร่อง เด็กควรได้รับการรักษาฟื้นฟูในช่วงอายุไม่เกิน 6 เดือน⁽¹⁾ ในปัจจุบันได้มีปรับแนวทางกำหนดเป้าหมายการตรวจคัดกรองทางการได้ยินให้เป็น 1-2-3 หมายถึง คัดกรองการได้ยินในเด็กทุกรายเมื่ออายุไม่เกิน 1 เดือน ถ้าผลตรวจคัดกรองการได้ยินไม่ผ่านต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยทางโสตสัมผัสวิทยา ภายในอายุไม่เกิน 2 เดือน และหากพบว่ามี การได้ยินบกพร่อง เด็กควรได้รับการรักษาฟื้นฟูในช่วงอายุไม่เกิน 3 เดือน⁽²⁾ เนื่องจากการตรวจพบความบกพร่องทางการได้ยินแต่เนิ่น ๆ และได้รับการช่วยเหลือที่เหมาะสมจะช่วยให้พัฒนาการทางภาษาของเด็กพัฒนาได้ทันเพื่อนที่มีการได้ยินปกติในวัยใกล้เคียงกันได้ ในทางตรงกันข้าม หากเด็กไม่ได้รับการช่วยเหลือ หรือได้รับการฟื้นฟูในระยะเวลาที่ล่าช้าจะส่งผลกระทบต่อตัวเด็ก ครอบครัว สังคม และประเทศชาติอย่างมากมาย

ปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียทางการได้ยินในทารกแรกเกิดตาม JCIH 2019⁽²⁾

1. ประวัติครอบครัวมีความบกพร่องทางการได้ยินตั้งแต่กำเนิดหรือในวัยเด็ก
2. ทารกได้รับการรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิด (neonatal intensive care unit) มากกว่า 5 วัน
3. มีภาวะตัวเหลืองที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือด
4. รับประทานปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside เช่น gentamicin, tobramycin, Amikacin มากกว่า 5 วัน
5. มีภาวะขาดออกซิเจนหรือสมองขาดเลือดจากภาวะขาดออกซิเจน
6. ได้รับการใช้เครื่องฟองการทำงานของหัวใจและปอด
7. มารดาติดเชื้อในขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ เริม หัดเยอรมัน ซิฟิลิส *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus หรือ Zika
8. มีลักษณะความผิดปกติของโครงสร้างกะโหลกศีรษะและใบหน้าตั้งแต่กำเนิด ได้แก่ ใบหูเล็ก ใบหูผิดปกติ ไม่มีใบหูหรือรูหู ปากแหว่งเพดานโหว่ ศีรษะเล็กผิดปกติ หรือใหญ่จากมีภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง หรือมีความผิดปกติของกะโหลกส่วนเทมเพอรัล
9. กลุ่มอาการทางพันธุกรรมที่พบการสูญเสียได้ยินร่วมด้วย ได้แก่ CHARGE syndrome, Pendred syndrome, Alport syndrome เป็นต้น
10. การติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองหรือสมองอักเสบที่มีผลการเพาะเชื้อเป็นบวก
11. อุบัติเหตุบริเวณศีรษะ โดยเฉพาะการแตกของกระดูกเทมเพอรัลและกระดูกฐานกะโหลก และการได้ยาเคมีบำบัด
12. ผู้เลี้ยงดูกังวลเกี่ยวกับปัญหาการได้ยิน รวมถึงพัฒนาการทางการพูดและภาษา

ความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะส่งผลกระทบต่อการได้ยิน

โครงสร้างของหูแต่ละส่วนได้รับการพัฒนาเมื่อตัวอ่อนอยู่ในครรภ์ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 หลังการปฏิสนธิ⁽³⁾ ดังนั้นหากระหว่างการพัฒนาและเจริญเติบโตของตัวอ่อน มีปัจจัยต่าง ๆ ที่เข้ามามีผลกระทบต่อการเจริญเติบโต จะส่งผลทำให้อวัยวะเหล่านั้นไม่สามารถพัฒนาไปสู่โครงสร้างที่สมบูรณ์ได้

ในเด็กที่มีปากแหว่งเพดานโหว่ หรือความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ อาจพบความผิดปกติทางการได้ยินร่วมด้วย เนื่องจากการเจริญของหู และกระดูกใบหน้าพัฒนามาจากจุดกำเนิดเดียวกันในช่วงเวลาเดียวกัน คือ การเจริญเติบโตของ first and second pharyngeal arch⁽⁴⁾ หากมีความผิดปกติของการเจริญเติบโตดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่อการเจริญของใบหู ช่องหู และโครงสร้างภายในหูชั้นกลาง ได้แก่ ใบหูเล็ก ช่องหูตีบ มีการเจริญเติบโตผิดปกติของกระดูกค้อน ทั้ง โกลน มีของเหลวคั่งในหูชั้นกลางจากความผิดปกติในการทำงานของท่อปรับความดันยูสเตเชียนจากศีรษะผิดปกติซึ่งพบได้บ่อย ก่อให้เกิดปัญหาการได้ยินชนิดการนำเสียงบกพร่อง หรือหากมีความผิดปกติของการเจริญเติบโตของโคเคลีย เซมิเซอร์คิวลาร์ แคนเนล หรือระบบประสาทการได้ยิน (auditory neural pathway) ก็อาจพบได้เช่นกัน ดังนั้นความผิดปกติทางการได้ยินที่พบในเด็กกลุ่มนี้สามารถพบได้ทั้งชนิดการนำเสียงบกพร่อง ชนิดประสาทหูเสื่อมหรือชนิดผสม

วิธีการประเมินระดับการได้ยินทางโสตสัมผัสวิทยา มีจุดประสงค์เพื่อให้ได้ผลการตรวจที่ถูกต้องและเชื่อถือได้ แบ่งออกเป็น 1. แบบอาศัยการตอบสนองทางพฤติกรรม 2. แบบไม่ต้องอาศัยความร่วมมือและการแปลผลจากผู้ป่วย (objective test) สำหรับการประเมินระดับการได้ยินในเด็กแรกเกิดและทารกที่อายุน้อยกว่า 6 เดือนจะอาศัยการตรวจด้วยเครื่องมือไฟฟ้าทางสรีรวิทยาเป็นหลัก เนื่องจากการสังเกตพฤติกรรมในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือนอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ถึงแม้เด็กมีระดับการได้ยินปกติก็ตาม อย่างไรก็ตาม ในเด็กที่อายุมากกว่า 6 เดือนนั้นสามารถประเมินระดับการได้ยินได้ทั้งจากการตอบสนองด้วยพฤติกรรมหรือด้วยเครื่องมือไฟฟ้าสรีรวิทยา⁽⁵⁾

การประเมินความสามารถทางการได้ยินในเด็กชนิดที่ต้องอาศัยพฤติกรรมการตอบสนองต่อเสียงนั้น จำเป็นต้องได้รับความร่วมมือจากเด็กอย่างสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาการตรวจ อย่างไรก็ตามความร่วมมือนั้นขึ้นอยู่กับวัยและความสามารถตามช่วงอายุของเด็ก

1. แบบอาศัยการตอบสนองทางพฤติกรรม

1.1 Conditioned play audiometry (CPA)

การประเมินการได้ยินขึ้นอยู่กับอายุของผู้รับการตรวจ สำหรับเด็กที่มีพัฒนาการตามช่วงอายุ 5 ถึง 6 ปีสามารถใช้วิธีการตรวจการได้ยินแบบทั่วไป สำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีครึ่งถึง 5 ปีสามารถใช้การตรวจผ่านการเล่น โดยการตั้งเงื่อนไขในการเล่นเหมือนการเล่นเกมส์ เช่น เมื่อได้ยินเสียงให้หยอดของเล่นลงกล่อง สวมห่วงลงแกน ประกอบภาพตัวต่อจิ๊กซอว์ ให้ออกมือขึ้นเมื่อได้ยินเสียงเรียกชื่อ หรือหยิบภาพสัตว์ตามคำบอก เป็นต้น

หากเด็กมีความเข้าใจต่อเงื่อนไขในการตรวจ และสามารถร่วมมือต่อการตรวจได้ การตรวจด้วย CPA จะให้ข้อมูลระดับการได้ยินเสียง pure tone ตั้งแต่ช่วงความถี่ต่ำจนถึงความถี่สูง 250-8,000 เฮิรตซ์

ผ่านหูฟัง (headphones/insert earphones) ผ่านกระดูก (bone vibrator) ตลอดจนการประเมินความเข้าใจเสียงคำพูด (speech audiometry) ได้เช่นเดียวกับการตรวจการได้ยินในผู้ใหญ่ (audiogram) อย่างไรก็ตามก็ตีลักษณะการตรวจเช่นนี้ จำเป็นจะต้องอาศัยความร่วมมือของเด็ก และระยะความสนใจของเด็กที่ต่อเนื่อง การเปลี่ยนรูปแบบของเล่น หรือรูปแบบของการตอบสนองอาจช่วยยืดระยะเวลาความสนใจ และการตอบสนองของเด็กให้สามารถตอบสนองได้สม่ำเสมอ ดังนั้นบางครั้งแพทย์อาจจะยังไม่สามารถได้ข้อมูลที่ครบถ้วนจากการตรวจการได้ยินในครั้งแรก จำเป็นจะต้องมีการนัดตรวจติดตามจนเด็กสามารถร่วมมือต่อการตรวจได้สม่ำเสมอต่อเนื่อง

1.2 Visual reinforcement audiometry (VRA)

การตรวจการได้ยินโดยมีรางวัลทางสายตาเป็นแรงเสริมเหมาะกับเด็กในช่วงอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี การตรวจจะทำในผู้ตรวจการได้ยิน โดยเด็กนั่งบนตักผู้ปกครอง หรือนั่งด้วยตนเองบนเก้าอี้เด็กในตำแหน่งกึ่งกลางระหว่างลำโพงสองข้าง โดยระดับความสูงของลำโพงอยู่ในระนาบเดียวกับหูของเด็ก ให้คำแนะนำผู้ปกครองถึงวิธีการตรวจและความคาดหวังในการตรวจ เพื่อให้ผู้ปกครองเข้าใจและให้ความร่วมมือต่อการตรวจได้เหมาะสม ได้ผลการตรวจที่น่าเชื่อถือ เมื่อปล่อยเสียงผ่านลำโพง และเด็กหันหาเสียงถูกทิศทางในทันที จะมีรางวัลทางสายตาในตำแหน่งเดียวกับทิศทางเสียง ได้แก่ ตุ๊กตาขยับได้ (animated toy) หรือ ภาพเคลื่อนไหว เพื่อเป็นแรงเสริมในการตอบสนองต่อเสียงอย่างต่อเนื่องตลอดการตรวจ

โดยทั่วไปแล้วการตรวจ VRA จะปล่อยเสียงผ่านทางลำโพงส่งผลให้ระดับการได้ยินที่ได้ไม่ใช่ระดับการได้ยินเฉพาะเจาะจงของหูแต่ละข้าง ดังนั้นหากต้องการข้อมูลระดับการได้ยินหูแต่ละข้างอย่างเฉพาะเจาะจงในเด็กช่วงวัยนี้อาจต้องพึ่งพาการตรวจการได้ยินระดับก้านสมอง (auditory brainstem response, ABR) ขณะเด็กหลับธรรมชาติหรือได้รับยานอนหลับ

1.3 Behavioral observation audiometry (BOA)

เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้นในเด็กอายุน้อยกว่า 5 เดือน การตรวจนี้มีความจำกัดเนื่องจากเด็กเล็กไม่สามารถตั้งเงื่อนไขในการตรวจได้ แต่เป็นการตอบสนองแบบรีเฟล็กซ์ต่อเสียง warble tones, narrow band noise หรือเสียงคำพูดผ่านทางลำโพงขณะที่เด็กกำลังเคลิ้มหลับ ยังหลับไม่ลึก หรือกำลังดูนมด้วยความหิว ปฏิกริยาตอบสนองที่พบได้ ได้แก่ การเปลี่ยนจังหวะการดูดนมเมื่อได้ยินเสียง การเบิกตามองเมื่อมีเสียง หรือ การสะดุ้งตกใจ เป็นต้น⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปแล้วผลการตรวจไม่สามารถให้ข้อมูลระดับความไวในการได้ยินที่ชัดเจนนัก

กล่าวโดยสรุปแล้วการตรวจ VRA และ BOA โดยการปล่อยเสียงผ่านทางลำโพงจะมีข้อจำกัด คือไม่สามารถให้ข้อมูลอย่างเฉพาะเจาะจงหูแต่ละข้าง แต่เป็นระดับการได้ยินของหูข้างที่ดีกว่า (better ear) เท่านั้น

การประเมินระดับการได้ยินในเด็กที่สงสัยภาวะสูญเสียการได้ยินจะสมบูรณ์ก็ต่อเมื่อเด็กสามารถให้ความร่วมมือต่อการตรวจจนได้ audiogram ที่น่าเชื่อถือ ได้ข้อมูลระดับความไวในการได้ยินเสียงสัญญาณ pure-tone ที่แต่ละความถี่ และความไวในการรับฟังเสียงคำพูดอย่างเฉพาะเจาะจงจากหูแต่ละข้าง ดังนั้นหากสงสัยภาวะปัญหาการได้ยินในเด็กเล็กจะใช้วิธีการตรวจแบบไม่ต้องอาศัยความร่วมมือจากเด็กเป็นหลัก

เพื่อสามารถประมาณระดับการได้ยินได้แต่เนิ่น ๆ หากพบความผิดปกติจะสามารถให้ความช่วยเหลือ รักษา และฟื้นฟูได้รวดเร็ว การตรวจการได้ยินระดับก้านสมอง และการวัดเสียงสะท้อนจากหูชั้นใน (otoacoustic emissions, OAEs) จึงเข้ามามีบทบาทสำคัญสำหรับการตรวจในเด็กแรกเกิดและทารก ซึ่ง ABR เป็นที่ยอมรับว่าเป็นการตรวจที่จัดเป็น gold standard ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน⁽²⁾

2. การตรวจแบบไม่ต้องอาศัยความร่วมมือและการแปลผลจากผู้ป่วย (objective test)

สำหรับเด็กที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือต่อการตรวจ หรือตอบสนองไม่สม่ำเสมอ การตรวจทาง electrophysiologic tests ได้แก่ 1. การตรวจการได้ยินระดับก้านสมองจะมีประโยชน์ในการประมาณระดับการได้ยิน ประเมินการทำหน้าที่ของเส้นประสาทการได้ยินสู่ก้านสมอง 2. การวัดเสียงสะท้อนจากหูชั้นใน เป็นวัดการสะท้อนของเสียงของหูชั้นในบริเวณเซลล์ขนด้านนอก 3. tympanometry ประเมินการทำงานของกลไกภายในหูชั้นกลาง การทำหน้าที่ของท่อเยื่อหุ้มหู และ 4. acoustic stapedius reflex ให้ข้อมูลการทำงานของหูชั้นกลางร่วมกับหูชั้นใน ประเมินการส่งต่อพลังงานเสียงจากหูชั้นกลางผ่านเส้นประสาทการได้ยิน จาก CN8 ไป CN7 ไปยังบริเวณก้านสมอง

2.1 การตรวจการได้ยินระดับก้านสมอง (auditory brainstem response, ABR)

เป็นการประเมินการตอบสนองของก้านสมองต่อการกระตุ้นด้วยเสียง และบันทึกผลเป็นคลื่นไฟฟ้า โดยแบ่งเป็นระดับการคัดกรองและระดับเพื่อการวินิจฉัย สำหรับระดับการคัดกรองนั้น automated ABR (AABR) จะอ่านผลการตอบสนองแบบอัตโนมัติ ใช้ประโยชน์ในการคัดกรองการได้ยินในเด็กแรกเกิด เป็นเครื่องมือขนาดเล็กพกพาได้ ให้ผลการตรวจเป็น pass และ refer ทำให้ไม่จำเป็นต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการอ่านผล เมื่อใช้ร่วมกับ OAE จะช่วยในการวินิจฉัย auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) ได้ตั้งแต่แรกเกิด

Auditory neuropathy spectrum disorder หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติของการนำกระแสประสาทการได้ยิน โดยที่เซลล์ขนด้านนอกทำงานปกติ ตำแหน่งที่ผิดปกติเป็นได้ตั้งแต่เซลล์ขนด้านใน รอยต่อระหว่างเซลล์ขนด้านในกับเส้นประสาท หรือตัวเส้นประสาทรับเสียงเอง (auditory nerve) โดย OAE ประเมินการทำงานของเซลล์ขนด้านนอก ในขณะที่ ABR ประเมินการทำหน้าที่ของโคเคลีย รวมถึงประสาทการได้ยินเหนือโคเคลีย ไปจนถึงระดับก้านสมอง ดังนั้น ในผู้ป่วย auditory neuropathy จะพบผลการตรวจ ABR ผิดปกติ แต่ผล OAE ผ่าน

อัตราการเกิด ANSD ในทารกปกติเท่ากับ 1 ถึง 3 รายต่อทารกแรกเกิด 10,000 ราย และจะมีโอกาสพบมากขึ้นในเด็กที่มีประวัติเข้ารับการรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิด

ผู้ที่มีภาวะ ANSD จะมีความลำบากในการฟังคำพูด โดยเฉพาะในบริเวณที่มีเสียงจาง หรือมีเสียงก้อง มีความลำบากในการแยกแยะทิศทางของเสียง เนื่องจากความผิดปกติในการประมวลผลสัญญาณประสาทสามารถพบระดับความบกพร่องทางการได้ยินได้ตั้งแต่เล็กน้อย (mild hearing loss) จนกระทั่งรุนแรง (severe hearing loss) หรือหนวก (deaf) โดยพบว่าผลการตรวจ audiogram จะมีระดับการได้ยินในการรับฟังเสียงคำพูด (speech) ไม่สัมพันธ์กับระดับการได้ยินเสียง pure tone หรือผล behavioural threshold pure

tone audiogram ดีกว่าระดับประมาณการได้ยินที่ได้จาก ABR และการทำงานของเซลล์ขนด้านนอก ซึ่งได้จากการตรวจ OAE และ/หรือ cochlea microphonic ปกติการตรวจทางโสตสัมผัสวิทยาที่ช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ OAE, ABR, cochlea microphonic และ acoustic stapedius reflex⁽⁷⁾

สำหรับ ABR ในระดับการวินิจฉัย (diagnostic ABR) มีจุดประสงค์ในการตรวจ 2 ประการ ได้แก่

1. เพื่อประมาณระดับการได้ยินของหูแต่ละข้าง ซึ่งมีประโยชน์ในการตรวจการได้ยินในเด็กที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือต่อการตอบสนองทางพฤติกรรมได้ สามารถตรวจขณะเด็กหลับหรือมีการให้ยานอนหลับ
2. เพื่อหาพยาธิสภาพของเส้นทางการนำเสียงสู่ก้านสมอง การตรวจ ABR จัดเป็นการตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าชนิดบันทึกผลระยะไกล (far field recording) เสียงที่ใช้ ได้แก่ เสียงคลิก เสียง tone burst เมื่อปล่อยเสียงกระตุ้นจะเกิดคลื่นตอบสนอง 5-7 คลื่น บันทึกเป็นหมายเลขโรมัน I, II, III, IV, V, VI และ VII ตามลำดับคลื่นที่ I, III และ V จะเห็นได้ชัดเจนเมื่อระดับความดังของเสียงมาก และจะมีแอมพลิจูดลดลงในขณะที่ระยะเวลาในการเกิด (latency) เพิ่มขึ้นเมื่อลดระดับความดังของเสียงกระตุ้น เป้าหมายของการตรวจเพื่อหาระดับความดังน้อยที่สุดที่ยังพบคลื่นที่ V การนำระยะเวลาการเกิดคลื่นไฟฟ้าเปรียบเทียบกับระดับความดังแต่ละระดับ (latency-intensity function) จะช่วยวินิจฉัยภาวะการสูญเสียการได้ยิน ประมาณระดับความรุนแรงของการได้ยินในหูแต่ละข้าง โดยไม่จำเป็นต้องรับความร่วมมือจากผู้ป่วย ค่าประมาณการได้ยินที่ได้จากเสียงกระตุ้นคลิกจะสัมพันธ์กับการได้ยินในช่วงเสียงความถี่สูง ได้แก่ 1,000-4,000 เฮิรตซ์ หากใช้เสียงกระตุ้น tone burst หรือ tone pip จะให้ข้อมูลประมาณการได้ยินในช่วงเสียงความถี่ต่ำ สำหรับการประมาณระดับการได้ยิน ABR ผ่านทางกระดูกจะมีประโยชน์ในการจำแนกชนิดของการบกพร่องทางการได้ยิน ช่วยในการคำนวณระดับกำลังขยาย เพื่อการใส่เครื่องช่วยฟัง

ABR จึงเป็นการตรวจที่จัดเป็น gold standard สำหรับการประมาณระดับการได้ยินในทารกและเด็กที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือต่อการตรวจได้ ให้ข้อมูลเฉพาะเจาะจงแต่ละหู สามารถเฉพาะเจาะจงความถี่ได้ขึ้นกับเสียงกระตุ้นที่ใช้ตรวจ ซึ่งให้ประโยชน์ต่อการจำแนกชนิด หรือระดับของการสูญเสียการได้ยินเพื่อประโยชน์ของการใส่เครื่องช่วยฟัง

2.2 การวัดเสียงสะท้อนจากหูชั้นใน (otoacoustic emission, OAE)

เป็นการวัดเสียงสะท้อนจากเซลล์ขนด้านนอกของโคเคลีย โดยเสียงที่เกิดจากการทำงานภายในหูชั้นในสะท้อนกลับออกมาผ่านหูชั้นกลาง เยื่อแก้วหูมายังหูชั้นนอก บันทึกด้วยไมโครโฟนที่มีความไวขนาดเล็ก เสียงสะท้อนดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้เอง (spontaneous emission) หรือเกิดจากการใช้เสียงกระตุ้นเพื่อให้เกิดการตอบสนอง (evoked otoacoustic emission) แต่มีข้อจำกัดในการตรวจ คือ จำเป็นต้องทำในที่เงียบไม่มีเสียงรบกวน และเนื่องด้วยเส้นทางการนำเสียงต้องผ่านหูชั้นกลาง หากผู้ป่วยมีปัญหาในหูชั้นกลาง ก็จะส่งผลให้การตอบสนองไม่ผ่านได้

ชนิดของ OAE มีหลายชนิด ได้แก่ 1. spontaneous otoacoustic emission (SOAE) เกิดขึ้นเอง โดยไม่ต้องมีเสียงกระตุ้นจากภายนอก 2. transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) ใช้เสียงคลิกเพื่อกระตุ้นการตอบสนอง 3. distortion-product otoacoustic emission (DPOAE) กระตุ้นด้วยเสียง pure tone 2 เสียงที่มีความถี่แตกต่างกันในช่วงเวลาเดียวกัน⁽⁸⁾

Transient evoked OAE มีประโยชน์ในการประเมินความสมบูรณ์ของโคเคลีย การตรวจ TEOAEs ในเด็กแรกเกิดสามารถใช้คัดกรองการได้ยิน ทำได้ง่ายในขณะที่เด็กหลับตามธรรมชาติ ใช้ระยะเวลาในการตรวจไม่นาน การตรวจไม่ซับซ้อน โดย TEOAE จะให้ผลผ่านในระดับการได้ยินไม่เกิน 25 ถึง 30 เดซิเบล

Distortion-product otoacoustic emission มีการใช้เสียงความถี่บริสุทธิ์หรือ pure tone 2 ความถี่ เพื่อกระตุ้นการตอบสนองในช่วงขณะเดียวกัน ทำให้สามารถได้ข้อมูลจำแนกในแต่ละความถี่ มักใช้กับการเฝ้าระวังการสูญเสียการได้ยินในผู้ที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อหู หรือผู้ที่สัมผัสเสียงดังจากการทำงาน เนื่องจากภายใน organ of Corti บริเวณหูชั้นในประกอบด้วยเซลล์ขนชั้นนอกและเซลล์ขนชั้นใน โดยเซลล์ขนชั้นนอกมีบทบาทสำคัญในการรับเสียง หากผู้ป่วยสัมผัสเสียงดังหรือได้รับยาที่มีพิษต่อหู เซลล์ขนด้านนอกก็จะถูกทำลายก่อนจึงเชื่อว่า DPOAE จะไวในการประเมินสภาวะความสมบูรณ์ของเซลล์ขนชั้นนอก

นอกจากนี้ OAE ยังช่วยแยกพยาธิสภาพภายในโคเคลีย ออกจากพยาธิสภาพเหนือโคเคลีย หรือเรียกว่า แยก cochlea hearing loss ออกจาก retrocochlea hearing loss กล่าวคือ ในกรณีที่มีความบกพร่องทางการได้ยินเกิดจากพยาธิสภาพบริเวณเหนือโคเคลีย ขึ้นไป เช่น ความผิดปกติ ANSD ที่ได้กล่าวในเนื้อหาข้างต้นไปแล้ว จะพบการตอบสนองจากการตรวจ OAE ในขณะที่ผล ABR ผิดปกติ

2.3 Tympanometry

Tympanometry หรือ acoustic immittance ทำได้ง่าย รวดเร็ว และไม่เจ็บ แสดงผลเป็นกราฟ เรียกว่า tympanogram ช่วยบ่งบอกสภาวะของเยื่อแก้วหู กระดูกหู กล้ามเนื้อภายในหูชั้นกลางและท่อยูสเทเชียน มีประโยชน์ในการวินิจฉัย และการรักษาหูน้ำหนวกที่มีของเหลวคั่งในหูชั้นกลางซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้ทั่วไปที่เกิดการสูญเสียการได้ยินระดับเล็กน้อยถึงปานกลางในเด็ก

เครื่องมือ tympanometer จะประกอบด้วยปั๊มลม (air pump) ลำโพง ไมโครโฟน และอุปกรณ์สำหรับวัดความดันมาโนมิเตอร์ (manometer) ในการตรวจจะใส่ probe ขนาดพอดีสนิทช่องหู เครื่องมือจะวัดค่าการยอมให้เสียงผ่านระบบหูชั้นกลางในขณะที่มีการปล่อยเสียงต่อเนื่อง และมีการเปลี่ยนแปลงความดันบรรยากาศขณะตรวจ เครื่องจะแสดงผลเป็นค่าต่าง ๆ ได้แก่ tympanic membrane compliance, middle ear pressure และ ear canal volume

เมื่อความดันบรรยากาศภายนอกและภายในหูชั้นกลางเท่ากันจะเกิดเป็นจุดสูงสุดของกราฟ เรียกว่า peak compliance หรือ tympanic membrane compliance กล่าวคือ ความสูงของยอดกราฟตามแนวแกน y มีหน่วยเป็น daPa

ความดันภายในหูชั้นกลาง (middle ear pressure) เป็นระดับความดันบรรยากาศบนแนวแกน x ที่ลากตั้งฉากกับยอดกราฟ

ปริมาตรช่องหู (ear canal volume, ECV) เป็นปริมาตรของอากาศภายในช่องหูจาก probe จนถึงเยื่อแก้วหู ค่าปกติในเด็กเท่ากับ 0.3-0.9 มล.⁽⁹⁾

การตรวจ tympanometry ด้วยความถี่มาตรฐาน 226 เฮิรตซ์ จะพบผลการตรวจในรูปแบบกราฟลักษณะต่าง ๆ ได้แก่

1. Type A กราฟมีรูปร่างคล้ายเต้านต์ มีความดันบรรยากาศภายนอกและภายในหูชั้นกลางโดยประมาณเท่ากับ 0 daPa ถือเป็นภาวะปกติของหูชั้นกลาง
2. Type B กราฟมีลักษณะแบนราบ บ่งบอกถึงความผิดปกติในหูชั้นกลางที่ทำให้เยื่อแก้วหูขยับได้น้อยลง ได้แก่ ภาวะที่มีของเหลวคั่งอยู่ภายในหูชั้นกลางซึ่งพบได้บ่อยในเด็ก
3. Type C กราฟมีลักษณะยอดสูงสุดของกราฟอยู่ในช่วงความดันบรรยากาศบนแกน x เป็นลบ น้อยกว่า -150 daPa มักจะสัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานของท่อยูสเตเชียน

ข้อสำคัญในการอ่านกราฟ tympanogram ที่มีลักษณะแบนราบ (flat tympanogram) คือ จะต้องพิจารณาควบคู่ไปกับค่าปริมาตรของช่องหูด้วย เนื่องจากกราฟที่แบนราบที่มีค่า ECV แตกต่างกันจะแปลผลแตกต่างกัน ได้แก่ กราฟแบนราบในเด็กที่มีปริมาตรช่องหูน้อยกว่า 1 มล. มักจะนึกถึงภาวะของเหลวคั่งอยู่ภายในหูชั้นกลางทำให้เยื่อแก้วหูขยับตัวได้ไม่ดี ในขณะที่หากพบกราฟลักษณะแบนราบที่มีค่า ECV สูงกว่า 1 มล. มักนึกถึงภาวะแก้วหูทะลุ หรือการที่เด็กได้รับการเจาะเยื่อแก้วหู และท่อระบายของเหลวที่เยื่อแก้วหู (tympanostomy tube, TT) และท่อสามารถระบายของเหลวได้ ทำให้ความดันอากาศผ่านได้ เกิดเป็นค่า ECV สูง ในทางตรงกันข้าม หากส่องหูแล้วพบท่อระบายของเหลวที่เยื่อแก้วหู แต่ tympanogram มีลักษณะแบนราบประกอบกับปริมาตรของช่องหูที่วัดได้น้อยกว่า 1 มล. อาจบ่งบอกว่าท่อ TT ตัน

การตรวจ tympanometry โดยใช้ความถี่มาตรฐาน 226 เฮิรตซ์ จะมีข้อจำกัดสำหรับการตรวจในเด็กอายุน้อยกว่า 6-9 เดือน⁽¹⁰⁻¹²⁾ เนื่องจากลักษณะทางกายวิภาคของหูเด็กทารกจะมีส่วนของกระดูกที่ยังเจริญไม่เต็มที่ ยังอยู่ในกระบวนการเจริญเติบโต ช่องหูจึงมีความยืดหยุ่นสูง เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของความดันบรรยากาศจะทำให้ช่องหูขยับตัว ผลการตรวจจึงได้ค่าการขยับตัวของช่องหูแทนการขยับตัวของเยื่อแก้วหู ดังนั้นจึงมีการนำ high frequency probe tone มาใช้เพื่อการวินิจฉัยการทำงานของหูชั้นกลางในเด็กเล็ก คือ การใช้เสียงความถี่สูง ได้แก่ 678 เฮิรตซ์ หรือ 1,000 เฮิรตซ์ มาใช้ตรวจในทารกแทน

British society of audiology 2013 ให้แนวทางในการแปลผล 1,000 เฮิรตซ์ tympanogram โดยให้ลากเส้นสมมติจากปลายกราฟด้านหนึ่งไปอีกด้านหนึ่ง จากนั้นหาจุดสูงสุดของกราฟ หากจุดสูงสุดกราฟอยู่เหนือเส้นสมมติจัดเป็น positive peak ให้แปลผลว่า การทำงานของหูชั้นกลางปกติ แต่หากอยู่ใต้เส้นสมมติให้แปลผลว่า การทำงานผิดปกติ หากกราฟมีทั้งส่วนที่อยู่เหนือเส้นและใต้เส้นให้แปลผลว่าปกติ แต่หากกราฟเป็นลักษณะแบนราบให้แปลผลว่า ผิดปกติ

2.4 Acoustic stapedius reflex

เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองของกล้ามเนื้อหูชั้นกลางต่อเสียงกระตุ้น เมื่อหูได้รับเสียงดังจะมีการกระตุ้น และการหดตัวของกล้ามเนื้อหูชั้นกลาง ได้แก่ กล้ามเนื้อสเตปิเดียมและกล้ามเนื้อเทนเซอร์ทิมพาโน โดยกล้ามเนื้อเล็ก ๆ ทั้งสองมัดนี้จะกระตุ้นและหดตัวพร้อมกันทั้งสองข้าง กล้ามเนื้อสเตปิเดียมถูกเลี้ยงด้วยเส้นประสาทสมองคู่ที่ 7 (facial nerve) ในขณะที่กล้ามเนื้อเทนเซอร์ทิมพาโนถูกเลี้ยงด้วยเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) ด้วยการกระตุ้นและหดตัวของกล้ามเนื้อหูชั้นกลางนี้จะทำให้เยื่อแก้วหูตึงตัวเพื่อป้องกันเสียงดังเข้าไปกระตุ้นต่อหูชั้นกลางและหูชั้นใน เมื่อเยื่อแก้วหูตึงตัวก็จะส่งผลต่อกลไกในหูชั้นกลางด้านไม่ให้เสียงผ่าน (middle ear impedance) โดยมี superior olivary complex เป็นศูนย์กลางควบคุมรีเฟล็กซ์นี้

การตรวจวินิจฉัยใช้เครื่องมือเดียวกับการตรวจ tympanogram ด้วยการใส่เสียงดังกระตุ้นขณะที่ปล่อยแรงดันบรรยากาศต่อเนื่อง และสังเกตดูลักษณะเปลี่ยนแปลงของกราฟที่จะเกิดขึ้นทันทีหลังมีเสียงเสียงที่ใช้ในการตรวจ ได้แก่ เสียง tone ที่ความถี่ต่าง ๆ หรือเสียง noise ในระดับความดัง 70-115 เดซิเบล การตรวจไม่ต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยในการตอบสนองต่อเสียง ใช้เวลาไม่นาน แต่มีข้อจำกัด คือไม่สามารถวินิจฉัยพยาธิสภาพได้ในกรณีที่มีปัญหาในหูชั้นกลาง เนื่องจากไม่สามารถวัดความเปลี่ยนแปลงของ impedance จากการกระตุกหรือหดตัวของกล้ามเนื้อได้

การตรวจวินิจฉัยนี้จะเพิ่มระดับความดังของเสียงกระตุ้นขึ้นเรื่อย ๆ เป็นลำดับ จนกระทั่งพบระดับเสียงที่เบาที่สุดที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยารีเฟล็กซ์ซึ่งจะเรียกระดับความดังนั้น ๆ ว่า acoustic reflex threshold โดยปกติแล้วการตรวจ acoustic reflex threshold จะนำค่ามาเปรียบเทียบกับระดับการได้ยินจาก audiogram เพื่อหาระดับ sensation level ด้วยการหักลบค่าระดับ acoustic reflex threshold กับระดับการได้ยิน (hearing threshold)

โดยปกติ acoustic reflex จะพบเหนือระดับการได้ยินโดยประมาณ 60 เดซิเบล แต่หากมีพยาธิสภาพที่โคเคลีย ค่า acoustic reflex threshold จะเกิดได้แม้ใช้ระดับความดังเหนือระดับการได้ยินไม่ถึง 60 เดซิเบล กล่าวคือ พบปฏิกิริยารีเฟล็กซ์นี้ได้แม้ใช้ระดับเสียงเหนือระดับการได้ยินไม่มากนัก แต่หากเป็นพยาธิสภาพเหนือโคเคลีย (retrocochlea lesion) อาจไม่พบการตอบสนองเลย หรือค่า acoustic reflex threshold ที่ได้อาจมีค่าสูงกว่าที่ควร (elevated threshold) อย่างไรก็ตามหากมีการสูญเสียการได้ยินในระดับรุนแรงอาจไม่พบการตอบสนอง acoustic reflex เช่นกัน เนื่องจากระดับความดังสูงสุดของเครื่องมือไม่มากพอที่จะกระตุ้นให้เกิดรีเฟล็กซ์นี้ได้

จากที่กล่าวไปข้างต้นว่า รีเฟล็กซ์นี้จะเกิดขึ้นได้พร้อมกันในหูทั้งสองข้าง การตรวจ acoustic reflex จึงสามารถตรวจวินิจฉัยโดยใส่เสียงกระตุ้นด้านเดียวกับด้านที่ต้องการประเมิน (ipsilateral) หรือใส่เสียงกระตุ้นในด้านตรงกันข้าม (contralateral) จะช่วยในการวินิจฉัยพยาธิสภาพของเส้นทางการได้ยิน (auditory pathway) ได้

ดังนั้นการตรวจ acoustic reflex threshold จึงช่วยประเมินระดับการได้ยินของผู้ป่วยได้ ช่วยวินิจฉัยการทำหน้าที่ของหูชั้นกลาง วินิจฉัยพยาธิสภาพของเส้นทางการได้ยิน และใช้จำแนกพยาธิสภาพที่โคเคลีย และพยาธิสภาพเหนือโคเคลีย ได้

การฟื้นฟูการได้ยิน (hearing amplification)

เมื่อตรวจพบความบกพร่องทางการได้ยิน วิธีการทางโสตสัมผัสวิทยาจะช่วยให้สามารถอธิบายถึงลักษณะการสูญเสียการได้ยิน ระดับและชนิดของปัญหา เพื่อนำมาสู่การรักษาและฟื้นฟู ในกรณีที่ปัญหาการได้ยินไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาหรือการผ่าตัด และยังมีผลกระทบต่อพัฒนาการทางภาษาและการพูด ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำในการใส่เครื่องช่วยฟัง หรืออุปกรณ์ที่เหมาะสมโดยนักโสตสัมผัสวิทยา เพื่อจะได้รับการปรับตั้งค่ากำลังขยายที่เหมาะสมกับระดับการได้ยินและชนิดของการบกพร่องทางการได้ยิน มีการติดตามระดับการได้ยินเป็นระยะ และปรับตั้งค่าเพื่อให้การใช้งานเหมาะสมกับระดับการได้ยินและมีประสิทธิภาพ

ในเด็กที่มีความบกพร่องทางการได้ยินโดยทั่วไปสามารถใช้เครื่องช่วยฟังแบบทัดหลังใบหู หรือใส่ในช่องหูได้ โดยพิจารณาตามความเหมาะสมของระดับการได้ยิน การใช้งานและความสามารถในการดูแลรักษา

แต่สำหรับในเด็กที่มีความผิดปกติของช่องหู ได้แก่ ช่องหูตีบหรือไม่มีใบหู ทำให้ไม่สามารถใส่เครื่องช่วยฟังชนิดทัดหลังใบหูหรือใส่ในช่องหู จำเป็นจะต้องได้รับเครื่องช่วยฟังชนิดนำเสียงผ่านทางกระดูกแทน เพื่อให้สามารถได้ยินรับรู้เสียงได้

ในกรณีที่มีการสูญเสียการได้ยินในระดับรุนแรง การใส่เครื่องช่วยฟังอาจไม่ได้ประโยชน์ การผ่าตัดเพื่อฝังประสาทหูเทียมอาจเป็นทางเลือก อย่างไรก็ตามก็ควรพิจารณาร่วมกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางเพื่อประเมินประโยชน์ ข้อจำกัด และปัจจัยต่าง ๆ ประกอบการตัดสินใจ

สำหรับผู้ป่วยที่มีความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะนั้น เนื่องด้วยความซับซ้อนของปัญหาต่าง ๆ ที่พบมีผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายในหลายระบบ จำเป็นต้องอาศัยวิธีการช่วยเหลือที่ครอบคลุมด้วยทีมงานจากสาขาวิชาชีพอย่างครบวงจรและมีมาตรฐานเทียบเท่าสากล การให้ความช่วยเหลือเอาใจใส่ในเวลาที่เหมาะสมจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดภาวะแทรกซ้อนทางร่างกายของผู้ป่วย โดยทีมงานสหสาขาวิชานั้นประกอบด้วย ศัลยแพทย์ตกแต่งประสาท ศัลยแพทย์โสตศอนาสิก จักษุแพทย์ รังสีแพทย์ กุมารแพทย์ วัสดุญญแพทย์ พยาบาลเชี่ยวชาญด้านการดูแลปากแหว่งเพดานโหว่ นักแก้ไขการพูด นักโสตสัมผัสวิทยา รวมถึงทันตแพทย์สาขาทันตกรรมจัดฟัน ทันตกรรมประดิษฐ์ ศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียล⁽⁶⁾

กล่าวโดยสรุป องค์ประกอบที่สำคัญเพื่อช่วยให้เด็กที่มีปัญหาสูญเสียการได้ยินได้รับผลลัพธ์ที่ดีที่สุดจะต้องประกอบด้วย การตรวจพบปัญหาการได้ยินอย่างรวดเร็ว การฟื้นฟูด้วยเทคโนโลยีที่เหมาะสมกับผู้เชี่ยวชาญด้านต่าง ๆ โดยมีมุ่งประโยชน์ต่อการสื่อความหมายและการเรียนรู้ โดยมีครอบครัวเป็นศูนย์กลางในการดูแล

เอกสารอ้างอิง

1. Joint Committee on Infant H. Year 2007 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.
2. Year 2019 Position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Audiology Today*. 2020;32(4):60-3.
3. Author U. Genetics, embryology, and development of auditory and vestibular systems. San Diego: Plural Publishing, Inc; 2011.
4. Senggen E, Laswed T, Meuwly J-Y, Maestre LA, Jaques B, Meuli R, et al. First and second branchial arch syndromes: multimodality approach. *Pediatric Radiology*. 2011;41(5):549-61.
5. Folsom RC, Diefendorf AO. Physiologic and behavioral approaches to pediatric hearing

assessment. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(1):107-20.

6. Parikh SR. *Pediatric otolaryngology--head and neck surgery : clinical reference guide.* First edition. ed: Plural Publishing; 2014.
7. Romolo Daniele De S, Flora R, Guillaume G, Anaïs G, Philippe R, Naïma D. Auditory Neuropathy Spectrum Disorders: From Diagnosis to Treatment: Literature Review and Case Reports. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(1074):1074-.
8. Flint PW. *Cummings otolaryngology: head and neck surgery.* Seventh edition. ed: Elsevier; 2021.
9. Schilder AGM, Rosenfeld RM, Venekamp RP. *Acute Otitis Media and Otitis Media With Effusion.* United States, North America: Elsevier; 2021.
10. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric Detection of Middle Ear Effusion in Infants and Young Children. *Pediatrics.* 1976;58(2):198-210.
11. Hoffmann A, Deuster D, Rosslau K, Knief A, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Schmidt CM. Feasibility of 1000Hz tympanometry in infants: Tympanometric trace classification and choice of probe tone in relation to age. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2013;77(7):1198-203.
12. Aithal S, Kei J, Aithal V. High frequency (1000 Hz) tympanometry in six-month-old infants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2022.
13. Winn HR, Youmans JR. *Youmans and Winn neurological surgery.* 8th ed: W.B. Saunders; 2023.



ยารักษาอาการเวียนศีรษะ (antivertigo drugs)

ฐิติรัตน์ จิรฐิติวงศ์
ภาณินี จารุศรีพันธุ์

บทนำ

อาการเวียนศีรษะคือ ความรู้สึกว่ามีอาการเคลื่อนไหว โคลงเคลง โยกไปมา หรือบ้านหมุนโดยที่ไม่ได้มีการเคลื่อนไหวจริงเกิดขึ้น ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทการทรงตัว ทำให้มีอาการเสียการทรงตัว คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจจะมีระยะเวลาอันยาวนานเป็นวินาทีหรือเป็นวันก็ได้ขึ้นกับความผิดปกติของพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยหลายรายจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการและควบคุมการเกิดโรค

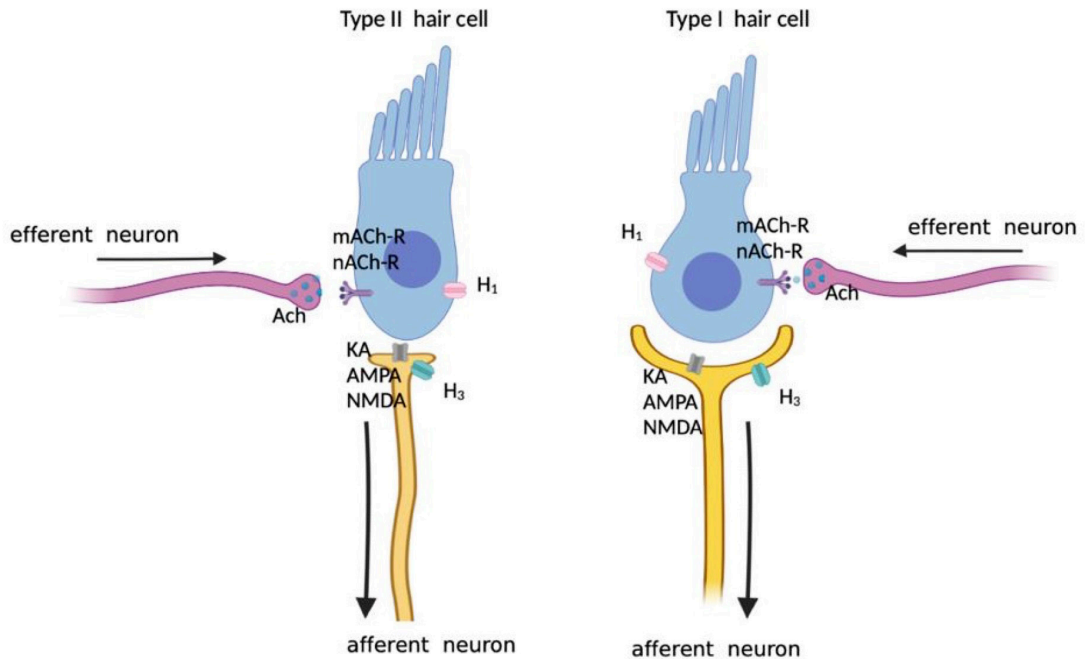
กลไกการทำงานของระบบประสาทการทรงตัวแบ่งออกเป็น ระบบประสาทการทรงตัวส่วนปลาย (peripheral vestibular system) และระบบประสาทการทรงตัวส่วนกลาง (central vestibular system) ซึ่งจำเป็นต้องมีสารสื่อประสาท (neurotransmitter) หลากหลายชนิดในการทำงาน

สารสื่อประสาทสำหรับระบบประสาทการทรงตัวส่วนปลาย (neurotransmitter of peripheral vestibular system)⁽¹⁾

เมื่อศีรษะมีการเคลื่อนไหว ของเหลวภายในหูชั้นใน (endolymph) เกิดการเคลื่อนที่ตามศีรษะ ส่งผลให้เกิดการพัดโบกของ vestibular hair cell ตามมาด้วยการหลั่งสารสื่อประสาทและส่งสัญญาณกระแสประสาทผ่าน afferent neuron ต่อไปยัง vestibular nucleus โดยที่ afferent synapse นี้จะมี glutamate เป็นสารสื่อประสาทหลักเข้าจับกับ excitatory amino acid (EAA)-receptors ซึ่งมีหลาย subtype ด้วยกัน ทั้ง N-methyl-D-aspartic acid (NMDA), α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA), kainic acid (KA) และ metabotropic receptor นอกจากนี้ยังพบ histamine type 3 receptor (H_3 receptor) ที่ส่วน afferent neuron ในขณะที่ ส่วน vestibular hair cell พบ histamine type 1 receptor (H_1 receptor) (รูปที่ 1)

กระแสประสาทจากระบบประสาทส่วนกลางส่งมาที่ vestibular hair cell ผ่านทาง efferent neuron โดยมี acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทหลักเข้าจับกับ muscarinic (mACh) และ nicotinic (nACh) receptor (รูปที่ 1)

นอกจากนี้ยังพบเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ซึ่งจะสร้าง nitric oxide (NO) เพื่อทำงานเป็น intercellular messenger บริเวณ vestibular hair cell และ afferent neuron ด้วย



รูปที่ 1. แสดง synaptic relationships of vestibular hair cell

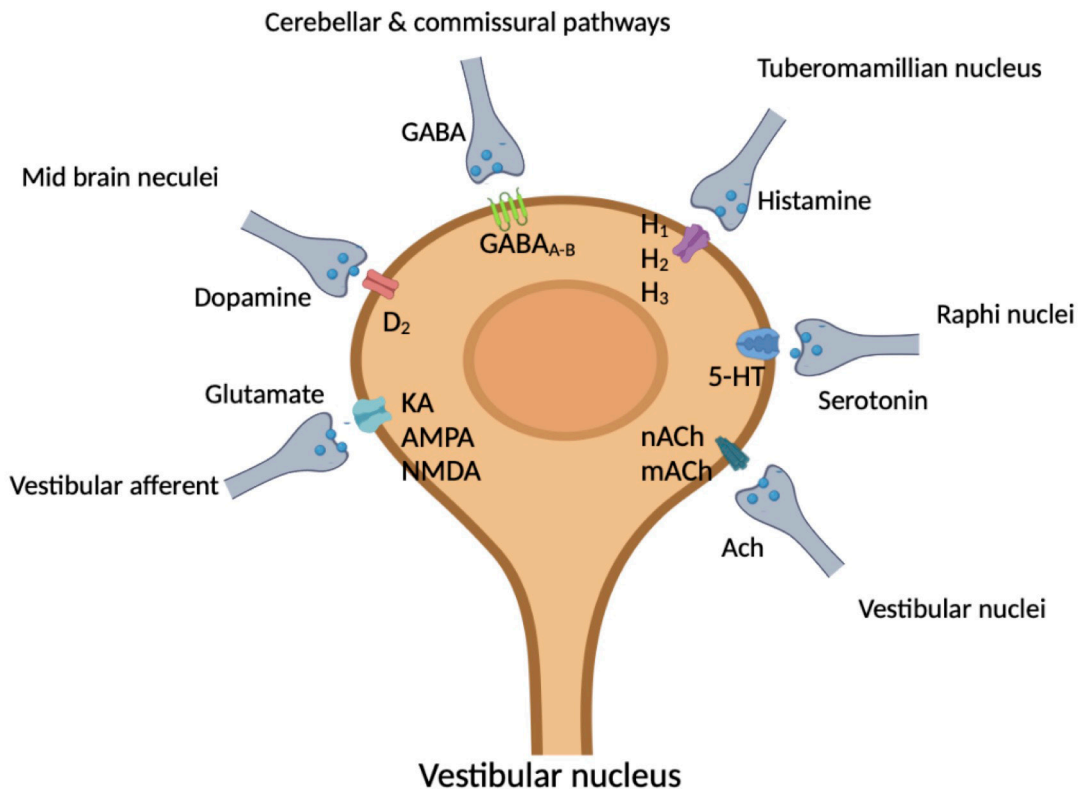
สารสื่อประสาทสำหรับระบบประสาทการทรงตัวส่วนกลาง (neurotransmitter of central vestibular system)⁽¹⁾

กระแสประสาทจากหูชั้นในส่งต่อมาที่ระบบประสาทส่วนกลางบริเวณก้านสมอง (brainstem) ผ่าน afferent neuron มายัง vestibular nucleus ซึ่งจะทำหน้าที่ส่งกระแสประสาทไปยังระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ เช่น cerebellum, oculomotor nuclei, contralateral vestibular nuclei, autonomic nuclei, spinal cord, thalamus และ cerebral cortex

บริเวณ synaptic input ของ vestibular nucleus neuron มีการเชื่อมโยงกับระบบประสาทส่วนอื่น ๆ ซึ่งมีความซับซ้อนมาก โดย synaptic input ที่มาจาก vestibular hair cell เกิดจากสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งจะเข้าจับกับ NMDA, AMPA และ KA receptor เป็นหลัก ส่วน synaptic input ที่มาจากระบบประสาทส่วนอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ GABAergic fiber จาก cerebellum และ contralateral vestibular nucleus ซึ่งจะทำงานโดยจับกับ GABA-A และ GABA-B receptors และ histaminergic fiber ซึ่งส่งมาจาก tuberomammillar nucleus จับกับ H₁, H₂ และ H₃ receptor และ serotonergic fiber จาก raphe nuclei จับกับ 5-HT₁ และ 5-HT₂ receptor (รูปที่ 2)

ส่วนของ intrinsic และ commissural connection มีการส่งกระแสประสาทมาทาง glycinergic fibers แล้วจับกับ glycine inhibitory receptor สำหรับ noradrenergic fiber ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่มาจาก locus coeruleus จะจับกับ α_1 , α_2 และ β receptor

สำหรับ synaptic output จาก vestibular nucleus ส่วนใหญ่เป็น glutamatergic และ cholinergic projection แต่ก็พบว่ามีการทำงานของ GABAergic และ glycinergic projection อยู่ด้วย



รูปที่ 2. แสดง synaptic input on vestibular nucleus

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ

ยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการผู้ป่วยเวียนศีรษะแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ คือ ยาลดอาการเวียนศีรษะ (vestibular suppressant) ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน (antiemetics) และยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน (uncertain mechanism)

ยาลดอาการเวียนศีรษะ (vestibular suppressant)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งกระแสประสาทจาก vestibular hair cell หรือออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

Anticholinergic

Matsuoka และ Domino ได้ทำการศึกษาเพื่อดูบทบาทของ acetylcholine ในระบบประสาท การทรงตัวพบว่า cholinergic input พบได้ทั่วไปใน vestibular nucleus โดยเมื่อกระตุ้น vestibular nucleus ด้วย cholinergic agonist พบว่าให้ผลเหมือนกับการกระตุ้นที่ primary afferent neuron และผลของการกระตุ้นนี้เพิ่มมากขึ้นเมื่อทดสอบด้วยสาร AChE inhibitor แต่จะลดลงเมื่อได้รับ mACh antagonist เช่น scopolamine⁽²⁾ กลุ่มของยาที่มีผลต่อ cholinergic activity นั้นพบว่า scopolamine และ atropine เป็นยาที่นำมาใช้ทางคลินิกในการรักษาอาการเวียนศีรษะมากที่สุด

Scopolamine

อาจารย์จ๊กในชื่อของ butylscopolamine หรือ hyoscine butylbromide เป็นสารกลุ่ม natural alkaloid มีคุณสมบัติเป็น nonselective competitive inhibitor ของ mACh receptor ยาไม่ได้ ออกฤทธิ์ผ่าน blood brain barrier ดังนั้นจึงไม่มีผลต่อ central adaptation เป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษา อาการเวียนศีรษะและมีประสิทธิผลมากที่สุดในการรักษาอาการเมาเรือ (motion sickness)⁽³⁾ โดยให้รับประทานยา 30 นาทีก่อนเดินทาง

ผลข้างเคียงจากยาที่พบได้บ่อย คือ ตาพร่ามัว (blurred vision) และปากแห้งคอแห้ง (dry mouth) นอกจากนี้ยังพบว่าหลังรับประทานยาประมาณ 90 นาทีอาจมีอาการใจสั่น (tachycardia) เป็นช่วงสั้น ๆ ได้ ในผู้สูงอายุอาจพบปัญหาปัสสาวะไม่ออก (urinary retention) และกระตุ้นให้เกิดต้อหิน (glaucoma) ดังนั้น เพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงจึงนิยมให้ใช้เป็น transdermal patch (ประกอบด้วย 1.5 mg scopolamine) ซึ่งตัวยาค่อย ๆ ปล่อยออกมาและพบว่าอยู่ในกระแสเลือดได้นาน 8-9 วัน

Diphenidol (1,1-diphenyl-1-piperidinebutanol)

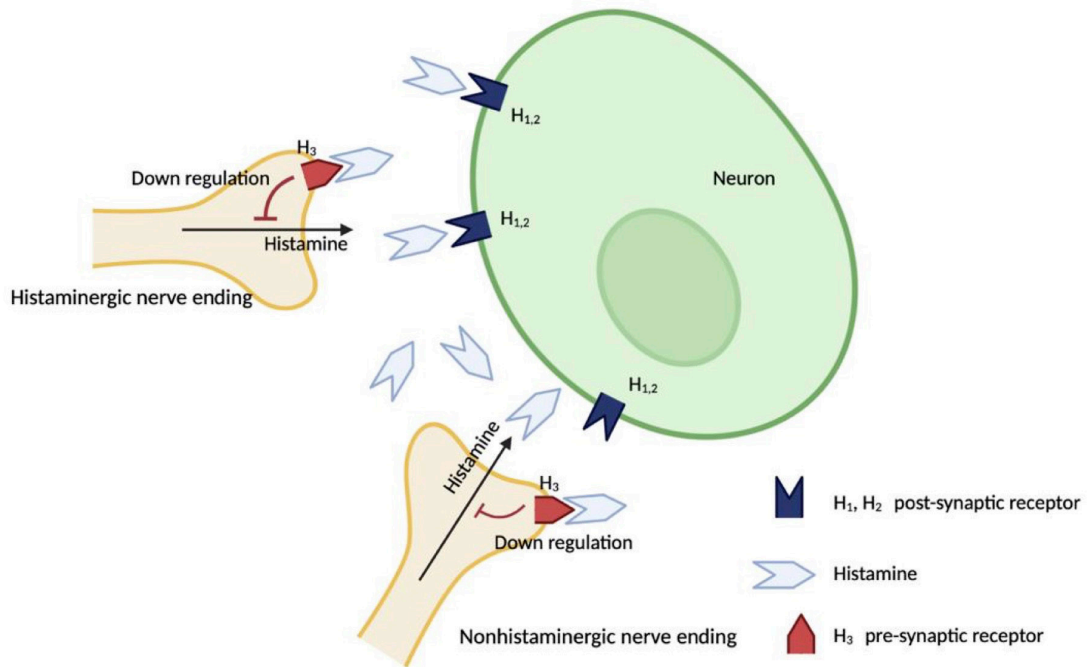
เป็นยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการเวียนศีรษะและลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน จากความผิดปกติของ ระบบประสาทส่วนปลาย นอกจากนี้ยังลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาวิงเวียนหรือการฉายแสง ลดอาการ คลื่นไส้ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดและผู้ป่วยโรคมะเร็ง สามารถรับประทาน 25-50 มก. ทุก 4 ชั่วโมง

กลไกการทำงานของยาต่อระบบประสาทการทรงตัวยังไม่ชัดเจน คาดว่าเป็นผลจาก anticholinergic effect ที่บริเวณ mACh receptor ทั้ง M_1 , M_2 , M_3 และ M_4 ซึ่งพบทั้งบริเวณ vestibular nucleus และ efferent synapse ของ vestibular hair cell⁽⁴⁾

Antihistamine

histamine มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของสมองหลายส่วน (neuromodulatory transmitter) ในระบบประสาทส่วนกลางจะพบ H_1 และ H_2 receptor ที่ postsynaptic terminal แต่พบ H_3 receptor ที่ presynaptic terminal สำหรับ H_4 จะพบที่ส่วนอื่นนอกกระบบประสาทส่วนกลาง^(5,6) เมื่อ histamine nerve ending หลั่ง histamine ออกมา histamine จับกับ H_1 และ H_2 receptor ที่เซลล์บริเวณ vestibular nucleus และ tuberomammillary nuclei ทำให้ cGMP และ cAMP สูงขึ้นกระตุ้นการทำงานของ ระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับ H_3 receptor ซึ่งอยู่บริเวณ presynaptic nerve ending เมื่อจับกับ

histamine จะมีบทบาทในการยับยั้งการหลั่ง histamine (down regulation) ดังนั้นยาที่เป็น histamine analog อย่าง betahistine ซึ่งเป็น potent H_3 antagonist จึงแย่ง histamine จับกับ H_3 receptor ยับยั้งการเกิด down regulation ของการหลั่ง histamine จึงเป็นที่มาของการใช้ betahistine ในการกระตุ้น central vestibular compensation⁽⁷⁾ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3. แสดง histamine at central nervous system

ที่ระบบประสาทการทรงตัวส่วนปลาย histamine มีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานเพิ่ม firing rate ของ afferent neuron⁽⁸⁾ ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง histamine (histamine antagonist) จึงลดการส่งกระแสประสาทไปยังสมองส่วนกลาง

ยาในกลุ่ม conventional antihistamine (first generation antihistamine) จะมีฤทธิ์ของ anticholinergic รวมอยู่ด้วยและมี sedating activity โดยยาผ่าน blood brain barrier ได้ดี ดังนั้นจึงนำมาใช้รักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนได้ ส่วนยาในกลุ่ม non-sedating antihistamine (second and third generation antihistamine) เช่น fexofenadine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, rupatadine จะไม่มี anticholinergic activity มักนำมาใช้รักษาภูมิแพ้มากกว่า

Diphenhydramine (benadryl)

เป็นยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับ promethazine โดยยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 8 ชั่วโมงและดูดซึมได้ดีในรูปแบบเม็ดรับประทาน (bioavailability ร้อยละ 86) พบเป็นส่วนผสมในยาแก้ไอ (cough mixtures และ anti-allergic expectorant) ยามีผลลดการเวียนศีรษะบ้านหมุน คลื่นไส้ อาเจียนได้ดีแต่มีผลข้างเคียงคือ ง่วงปากแห้งคอแห้ง ตาพร่ามัว ท้องผูก ปัสสาวะไม่ออกในผู้สูงอายุได้

Dimenhydrinate (dramamine)

เป็นยาที่ประกอบด้วย diphenhydramine ผสมกับ 8-chlorotheophylline ซึ่งเป็น theophylline derivative เพื่อลดผลข้างเคียงเรื่องง่วง เนื่องจาก theophylline มีฤทธิ์เป็น central stimulant

ใช้ป้องกันและรักษาอาการเมารถเมาเรือโดยให้ในขนาด 50-100 มก. รับประทาน 30 นาทีก่อนเดินทาง และรับประทานซ้ำได้โดยลดขนาดยาครึ่งหนึ่งของครั้งแรกทุก 6-8 ชั่วโมง สำหรับยาในรูปแบบฉีดมีขนาด 50 มก. สามารถให้ทางกล้ามเนื้อหรือเส้นเลือดก็ได้ โดยสามารถให้ยาซ้ำได้ทุก 4-6 ชั่วโมง⁽⁹⁾

Meclizine (antivert)

ยานี้ออกฤทธิ์เป็น histamine antagonist ที่ H1 receptor และมีฤทธิ์ anticholinergic activity ระดับปานกลาง ออกฤทธิ์ช้าแต่นานมากกว่า antihistamine ตัวอื่น

เป็นยาที่ใช้ลดอาการเมารถเมาเรือได้ดี โดยรับประทาน 25-50 มก. ก่อนออกเดินทาง 1 ชั่วโมงและให้ซ้ำได้ทุก 24 ชั่วโมง กรณีอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน คลื่นไส้อาเจียน สามารถรับประทานขนาด 25 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมงหรือเมื่อมีอาการ⁽⁹⁾ ยามีฤทธิ์ง่วงน้อยกว่า diphenhydramine นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า Meclizine มีผลข้างเคียงเรื่องของปากแห้งคอแห้งน้อยกว่า transdermal scopolamine ในการรักษาอาการเมารถเมาเรือ

Promethazine (phenergan)

เป็น potent antihistaminic (strong antagonist H₁ receptor) และ anticholinergic agent (moderate mACh receptor antagonist) ใช้บรรเทาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน คลื่นไส้อาเจียนโดยใช้ขนาดรับประทาน 25 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง หรือขนาด 12.5 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ซ้ำได้ทุก 6-8 ชั่วโมง กรณีใช้เพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการเมารถเมาเรือ ให้ใช้ขนาด 25 มก. เป็นเวลา 1-2 ชั่วโมงก่อนเดินทาง ผลข้างเคียงจากยา คือ ง่วง และพบ extrapyramidal side effect ได้⁽⁹⁾

Betahistine

Betahistine (N-alpha-methyl-2-pyridylethylamine) เป็นยากลุ่ม histamine analogue ออกฤทธิ์เป็น potent H₃ receptor antagonist และ weak H₁ receptor agonist โดยมีผลต่อ H₂ receptor น้อย นอกจากนี้ ยังเชื่อว่ามีผลต่อ autonomic α_2 receptor อีกด้วย ปัจจุบันยากลุ่มนี้มี 2 แบบด้วยกันคือ betahistine dihydrochloride (Serc, Betaserc) และ betahistine mesylate (Merislon)

ผลของ potent H₃ receptor antagonist ที่ระบบประสาทส่วนกลางจะการยับยั้งบริเวณ presynaptic ของ H₃ receptor และกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง histamine มากขึ้น (upregulation) ส่งผลให้กระตุ้นการเกิด central vestibular compensation ส่วนที่ระบบประสาทส่วนปลาย potent H₃ receptor antagonist ช่วยลดกระแสประสาทจาก afferent neuron⁽¹⁰⁾ และผลของ weak H1 receptor agonist ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดเพิ่ม vestibular และ cochlear blood flow มากขึ้น⁽¹⁰⁻¹²⁾ โดยพบว่าการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดแปรผันตรงกับปริมาณของยา (dose-dependent)⁽¹³⁾ เชื่อว่าการที่เลือดไหลเวียนดีขึ้นอาจมีส่วนช่วยลด endolymphatic hydrop โดยมีการดูดซึมของเหลวกลับสู่กระแสเลือดมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องไปการศึกษาของ Strupp ที่พบว่าปริมาณ betahistine ที่สูงขึ้น

สามารถลดความถี่ของอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนในผู้ป่วยโรคเมเนียร์ (Meniere's disease) ได้ดีกว่า ปริมาณยาที่น้อยกว่า⁽¹⁴⁾

ข้อควรระวังของยากลุ่มนี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) เนื่องจากยามีฤทธิ์ histamine-like action เพิ่มการหลั่งกรดได้ ผู้ป่วย bronchial asthma จาก H₁-receptor agonist effect ของยาทำให้เกิดการหดตัวของทางเดินหายใจ ผู้ป่วย pheochromocytoma เนื่องจากยาจะเพิ่มความดันโลหิตจากการมี adrenaline hypersecretion ส่วนอาการข้างเคียงจากยา ได้แก่ อาการระบบทางเดินอาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ง่วง ตาพร่ามัว เอนไซม์ตับสูงขึ้น และเกิดผื่นตามร่างกายกรณีแพ้ยา

GABA agonist (gamma aminobutyric acid)

เป็น inhibitory neurotransmitter ส่งผลให้เกิด inhibitory input ต่อ vestibular nucleus ผ่านการกระตุ้นทั้ง GABA-A (ionotropic) และ GABA-B (metabotropic) receptor นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้ง central emesis reflex ด้วย⁽⁹⁾

Benzodiazepine⁽¹⁾

การให้ benzodiazepine ปริมาณน้อยช่วยรักษาอาการเวียนศีรษะ เมารถเมาเรือ และยังสามารถใช้รักษา pendular nystagmus ได้ด้วย ผลข้างเคียงหลักจากยา คือ ง่วงและทำให้ความจำลดลง อีกทั้งยังทำให้ central compensation ลดลง ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงของอุบัติเหตุหกล้มได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น diazepam เป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในกลุ่ม oral vestibular suppressant โดยใช้ในขนาด 2 หรือ 5 มก. lorazepam เป็นยาอีกตัวที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและยาไม่มี active metabolite การใช้ยาในขนาดไม่เกิน 0.5 มก. วันละ 2 ครั้ง จะหลีกเลี่ยงการเกิดปัญหาจากการติดยาได้ นอกจากนี้การใช้ยาโดยให้แบบอมใต้ลิ้น (sublingual) ขนาด 1 มก. ช่วยลดอาการในผู้ป่วยที่มี acute vertigo attack ได้ clonazepam นิยมใช้ในการรักษา migraine-related vertigo และ postural vertigo ขนาดยา 0.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ส่วน alprazolam ไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากเกิด drug tolerance และ dependence ต่อยาที่ค่อนข้างเร็ว และมักมีปัญหาเกี่ยวกับ withdrawal symptom ที่บ่อยและรุนแรงกว่า

Baclofen⁽¹⁾

เป็นยาในกลุ่ม selective GABA-B receptor agonist ออกฤทธิ์ช่วยเพิ่ม inhibition effect ของ vestibular nucleus จึงลดการกระตุกของตา (nystagmus) ได้ สามารถใช้รักษา periodic alternating nystagmus⁽⁹⁾

Calcium channel blocker

เกือบทุกเซลล์ในร่างกายจะพบว่ามี ion channel อยู่ซึ่งมีความสำคัญในการทำงานของเซลล์ บริเวณ synaptic area ของ vestibular hair cell เองก็พบว่ามี ion channel หลาย subtype ด้วยกัน ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของหูชั้นในทั้ง calcium, sodium, potassium channel

ยากลุ่ม calcium channels blocker มีผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาททั้งที่ synaptic terminal ของ afferent neuron และที่ vestibular nucleus นอกจากการพบ calcium ion channel ที่ vestibular dark cell จึงอาจส่งผลต่อ ion concentration ใน endolymph ด้วย⁽¹⁵⁾ calcium channel ที่ primary afferent neuron พบแบบ L-, N-, P- และ Q-type ส่วน vestibular nucleus จะพบ high-threshold L- และ N-type และยังพบ low-threshold T-type calcium channel แต่บริเวณ synapse ในระบบประสาทส่วนกลางจะพบแบบ N หรือ P/Q-type ที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารสื่อประสาท ส่วนที่ synapse ระหว่าง vestibular hair cell กับ afferent neuron พบเป็น L-type calcium channel

Dihydropyridine เป็นยาที่ไวต่อ L-type channel จึงออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนปลายเป็นหลักเนื่องจากที่ vestibular hair cell และ afferent neuron พบเป็น L-type channel โดยยาจะยับยั้ง calcium channel ทำให้มีผลต่อ calcium current ใน vestibular hair cell และยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่ afferent neuron ยาในกลุ่มนี้ที่นำมาใช้บ่อย ได้แก่ nimodipine, nitrendipine และ verapamil

ยาอีกกลุ่มที่ใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุน คือ cinnarizine และ flunarizine ซึ่งเป็น derivative agent ของ piperazine ยาทั้งสองนี้ยังมีฤทธิ์ antihistaminic (H_1 receptor) และ nicotinic receptor antagonist⁽¹⁾

Cinnarizine

มีคุณสมบัติเป็น L-type calcium channel blocker อีกทั้งยังยับยั้งการทำงานที่ pressure-sensitive potassium channel และยังมีฤทธิ์ antihistamine นอกจากนี้การที่ยามีคุณสมบัติเป็นทั้ง antihistaminic action ยามี จึงสามารถรักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนได้ รับประทาน 25 มก. วันละ 3 ครั้ง ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ extrapyramidal effect ซึ่งเกิดได้ในผู้ป่วยสูงอายุ หากใช้ยานี้ในผู้ป่วย parkinsonism อาจทำให้อาการของโรคแย่ลงได้ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ อาการซึมเศร้าหากใช้เป็นเวลานาน น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ง่วง ความผิดปกติระบบทางเดินอาหาร

Flunarizine

เป็น fluorinated derivative ของ cinnarizine ซึ่งออกฤทธิ์แรงกว่าและมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า ยา flunarizine (Sibelium) มีประสิทธิผลในการรักษา vestibular disorder และยังช่วยกระตุ้นการเกิด vestibular compensation⁽¹⁶⁾ ขนาดของยาที่ใช้ คือ 5-10 มก. วันละ 1 ครั้ง โดยให้รับประทานก่อนนอน เนื่องจากยามีผลทำให้ง่วง

Nimodipine, Nitrendipine

เป็น typical L-type calcium channel blocker ซึ่งทำงานลดการหลั่งสารสื่อประสาทที่ afferent neuron ส่วนยาอื่น ๆ เช่น verapamil ซึ่งใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นส่วนใหญ่แต่ก็มีรายงานว่านำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม vestibular migraine ได้เช่นกัน⁽¹⁷⁾

ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน (antiemetic)

อาการคลื่นไส้และอาเจียนเกิดร่วมกับอาการเวียนศีรษะได้บ่อย หลายครั้งที่อาการเวียนศีรษะเกิดขึ้นเพียง วินาทีหรือนาที แต่พบว่าผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้นานเป็นหลายชั่วโมง ผู้ป่วยบางส่วนจึงมารักษาด้วยอาการคลื่นไส้อาเจียนเป็นอาการหลัก ยาแก้อาเจียนที่ใช้เป็นหลัก ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ antihistamine, anticholinergic, antidopaminergic และ serotonin antagonist

ยากลุ่ม antihistamine ยาในกลุ่มนี้บางตัวนอกจากจะลดอาการเวียนศีรษะแล้วยังมีฤทธิ์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ด้วย เช่น meclizine, dimenhydrinate, promethazine ดังได้กล่าวมาแล้ว

ยากลุ่ม serotonin antagonist ออกฤทธิ์จำเพาะที่ 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) receptor ซึ่งพบที่ chemoreceptor trigger zone และ vomiting center ในระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงพบที่ peripheral sensory และ enteric nerve ซึ่งนำมาใช้เพื่อรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนได้เป็นอย่างดี แต่ไม่สามารถใช้ป้องกันอาการเมารถเมาเรือ⁽¹⁸⁾ ยาที่ใช้กันบ่อย ได้แก่ ondansetron เนื่องจากยามีราคาที่สูงค่อนข้างแพงจึงนำมาใช้อย่างจำกัด รูปแบบยามีทั้งแบบยาเม็ด ยาน้ำ และยาลูกอม ข้อดีของยากลุ่มนี้คือ ไม่มีผลข้างเคียง extrapyramidal effect และใช้ได้ในเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป ขนาดยาที่ใช้ คือ 4 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ ฉีดเข้าเส้นเลือดขนาด 0.15 มก./กก. ให้ซ้ำ ๆ ใน 15 นาที อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ปวดศีรษะ หรือท้องเสีย

Dopamine เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์หลายตำแหน่งในร่างกาย ประกอบด้วย 5 subtypes (D₁-D₅) ด้วยกัน ในสมองจะพบ D₁ และ D₂ receptor มากกว่า subtype อื่น โดยที่ D₂ subtype receptor จะพบบริเวณ chemoreceptor trigger zone เมื่อระบบทางเดินอาหารผิดปกติจะกระตุ้นการหลั่ง dopamine และ serotonin มากขึ้นก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ดังนั้นยากลุ่ม dopamine antagonist จึงมีฤทธิ์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน นอกจากนี้ยังเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ (gastrokinetic action) ด้วย แต่ยากลุ่มนี้ก็กลับไม่สามารถป้องกันอาการเมารถเมาเรือได้ ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ได้แก่ promethazine (มีทั้งฤทธิ์ antihistamine และ dopamine antagonist), prochlorperazine, metoclopramide^(9, 19) อาการข้างเคียงที่สำคัญของยากลุ่มนี้คือ ง่วง และ extrapyramidal effect จึงมักใช้เป็น second-line drug และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในเด็ก

ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน (uncertain mechanism)

สารสกัดใบแปะก๊วย (Ginkgo Biloba, EGB 716) ประกอบด้วย 24% flavonoid, 6% triterpenes (2.8-3.4% ginkgolide A, B และ 2.6-3.2% bilobalide) โดยยามีฤทธิ์ขยายตัวของหลอดเลือด ยับยั้ง platelet aggregation เป็น antioxidant⁽²⁰⁾ ยาถูกนำมารักษาหลายอาการด้วยกันเช่น อัลไซเมอร์ โรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง ความจำเสื่อม อาการทางจิตเวช เช่น วิตกกังวล จิตเภท ภาวะการปรับปรับตัวผิดปกติ (adjustment disorder) เสี่ยงรบกวนในหู อาการเวียนศีรษะ โดยที่กลไกในการรักษาอาการเวียนศีรษะยังไม่ทราบชัดเจนแต่พบว่ามีผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาท neuroplasticity และการเกิด vestibular compensation ขนาดยารับประทานเพื่อบรรเทาอาการเวียนศีรษะ 120-240 มก. ต่อวัน⁽²¹⁾ โดยอาจต้องระวังผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกง่าย

Nicergoline (sermion) เป็นยาในกลุ่ม ergot alkaloid derivative โดยยาจะมีผลหลายอย่างได้แก่ alpha(1)-adrenoceptor antagonist มีผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมอง กระตุ้นการทำงานของ cholinergic และ catecholaminergic neurotransmitter ยับยั้ง platelet aggregation กระตุ้นการเผาผลาญ (metabolic mechanism) และยังเป็น neurotrophic และ antioxidant ด้วย จึงมีการนำยามาใช้ในการรักษา โรคสมองเสื่อม อัลไซเมอร์ หลอดเลือดส่วนปลาย ปัญหาการทรงตัว อาการเวียนศีรษะ ขนาดยาที่ใช้บรรเทาอาการเวียนศีรษะ 30 มก. วันละ 2 ครั้ง ยาอาจมีผลข้างเคียงแต่ไม่รุนแรงเช่น ปวดหัว ร้อนวูบวาบ ความดันโลหิตต่ำ กรดยูริกสูงขึ้น ห้ามใช้ในผู้ป่วยเส้นเลือดหัวใจตีบ เลือดออกง่าย หัวใจเต้นช้าอย่างรุนแรง ความดันโลหิตต่ำ และผู้ป่วยแพ้ยากลุ่ม ergot alkaloid derivative⁽²²⁾

จะพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะมีสาเหตุหลากหลายชนิดให้เลือกใช้ โดยในการเลือกยาควรคำนึงถึงสาเหตุของอาการเวียนศีรษะว่าเกิดจากโรคของหูชั้นใน หรือระบบประสาทส่วนกลาง หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคทางจิตเวช หรือจากการเมารถเมาเรือ เป็นต้น เพราะมีแนวทางการรักษาแตกต่างกันไปตามสาเหตุ อาการที่พบร่วมอย่างคลื่นไส้ อาเจียน แม้อย่าแก้อาการเวียนศีรษะหลายตัวมีฤทธิ์บรรเทาอาการเหล่านี้ แต่อาจต้องให้ยาเพิ่มเติมในรายที่คลื่นไส้ อาเจียนรุนแรง อาการข้างเคียงของยาก็สำคัญเพราะต้องเลือกให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Soto E, Vega R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:26-40.
2. Matsuoka I, Domino EF. Cholinergic mechanisms in the cat vestibular system. *Neuropharmacology* 1975;14:201-10.
3. Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V. Scopolamine for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002851.
4. Varoli L, Andreani A, Burnelli S, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, et al. Diphenidol-related diamines as novel muscarinic M4 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:2972-6.
5. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997;49:253-78.
6. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-20.
7. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistidine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs* 2001;15:853-70.

8. Jackson RT, Turner JS, Jr. Astemizole. Its use in the treatment of patients with chronic vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:536-42.
9. Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs* 2003;17:85-100.
10. Botta L, Mira E, Valli S, Zucca G, Benvenuti C, Fossati A, et al. Effects of betahistine and of its metabolites on vestibular sensory organs. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2001;21:24-30.
11. Valli P. Betahistine reduces the resting firing rate of vestibular receptors in the frog. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;544:8-10.
12. Bertlich M, Ihler F, Freytag S, Weiss BG, Strupp M, Canis M. Histaminergic H₃-Heteroreceptors as a Potential Mediator of Betahistine-Induced Increase in Cochlear Blood Flow. *Audiol Neurootol* 2015;20:283-93.
13. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, Strupp M, Canis M. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo. *PLoS One* 2012;7:e39086.
14. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease--comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128:520-4.
15. Takeuchi S, Marcus DC, Wangemann P. Maxi K⁺ channel in apical membrane of vestibular dark cells. *Am J Physiol* 1992;262:C1430-6.
16. Tolu E, Mameli O. Pharmacological improvement of vestibular plasticity. Effects of a Ca²⁺-antagonist agent. *Pharmacol Res Commun* 1984;16:1161-73.
17. Rassekh CH, Harker LA. The prevalence of migraine in Meniere's disease. *Laryngoscope* 1992;102:135-8.
18. Stott JR, Barnes GR, Wright RJ, Ruddock CJ. The effect on motion sickness and oculomotor function of GR 38032F, a 5-HT₃-receptor antagonist with anti-emetic properties. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:147-57.
19. Welliver M. Dopamine antagonists for nausea and vomiting: special considerations. *Gastroenterol Nurs* 2014;37:361-4.
20. EGb 761: ginkgo biloba extract, Ginkor. *Drugs R D* 2003;4:188-93.
21. Hallak B AA, Guntensperger D, Schapowal. Standardized ginkgo biloba extract in the treatment of vertigo and/or tinnitus: a review of the literature. *Advances in Aging Research* 2021:31-57.
22. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008;28:533-52.



จอประสาทตาติดเชื้อ ไซโตเมกาโลไวรัส ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี (cytomegalovirus retinitis in non-HIV patients)

วิจักขณ์ คงวัฒนานนท์

บทนำ

โรคจอตาติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus retinitis, CMVR) เป็นหนึ่งในโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบได้บ่อยมากที่สุดทางจักษุวิทยา โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) สำหรับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent host) มีการรายงานพบผู้ป่วย CMVR เช่นกันแต่เป็นจำนวนน้อยกว่ามาก⁽¹⁾

ลักษณะที่สำคัญของ CMVR ได้แก่ การอักเสบทั้งชั้นของจอตา (full thickness retinal inflammation), เลือดออกในจอตา (intraretinal hemorrhage) และมีการตายของเนื้อเยื่อจอตา (retinal necrosis) หากรอยโรคเกิดที่บริเวณจุดศูนย์กลางการมองเห็น (macula) หรือเส้นประสาทตา (optic nerve) อาจทำให้เกิดการสูญเสียการมองเห็นได้⁽²⁾

CMVR เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่รู้จักกันดีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus, HIV) ในอดีตก่อนการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (highly antiretroviral therapy, HAART) มีรายงานการพบ CMVR ได้มากถึงร้อยละ 30 ในผู้ป่วย HIV โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาว CD4 T cell ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครล.⁽³⁾ ต่อมาเริ่มมีการใช้ยาต้านไวรัส HAART ในผู้ป่วย HIV ส่งผลให้อุบัติการณ์ของ CMVR ในผู้ป่วย HIV ลดลงอย่างมากถึงร้อยละ 90⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม CMVR ยังสามารถพบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี (non HIV) ได้เช่นกัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ณ ปัจจุบัน แม้จะยังไม่มีกรรายงานความชุกของ CMVR ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ในเวชปฏิบัติ พบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น เนื่องมาจากความก้าวหน้า

ของการรักษา ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตสูง มีโอกาสพบโรค CMVR ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ในระหว่างการรักษาได้ การวินิจฉัยและรักษา CMVR ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น จึงมีความสำคัญในการช่วยลดโอกาสการสูญเสียการมองเห็นของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

พยาธิสรีรวิทยา

เชื้อไซโตเมก้าโลไวรัส (cytomegalovirus, CMV) เป็นไวรัสที่มีลักษณะพันธุกรรมแบบ double-stranded DNA จัดอยู่ใน Herpesviridae family เป็นไวรัสที่พบว่ามี การติดเชื้ออย่างแพร่หลาย ในประชากรในทั่วไป จากการศึกษ พบการติดเชื้อ CMV ได้ในประชากรทั่วไปได้มากถึงร้อยละ 80⁽⁵⁾ เชื้อไวรัส มีการติดต่อผ่านการสัมผัสโดยตรงกับสารคัดหลั่งของร่างกาย ได้แก่ น้ำลาย เลือด ปัสสาวะ น้ำอสุจิ น้ำจาก ช่องคลอด และน้ำนม นอกจากนี้ ยังมีการรายงานการติดเชื้อหลังการรับปลูกถ่ายอวัยวะหรือสารประกอบ ของเลือดในการติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย ได้แก่ ไข้ เจ็บคอ อ่อนเพลีย ต่อมาเชื้อจะเข้าสู่ระยะแฝง (latent infection) โดยแฝงตัวอยู่ในเม็ดเลือดขาว (peripheral blood leukocyte) และในไขกระดูก (bone marrow) ภายใต้การควบคุมของ cell-mediated immunity ต่อมาเมื่อผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันที่ลดลง โดยเฉพาะการทำงานของ T cell จึงเกิดการกำเริบ (reactivation) ของเชื้อจนเพิ่มปริมาณมากขึ้นในกระแสเลือด และผ่านเข้ามาที่เส้นเลือดที่เลี้ยงจอตา ทำให้เกิดการติดเชื้อที่เซลล์บุหลอดเลือดจอตา (vascular endothelium) และเกิดการกระจายเชื้อไวรัส สู่เซลล์จอตา (retinal cell) ที่อยู่โดยรอบ ส่งผลทำให้เกิดการอักเสบและตายของจอตาตามมาในที่สุด (retinal inflammation and necrosis)⁽⁶⁾

อาการและอาการแสดง

ในระยะเริ่มต้นของโรค ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการ ต่อมาจึงเริ่มตามัวลง อาจเห็นจุดดำลอยไปมา (floater) เงาดำในภาพ (scotoma) เนื่องจาก CMVR มักเกิดในผู้ป่วยมีคุ้มกันที่บกพร่อง จึงอาจมีอาการของ การติดเชื้อ CMV ที่อวัยวะอื่น ๆ รวมด้วยได้ ได้แก่ ไข้ ปวดข้อ ปอดอักเสบ (pneumonitis) ลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis) หลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) สมองอักเสบ (encephalitis) และตับอักเสบ (hepatitis) เป็นต้น การตรวจตาส่วนหน้า (anterior segment examination) ที่พบใน CMVR อาจพบความผิดปกติ เพียงเล็กน้อย ได้แก่ การพบเซลล์อักเสบในช่องหน้าม่านตา (anterior chamber cell) การพบตะกอน การอักเสบที่กระจกตา (keratic precipitates) ที่มีลักษณะ fine, stellate และ การมีวุ้นตาอักเสบเล็กน้อย (mild vitritis)

การตรวจจอตาโดยการขยายม่านตา (dilated fundus examination) ในช่วงระยะเริ่มต้นของ CMVR อาจพบรอยโรคของจอตาที่มีลักษณะ small white retinal infiltrate คล้ายกันกับ cotton wool spot ที่เกิดจากการขาดเลือดของชั้นเส้นประสาทตา (nerve fiber layer) ทำให้แยกจากกันได้ง่าย แต่เมื่อ ตรวจติดตาม ขนาดรอยโรค CMVR จะใหญ่ขึ้น โดยมีอัตราการขยายขนาดมากกว่า 250 ไมครอนต่อสัปดาห์⁽⁷⁾ และรอยโรคมักมีขนาดใหญ่กว่า 750 ไมครอน⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย non HIV มักไม่ได้รับการตรวจคัดกรอง

จอประสาทตา ตั้งแต่เริ่มต้นและเป็นประจำเหมือนผู้ป่วย HIV ทำให้พบรอยโรคในระยะเริ่มต้นนี้ไม่บ่อยนัก การดำเนินโรคของ CMVR มีลักษณะค่อยเป็นค่อยไป (slowly progressive) มักพบรอยโรคบริเวณ posterior pole และหรือ peripheral retina อาจเป็นในตาข้างเดียวหรือสองข้างได้ ลักษณะจอประสาทตาใน CMVR สามารถแบ่งออกเป็น 3 ประเภท แต่ละประเภทสามารถพบร่วมกันได้ ได้แก่

1. Fulminant retinitis เป็นลักษณะการอักเสบของจอตาทั้งชั้น (full-thickness) มักมีสีขาวเหลือง ร่วมกับเลือดออกในจอประสาทตา (retinal hemorrhage) ที่กระจายอยู่รอบหลอดเลือดจอตา (perivasculature distribution) รอยโรคมักอยู่ที่บริเวณแขนงของหลอดเลือดจอตา (vascular arcade) และกระจายเข้ามาในศูนย์กลางจอตา (posterior pole)

2. Granular retinitis รอยโรคมักมีสีขาวจากการตายของชั้นจอประสาทตา พบเลือดในจอตาได้น้อยกว่าประเภทแรก และรอยโรคมักอยู่ที่บริเวณ peripheral retina

3. Frosted branch angiitis มีการอักเสบของเส้นเลือดจอตาเป็นหลัก สามารถพบร่วมกับการกระจายของจุดเลือดออกจอตาได้

ในผู้ป่วย non HIV นอกจากจะมีจอตาที่มีลักษณะเหมือนกันกับผู้ป่วย HIV ได้ในทุกประเภท ยังมีอาการแสดงบางอย่างที่แตกต่างไป ได้แก่ พบการอักเสบในลูกตาได้มากกว่า ทั้งในช่องหน้าม่านตาและน้ำวุ้นตา อาจพบการอุดตันของเส้นเลือดจอตาที่อักเสบ (occlusive vasculitis) โดยมักเป็นที่เส้นเลือดแดงของจอตา (arteriolitis)⁽⁹⁻¹⁰⁾

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย CMVR สามารถทำได้โดยอาศัยลักษณะจอประสาทตาที่ตรวจพบที่เข้าได้กับลักษณะทางคลินิกดังที่กล่าวมา ร่วมกันกับประวัติผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง การตรวจสารพันธุกรรมไวรัส (polymerase chain reaction, PCR) จากน้ำในช่องหน้าม่านตา (aqueous fluid) หรือน้ำวุ้นตา (vitreous fluid) อาจทำเฉพาะในกรณีที่มีรอยโรคจอตาที่สงสัย แต่ยังไม่สามารถแยกการติดเชื้อจอตาจากไวรัสชนิดอื่นหรือการติดเชื้อโรคอื่น ๆ ได้ หรือต้องการทบทวนวินิจฉัยในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา CMVR ด้วยยาต้านไวรัส จากการศึกษาพบว่า การตรวจ PCR เพื่อการวินิจฉัยโรค CMVR โดยใช้น้ำจากช่องหน้าม่านตามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 37 ส่วนในน้ำวุ้นตามีความไวร้อยละ 67 โดยทั้งสองสิ่งส่งตรวจ ให้ความจำเพาะ (specificity) เท่ากันที่ร้อยละ 93⁽¹¹⁾

การรักษา

แม้จะยังไม่มีแนวทางปฏิบัติมาตรฐานสำหรับการรักษา CMVR in non-HIV แต่มักเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับผู้ป่วย HIV กล่าวคือ การใช้ยาต้านไวรัสเป็นการรักษาหลัก (first-line treatment) ได้แก่ ganciclovir ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง CMV DNA polymerase และเป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากที่สุด สามารถให้ยาด้านไวรัสผ่านทางเส้นเลือดหรือรับประทานได้ โดยในระยะแรกให้ยาเป็น induction phase เป็นเวลา 14-21 วัน และต่อด้วย maintenance phase ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ยาที่ใช้รักษา cytomegalovirus retinitis ในรูปแบบให้ทางเส้นเลือดหรือรับประทาน

ยาที่ให้	รูปแบบที่ให้	ขนาดที่ให้
Ganciclovir	ให้ทางหลอดเลือดดำ	Induction: 5 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง (2 ถึง 3 สัปดาห์) Maintenance: 5 มก./กก. วันละครั้ง
Valganciclovir	รับประทาน	Induction: 900 มก. วันละ 2 ครั้ง (3 สัปดาห์) Maintenance: 900 มก. วันละครั้ง
Foscarnet	รับประทาน	Induction: 90 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง (2 สัปดาห์) Maintenance: 120 มก./กก. วันละครั้ง
Cidofovir	ให้ทางหลอดเลือดดำ	Induction: 5 มก./กก. สัปดาห์ละครั้ง (3 สัปดาห์) Maintenance: 3-5 มก./กก. ทุกสองสัปดาห์

ณ ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติของระยะเวลาในการให้ยาด้านไวรัสเมื่อเข้าสู่ maintenance phase ในผู้ป่วย CMVR in non HIV โดยทั่วไปมักให้ยาด้านไวรัสต่อเนื่องจนกระทั่ง ตรวจไม่พบร่องรอยการอักเสบของจอตา และจอตาที่อักเสบกลายเป็นแผลเป็นทั้งหมด ซึ่งเป็นอาการแสดงที่บ่งบอกว่าสามารถควบคุมโรคได้ ในบางกรณีหากผู้ป่วยยังมีภูมิคุ้มกันในระดับต่ำ อาจพิจารณาให้ maintenance dose ต่อเนื่องเพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ

ข้อควรระวังก่อนการให้ยาด้านไวรัสรูปแบบรับประทานหรือทางหลอดเลือด ต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดหรือเกล็ดเลือดต่ำ และมีการทำงานของไตบกพร่องหรือไม่ โดยเฉพาะผู้ป่วย non-HIV เพราะอาจเป็นข้อห้ามที่ไม่สามารถให้ยาด้านไวรัสในรูปแบบทางหลอดเลือดหรือรับประทาน หรือให้ได้แต่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมก่อน จึงแนะนำจักษุแพทย์ว่าควรดูแลผู้ป่วยร่วมกับอายุรแพทย์ ตั้งแต่เริ่มการรักษา เพื่อพิจารณาการปรับขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคน รวมทั้งเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาด้านไวรัส โดยการเจาะเลือดดูความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) และค่าการทำงานของไต (creatinine) ทั้งก่อนให้ยาและช่วงระยะเวลาที่ให้ยาด้านไวรัส นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ควรปรึกษาอายุรแพทย์ เพื่อช่วยปรับลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันหรือหยุดยาขณะทำการรักษา CMVR

หากผู้ป่วยมีข้อห้ามที่ไม่สามารถให้ยาทาง systemic ได้ ให้พิจารณาการฉีดยาด้านไวรัสเข้าน้ำวุ้นตา (intravitreal antiviral injection) แทน โดยมียาและขนาดยาที่ใช้ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ยาที่รักษา cytomegalovirus retinitis ในรูปแบบการฉีดเข้าวุ้นตา (intravitreal antiviral injection)

ยา	ขนาดที่ให้
Ganciclovir	2 มก./0.1 มล. Induction: ฉีดสองครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์ Maintenance: สัปดาห์ละครั้ง
Foscarnet	2.4 มก./0.1 มล. Induction: ฉีดสองครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์ Maintenance: สัปดาห์ละครั้ง

การฉีดยาด้านไวรัสเข้าวุ้นตา ยังใช้เป็นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) ในขณะที่ให้ยาเส้นเลือดหรือรับประทาน เพื่อเพิ่มระดับยาในลูกตาให้สูงขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีจอตาอักเสบใกล้กับจุดศูนย์กลางการมองเห็น (macular threatening) หรือมีการอักเสบของจอตาเป็นบริเวณกว้าง

แม้ว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาจนจอตาอักเสบดีขึ้นแล้ว แต่อาจยังมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าปกติ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด CMVR อยู่บ่อยครั้งพบว่า ผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของ CMVR ได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจจอประสาทตาเป็นประจำอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากนี้ อาจใช้ระดับ serum CMV DNA titers ซึ่งบ่งบอกปริมาณไวรัสในเลือด เพื่อเป็นแนวทางในการประเมินความเสี่ยงของ CMVR ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จากการศึกษาพบว่าการใช้ CMV antigenemia ในการวินิจฉัย CMVR มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 66⁽¹²⁾

ในการตรวจติดตาม นอกจากการตรวจจอตาโดยจักษุแพทย์แล้ว มักใช้ภาพถ่ายสีจอประสาทตา (color fundus photography) เพื่อประโยชน์ในการบันทึกและติดตามการเปลี่ยนแปลงของรอยโรค ปัจจุบันได้นำภาพถ่ายจอประสาทตาแบบกว้าง (wide-field color fundus photography) มาใช้ในการตรวจติดตาม CMVR มากขึ้น ซึ่งทำให้สามารถแสดงให้เห็นรอยโรคของจอตาที่อยู่บริเวณ periphery จากการถ่ายภาพเพียงครั้งเดียว

จากการศึกษา พบว่าการพยากรณ์โรคของ CMVR in non-HIV ใกล้เคียงกับ CMVR in HIV กล่าวคือ ระดับสายตาหลังจากให้การรักษา ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม⁽¹³⁾ ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะจอประสาทตาลอก (retinal detachment, RD) ร้อยละ 3.0-8.7 ของผู้ป่วย และเป็นปัจจัยที่ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี^(2, 4) การรักษาจอประสาทตาลอกได้แก่การผ่าตัดวุ้นตา (vitrectomy) และใส่น้ำมัน (silicone oil) ในลูกตา

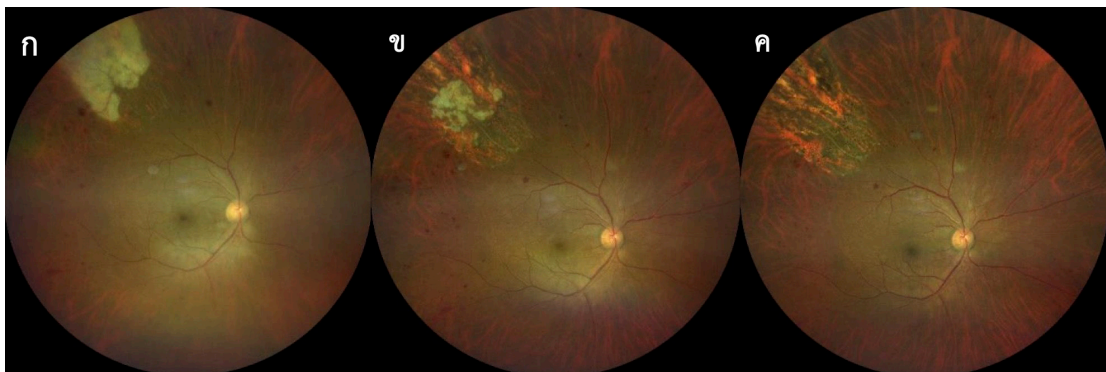
กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยชาย 53 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มา 20 ปี และได้รับการปลูกถ่ายไตเนื่องจาก end-stage renal disease จาก diabetic nephropathy ยาควบคุมภูมิคุ้มกันที่ใช้ปัจจุบัน ได้แก่ mycophenolate mofetil 500 มก./วัน tacrolimus 2.5 มก./วัน prednisolone 10 มก./วัน ผู้ป่วยมา

ตรวจด้วยอาการตาขาวมัวลง 1 สัปดาห์ โดย 4 เดือนก่อนมีอาการทางตา ผู้ป่วยมีประวัติ CMV viremia (CMV viral load = 1917 ยูนิต/มล.) และได้รับการรักษาด้วย valganciclovir 450 มก./วัน (ปรับขนาดยาตามการทำงานของไต) เป็นเวลา 1 เดือน ต่อมาได้หยุดยาเนื่องจาก CMV viral load <31 ยูนิต/มล.

การตรวจตาพบ ระดับสายตา (best-corrected visual acuity, BCVA) ข้างขวามีค่า 20/30⁻³ มีเซลล์ในช่องหน้าม่านตา (anterior chamber cell) 1+, รั้นตาอักเสบ (vitritis) grade 1 จอประสาทตาข้างขวาพบพื้นที่การอักเสบ (retinitis) เข้าได้กับ CMV retinitis granular type และยังมีพบจุดเลือดออกในจอประสาท (dot and blot hemorrhage) ที่เป็นผลจากเบาหวาน (moderate non-proliferative diabetic retinopathy) ดังรูปที่ 1ก ส่วนตาซ้ายไม่พบ retinitis

ผู้ป่วยได้รับ ganciclovir 2.5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 14 วัน ในช่วง induction phase ร่วมกับการฉีด ganciclovir (2 มก./0.1 มล.) เข้าวันตาขวา ต่อมาได้เปลี่ยนเป็น valganciclovir 450 มก./วัน ในช่วง maintenance phase เมื่อตรวจติดตามที่ 3 เดือน (รูปที่ 1ข) และ 5 เดือน (รูปที่ 1ค) พบว่า พื้นที่จอประสาทตาอักเสบมีขนาดเล็กลงและกลายเป็นแผลเป็น (retina scar) โดยที่ 5 เดือน BCVA ตาขวามีค่า 20/25



รูปที่ 1. ภาพถ่ายสีจอประสาทตาของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1

กรณีศึกษาที่ 2

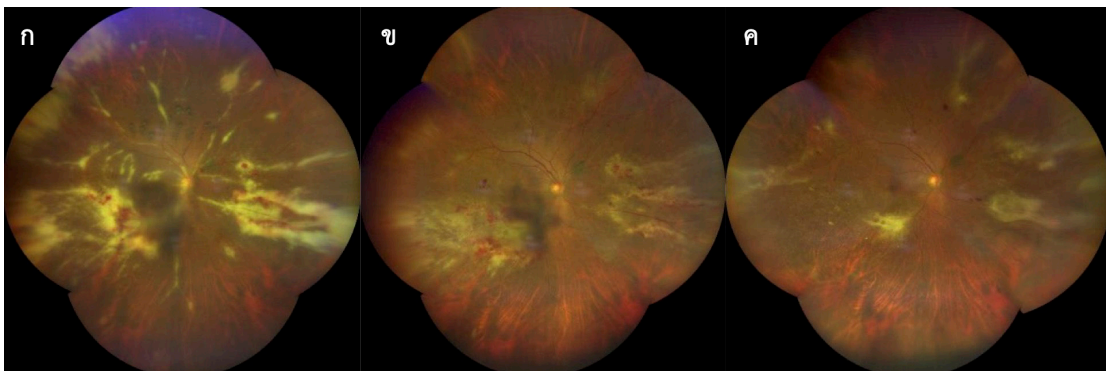
ผู้ป่วยชาย 65 ปี ผู้ป่วยกำลังได้รับฉายแสงเพื่อรักษาโรคประจำตัว mantle cell lymphoma stage IIIb at paraaortic lymph node หลังได้ยาเคมีบำบัดแต่ได้ partial remission มาด้วยตาขาวมัวลง 3 สัปดาห์

การตรวจตาพบ ระดับสายตา (BCVA) ข้างขวามีค่า 20/200 มีรั้นตาอักเสบเล็กน้อย (mild vitreous haze) จอประสาทตาด้านขวาพบพื้นที่การอักเสบ (retinitis) ที่เข้าได้กับ CMV retinitis fulminant type และ frosted-branch angiitis ดังรูปที่ 2ก ตาซ้ายของผู้ป่วยไม่สามารถประเมินจอประสาทตาได้เนื่องจากฝ่อจากอุบัติเหตุเมื่อ 1 ปีก่อน

ผู้ป่วยได้รับ ganciclovir (4.87 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง) ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 14 วัน และได้ G-CSF เนื่องจากมีปัญหาเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) Hct 22%, WBC 3,050/ไมโครล. platelet

104,000/ไมโครล. ร่วมกับการฉีด ganciclovir (2 มก./0.1 มล.) เข้าวุ้นตาขวา 2 ครั้ง การตรวจ CMV viral load มีค่า 8,345 ยูนิต/มล. ต่อมาผู้ป่วยได้รับ maintenance ด้วย ganciclovir (4.87 มก./กก. วันละครั้ง) แต่มีผลข้างเคียง pancytopenia จากยา (CBC Hb 7.4 ก./ดล. Hct 20 WBC 2,850/ไมโครล. platelet 13,000/ไมโครล.) จึงต้องหยุด ganciclovir ทางหลอดเลือดดำและเปลี่ยนเป็นการฉีด ganciclovir เข้าวุ้นตาขวาอีก 2 ครั้งแทน

เมื่อตรวจติดตามที่ 3 เดือน (รูปที่ 2ข) และ 5 เดือน (รูปที่ 2ค) พบการอักเสบของจอประสาทตา และเส้นเลือดจอตาลดลง และบางส่วนกลายเป็นแผลเป็น (retina scar) โดยที่ 5 เดือน BCVA ตาขวามีค่า 20/25



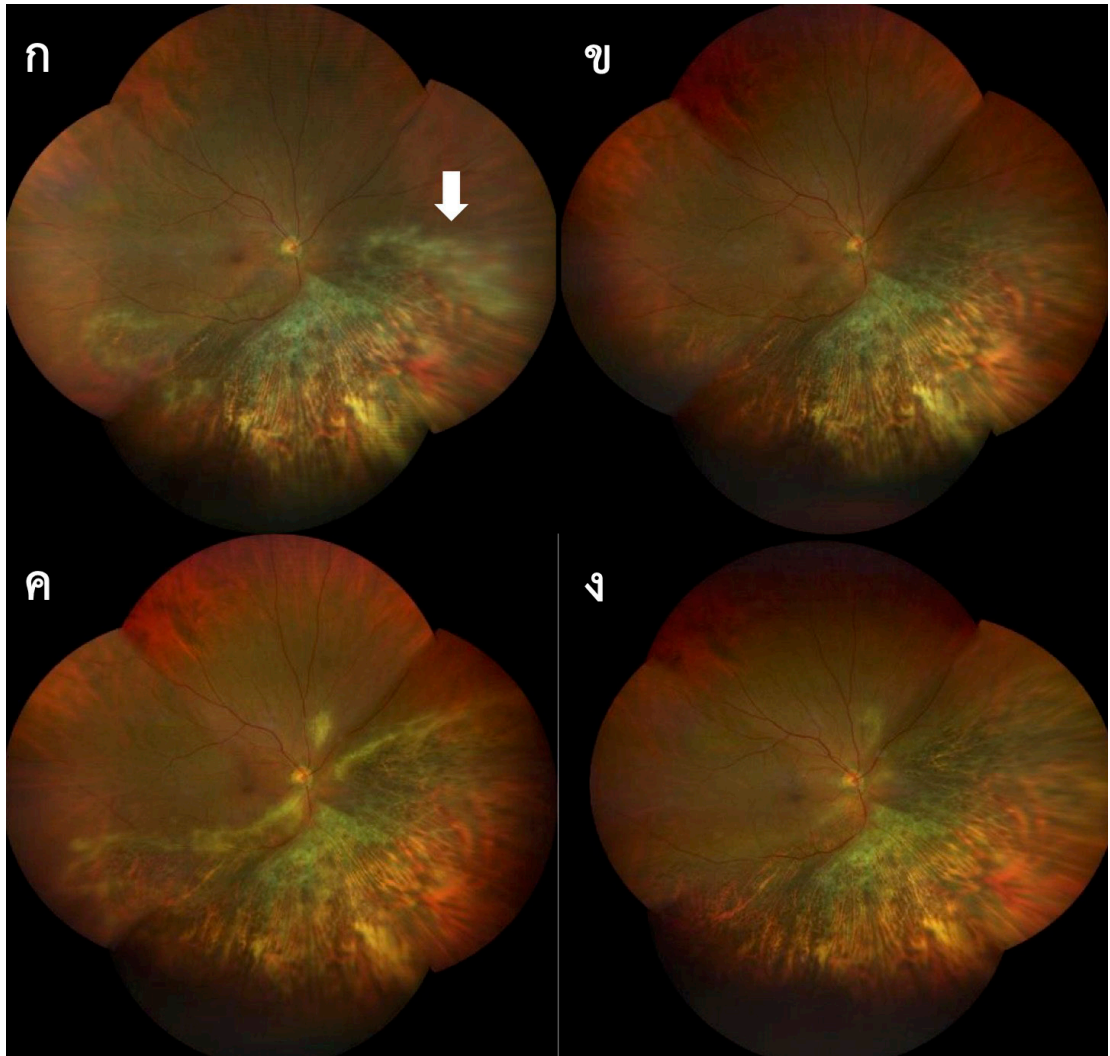
รูปที่ 2. ภาพถ่ายสีจอประสาทตาของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 2

กรณีศึกษาที่ 3

ผู้ป่วยหญิง 71 ปี กำลังรักษาด้วยการฉายแสงมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Epstein-Barr virus (EBV) associated B cell lymphoma มาตรวจด้วยตาขวามัว 1 เดือน การตรวจตาพบ ระดับสายตา (BCVA) ข้างขวามีค่า 20/32 ข้างซ้าย 20/20 จอประสาทตาข้างขวามีรอยโรคลักษณะคล้ายกับจอประสาทตาอักเสบ ตำแหน่งใกล้กับพื้นที่จอประสาทตาที่เป็นแผลเป็นอยู่เดิม (รูปที่ 3ก, ลูกศรสีขาว)

ผลส่งตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาพบสารพันธุกรรมไวรัส CMV จึงได้รับวินิจฉัยเป็น CMV retinitis และได้รับ valganciclovir ต่อมาพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาเม็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ valganciclovir จึงเปลี่ยนมารักษาโดยการฉีด ganciclovir (2 มก./0.1 มล.) เข้าวุ้นตาแทน รวม 4 ครั้ง พบว่าจอประสาทตาที่อักเสบแห้งลง (รูปที่ 3ข) จึงได้หยุดฉีดยาเข้าวุ้นตา 1 เดือน

หลังหยุดฉีดยาเข้าวุ้นตา ตรวจพบจอประสาทตาอักเสบในตำแหน่งใหม่ และหลอดเลือดจอตาอักเสบ (รูปที่ 3ค) ผู้ป่วยกลับมาได้รับการฉีด ganciclovir (2 มก./0.1 มล.) เข้าวุ้นตาต่อเนื่องทุกสัปดาห์ 1 เดือน ต่อมา จอประสาทตาอักเสบแห้งลงและไม่พบหลอดเลือดจอตาอักเสบ (รูปที่ 3ง)



รูปที่ 3. ภาพถ่ายสีจอประสาทตาของผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 3

สรุป

CMVR เป็นโรคติดเชื้อทางตาที่สามารถพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันที่บกพร่องที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี (non HIV) โดยมีลักษณะที่สำคัญ ได้แก่ จอตาอักเสบ เลือดออกในจอตา หลอดเลือดจอตาอักเสบ โดยการอักเสบในลูกตาและเส้นเลือดจอตาสามารถพบได้ในกลุ่ม non HIV มากกว่ากลุ่มผู้ป่วย HIV การรักษาหลักของ CMVR in non HIV ได้แก่ การให้ยาต้านไวรัสทางหลอดเลือดดำหรือรับประทาน ร่วมกับการใช้การฉีดยาต้านไวรัสเข้าตา ข้อสำคัญของการรักษา ได้แก่ การพิจารณาปรับยาและเลือกรูปแบบการให้ตามสภาวะผู้ป่วย ตลอดจนปรับยากดภูมิคุ้มกันในบางราย นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจจอประสาทตาอย่างต่อเนื่อง แม้ว่าจะรักษาจอตาอักเสบจนหายแล้ว เนื่องจากมีโอกาสสูงที่โรคจะกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยยังมีระดับภูมิคุ้มกันที่ต่ำอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Karkhaneh R, Lashay A, Ahmadraji A. Cytomegalovirus retinitis in an immunocompetent patient: A case report. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(2):93-95.
2. Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol*. 2008 ;145(1):12-22.
3. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH et al (2002) Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 133:48-
4. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, et al. Long-term Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Modern Antiretroviral Therapy: Results from a United States Cohort. *Ophthalmology* 2015;122:1452-63.
5. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ*. 1973;49(1):103-6.
6. Port A, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus retinitis: a review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(4):224-234.
7. Whitcup SM. Acquired Immunodeficiency Syndrome. In R. B. Nussenblatt and S. M. Whitcup. *Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice, Fourth Edition*. London: Mosby, 2010:161-175.
8. Springer International Publishing Switzerland 2016 547 C.A. Medina et al. (eds.), *Manual of Retinal Diseases: A Guide to Diagnosis and Management*
9. Lui G, McCluskey P, Young AL. Presenting Features, Treatment and Clinical Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis: Non-HIV Patients Vs HIV Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 May 18;28(4):651-658.
10. Pathanapitoon K, Tesavibul N, Choopong P, et al. Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(5):638-645.



ลักษณะทางคลินิกของ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ที่บริเวณเบ้าตา (manifestations of orbital lymphoma)

วรรณกรณ์ พกษากร

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณเบ้าตา และเนื้อเยื่อรอบดวงตา เป็นมะเร็งของเบ้าตาที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ ในบางรายอาจพบความผิดปกติของร่างกายบริเวณอื่น (systemic involvement) ร่วมด้วย บางรายรอยโรคอาจมีความรุนแรงทำให้สูญเสียการมองเห็น หรืออาจสูญเสียชีวิตได้ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง จึงเป็นสิ่งที่ควรเรียนรู้ เพื่อให้การดูแล วินิจฉัย และทำการรักษาผู้ป่วยต่อไปได้

เนื้อหา

1. กายวิภาคของเบ้าตาและเนื้อเยื่อรอบดวงตา
2. ลักษณะทางคลินิกของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณเบ้าตา
3. บทสรุปของการวินิจฉัยและการรักษา

กายวิภาคของเบ้าตาและเนื้อเยื่อรอบดวงตา (ocular adnexa) (รูปที่ 1⁽¹⁾)

เบ้าตาของมนุษย์เรา มีรูปร่างคล้ายพีรามิด โดยทางด้านหน้าจะมีลักษณะสี่เหลี่ยมคล้ายฐานของพีรามิด และเมื่อเข้าไปด้านในเบ้าตา จะค่อยๆสอบเข้าเป็นทรงกรวย ในเบ้าตาจะมีส่วนที่สำคัญต่อดวงตาอยู่หลายอย่าง เช่น ต่อมน้ำตา ไขมันในเบ้าตา กล้ามเนื้อรอบดวงตา หลอดเลือดและเส้นประสาทต่าง ๆ เยื่อบุตา เปลือกตา ซึ่งเราเรียกทั้งหมดนี้โดยรวมว่า เนื้อเยื่อรอบดวงตา (ocular adnexa) สิ่งเหล่านี้ช่วยสนับสนุนให้ดวงตาคงอยู่กลางเบ้าตา และสามารถทำงานประสานกันทั้ง 2 ข้างได้อย่างเป็นปกติ

ลักษณะทางคลินิกของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เป็นเนื้องอกชนิดที่มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ในลักษณะที่เรียกว่า clonal proliferation ของเซลล์เม็ดเลือดขาว ทั้งชนิดบี ชนิดที (B cell และ T cell) และชนิด natural killer (NK cell)⁽²⁾ โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่ non-Hodgkin lymphoma (NHL) และ Hodgkin lymphoma (HL)

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง สามารถพบได้ทั้งที่ต่อมน้ำเหลืองเอง หรือพบรอยโรคที่นอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal lymphoma) ซึ่งรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง สามารถพบได้ในหลายตำแหน่งของร่างกาย รวมทั้งในลูกตา บริเวณลำคอ และเนื้อเยื่อรอบดวงตา

การแยกตามลักษณะการดำเนินของโรค จะสามารถแบ่งได้ ดังนี้

1. กลุ่มการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป (indolent lymphoma) ได้แก่

Extranodal marginal zone lymphoma (EMZL)

Follicular lymphoma

Small lymphocytic lymphoma

Lymphoplasmacytic lymphoma

กลุ่มนี้อันตรายเป็นชีวิตอยู่ในระดับต่ำ อาการจะค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยสามารถอยู่ร่วมกับบรอยโรคได้

2. กลุ่มการดำเนินโรคแบบรุนแรง และรุนแรงมาก (aggressive and highly aggressive lymphoma)

ได้แก่

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Peripheral T-cell lymphoma (PTCL)

Mantle cell lymphoma

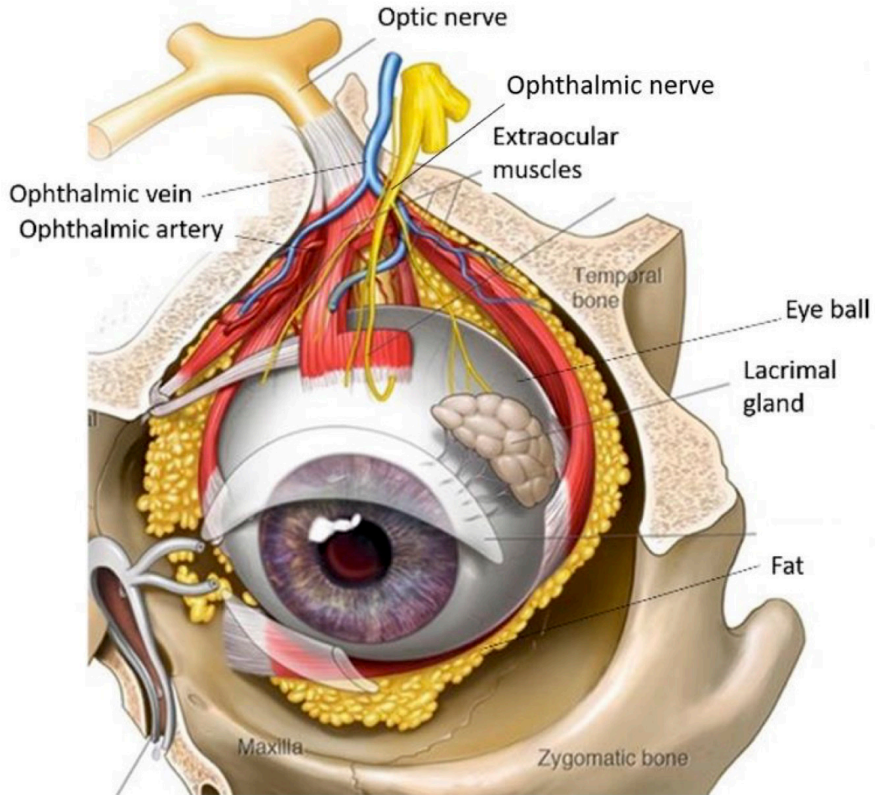
Burkitt lymphoma

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีการดำเนินของโรค ค่อนข้างรุนแรง และรวดเร็ว หากไม่รีบทำการรักษา อาจเสียชีวิตได้ แต่ถ้าได้รับการรักษาผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะหายขาดจากโรคได้

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ลำคอรวมถึงต่อมน้ำตา โดยมากแล้ว เป็นมะเร็งในกลุ่ม non-Hodgkin lymphoma และร้อยละ 90-95 เป็นกลุ่มที่มีเซลล์ต้นกำเนิดในกลุ่ม B cell และจะพบกลุ่มของ T cell ได้ประมาณร้อยละ 3 โดยประมาณร้อยละ 80 จะเป็นกลุ่ม indolent lymphoma ซึ่งที่พบมากที่สุด ได้แก่ extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (EMZL) หรือที่เรียกว่า MALT lymphoma ประมาณร้อยละ 50-60 โดยพบที่ลำคอ ประมาณร้อยละ 45 ต่อมน้ำตา ร้อยละ 35⁽³⁾

อาการและอาการแสดงของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ หากมีรอยโรคที่ต่อมน้ำตา ผู้ป่วยจะมาด้วยเรื่องเปลือกตาบวมมากขึ้น (รูปที่ 2) หรือคลำก้อนได้ที่บริเวณเปลือกตาด้านบน อาจเป็นข้างเดียว หรือ 2 ข้างก็ได้ การบวมขึ้นของเปลือกตาจะค่อยเป็นค่อยไป ในกรณีที่เป็นกลุ่ม indolent lymphoma เช่น EMZL อาจไม่มีอาการปวดร่วมด้วย

ซึ่งเมื่อได้รับการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณเบ้าตา (orbital computed tomography) แล้ว จะพบต่อมน้ำตาทั้ง 2 ข้างมีขนาดใหญ่กว่าปกติ⁽⁴⁾ (รูปที่ 3) โดยไม่ได้มีการทำลายกระดูกโดยรอบ และตัวก้อนจะ molding ไปกับเบ้าตา



รูปที่ 1. องค์ประกอบของเบ้าตา (orbit and ocular adnexa)



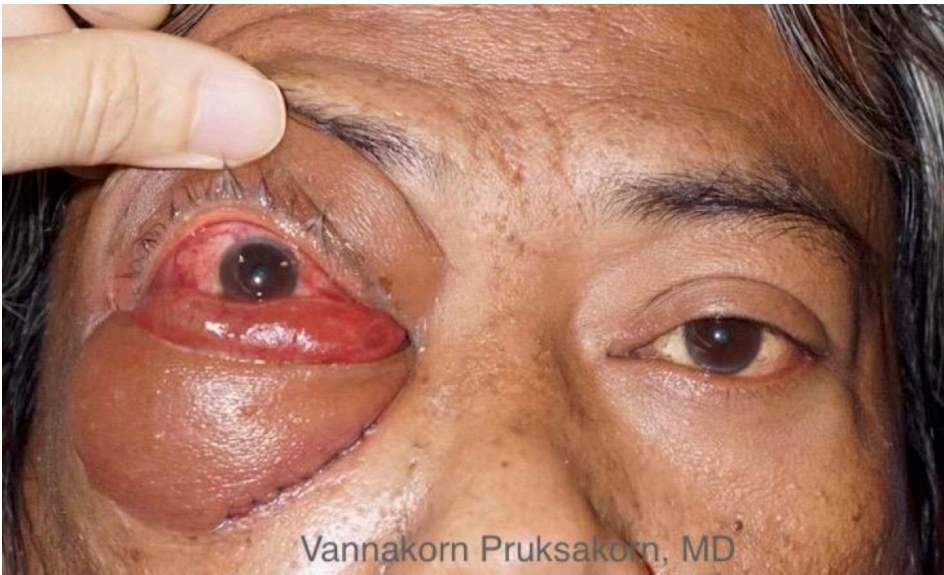
รูปที่ 2. เปลือกตาบวม 2 ข้าง ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ต่อมน้ำตา 2 ข้าง



รูปที่ 3. ต่อมน์้ำตาที่มีขนาดใหญ่อขึ้น ทั้ง 2 ข้างของเบ้าตา (ดอกจันทร์แสดงต่อมน้ำตาที่โตทั้ง 2 ข้าง)

นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีด้วยก้อนที่เยื่อตา โดยจะเห็นเป็นก้อนนูนจากเยื่อตา สีออกส้ม ซึ่งศัพท์ทางวิชาการจะเรียกว่า salmon patch ซึ่งจะพบทางด้านเยื่อตาตรงส่วนตาขาว (bulbar conjunctiva)

หากในกรณีที่เป็นกลุ่ม aggressive lymphoma ผู้ป่วยอาจมีการโปนขึ้นของตาอย่างค่อนข้างเร็ว และโปนออกมามาก ร่วมกับมีเปลือกตา และเยื่อตาบวมร่วมด้วย (รูปที่ 4) ซึ่งเมื่อได้รับการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณเบ้าตาแล้ว จะพบมีรอยโรคแบบ infiltrative lesion ไปทั่วทั้งเบ้าตา กล้ามเนื้อรอบดวงตา ทำให้เกิดการเบียดดันดวงตาโปนออก และดวงตาผิดรูปได้ (รูปที่ 5)



รูปที่ 4. ผู้ป่วยมีอาการตาโปนและเปลือกตาบวมขึ้นมาก เป็นไปอย่างรวดเร็วที่ตาด้านขวา ทำให้ระดับของดวงตาสูงกว่าตาซ้าย และมีการมองเห็นที่ลดลง



รูปที่ 5. ตาซ้ายพบรอยโรคเป็น infiltrative lesion ทั้งเข้าตา ดันเบียดดวงตาให้โปนออกและผิดรูป

บทสรุปของการวินิจฉัยและการรักษา

การวินิจฉัยโรคมะเร็งรังคอมน้ำเหลืองบริเวณเบ้าตาและต่อมน้ำตา จำเป็นต้องมีการคลำเพื่อตรวจหาก้อนที่ผิดปกติ และเมื่อสงสัยก้อน จำเป็นต้องอาศัยผลการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เพื่อทำการวินิจฉัยแยกชนิดของรอยโรค และดูขอบเขต และจำเป็นต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรค เพื่อทำการยืนยันทางพยาธิวิทยา นอกจากนี้ยังต้องมีการตรวจเพิ่มเติมในส่วนของร่างกายบริเวณอื่น เพื่อประเมินว่า รอยโรคเป็นเฉพาะตำแหน่ง (localized) หรือ เป็นตามร่างกายส่วนอื่นด้วย (systemic) ทั้งนี้ เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยระยะของโรค เพื่อวางแผนการรักษาต่อไป

นอกจากนี้ หากรอยโรคทางเบ้าตามีการกดเบียด และมีการมองเห็นที่ผิดปกติไปร่วมด้วย ควรมีการตรวจระดับการมองเห็น ความดันลูกตา ความสามารถในการกลอกตา ขยายม่านตาเพื่อดูจอประสาทตา เพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นออก ตรวจวัดความโปนของตาทั้งสองข้าง โดยใช้ exophthalmometer และตรวจการมองเห็นสี ลานสายตา เพื่อประเมินการกดเบียดเส้นประสาทตาจากก้อนมะเร็ง

เมื่อได้ผลการตรวจชิ้นเนื้อ ซึ่งอาจจำเป็นต้องมีการย้อม immunohistochemistry⁽⁵⁾ เพื่อยืนยันชนิดของ lymphoma ให้ได้แน่นอนแล้ว จะทำการส่งผู้ป่วยไปพบอายุรแพทย์โรคเลือด เพื่อทำการค้นหาหารอยโรคมะเร็งรังคอมน้ำเหลืองในบริเวณอื่นของร่างกาย โดยผู้ป่วยจะได้รับการเจาะไขกระดูก เพื่อส่งตรวจ และส่งผู้ป่วยทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ทรวงอกและช่องท้อง เจาะเลือดตรวจเพิ่มเติม ทั้งนี้เพื่อนำมา staging และวางแผนการรักษาต่อไป

ในส่วนของการรักษา หากเป็น orbital lymphoma ในกลุ่ม EMZL ซึ่งเป็น indolent และตรวจไม่พบรอยโรคที่บริเวณอื่นของร่างกาย ในปัจจุบัน มีการรักษาหลายวิธี กล่าวโดยสรุปได้แก่

1. การฉายแสงที่เข้าตา (orbital radiation) ซึ่งเป็นการรักษาที่ได้ผลดี อย่างไรก็ตาม ต้องระวังผลข้างเคียงจากการฉายแสง ได้แก่ การแสบเคืองที่ผิวหนังรอบบริเวณที่ฉายแสง อาการตาแห้ง และต้องคอยตรวจติดตาม เพื่อมองหาการเกิด radiation retinopathy ซึ่งอาจพบได้ โดยในกลุ่มที่ฉายแสงที่เข้าตาพบได้ประมาณร้อยละ 10⁽⁶⁾

2. การผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออก โดยมากมักเป็นการผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อบางส่วนไปส่งตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัย และรักษาโดยวิธีอื่นต่อไป แต่หากก้อนมีขนาดเล็ก และสามารถทำผ่าตัดออกได้หมด โดยไม่เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงก็สามารถทำได้เช่นกัน

3. การใช้ยาปฏิชีวนะ มีการกล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่าง เชื้อ *Chlamydia psittaci* กับผู้ป่วยมะเร็งต่อม น้ำเหลืองที่บริเวณรอบดวงตา⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานที่ให้ doxycycline เป็น first-line ในการรักษาผู้ป่วย EMZL รอบดวงตา⁽⁸⁾ พบว่า อัตราการอยู่รอดโดยสงบ ไม่มีการลุกลาม (5-year progression-free survival rate) อยู่ที่ร้อยละ 60.9 อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ 34 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเปลี่ยนไปรักษาโดยวิธีอื่นเพิ่มเติม ดังนั้นการใช้ doxycycline จึงเป็นเพียงทางเลือกหนึ่งในการรักษา มะเร็ง EMZL รอบดวงตา

4. การใช้ยาเคมีบำบัด มักเป็นกลุ่มที่มีรอยโรคที่บริเวณอื่นของร่างกายร่วมด้วย หรือเป็นกลุ่มที่เป็น aggressive lymphoma ซึ่งสูตรยาเคมีบำบัดมีด้วยกันหลายรูปแบบ

โดยสรุป มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้าตา เป็นโรคที่พบได้เป็นระยะ ผู้ป่วยมักมาด้วยเปลือกตาบวม คลำก้อนได้ที่เปลือกตา หรือมีอาการตาโปน ฉะนั้น เมื่อพบผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการเหล่านี้ ควรพึงระลึกถึงโรคนี้ไว้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. American Academy of Ophthalmology. Orbit and Ocular Adnexa. In San Francisco; 2020. (Basic and Clinical Science Course; vol. 2).
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720–48.
3. Seresirikachorn K, Norasetthada L, Ausayakhun S, Apivatthakakul A, Tangchittam S, Pruksakorn V, et al. Clinical presentation and treatment outcomes of primary ocular adnexal MALT lymphoma in Thailand. *Blood Res*. 2018;53(4):307.
4. Sullivan TJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye*. 2006 Oct;20(10):1189–95.
5. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, Ko YH, Kang Y koo, Ahn HS, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: Extranodal marginal zone b-cell lymphoma constitutes the

- vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol.* 2003 Jun;73(2):87–96.
6. Kaushik M, Pulido JS, Schild SE, Stafford S. Risk of Radiation Retinopathy in Patients With Orbital and Ocular Lymphoma. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Dec;84(5):1145–50.
 7. Ferreri AJM, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell’Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an Association Between *Chlamydia psittaci* and Ocular Adnexal Lymphomas. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004 Apr 21;96(8):586–94.
 8. Husain A, Roberts D, Pro B, McLaughlin P, Esmaeli B. Meta-analyses of the association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer.* 2007 Aug 15;110(4):809–15.



การตรวจวินิจฉัยเต้านม ด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า: การใช้งานทางคลินิกในปัจจุบัน และทิศทางในอนาคต (current clinical applications and future direction of breast magnetic resonance imaging)

สมชนินท์ พิพัฒน์ผอง

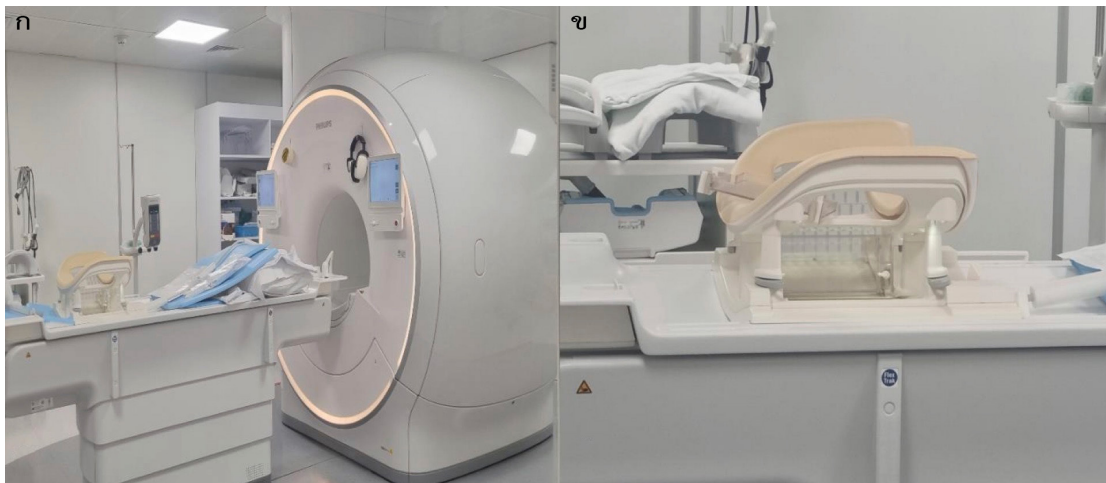
บทนำ

ปัจจุบันมะเร็งเต้านมยังคงเป็นมะเร็งในผู้หญิงที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก รวมถึงมีอัตราการเสียชีวิตเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปอด โดยอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมลดต่ำลงมากกว่าร้อยละ 40 เนื่องจากการตรวจคัดกรองวินิจฉัยโรคที่แม่นยำและรวดเร็วมากขึ้น รวมถึงการพัฒนาของเทคโนโลยีในด้านการรักษาที่ทันสมัยและมีการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) มากขึ้น⁽¹⁾

สำหรับการตรวจทางรังสีวินิจฉัยเต้านมในปัจจุบันประกอบด้วยแมมโมแกรม อัลตราซาวด์ และการตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า แม้ว่าการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์จะเป็นการตรวจวินิจฉัยหลัก แต่ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าได้มีบทบาทและข้อบ่งชี้ในการใช้ทางคลินิกมากขึ้นเนื่องจากการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีความไวในการตรวจพบมะเร็งเต้านมมากที่สุดเมื่อเทียบกับการตรวจชนิดอื่น⁽²⁾ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ายังคงมีข้อจำกัดในการตรวจบางประการ

การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า

การศึกษาเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศเยอรมันโดยใช้อุปกรณ์ body coil ในการตรวจ^(3, 4) หลังจากนั้นได้มีการพัฒนาการตรวจเพื่อให้จำเพาะเจาะจงกับการตรวจวินิจฉัยเต้านมมากขึ้นโดยใช้อุปกรณ์ dedicated breast coil (รูปที่ 1) ผู้ป่วยจะต้องอยู่ในท่านอนคว่ำในขณะที่ตรวจโดยให้เต้านมอยู่ในบริเวณช่องของ dedicated breast coil ซึ่งถูกออกแบบมาเพื่อให้เนื้อเต้านมสามารถแผ่กระจายได้ดีช่วยให้เห็นความผิดปกติได้ชัดเจนมากขึ้นและลดการรบกวนความคมชัดของภาพจากการเคลื่อนไหวโดยการหายใจ (respiratory motion artifact)⁽⁵⁾



รูปที่ 1. ก. เป็นภาพเครื่องตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ข. เป็นภาพแสดงอุปกรณ์ dedicated breast coil ที่มีลักษณะเป็นช่องสองช่องเพื่อให้เต้านมสองข้างเข้าไปอยู่ด้านในเวลาที่ผู้ป่วยนอนคว่ำขณะตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (ภาพถ่ายโดย อ.พญ.สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง)

เครื่องตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging-MRI) ที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยเต้านมควรมีความเข้มสนามแม่เหล็ก (field strength) อย่างน้อย 1.5 เทสลา (tesla) เพื่อให้ได้ภาพที่มีคุณภาพดีเพียงพอ⁽⁶⁾

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าจะเป็นการตรวจแบบที่ใช้พารามิเตอร์ต่าง ๆ ในการแปลผล (multiparametric protocol and assessment) เพื่อให้การแปลผลมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น โดยพารามิเตอร์ต่าง ๆ ประกอบด้วยภาพ T1-weighted ภาพ T2-weighted การประเมินเชิงปริมาณของการแพร่ซึมของสารทึบรังสี (quantitative assessment of contrast material enhancement) ภาพ diffusion-weighted (DWI sequences) และภาพ spectroscopy (spectroscopic imaging) ทำให้เทคนิคการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นการตรวจแบบ functional technique⁽⁷⁾

การใช้งานทางคลินิกในปัจจุบันของการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (current clinical applications of breast MRI)

1. การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม

ปัจจุบัน american college of radiology (ACR) ได้แนะนำให้ผู้หญิงทุกคนควรจะได้รับ การประเมินความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเต้านมที่อายุ 30 ปี⁽⁶⁾ เพื่อที่จะประเมินระดับความเสี่ยงและได้รับ คำแนะนำเกี่ยวกับโอกาสการเป็นมะเร็งเต้านมรวมถึงรูปแบบของการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมที่ควรได้รับ ในปัจจุบันมีรูปแบบการประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมอยู่หลายรูปแบบ⁽⁹⁾ สำหรับรูปแบบที่ประเมิน ได้ครอบคลุมมากที่สุดในปัจจุบัน คือ Tyrer-Cuzick model⁽⁷⁾ และในอนาคตมีการคิดค้นวิธีใหม่โดยมี การนำ deep-learning-based system มาใช้ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการศึกษา⁽¹⁰⁾ แต่อย่างไรก็ตามความหนา แน่นของเนื้อเต้านม (breast density) ยังไม่ได้นำมาเป็นปัจจัยในการประเมินในรูปแบบการประเมิน ความเสี่ยงที่มีอยู่ในปัจจุบัน⁽⁸⁾

1.1 การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk women) (ตารางที่ 1⁽⁷⁾)

The american cancer society and the american college of radiology ได้แบ่งกลุ่ม ผู้หญิงที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 (lifetime risk of breast cancer \geq ร้อยละ 20) เป็นผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูงและแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก ไฟฟ้าร่วมกับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมทุกปี^(7, 8, 11) ผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูงประกอบด้วย ผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีนบางชนิดที่ทำให้มีโอกาสในการเป็นมะเร็งเต้านมสูงกว่าคนทั่วไป (genetic predisposition to breast cancer) ตัวอย่างเช่น ยีน *BRCA1*, *BRCA2*, *PALPB2*, *TP53*, *PTEN*, *CHECK2*, *CDH1*, *ATM* และ *STK11* ซึ่งอาจตรวจพบจากการตรวจยีนหรือเป็นญาติสายตรงกับผู้ที่ได้รับการ ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าว โดยการกลายพันธุ์ของยีนที่มีการกล่าวถึงมากที่สุด คือ *BRCA1* และ *BRCA2* ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* สูงประมาณร้อยละ 50-85 และร้อยละ 45 ตามลำดับ^(8, 12) จึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม ด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA* ตั้งแต่อายุ 25 ปี และเริ่มตรวจคัดกรอง มะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมควบคู่กับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า ที่อายุ 30 ปีเป็นต้นไป⁽⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่า การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วย แมมโมแกรมในผู้หญิงอายุต่ำกว่า 40 ปีที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* อาจให้ประโยชน์เพิ่มเติม เพียงเล็กน้อยจากการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าจึงควรพิจารณา เปรียบเทียบความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับประโยชน์ที่จะได้รับ เนื่องจากผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* จะมีความไวต่อผลกระทบจากปริมาณรังสีที่มากกว่าผู้หญิงทั่วไป⁽¹³⁻¹⁵⁾

ผู้หญิงที่ได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณหน้าอกหรือการฉายรังสีรักษาแบบ mantle ก่อนอายุ 30 ปี โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Hodgkin lymphoma) แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็ง เต้านมหลังจากการฉายรังสีรักษาครบเป็นเวลา 8 ปีแต่จะต้องไม่ต่ำกว่าอายุ 25 ปี จากการศึกษาพบว่าการ

ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าร่วมกับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมเพิ่มความไวในการตรวจคัดกรองจากร้อยละ 94 เป็นร้อยละ 100 และเพิ่มอัตราการตรวจพบมะเร็งเต้านม (cancer detection rate) ได้ถึงร้อยละ 4.1 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้^(16, 17)

1.2 การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงปานกลาง (intermediate-risk women)

The american cancer society and the american college of radiology ได้แบ่งกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมระหว่างร้อยละ 15-20 (lifetime risk of breast cancer ร้อยละ 15-20) เป็นผู้หญิงที่มีความเสี่ยงปานกลาง ในกลุ่มนี้อาจจะประกอบด้วย

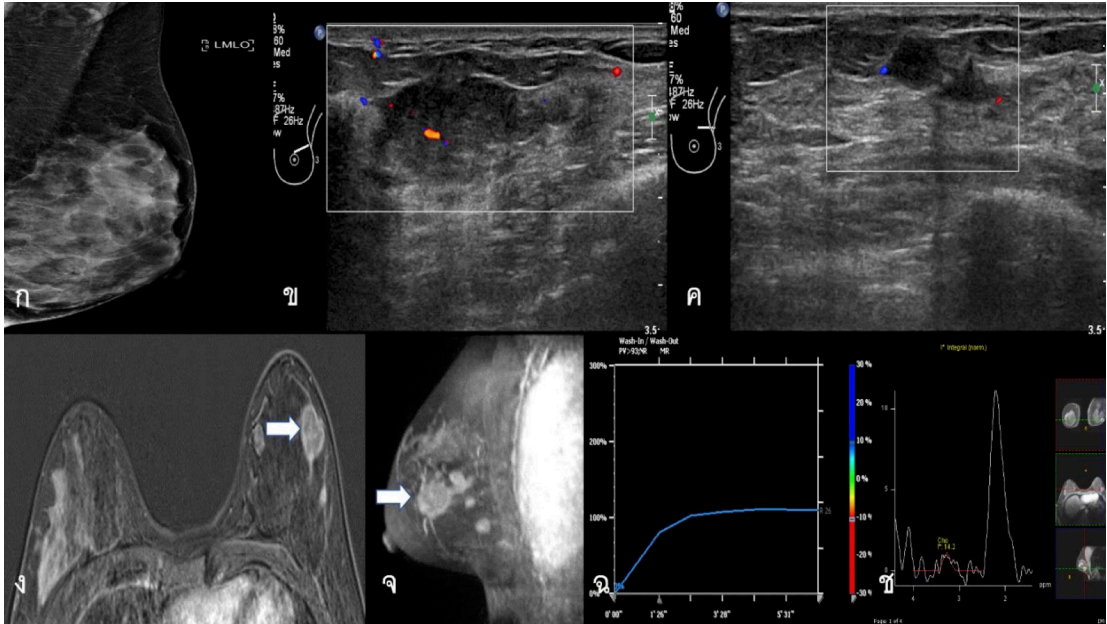
ผู้ที่มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน (personal history of breast cancer) โดยพบว่าผู้หญิงกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูงกว่าผู้หญิงที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมที่ไม่ได้มีการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน⁽⁸⁾ จากการศึกษาพบว่า การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีความไวในการตรวจพบมะเร็งเต้านมที่มากกว่า การตรวจด้วยแมมโมแกรมและมีอัตราการตรวจพบมะเร็งเต้านมที่สูง (high cancer detection rate) ในผู้หญิงกลุ่มนี้⁽¹⁸⁾ จึงแนะนำให้มีการตรวจติดตามด้วยการตรวจคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมก่อนอายุ 50 ปี^(7, 8)

ผู้หญิงที่มีความหนาแน่นของเนื้อเยื่อเต้านมสูง (heterogeneously or extremely dense breasts, ACR category A or B) ผู้หญิงในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้หญิงทั่วไปประมาณ 4.6 เท่า⁽¹⁹⁾

ผู้หญิงที่มีประวัติการตรวจชิ้นเนื้อที่เต้านมพบรอยโรคที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (high-risk lesions) เช่น atypical ductal hyperplasia, atypical lobular hyperplasia และ lobular carcinoma in situ (LCIS)

1.3 การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงทั่วไป (average-risk women)

แม้ว่าจะมีการศึกษาพบว่า การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงทั่วไปที่ผลการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ไม่พบความผิดปกติ สามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมเพิ่มเติมได้ถึง 22.6 จาก 1,000 การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม⁽²⁰⁾ แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานอ้างอิงเพียงพอที่จะสนับสนุนการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าเพิ่มเติมในผู้หญิงที่มีความเสี่ยงทั่วไป⁽²¹⁾



รูปที่ 2. ผู้ป่วยหญิงอายุ 27 ปี มาด้วยคลำได้ก้อนที่เต้านมข้างซ้าย ก. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO ไม่พบความผิดปกติชัดเจน ข. และ ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง two irregular indistinct hypoechoic masses at left upper outer quadrant with internal vascularity ง. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI และ จ. เป็นภาพ MIP แสดงให้เห็น a few irregular rim enhancing masses involving outer part of the left breast จากภาพ MRI จะเห็นว่ารอยโรคทั้งหมดรวมกันมีขนาดใหญ่กว่า การประเมินจากอัลตราซาวด์ค่อนข้างมาก และสงสัยว่าน่าจะมี multicentric cancer ฉ. เป็นภาพแสดง type II kinetic curve enhancement ของ index mass และ ช. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงถึงความผิดปกติด้วย high choline peak ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive ductal carcinoma grade 3 with multicentric lesion เนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อยได้รับการตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติมพบ TP53 gene mutation

2. การประเมินระยะและขอบเขตของโรคมะเร็งเต้านม (staging in women with known breast cancer and evaluation of extent of disease)

จากการศึกษาพบว่าการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าสามารถตรวจพบ มะเร็งเต้านมเพิ่มเติมจากการตรวจด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ได้ถึงร้อยละ 33 ในผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม^(22, 23) นอกจากนี้การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การวัดขนาดของมะเร็งเต้านม จากการตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีความแม่นยำมากกว่าการตรวจด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์⁽²⁴⁾ แต่อย่างไรก็ตามความแม่นยำอาจลดลงในกรณีที่ยังมีรอยโรคเป็นลักษณะ non-mass enhancement (NME) และ low-grade ductal carcinoma in situ ซึ่งอาจจะเห็นได้ชัดกว่าจากแมมโมแกรมในรูปแบบของหินปูน⁽²⁵⁻²⁶⁾

สำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัด มักจะตรวจพบรอยโรคเพิ่มเติมจากการตรวจด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ได้ จากการศึกษาพบว่าสองในสามของรอยโรคที่พบเพิ่มเติมเป็นมะเร็งและประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่พบรอยโรคเพิ่มเติมส่งผลต่อการรักษา ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติมหากรอยโรคนั้นมีผลต่อการวางแผนในการผ่าตัด⁽²⁷⁾ นอกจากนี้การตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าทำให้พบมะเร็งเต้านมที่หลบซ่อนอีกข้าง (occult contralateral disease) ได้ร้อยละ 5.5-9.3 ของผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม^(27, 28)

การตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นการตรวจที่มีความแม่นยำสูงในการประเมินการลุกลามของมะเร็งไปยังกล้ามเนื้อ pectoralis, กล้ามเนื้อ serratus anterior และกล้ามเนื้อ intercostal รวมถึงยังช่วยประเมินระยะห่างของมะเร็งเต้านมจากหัวนมได้แม่นยำทำให้เป็นประโยชน์ต่อการเลือกวิธีการผ่าตัดแบบสงวนหัวนมได้หากมะเร็งเต้านมห่างจากหัวนมมากกว่า 1 ซม.^(29, 30)

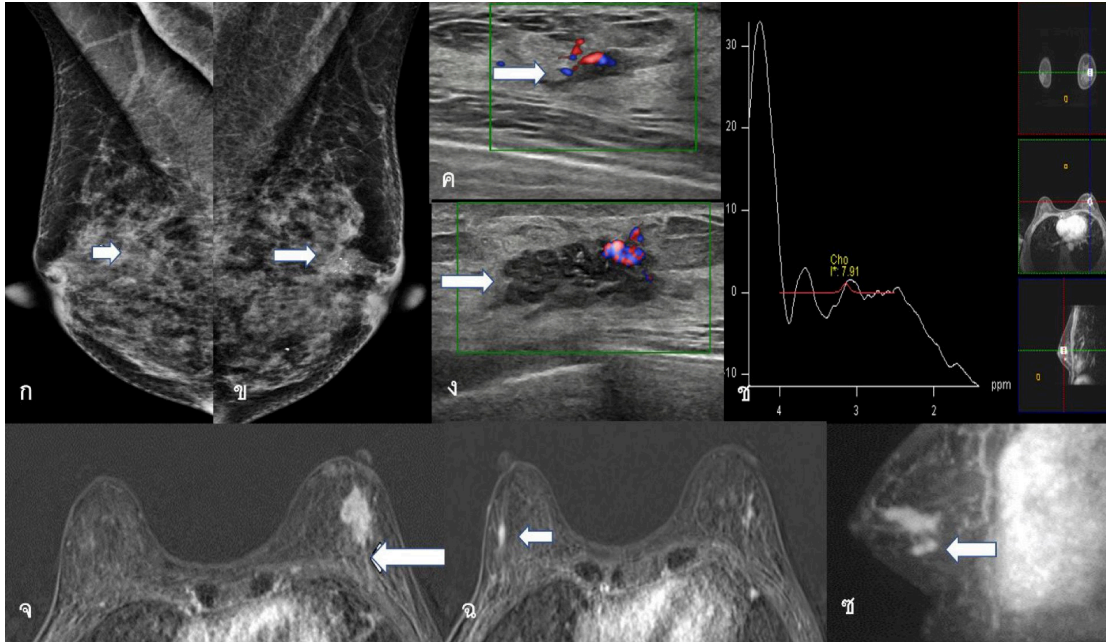
ถึงแม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัดทำให้ผลลัพธ์จากการผ่าตัดหรืออัตราการรอดชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและมีบางการศึกษาพบว่าการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัด ทำให้เพิ่มอัตราการผ่าตัดแบบ mastectomy มากขึ้น⁽³¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าสาเหตุส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการตัดชิ้นเนื้อโดยใช้การตรวจคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้านำทางอาจยังทำได้ไม่มากนัก⁽⁷⁾ จึงทำให้ไม่มีการยืนยันว่ารอยโรคที่พบเพิ่มเติมนั้นเป็นมะเร็งหรือไม่ นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัดช่วยลดอัตราการผ่าตัดซ้ำ (re excision rate) จากร้อยละ 15 เป็นร้อยละ 5⁽³²⁾ โดยเฉพาะในกลุ่มมะเร็งแบบ lobular (lobular cancer) มีหลักฐานรองรับชัดเจนว่าการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัดช่วยลดอัตราการผ่าตัดซ้ำโดยไม่เพิ่มอัตราการผ่าตัดแบบ mastectomy⁽³³⁾

ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีเนื้อเต้านมหนาแน่น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิด lobular (invasive lobular carcinoma) หรือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่า 50 ปี⁽³⁴⁾

ตารางที่ 1. ตารางแสดงคำแนะนำจากองค์กรหรือหน่วยงานต่าง ๆ ในการเลือกผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนการผ่าตัด⁽⁷⁾

ACR: American college of radiology, DCIS: ductal carcinoma in situ, EUSOBI: European society of breast imaging, EUSOMA: European society of breast cancer specialists, NCCN: national comprehensive cancer network

องค์กรหรือหน่วยงาน	แนะนำให้ตรวจในกลุ่มผู้ป่วยดังต่อไปนี้
EUSOBI (2008)	ผู้ป่วยที่มีเนื้อเต้านมหนาแน่น ผู้ป่วยมะเร็งชนิด lobular ตรวจดูเต้านมอีกข้างในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม
EUSOMA (2010)	ผู้ป่วยมะเร็งชนิด lobular ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูง ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่ขนาดของมะเร็งในภาพแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ต่างกันมากกว่า 1 ซม. ผู้ป่วยที่สามารถรักษาได้ด้วยวิธี partial breast radiation
ACR practice guideline (2018)	ไม่ได้ระบุกลุ่มผู้ป่วยชัดเจน แต่กล่าวว่าการตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีประโยชน์ในการประเมินขอบเขตของตัวโรคและช่วยในการประเมินความสัมพันธ์กับกล้ามเนื้อหรือ fascia ที่อยู่ใกล้เคียงรวมถึงประเมินเต้านมอีกข้างด้วย (screening of the contralateral breast)
NCCN breast cancer guideline (2018)	ไม่ได้ระบุกลุ่มผู้ป่วยชัดเจน
Dutch breast cancer guideline (2018)	ผู้ป่วยที่มีขนาดของมะเร็งแตกต่างกันทั้งจากการตรวจร่างกาย แมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ ผู้ป่วยมะเร็งชนิด lobular ที่ต้องการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม high-grade DCIS ที่มีขอบเขตไม่ชัดเจนและ DCIS with microinvasion



รูปที่ 3. ผู้ป่วยหญิงอายุ 53 ปี มาด้วยคลำได้ก้อนที่เต้านมข้างซ้าย ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO ของเต้านมข้างขวาและข้างซ้ายแสดงให้เห็น a small irregular indistinct isodense mass at mid part of the right breast and an irregular indistinct hyperdense mass contained pleomorphic microcalcifications at central part of the left breast ค. และ ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์ แสดงลักษณะของ irregular indistinct hypoechoic masses with internal vascularity at right 9 o'clock and left 12 o'clock จ. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI แสดง irregular indistinct heterogeneous enhancing mass with linear enhancement strand to underneath pectoralis muscle (ลูกศร) ฉ. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI แสดงให้เห็น linear enhancement at right 9 o'clock (ลูกศร) ช. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็นว่ามี high choline peak ของตัวก้อน ซ. เป็นภาพ sagittal MIP แสดงให้เห็น multifocal lesion (ลูกศร) ที่บริเวณเต้านมข้างซ้ายในผู้ป่วยรายนี้ผลการตรวจชิ้นเนื้อที่เต้านมข้างซ้ายเป็น invasive lobular carcinoma และ เต้านมข้างขวาเป็น ductal carcinoma in situ แสดงให้เห็นประโยชน์ของ MRI breast ในการประเมินขอบเขตของโรค multifocal and multicentric lesions และ contralateral breast cancer

3. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษามะเร็งเต้านมด้วยการรักษาก่อนผ่าตัด (evaluation of women treated with neoadjuvant therapy)

ปัจจุบันการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดมีการใช้แพร่หลายมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มชนิด triple-negative และ human epidermal growth factor 2-overexpression รวมถึงกลุ่มผู้ป่วย locally advanced and inflammatory breast cancer โดยพบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดทำให้เกิด pathologic complete response (pCR) ได้มากในกลุ่มผู้ป่วยที่มี human

epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-enriched cancer, triple-negative cancer และ luminal-B cancer

แม้ว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและการลุกลามของโรคระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) กับหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดมีโอกาสที่จะได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมได้มากขึ้นและอาจจะสามารถหลีกเลี่ยงการทำ axillary lymph node dissection ได้ ดังนั้นการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาเพื่อการวางแผนในการรักษาอย่างแม่นยำจึงมีความสำคัญ⁽³⁶⁾

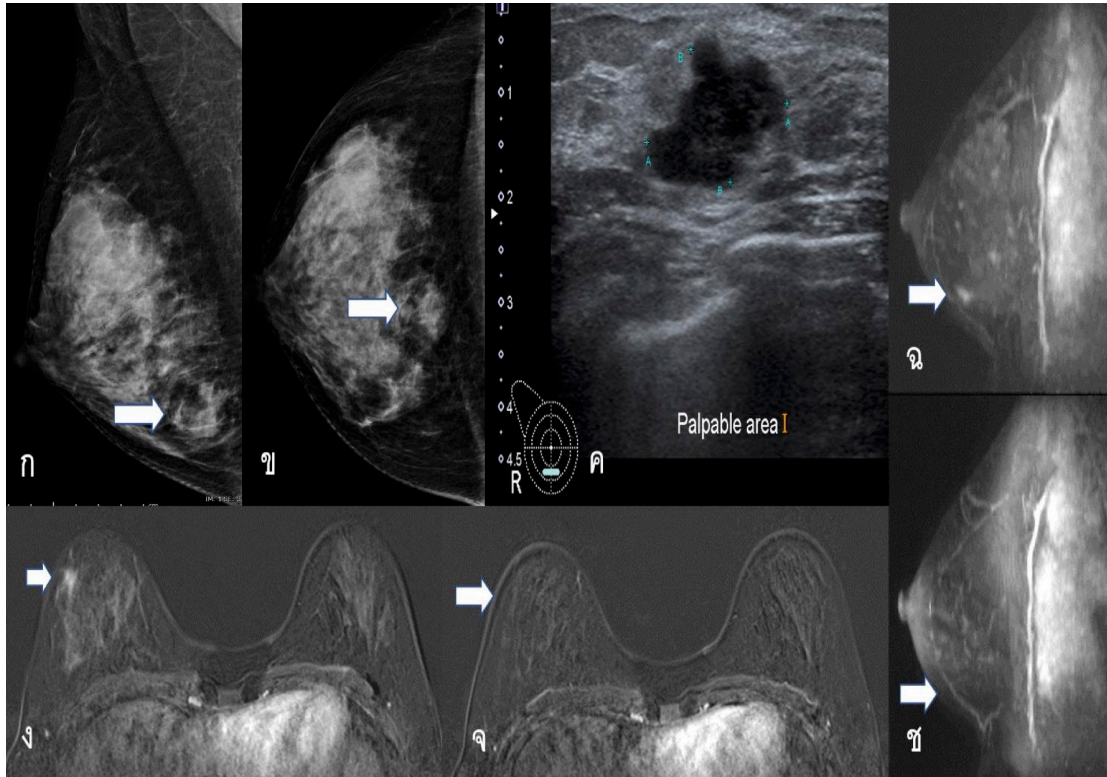
การตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นการตรวจเพื่อประเมินการตอบสนองได้แม่นยำที่สุดเนื่องจากการตรวจชนิดอื่นอาจจะแยกพังผืดที่เกิดหลังการรักษา การเปลี่ยนแปลงหลังการเจาะชิ้นเนื้อจากมะเร็งที่เหลืออยู่ได้ยาก^(37, 38) อย่างไรก็ตามความสามารถในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ชนิดของมะเร็ง (tumor subtype) โดยพบว่าผลการตรวจจะมีความแม่นยำมากกว่าในมะเร็งชนิด triple-negative และ HER-2 positive และมีความแม่นยำน้อยลงในมะเร็งชนิด Luminal⁽³⁹⁾ รวมถึงชนิดของยาที่ใช้รักษา โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา antiandrogenic และยาเคมีบำบัด Taxane มีโอกาสที่จะพบการประเมินมะเร็งที่เหลือน้อยกว่าความเป็นจริงได้มากกว่ายาชนิดอื่น^(40, 41) และช่วงเวลาในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นต้น

ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดด้วยการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้านั้นควรที่จะมีการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าก่อนเริ่มการรักษาเพื่อช่วยให้การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาทำได้ง่ายและแม่นยำมากขึ้น⁽³¹⁾

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดนั้นจะมีการประเมินทั้งการเปลี่ยนแปลงของขนาดของก้อนมะเร็งด้วยเส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุด (maximum diameter), ปริมาตรของก้อนมะเร็ง (tumor volume), การประเมิน kinetic enhancement และการประเมินด้วยเทคนิค functional รวมถึง diffusion-weighted imaging (DWI) โดยพบว่า การประเมินด้วยปริมาตรของก้อนมะเร็งมีความแม่นยำมากกว่าการประเมินด้วยเส้นผ่าศูนย์กลางที่มากที่สุด⁽⁴²⁾ และการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรของก้อนมะเร็งมีความสัมพันธ์กับอัตราชีพรอดอย่างปราศจากโรค (recurrence-free survival) มากกว่าปัจจัยอื่น ๆ รวมถึงยังเป็นปัจจัยที่ใช้ในการทำนายการเกิด pathologic complete response (pCR) หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบแรกได้เป็นอย่างดี⁽⁴³⁾ นอกจากนี้ปัจจัยอื่น ๆ ที่ช่วยบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาและการทำนายการเกิด pCR ได้เช่นกัน คือ การลดลงของ early enhancement ของก้อนมะเร็งและการที่มีก้อนมะเร็งมีค่า apparent diffusion coefficient (ADC) เพิ่มมากขึ้น⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

บางครั้งการประเมินมะเร็งที่เหลือนั้นอาจจะมากกว่าหรือน้อยกว่าความเป็นจริงได้โดยพบว่าการประเมินพังผืดหรือการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษา (fibrosis/post treatment change), necrotic tumor หรือ residual benign mass ร่วมด้วยอาจทำให้การประเมินมะเร็งที่เหลือนั้นมากกว่าความเป็นจริง ในทางตรงกัน

ข้ามมะเร็งที่มีลักษณะไม่ได้เป็นก้อนชัดเจน (nonmass morphology), มะเร็งที่มีการตอบสนองแบบ nonconcentric shrinkage และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา antiandrogenic มักจะพบมีการประเมินมะเร็งที่เหลือน้อยกว่าความเป็นจริง⁽⁴²⁾

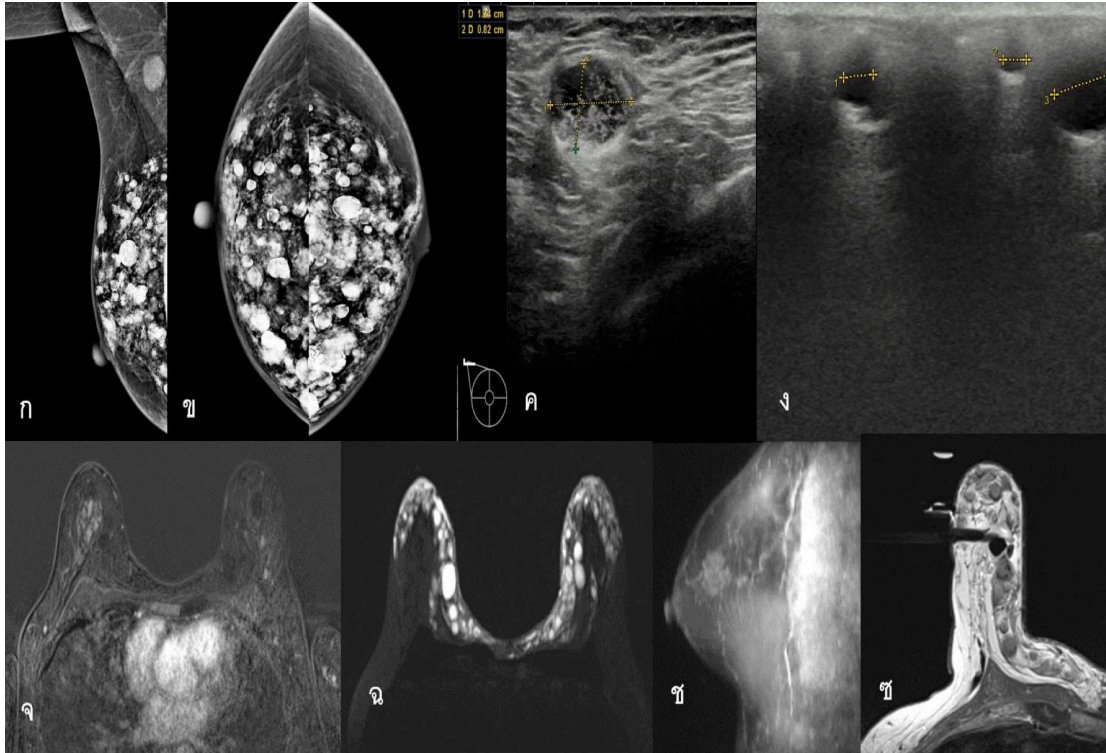


รูปที่ 4. ผู้หญิงอายุ 34 ปี มาด้วยคลำได้ก้อนที่เต้านมข้างขวา ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงลักษณะของ irregular shaped indistinct isodense mass at right lower mid part (ลูกศร) ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง irregular shaped indistinct hypoechoic mass at right lower mid part ตรงกับตำแหน่งที่พบในแมมโมแกรม จากนั้นมีการเจาะตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่าเป็น invasive ductal carcinoma ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ง. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI และ ฉ. เป็นภาพ MIP หลังจากได้ยาเคมีบำบัด AC 4 cycles พบว่าก้อนมีขนาดเล็กลง (ลูกศร) จ. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI และ ช. เป็นภาพ MIP หลังจากได้ยา Docetaxel ต่ออีก 3 cycles ไม่พบ abnormal enhancement แสดงให้เห็นว่ามี radiologic complete response ผลทางพยาธิวิทยาพบ fibrotic scar และไม่พบ residual invasive carcinoma consistent with pathologic complete response แสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ดีในการรักษา

4. ใช้ในการค้นหามะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆหรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และสงสัยว่ามาจากมะเร็งเต้านม (occult breast cancer or carcinoma of unknown primary origin)

ในกรณีของผู้ป่วยที่ตรวจพบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ หรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และสงสัยว่ามาจากมะเร็งเต้านมนั้น การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีประโยชน์ในกรณีที่การตรวจร่างกาย การตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์เต้านมไม่พบมะเร็งเต้านม โดยพบว่าการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าสามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยเหล่านี้ได้มากถึงร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด^(46, 47)

การรักษาบริเวณเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความสำคัญเพราะสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณเต้านมและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้⁽⁴⁸⁾ หากการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าไม่พบมะเร็งในเต้านมที่ชัดเจนการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณเต้านมข้างเดียวกับที่มีการแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลืองนั้นปลอดภัยและได้ประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับการผ่าตัดเอาเต้านมออกทั้งหมด (mastectomy) ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะทำให้ไม่ต้องผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดโดยไม่จำเป็น^(46, 47)



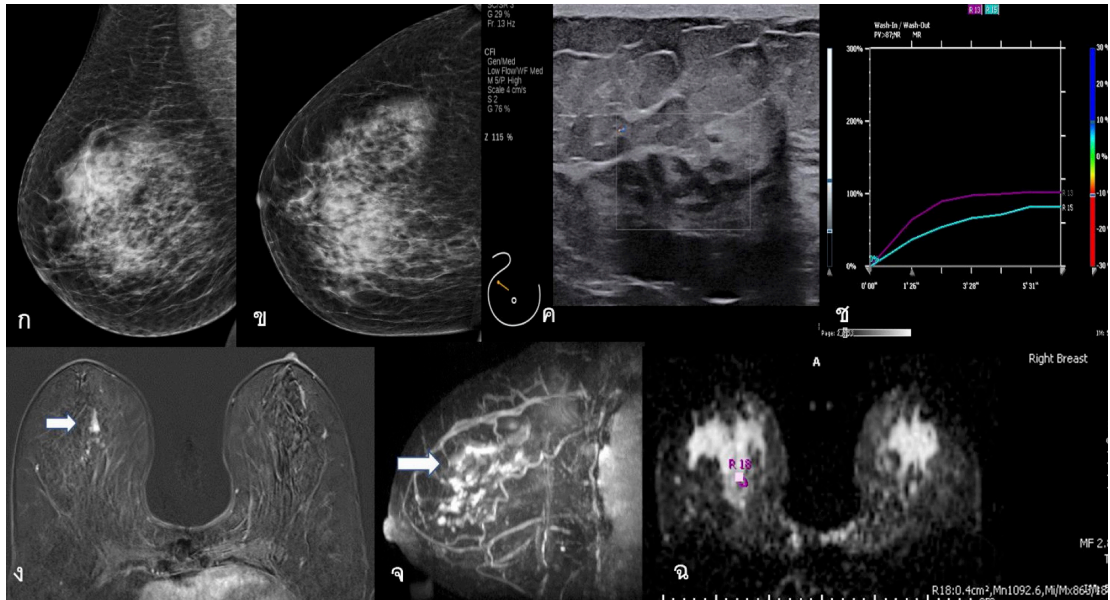
รูปที่ 5. ผู้ป่วยหญิงอายุ 46 ปี มีประวัติฉีดซิลิโคนเข้าเนื้อเต้านมเป็นเวลา 10 ปี มาตรวจด้วยคลำได้ก้อนที่รักแร้ขวาภาพ ก. เป็นภาพแมมโมแกรมท่า MLO แสดงลักษณะของต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ขวามีลักษณะกลมโต ข. เป็นภาพแมมโมแกรมท่า CC แสดงลักษณะของ multiple siliconomas in both breasts ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์บริเวณรักแร้ข้างขวาแสดงลักษณะของ pathologic node ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงลักษณะของ multiple siliconomas with snowstorm appearance ทำให้ไม่สามารถประเมินรอยโรคในเต้านมได้ชัดเจน หลังจากผู้ป่วยได้ตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ข้างขวาพบว่า เป็น metastatic adenocarcinoma favored breast in origin จึงต้องหา primary breast cancer โดยใช้การตรวจคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า จ. และ ช. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI และภาพ MIP แสดงลักษณะของ focal area of heterogeneous non-mass enhancement อยู่ที่บริเวณ right upper mid part ฉ. เป็นภาพ silicone bright sequence แสดงให้เห็น multiple siliconomas บริเวณด้านหน้าของเต้านมทั้งสองข้าง และ ซ. เป็นภาพการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณเต้านมข้างขวาโดยใช้ MRI guidance ผลพยาธิวิทยาพบว่า เป็น high grade ductal carcinoma in situ ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเต้านมข้างขวาแบบ modified radical mastectomy

5. ใช้ในการแก้ปัญหาในการวินิจฉัยโรคเต้านมในบางกรณี que การตรวจชนิดอื่นให้ข้อมูลได้ไม่เพียงพอ (diagnostic problem-solving breast MRI)

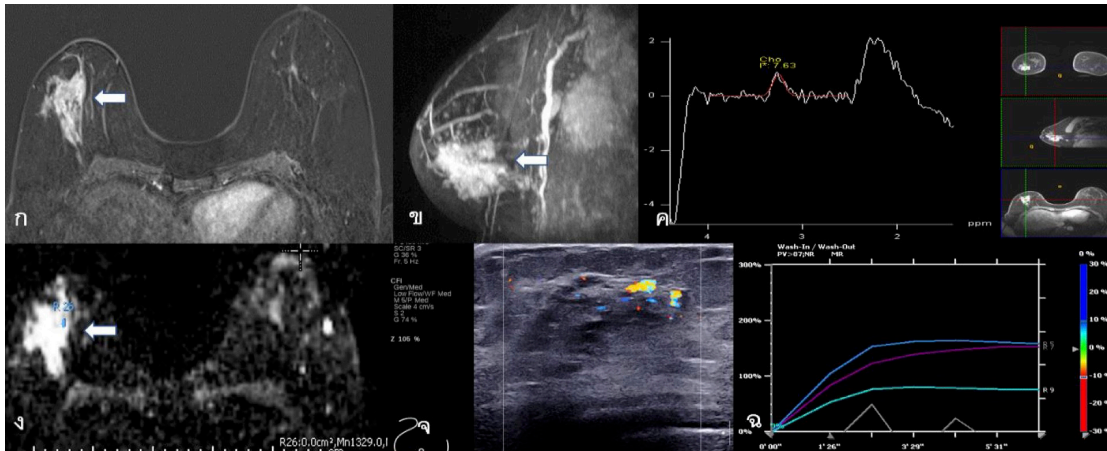
เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value, NPV) ที่สูงมาก ทำให้มีการนำมาช่วยในการวินิจฉัยโรคเต้านมกรณี que การตรวจด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ให้ข้อมูลได้ไม่เพียงพอ เช่น รอยโรคชนิด architectural distortion ที่ไม่ชัดเจน รอยโรคที่นำสงสัยที่ตรวจพบในท่าเดียวของการตรวจแมมโมแกรมทั้งสองมิติและสามมิติ ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการมีของเหลวผิดปกติออกจากหัวนม (pathologic nipple discharge) que การตรวจด้วยวิธีอื่นได้ผลไม่ชัดเจน สุดท้ายใช้ช่วยแยกการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษากับการเกิดรอยโรคซ้ำเฉพาะที่ซึ่งแยกได้ยากด้วยวิธีการตรวจชนิดอื่น⁽³⁴⁾

จากการศึกษาของ Bennani-Baiti และคณะ พบว่าความไวและการทำนายผลลบของการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในการประเมินรอยโรคที่ไม่มีหินปูนนั้นสูงถึงร้อยละ 99 และร้อยละ 100 ตามลำดับ⁽⁴⁹⁾ ในขณะที่ค่าการทำนายผลลบสำหรับรอยโรคที่เป็นหินปูนจากแมมโมแกรมนั้นไม่สูงเพียงพอที่จะแยกมะเร็งออกจากภาวะอื่นได้ โดยพบว่ากรณีที่ไม่มี enhancement บริเวณที่ตรวจพบหินปูนที่นำสงสัยนั้นมีความสัมพันธ์กับค่าทำนายลบเพียงร้อยละ 93⁽⁵⁰⁾ ดังนั้นในกรณีที่ตรวจพบหินปูนที่นำสงสัยการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าไม่สามารถแทนที่การตรวจชิ้นเนื้อได้

สำหรับการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในกรณีของผู้ป่วยที่มาด้วย pathologic nipple discharge นั้นมีความไวในการตรวจหาสาเหตุได้ถึงร้อยละ 92 เมื่อเทียบกับการตรวจด้วยการฉีดสารทึบรังสีในท่อน้ำนม (galactography) ซึ่งมีความไวในการตรวจหาสาเหตุเพียงร้อยละ 69 โดยการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีมีความไวในการตรวจ (sensitivity) และความจำเพาะเจาะจงในการตรวจ (specificity) สูงถึงร้อยละ 97⁽⁵¹⁾



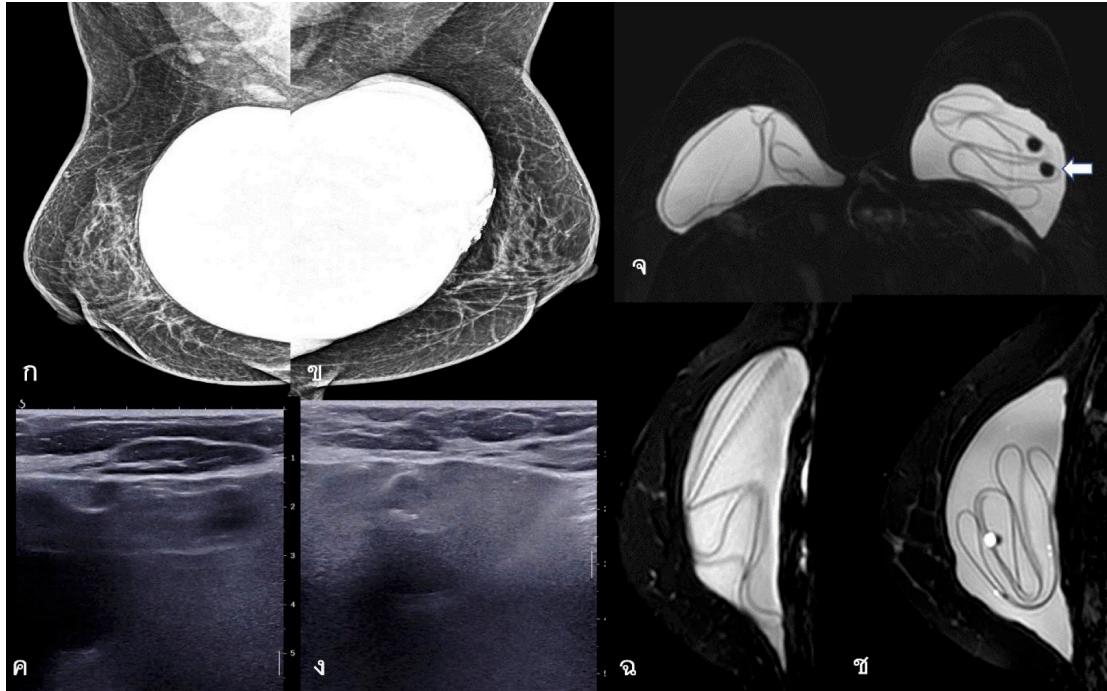
รูปที่ 6. ผู้ป่วยหญิงอายุ 62 ปี มาด้วยมีเลือดออกจากหัวนมข้างขวา ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC ตรวจไม่พบความผิดปกติชัดเจน ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์บริเวณ right upper outer quadrant พบเป็น focal dilated duct without internal vascularity ง. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI แสดงให้เห็นลักษณะของ clumped non mass enhancement at right upper mid part (ลูกศร) จ. เป็นภาพ MIP แสดงให้เห็นลักษณะเป็น segmental clumped NME at right upper mid part (ลูกศร) ซึ่งจะเห็นว่าขนาดของรอยโรคมีขนาดใหญ่กว่าที่เห็นจากอัลตราซาวด์ค่อนข้างมาก ฉ. เป็นภาพแสดง apparent diffusion coefficient (ADC) พบว่ามี borderline restricted diffusion และ ช. เป็นภาพแสดงลักษณะของ type II kinetic curve enhancement ของรอยโรค จากภาพทางรังสีวินิจฉัยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น ACR BI-RADS 4C จากนั้นได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ right microdochestomy ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาออกมาเป็น intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ grade 1



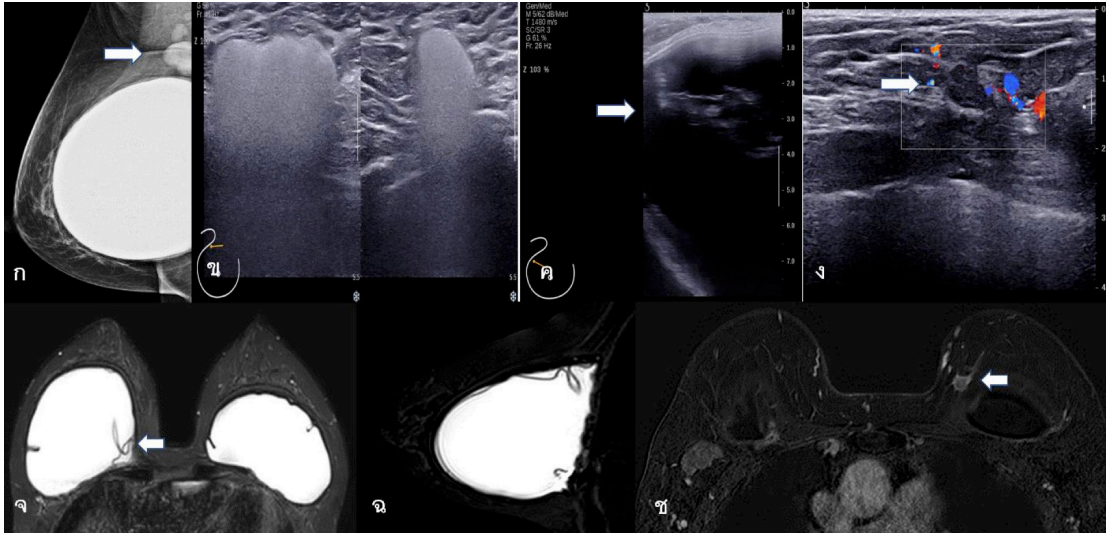
รูปที่ 7. ผู้ป่วยหญิงอายุ 63 ปี เคยผ่าตัดเนื้องอกที่เต้านมข้างขวามาตรวจด้วยคล้ำได้ก้อนที่เต้านมข้างขวา บริเวณใกล้กับรอยผ่าตัดเดิม หลังจากตรวจด้วยแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ไม่พบความผิดปกติที่ชัดเจน จึงได้มาตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพิ่มเติม ก. ภาพ subtracted contrast enhanced MRI และ ข. ภาพ MIP แสดงให้เห็น segmental non-mass enhancement (NME) at right outer mid part (ลูกศร) ค. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็น increased choline peak of suspicious NME ง. เป็นภาพ diffusion weighted image (DWI) แสดงให้เห็น borderline restricted diffusion of NME ฉ. เป็นภาพแสดง type 2 kinetic curve enhancement of NME ได้รับการวินิจฉัยเป็น ACR BI-RADS 4c จากนั้นผู้ป่วยได้รับการตรวจอัลตราซาวด์เฉพาะจุดเพื่อประเมินอีกครั้ง จ. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงลักษณะของ focal dilated duct with hypervascularity at right outer mid part จากนั้นผู้ป่วยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบว่าเป็น ductal carcinoma in situ

6. ใช้ในผู้ป่วยที่เสริมเต้านมทั้งในกลุ่มที่เสริมแบบชนิดถุงหรือชนิดฉีต

การประเมินความสมบูรณ์ของเต้านมเทียม (silicone breast implant integrity evaluation) นั้น การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีความไวและความจำเพาะเจาะจงในการตรวจพบ เต้านมเทียมแตกมากกว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวด์และแมมโมแกรมโดยมีความไวและความจำเพาะเจาะจง อยู่ในช่วงร้อยละ 78-99⁽⁵²⁾ โดยลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของการตรวจเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า ที่จำเพาะเจาะจงกับการแตกภายในของเต้านมเทียม (intracapsular rupture) นั้นประกอบด้วย linguine และ keyhole signs⁽⁵³⁾ โดยการประเมินความสมบูรณ์ของเต้านมเทียมไม่จำเป็นต้องฉีดสารทึบรังสี ในการตรวจแต่จะมีการใช้เทคนิค silicone-specific sequence ซึ่งจะทำให้การประเมินความสมบูรณ์ของ เต้านมเทียมชัดเจนขึ้น แต่อย่างไรก็ตามสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรมแล้ว ผลไม่ชัดเจนโดยเฉพาะกลุ่มที่เสริมเต้านมแบบฉีต การฉีดสารทึบรังสีร่วมด้วยเพื่อตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม จึงมีความจำเป็น



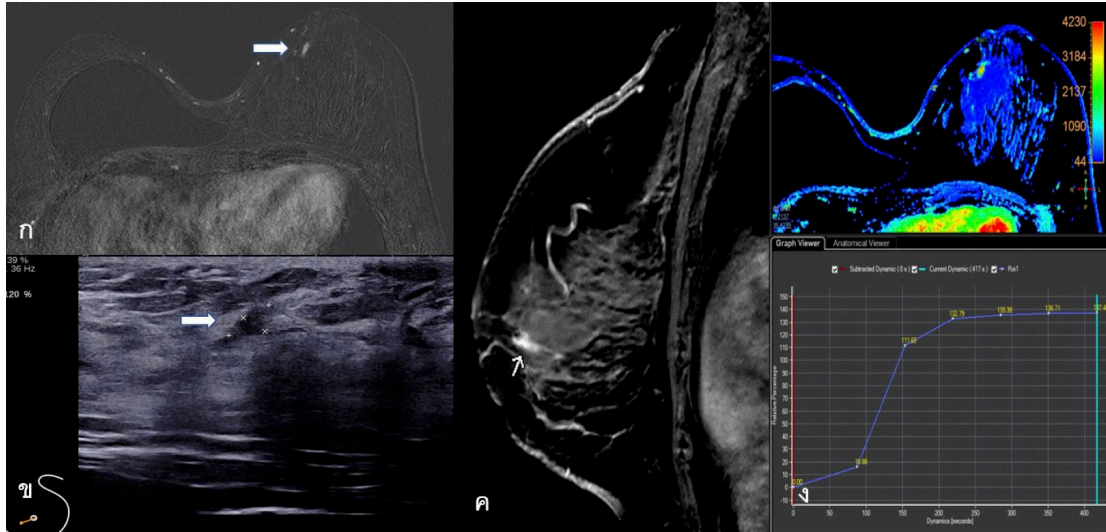
รูปที่ 8. ผู้ป่วยหญิงอายุ 65 ปี ได้รับการผ่าตัดเสริมเต้านมเป็นเวลา 10 ปี มาตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO ของเต้านมข้างขวาและข้างซ้าย แสดงให้เห็น lobulated contour of left retroglanular silicone implant with calcified capsule and normal contour of right retroglanular silicone implant ค. และ ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์ของเต้านมทั้งสองข้าง พบลักษณะเป็น stepladder pattern และสงสัย intracapsular rupture of bilateral retroglanular silicone implants จากนั้นมีการส่งประเมินความสมบูรณ์ของเต้านมเทียม (implant integrity) ด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จ. ฉ. และ ช. เป็นภาพ silicone bright sequence MRI แสดงลักษณะของ linguine signs of bilateral retroglanular silicone implants และ salad oil sign at left retroglanular silicone implsnt (ลูกศร) ซึ่งบ่งบอกว่ามี intracapsular rupture of bilateral retroglanular silicone implants



รูปที่ 9. ผู้ป่วยหญิงอายุ 64 ปีเสริมเต้านมเทียมทั้งสองข้างมาด้วยคล้ำได้ก่อนที่รักแร้ข้างขวา ก. เป็นภาพแมมโมแกรมแสดงลักษณะของ dense enlarged right axillary node ข. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงลักษณะของ silicone deposition at right axillary node ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์สงสัย intracapsular rupture of right subpectoral implant จึงมีการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพิ่มเติม จ. และ ฉ. เป็นภาพ silicone bright sequence แสดงลักษณะของ keyhole sign (ลูกศร) ซึ่งบ่งบอกถึง intracapsular rupture of right subpectoral implant ช. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI แสดงให้เห็น enlarged right axillary node แบบเดียวกับที่พบในแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ร่วมกับมี a small irregular rim enhancing mass at periphery of left upper inner quadrant (ลูกศร) ได้รับการวินิจฉัย ACR BIRADS 4c จากนั้นมีการทำอัลตราซาวด์เฉพาะจุดเพื่อหารอยโรคที่พบใน MRI พบเป็น an irregular indistincted isoechoic mass at left upper inner quadrant ซึ่งตรงกับที่พบใน MRI จากนั้นผู้ป่วยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่า เป็น invasive ductal carcinoma

7. ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้วและพบว่ามียอยโรคเหลือที่ขอบของก้อน (positive margin) หรือ รอยโรคใกล้กับรอยแผลผ่าตัด (close margin) หรือเป็นมะเร็งกลับซ้ำ (recurrence)

การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจทำให้ตรวจพบรอยโรค multicentric หรือ multifocal ที่ไม่คาดคิดในระดับ 5 มม. หรือมากกว่านั้น อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้การแยกการเปลี่ยนแปลงหลังการผ่าตัดกับมะเร็งที่เหลืออยู่ค่อนข้างยากและมีค่าทำนายลบต่ำประมาณร้อยละ 45 โดยเฉพาะการที่มี enhancement บริเวณรอยหรือโพรงผ่าตัด (surgical cavity)⁽⁵⁴⁾



รูปที่ 10. ผู้ป่วยหญิงอายุ 57 ปีมีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมข้างขวาได้รับการผ่าตัดแบบ skin sparing right mastectomy with implant reconstruction มาตรวจ MRI breast surveillance ก. เป็นภาพ subtracted contrast enhanced MRI และ ค. เป็นภาพ MIP พบลักษณะของ linear ductal enhancement at left inner mid part (ลูกศร) ง. แสดงลักษณะของ type 2 kinetic curve enhancement ของ ductal enhancement ได้รับการวินิจฉัย ACR BI-RADS 4b จากนั้นจึงตรวจด้วยอัลตราซาวด์เฉพาะจุดเพื่อหารอยโรคในตำแหน่งที่สงสัยพบเป็น focal dilated duct at left inner mid part (ลูกศร) หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าเป็น ductal carcinoma in situ

ข้อควรระวังสำหรับการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า

เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีความไวในการตรวจสูง อาจทำให้ตรวจพบรอยโรคที่อาจจะไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกหรือก่อให้เกิดผลบวกложง (false positive) ซึ่งนำไปสู่การตรวจติดตามหรือการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาได้ ดังนั้นการเลือกระยะเวลาในการตรวจสำหรับผู้ป่วยก่อนวัยหมดประจำเดือนจึงมีความสำคัญเพื่อหลีกเลี่ยง benign hormone related enhancement และลดผลบวกложงดังกล่าว จึงควรนัดตรวจช่วง 7-14 วันหลังจากมีประจำเดือนวันแรก แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมและต้องการตรวจเพื่อประเมินระยะของโรคสามารถทำได้เลยโดยไม่ต้องคำนึงถึงประจำเดือนเพราะอาจจะทำให้การรักษาล่าช้าไปได้

ข้อจำกัดในการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า⁽⁵⁵⁾ เช่น ผู้ป่วยที่ใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ชนิดโลหะ (metallic implants) บางชนิด จึงต้องมีการสอบถามเรื่องของวัสดุที่ใช้ให้ชัดเจนว่าสามารถเข้าตรวจได้หรือไม่ ผู้ป่วยที่กลัวที่แคบ (claustrophobia) และผู้ป่วยที่มีรอยสักหรือเสริมความงามบริเวณผิวหนังบางรายอาจเกิดการระคายเคืองได้ นอกจากนี้การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าจำเป็นต้องมีการฉีดยาทึบรังสีจึงต้องระมัดระวังในการตรวจในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการทำงานของไต และในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร ดังนั้นจึงควรคำนึงถึงความจำเป็นในการตรวจร่วมด้วย

แม้ว่าการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าจะมีความไวในการตรวจสูงแต่มีผลข้างเคียงบางชนิดอาจตรวจไม่พบจากการตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าแต่ตรวจพบจากแมมโมแกรม ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังในการใช้โดยเฉพาะในแง่ของการแก้ปัญหาในการวินิจฉัยโรคเต้านม (diagnostic problem-solving breast MRI) และไม่ควรรู้สึกว่าการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าแทนการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยแมมโมแกรม

ทิศทางในอนาคตของการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (future direction of breast MRI)

เนื่องจากในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ายังมีข้อจำกัดค่อนข้างมากด้วยเรื่องของราคาที่สูงและปริมาณเครื่องมือที่อยู่อย่างจำกัดรวมถึงระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจผู้ป่วยแต่ละรายที่ค่อนข้างนานประมาณ 45-60 นาที จึงมีการศึกษาเพื่อลดขั้นตอนการตรวจลงบางส่วน เรียกว่า abbreviated MRI โดยจากการศึกษาพบว่า การปรับลดขั้นตอนการตรวจบางส่วนยังสามารถให้การวินิจฉัยได้แม่นยำเทียบเท่ากับการตรวจแบบเต็ม (full protocol)^(56, 57) ทำให้ในอนาคตอาจมีการนำ abbreviated MRI มาใช้เพิ่มมากขึ้นเพื่อลดระยะเวลาในการตรวจและการแปลผลรวมถึงอาจจะทำให้ค่าใช้จ่ายในการตรวจลดลงและมีการใช้งานได้แพร่หลายมากขึ้น

การตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าสามารถตรวจพบมะเร็งเต้านมได้จากรูปแบบการ enhancement ที่แตกต่างจากเนื้อเต้านมปกติหลังจากที่มีการฉีดสารทึบรังสีเข้าทางหลอดเลือดดำ แต่อย่างไรก็ตามเนื้อเยื่อเต้านมปกติก็มี enhancement เช่นกันเรียกว่า background parenchymal enhancement (BPE) ซึ่งลักษณะของ BPE ที่พบนั้นมีการเปลี่ยนแปลงจากหลายปัจจัยทั้งในเรื่องของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงและการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า BPE ที่มากมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเต้านมที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน ดังนั้นรูปแบบของการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในอนาคตอาจมีการนำ BPE เป็นส่วนหนึ่งของการประเมินความเสี่ยง⁽⁵⁸⁾

ปัจจุบันการใช้ tamoxifen และยาในกลุ่ม estrogen receptor modulator ร่วมในการรักษา มะเร็งเต้านมกลุ่มที่มี estrogen receptor/progesterone receptor (ER/PR) positive แพร่หลายมากขึ้น มีการศึกษาพบว่า การใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถช่วยลดโอกาสในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้เกือบร้อยละ 50 แต่อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของการรักษาด้วย tamoxifen เช่น การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (deep vein thrombosis and pulmonary emboli) และมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก ก็พบได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการพิจารณาในเรื่องของประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาด้วย tamoxifen ที่อาจเกิดขึ้นจึงมีความสำคัญ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้จะตรวจพบ BPE น้อยลงในการตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยถึงร้อยละ 32⁽⁵⁹⁾ ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ BPE หลังจากได้รับการรักษาด้วย tamoxifen ซึ่งเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ BPE หลังจากการรักษาด้วย tamoxifen อาจจะได้รับประโยชน์จากการรักษาน้อยลง ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อนำมาปรับใช้ในการปรับลดความเสี่ยงจากการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้⁽¹¹⁾

นอกจากนี้ได้มีการศึกษาที่นำข้อมูลจากการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามาใช้ร่วมกับเทคโนโลยีใหม่ ๆ ทั้งในเรื่องของปัญญาประดิษฐ์ (artificial Intelligence, AI), machine learning และ radiomic ซึ่งจะช่วยพัฒนาการดูแลรักษาให้กับผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้นรวมถึงเป็นการดูแลรักษาเฉพาะบุคคลมากขึ้น (personalized therapy) และในอนาคตอาจมีการใช้ deep contrast AI algorithm ในภาพการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าแบบไม่ใช้สารทึบรังสี (gadolinium-free breast MR image) ที่สามารถให้ข้อมูลได้เทียบเท่าการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าแบบใช้สารทึบรังสี⁽⁶⁰⁻⁶²⁾

บทสรุป

ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นการตรวจที่มีความไวในการตรวจพบมะเร็งเต้านมมากที่สุดเมื่อเทียบกับการตรวจชนิดอื่น ทำให้มีบทบาทและข้อบ่งชี้ในการใช้ทางคลินิกมากขึ้น (ตารางที่ 2) แต่อย่างไรก็ตามการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ายังคงมีข้อจำกัดบางประการดังนั้นการพิจารณาข้อบ่งชี้ในการตรวจที่เหมาะสม ระยะเวลาการตรวจที่เหมาะสมและการปรับเทคนิคในการตรวจที่จะทำให้การตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้ามีประสิทธิภาพและแม่นยำมากยิ่งขึ้น

ตารางที่ 2. แสดงการใช้งานทางคลินิกในปัจจุบันของการตรวจวินิจฉัยเต้านมด้วยคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า [current clinical application of breast magnetic resonance imaging (MRI)]

1. ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมสูง (high risk patient)
2. ใช้ในการประเมินระยะและขอบเขตของโรคมะเร็งเต้านม (staging in women with known breast cancer and evaluation of extent of disease)
3. ใช้ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษามะเร็งเต้านมด้วยการรักษาก่อนผ่าตัด (evaluation of women treated with neoadjuvant therapy)
4. ใช้ในการค้นหามะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆหรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และสงสัยว่ามาจากมะเร็งเต้านม (occult breast cancer or carcinoma of unknown primary origin)
5. ใช้ในการแก้ปัญหาในการวินิจฉัยโรคเต้านมในบางกรณีที่มีการตรวจชนิดอื่นให้ข้อมูลได้ไม่เพียงพอ (diagnostic problem-solving breast MRI)
6. ใช้ในผู้ป่วยที่เสริมเต้านมทั้งในกลุ่มที่เสริมแบบชนิดถุงหรือชนิดฉีด ทั้งในแง่ของการประเมินความสมบูรณ์ของเต้านมเทียมและการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมบางกรณี
7. ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้วและพบว่ามียารอยโรคเหลือที่ขอบของก้อน (positive margin) หรือรอยโรคใกล้กับรอยแผลผ่าตัด (close margin) หรือเป็นมะเร็งกลับซ้ำ (recurrence)

เอกสารอ้างอิง

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2022.
2. Baxter GC, Selamoglu A, Mackay JW, Bond S, Gray E, Gilbert FJ. A meta-analysis comparing the diagnostic performance of abbreviated MRI and a full diagnostic protocol in breast cancer. *Clin Radiol* 2021;76:154.e23-e32.
3. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:199-204.
4. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989;170:681-6.
5. Yeh ED, Georgian-Smith D, Raza S, Bussolari L, Pawlisz-Hoff J, Birdwell RL. Positioning in breast MR imaging to optimize image quality. *Radiographics* 2014;34:E1-17.
6. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46:1296-316.
7. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* 2019;292:520-36.
8. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15:408-14.
9. Lee CS, Sickles EA, Moy L. Risk Stratification for Screening Mammography: Benefits and Harms. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:250-8.
10. Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A Deep Learning Mammography-based Model for Improved Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology* 2019;292:60-6.
11. Houser M, Barreto D, Mehta A, Brem RF. Current and Future Directions of Breast MRI. *J Clin Med* 2021;10.
12. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007;96:11-5.
13. Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Woldringh GH, et al. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). *Int J Cancer* 2015;137:1729-38.
14. Obdeijn IM, Heijnsdijk EA, Hunink MG, Tilanus-Linthorst MM, de Koning HJ. Mammographic screening in BRCA1 mutation carriers postponed until age 40: Evaluation of benefits, costs and radiation risks using models. *Eur J Cancer* 2016;63:135-42.

15. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114:631-7.
16. Tieu MT, Cigsar C, Ahmed S, Ng A, Diller L, Millar BA, et al. Breast cancer detection among young survivors of pediatric Hodgkin lymphoma with screening magnetic resonance imaging. *Cancer* 2014;120:2507-13.
17. Freitas V, Scaranelo A, Menezes R, Kulkarni S, Hodgson D, Crystal P. Added cancer yield of breast magnetic resonance imaging screening in women with a prior history of chest radiation therapy. *Cancer* 2013;119:495-503.
18. Weinstock C, Campassi C, Goloubeva O, Wooten K, Kesmodel S, Bellevance E, et al. Breast magnetic resonance imaging (MRI) surveillance in breast cancer survivors. *Springerplus* 2015;4:459.
19. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-69.
20. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2017;283:361-70.
21. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, Eby PR, Newell MS, Moy L, et al. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2021;18:1280-8.
22. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213:881-8.
23. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995;196:115-22.
24. Rominger M, Berg D, Frauenfelder T, Ramaswamy A, Timmesfeld N. Which factors influence MRI-pathology concordance of tumour size measurements in breast cancer? *Eur Radiol* 2016;26:1457-65.
25. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-92.
26. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, et al. Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of

- Detection Reflects Tumor Histopathologic Results. *Radiology* 2016;280:716-22.
27. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;22:26-38.
 28. Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol* 2009;27:5640-9.
 29. Dent BL, Miller JA, Eden DJ, Swistel A, Talmor M. Tumor-to-Nipple Distance as a Predictor of Nipple Involvement: Expanding the Inclusion Criteria for Nipple-Sparing Mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:1e-8e.
 30. Thompson JL, Wright GP. The role of breast MRI in newly diagnosed breast cancer: An evidence-based review. *Am J Surg* 2021;221:525-8.
 31. Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:273-83.
 32. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, Åberg W, Löfgren L, Iliescu G, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg* 2014;38:1685-93.
 33. Lobbes MB, Vriens IJ, van Bommel AC, Nieuwenhuijzen GA, Smidt ML, Boersma LJ, et al. Breast MRI increases the number of mastectomies for ductal cancers, but decreases them for lobular cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:353-64.
 34. Scaranelo AM. What's Hot in Breast MRI. *Can Assoc Radiol J* 2022;73:125-40.
 35. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19:27-39.
 36. Slanetz PJ, Moy L, Baron P, diFlorio RM, Green ED, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S462-s75.
 37. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:321-33.
 38. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, Clinical

- Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1376-85.
39. Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, Esserman LJ. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol* 2013;20:3823-30.
 40. Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiron C, Arbion F, Body G, Brunereau L. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1069-76.
 41. Schrading S, Kuhl CK. Breast Cancer: Influence of Taxanes on Response Assessment with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015;277:687-96.
 42. Reig B, Lewin AA, Du L, Heacock L, Toth HK, Heller SL, et al. Breast MRI for Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy. *Radiographics* 2021;41:665-79.
 43. Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6580-9.
 44. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, Gibbs JE, Chenevert TL, Rosen MA, et al. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;289:618-27.
 45. Dogan BE, Yuan Q, Bassett R, Guvenc I, Jackson EF, Cristofanilli M, et al. Comparing the Performances of Magnetic Resonance Imaging Size vs Pharmacokinetic Parameters to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Patients With Breast Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol* 2019;48:235-40.
 46. McCartan DP, Zabor EC, Morrow M, Van Zee KJ, El-Tamer MB. Oncologic Outcomes After Treatment for MRI Occult Breast Cancer (pT0N+). *Ann Surg Oncol* 2017;24:3141-7.
 47. Olson JA, Jr., Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411-5.
 48. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAX): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:1-11.
 49. Bennani-Baiti B, Bennani-Baiti N, Baltzer PA. Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0160346.

50. Bennani-Baiti B, Baltzer PA. MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2017;283:692-701.
51. Berger N, Luparia A, Di Leo G, Carbonaro LA, Trimboli RM, Ambrogi F, et al. Diagnostic Performance of MRI Versus Galactography in Women With Pathologic Nipple Discharge: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:465-71.
52. Goldammer F, Pinsolle V, Dissaux C, Pélissier P. Accuracy of mammography, sonography and magnetic resonance imaging for detecting silicone breast implant ruptures: A retrospective observational study of 367 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2021;66:25-41.
53. Gorczyca DP, Gorczyca SM, Gorczyca KL. The diagnosis of silicone breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:49s-61s.
54. Krammer J, Price ER, Jochelson MS, Watson E, Murray MP, Schoenberg SO, et al. Breast MR imaging for the assessment of residual disease following initial surgery for breast cancer with positive margins. *Eur Radiol* 2017;27:4812-8.
55. Sammet S. Magnetic resonance safety. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:444-51.
56. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol* 2014;32:2304-10.
57. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging* 2019;49:e85-e100.
58. Arasu VA, Miglioretti DL, Sprague BL, Alsheik NH, Buist DSM, Henderson LM, et al. Population-Based Assessment of the Association Between Magnetic Resonance Imaging Background Parenchymal Enhancement and Future Primary Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2019;37:954-63.
59. King V, Kaplan J, Pike MC, Liberman L, David Dershaw D, Lee CH, et al. Impact of tamoxifen on amount of fibroglandular tissue, background parenchymal enhancement, and cysts on breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2012;18:527-34.
60. Sheth D, Giger ML. Artificial intelligence in the interpretation of breast cancer on MRI. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:1310-24.
61. Jiang Y, Edwards AV, Newstead GM. Artificial Intelligence Applied to Breast MRI for Improved Diagnosis. *Radiology* 2021;298:38-46.
62. Yu X, Kang C, Guttery DS, Kadry S, Chen Y, Zhang YD. ResNet-SCDA-50 for Breast Abnormality Classification. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2021;18:94-102.



การรักษาแบบก้าวหน้า ในมะเร็งเต้านม: การตัดเต้านมแบบสงวนหัวนม และลานนม (modern treatment in breast cancer: nipple-sparing mastectomy)

สุกัญญา ศรีอัษฎาพร

บทนำ

การพัฒนาการรักษามะเร็งเต้านมจากอดีตถึงปัจจุบันมีความเปลี่ยนแปลงของการรักษาทั้งด้าน systemic treatment คือการมีความรู้ระดับ molecular มีความเข้าใจการดำเนินของโรคมมากขึ้น มีการพัฒนายาใหม่ ๆ ที่เฉพาะเจาะจงขึ้น มีประสิทธิภาพขึ้นทั้งในแง่ hormonal therapy, chemotherapy, targeted therapy และที่ยังมีการพัฒนาเพื่อหวังผลทาง clinic คือ immunotherapy การรักษาเฉพาะที่ได้แก่ radiotherapy ก็มีการพัฒนา technique ใหม่ ๆ ที่ลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่น ลดระยะเวลาการรับ radiotherapy อย่างไรก็ตาม การรักษาหลักสำหรับมะเร็งเต้านมคือการผ่าตัด ความเปลี่ยนแปลงด้านการรักษาอื่นมีผลต่อการพัฒนาวิธีการผ่าตัดในอดีต เมื่อไม่มี adjuvant treatment มีเพียงการผ่าตัดขอบเขตการผ่าตัดจึงมากเมื่อเทียบกับปัจจุบัน คือการทำ radical mastectomy แม้ว่าทำการผ่าตัดที่คาดหวังว่าจะไม่เกิดโรครื้อ ก็ยังพบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และแพร่กระจาย ทำให้มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค การเริ่มมี systemic treatment ทั้ง hormonal และ chemotherapy ร่วมกับมีการใช้ mammography ในการ screening breast cancer ทำให้พบมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นมากขึ้น จึงมีการศึกษาการทำ breast-conserving surgery (BCT) ในช่วงปี ค.ศ. 1970⁽¹⁻³⁾ เป็นต้นมาจนเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยบางอย่างที่ยังคงมีการพัฒนาเป็นการทำ skin-sparing mastectomy

(SSM) ในปี ค.ศ. 1991⁽⁴⁾ เนื่องจากความต้องการผู้ป่วยบางรายซึ่งอยากมีเต้านม แต่ไม่ต้องการ radiotherapy มีความกังวลการกลับเป็นซ้ำถ้าทำ BCT เมื่อมีการทำ SSM เป็นระยะเวลาที่พบว่า มีโอกาสเกิดเป็นซ้ำน้อยกว่ากับการทำ total mastectomy (TM) ในช่วงต้น ค.ศ. 2000 เริ่มมีการทำ nipple-sparing mastectomy มากขึ้น โดยมีข้อดีคือได้ cosmetic ที่ดีกว่า แต่ยังมีข้อสงสัยในการเลือกผู้ป่วย เทคนิคการทำ ผลข้างเคียง และการกลับเป็นซ้ำ

การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำ NSM

ผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทำ NSM คือ ผู้ป่วยที่มีโอกาสพบเซลล์มะเร็งใน nipple areolar complex (NAC) น้อย (NAC+) จึงจำเป็นต้องรู้ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC involvement (NAC+) ซึ่งโอกาสพบ NAC+ แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาขึ้นอยู่กับวิธีการตัดชิ้นเนื้อ ระดับความลึกของการตัดชิ้นเนื้อจากผิวหนัง การพบ NAC+ โดยทั่วไปเกิดจาก direct extension จาก primary tumor, dissemination จาก duct, malignant change ใน NAC ซึ่งลักษณะการพบเซลล์มะเร็ง อาจพบใน duct, stroma, lymphatic vessels หรือพบร่วมกัน

Wertheim และ Ozzello⁽⁵⁾ ศึกษาการพบ NAC ใน 1,000 mastectomy specimens โดยจัดทำ longitudinal section ที่ apex ของ nipple เพื่อดู Paget's disease และ horizontal section ใน nipple พบว่าร้อยละ 23.4 NAC+ พบ Paget's disease ร้อยละ 1.8 ลักษณะที่พบ NAC+ คือ Paget's disease, carcinoma ใน ducts, stromal infiltration, lymphatic emboli โดย 58 ใน 234 รายพบมากกว่า 1 ลักษณะ โดยพบว่า gross pathology ปกติมี NAC+ ร้อยละ 16.1 ใน flat nipple พบมากกว่าคือร้อยละ 26.9 โดยพบว่า NAC+ บริเวณฐานร้อยละ 66.4 พบทุกระดับร้อยละ 33.6 ในกลุ่มที่ NAC+ พบว่า gross pathology ปกติร้อยละ 58 ลักษณะที่ผิดปกติ gross pathology คือ nipple retraction พบว่า NAC+ ร้อยละ 46.5, deformed nipple พบ NAC+ ร้อยละ 76.9, crusting และ discoloration พบ NAC+ ร้อยละ 100

ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ ขนาดก้อน (T) ขนาด 0.3-1 ซม. NAC+ ร้อยละ 13.8 T1 พบร้อยละ 17.6 T2 พบร้อยละ 21.1 T3 พบร้อยละ 46.5 ตำแหน่ง index tumor central พบ NAC+ ร้อยละ 53.5 peripheral location พบร้อยละ 16.9 multicentric cancer (MC) พบร้อยละ 25 ชนิดของ index tumor พบว่า DCIS พบ NAC+ มากที่สุด คือ ร้อยละ 38.5 IDC พบร้อยละ 24.5 ILC พบร้อยละ 19.2 lymph node involvement (LN+) พบ NAC+ ร้อยละ 33.4 LN- พบ NAC+ ร้อยละ 9.7 นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่มี NAC+ พบ LN+ มากกว่ากลุ่มที่ NAC- คือ ร้อยละ 79.5 และ ร้อยละ 45.4 ตามลำดับ

van Geel และ Menon⁽⁶⁾ ทำการตรวจ nipple 33 รายโดย cross section 3 ระดับ แต่ละระดับ (บน กลาง ฐาน) ตัด 3 parafin sections รวมเป็น 9 parafin sections ตรวจพบ NAC+ ร้อยละ 58 โดยร้อยละ 89 เป็น DCIS ร้อยละ 31.5 พบ tumor ทุกระดับ พบเพียงด้านบนร้อยละ 39 ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย NAC+ ร้อยละ 55 ถ้ามีความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย NAC+ ร้อยละ 75 MC พบ NAC+ ร้อยละ 62 UF พบร้อยละ 50 ขนาดมากกว่า 5 ซม. หรือน้อยกว่า 5 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 50 และร้อยละ 60 ตามลำดับ

Luttges และคณะ⁽⁷⁾ ศึกษาการพบ NAC+ จาก mastectomy 166 ราย พบ NAC+ ร้อยละ 38 โดยกลุ่มที่พบ tumor ร้อยละ 42 เป็น retromamillary ducts, stroma และ lymphagiosis carcinomatosa ร้อยละ 29 และ Paget's disease ร้อยละ 28 ในกลุ่มที่ตรวจพบ NAC+ ไม่มีความผิดปกติจากการตรวจร่างกายและ mammography ร้อยละ 65 ในคนที่มี retracted nipple พบ NAC+ ร้อยละ 95 โดยพบว่าอายุน้อยกว่า 65 ปีพบ NAC+ ร้อยละ 33 อายุมากกว่า 65 ปีพบ NAC+ ร้อยละ 45 ขนาดก้อนก็มีผลต่อการพบ NAC+ โดย T1 พบร้อยละ 27, T2 พบร้อยละ 46, T3 พบร้อยละ 73 การพบ LN+ เพิ่มโอกาสพบ NAC+ โดย N1 และ N2 พบ NAC+ ไม่แตกต่างกัน N0 พบร้อยละ 25, N1 ร้อยละ 54, N2 ร้อยละ 58 ระยะระหว่างก้อนและ nipple (tumor nipple distance, TND) ก็มีผลต่อ NAC+ โดยพบว่าถ้า TND ติดกันคือ 0 ซม. พบ TND ร้อยละ 100, 0-1 ซม. พบร้อยละ 87, 1-2 ซม. พบร้อยละ 36, 2-3 ซม. พบร้อยละ 13, 3-4 ซม. พบร้อยละ 39, มากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 15 ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ การพบ LCIS ร่วมด้วย พบ NAC+ ร้อยละ 100 การพบ ADH, ALH ในบริเวณอื่น พบ NAC+ ร้อยละ 64, MC พบ NAC+ ร้อยละ 69, LVI พบร้อยละ 47

Simmons และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษาการพบ NAC+ จากการทำ SSMS, non-SSMS 217 ราย พบ NAC ร้อยละ 10.6 จำแนกตามขนาดก้อนคือ 1 ซม. พบร้อยละ 97.5, 1-2 ซม. พบร้อยละ 11.9, 2-4 ซม. พบร้อยละ 4.5, ขนาดมากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 18.2 ปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ คือ ตำแหน่งก้อน central, retroareolar หรือ MC พบ NAC+ ร้อยละ 27.3 ตำแหน่งอื่น UF พบร้อยละ 6.4 โดยพบว่า areolar involvement พบเพียงร้อยละ 0.9 ซึ่งพบในระยะที่ 3 ขนาดมากกว่า 5 ซม. อยู่ central หรือ retroareolar และ MC

โอกาสการพบ NAC+ ที่แตกต่างกันขึ้นกับการเลือกศึกษาในกลุ่มที่มีความผิดปกติจากการตรวจร่างกายรวมกับกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติ จึงไม่ได้แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการพบ NAC+ ในกลุ่มที่ไม่มีอาการโดยตรง หลายการศึกษาที่เลือกเฉพาะกลุ่มที่ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ Morimoto⁽⁹⁾ ศึกษาในรายที่ตรวจร่างกาย NAC ปกติ 141 ราย พบว่า NAC+ จาก pathology ร้อยละ 31 โดยพบเป็น intraductal growth ร้อยละ 82, stromal invasion ร้อยละ 7 และพบทั้ง 2 แบบร้อยละ 11 โดย index tumor ชนิด DCIS เป็นความผิดปกติที่พบ NAC+ มากที่สุด คือ ร้อยละ 80 พบว่า 44 รายที่พบ NAC+ ร้อยละ 20 ตรวจพบบริเวณ nipple ร้อยละ 64 พบ 1 ซม. ได้ nipple และร้อยละ 16 ตรวจพบ 1-2 ซม. ได้ nipple ขนาดของก้อนพบ NAC+ แตกต่างกัน ขนาดน้อยกว่า 1 ซม. พบร้อยละ 17, 1-2 ซม. พบร้อยละ 16, 2-5 ซม. พบร้อยละ 41, มากกว่า 5 ซม. พบร้อยละ 78, LN- พบร้อยละ 27, LN+ พบร้อยละ 40, TND มีผลต่อโอกาสการพบ NAC+ TND 0 ซม. พบร้อยละ 83, 0-1 ซม. พบร้อยละ 42, 1-2 ซม. พบร้อยละ 29, 2-3 ซม. พบร้อยละ 7%, 3-4 ซม. พบร้อยละ 27, มากกว่า 4 ซม. ไม่พบ NAC+

Laronga และคณะ⁽¹⁰⁾ ศึกษาการพบ NAC+ ใน 286 SSM โดยในรายที่ตรวจร่างกายผิดปกติ เช่น NAC มี induration, retraction, fixation, ulceration หรือ discharge จะไม่รวมในการศึกษาทำ vertical-section ของ NAC พบว่า NAC+ ร้อยละ 5.6 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญคือ ตำแหน่ง subareolar หรือ MC พบ NAC+ ร้อยละ 68.8 และ LN+ พบ NAC+ ร้อยละ 56.3

Brachtel และคณะ⁽¹¹⁾ ทำการศึกษา 232 mastectomy specimens ในรายที่ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ โดยทำ coronal section ในระดับความลึกอย่างน้อย 0.5 ซม. จากผิวหนัง โดยศึกษาบริเวณ

ฐานและด้านบนของ nipple พบ NAC+ ร้อยละ 21 ปัจจัยที่มีผลได้แก่ ขนาด T1 พบร้อยละ 16 T2 พบร้อยละ 36 N0 พบร้อยละ 17 N1 พบร้อยละ 30 N2-3 พบร้อยละ 41 มี LVI พบ NAC+ ร้อยละ 33 ไม่มี LVI พบร้อยละ 18 TND มากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 10 TND ไม่มากกว่า 4 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 30 index tumor ชนิด IDC ร่วมกับ DCIS พบ NAC+ ร้อยละ 28 เทียบกับ IDC ร้อยละ 11 subtype HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 47 เทียบกับ HER2- พบร้อยละ 19 โดย multivariate logistic regressive analysis พบว่าขนาด TND และ HER2+ มีผลต่อการพบ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนใหญ่ความผิดปกติที่พบใน NAC คือ DCIS พบร้อยละ 62 นอกจากนี้การพบ LVI ใน NAC มักพบร่วมกับ LVI บริเวณอื่นในเต้านม การตรวจพบ retroareolar ปกติพบความผิดปกติบริเวณ nipple ได้ถึงร้อยละ 18

Anderson และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาการพบ NAC+ โดยทำ horizontal section ทุก 3 มม. ที่ความลึก 1 ซม. ได้ areolar บริเวณส่วนบนของ nipple ทำ vertical section โดยมี 14 parafin sections พบ NAC+ ร้อยละ 50 พบ nipple involvement ไม่มี areolar involvement ร้อยละ 25 ร้อยละ 47.5 พบบริเวณ nipple และภายใน 6-7 มม. subareolar เมื่อแยกเฉพาะตำแหน่งที่ไม่ใช่ central ขนาดน้อยกว่า 3 ซม. ตรวจร่างกายปกติ พบ NAC+ ร้อยละ 38.8 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ ขนาดก่อนน้อยกว่า 2 ซม. พบร้อยละ 56.5 2-4 ซม. พบร้อยละ 33.3 มากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 100 ตำแหน่ง central พบร้อยละ 85.7 บริเวณอื่นพบร้อยละ 42.4

Fisher⁽¹³⁾ ศึกษา 1,000 mastectomy specimens พบ NAC+ ร้อยละ 11.1 พบ Paget's disease ร้อยละ 2.3 พบเป็น invasive ร้อยละ 52 โดยพบใน ducts ร้อยละ 36.4 lymphatic involvement ร้อยละ 28 พบทั้งใน duct และ lymphatic ducts และ epidermis ร้อยละ 10.3 ใน ducts และ lymphatic duct ร้อยละ 14 และ ducts และ epidermis ร้อยละ 11.2 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ การพบ skin involvement เหนือก้อน perineural extension, LVI, DCIS, LN+ มากกว่า 3, ขนาดก้อนมากกว่า 4 ซม. papillary lesion, MC และตำแหน่ง central

Lagios⁽¹⁴⁾ ศึกษา 149 mastectomy specimens โดยทำ section ทุก 2.5 มม. ศึกษา NAC และ subareolar ลึก 4 มม. โดยการใช้ radiography ร่วมด้วยเพื่อวัดระยะ TND พบว่า NAC+ ร้อยละ 30.2 โดยพบเป็น invasive ร้อยละ 14.7 noninvasive ร้อยละ 15.4 และแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ TND 0-2.5 ซม. และ TND มากกว่า 2.5 ซม. โดยพบว่า invasive NAC involvement ร้อยละ 95.4 พบภายใน TND น้อยกว่า 2.5 ซม. แต่ในกลุ่ม noninvasive พบว่า TND ไม่มีผล คือ พบร้อยละ 58.5 เมื่อ TND น้อยกว่า 2.5 ซม. และร้อยละ 43.5 เมื่อ TND มากกว่า 2.5 ซม. นอกจาก TND แล้ว tumor grade ก็มีผลต่อการพบ invasive NAC โดยพบ index tumor grade 3 ร้อยละ 68 ใน noninvasive NAC พบร้อยละ 21 การพบ LN+ มีผลต่อ NAC+ โดยพบว่า LN+ พบ NAC+ ร้อยละ 56 เทียบกับร้อยละ 31 ในกลุ่มที่ LN- ในทางกลับกัน กลุ่มที่ invasive NAC พบ LN+ ร้อยละ 72 noninvasive NAC พบ LN+ ร้อยละ 43 กลุ่มที่ NAC ปกติ LN+ ร้อยละ 31 ขนาดของก้อนก็แตกต่างกัน ในกลุ่มที่พบ invasive NAC ขนาดเฉลี่ย 3.5 ซม. กลุ่ม noninvasive และ NAC ปกติขนาดไม่แตกต่างกัน คือ 1.9 ซม. ในกลุ่มที่ NAC+ ตรวจพบความผิดปกติ NAC ร้อยละ 26.6 โดยพบ fixed หรือ indurated NAC ร้อยละ 92, crusted NAC ร้อยละ 8 ทั้งหมดตรวจพบ NAC+ ในกลุ่ม invasive NAC พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายร้อยละ 50 กลุ่ม noninvasive NAC

พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายร้อยละ 4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ ขนาดก้อนมากกว่า 2 ซม. tumor grade 3, LN+ และตรวจร่างกายพบความผิดปกติของ NAC ในกลุ่ม noninvasive NAC ไม่มีปัจจัยใดช่วยในการแยกจากกลุ่ม NAC ปกติ ทำให้ยากต่อการเลือกผู้ป่วยที่จะไม่มี noninvasive NAC+ ซึ่งอาจทิ้งรอยโรคที่เป็น noninvasive NAC ไว้ถ้าไม่ทำการตัดชิ้นเนื้อ NAC ไปตรวจพิสูจน์

การศึกษาทางพยาธิวิทยาเพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ NAC+ ช่วยในการเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด NAC+ น้อย การประเมินก่อนผ่าตัดด้วยการตรวจร่างกายมีส่วนช่วยถ้าพบความผิดปกติ แต่ในกลุ่มที่ตรวจร่างกายปกติยังพบ NAC+ การประเมินด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัยก่อนผ่าตัดช่วยบอกโอกาสการพบ NAC+ ก่อนผ่าตัดได้

Wang และคณะ⁽¹⁵⁾ ศึกษา 787 mastectomy specimens โดยทำ vertical section ระยะ 2-3 มม. พบ NAC+ ร้อยละ 9.5 โดยพบความผิดปกติจาก gross ร้อยละ 28 ตรวจพบจากการตรวจร่างกายเพียงร้อยละ 9.3 โดยทั้งหมดเป็น Paget's disease ในกลุ่มที่ NAC+ พบ Paget's disease มากที่สุดคือร้อยละ 33, DCIS ร้อยละ 23, IDC ร้อยละ 20, LCIS ร้อยละ 15 Paget's disease ตรวจพบจากการตรวจร่างกายน้อยกว่าหนึ่งในสาม ตรวจพบโดย gross pathology ร้อยละ 50 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ การพบ index lesion ในที่ quadrant ถ้าพบ 1 lesion NAC+ ร้อยละ 4, 2 quadrants พบร้อยละ 9, 3 quadrants พบร้อยละ 10, 4 quadrants พบร้อยละ 34, central พบร้อยละ 21 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ขนาดก้อนที่น้อยกว่า 5 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 7 มากกว่า 5 ซม. พบร้อยละ 20 grade 1 พบ NAC+ ร้อยละ 4 grade 2 พบร้อยละ 9 grade 3 พบร้อยละ 14, HER2(-) พบ NAC+ ร้อยละ 7 HER2(+) พบร้อยละ 18 การพบการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองก็มีผล โดย LN(-) พบ NAC+ ร้อยละ 8 LN(+) พบ ร้อยละ 14 นอกจากนี้ได้ทำ model ช่วยในการประเมินโอกาสการพบ NAC+ ถ้าพบ index tumor 1 quadrant เป็น grade 1 และ HER2(-) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 1.7 ถ้าพบ index tumor 2, 3 quadrants grade 3 HER2(+) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 20 ถ้าพบ 4 quadrants grade 3 และ HER2(+) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 66.3 ถ้าตำแหน่ง central grade3 HER2(+) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 41.5

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าการตรวจพบ NAC+ แตกต่างกัน โดยทั่วไปพบได้ ร้อยละ 5.6-58 เมื่อพิจารณาเฉพาะรายงานที่ศึกษาเฉพาะกรณีที่ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายจะพบ NAC+ ร้อยละ 5.6-31 ในกรณีที่ gross pathology ปกติพบ NAC+ ร้อยละ 16.1⁽⁵⁾ ซึ่งถ้าเป็น flat nipple แม้ว่า gross pathology ปกติจะพบ NAC+ ร้อยละ 26.9 ถ้าตรวจร่างกายปกติพบ NAC+ ร้อยละ 5.6-55^(5, 6, 9-11, 16) พบว่า NAC+ ส่วนใหญ่เป็น occult คือ ตรวจร่างกายหรือ gross pathology ปกติร้อยละ 58-84^(5-7, 17) NAC+ ตรวจพบความผิดปกติจาก gross pathology ร้อยละ 28-42^(5, 15, 17) พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายร้อยละ 9-50^(6, 7, 14, 15) การตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายในกรณีที่ NAC+ โดย invasive cancer พบได้มากกว่าการที่ NAC+ โดย noninvasive cancer คือร้อยละ 50 และร้อยละ 4.3 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ การตรวจร่างกายพบ NAC ผิดปกติตรวจพบ NAC+ ร้อยละ 46-100^(5-7, 14) ขึ้นกับลักษณะที่พบ nipple retraction พบ NAC+ ร้อยละ 46, 95^(5, 7), deformed nipple พบ NAC+ ร้อยละ 76.9⁽⁵⁾, inversion fixation หรือ induration พบ NAC+ ร้อยละ 96-100^(5, 17) ถ้าพบ crusting หรือ discoloration พบ NAC+ ร้อยละ 100^(5, 14) ซึ่งส่วนใหญ่เป็น Paget's disease (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. การตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

การศึกษา	จำนวน (ราย)	วิธีการตรวจ	NAC+ (ร้อยละ)	Top nipple+ (ร้อยละ)	Gross/clinical-NAC+ (ร้อยละ)	Gross/clinical+NAC+ (ร้อยละ)	NAC+ gross/clinical (ร้อยละ)
Wertheim ⁽⁵⁾	1,000	Longitudinal apex transverse base	23.4	33.6	16.1 (gross)	46-100 (gross)	58 (gross)
Van Geel ⁽⁶⁾	33	Gross section (top, mid, base)	58	39	55 (clinical)	75 (clinical)	
Luttge ⁽⁷⁾	166		38			95 (clinical)	65
Lajos ⁽¹⁴⁾	149		30.2			92-100	73
Kryvenko ⁽²²⁾	90	Horizontal base vertical top	18		5	76	
Santini ⁽¹⁷⁾	1,291		12				66 (gross)
Wang ⁽¹⁵⁾	787	Vertical section	9.5				72
Morimoto ⁽⁹⁾	141		31	20	31		
Laronga ⁽¹⁰⁾	286	Vertical section	5.6		5.6		
Brachte ⁽¹¹⁾	232	Coronal (+0.5 cm subareolar)	21	18	21		
Anderson ⁽¹²⁾	40	Horizontal base+1 cm subareolar vertical top	50	25	50		

ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ขนาด โดยพบว่า ขนาดน้อยกว่า 1 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 9-17^(5, 8, 9) น้อยกว่า 2 ซม. พบร้อยละ 16-56.5^(7, 9, 11, 12) ขนาด 2-5 ซม. พบร้อยละ 20-46^(5, 7, 9, 11), ขนาดมากกว่า 5 ซม. พบร้อยละ 20-100^(5, 7, 9, 12, 15) การพบ LN+ พบ NAC+ ร้อยละ 14-69^(5, 7, 9-11, 14, 15) ถ้า LN- พบ NAC+ ร้อยละ 8-31^(5, 7, 9, 11, 14, 15) ในทางกลับกันการพบ NAC+ บ่งบอกความรุนแรงของโรคคือพบ LN+ ร่วมด้วย ร้อยละ 72-80^(5, 14) ในกรณีที่ NAC- พบ LN+ ร้อยละ 31-45^(5, 14)

ตำแหน่งของ index tumor มีผลต่อการตรวจพบ NAC+ โดยพบว่า tumor nipple distant (TND) ถ้า 0 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 83, 100^(7, 9) 0-1 ซม. พบร้อยละ 42, 87^(7, 9) 1-2 ซม. พบร้อยละ 29, 36^(7, 9) 2-3 ซม. พบร้อยละ 7, 13^(7, 9) 3-4 ซม. พบร้อยละ 27, 39^(7, 9) มากกว่า 4 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 0-15^(7, 9, 11)

การตรวจพบ index tumor มากกว่า 1 quadrant (multicentric, MC) พบ NAC+ ร้อยละ 25-69^(5-7, 10, 15) ถ้าพบ index tumor เพียงที่เดียว (unifocal, UF) พบ NAC+ ร้อยละ 4-6.4^(8, 15)

การตรวจพบ lymphovascular invasion (LVI) พบว่า NAC+ ร้อยละ 33-83^(5, 7, 11) ถ้า LVI- พบ NAC+ ร้อยละ 18⁽¹¹⁾ การตรวจพบ ADH, ALH ร่วมด้วยจะพบ NAC+ ถึงร้อยละ 64⁽⁷⁾ การพบ EIC พบ NAC+ ร้อยละ 50⁽¹⁶⁾ micropapillary DCIS พบ NAC+ ร้อยละ 50⁽¹⁶⁾

การศึกษาในช่วงที่มีการตรวจ HER2 พบว่าการมี HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 18-47^(11, 15) ถ้า HER2- พบ NAC+ ร้อยละ 7-19^(11, 15) ปัจจัยอื่นที่อาจมีความขัดแย้งกันในแต่ละการศึกษาได้แก่อายุ บางรายงานพบว่าอายุมากกว่า 65 ปีพบ NAC+ มากกว่าอายุน้อยกว่า 65 ปีคือ ร้อยละ 45, ร้อยละ 33 ตามลำดับ⁽⁷⁾ บางรายงานพบว่าอายุน้อยกว่า 50 ปีพบ NAC+ มากกว่าอายุมากกว่า 50 ปี คือพบ NAC+ ร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 17.5⁽¹⁶⁾

การตรวจพบ NAC+ ส่วนใหญ่เป็น DCIS คือพบร้อยละ 39-89^(5, 6, 9, 11, 14) ประมาณร้อยละ 20-24 เป็น IDC, ILC⁽⁵⁾ ลักษณะที่พบใน NAC มีทั้ง duct extension ร้อยละ 31-82^(5, 7, 9, 13) พบใน stroma ร้อยละ 7-75^(5, 7, 9) lymphatic emboli ร้อยละ 15-28^(5, 13) พบร่วมกันหลายลักษณะร้อยละ 11-36^(5, 9, 13) พบเป็น Paget's disease ร้อยละ 7-28^(5, 7)

การตรวจพบ noninvasive cancer บริเวณ NAC ไม่มีปัจจัยใดช่วยแยกจาก NAC ปกติ แต่ถ้าพบ invasive cancer บริเวณ NAC มีปัจจัยช่วยแยกจาก NAC ปกติ คือ ขนาดเฉลี่ย 3.5 ซม. เทียบกับ noninvasive NAC+ และ NAC ปกติคือขนาด 1.9 ซม. grade 3 พบใน invasive NAC ร้อยละ 68 พบใน noninvasive ร้อยละ 21 TND ในกลุ่ม invasive NAC พบว่าร้อยละ 95.4 พบภายใน 2.5 ซม. แต่ noninvasive พบภายใน 2.5 ซม. ร้อยละ 58.5 ถ้า index tumor มากกว่า 2.5 ซม. ก็ยังพบ noninvasive NAC ได้ถึงร้อยละ 43.5 นอกจากนี้ invasive NAC ยังตรวจร่างกายพบ NAC ผิดปกติถึงร้อยละ 50 เทียบกับ noninvasive NAC พบร้อยละ 4.3 ดังนั้นปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อ NAC อาจไม่สามารถประเมิน noninvasive NAC ได้⁽¹⁴⁾ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+)^(5-12, 14-16)

ปัจจัย	โอกาสพบ NAC+ (ร้อยละ)
T	<1 ซม. ร้อยละ 9-17, <2 ซม. ร้อยละ 15-56, 2-5 ซม. ร้อยละ 20-46, >5 ซม. ร้อยละ 20-100
LN+	ร้อยละ 14-69
LN-	ร้อยละ 8-31
TND	0 ซม. ร้อยละ 83-100, 0-1 ซม. ร้อยละ 42-87, 1-2 ซม. ร้อยละ 29-36, 2-4 ซม. ร้อยละ 7-39, >4 ซม. ร้อยละ 0-15
MC	ร้อยละ 25-69
UF	ร้อยละ 4-6.4
LVI+	ร้อยละ 33-83
LVI-	ร้อยละ 18
IDC+DCIS	ร้อยละ 50
IDC	ร้อยละ 25
HER2+	ร้อยละ 47
HER2-	ร้อยละ 19

เมื่อพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อ NAC+ มีการศึกษาที่ช่วยเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาส NAC+ น้อยได้แก่ UF, grade 1, HER2- พบ NAC+ ร้อยละ 1.7 การพบ index tumor 2-3 quadrant ร่วมกับ grade 3, HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 20 การพบ central lesion grade 3 HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 41.5 ถ้าพบ 4 quadrants grade 3 HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 66.3⁽¹⁵⁾

Rusby⁽¹⁸⁾ และคณะใช้ขนาดและ TND ใน model เพื่อประเมินโอกาสตรวจพบ NAC+ ซึ่งโอกาส NAC+ ในแต่ละกราฟต่างกันร้อยละ 10 เช่นขนาด 1.3 ซม. TND 5.4 ซม. โอกาส NAC+ ร้อยละ 10 ขนาด 7.1 ซม. TND 1.4 ซม. NAC+ ร้อยละ 64 โดยสามารถเข้าโปรแกรมคำนวณที่ <http://www.cancermath.net>

Gulben⁽¹⁹⁾ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ตำแหน่ง ถ้า central เทียบกับ peripheral HR 7.5, LN+ มากกว่า 9 เทียบกับ LN+ น้อยกว่า 10 HR 2.9 และถ้าพบ LVI HR 3.5 โดยเมื่อใช้ 3 ปัจจัยมาพิจารณาถ้ามี 2 ถึง 3 ปัจจัยมีโอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 50 ถ้าไม่พบปัจจัยใดเลยหรือมีเพียง 1 ปัจจัย โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 8.1

Seki⁽²⁰⁾ ศึกษาปัจจัยที่พบ NAC+ ใน 168 รายที่ทำ NSM หรือ SSM ทำ intraoperative frozen section และไม่เก็บ NAC ถ้าตรวจพบ NAC พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญคือ ขนาดก้อน ≥ 4 ซม. MRI TND น้อยกว่า 1 ซม. MMG TND น้อยกว่า 1 ซม. MRI enhancement ของ NAC โดย MRI ตำแหน่งใต้ NAC MC/MF clinical LN+ intraoperative sub-nipple biopsy vascular invasion และ pathologic LN+ โดยใช้ 7 ปัจจัยแรกที่สามารถประเมินได้ก่อนผ่าตัดในการทำ NAC involvement predictive index (NACPI) โดยให้ 1 คะแนนต่อแต่ละปัจจัย และจัด 0-3 คะแนนเป็น low risk ให้ 4 คะแนนเป็น intermediate risk 5-7 คะแนนเป็น high risk จากการติดตาม NACPI พบว่าร้อยละ 84.5 เป็นกลุ่ม low risk ร้อยละ 9.5 เป็น intermediate risk และร้อยละ 6 เป็น high risk และพบว่า NAC+ ร้อยละ 3.5 ในกลุ่ม low risk ร้อยละ 68.7 ใน intermediate risk และร้อยละ 90 ในกลุ่ม high risk โดยมีความไว ร้อยละ 80 ความจำเพาะร้อยละ 95.8 PPV ร้อยละ 76.9 NPV ร้อยละ 96.5 เมื่อเทียบกับการประเมินโดยไม่ใช้ NACPI มีความไวในการประเมิน NAC+ ร้อยละ 40 ความจำเพาะร้อยละ 93 PPV ร้อยละ 50 NPV ร้อยละ 89.9 และแนะนำว่า ถ้าประเมินเป็นกลุ่ม low risk แนะนำทำ NSM ถ้าเป็นกลุ่ม high risk ควรทำ SSM กลุ่ม intermediate ควรใช้ผลการทำ intraoperative frozen section ของ subareolar ในการพิจารณา แต่การประเมินด้วย NACPI ต้องทำ MRI ก่อนผ่าตัดทุกราย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. แสดง models ในการประเมินโอกาสตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+)⁽¹⁸⁻²⁰⁾

UF: unifocal, MC: multicentric

การศึกษา	ปัจจัย	โอกาส NAC+ (ร้อยละ)
Rusby	T, TND	T 1.3 ซม. TND 5.4 ซม. NAC+ ร้อยละ 10 T 7.1 ซม. TND 1.4 ซม. NAC+ ร้อยละ 64
Gulben	Central location, LN+, LVI+	0-1 ปัจจัย NAC+ ร้อยละ 8.1 2-3 ปัจจัย NAC+ ร้อยละ 50
Seki (NACPI)	T >4 ซม., TND <1 ซม. (MRI) TND <1 ซม. (MMG) NAC, subareolar enhancement (MRI) MC/MF, cLN+	0-3 ปัจจัย low risk NAC+ ร้อยละ 3.5 4 ปัจจัย intermediate risk NAC+ ร้อยละ 68.7 5-7 ปัจจัย high risk NAC+ ร้อยละ 90
Wang	UF/MC, grade, HER2	UF grade 1 HER2- NAC+ ร้อยละ 1.7 2-3 MC grade 3 HER2+ NAC+ ร้อยละ 20 Central grade 3 HER2+ NAC+ ร้อยละ 41.5 4 MC grade 3 HER2+ NAC+ ร้อยละ 66.3

การตรวจพบ NAC+ ที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีการตรวจทาง pathology บางรายงานบอกวิธีการตรวจ เช่น การทำ cross section nipple⁽⁶⁾, การทำ horizontal section บริเวณฐานและ vertical section บริเวณด้านบน⁽⁵⁾ การทำ horizontal section บริเวณฐานและ subareolar 1 ซม. vertical section บริเวณด้านบน^(12, 16) การทำเพียง vertical section⁽¹⁵⁾ และการทำ coronal section บริเวณ nipple และ 1 ซม. ได้ areolar⁽¹¹⁾ ซึ่งทำให้มีความละเอียดในการรายงานตำแหน่งที่พบ NAC+ โดยพบว่า NAC+ ด้านบนของ nipple ร้อยละ 11-68^(5, 6, 9, 11-13) 1 ซม. ได้ nipple ร้อยละ 64-66^(5, 9) 1-2 ซม. ได้ nipple ร้อยละ 16⁽⁹⁾ การตรวจ subareolar ปกติ แต่พบ NAC+ บริเวณด้านบน nipple พบได้ร้อยละ 18⁽¹¹⁾

แม้ว่าจะมีการศึกษา terminal duct tubular unit (TDLU) บริเวณ nipple, areolar เพื่อประเมินโอกาสการเกิดเป็นซ้ำบริเวณ NAC พบว่า TDLU พบบริเวณ nipple ร้อยละ 9-17^(13, 21-23) ดังนั้น แม้ว่าขณะผ่าตัดทำการตรวจ frozen section บริเวณ subareolar ปกติควรผ่าตัด nipple core ออกด้วยเพื่อไม่ให้หลงเหลือ TDLU ซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งในภายหลัง

นอกจากการใช้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยามาประเมินการตรวจพบ NAC+ แล้ว ยังมีการใช้ mammography (MMG), ultrasonography (US) และ magnetic resonance imaging (MRI) มาพิจารณาเพื่อประเมินโอกาสการพบ NAC+ โดย Lim⁽²⁴⁾ และคณะทำการศึกษา mastectomy specimens โดยทำ sagittal section ของ NAC และศึกษาผลของ MMG, US และ MRI ในผู้ป่วย 156 ราย โดยแบ่งลักษณะการพบ NAC+ ใน US เป็น subareolar type, duct dilatation type และ invasion type พบว่า กลุ่มที่ NAC+ 29 รายพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับ NAC- โดยพบความไวในการพบ NAC+ ใน invasion type ร้อยละ 75.9 subareolar ร้อยละ 13.8 และ duct dilatation type ร้อยละ 10.3 การตรวจพบ periareolar thickening โดย MMG แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบร้อยละ 69 ใน NAC+ ร้อยละ 19.7 ใน NAC- ซึ่งความไวในการวินิจฉัย NAC+ ที่ร้อยละ 62 ความจำเพาะร้อยละ 80.3 การตรวจพบ continuous enhancement ระหว่าง tumor และ nipple พบร้อยละ 86.2 ใน NAC+ และร้อยละ 26.8 ใน NAC- มีความไวร้อยละ 86.2 ความจำเพาะร้อยละ 73.2 unilateral nipple enhancement มีความไวร้อยละ 86.2 ความจำเพาะร้อยละ 76.3 pattern ของ nipple enhancement ก็แตกต่างกัน โดย diffuse homogenous มีความไวร้อยละ 37.9 ความจำเพาะร้อยละ 97.6 focal enhancement มีความไวร้อยละ 24.1 ความจำเพาะร้อยละ 90.5 linear enhancement มีความไวร้อยละ 20.6 ความจำเพาะร้อยละ 83.4 diffuse heterogeneous มีความไวร้อยละ 13.7 ความจำเพาะร้อยละ 82.6 skin enhancement พบร้อยละ 31 ใน NAC+ ร้อยละ 11.2 ใน NAC- มีความไวที่ร้อยละ 31 ความจำเพาะร้อยละ 89.7 mean TND 0.2 ในกลุ่ม NAC+ 1.1 ซม. ในกลุ่ม NAC- เมื่อนำปัจจัยต่าง ๆ จากผลของ MMG, US, MRI มาทำ multivariate logistic regression analysis พบว่า invasion type ที่พบใน US มี odds ratio (OR) 4.635 short TND ใน MRI OR 0.208 unilateral enhancement OR 75.477 เป็นปัจจัยอิสระที่ประเมิน NAC+ ได้อย่างมีนัยสำคัญ

Byon⁽²⁵⁾ และคณะใช้ MRI ในการประเมินปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ร่วมกับผลทางพยาธิวิทยา ในรายที่การตรวจร่างกายและ gross pathology ของ NAC ปกติ 466 รายที่ทำ mastectomy พบว่าขนาด

TND, LN+, LVI และ p53 mutation มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิด NAC+ ในกลุ่มที่ NAC+ พบขนาดมากกว่า 2.2 ซม. ร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 42.8 ในกลุ่มที่ NAC- TND น้อยกว่า 2 ซม. ร้อยละ 77.8 ในกลุ่ม NAC+ เทียบกับร้อยละ 47.7 ในกลุ่ม NAC- เมื่อทำการวิเคราะห์โดย multivariate มีเพียงขนาด และ TND ที่มีนัยสำคัญทางสถิติและทำการแบ่งเป็นกลุ่มโดยกลุ่มที่ 1 ขนาดน้อยกว่า 2.2 ซม. TND มากกว่า 2 ซม. กลุ่มที่ 2 ขนาดมากกว่า 2.2 ซม. TND มากกว่า 2 ซม. กลุ่มที่ 3 ขนาดน้อยกว่า 2.2 ซม. TND น้อยกว่า 2 ซม. กลุ่มที่ 4 ขนาดมากกว่า 2.2 ซม. TND น้อยกว่า 2 ซม. พบว่าโอกาสพบ NAC+ มากที่สุดในกลุ่มที่ 4 คือ OR 7.47 เทียบกับกลุ่มที่ 1 การใช้ MRI โดยประเมินด้วยขนาดและ TND ช่วยเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสพบ NAC+ น้อยใช้เป็นข้อมูลก่อนผ่าตัด

Steen⁽²⁶⁾ ศึกษา NAC+ ในผู้ป่วย 71 ราย พบ NAC+ ร้อยละ 23.4 โดยพบว่าประวัติและการตรวจร่างกายที่พบความผิดปกติของ NAC มีความไวที่ร้อยละ 61 ความจำเพาะร้อยละ 92 PPV ร้อยละ 69 NPV ร้อยละ 89 MRI ความไวที่ร้อยละ 56 ความจำเพาะร้อยละ 95 PPV ร้อยละ 97 NPV ร้อยละ 88 เมื่อใช้ประวัติตรวจร่างกายและ MRI ความไวที่ร้อยละ 67 ความจำเพาะที่ร้อยละ 86 PPV ร้อยละ 60 NPV ร้อยละ 89

Liao⁽²⁷⁾ ศึกษา MRI เปรียบเทียบกับ histopathology ในผู้ป่วย 704 รายพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ unilateral nipple enhancement OR 4.86 และ LN+ OR 2.43 โดย unilateral nipple enhancement มีความไวที่ร้อยละ 66.1 ความไว MRI ในการวินิจฉัย NAC+ คือ ร้อยละ 71.4 ความจำเพาะร้อยละ 81.6 PPV ร้อยละ 25.2 NPV ร้อยละ 97.6 accuracy ร้อยละ 80.8 แต่มี interobserver reliability ที่ต่ำ

Machida⁽²⁸⁾ และคณะศึกษาความผิดปกติที่ตรวจพบจาก MRI ที่บ่งบอกว่า NAC+ และเปรียบเทียบผลการอ่านระหว่างรังสีแพทย์ 2 คนใน 699 mastectomy specimens ที่มีการทำ MRI ก่อนผ่าตัด โดยเปรียบเทียบคนที่ NAC+ 51 รายและ NAC- 54 ราย พบว่าผลการอ่านที่สอดคล้องกัน คือ TND OR 0.93 และ 0.89 การพบ enhancement บริเวณ areolar OR 17.9 และ 24 จากการแปลผลของรังสีแพทย์ 2 คน การพบ unilateral enhancement OR 18.7 และ nonmass enhancement OR 4.2 มีความแตกต่างของการแปลผลที่มีความหมายของรังสีแพทย์ที่ 1 และ 2 เมื่อใช้ TND ที่ 0.5 ซม. เป็นเกณฑ์พบว่า PPV ร้อยละ 88.1 NPV ร้อยละ 77.8 ในรังสีแพทย์ที่ 1 และ PPV ร้อยละ 87 NPV ร้อยละ 81.4 ในรังสีแพทย์ที่ 2 ถ้าใช้ทั้ง TND ที่ 0.5 ซม. และ enhancement บริเวณ areolar เป็นเกณฑ์ได้ความไวที่ร้อยละ 80.4 ความจำเพาะที่ร้อยละ 88.9 สำหรับรังสีแพทย์ที่ 1 และ ความไวที่ร้อยละ 84.3 ความจำเพาะที่ร้อยละ 88.9 สำหรับรังสีแพทย์ที่ 2 ซึ่งแสดงว่า MRI สามารถใช้ในการประเมิน NAC+ ได้ ไม่ขึ้นกับผู้อ่าน

Mariscotti⁽²⁹⁾ ศึกษาการใช้ MRI ในการวินิจฉัย NAC+ ใน 200 รายที่ตรวจร่างกาย NAC ปกติพบ NAC+ ร้อยละ 35.5 ทุกรายทำ intraoperative frozen section NAC และ subareolar พบว่า TND เป็นปัจจัยที่ช่วยวินิจฉัย NAC+ ได้อย่างมีนัยสำคัญและมีความสอดคล้องกันของการแปลผลระหว่างรังสีแพทย์ 2 คน โดยพบว่า TND ที่ 1 ซม. วินิจฉัย NAC+ มีความไวที่ร้อยละ 82 ความจำเพาะร้อยละ 72 PPV ร้อยละ 84 NPV ร้อยละ 69 accuracy ร้อยละ 79 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. การประเมินการตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+) โดยการตรวจร่างกาย และ imaging

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, MMG: mammography, PE: physical examination, MRI: magnetic resonance imaging

การศึกษา	วิธีประเมิน	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	PPV (ร้อยละ)	NPV (ร้อยละ)	Accuracy (ร้อยละ)
Steen ⁽²⁶⁾	PE	61	92	69	89	
	PE+MRI	67	86	60	89	
Lim ⁽²⁴⁾	US (invasion type)	75.9	70.8			
	MMG (periareolar thickening)	62	80.3			
	MRI (unilateral enhancement)	86.2	76.3			
Liao ⁽²⁷⁾	MRI	71.4	81.6	25.2	97.6	80.8
Machida ⁽²⁸⁾	MRI (TND 0.5 cm., areolar enhancement)	80.4	88.9			
Mariscotti ⁽²⁹⁾	MRI (TND 1 cm.)	82	72	84	69	79

Bufl⁽³⁰⁾ ศึกษาการใช้ MRI ในการประเมิน TND และโอกาสการพบ NAC+ พบว่า TND ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม. เป็นปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติในการประเมิน NAC+ มี OR 10.48 มีความไวร้อยละ 79.1 ความจำเพาะร้อยละ 97.2 PPV ร้อยละ 89.5 NPV ร้อยละ 94 และ accuracy ร้อยละ 93.1

Ponzzone⁽³¹⁾ ศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อ NAC+ ใน 112 รายที่ทำ NSM พบว่า NAC+ ร้อยละ 27.7 เมื่อวัด TND โดย MRI ระยะน้อยกว่า 1 ซม. ความไวในการวินิจฉัย NAC+ ที่ร้อยละ 38.7 ความจำเพาะร้อยละ 85.8 เมื่อ TND น้อยกว่า 5 มม. ร่วมกับ NAC+ โดย intraoperative histology ความไวการพบ NAC+ คือ ร้อยละ 50 ความจำเพาะร้อยละ 96.2 PPV ร้อยละ 82.3 NPV ร้อยละ 84.4 accuracy ร้อยละ 84.1 ถ้าใช้เพียง intraoperative pathology sensitivity ร้อยละ 46.7

การศึกษาต่าง ๆ เพื่อหาปัจจัยในการประเมินโอกาส NAC+ เพื่อใช้ในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทำ NSM ปัจจัยที่สามารถประเมินได้ก่อนผ่าตัดเช่น การตรวจร่างกาย US MMG MRI มีประโยชน์ในการแนะนำผู้ป่วยถึงโอกาสการเก็บ NAC อย่างไรก็ตามการประเมินก่อนผ่าตัดก็ยังไม่แม่นยำทั้งหมด การใช้ intraoperative assessment subareolar โดย frozen section (FS) ยังมีความสำคัญในการเก็บ NAC อย่างปลอดภัย ลดโอกาสการผ่าตัดครั้งที่สองถ้าทำเพียง permanent section

รายงานผลการทำ FS และ permanent section มีความแตกต่างในเรื่องเทคนิคการตัดชิ้นเนื้อ subareolar ถึงระดับความหนา และเทคนิคการอ่าน FS อย่างไรก็ตาม ความไวของ FS คือ ร้อยละ 50-93.3, ความจำเพาะร้อยละ 89-100, PPV ร้อยละ 52-100, NPV ร้อยละ 93-99.1^(20, 32-35) accuracy ที่ร้อยละ

92-98.6^(32, 33, 35) false negative ร้อยละ 0.8-54.5^(20, 31, 32) false positive ร้อยละ 11-48^(20, 32)

D'Alonzo⁽³²⁾ ศึกษาการทำ FS ของ subareolar 1 ซม. จากฐานของ nipple และรายงาน margin โดย negative margin คือ tumor ถึงบริเวณ NAC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มม. intermediate คือน้อยกว่า 1 มม. positive คือติดสีบน tumor เมื่อ FS subareolar positive ก็ตัด NAC ออก โดยพบว่า NAC+ ร้อยละ 42.3 ปัจจัยที่ช่วยประเมิน NAC+ คือ margin โดยกลุ่มที่ negative margin ไม่พบ NAC+ กลุ่มที่ positive margin พบ NAC+ ร้อยละ 83 การพบ low grade DCIS ใน FS subareolar ควรรอผล permanent section เพราะอาจทำให้ตัด NAC โดยไม่จำเป็นเพราะอ่านผลเป็น false positive

Heinzen⁽³³⁾ ศึกษาการทำ FS ของ subareolar ใน 224 NSM และแยกตรวจ permanent ของ intranipple duct โดยเลือกเฉพาะขนาดก่อนน้อยกว่า 3 ซม. cN0-cN1, TND จากการตรวจร่างกายและ MRI มากกว่า 2 ซม. พบว่า FS ของ subareolar ปกติร้อยละ 97.8 NAC+ วินิจฉัยร้อยละ 4.5 จาก 224 ราย วินิจฉัยโดย FS ร้อยละ 2.2 วินิจฉัยโดย permanent section ร้อยละ 1.4 และวินิจฉัยจาก intranipple duct โดยที่ FS และ permanent section ปกติ ร้อยละ 0.9 แนะนำให้เอา intranipple duct ออกทุกราย

Kneubil⁽³⁶⁾ ศึกษาโอกาสการเกิด local recurrence (LR) ในรายที่ false negative (FN) FS subareolar หรือ close margin 98 ราย พบ DCIS ร้อยละ 38.8 invasive carcinoma ร้อยละ 19.4 LCIS ร้อยละ 20.4 atypia ร้อยละ 11.2 มี 5-year cumulative LRR ร้อยละ 11.2 NAC recurrence ร้อยละ 2.4 และการพบ atypia บริเวณ subareolar มี 5-year LRR ร้อยละ 42.9 และ NAC recurrence ร้อยละ 12.9 การพบ DCIS ใน index tumor พบ NAC recurrence ร้อยละ 11.9 ในกลุ่มที่ไม่มี DCIS ไม่พบ NAC recurrence นอกจากนี้ LRR ก็พบมากกว่าเมื่อมี DCIS คือ ร้อยละ 17.5 เทียบกับร้อยละ 9.5

การทำ NSM ให้ได้ผลที่ดีมีภาวะแทรกซ้อนน้อยขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย การเลือกทำ NSM ในรายที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย เช่น บางรายงานจำกัดข้อบ่งชี้ไม่ทำในรายที่ BMI ต่ำหรือสูงเกินไป การที่ BMI ต่ำมีผลต่อคุณภาพ flap เนื่องจาก tissue บาง การเสริมสร้างด้วย implant อาจไม่สำเร็จ BMI สูงก็มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนหลายอย่าง เช่น flap neurosis, NAC necrosis, implant loss, infection, seroma โดย BMI มี OR 1.4 smoking ก็มีผลต่อภาวะแทรกซ้อน มี OR 1.6-6.7^(37, 38)

Frey⁽³⁹⁾ รายงานการทำ NSM 809 รายในขนาดเต้านมที่แตกต่างกัน พบว่า mastectomy specimens ที่มีน้ำหนักเยื่อหุ้มภาวะแทรกซ้อนมากกว่าที่น้ำหนักน้อยกว่า โดยขนาดที่มากขึ้นสัมพันธ์กับ BMI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 800 ก. มี BMI เฉลี่ย 29.19 กก./ตร.ม. ขนาด 799-400 ก. BMI 25.57 กก./ตร.ม. ขนาดน้อยกว่า 400 ก. มี BMI 22.11 กก./ตร.ม. โดยพบ major flap necrosis ร้อยละ 24.2, ร้อยละ 11.9 และร้อยละ 3.1 ตามลำดับ complete NAC necrosis ร้อยละ 12.1, ร้อยละ 2.7 และร้อยละ 1 ตามลำดับ implant loss ร้อยละ 18.2, ร้อยละ 2.2 และร้อยละ 2.4 ตามลำดับ minor infection ร้อยละ 12.1, ร้อยละ 14 และร้อยละ 1.9 ตามลำดับ major infection ร้อยละ 4.5, ร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0.7 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วิธีการ reconstruction ก็แตกต่างกัน ในเต้านมขนาดน้อยกว่า 400 ก. ทำ direct to implant (DTI) ร้อยละ 31.8 เต้านมขนาดมากกว่า 800 ก. ทำ DTI ร้อยละ 9.1 ร้อยละ 33.3 ทำ autologous ร้อยละ 54.5

นอกจากปัจจัยผู้ป่วยแล้ว วิธีการผ่าตัดก็มีผลต่อภาวะแทรกซ้อน ที่สำคัญได้แก่ flap necrosis และ NAC necrosis การเลือกตำแหน่งของแผลมีผลต่อภาวะแทรกซ้อน บางรายงานมีเกณฑ์การเลือกแผลผ่าตัดชัดเจน โดยทั่วไปถ้าก่อนชนิดผิวหนังควรลงแผลผ่าตัดเหนือก่อนและเอาผิวหนังออกด้วย Frey⁽⁴⁰⁾ รายงานการทำ NSM 1,207 ราย และเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนในแต่ละแบบของแผลผ่าตัด พบ major flap necrosis ร้อยละ 5-33.3 โดยพบมากใน wise pattern คือร้อยละ 33.3 และ periareolar ร้อยละ 21.1 minor flap necrosis ร้อยละ 3-11.4 พบมากใน wise pattern ร้อยละ 10 และ previous incision ร้อยละ 11.4 complete NAC necrosis ร้อยละ 1.9-10.5 พบมากใน periareolar ร้อยละ 10.5 wise pattern ร้อยละ 5 partial NAC necrosis ร้อยละ 4.3-22.9 พบมากใน previous incision ร้อยละ 22.9 periareolar ร้อยละ 21.1 minor infection พบร้อยละ 1.9-11.4 พบมากใน previous incision ร้อยละ 11.4 และ periareolar ร้อยละ 10.5 implant loss พบร้อยละ 2.6-13 พบมากใน wise pattern ร้อยละ 13 vertical radial ร้อยละ 10.7 ภาวะแทรกซ้อนโดยรวมพบร้อยละ 16.1 ใน vertical radial ร้อยละ 21 ใน IMF ร้อยละ 31.6 ใน lateral radial ร้อยละ 36.8 ใน periareolar ร้อยละ 45.7 ใน previous incision และร้อยละ 50 ใน wise pattern โดยพบว่า IMF เป็นปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยและ wise pattern มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากปัจจัยของผู้ป่วย เช่น อายุ และ BMI

Park⁽⁴¹⁾ ทำการเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนในการทำ NSM 290 ราย BMI เฉลี่ย 22.4 กก./ตร.ม. ทำ DTI ร้อยละ 89 autologous ร้อยละ 4.5 TE ร้อยละ 6.6 ทำ IMF 176 ราย radial 52 ราย periareolar 61 ราย ภาวะแทรกซ้อนรวมร้อยละ 26.9 โดยพบใน periareolar มากที่สุดคือ ร้อยละ 42.6 radial ร้อยละ 35.8 และ IMF ร้อยละ 18.8 NAC necrosis พบใน periareolar ร้อยละ 31.1 radial ร้อยละ 17 และ IMF ร้อยละ 9.7 complete NAC necrosis พบใน periareolar ร้อยละ 21.3 radial ร้อยละ 11.3 และ IMF ร้อยละ 3.4 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ periareolar incision เมื่อเทียบกับ IMF มี OR 4.231

ตารางที่ 5. ภาวะแทรกซ้อนในการทำ nipple-sparing mastectomy (NSM)^(38, 40, 41, 52)

DTI: direct to implant, TE: tissue expander

ภาวะแทรกซ้อน	Vita 2023 NSM DTI 16.5%, TE 83.5% (ร้อยละ)	Frey 1207 NSM TE 53%, DTI 23%, autologous 24% (ร้อยละ)	Park 290 NSM DTI 89%, TE 6.6%, autologous 4.5% (ร้อยละ)	Balci 193 NSM DTI, TE (ร้อยละ)
Major flap necrosis	6.1	5-33		
Minor flap necrosis	6.9	0-11	8.6	2.9
Total NAC necrosis	2.1	1.9-10.5	8.6	2.32
Partial NAC necrosis	5.4	4.3-22.9	6.9	
Major infection	1.4	0-2.9	4.5	3.48
Minor infection		1.9-11.4		
Hematoma	4.8	0-5.7		
Seroma		0-2.9		
Capsular contracture		0-0.5		2.32
Implant loss		2.6-13	3.8	2.32

ตารางที่ 6. ผลการรักษาด้วยการ nipple-sparing mastectomy (NSM)

RT: radiotherapy, NAC: nipple areolar complex, LRR: locoregional recurrence

การศึกษา	ปี	จำนวน	Median follow-up time (เดือน)	RT (ร้อยละ)	LRR (ร้อยละ)	NAC recurrence (ร้อยละ)	NAC thickness (mm)	NAC necrosis (ร้อยละ)
Benediktsson ⁽⁴²⁾	1988-1994	216	156	Yes 21.7 No 78.2	8.5 28.4	8.9 8.9	5	NR
Gerber ⁽⁴³⁾	1994-2000	60	101	27	10	1.67	NR	NR
de Alcantara ⁽⁴⁴⁾	2000-2010	157	10.8	NR	NR	0	5	0.2
Kim ⁽⁴⁵⁾	2001-2006	152	60	5.3	2	1.3	2	9.6
Spear ⁽⁴⁶⁾	1989-2010	99	30	NR	NR	0	NR	2
Bonetti ⁽⁴⁷⁾	1998-2010	281	25±18.8	NR	4.6	0	7	0.7
Jensen ⁽⁴⁸⁾	1997-2008	127	60.2	16	0	0	<2	0
WU ⁽⁴⁹⁾	2003-2015	1369	112	11	8.7	4.8		
MOO ⁽⁵⁰⁾	2007-2013	368	32	13.9	2.2	0.2		
Alsharif ⁽⁵¹⁾	2008-2014	245	60	12.2	4.1	1.6		
Balci ⁽⁵²⁾	2007-2017	193	62		4.6	1.5		
Galimberti ⁽⁵³⁾	2003-2011	1989	94		5.1	1.8		

NR: not report

โดยสรุป การทำ NSM ที่มากขึ้นมีหลายปัจจัย ตั้งแต่การมีการตรวจคัดกรองจึงได้ระยะของโรคที่เริ่มต้น การขยายข้อบ่งชี้ คือทำในรายที่ทำ mastectomy เนื่องจาก BCT ไม่เหมาะสม เช่น diffuse malignant calcifications, MF, MC หรือความต้องการของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการทำเพื่อป้องกันในกลุ่ม high risk เช่น genetic mutations โดยทั่วไปควรพิจารณา oncologic safety การเลือกก่อนผ่าตัดเพื่อประเมินว่าสามารถเก็บ NAC ได้ มีผลในการให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงโอกาสเก็บ NAC วิธีการที่ช่วยคือการพิจารณา T, LN+, TND, LVI, EIC, grade, HER2 status บางปัจจัยต้องอาศัย final histopathology จึงไม่สามารถใช้ประเมินก่อนผ่าตัดได้ ปัจจุบันการทำ MRI เพื่อดู NAC involvement และการดู TND ที่น้อยกว่า 1 ซม. ช่วยบอกโอกาสเกิด NAC+ ได้ดี นอกจากนี้การทำ NSM ที่ดีควรมี LR ที่ไม่ต่างจาก mastectomy ซึ่งเป็นผลที่ควรคำนึงถึงลำดับแรก ผลที่คำนึงถึงอีกข้อซึ่งสำคัญน้อยกว่าคือ cosmetic outcome การเลือกทำในคนไข้ที่ BMI ไม่ต่ำหรือสูงเกินไป (<20 กก./ตร.ม. หรือ >25 กก./ตร.ม.) การที่ไม่สูบบุหรี่ ขนาดเต้านมไม่ใหญ่กว่า 500-600 มล. ถ้าเลือกทำ DTI โดยทั่วไปขนาด implant 200-300 ซีซี การเลือกแผลผ่าตัด ถ้าก่อนอยู่ชนิดผิวหนังควรลงแผลเหนือก้อนและเอาผิวหนังออก ถ้าอยู่ไม่เต้าน IMF เป็นแผลที่มีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุดและได้ cosmetic outcome ดีที่สุด แต่เหมาะกับ small, medium breast เนื่องจากโดยเทคนิคทำยากกว่าวิธีอื่น

เอกสารอ้างอิง

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.
3. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1143-50.
4. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-53.
5. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980;4:543-9.
6. Van Geel AN, Menon RS. Cancer of the breast with nipple involvement. *Br J Cancer* 1989;59:81-4.

7. Lüttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1987;113:481-7.
8. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areolar be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165-8.
9. Morimoto T, Komaki K, Inui K, Umemoto A, Yamamoto H, Harada K, et al. Involvement of nipple and areola in early breast cancer. *Cancer*. 1985 May 15;55:2459-63.
10. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
11. Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, Chen LL, Muzikansky A, Smith BL, et al. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens. *J Clin Oncol*. 2009;27:4948-54.
12. Andersen JA, Pallesen RM. Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1979;189:367-72.
13. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer a syllabus derived from findings of the national surgical adjuvant breast project (protocol no.4). *Cancer* 1975;36:1-85.
14. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg*. 1979;138:135-42.
15. Wang J, Xiao X, Wang J, Iqbal N, Baxter L, Skinner KA, et al. Predictors of nipple-areolar complex involvement by breast carcinoma: histopathologic analysis of 787 consecutive therapeutic mastectomy specimens. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1174-80.
16. Pirozzi PR, Rossetti C, Carelli I, Ruiz CA, Pompei LM, Piato S. Clinical and morphological factors predictive of occult involvement of the nipple-areolar complex in mastectomy specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:177-81.
17. Santini D, Taffurelli M, Gelli MC, Grassigli A, Giosa F, Marrano D, et al. Neoplastic involvement of nipple-areolar complex in invasive breast cancer. *Am J Surg* 1989;158:399-403.
18. Rusby JE, Brachtel EF, Othus M, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Development and validation of a model predictive of occult nipple involvement in women undergoing mastectomy. *Br J Surg* 2008;95:1356-61.
19. Gulben K, Yildirim E, Berberoglu U. Prediction of occult nipple-areolar complex involvement in breast cancer patients. *Neoplasia* 2009;56:72-5.

20. Seki H, Sakurai T, Mizuno S, Tokada T, Kaburagi T, Seki M, et al. A novel nipple-areolar complex involvement predictive index for indicating nipple-sparing mastectomy in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2019;26:808-16.
21. Stoler AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple. *Ann Surg Oncol* 2008;15:438-42.
22. Kryvenko ON, Yoon JY, Chitale DA, Lee MW. Prevalence of terminal duct lobular units and frequency of neoplastic involvement of the nipple in mastectomy. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:955-60.
23. Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple. Frequency and significance for breast cancer treatment. *Pathol Annu* 1985;20:317-22.
24. Lim S, Park G, Choi HJ, Kwon WJ, Kang BS, Bang M. Use of preoperative mammography, ultrasonography and MRI to predict nipple areolar complex involvement in breast cancer. *Br J Radiol* 2019;92:20190074.
25. Byon W, Kim E, Kwon J, Park YL, Park C. Magnetic resonance imaging and clinicopathological factors for the detection of occult nipple involvement in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2014;17:386-92.
26. Steen ST, Chung AP, Han SH, Vinstein AL, Yoon JL, Giuliano AE. Predicting nipple areolar involvement using preoperative breast MRI and primary tumor characteristics. *Ann Surg Oncol* 2013;20:633-9.
27. Liao CY, Wu YT, Wu WP, Chen CJ, Wu HK, Lin YJ, et al. Role of breast magnetic resonance imaging in predicting malignant invasion of the nipple-areolar complex: potential predictors and reliability between inter-observers. *Medicine* 2017;96:28(e7170).
28. Machida Y, Shimauchi A, Igarashi T, Hoshi K, Fukuma E. Preoperative breast MRI: reproducibility and significance of findings relevant to nipple-areolar complex involvement. *Breast Cancer* 2018;25:456-63.
29. Mariscotti G, Durando M, Houssami N, Berzovini CM, Esposito F, Fasciano M, et al. Preoperative MRI evaluation of lesion-nipple distance in breast cancer patients: thresholds for predicting occult nipple-areolar complex involvement. *Clin Radiol* 2018;73:735-43.
30. Bufi E, Piacentini M, Belli P, Conti M, Ciriello G, Franceschini G, et al. Is subareolar intraoperative biopsy still necessary to predict nipple involvement. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:661-8.
31. Ponzzone R, Maggiorotto F, Carabalona S, Rivolin A, Pisacane A, Kubatzki F, et al. MRI and

intraoperative pathology to predict nipple-areola complex (NAC) involvement in patients undergoing NAC-sparing mastectomy. *Eur J Cancer* 2015;51:1882-9.

32. D'Alonzo M, Pecchio S, Campisi P, De Rosa G, Bounous VE, Villasco A, et al. Nipple-Sparing Mastectomy: Reliability of sub-areolar sampling and frozen section in predicting occult nipple involvement in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1736-1742
33. Heinzen RN, de Barros ACSD, Carvalho FM, Aguiar FN, Nimir CDCBA, Jacomo AL. Nipple-sparing mastectomy for early breast cancer: the importance of intraoperative evaluation of retroareolar margins and intra-nipple duct removal. *Gland Surg* 2020;9:637-646.
34. Morales Piato JR, Aguiar FN, Mota BS, Ricci MD, Dória MT, Alves-Jales RD, et al. Improved frozen section examination of the retroareolar margin for prediction of nipple involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:986-90.
35. Hogan KO, Lai SM, Wagner JL, Fan F. The utility of intraoperative retroareolar margin frozen section assessment and the management of atypical epithelial proliferative lesions at the retroareolar margin in nipple-sparing mastectomies. *Ann Diagn Pathol* 2021;51:151697.
36. Kneubil MC, Lohsiriwat V, Curigliano G, Brollo J, Botteri E, Rotmensz N, et al. Risk of locoregional recurrence in patients with false-negative frozen section or close margins of retroareolar specimen in nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4117-23.
37. Odom EB, Parikh RP, Um G, Kantola SW, Cyr AE, Margenthaler JA, et al. Nipple-Sparing Mastectomy Incisions for Cancer Extirpation Prospective Cohort Trial: Perfusion, Complications, and Patient Outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:13-26.
38. De Vita R, Zoccali G, Buccheri EM, Costantini M, Botti C, Pozzi M. Outcome Evaluation after 2023 Nipple-Sparing Mastectomies: Our Experience. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:335e-347e
39. Frey JD, Salibian AA, Karp NS, Choi M. The Impact of Mastectomy Weight on Reconstructive Trends and Outcomes in Nipple-Sparing Mastectomy: Progressively Greater Complications with Larger Breast Size. *Plast Reconstr Surg* 2018;141:795e-804e.
40. Frey JD, Salibian AA, Levine JP, Karp NS, Choi M. Incision Choices in Nipple-Sparing Mastectomy: A Comparative Analysis of Outcomes and Evolution of a Clinical Algorithm. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:826e-835e.
41. Park S, Yoon C, Bae SJ, Cha C, Kim D, Lee J, et al. Comparison of complications according to incision types in nipple-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Breast* 2020;53:85-91.
42. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous

- mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:143-8.
43. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg.* 2009;249:461-8.
 44. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3117-22.
 45. Kim HJ, Park EH, Lim WS, Seo JY, Koh BS, Lee TJ, et al. Nipple areola skin-sparing mastectomy with immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is an oncologically safe procedure: a single center study. *Ann Surg.* 2010;251:493-8.
 46. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:1005-14.
 47. Boneti C, Yuen J, Santiago C, Diaz Z, Robertson Y, Korourian S, et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *J Am Coll Surg.* 2011;212:686-95.
 48. Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1665-70.
 49. Wu ZY, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim J, Lee SB, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Patients with Breast Cancer and Tumor-to-Nipple Distance ≤ 1 cm: A Matched Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2021;28:4284-4291.
 50. Moo TA, Pinchinat T, Mays S, Landers A, Christos P, Alabdulkareem H, et al. Oncologic Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3221-5.
 51. Alsharif E, Ryu JM, Choi HJ, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Oncologic Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Patients with Tumor-Nipple Distance Less than 2.0 cm. *J Breast Cancer* 2019;22:613-623.
 52. Balci FL, Kara H, Dulgeroglu O, Uras C. Oncologic safety of nipple-sparing mastectomy in patients with short tumor-nipple distance. *Breast J* 2019;25:612-618.
 53. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Fontana SKR, et al. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3849-3857.



บทบาทการรักษาด้วยรังสี ภายนอกสำหรับโรคมะเร็งตับ (the role of external beam radiotherapy in hepatocellular carcinoma)

กนกพร ทองเลิศ

บทนำ

มะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อย และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของโรคมะเร็งทั่วโลก การรักษาโรคมะเร็งตับต้องอาศัยการรักษาโดยแพทย์สหสาขาวิชา เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด การรักษาโรคในระยะต้นเพื่อหวังผลหายขาด สามารถทำได้หลายวิธี ทั้งการผ่าตัดก้อนมะเร็ง การปลูกถ่ายตับ การจี้ก้อนเนื้อออกด้วยความร้อน ในขณะที่การรักษาด้วย catheter-based therapy เป็นอีกวิธีใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นของร่างกาย มีการรักษาด้วยยา (systemic treatment) เป็นการรักษามาตรฐาน

สำหรับบทบาทการฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ แม้ว่าในอดีตการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยการฉายรังสีจากนอกมีบทบาทน้อย เนื่องจากแม้ว่ามะเร็งตับตอบสนองต่อรังสีได้ดี แต่อย่างไรก็ตามเนื้อตับปกติโดยรอบมีความไวต่อรังสีมาก ส่งผลให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง ปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีมีการพัฒนาจากเดิมมาก อีกทั้งมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องภาวะแทรกซ้อนของตับจากรังสีมากขึ้น ทำให้บทบาทของการรักษาด้วยรังสีภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีมากขึ้น

ระบาดวิทยา (epidemiology)

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2563 ทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่ประมาณ 906,000 ราย คิดเป็นอันดับ 6 จากผู้ป่วยมะเร็ง

ทั้งหมด และมีผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 830,000 ราย คิดเป็นอันดับ 3 จากผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด โดยในเพศชาย มีอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าเพศหญิง 2-3 เท่า⁽¹⁾

สำหรับประเทศไทยมะเร็งตับเป็นโรคที่พบบ่อยเช่นเดียวกัน ในปี พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่ 190,636 ราย และมีผู้เสียชีวิต 124,866 ราย ในเพศชายพบผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่สูงกว่าเพศหญิง 2 เท่า โดยมะเร็งตับพบมากเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และพบเป็นอันดับ 4 ในเพศหญิงจากผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมด⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยง

ภาวะตับแข็งเป็นภาวะที่พบร่วมกับมะเร็งตับสูงถึงร้อยละ 90⁽³⁾ โดยภาวะตับแข็งส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การดื่มสุรา ไขมันพอกตับจากสาเหตุที่ไม่ใช่แอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease) และสาเหตุอื่น ๆ ที่พบน้อย เช่น hereditary hemochromatosis, primary biliary cholangitis เป็นต้น ภาวะตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตามส่งผลให้เกิดโรคมะเร็งตับได้ เมื่อติดตามระยะยาวพบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสดังกล่าวเกิดโรคมะเร็งตับประมาณร้อยละ 1-8 ต่อปี ขึ้นกับสาเหตุ โดยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีมีความเสี่ยงมากกว่าเมื่อเทียบกับสาเหตุอื่น⁽⁴⁾

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับ

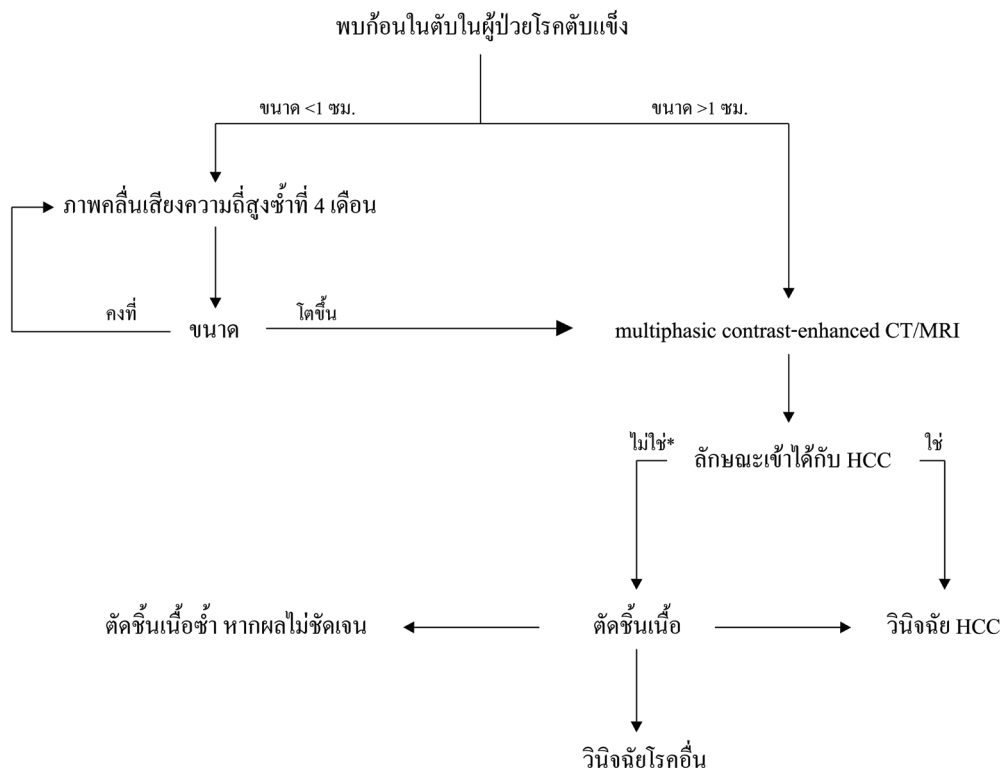
การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับมีจุดประสงค์ในการลดอัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากโรคมะเร็ง การตรวจคัดกรองทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยได้ตั้งแต่ระยะต้น ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพื่อหวังผลหายขาดสูงขึ้น รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งตับได้ จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบในประเทศจีน ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 18,816 ราย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองและกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองจะมีการตรวจ alpha-fet protein (AFP) ร่วมกับตรวจด้วยภาพคลื่นความถี่สูง (ultrasonography) ทุก 6 เดือน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลดลงจาก 131.5 ต่อ 100,000 ราย เหลือ 83.2 ต่อ 100,000 ราย คิดเป็น 0.63 เท่า (95% CI 0.41-0.98)⁽⁵⁾

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจากทุกสาเหตุ และผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแม้ว่ายังไม่มีการตรวจคัดกรองด้วยภาพคลื่นความถี่สูง และพิจารณาตรวจ AFP ร่วมด้วย ทุก 6 เดือน การตรวจคัดกรองด้วย multiphasic CT หรือ dynamic contrast-enhanced MRI แม้ว่าจะมีความไวสูง แต่อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวมีค่าใช้จ่ายสูง จึงพิจารณาใช้ตรวจคัดโรคเฉพาะกรณีที่มีภาพคลื่นความถี่สูงไม่เห็นก้อนชัดเจน^(6, 7)

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับ

การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับมี 2 วิธี ได้แก่ การวินิจฉัยด้วยผลทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) และการวินิจฉัยด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยา การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับด้วยภาพถ่ายรังสีวิทยาโดยไม่ต้องยืนยัน

ด้วยผลทางจุลพยาธิวิทยาเพิ่มเติมสามารถใช้ได้เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีความความเสี่ยงสูงเท่านั้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับแข็ง หรือผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ยังไม่เป็นโรคตับแข็ง ร่วมกับมีลักษณะเฉพาะจากการตรวจด้วย multiphasic CT หรือ dynamic contrast-enhanced MRI พบก้อนขนาดอย่างน้อย 1 ซม. ที่มี arterial phase hyperenhancement (APHA) และมี washout ใน portovenous phase และ/หรือ delayed phase การตรวจยืนยันด้วยผลทางจุลพยาธิวิทยามีความจำเป็นในผู้ป่วยที่ภาพถ่ายทางรังสีมีลักษณะไม่ชัดเจนหรือในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีประวัติความเสี่ยงสูงแม้ว่าภาพถ่ายทางรังสีจะมีลักษณะเฉพาะกับโรคมะเร็งตับก็ตาม⁽⁷⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. การวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

*หรือพิจารณาส่ง multiphasic contrast-enhanced CT/MRI วิธีอื่น และวินิจฉัย HCC หากมีลักษณะที่เข้าได้

การแบ่งระยะของโรค

การแบ่งระยะของโรคมีความสำคัญในการบอกพยากรณ์โรคและการเลือกการรักษาที่เหมาะสม แม้ว่าโรคมะเร็งโดยทั่วไปมักใช้ระบบ TNM ในการบอกระยะของโรค แต่การแบ่งระยะด้วย TNM ยังมีข้อจำกัดหลายประการสำหรับโรคมะเร็งตับ ได้แก่ การแบ่งระยะด้วย TNM ยังไม่สามารถบอกพยากรณ์โรคได้ชัดเจน เนื่องจาก

นอกจากการลุกลามของก้อนมะเร็งแล้ว ประสิทธิภาพการทำงานของตับและสภาวะร่างกายของผู้ป่วย เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรคอย่างมาก อีกทั้งการประเมิน T stage มีการประเมิน microvascular invasion ซึ่งจำเป็นต้องประเมินจากผลทางพยาธิวิทยา แต่ผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 20 ที่ได้รับการรักษา ด้วยการผ่าตัด⁽⁸⁾

ระบบสำหรับการแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับมีหลายระบบ มีการศึกษาทั้งในยุโรปและเอเชีย เช่น french classification, cancer of the liver italian program (CLIP) classification, Barcelona-clinic liver cancer (BCLC) staging system, chinese university prognostic index (CUPI) score, Hongkong liver cancer (HKLC) staging system, Japan integrated staging (JIS) เป็นต้น⁽⁹⁾ ทั้งนี้ มีเพียง 2 ระบบที่บอกทั้งพยากรณ์โรคและการรักษาที่เหมาะสมสำหรับแต่ละระยะ ได้แก่ BCLC staging system และ HKLC staging system⁽⁶⁾

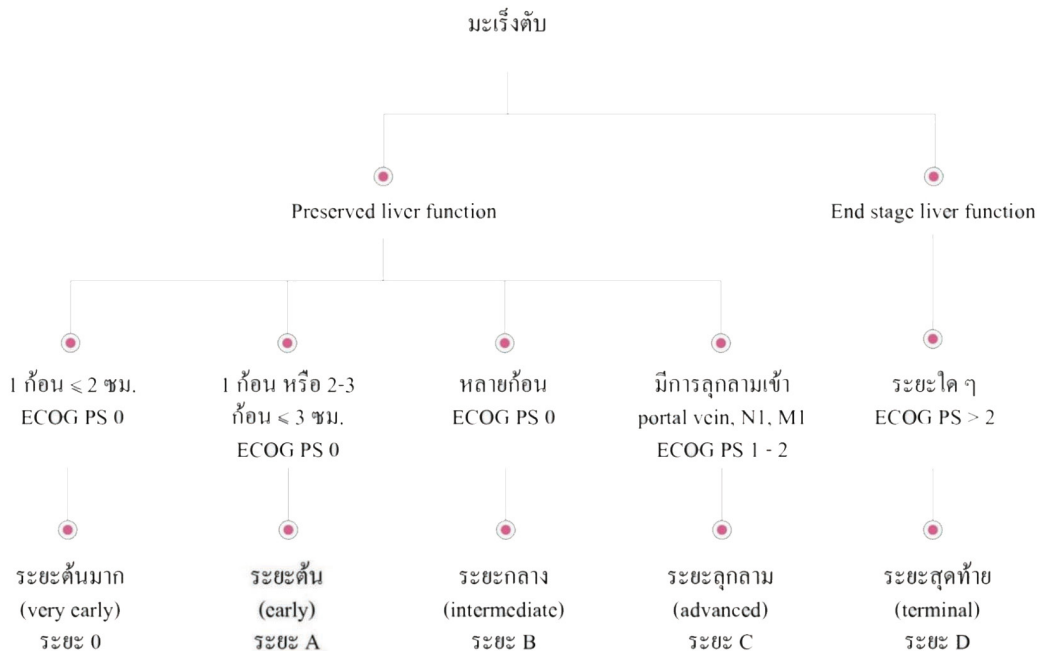
การแบ่งระยะด้วย BCLC staging system เป็นระบบที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด เนื่องจากสามารถบอกพยากรณ์โรคและการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้ โดยมีการประเมินทั้งการลุกลามของก้อนมะเร็ง การทำงานของตับ และการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (performance status) อีกทั้งยังมีการศึกษาวัดความตรงจากภายนอกของการวิจัยในผู้ป่วยทั้งในยุโรป สหรัฐอเมริกา และเอเชีย⁽¹⁰⁻¹²⁾

การประเมินการทำงานของตับสำหรับการแบ่งระยะตาม BCLC staging system เดิมใช้ Child-Pugh classification แต่อย่างไรก็ตาม Child-Pugh classification ยังมีข้อจำกัดในการประเมิน end-stage liver disease เนื่องจากไม่มีการประเมินการทำงานของไต การติดเชื้อแบคทีเรียของสารน้ำในช่องท้องที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous bacterial peritonitis) ภาวะโซเดียมต่ำ การกลับซ้ำของโรคสมองจากตับ (recurrent encephalopathy) และภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ร่วมด้วย⁽¹³⁾ ดังนั้นการประเมินการทำงานของตับตาม BCLC staging system จึงปรับเปลี่ยนแบ่งการทำงานของตับเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ preserved liver function และ end stage liver function อาการที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม end stage liver function ได้แก่ ตัวเหลือง (jaundice), ท้องมาน (ascites) และโรคสมองจากตับ (encephalopathy) โดยไม่จำเป็นต้องพิจารณา Child-Pugh score หรือ model for end-stage liver disease (MELD) score ร่วมด้วย ทั้งนี้ ระดับความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษามีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคเช่นกัน เช่น ผู้ป่วยที่มีท้องมานเพียงเล็กน้อยและสามารถควบคุมได้ด้วยวิธีการลดการบริโภคโซเดียม มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีท้องมานมากและไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยา สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม preserved liver function การใช้ albumin-bilirubin (ALBI) score สามารถช่วยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น⁽¹⁴⁾

การประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยสำหรับการแบ่งระยะ เป็นการประเมินอาการจากการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor burden) เป็นสำคัญ ซึ่งไม่รวมถึงสภาวะร่างกายเดิม หรือโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย ซึ่งในผู้ป่วยหลายรายอาจมีข้อจำกัดในการแยกว่า สภาวะร่างกายที่แยกลงนั้นเป็นผลโดยตรงจากการลุกลามของโรคมะเร็ง หรือเป็นผลจากการทำงานของตับที่ลดลง⁽¹⁴⁾

BCLC staging system แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 5 ระยะ ได้แก่ 0, A, B, C และ D ดังแสดงในรูปที่ 2⁽¹⁴⁾ โดยนิยามสำหรับผู้ป่วยแต่ละระยะ มีดังต่อไปนี้

1. BCLC-0 (ระยะต้นมาก) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งก้อนเดียว ขนาด ≤ 2 ซม. โดยไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ ร่วมกับมี preserved liver function และไม่มีอาการจากโรคมะเร็ง [performance status (PS) 0]
2. BCLC-A (ระยะต้น) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งก้อนเดียว ขนาดเท่าใดก็ได้ หรือมีก้อนมะเร็ง 2-3 ก้อน โดยไม่มีก้อนใดที่มีขนาด >3 ซม. ไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ ร่วมกับมี preserved liver function และไม่มีอาการจากโรคมะเร็ง (PS 0)
3. BCLC-B (ระยะกลาง) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งหลายก้อน โดยไม่เข้าเกณฑ์ BCLC-A ไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และไม่มีการแพร่กระจายออกนอกตับ ร่วมกับมี preserved liver function และไม่มีอาการจากโรคมะเร็ง (PS 0)
4. BCLC-C (ระยะลุกลาม) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของก้อนมะเร็งเข้าหลอดเลือด หรือมีการแพร่กระจายออกนอกตับ โดยมี preserved liver function และยังคงมีสภาพร่างกายที่ค่อนข้างแข็งแรง (PS ≤ 2)
5. BCLC-D (ระยะสุดท้าย) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการแย่มากจากโรคมะเร็ง (PS >2) และ/หรือมี end stage liver function ที่ไม่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ



รูปที่ 2. การแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับตาม Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system ⁽¹⁴⁾

การประเมินการทำงานของตับก่อนรักษา

การประเมินการทำงานของตับมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับทุกระยะ โดยระบบที่ใช้ประเมินมีหลากหลาย เช่น modified Child-Pugh score, MELD และ MELD-Na, ALBI grade เป็นต้น การประเมินการทำงานของตับด้วย modified Child-Pugh score เป็นการประเมินการทำงานของตับที่ได้

รับความนิยมมากที่สุด ประเมินการทำงานของตับจาก 5 ปัจจัย โดย 2 ปัจจัยเป็นปัจจัยที่ประเมินจากอาการของผู้ป่วย ได้แก่ ascites และ hepatic encephalopathy ในขณะที่อีก 3 ปัจจัย เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกการทำงานของตับ ได้แก่ albumin, total bilirubin และ prothrombin time and international normalization ratio (PT/INR)⁽¹⁵⁾ โดยแต่ละปัจจัยมีคะแนน 1-3 ดังตารางที่ 1 การประเมินจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ตามคะแนนรวม ได้แก่ A (5-6), B (7-9) และ C (10-15) โดยกลุ่ม C มีพยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตรวมแตกต่างกัน โดยค่ามัธยฐานการรอดชีวิตรวมในกลุ่ม Child-Pugh class A, B และ C ได้แก่ 27.9, 8.4 และ 3.5 เดือน ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

ตารางที่ 1. การประเมินการทำงานของตับด้วย modified Child-Pugh score

INR: international normalized ratio

	1 คะแนน	2 คะแนน	3 คะแนน
Ascites	ไม่มี	สามารถควบคุมได้	ไม่สามารถควบคุมได้
Encephalopathy	ไม่มี	เล็กน้อย	โคม่า
Albumin	>3.5 กรัม/เดซิลิตร	2.8-3.5 กรัม/เดซิลิตร	<2.8 กรัม/เดซิลิตร
Total bilirubin	<2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	2-3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	>3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
Prothrombin time INR	<4 วินาที <1.7	4-6 วินาที 1.7-2.3	>6 วินาที >2.3

แม้ว่าปัจจุบันการประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่จะใช้ Child-Pugh score แต่อย่างไรก็ตามการประเมินดังกล่าว ประกอบด้วยการประเมินลักษณะทางคลินิก ได้แก่ ascites และ encephalopathy ซึ่งผลการประเมินขึ้นอยู่กับผู้ประเมินเป็นสำคัญ อีกทั้งการประเมินดังกล่าวยังให้ความสำคัญกับแต่ละปัจจัยเท่ากัน ซึ่งอาจทำให้ผลการประเมินไม่แม่นยำมากนัก ดังนั้นจึงมีการพัฒนาการประเมินการทำงานของตับด้วย ALBI grade ขึ้น โดยเริ่มใช้ในปี ค.ศ. 2014 ซึ่งเป็นการประเมินการทำงานของตับอีกวิธีหนึ่งที่พัฒนาจากข้อจำกัดดังกล่าว โดยใช้เพียง objective parameter 2 ปัจจัย ได้แก่ albumin และ bilirubin เพื่อบอกการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ และยังเป็นการประเมินการทำงานของตับซึ่งพัฒนาขึ้นจากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ⁽¹⁷⁾ โดยคำนวณจากสูตร ดังนี้

$$\text{ALBI score} = (\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66) + (\text{albumin } (\text{g/dL}) \times -0.085)$$

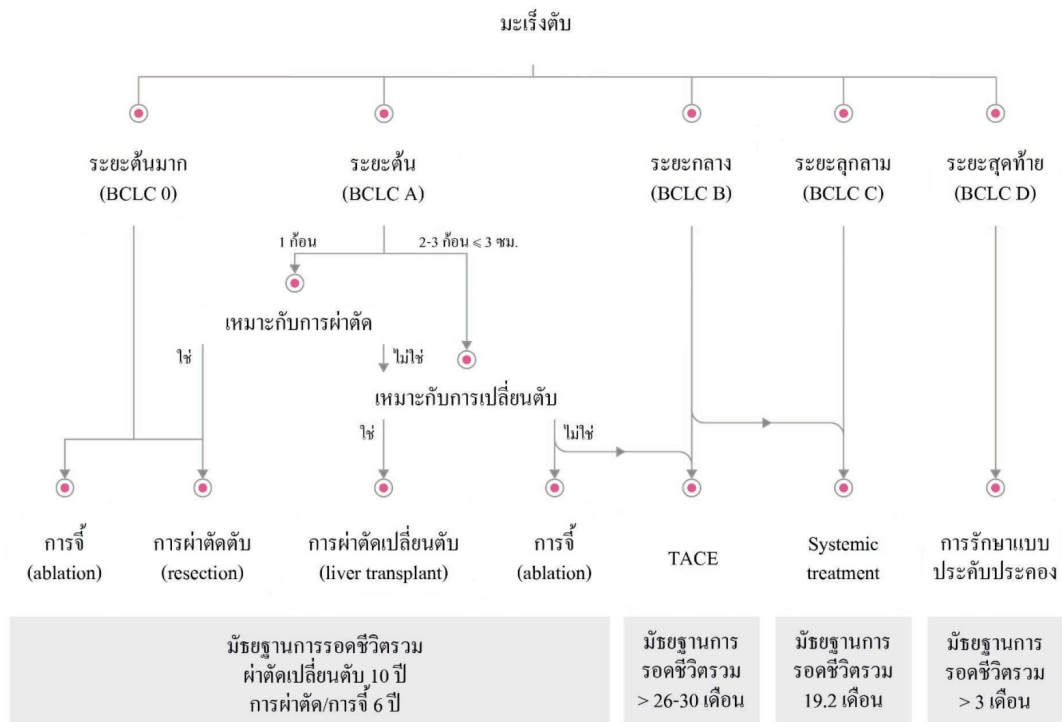
ALBI grade มีค่า cut-off แบ่ง ALBI score ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ALBI score ≤ -2.6 เป็น ALBI grade 1, > -2.6 ถึง ≤ -1.39 เป็น ALBI grade 2 และ > -1.39 เป็น ALBI grade 3

สำหรับบทบาทของ ALBI grade ในการประเมินพยากรณ์โรคสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีพบว่า การประเมินการทำงานของตับด้วย ALBI grade สามารถบอกพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตรวม^(18, 19) และโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีได้^(18, 20) จากการศึกษาโดย Murray และคณะ⁽¹⁸⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอก (SBRT) จำนวน 102 ราย พบว่า ALBI grade และ ALBI score เป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถบอกพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตรวมได้ โดยผู้ที่มี ALBI grade 1 มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตรวมสูงกว่า ALBI grade 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (19.8 เดือน เทียบกับ 8.5 เดือน; log-rank $P = 0.008$) ในขณะที่ Child-Pugh score ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตรวม (17.5 เดือน เทียบกับ 10.4 เดือน log-rank $P = 0.061$) นอกจากนี้ ALBI score ยังสัมพันธ์กับการพยากรณ์โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับ (OR ต่อการเพิ่มขึ้น 0.1 ของ ALBI score 1.51, 95%CI 1.23-1.85, $p = 0.00074$) เช่นเดียวกับ ALBI grade ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับ เช่นเดียวกัน (OR 7.44, 95%CI 2.34-23.7, $p = 0.00069$) สอดคล้องกับการศึกษาโดย Gkika และคณะ⁽²⁰⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งตับ 40 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอก (SBRT) พบว่า ผู้ป่วยที่มี ALBI grade ก่อนการรักษาสูง มีโอกาสผลข้างเคียงต่อตับ \geq ระดับ 2 มากกว่ากลุ่มที่มี ALBI grade ต่ำกว่า ($p = 0.02$) เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Su และคณะ⁽¹⁹⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอก 594 ราย พบว่า ALBI grade ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวมที่ลดลง มัธยฐานการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วย ALBI grade 1 เท่ากับ 53 เดือน, ALBI grade 2 เท่ากับ 19.5 เดือน และ ALBI grade 3 เท่ากับ 6.5 เดือน ($p < 0.0001$)

การประเมินการทำงานของตับมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับทุกระยะ การประเมินด้วย Child-Pugh score เป็นการประเมินที่ได้รับการยอมรับ แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดหลายประการสำหรับการประเมินการทำงานของตับด้วย MELD และ MELD-Na มักใช้สำหรับจัดอันดับผู้ป่วยที่รอคอยการปลูกถ่ายตับ ในขณะที่ ALBI grade มีการศึกษามากขึ้นและมีข้อมูลสนับสนุนว่า ALBI grade มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวม รวมทั้งผลข้างเคียงจากการรักษา และอาจสามารถพยากรณ์โรคได้ดีกว่า Child-Pugh score

การรักษาโรคมะเร็งตับ

การรักษาสำหรับโรคมะเร็งตับขึ้นอยู่กับระยะของโรค สภาวะร่างกายของผู้ป่วย และประสิทธิภาพการทำงานของตับ การรักษาสำหรับหลักผู้ป่วยระยะต้น ได้แก่ การผ่าตัด (resection) การปลูกถ่ายตับ (liver transplant) การจี้ก้อนเนื้อออก (ablation) การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยระยะกลาง ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านทางหลอดเลือดแดงใหญ่สู่ตับ (transarterial chemoembolization, TACE) การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือด หรือมีการกระจายไปยังตำแหน่งอื่น ได้แก่ การให้การรักษาด้วยยา (systemic treatment) ในขณะที่การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่ตับทำงานไม่ดี หรือสภาวะร่างกายของผู้ป่วยไม่แข็งแรง ได้แก่ การรักษาแบบประคับประคองอาการ (best supportive care) ดังแสดงในรูปที่ 3⁽²¹⁾ ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวรายละเอียดเฉพาะบทบาทของการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiotherapy) แบ่งตามระยะของโรคเท่านั้น



รูปที่ 3. การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับแต่ละระยะ⁽²¹⁾

บทบาทของการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ

แม้ว่ามะเร็งตับจะมีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยรังสี แต่ตับปกติมีความไวต่อรังสีมาก อีกทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมักมีการทำงานของตับที่ลดลง จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับจากการฉายรังสีสูง (radiation induced liver disease, RILD) การรักษาด้วยรังสีจากภายนอกจึงไม่ใช่การรักษาที่มีบทบาทหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ แต่อย่างไรก็ตามด้วยเทคนิคการฉายรังสีที่ดีขึ้น ทำให้บทบาทของการฉายรังสีมีเพิ่มมากขึ้น และเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับในปัจจุบัน

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะต้น

การผ่าตัดเป็นการรักษาที่มีบทบาทหลักสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะต้น โดยมีอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 5 ปีร้อยละ 50-70⁽²²⁾ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการผ่าตัดควรมีการทำงานของตับที่ดี เพื่อลดโอกาสเกิดตับวาย (liver decompensation) หลังผ่าตัด^(6, 7) ในขณะที่การปลูกถ่ายตับเหมาะสมสำหรับผู้ที่มีภาวะตับแข็งและมีการลุกลามของมะเร็งไม่มากนัก ซึ่งพิจารณาตามเกณฑ์ของ Milan ได้แก่ ผู้ที่มีก้อนมะเร็งเพียงก้อนเดียวและมีขนาด ≤ 5 ซม. หรือมีมะเร็ง 2-3 ก้อนและมีขนาด ≤ 3 ซม. และไม่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด⁽²³⁾ ซึ่งการปลูกถ่ายตับให้ผลการรักษาที่ดี โดยมีอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 4 ปีร้อยละ 75⁽²³⁾ นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วย ablation ซึ่งสามารถใช้เป็นการรักษาหลักสำหรับก้อนที่มีขนาด < 2 ซม. หรือเป็นทางเลือกการรักษาสำหรับก้อนเดียวที่มีขนาด < 4 ซม. หรือ 2-3 ก้อนที่มีขนาด ≤ 3 ซม.⁽²¹⁾

สำหรับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกมีบทบาทเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เหมาะกับการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือการทำ ablation จากการศึกษาระยะที่ 1-2 และการศึกษาอื่นหลัง พบว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่มากกว่าร้อยละ 90 ที่ 1-3 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าการศึกษามีก้อนขนาดเล็ก (<5-6 ซม.) มีจำนวนก้อนไม่เกิน 3 ก้อน และมีการทำงานของตับที่ค่อนข้างดี (Child-Pugh score ≤ 7) ดังแสดงในตารางที่ 2⁽²⁴⁻³²⁾

ตารางที่ 2. การศึกษาการฉายรังสีภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งระยะเริ่มต้นที่ไม่เหมาะกับการผ่าตัดหรือการรักษาด้วย ablation⁽²⁴⁻³²⁾

CP: child-pugh, PBT: proton beam therapy, PSM: propensity score matching, RFA: radiofrequency ablation, RT: radiotherapy, SBRT: stereotactic body radiotherapy,

TACE: transarterial chemoembolization

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดก้อน (มีมาตรฐาน, พิสัย (ซม.))	ปริมาณรังสี	มีพื้นฐานการตรวจติดตาม (เดือน)	อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่	อัตราการรอดชีวิตรวม
Yoon และคณะ (2013) ⁽³¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	93	มะเร็งตับ ขนาด <6 ซม. และจำนวน ≤3 ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือ ablation, CP A-B	2 (1-6)	30-60 เกรย์/3-4 ครั้ง	26	1 ปี ร้อยละ 95 2 ปี ร้อยละ 93 3 ปี ร้อยละ 92	1 ปี ร้อยละ 86 2 ปี ร้อยละ 63 3 ปี ร้อยละ 54
Sanuki และคณะ (2013) ⁽³⁰⁾	การศึกษาย้อนหลัง	221	มะเร็งตับ ก้อนเดี่ยวขนาด ≤5 ซม. ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือ ablation, CP A-B	2.4-2.7 (0.8-5)	CP A 40 เกรย์/ 5 ครั้ง CP B 35 เกรย์/ 5 ครั้ง	24	1 ปี ร้อยละ 99 2 ปี ร้อยละ 93 3 ปี ร้อยละ 91	1 ปี ร้อยละ 95 2 ปี ร้อยละ 83 3 ปี ร้อยละ 70
Su และคณะ (2016) ⁽²⁸⁾	การศึกษาย้อนหลัง	132	มะเร็งตับที่เข้าเกณฑ์การสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือ ablation ได้	3 (1.1-5)	42-46 เกรย์/3-5 ครั้ง หรือ 28-30 เกรย์/ 1 ครั้ง	21	1 ปี ร้อยละ 91 2 ปี ร้อยละ 84	1 ปี ร้อยละ 94 2 ปี ร้อยละ 64 3 ปี ร้อยละ 58 4 ปี ร้อยละ 36
Bush และคณะ (2016) ⁽²⁹⁾	การศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม (interim analysis)	PBT 33 TACE 36	มะเร็งตับที่เข้าเกณฑ์การผ่าตัดเบื้องต้น ตาม Milan หรือ San Francisco transplant criteria	RT 3.2 (1.8-6.5) TACE 3.2 (2-6.5)	70.2 เกรย์/15 ครั้ง	28	2 ปี PBT 88% TACE 45% (p = 0.06)	2 ปี ร้อยละ 59 ศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ลักษณะผู้ป่วย	ขนาดก้อน (มีเยื่อหุ้ม, พิสัย (ซม.))	ปริมาณรังสี	มัธยฐานการตรวจติดตาม (เดือน)	อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่	อัตราการรอดชีวิตรวม
Jeong และคณะ (2018) ⁽²⁷⁾	การศึกษาย้อนหลัง	119	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาด้วย SBRT	1.7 (0.8-6)	30-60 ภารกิจ/3-4 ครั้ง	26	1 ปี ร้อยละ 99 2 ปี ร้อยละ 97 3 ปี ร้อยละ 97	1 ปี ร้อยละ 99 2 ปี ร้อยละ 87 3 ปี ร้อยละ 84
Zhang และคณะ (2018) ⁽²⁶⁾	การศึกษาย้อนหลัง	28	มะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดหรือ ablation ได้ ขนาด ≤ 3 ซม.	2.1 (1-3)	35-60 ภารกิจ/3-6 ครั้ง	36	1 ปี ร้อยละ 96 2 ปี ร้อยละ 93 3 ปี ร้อยละ 89	1 ปี ร้อยละ 93 2 ปี ร้อยละ 86 3 ปี ร้อยละ 79
Hara และคณะ (2019) ⁽²³⁾	การศึกษาย้อนหลัง และ PSM	RT 106 RFA 106	มะเร็งตับ ขนาด ≤ 3 ซม. และจำนวน ≤ 3 ที่ได้รับการรักษาด้วย RT หรือ RFA	RT 1.8 (1-3) RFA 1.7 (0.7-2.8)	-	RT 29.9 RFA 33.7	3 ปี RT 94% RFA 80% ($p < 0.01$)	3 ปี RT 70% RFA 69% ($p = 0.86$)
Kim และคณะ (2019) ⁽³²⁾	การศึกษาย้อนหลัง ระยะ I/II	32	มะเร็งตับที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด, ablation หรือ RFA ได้ จำนวน ≤ 3 ก้อน ขนาดรวม ≤ 6 ซม., CPA	2.1 (1-4.5)	36-60 ภารกิจ/4 ครั้ง	27	2 ปี ร้อยละ 81	2 ปี ร้อยละ 81
Kim และคณะ (2021) ⁽²⁴⁾	การศึกษาระยะที่ 3 และมีกลุ่มเปรียบเทียบกับระยะที่ 3	PBT 72 RFA 72	มะเร็งตับที่มีการกำเริบหรือมีโรคคงเหลือ ขนาด < 3 ซม. และ ≤ 2 ก้อน, CP ≤ 7	PBT 1.2 (1-2.5) RFA 1.2 (1-2.9)	66 ภารกิจ/10 ครั้ง	51	2 ปี PBT 95% RFA 84% ($p < 0.001$)	2 ปี PBT 92% RFA 90% ($p = 0.82$)

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยการฉายรังสีกับการรักษาด้วยวิธีอื่นยังมีจำกัด มีเพียงการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบระยะที่ 3 โดย Kim และคณะ⁽²⁴⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการกำเริบหรือมีโรคคงเหลือ ที่มีขนาดก้อน <3 ซม. มีจำนวน ≤2 ก้อน ไม่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด และ Child-Pugh score ≤7 และการประเมินสภาวะร่างกาย (performance status) ≤2 เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย RFA และการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน (proton beam therapy, PBT) ปริมาณรังสีเทียบเท่ากับ 66 เกรย์ ใน 10 ครั้ง โดยมีสมมติฐานว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย RFA มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 144 ราย สุ่มแบ่งเป็นการรักษาด้วย RFA จำนวน 72 ราย และการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน 72 ราย แต่ผู้ป่วย 6 ราย ในกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนได้รับการรักษาด้วย RFA และผู้ป่วย 19 ราย ในกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาด้วย RFA ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน พบว่า อัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบเฉพาะที่ 2 ปีร้อยละ 94.8 ในกลุ่มที่รักษาด้วยอนุภาคโปรตอน และร้อยละ 83.9 ในกลุ่มที่รักษาด้วย RFA ($p < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol และมีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบเฉพาะที่ 2 ปีร้อยละ 92.8 ในกลุ่มที่รักษาด้วยอนุภาคโปรตอน และร้อยละ 83.2 ในกลุ่มที่รักษาด้วย RFA ($p < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat บ่งชี้ว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วย RFA

สำหรับประสิทธิภาพการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนเทียบกับ TACE มีเพียงข้อมูลจากการวิเคราะห์แบบ interim จากการศึกษาโดย Bush และคณะ⁽²⁹⁾ ซึ่งศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับรายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และมีลักษณะตาม Milan criteria (1 ก้อน ขนาด ≤5 ซม. หรือ ≤3 ก้อน และไม่มีก้อนใด >3 ซม.) หรือ San Francisco criteria (1 ก้อน ขนาด ≤6.5 ซม. หรือ ≤3 ก้อน และไม่มีก้อนใด >4.5 ซม. และขนาดก้อนรวม ≤8 ซม.) สุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TACE จำนวน 36 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนด้วยปริมาณรังสีเทียบเท่า 70.2 เกรย์ ใน 15 ครั้ง จำนวน 33 ราย พบว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 2 ปีสูงกว่า (ร้อยละ 88 เทียบกับร้อยละ 45, $p = 0.06$) และมีอัตราการอยู่รอดชีวิตปลอดการกำเริบสูงกว่า (ร้อยละ 48 เทียบกับร้อยละ 31, $p = 0.06$) แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวเป็นเพียงการวิเคราะห์แบบ interim จึงยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนดีกว่าการรักษาด้วย TACE การรักษาก็ต้องพิจารณาความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ดังนั้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะต้นที่ไม่เหมาะสำหรับการรักษามาตรฐาน ได้แก่ การผ่าตัด หรือการทำ ablation การรักษาด้วยการฉายรังสีสามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับกรณีดังกล่าว ซึ่งให้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะกลาง

สำหรับบทบาทของการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามเฉพาะที่มากขึ้น ได้แก่ มีก้อนขนาดใหญ่ หรือมีหลายก้อน โดยไม่มีโรคลุกลามเข้าหลอดเลือด ไม่มีโรคลุกลามออกนอกเนื้อตับ และไม่โรคที่ต่อน้ำเหลือง การรักษาในหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ การทำ TACE จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม^(33, 34)

และการศึกษาแบบ meta analysis⁽³⁵⁾ พบว่า TACE เพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมเทียบกับการรักษาตามอาการ โดยการรักษาด้วย TACE มีมีอัตราการรอดชีวิตรวม 25-30 เดือน⁽³⁶⁾ ในขณะที่การให้การรักษาสเสริมด้วยการฉายรังสีจากภายนอกอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ จาก meta-analysis พบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาดด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอกมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า⁽³⁷⁻³⁹⁾ อีกทั้งมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าเทียบกับการรักษาดด้วย TACE เพียงอย่างเดียว^(37, 38) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ที่รวบรวมใน meta-analysis เป็นการศึกษาย้อนหลัง ความน่าเชื่อถือของข้อมูลดังกล่าวจึงยังไม่มากนัก และยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม (รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะกลาง

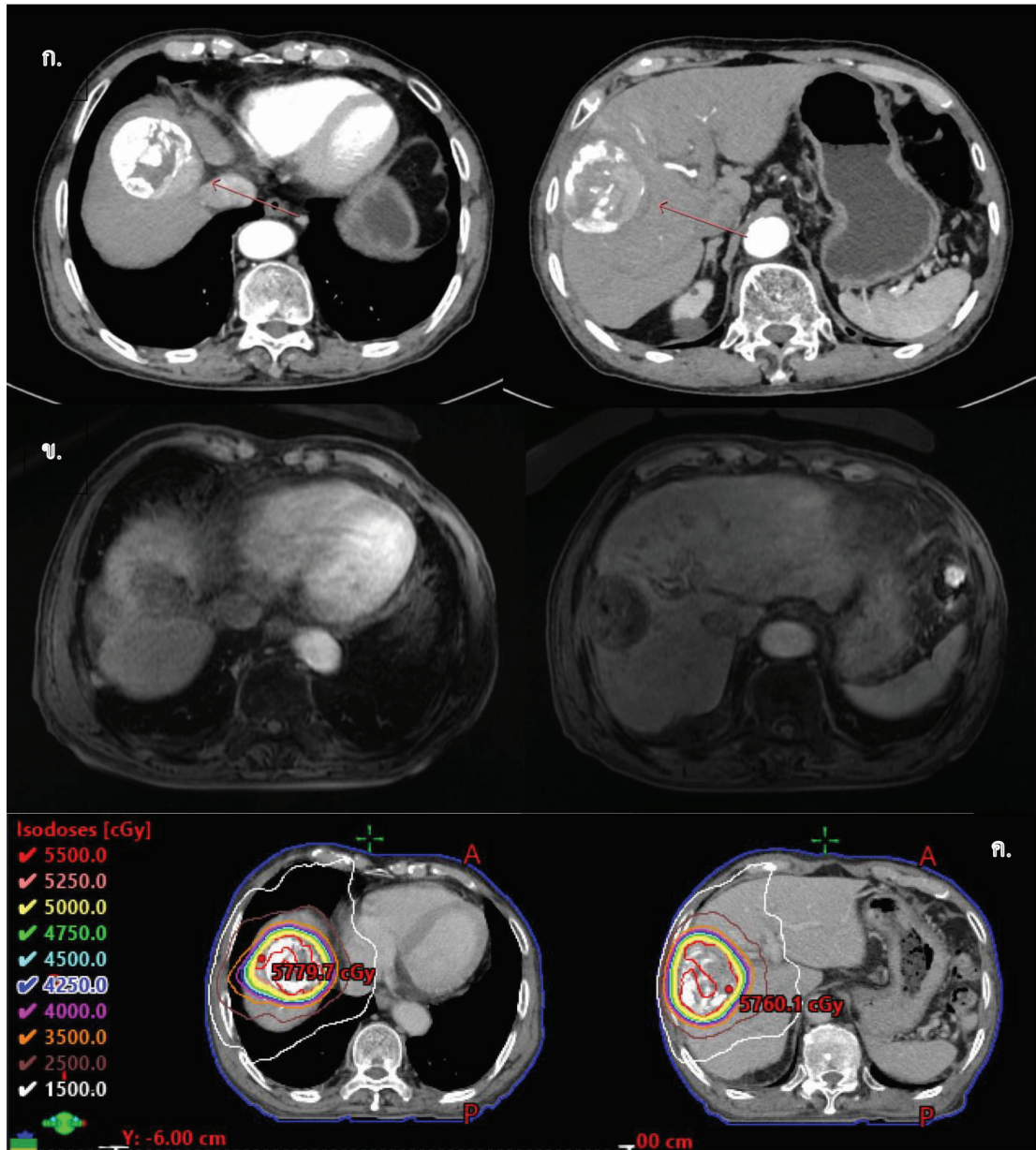
CR: complete response, DEB-TACE: drug-eluting bead transarterial chemoembolization, m: months, OR: odd ration, PR: partial response, sig: significant, TACE: transarterial chemoembolization, TAE: transarterial embolization, TARE: transarterial radio embolization, 3D-CRT: 3-dimensional conformal radiotherapy

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ลักษณะผู้ป่วย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	อัตราการรอดชีวิตรวม	การตอบสนอง
Huo และคณะ (2015) ⁽³⁶⁾	Meta-analysis	2577	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TACE + 3D-CRT หรือ TACE เพียงอย่างเดียว	TACE + 3D-CRT	TACE	1 ปี OR 1.36 (sig)	CR OR 2.73 (sig)
Bai และคณะ (2016) ⁽³⁷⁾	Meta-analysis	1652	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TACE + 3D-CRT หรือ TACE เพียงอย่างเดียว	TACE + 3D-CRT	TACE	1 ปี OR 1.95 (sig) 2 ปี OR 1.87 (sig) 3 ปี OR 2.0 (sig)	CR+PR OR 2.29 (sig)
Katsonos และคณะ (2017) ⁽³⁹⁾	Meta-analysis	5763	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TAE, TACE, DEB-TACE, TARE เพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับ การรักษาก่อน	TAE, TACE, DEB-TACE, TARE ร่วมกับ การรักษาก่อน	TAE, TACE, DEB-TACE, TARE เพียงอย่างเดียว	มีข้อมูลการรอดชีวิตรวม TACE 18.1 m DEB-TACE 20.6 m Bland TACE 20.8 m TACE+EBRT 30.1 m TACE+ablation 33.3 m	-
Buckstein และคณะ (2018)	การศึกษาย้อนหลัง	103	ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับ การรักษาด้วย TACE ร่วมกับ SBRT	adjuvant SBRT (50%)	salvage SBRT (50%)	มีข้อมูลการรอดชีวิตรวม 29.3 เดือน (3.5-44 เดือน)	การรักษาเสริมด้วย SBRT มี อัตราการตอบสนองสูงกว่า เทียบกับ SBRT เมื่อมีการ กำกับ (80% เทียบกับ 44%; p = 0.06)

การรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกเพียงอย่างเดียวสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และยังไม่มี การลุกลามเข้าหลอดเลือดยังมีจำกัด ยังไม่มีการศึกษามากพอที่ทำให้สรุปได้ว่า การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียง อย่างเดียวเพียงพอกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากการศึกษาย้อนหลังโดย Su และคณะ⁽⁴⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี ขนาดก้อนมากกว่า 5 ซม. ที่ไม่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และไม่มีการแพร่ กระจาย โดยผู้ป่วยต้องมีการประเมินสภาวะร่างกายระดับ 1-2 และการทำงานของตับอยู่ระดับดีถึงปานกลาง (Child-Pugh classes A-B) พบว่า การให้การรักษา SBRT ร่วมกับ TACE มีอัตราการรอดชีวิตรวมและอัตราการ อยู่รอดโดยปลอดการแพร่กระจายสูงกว่าการรักษาด้วย SBRT เพียงอย่างเดียว ($p = 0.047$ และ $p = 0.049$ ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการฉายรังสีอาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เหมาะกับการรักษา ด้วยการรักษาเฉพาะที่วิธีอื่น จากการศึกษาโดย Bujold และคณะ⁽⁴¹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 102 ราย ที่ไม่เหมาะกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น พบว่า การรักษาด้วยรังสีร่วมพิภัก 24-54 เกรย์ ใน 6 ครั้ง มีอัตรา การควบคุมโรคเฉพาะที่ค่อนข้างดี โดยพบอัตราการกำเริบเฉพาะที่ร้อยละ 13 ที่ 1 ปี และร้อยละ 26 ที่ 2 ปี ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะกลาง การฉายรังสีจากภายนอกอาจพิจารณาให้ร่วมกับการรักษา ด้วย TACE หรือใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำ TACE ได้

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ตอบสนองไม่ต่อการรักษา ด้วย thermal ablation หรือ catheter-based therapy

แม้ว่าการรักษาด้วย ablation หรือ TACE จะเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด และไม่มีการลุกลามออกนอกตับ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วย ยังคงมีก้อนมะเร็งเหลือหลังได้รับการรักษา ทางเลือกสำหรับการรักษากรณีดังกล่าว ได้แก่ การทำ ablation หรือ TACE ซ้ำ ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่มีโอกาสไม่ตอบสนอง หรือไม่เหมาะกับการรักษาซ้ำ การรักษาด้วยการฉายรังสี เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่พิจารณาใช้ได้ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มสนับสนุนข้อมูลดังกล่าวมากนัก มีเพียง บทความย่อยของการศึกษาโดย Comito และคณะ⁽⁴²⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย โรคมะเร็งตับระยะกลางที่ได้รับการรักษาด้วย TACE แล้วยังคงมีก้อนมะเร็งหลงเหลืออยู่ จำนวน 40 ราย สุ่ม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิภัก 21 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการ ทำ TACE ซ้ำ 19 ราย หลังจากตรวจติดตาม 18 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิภัก มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงกว่า (not reached (NR) เทียบกับ 8 เดือน $p = 0.0002$) นอกจากนี้ยังมี การศึกษาย้อนหลังโดย Pan และคณะ⁽⁴³⁾ ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการกำเริบหลังได้รับการรักษาด้วย RFA จำนวน 72 ราย โดยผู้ป่วย 39 ราย ได้รับการรักษาด้วย RFA และผู้ป่วยอีก 33 ราย ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิภัก จากการวิเคราะห์ด้วย propensity score matching พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิภักมีอัตราการ กำเริบเฉพาะที่ต่ำกว่า ($p = 0.005$) มีอัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบสูงกว่า (26.5 เดือน เทียบกับ 6.2 เดือน $p = 0.046$) และมีอัตราการรอดชีวิตรวมไม่แตกต่างกัน (NR เทียบกับ 33.5 เดือน $p = 0.37$) จึงกล่าวได้ว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีในผู้ที่ตอบสนองไม่ดีหลังได้รับการรักษาด้วย TACE หรือ ablation เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ซึ่งต้องพิจารณาตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (ดูตัวอย่างผู้ป่วยในรูปที่ 4)



รูปที่ 4. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ก. มีก้อนขนาด 7 ซม. ที่ segment VIII และมีก้อนขนาด 6 ซม. ที่ segment V/VII ไม่มีการลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือด และไม่พบการแพร่กระจาย ได้รับการรักษาด้วย TACE 2 ครั้ง หลังรักษามี residual tumor จึงได้รับการฉายรังสีจากภายนอก ด้วยปริมาณรังสี 50 เกรย์ ใน 10 ครั้ง ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังฉายรังสี 4 เดือน พบว่า ข. มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ของก้อนทั้งสองตำแหน่ง ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนการรักษา และ ค. ภาพเอ็มอาร์แสดงการตอบสนองของก้อนมะเร็งหลังรักษา การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี portal vein tumor thrombosis (PVTT) แต่ยังไม่มีการลุกลามออกนอกตับ

มะเร็งตับที่มี PVTT จัดอยู่ในกลุ่มระยะลุกลาม (advanced stage) ซึ่งการลุกลามเข้าหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากการลุกลามเข้าหลอดเลือดส่งผลให้ความดันในระบบ portal สูงขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ อีกทั้งยังเพิ่มโอกาสเกิดการแพร่กระจายทางเลือดอีกด้วย⁽⁴⁴⁾ การรักษาหลัก ได้แก่ การให้การรักษาด้วยยา (systemic treatment) ได้แก่ atezolizumab ร่วมกับ bevacizumab, sorafenib และ lenvatinib ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมระยะที่ 3 ในผู้ป่วย BCLC ระยะ C ซึ่งประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มี PVTT และผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น พบว่าการให้ยาดังกล่าวสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ แม้ว่า systemic treatment จะมีบทบาทหลักสำหรับกลุ่มดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามการให้การรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วยในมะเร็งตับที่มี PVTT แต่ยังไม่พบการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นยังคงเป็นที่ถกเถียง จากแนวทางการรักษา ทั้ง NCCN (2020) ของสหรัฐอเมริกา JSH-HCC (2021) ของญี่ปุ่น China (2019), KLCA (2018) ของเกาหลี และ TLCAGS (2016) ของไต้หวัน แนะนำให้การรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วยในผู้ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น⁽⁴⁹⁾ แม้บทบาทของการฉายรังสีจากภายนอกจะมีค่อนข้างน้อยในประเทศตะวันตก แต่ในประเทศตะวันออกการฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยที่มี PVTT มีบทบาททั้งเป็นการรักษาหลักและการรักษาเสริม⁽⁵⁰⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 2 โดย Yoon และคณะ⁽⁵¹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดใหญ่ของตับ (macrovascular invasion) จำนวน 90 ราย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และไม่พบการแพร่กระจายของโรค เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยยา sorafenib และการรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย TACE ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก มีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า (มัธยฐาน 55 สัปดาห์ เทียบกับ 43 สัปดาห์ $p=0.04$) อัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบสูงกว่า (มัธยฐาน 31 สัปดาห์ เทียบกับ 11.7 สัปดาห์ $p < 0.001$) และมีอัตราการตอบสนองสูงกว่า (ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 2.2 $p < 0.001$) นอกจากนี้จากการศึกษาย้อนหลังพบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดหรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา sorafenib เพียงอย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้ยา sorafenib ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵²⁾ บทบาทของการฉายรังสีร่วมกับการรักษาด้วย systemic treatment ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่แน่ชัด ยังคงต้องรอผลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (radiation therapy oncology group 1112) ต่อไป

แม้ว่าการศึกษารoles บทบาทของการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือดยังมีจำกัด การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง และยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมกับวิธีการรักษาอื่น แต่อย่างไรก็ตามพบว่า โดยส่วนใหญ่ในกรณีที่มี PVTT การฉายรังสีก็มีบทบาทในการเป็นการรักษาเสริม ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ ดังสรุปในตารางที่ 4⁽⁵³⁻⁶³⁾ จากการศึกษาขนาดใหญ่ในประเทศเกาหลี ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีมะเร็งตับที่มี PVTT ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี จำนวน 985 ราย โดยร้อยละ 90.9 ได้รับการ

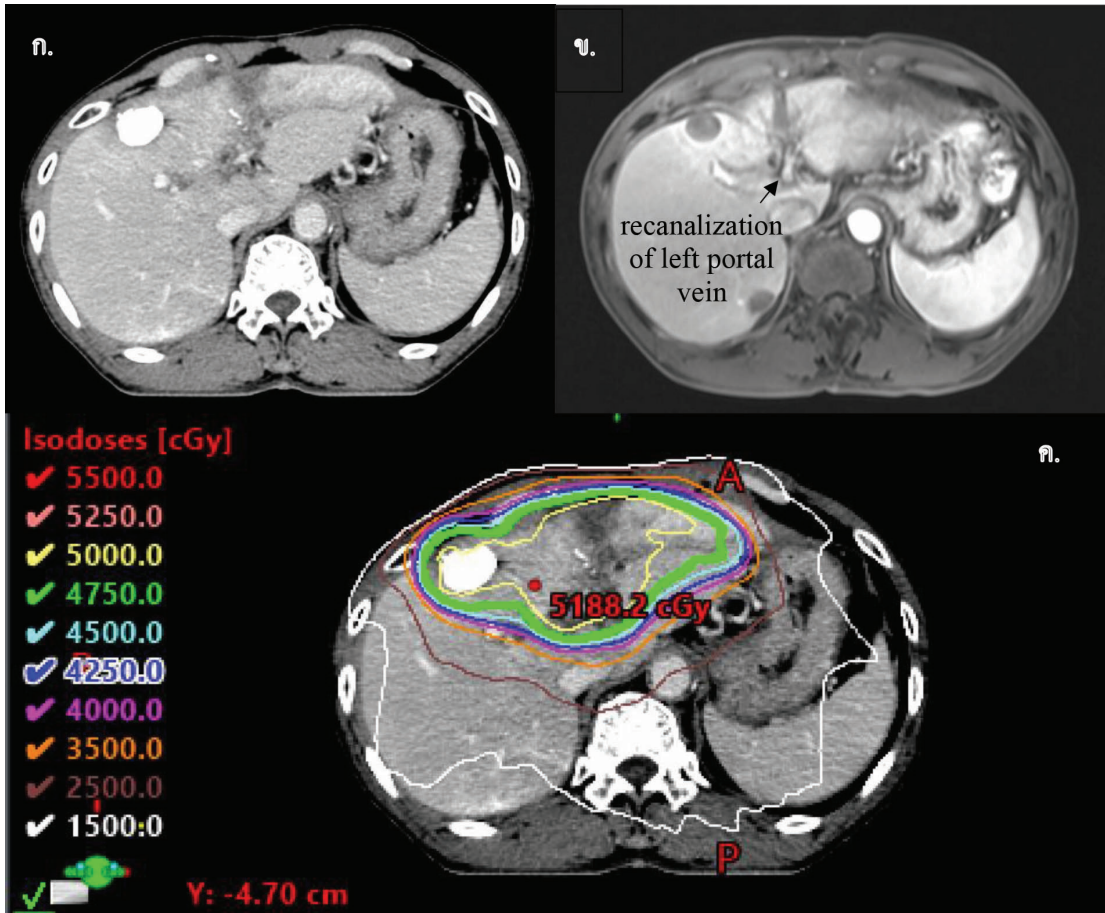
รักษาด้วยการฉายรังสี 3 มิติ และร้อยละ 9.1 ได้รับการรักษาด้วยเทคนิครังสีปรับความเข้ม ค่ามัธยฐานของปริมาณรังสี (EQD2) เท่ากับ 48.75 เกรย์ พบว่า มีอัตราการตอบสนอง (objective response rate) ร้อยละ 51.8 และมัธยฐานการรอดชีวิตรวม 10.2 เดือน โดยปริมาณรังสี EQD2 >45 เกรย์ และการรักษาร่วมกับการรักษาอื่น TACE หรือ hepatic arterial infusional chemotherapy (HAIC) สัมพันธ์กับการรอดชีวิตรวมที่สูงขึ้น⁽⁶⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ โดย Yoon และคณะ⁽⁶¹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT จำนวน 412 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 21-60 เกรย์ 2-5 เกรย์ต่อครั้ง ร่วมกับการทำ TACE พบว่า มัธยฐานการรอดชีวิตรวม เท่ากับ 10.6 เดือน โดยการตอบสนองต่อรังสีเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกถึงอัตราการรอดชีวิตรวม สอดคล้องกับผลการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดย Khorprasert และคณะ⁽⁶³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT จำนวน 160 ราย ขนาดก้อนเฉลี่ย 7.7 ซม. มีการลุกลามเข้า main หรือ first branch portal vein ร้อยละ 54.5 ค่ามัธยฐานปริมาณรังสี BED₁₀ 49.6 เกรย์ พบว่า อัตราการรอดชีวิตรวมหลังได้รับการรักษาด้วยรังสี เท่ากับ 8.3 เดือน โดยปัจจัยสำคัญที่บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ปริมาณรังสี BED₁₀ <56 เกรย์, ก้อนมีขนาด ≥ 10 ซม. และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อรังสี (ตัวอย่างผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 5)

ตารางที่ 4. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี portal vein tumor thrombosis (PVTT)

ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, CR: complete response, PD: progressive disease, PR: partial response RT: radiotherapy, SD: stable disease, TACE: transarterial chemoembolization

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	การรักษา	ปริมาณรังสี	มัธยฐานการรอดชีวิตรวม	สัดส่วนการตอบสนอง	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3
Tazawa และคณะ (2001) ⁽⁵³⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	24	TACE + RT	50 เกรย์/25 ครั้ง	CR/PR 9.7 เดือน SD/PD 3.8 เดือน	ร้อยละ 53.8 (CR 3.6%)	ร้อยละ 13
Ishikura และคณะ (2002) ⁽⁵⁴⁾	การศึกษา ไปข้างหน้า	20	TACE + RT	50 เกรย์/25 ครั้ง	5.3 เดือน	ร้อยละ 50 (CR 0%)	ร้อยละ 5
Yamada และคณะ (2003) ⁽⁵⁵⁾	การศึกษาไปข้างหน้า	19	TACE + RT	46-60 เกรย์/ 23-30 ครั้ง	ทั้งหมด 7 เดือน CR/PR 15.4 เดือน SD/PD 4.6 เดือน	ร้อยละ 57.9 (CR 0%)	ร้อยละ 5 (เกิดเลือดดำ) ร้อยละ 2 (เม็ดเลือดขาวต่ำ) ร้อยละ 2 (แผลที่ลำไส้)
Kim และคณะ (2005) ⁽⁵⁶⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	59	RT	30-54 เกรย์ ด้วย ปริมาณรังสี 2-3 เกรย์ ต่อครั้ง	ทั้งหมด 7.8 เดือน CR/PR 10.7 เดือน SD/PD 5.3 เดือน	ร้อยละ 45.8 (CR 6.8%)	ร้อยละ 0
Nakazawa และคณะ (2007) ⁽⁵⁷⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	32	RT	30-56 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 1.8-2 เกรย์ ต่อครั้ง	ทั้งหมด 5.7 เดือน CR/PR 13.8 เดือน SD/PD 7 เดือน	ร้อยละ 48 (CR 13.8%)	ร้อยละ 0
Toya และคณะ (2007) ⁽⁵⁸⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	38	RT	17.5-50.4 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 1.8-4 เกรย์ ต่อครั้ง	ทั้งหมด 9.6 เดือน	ร้อยละ 44.7 (CR 15.8%)	ร้อยละ 0

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	การรักษา	ปริมาณรังสี	มัธยฐานการรอดชีวิตรวม	สัดส่วนการตอบสนอง	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3
Zeng และคณะ (2008) ⁽⁵⁹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	136	RT	36-60 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ต่อครั้ง	CR/PR 19.5/10.2 เดือน SD/PD 7.2/3.5 เดือน	ร้อยละ 56.6 (CR 30.1%)	AST 3.7%, ALT 4.4%, ALP 0.7%, เม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 5.8, เกิดเลือดดำร้อยละ 25
Yu และคณะ (2011) ⁽⁶⁰⁾	การศึกษาย้อนหลัง	281	RT +/- TACE	30-54 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 1.8-4.5 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 11.6 เดือน CR/PR 22.0 เดือน SD/PD 5.0 เดือน	ร้อยละ 53.8 (CR 3.6%)	ร้อยละ 20
Yoon และคณะ (2012) ⁽⁶¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	412	TACE + RT	21-60 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2-5 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 10.6 เดือน CR/PR 19.4 เดือน SD/PD 7.0 เดือน	ร้อยละ 28.1 (CR 3.7%)	ร้อยละ 10
Kim และคณะ (2014) ⁽⁶²⁾	การศึกษาย้อนหลัง	59	TACE+RT	30-45 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 2-4.5 เกรย์ต่อครั้ง	ทั้งหมด 17 เดือน	ร้อยละ 51 (CR 5%)	ร้อยละ 3
Khorprasert และคณะ (2021) ⁽⁶³⁾	การศึกษาย้อนหลัง	160	RT +/- TACE	25-50 เกรย์/4-5 ครั้ง 30-55 เกรย์/10-15 ครั้ง 45-60 เกรย์/25-30 ครั้ง	ทั้งหมด 8.3 เดือน CR/PR 13.1 เดือน SD/PD 6.8 เดือน	ร้อยละ 74 (CR 18.5%)	ร้อยละ 14.1



รูปที่ 5. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามของโรคเข้า left portal vein และไม่มี การแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่น ได้รับการรักษาด้วย transarterial chemoembolization ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก ด้วยปริมาณรังสี 47.5 เกรย์ ใน 10 ครั้ง และพบว่ามี complete response และมี recanalization ของ left portal vein หลังฉายรังสีจากการประเมินด้วยภาพเอ็มอาร์ ที่ 3 และ 6 เดือน ข. หลังการรักษาด้วยรังสี ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนการรักษา และ ค. ภาพเอ็มอาร์แสดงการตอบสนองของก้อนมะเร็งหลังรักษา การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

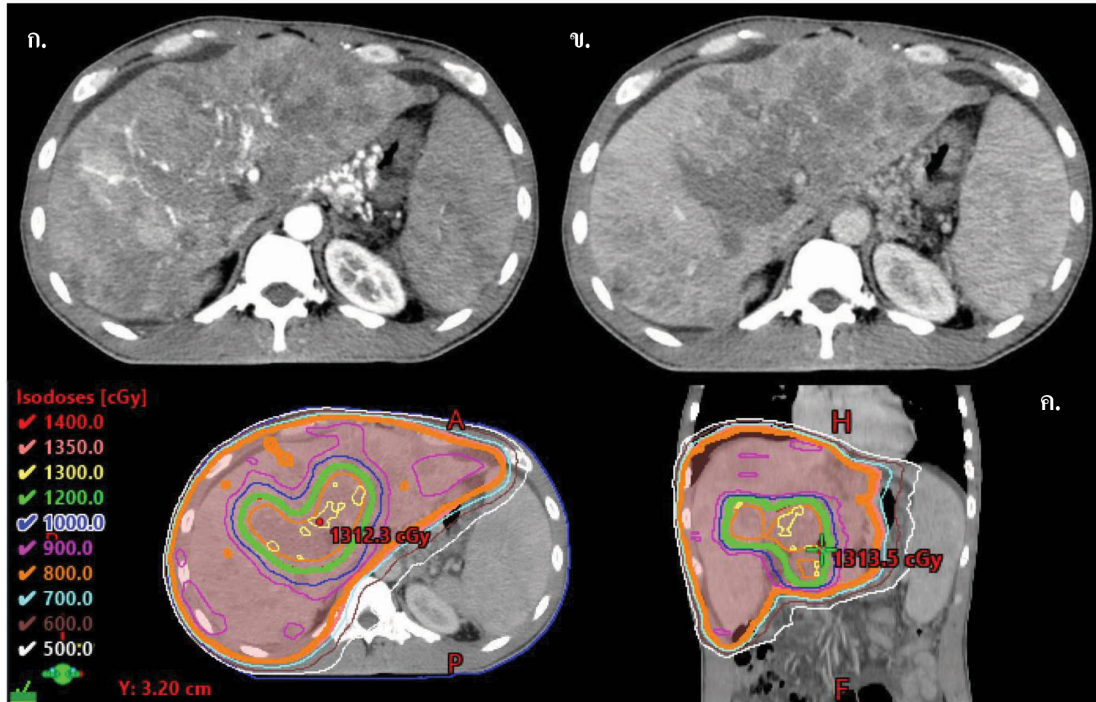
ดังนั้น การรักษาด้วยรังสีรักษาระยะไกลเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาเฉพาะที่ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี การลุกลามเข้าเส้นเลือด แต่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น โดยพิจารณาให้เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการทำ TACE หรือให้การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในกรณีที่ไม่สามารถทำ TACE ได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับ systemic treatment การฉายรังสีร่วมด้วยยังมีข้อบ่งชี้จำกัด และควรให้การฉายรังสีด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะการฉายรังสีพร้อมกับการให้ยา sorafenib เนื่องจากมีโอกาสพบผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารและตับที่รุนแรงได้^(65, 66)

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับการรักษาประคับประคอง

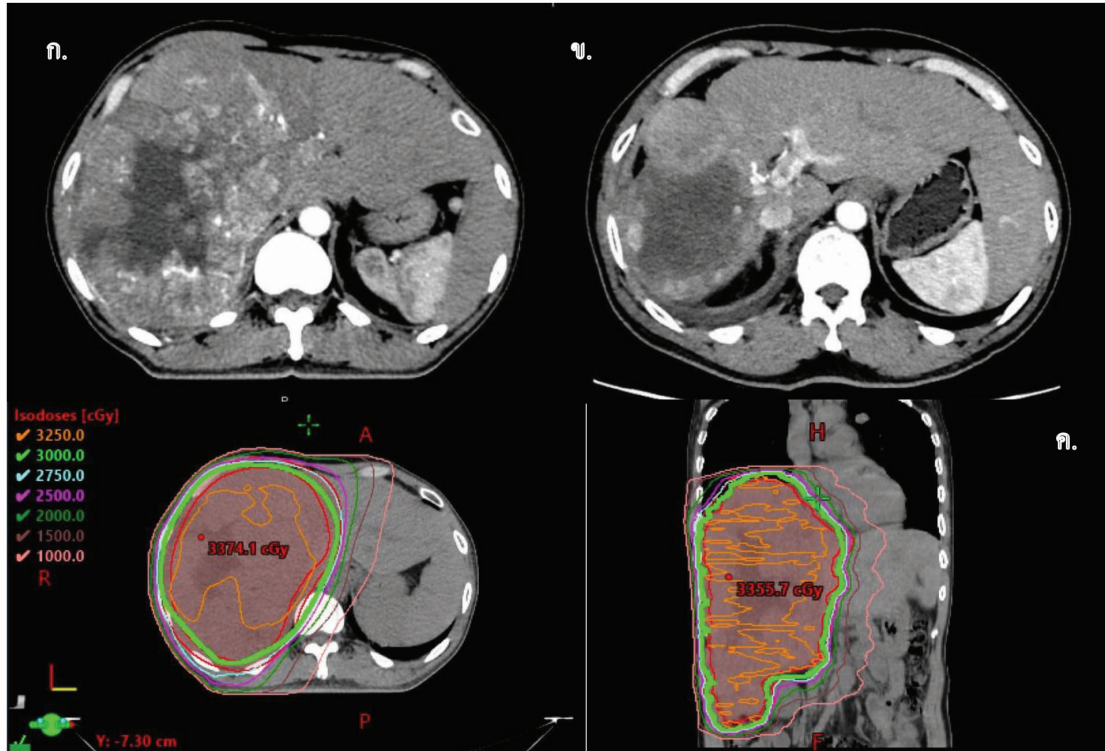
การรักษาประคับประคองด้วยรังสีรักษาระยะไกลสำหรับก้อนที่ตับในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแพร่กระจาย มีบทบาทสำหรับลดอาการปวดจากก้อน จากการศึกษาระยะที่ 2 โดย Soliman และคณะ⁽⁶⁷⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับหรือมะเร็งที่มีการแพร่กระจายมายังตับ จำนวน 41 ราย ที่ไม่เหมาะกับการรักษามาตรฐาน และมีอาการจากก้อนมะเร็ง ได้แก่ ปวดท้อง แน่นท้อง คลื่นไส้ หรือ อ่อนเพลีย โดยผู้ป่วยต้องมี AST/ALT <10 เท่าของค่าปกติ INR <3 และ total bilirubin <5.8 มก./ดล. ให้ปริมาณรังสี 8 เกรย์ ไปยังก้อนมะเร็งที่ทำให้เกิดอาการ โดยผู้ป่วยร้อยละ 75 มีก้อนมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 ของเนื้อตับทั้งหมด พบว่าร้อยละ 48 ของผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นที่ 1 เดือนหลังรักษา และมีเพียงผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงระดับ 3 โดยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน

นอกจากนี้รังสีรักษาระยะไกลยังมีบทบาทในการลดขนาดของก้อนมะเร็งที่ลุกลามเข้าหลอดเลือดใหญ่ในตับ ส่งผลให้ความดันใน portal system สูง การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงตับลดลง และส่งผลให้การทำงานของตับลดลงอย่างรวดเร็ว การรักษาด้วยรังสีรักษาระยะไกลสามารถช่วยให้การไหลเวียนของเลือดดีขึ้นจากการที่ก้อนมีขนาดเล็กลง โดยพบว่า การฉายรังสีมีโอกาสทำให้การไหลเวียนของเลือดใน portal system กลับมาได้ ร้อยละ 40⁽⁶⁸⁾ นอกจากนี้การรักษาด้วยรังสีจากภายนอกยังมีบทบาทในผู้ป่วยที่มีโรคลุกกลมเข้าสู่หัวใจ หรือ inferior vena cava ซึ่งการลุกลามดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดในปอด (pulmonary embolism), ภาวะหัวใจวาย รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตฉับพลัน⁽⁶⁹⁾ จาก systematic review และ meta analysis รวบรวมผู้ป่วย 164 ราย พบว่า มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 59.2 และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ร้อยละ 83.3⁽⁷⁰⁾

ดังนั้น การฉายรังสีที่ตับในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะแพร่กระจายมีบทบาทในการทุเลาอาการปวดจากก้อนมะเร็ง และลดขนาดก้อนเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามเข้าหลอดเลือดทั้ง portal system และ inferior vena cava รวมทั้งกลุ่มที่มีการลุกลามของมะเร็งเข้าสู่หัวใจ (ตัวอย่างผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 6-8)

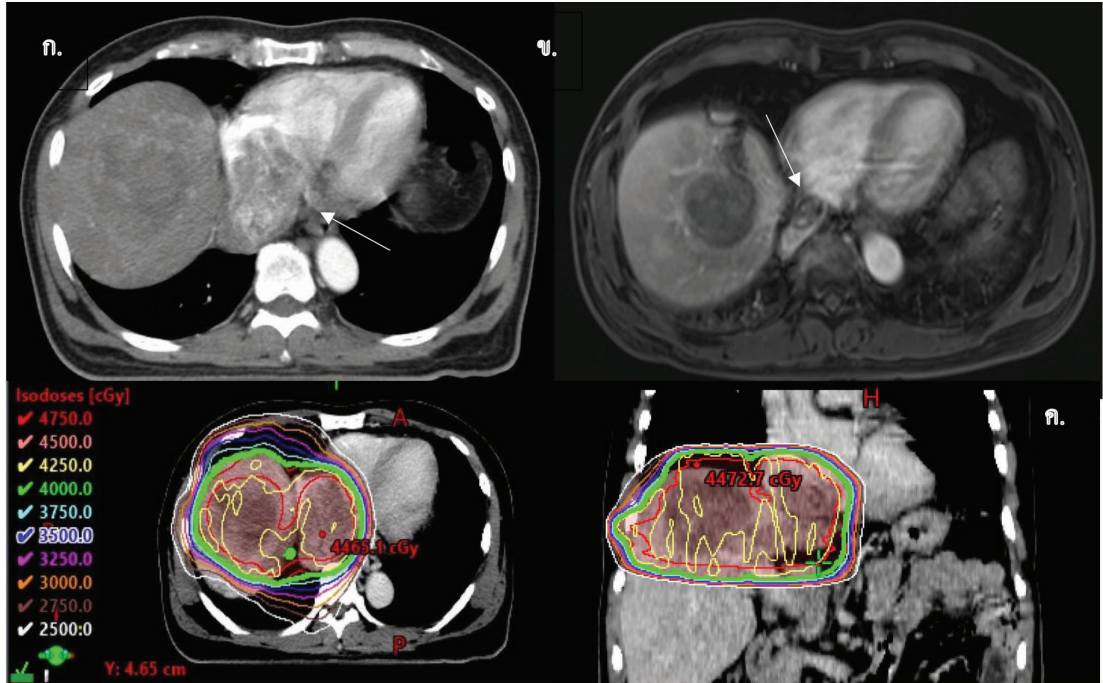


รูปที่ 6. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับก้อนขนาดใหญ่กระจายทั่วเนื้อตับ และมีอาการปวดท้องจากก้อนมะเร็ง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 8 เกรย์ ใน 1 ครั้ง ครอบคลุมทั้งตับ และฉายรังสี 12 เกรย์ ใน 1 ครั้ง ครอบคลุม portal vein หลังฉายรังสีอาการปวดท้องทุเลาลง ไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังการฉายรังสี ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี และ ค. การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ
 รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 7. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีก้อนขนาดใหญ่ที่ right lobe มีการลุกลามของก้อนมะเร็งเข้าสู่ right portal vein และ right hepatic vein ร่วมกับการแพร่กระจายของโรคไปที่ปอด ผู้ป่วยมีอาการแน่นท้องจากก้อนที่ตับ ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี ด้วยปริมาณรังสี 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง หลังฉายรังสีอาการปวดทุเลาลง และไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังฉายรังสี ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังได้รับการรักษาด้วยรังสีก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงชัดเจน และ ค. การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 8. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามของมะเร็งเข้า inferior vena cava และหัวใจห้องบนขวา ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 40 เกรย์ ใน 10 ครั้ง และได้รับยา sorafenib หลังจากฉายรังสี ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนได้รับการรักษาด้วยรังสี ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 5 เดือน หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี ก่อนในหัวใจห้องบนขวาและ inferior vena cava มีขนาดเล็กลง และ ค. การกระจายปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

การให้การรักษาเฉพาะที่สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับมีวัตถุประสงค์เพื่อลดขนาดก้อนระหว่างรอคอยอวัยวะ การฉายรังสีจากภายนอกมีบทบาทในผู้ป่วยที่ไม่เหมาะกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น ซึ่งพบว่าร้อยละ 63-83 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับหลังฉายรังสี⁽⁷¹⁻⁷³⁾ ร้อยละ 8.6-63 ของผู้ป่วยมีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ ทั้งนี้การตอบสนองที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากระยะเวลาในการประเมินการตอบสนองแตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ 4-6 เดือน หลังการฉายรังสี มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ร้อยละ 8.6-14 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด 8-12 เดือน หลังฉายรังสี มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ร้อยละ 45-63⁽⁷¹⁻⁷⁷⁾ อัตราการรอดรวมชีวิตที่ 5 ปี หลังการผ่าตัดร้อยละ 73-75^(73, 76) ซึ่งการฉายรังสีมีอัตราการรอดชีวิตรวมหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับไม่แตกต่างจากการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น^(73, 76) ดังสรุปในตารางที่ 5 จากการศึกษาระยะที่ 5 จากการศึกษาระยะที่ 5 โดย Sapisochin และคณะ⁽⁷³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ จำนวน 594 ราย มีผู้ป่วย 406 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.4 ที่ต้อง

ได้รับการรักษาเฉพาะที่ก่อนผ่าตัด ซึ่งการรักษาเฉพาะที่ได้แก่ SBRT ร้อยละ 8.9 TACE ร้อยละ 24.4 และ RFA ร้อยละ 60.1 สัดส่วนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 17-20) ผู้ป่วย 379 ราย ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีอัตราการรอดชีวิตรวมหลังจากได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับไม่แตกต่างกัน โดยอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 5 ปี หลังผ่าตัดเปลี่ยนตับ ได้แก่ ร้อยละ 75 ในกลุ่ม SBRT ร้อยละ 69 ในกลุ่ม TACE และร้อยละ 73 ในกลุ่ม RFA ($p = 0.7$) สอดคล้องกับการศึกษาโดย Mohamed และคณะ⁽⁷⁶⁾ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีที่แตกต่างกันระหว่าง รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ จำนวน 60 ราย มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย SBRT 24 ราย TACE 37 ราย RFA 9 ราย และ Y90 9 ราย พบว่า อัตราการรอดชีวิตรวมที่ 5 ปี ร้อยละ 79 จากการประเมินทางพยาธิวิทยา มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีการตายของมะเร็ง (tumor necrosis) มากกว่าร้อยละ 50 ได้แก่ SBRT ร้อยละ 71 TACE ร้อยละ 75 RFA ร้อยละ 80 และ Y90 ร้อยละ 100 โดยมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) ได้แก่ SBRT ร้อยละ 29 TACE ร้อยละ 42 RFA ร้อยละ 60 และ Y90 ร้อยละ 75 ไม่พบภาวะแทรกซ้อนความรุนแรง ≥ 3 ในกลุ่ม SBRT และ Y90 ส่วนกลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนความรุนแรง ≥ 3 ได้แก่ TACE ร้อยละ 11 และ RFA ร้อยละ 22

การฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ อาจพิจารณาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่เหมาะกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยวิธีอื่น แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาย้อนหลังขนาดเล็ก แต่พบว่า มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงไม่ต่างกับการรักษาเฉพาะที่อื่น

ตารางที่ 5. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

CR: complete response, NA: not available, DFS: disease-free survival, OLT: orthotopic liver transplantation, OS: overall survival, PR: partial response, RFA: radiofrequency ablation, PSM: propensity score matched analysis, SBRT: stereotactic body radiotherapy, TACE: transarterial chemoembolization, Y90: yttrium-90

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน	เกณฑ์คัดเลือกเข้า	ปริมาณรังสีรวม (เกรย์)/จำนวนครั้ง	มัธยฐานการตรวจติดตาม	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิตรวมหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	การตอบสนองโดยรวม (CR+PR หรือ $\geq 50\%$ tumor necrosis) (ร้อยละ)	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3 (ร้อยละ)
Katz และคณะ (2012) ⁽⁷²⁾	การศึกษาย้อนหลัง	18	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ใต้รับ SBRT ระหว่างรอ OLT	มัธยฐานปริมาณรังสี 50 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	6.3 เดือน	12 (67)	NA	45 (CR 8)	0
Facciuto และคณะ (2012) ⁽⁷¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	27	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ใต้รับ SBRT ระหว่างรอ OLT	28-35 เกรย์/ 4-5 ครั้ง	27 เดือน	17 (63)	3 ปี 82	37 (CR 14)	NA
Mannina และคณะ (2016) ⁽⁷³⁾	การศึกษาย้อนหลัง	38	ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ใต้รับ SBRT และ OLT	48 เกรย์/3 ครั้ง (ร้อยละ 26) 40 เกรย์/ 5 ครั้ง (ร้อยละ 61)	4.8 ปี	38 (100)	3 ปี 77	68 (CR 45)	NA

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน	เกณฑ์คัดเลือกเข้า	ปริมาณรังสีรวม (เกรย์)/จำนวนครั้ง	มีมาตรฐานการตรวจติดตาม	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	อัตราการรอดชีวิตรวมหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับ (ร้อยละ)	การตอบสนองรวม (CR+PR หรือ >50% tumor necrosis) (ร้อยละ)	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥3 (ร้อยละ)
Mohamed และคณะ (2016) ⁽⁷⁶⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	60	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่ และ OLT SBRT (n=24) TACE (n=37) RFA (n=9) Y90 (n=9)	มีมาตรฐานปริมาณรังสี 50 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	41 เดือน	60 (100)	5 ปี All 79 SBRT 73 TACE 72	SBRT 71 (CR 29) TACE 75 (CR 42) RFA 80 (CR 60) Y90 100 (CR 75)	SBRT 0 TACE 11 RFA 22 Y90 0
Sapisochin และคณะ (2017) ⁽⁷³⁾	การศึกษา ย้อนหลัง	406	ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่ ระหว่างรอ OLT SBRT (n=36) TACE (n=99) RFA (n=244)	มีมาตรฐานปริมาณรังสี 36 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	47.2 เดือน	SBRT 30 (83) TACE 79 (80) RFA 203 (83)	5 ปี SBRT 75 TACE 69 RFA 73 (p = 0.7)	SBRT 53 (CR 13) TACE 50 (CR 24) RFA 63 (CR 49) (p <0.001)	NA

บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด ก่อนการผ่าตัดตับ

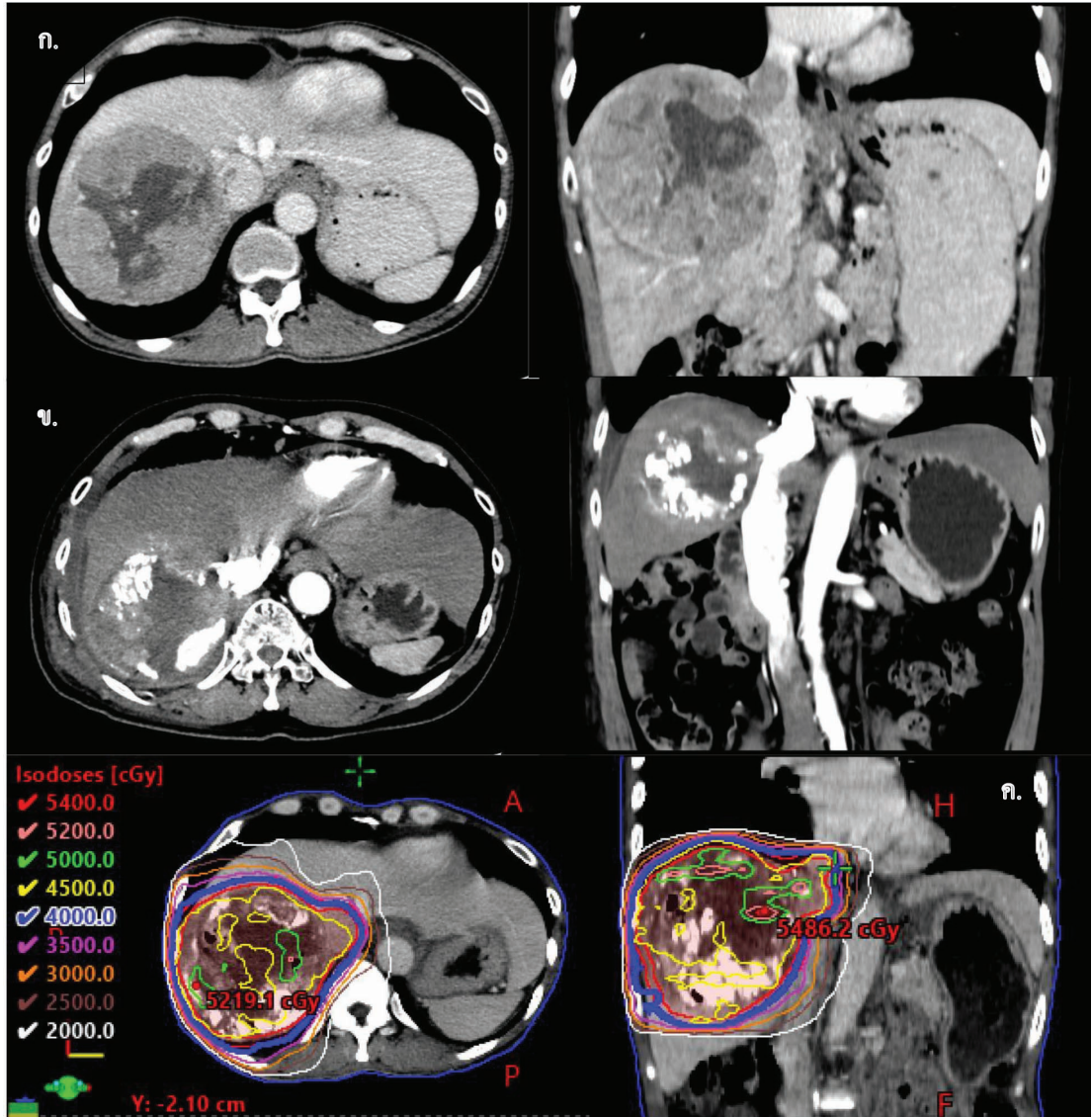
ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือด แต่ยังไม่พบการแพร่กระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นของร่างกาย บทบาทของการรักษาด้วยการผ่าตัดยังไม่แน่ชัด ในประเทศฝั่งตะวันตก การมีการลุกลามของมะเร็งเข้าหลอดเลือดเป็นข้อห้ามหนึ่งสำหรับการรักษาด้วยการผ่าตัด^(6, 7) แต่อย่างไรก็ตามในประเทศฝั่งเอเชีย การรักษาด้วยการผ่าตัดยังคงเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยบางราย^(78, 79) ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อบุคคลจากการฉายรังสีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปต่ำ (ร้อยละ 0-2.4)⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ การรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประโยชน์ในการช่วยลดขนาดก้อนก่อนการผ่าตัด ซึ่งมักทำในผู้ป่วยที่มีมะเร็งลุกลามเข้า main portal vein (Cheng type III) และกลุ่มที่มีมะเร็งลุกลามเข้า left หรือ right portal vein (Cheng type II)⁽⁸¹⁻⁸³⁾ จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในประเทศจีน โดย Wei และคณะ⁽⁸³⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี main หรือ first branch portal vein tumor thrombus จำนวน 164 ราย สุ่มเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด 82 ราย และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว 82 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตรวมที่ 2 ปี สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27.4 เทียบกับร้อยละ 9.4 $p < 0.001$) สอดคล้องจากการศึกษาอื่นหลังโดย Hamaoka และคณะ⁽⁸⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี portal vein tumor thrombus ที่ได้รับการรักษาด้วย hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก จำนวน 52 ราย มีผู้ป่วย 7 ราย ได้รับการผ่าตัดและ 43 ราย ไม่ได้รับการผ่าตัด พบว่า กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า โดยการได้รับการผ่าตัดเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตรวม และไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลังการผ่าตัด

ปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดค่อนข้างต่ำเทียบกับปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยปริมาณรังสีที่นิยมใช้ในการศึกษา ได้แก่ 18-45 เกรย์ ด้วยปริมาณรังสี 3 เกรย์ต่อ ครั้ง คิดเป็น BED₁₀ 23.4-58.5 เกรย์ ทั้งนี้การฉายรังสีก่อนผ่าตัดควรจำกัดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติให้น้อยที่สุด และควรวางแผนร่วมกับศัลยแพทย์ โดยต้องคำนึงถึงปริมาณของตับที่เพียงพอสำหรับทำงานหลังได้รับการผ่าตัดตับ รวมทั้งโอกาสเกิดพังผืดที่ตับหลังการรักษาด้วยรังสีจากภายนอก (ตัวอย่างผู้ป่วยแสดงในรูปที่ 9)

ตารางที่ 6. การศึกษาการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดก่อนการผ่าตัดตับ

HAIc: hepatic arterial infusion chemotherapy, HCC: hepatocellular carcinoma, preop-RT: preoperative radiotherapy, PVTT: portal vein tumor thrombosis, RT: radiotherapy, TB: total bilirubin

การศึกษา (ปี)	รูปแบบการศึกษา	เกณฑ์คัดเลือกเข้า	การรักษา (จำนวนผู้ป่วย)	ปริมาณรังสีรวม (เกรย์)/จำนวนครั้ง	มัธยฐานการตรวจติดตาม	อัตราการรอดชีวิตรวม ที่ 2 ปี (ร้อยละ)	ภาวะแทรกซ้อนระดับ ≥ 3 (ร้อยละ)
Kamiyama และคณะ (2007) ⁽⁸¹⁾	การศึกษาย้อนหลัง	HCC with main/first branch PVTT, post hepatectomy	Preop-RT 15 No RT 28	30-36 เกรย์ ใน 10-12 ครั้ง	83 เดือน	3 ปี Preop-RT 43.5 No RT 13.1 (p = 0.04)	คลื่นไส้อาเจียน 6.7
Li และคณะ (2016) ⁽⁸²⁾	การศึกษาข้ามหลัง	HCC with main PVTT S/P hepatectomy	Preop RT 45 No RT 50	18 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	8.4 เดือน	Preop-RT 20.4 No RT 0 (p <0.01)	-
Hamaoka และคณะ (2017) ⁽⁸⁰⁾	การศึกษาข้ามหลัง	HCC with major PVTT, post HAIC+RT	Resection 7 Non-resection 43	30-45 เกรย์ ใน 10-15 ครั้ง	13.1 เดือน	Resection 100 Non-resection 18 (p = 0.009)	0
Wei และคณะ (2019) ⁽⁸³⁾	การศึกษาแบบกลุ่มและมีการควบคุม	Resectable HCC with main/first branch PVTT	Preop-RT 82 No RT 82	มัธยฐานปริมาณรังสี 18 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	15.2 เดือน	Preop RT 27.4 No RT 9.4 (p <0.001)	การทำงานของตับ 2.4 TB 2.4



รูปที่ 9. ก. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับขนาด มีการลุกลามของมะเร็งเข้า inferior vena cava และไม่มีการแพร่กระจายของโรค ได้รับการรักษาด้วย transarterial chemoembolization ร่วมกับการฉายรังสีจากภายนอก ด้วยปริมาณรังสี 40 เกรย์ ใน 5 ครั้ง หลังจากนั้นได้รับการผ่าตัด ที่ 7 เดือน หลังฉายรังสี ผลทางพยาธิวิทยาพบ complete necrosis (no viable tumor), size of necrosis 7.9x7.7x7.2 cm, free all resection margin ข. ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี 5 เดือน พบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดลดลง และไม่มี enhancement และ ค. การกระจายปริมาณรังสี

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดังนั้น บทบาทการฉายรังสีจากภายนอกสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มี PVTT ในผู้ป่วยที่มีโอกาสได้รับการผ่าตัด มีการศึกษาค่อนข้างจำกัด แต่อย่างไรก็ตามอาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมได้ โดยที่มีผลข้างเคียงที่มีความรุนแรงต่ำ ดังนั้นการฉายรังสีจากภายนอกก่อนการผ่าตัดจึงเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาที่มีประสิทธิภาพ

บทสรุป

การรักษาโรคมะเร็งตับต้องอาศัยการรักษาโดยแพทย์สหสาขาวิชา เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด การรักษาด้วยรังสีแม้ว่าจะมีการศึกษาค่อนข้างน้อยในปัจจุบัน อีกทั้งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง ดังนั้นความน่าเชื่อถือของการศึกษาจึงอยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาดังที่ได้กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า การฉายรังสีจากภายนอกเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา ซึ่งมีบทบาททั้งเป็นการรักษาหลัก การรักษาเสริม การรักษาเมื่อมีการกลับซ้ำ รวมทั้งเป็นการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ทั้งนี้การฉายรังสีจากภายนอกในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากทั้งในด้านบทบาท ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงจากการรักษา ทั้งนี้การฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำเป็นต้องเลือกใช้เทคนิค ปริมาณรังสีที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มโอกาสในการควบคุมโรค และลดโอกาสการเกิดภาวะตับอักเสบจากการรักษาด้วยรังสี ซึ่งอาจรุนแรงถึงชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Globocan 2020: Thailand [Internet]. [cited 7 Jun 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>.
3. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91.
4. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):938-45, 45 e1-4.
5. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130(7):417-22.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European

Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.

7. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
8. Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford).* 2013;15(6):439-48.
9. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 4:23-33.
10. Chen CH, Hu FC, Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Cheng AL, et al. Applicability of staging systems for patients with hepatocellular carcinoma is dependent on treatment method--analysis of 2010 Taiwanese patients. *Eur J Cancer.* 2009;45(9):1630-9.
11. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol.* 2006;44(4):723-31.
12. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005;41(4):707-16.
13. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301-14.
14. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
16. Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of T. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut.* 2002;50(6):881-5.
17. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550-8.
18. Murray LJ, Sykes J, Brierley J, Kim JJ, Wong RKS, Ringash J, et al. Baseline Albumin-Bilirubin (ALBI) Score in Western Patients With Hepatocellular Carcinoma Treated With Stereotac-

- tic Body Radiation Therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(4):900-9.
19. Su TS, Yang HM, Zhou Y, Huang Y, Liang P, Cheng T, et al. Albumin - bilirubin (ALBI) versus Child-Turcotte-Pugh (CTP) in prognosis of HCC after stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):50.
 20. Gkika E, Bettinger D, Krafft L, Schultheiss M, Neeff HP, Maruschke L, et al. The role of albumin-bilirubin grade and inflammation-based index in patients with hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(5):403-13.
 21. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6.
 22. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91(8):1479-86.
 23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
 24. Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2021;74(3):603-12.
 25. Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology*. 2019;69(6):2533-45.
 26. Zhang T, Sun J, He W, Li H, Piao J, Xu H, et al. Stereotactic body radiation therapy as an effective and safe treatment for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):451.
 27. Jeong Y, Jung J, Cho B, Kwak J, Jeong C, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy using a respiratory-gated volumetric-modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):416.
 28. Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang J, Gao YC, Zhou Y, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients. *J Surg Oncol*. 2016;113(2):181-7.
 29. Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

- 2016;95(1):477-82.
30. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol.* 2014;53(3):399-404.
 31. Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(11):e79854.
 32. Kim JW, Kim DY, Han KH, Seong J. Phase I/II trial of helical IMRT-based stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2019;51(3):445-51.
 33. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1734-9.
 34. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35(5):1164-71.
 35. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-42.
 36. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):293-313.
 37. Bai H, Gao P, Gao H, Sun G, Dong C, Han J, et al. Improvement of Survival Rate for Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Transarterial Chemoembolization in Combination with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2016;22:1773-81.
 38. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):756-65.
 39. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Karnabatidis D. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184597.
 40. Su TS, Lu HZ, Cheng T, Zhou Y, Huang Y, Gao YC, et al. Long-term survival analysis in

- combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma >5 cm. *BMC Cancer*. 2016;16(1):834.
41. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1631-9.
 42. Comito T. SBRT versus TAE/TACE in Hepatocellular Carcinoma: results from a Phase III trial [Available from: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2020/311/clinicaltrials/702/sbrtversustae-taceinhepatocellularcarcinoma-result>].
 43. Pan YX, Xi M, Fu YZ, Hu DD, Wang JC, Liu SL, et al. Stereotactic Body Radiotherapy as a Salvage Therapy after Incomplete Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Propensity Score Matching Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8).
 44. Addario L, Tritto G, Cavaglia E, Amodio F, Giannelli E, Di Costanzo GG. Preserved liver function, portal thrombosis and absence of oesophageal varices are risk factors for metastasis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2011;43(4):319-24.
 45. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
 46. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
 47. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
 48. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
 49. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma - The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1089-115.
 50. Lu J, Zhang XP, Zhong BY, Lau WY, Madoff DC, Davidson JC, et al. Management of patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumour thrombosis: comparing east and west. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(9):721-30.
 51. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*

- Oncol. 2018;4(5):661-9.
52. Sarpel U, Spivack JH, Berger Y, Heskell M, Aycart SN, Sweeney R, et al. The effect of locoregional therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *HPB (Oxford)*. 2016;18(5):411-8.
 53. Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, Yamane M, Ohbayashi H, Kakinuma S, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(6):660-5.
 54. Ishikura S, Ogino T, Furuse J, Satake M, Baba S, Kawashima M, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(2):189-93.
 55. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):113-9.
 56. Kim DY, Park W, Lim DH, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2419-26.
 57. Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, Isobe Y, Kokubu S, Hidaka H, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology*. 2007;73(1-2):90-7.
 58. Toya R, Murakami R, Baba Y, Nishimura R, Morishita S, Ikeda O, et al. Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2007;84(3):266-71.
 59. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zhou J, Wang JH, Wang BL, et al. Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Sci*. 2008;99(12):2510-7.
 60. Yu JI, Park HC, Lim DH, Park W, Yoo BC, Paik SW, et al. Prognostic index for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma treated with radiation therapy. *J Korean Med Sci*. 2011;26(8):1014-22.
 61. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):2004-11.

62. Kim SW, Oh D, Park HC, Lim DH, Shin SW, Cho SK, et al. Transcatheter arterial chemoembolization and radiation therapy for treatment-naive patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol J.* 2014;32(1):14-22.
63. Khorprasert C, Thonglert K, Alisanant P, Amornwichee N. Advanced radiotherapy technique in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Feasibility and clinical outcomes. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257556.
64. Im JH, Yoon SM, Park HC, Kim JH, Yu JI, Kim TH, et al. Radiotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis in a hepatitis B endemic area. *Liver Int.* 2017;37(1):90-100.
65. Chen SW, Lin LC, Kuo YC, Liang JA, Kuo CC, Chiou JF. Phase 2 study of combined sorafenib and radiation therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1041-7.
66. Brade AM, Ng S, Brierley J, Kim J, Dinniwell R, Ringash J, et al. Phase 1 Trial of Sorafenib and Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(3):580-7.
67. Soliman H, Ringash J, Jiang H, Singh K, Kim J, Dinniwell R, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3980-6.
68. Bae BK, Kim JC. The response of thrombosis in the portal vein or hepatic vein in hepatocellular carcinoma to radiation therapy. *Radiat Oncol J.* 2016;34(3):168-76.
69. Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):180-7.
70. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. External beam radiation therapy to hepatocellular carcinoma involving inferior vena cava and/or right atrium: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):123-9.
71. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, Sharma J, Gimenez C, Katta U, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol.* 2012;105(7):692-8.
72. Katz AW, Chawla S, Qu Z, Kashyap R, Milano MT, Hezel AF. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):895-900.

73. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017;67(1):92-9.
74. Hasan S, Thai N, Uemura T, Kudithipudi V, Renz P, Abel S, et al. Hepatocellular carcinoma with child Pugh-A Cirrhosis treated with stereotactic body radiotherapy. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(12):256-63.
75. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, Goodman B, Zook J, Althouse S, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy Before Orthotopic Liver Transplantation: Retrospective Evaluation of Pathologic Response and Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):931-8.
76. Mohamed M, Katz AW, Tejani MA, Sharma AK, Kashyap R, Noel MS, et al. Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1(1):35-42.
77. Mourad M, Mabrut JY, Chellakhi M, Lesurtel M, Prevost C, Ducerf C, et al. Neoadjuvant conformal radiotherapy before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis of postoperative morbidity and oncological results. *Future Oncol.* 2019;15(21):2517-30.
78. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol.* 2016;65(5):938-43.
79. Wang K, Guo WX, Chen MS, Mao YL, Sun BC, Shi J, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Large-Scale, Multicenter, Propensity Matching Score Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3015.
80. Hamaoka M, Kobayashi T, Kuroda S, Iwako H, Okimoto S, Kimura T, et al. Hepatectomy after down-staging of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus using chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017;44:223-8.
81. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Tahara M, Nakagawa T, Kamachi H, et al. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(5):363-8.
82. Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford).* 2016;18(6):549-56.

83. Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2141-51.



เทคนิคการฉายรังสี และการกำหนดปริมาณรังสี สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (external beam radiotherapy technique and fractionation regimen for hepatocellular carcinoma)

กนกพร ทองเลิศ

บทนำ

ในอดีตการฉายรังสีจากภายนอกมีบทบาทน้อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ เนื่องจากเนื้อตับปกติมีความไวต่อรังสี อีกทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่มีการทำงานของตับที่แย่งลง ในปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีได้พัฒนาให้มีความแม่นยำมากขึ้น การคำนวณและวางแผนการรักษาที่ดียิ่งขึ้น อีกทั้งความเข้าใจในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและการเกิดภาวะตับอักเสบจากรังสีมีมากขึ้น ทำให้สามารถฉายปริมาณรังสีที่สูงพอไปยังก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติได้ ส่งผลโอกาสควบคุมโรคหลังจากได้รับการรักษาด้วยรังสีเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่ภาวะตับอักเสบจากรังสีเกิดขึ้นลดลง

การฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีความจำเป็นต้องพิจารณาถึงข้อบ่งชี้ คัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอก และพิจารณาในประเด็นด้านอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการฉายรังสี ทั้งการจัดท่าทาง การควบคุมการหายใจ เทคนิคการฉายรังสี ชนิดของรังสีที่ใช้ รวมทั้งการกำหนดปริมาณรังสีที่เหมาะสมต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียง

การคัดเลือกผู้ป่วย

การเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับควรได้รับการประเมินจากทีมแพทย์สหสาขา (multidisciplinary evaluation) โดยทั่วไปการฉายรังสีเหมาะสำหรับการรักษามะเร็งตับที่มีจำนวนก้อนไม่มาก (ไม่ควรเกิน 5 ก้อน) และต้องมีขนาดไม่ใหญ่เกินไปเมื่อเทียบกับปริมาตรตับปกติ ทั้งนี้ไม่มีเกณฑ์ที่บ่งชี้ชัดเจนว่า ก้อนขนาดเท่าใดไม่ควรได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี แต่ต้องประเมินจากประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนการฉายรังสี และปริมาณรังสีที่คาดว่าจะได้รับ เปรียบเทียบระหว่างประโยชน์ในแง่การควบคุมโรคและโอกาสเกิดตับอักเสบจากการรักษาด้วยรังสี นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงอวัยวะข้างเคียงอื่น ๆ ที่ไวต่อรังสีที่อยู่ติดกับก้อนมะเร็งด้วย เช่น ท่อน้ำดี กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก เป็นต้น

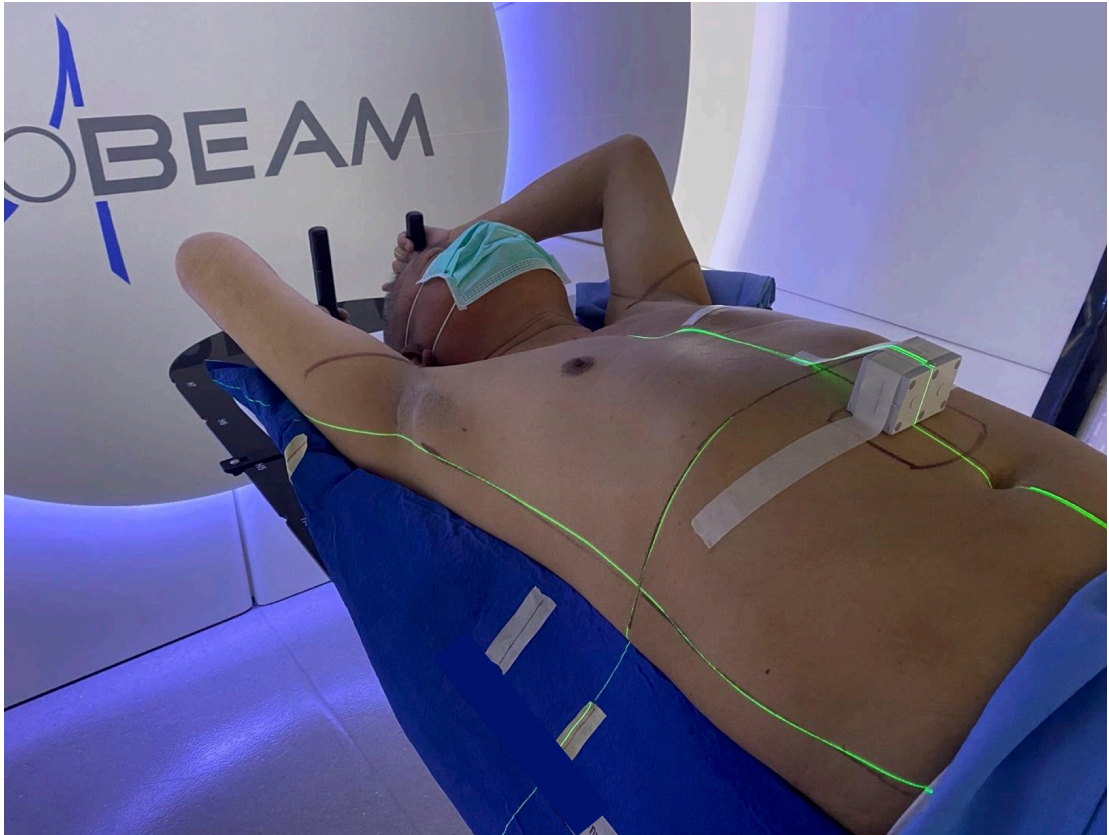
การจำลองการฉายรังสี

สำหรับการเตรียมตัวก่อนจำลองการฉายรังสี อาจพิจารณาฝัง fiducial ในผู้ป่วยที่ก้อนแยกออกจากเนื้อตับปกติได้ยากจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ cone-beam ซึ่งไม่มีการฉีดสารทึบรังสี หรือในกรณีที่ไม่สามารถทำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ cone-beam ได้ โดยการฝัง fiducial ใกล้กับก้อนมะเร็ง เพื่อให้สามารถระบุตำแหน่งของก้อนระหว่างการฉายรังสีได้แม่นยำมากขึ้น การฝัง fiducial ควรทำล่วงหน้าก่อนจำลองการฉายรังสีหลายวัน เนื่องจากหลังการฝังในระยะแรก ตำแหน่งของ fiducial อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้

การจำลองการฉายรังสี ผู้ป่วยควรอยู่ในท่านอนหงาย ยกแขนขึ้นเหนือศีรษะ และอาจพิจารณาใช้ Vac-Lok™ bag เป็นอุปกรณ์ยึดตรึง ดังแสดงในรูปที่ 1 ภาพที่ใช้ในการกำหนดขอบเขตอวัยวะเป้าหมาย ได้แก่ multi-phasic contrast enhancement CT simulation ด้วยความหนาของสไลด์ (slide thickness) ขนาด 1-3 มม. นอกจากนี้ต้องมีการประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจร่วมด้วยเสมอ โดยสามารถตรวจสอบได้โดยใช้ kV fluoroscope, four-dimensional (4D) CT หรือ cine-MRI หากก้อนมีการเคลื่อนที่มากกว่า 5 มม. ให้พิจารณาใช้เทคนิคการควบคุมการหายใจ (motion management) ร่วมด้วย ซึ่งมีหลากหลายวิธี อ้างอิงตาม AAPM Task Group⁽¹⁾ ได้แก่

1. Motion-encompassing method เป็นการฉายรังสีที่ให้ผู้ป่วยหายใจตามปกติ และจะมีการประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจ รวมถึงวางแผนการรักษาให้ครอบคลุมการหายใจทั้งหมด การประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจสามารถทำได้จาก 4DCT ซึ่งจะมีการเก็บภาพตำแหน่งของก้อนมะเร็งในทุกระยะของการหายใจ ทำให้เห็นการเคลื่อนไหวของก้อน และสามารถกำหนดขอบเขตของก้อนครอบคลุมทุกระยะของการหายใจได้ (internal target volume, ITV) วิธีการนี้เหมาะสำหรับผู้ที่มีการเคลื่อนไหวของก้อนน้อยกว่า 5 มม. แต่อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอ และผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งมีการเคลื่อนไหวมากขณะหายใจ เนื่องจากจะทำให้ปริมาตรเป้าหมายใหญ่ ส่งผลให้ปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติรอบข้างสูงขึ้น

2. Respiratory gating method เป็นเทคนิคการฉายรังสีที่ให้ผู้ป่วยหายใจตามปกติ แต่จะมีระบบจับการเคลื่อนไหวของหน้าอกตามการหายใจ และกำหนดให้มีการฉายรังสีเฉพาะบางระยะของการหายใจเท่านั้น⁽²⁾ ซึ่งโดยทั่วไปมักกำหนดให้มีรังสีฉายออกในช่วงที่ผู้ป่วยหายใจออก เนื่องจากเป็นระยะที่



รูปที่ 1. การจัดทำผู้ป่วยสำหรับการฉายรังสี ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย วางแขนเหนือศีรษะ และใช้ Vac-Lok-TM เป็นอุปกรณ์ยึดตรึง มีการควบคุมการหายใจโดยให้ผู้ป่วยหายใจออกจนสุดแล้วกลั้น (deep expiration breath hold, DEBH)

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ก่อนมีการเคลื่อนไหวน้อยกว่า ส่งผลให้การกำหนดขอบเขต ITV เล็กลงเมื่อเทียบกับการฉายรังสีในระยอื่น ๆ ของการหายใจ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอ และเป็นเทคนิคที่ใช้เวลาฉายรังสีค่อนข้างนานเทียบกับวิธีอื่น เนื่องจากมีการฉายรังสีเฉพาะบางช่วงของการหายใจเท่านั้น

3. Breath-hold method เป็นเทคนิคให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจระหว่างฉายรังสี ทำให้ขนาดของ ITV ลดลงมากเมื่อเทียบกับวิธีอื่น แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยต้องให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี และต้องกลั้นหายใจได้นานเพียงพอ ซึ่ง breath-hold method มีหลายวิธี เช่น

a. Self-held breath-hold with or without respiratory monitoring เป็นการให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจด้วยตนเอง โดยทั่วไปนิยมให้ผู้ป่วยหายใจออกจนสุดแล้วกลั้น (deep expiratory breath hold) เนื่องจากมีความใกล้เคียงกันในทุก ๆ รอบของการหายใจ (reproducibility) มากกว่า เมื่อเทียบกับการหายใจเข้าจนสุดแล้วกลั้น (deep inspiratory breath hold)

b. Active-breathing control เป็นการให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจ โดยมีอุปกรณ์ช่วยควบคุมให้ปริมาตร การหายใจคงที่ในทุก ๆ รอบของการหายใจ ซึ่งเป็นวิธีที่ช่วยเพิ่มความแม่นยำและลดความคลาดเคลื่อนได้

มาก⁽³⁾ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้เป็นเทคนิคที่ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากผู้ป่วยต้องหายใจสัมพันธ์กับเครื่อง

4. Forced shallow breathing with abdominal compression คือ การใช้อุปกรณ์กดบริเวณลิ้นปี่ของผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยหายใจได้เพียงตื้น ๆ เท่านั้น เพื่อลดการเคลื่อนไหวของปริมาตรเป้าหมายให้เหลือน้อยกว่า 10 มม.⁽⁴⁾ และใกล้เคียงกันในทุก ๆ รอบของการหายใจ แต่อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังการวางอุปกรณ์ไม่ให้ขวางทิศทางการเข้าของรังสี

5. Real-time-tumor-tracking method เป็นเทคนิคที่สามารถติดตามการเคลื่อนของก้อนมะเร็งระหว่างฉายรังสีได้ และมีการปรับการฉายรังสีให้ตรงกับตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่เคลื่อนที่ไป โดยผู้ป่วยหายใจได้ตามปกติ เช่น การฉายรังสีด้วยเครื่อง CyberKnife® ซึ่งมีระบบที่มีชื่อเรียกว่า synchrony ซึ่งสามารถปรับลำรังสีตามการเคลื่อนของก้อนมะเร็งระหว่างฉายรังสีได้ โดยมีการติด light-emitting diode (LED) บนผนังหน้าอกร่วมกับการฝัง fiducial ไปในบริเวณก้อนมะเร็ง เครื่องจะมีการตรวจจับการเคลื่อนของหน้าอกด้วยกล้องในห้องฉายรังสี และจะมีซอฟต์แวร์ประมวลผลเทียบการเคลื่อนของหน้าอกกับการเคลื่อนของ fiducial ที่ถูกฝังในก้อนมะเร็ง มีการสร้างแบบจำลอง (model) ทำนายการเคลื่อนของก้อน และปรับลำรังสีให้ตรงกับตำแหน่งของก้อน ทำให้สามารถฉายรังสีไปยังก้อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำ⁽⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากแบบจำลอง อาจทำนายตำแหน่งของก้อนผิดพลาดได้

การกำหนดขอบเขตปริมาตรเป้าหมายของการฉายรังสี

การกำหนดขอบเขตปริมาตรเป้าหมายของการฉายรังสี มีการกำหนดขอบเขต ดังต่อไปนี้

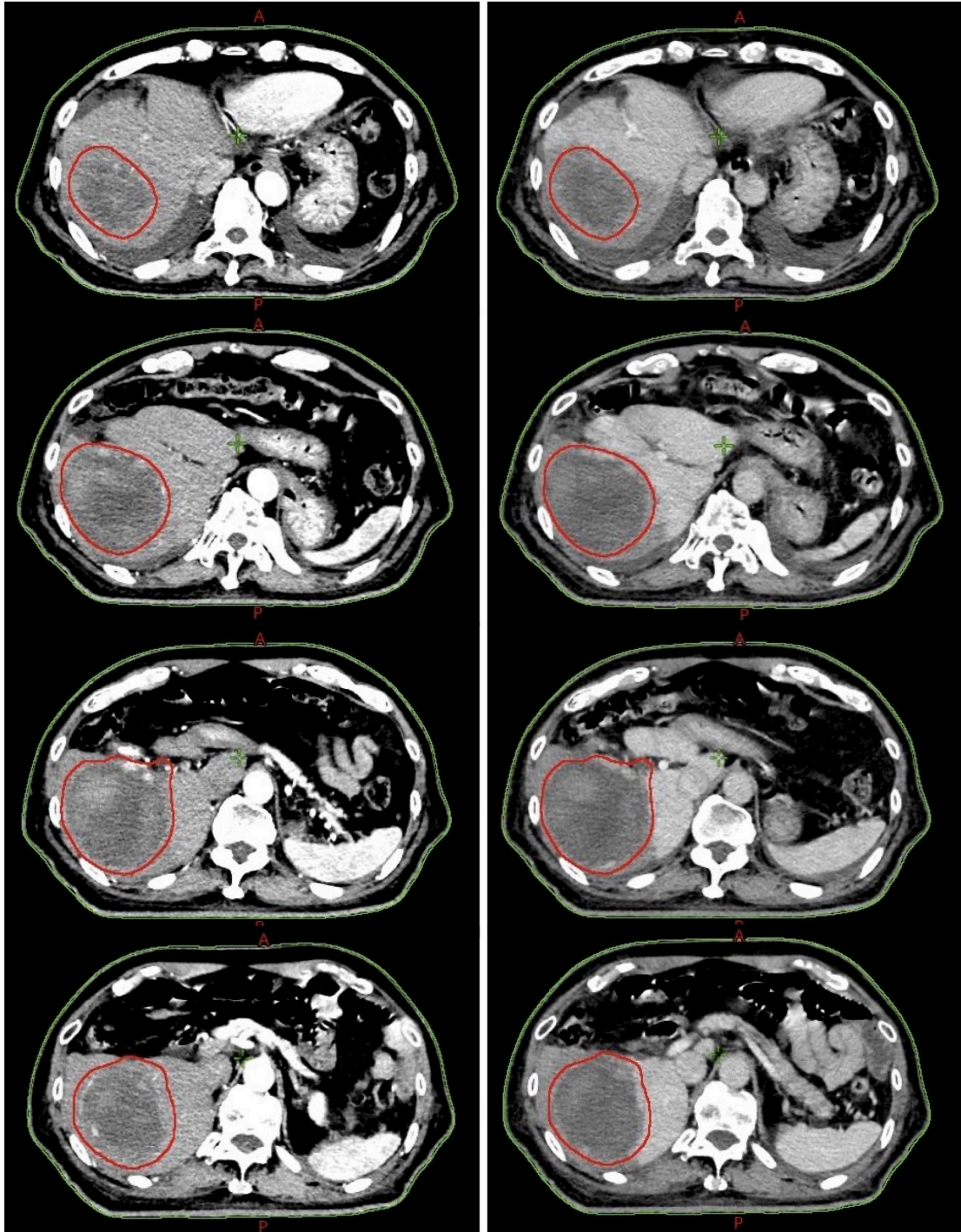
1. Gross target volume (GTV) ตัวอย่างแสดงในรูปที่ 2-3 ได้แก่
 - 1.1 ก้อนมะเร็งในตับ (liver tumor) ตำแหน่งของก้อนที่มี enhancement ใน arterial phase และมี washout ใน venous หรือ delayed phase
 - 1.2 ก้อนมะเร็งที่ติด lipiodol (lipiodol-retaining tumor) ที่อยู่ชิดกับก้อนมะเร็งที่มี enhancement
 - 1.3 Vascular tumor thrombus ก้อนมะเร็งในหลอดเลือดที่มี enhancement ใน arterial phase และมี washout ใน venous หรือ delayed phase
2. Clinical target volume (CTV) อาจมีการขยายจาก GTV หรือไม่ได้ ขึ้นอยู่กับแนวทางการรักษาและข้อบ่งชี้ แต่หากมีการขยาย อาจพิจารณาवादให้ครอบคลุมบริเวณดังต่อไปนี้
 - 2.1 3-5 มม. รอบ liver tumor GTV
 - 2.2 2-3 มม. รอบ tumor thrombus GTV
 - 2.3 ครอบคลุม bland thrombus ที่อยู่ติดกับ tumor thrombus GTV
 - 2.4 ครอบคลุมตำแหน่งที่ทำ radiofrequency ablation หรือ transarterial chemoembolization (TACE) ที่อยู่ติดกับ GTV
 - 2.5 CTV ทั้งหมด ไม่ควรอยู่นอก natural barriers เช่น ไม่ควรเลยออกมานอกตับ

3. Internal target volume (ITV) = CTV + การเคลื่อนไหวของก้อน ซึ่งขึ้นอยู่กับเทคนิคการควบคุมการหายใจ

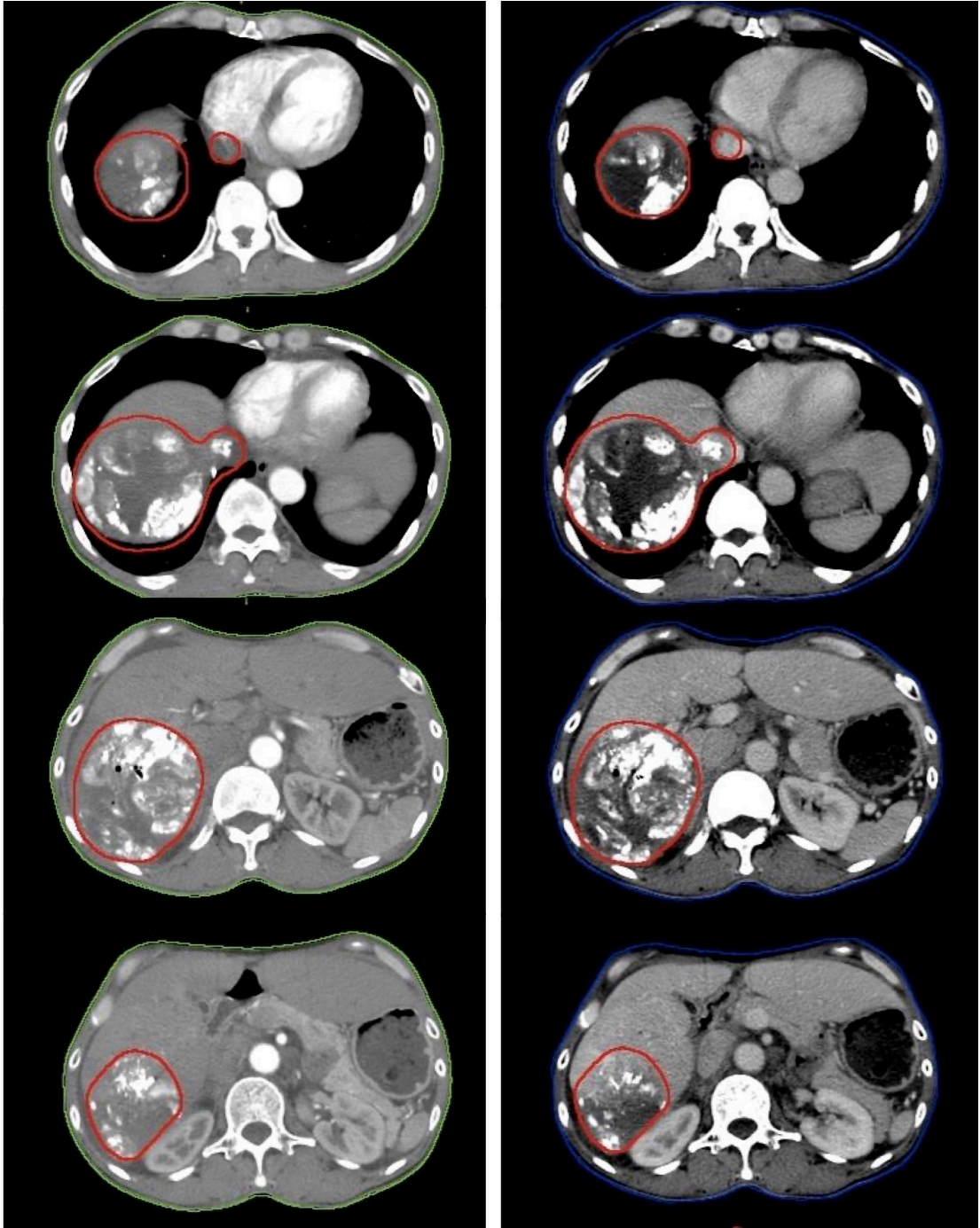
3.1 หากให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจขณะหายใจออก ไม่จำเป็นต้องขยาย ITV จาก CTV

3.2 หากผู้ป่วยไม่ได้กลั้นหายใจ ให้ประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนด้วยภาพ 4DCT ซึ่งภาพ minimum-intensity-projection สามารถช่วยประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนได้ในผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งมีลักษณะเป็น hypodense เทียบกับเนื้อตับปกติโดยรอบ และกำหนดขอบเขตให้ครอบคลุมการเคลื่อนไหวของก้อน

4. PTV = ITV + 5-10 มม. ขึ้นกับเทคนิคของภาพนำวิถี (image guided radiation therapy, IGRT) ที่ใช้



รูปที่ 2. ขอบเขตของ gross target volume (เส้นสีแดง) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนอยู่ที่ตับด้านขวา
รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3. ขอบเขตของ gross target volume (เส้นสีแดง) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ก้อนลุกลามเข้า inferior vena cava หลังได้รับ transarterial chemoembolization (TACE)

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับก้อนมะเร็ง

ปริมาณรังสีที่เพียงพอต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่ และการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยโรคมะเร็งตัวยังคงเป็นที่ถกเถียง และยังไม่มีความชัดเจนในความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและการตอบสนองของก้อนมะเร็ง⁽⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าปริมาณรังสีที่สูงขึ้น (biological equivalent dose; BED₁₀) อย่างน้อย 65-100 เกรย์ สัมพันธ์กับการควบคุมโรคที่มากขึ้น⁽⁷⁻⁹⁾ และอัตราการรอดชีวิตรวมที่เพิ่มขึ้น^(7,10,11) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสี การควบคุมโรคเฉพาะที่ อัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบ และอัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งต้นที่เข้ารับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิทิกัด

BED: biological equivalent dose, HR: hazard ratio, LC: local control, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

การศึกษา	ชนิดของการศึกษา	จำนวน	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	มัธยฐานการตรวจติดตาม	ความสัมพัทธ์	ผลการศึกษา (ร้อยละ)
Jang และคณะ (2013) ⁽⁷⁾	การศึกษาข้ามหลัง	108	มะเร็งตั้งต้นที่ไม่สามารถผ่าตัดได้	30 เดือน	ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (LC) ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดชีวิตรวม (OS)	2yr LC Dose >54 Gy/3F 100 Dose 45-54 Gy/3F 78 Dose <45 Gy/3F 64 (p=0.009) 2yr OS BED >54 Gy/3F 71 BED 45-54 Gy/3F 64 BED <45 Gy/3F 30 (p=0.001)
Lazarev และคณะ (2018) ⁽⁸⁾	การศึกษาข้ามหลัง	53	มะเร็งตั้งต้นที่อยู่กลางต้น	12.2 เดือน	ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (LC)	2yr LC BED >70 Gy ₁₀ 97 BED ≤70 Gy ₁₀ 73 (p=0.01)
Rim และคณะ (2019) ⁽⁹⁾	Systematic review	1950	มะเร็งตั้งต้น	-	ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (LC)	1yr LC BED ≥80 Gy ₁₀ 89 BED <80 Gy ₁₀ 86 (p=0.071)
Sun และคณะ (2019) ⁽¹⁰⁾	การศึกษาข้ามหลัง	108	มะเร็งตั้งต้น ≤5 ซม.	42 เดือน	ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดโดยปลอดการกำเริบ (PFS) ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดชีวิตรวม (OS)	3 yr PFS BED ≥100 Gy ₁₀ 66 BED <100 Gy ₁₀ 42 (p = 0.017) 3 yr OS BED ≥100 Gy ₁₀ 85 BED <100 Gy ₁₀ 67 (p=0.02)
Yang และคณะ (2019) ⁽¹¹⁾	การศึกษาข้ามหลัง	104	มะเร็งตั้งต้นที่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด	6.2 เดือน	ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดชีวิตรวม (OS)	BED <65 Gy ₁₀ มีอัตราการรอดชีวิตรวมต่ำกว่า BED ≥65 Gy ₁₀ (HR 1.63; p=0.007)

แม้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการควบคุมโรคที่ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังคงเป็นที่ถกเถียงในการเพิ่มปริมาณรังสี BED₁₀ ให้สูงกว่า 100 เกรย์ จากการศึกษาโดย Ohri และคณะ⁽¹²⁾ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา high dose per fraction hypofractionated treatment effects in the clinic (HyTEC) เก็บรวบรวมการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการรักษาด้วยรังสีร่วมพิคตในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปฐมภูมิ (primary liver tumor) มีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 394 ราย จาก 5 การศึกษา และผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 37 ราย จาก 2 การศึกษา พบว่า ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิมียอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ร้อยละ 93 หลังติดตามไป 1 ปี ร้อยละ 89 หลังติดตามไป 2 ปี และร้อยละ 86 หลังติดตามไป 3 ปี ซึ่งมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ค่อนข้างสูง แม้ว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสี BED10 60-72 เกรย์ นอกจากนี้ยังพบว่า ในมะเร็งตับปฐมภูมิกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 100 เกรย์มีการควบคุมโรคเฉพาะที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 100 เกรย์ ดังนั้นจากการศึกษาดังกล่าวจึงแนะนำให้ใช้ปริมาณรังสีสำหรับการฉายด้วยรังสีร่วมพิคตที่ไม่สูงมากนัก เช่น ปริมาณรังสีครั้งละ 8-10 เกรย์ จำนวน 5 ครั้ง เป็นต้น ในปี ค.ศ. 2021 american society for radiation oncology (ASTRO) ได้มีคำแนะนำถึงปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ดังแสดงในตารางที่ 2⁽⁶⁾

ตารางที่ 2. ปริมาณรังสีที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ โดย american society for radiation oncology (ASTRO) ปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁾

BED: biological equivalent dose, CP: Child-Pugh, ตัวอักษรตัวหนา แลแดงปริมาณรังสีที่ใช้บ่อยที่สุด

Fractionation Regimen	ปริมาณรังสีรวม/จำนวนครั้งของการฉายรังสี	BED ₁₀
Ultra-hypofractionation	CP A: 40-50 เกรย์ ใน 3-5 ครั้ง	72-125 เกรย์
	CP B7: 30-40 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	48-72 เกรย์
	40-54 เกรย์ ใน 6 ครั้ง	67-103 เกรย์
	50-66 เกรย์ ใน 10 ครั้ง	75-110 เกรย์
	48 เกรย์ ใน 12 ครั้ง	67.2 เกรย์
Moderate hypofractionation	45-67.5 เกรย์ ใน 15 ครั้ง	59-98 เกรย์
	60 เกรย์ ใน 20 ครั้ง	78 เกรย์
	66-72 เกรย์ ใน 22 ครั้ง	86-96 เกรย์
Standard fractionation	50.4 เกรย์ ใน 28 ครั้ง	59.47 เกรย์
	60 เกรย์ ใน 30 ครั้ง	72 เกรย์
	77 เกรย์ ใน 35 ครั้ง	94 เกรย์

แม้ว่าการฉายรังสีสำหรับมะเร็งตับจะต้องการปริมาณรังสีค่อนข้างสูง เพื่อการควบคุมโรคที่ตีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีที่ให้ต้องคำนึงถึงผลต่ออวัยวะข้างเคียง โดยพิจารณาจากเงื่อนไขบังคับ ปริมาณรังสีสำหรับแต่ละอวัยวะ

เงื่อนไขบังคับปริมาณรังสีสำหรับเนื้อตับปกติ (ตารางที่ 3⁽⁶⁾)

ปริมาณรังสีเฉลี่ยสำหรับเนื้อตับปกติ (mean liver dose, MLD) เป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนด ปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็ง เนื่องจากปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เนื้อตับปกติได้รับเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิด ภาวะแทรกซ้อนต่อตับที่สูงขึ้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 10-76 อีกทั้งยังไม่มี การรักษาเฉพาะ ดังนั้นการป้องกัน และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง⁽¹³⁾ ซึ่งนิยามของปริมาตรเนื้อตับปกติ (normal liver volume) คือ ปริมาตรตับทั้งหมด ยกเว้นบริเวณ ที่เป็น GTVs⁽¹⁴⁾

การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีที่ตับปกติได้รับ โดยผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ ลดลงจะมีความไวต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับมากกว่า ดังนั้นเงื่อนไขบังคับปริมาณรังสีต่อเนื้อตับปกติ ในผู้ป่วยในกลุ่ม Child-Pugh class B จึงกำหนดไว้ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class A จากการศึกษ โดย Lasley และคณะ⁽¹⁵⁾ จากมหาวิทยาลัยอินเดียนาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิ กัด ผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class A จำนวน 38 รายได้รับปริมาณรังสี 48 เกรย์ ในการฉายรังสี 3 ครั้ง โดย 1/3 ของเนื้อตับปกติต้องได้รับรังสีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เกรย์ และปริมาตรตับปกติมีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 500 มล. ต้องได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่า 7 เกรย์ และผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B จำนวน 21 ราย ได้รับปริมาณรังสี 40 เกรย์ ในการฉายรังสี 5 ครั้ง โดย 1/3 ของเนื้อตับปกติต้องได้รับรังสีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 เกรย์ และปริมาตรตับปกติมากกว่าหรือเท่ากับ 500 มล. ต้องได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่า 12 เกรย์ พบว่า ปริมาณรังสีเฉลี่ยไปยังตับปกติที่สูงขึ้น ปริมาณรังสีที่ 1/3 ของเนื้อตับปกติได้รับสูงขึ้น และปริมาตร ของตับปกติที่ได้รับรังสีปริมาณต่ำที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 ในกลุ่ม Child-Pugh B และผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B มีภาวะแทรกซ้อนต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 สูงกว่ากลุ่ม Child-Pugh class A (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 11) แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ที่เกิดภาวะแทรกซ้อน ต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 ในกลุ่ม Child-Pugh class A สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวมที่ลดลง 4.3 เท่า ($p = 0.03$) ในขณะที่กลุ่ม Child-Pugh class B การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 ไม่มี ความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวม ซึ่งอาจเป็นผลจากผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B จำนวน 3 รายได้ รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ในกลุ่ม Child-Pugh A ผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score 6 มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score 5 เมื่อได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ ตับปกติเท่ากัน จากการศึกษโดย Velec และคณะ⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วม พิ กัด จำนวน 6 ครั้ง พบว่า Child-Pugh score ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับหลังฉาย รังสีในระยะเวลา 3 เดือนมากขึ้น ($p = 0.022$) และผู้ที่มี Child-Pugh score 6 คะแนน มีโอกาสเกิดภาวะ แทรกซ้อนต่อตับมากกว่าผู้ป่วย Child-Pugh score 5 คะแนน (HR 4.85, $p = 0.0097$)

ในปี ค.ศ. 2021 HyTEC⁽¹⁷⁾ ได้แนะนำเงื่อนไขข้อบังคับปริมาณรังสีสำหรับระดับปกติสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอกัด โดยกำหนดปริมาณรังสีเฉลี่ยไปยังตับปกติให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 13 เกรย์สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง และน้อยกว่า 18 เกรย์สำหรับการฉายรังสี 6 ครั้ง แม้ว่าการศึกษาดังกล่าวพบว่า ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ว่าปริมาณรังสีที่ปริมาตรของตับ 700 มล. ควรต่ำกว่าเท่าใด แต่ผลการศึกษาลูกส่วนใหญ่แนะนำให้ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่ำกว่า 15-17 เกรย์สำหรับการฉายรังสีร่วมฟอกัด 3-6 ครั้ง การศึกษาของ Son และคณะ⁽¹⁸⁾ แนะนำให้ตับที่มีปริมาตรปกติมากกว่าหรือเท่ากับ 800 มล. ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 เกรย์สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง นอกจากนี้ ASTRO⁽⁶⁾ ยังได้แนะนำเงื่อนไขข้อบังคับปริมาณรังสีสำหรับเนื้อตับปกติในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยผู้ป่วย Child-Pugh class A มักสามารถให้การฉายรังสีได้อย่างปลอดภัย หากตับปกติได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยไม่เกินค่าที่กำหนดในตาราง และมีโอกาสเกิด non classic radiation-induced liver disease (RILD) ร้อยละ 5-15 ในขณะที่ผู้ป่วย Child-Pugh class B มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูงกว่า ผู้ป่วย Child-Pugh class B 7 คะแนนควรได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยไม่เกินค่าที่กำหนด และผู้ป่วยที่มีการ Child-Pugh score มากกว่า 7 คะแนน ยังมีข้อจำกัด การรักษาด้วยการฉายรังสีควรพิจารณาด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่ง เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับวาย (liver decompensation)

ตารางที่ 3. เงื่อนไขข้อบังคับปริมาณรังสีเฉลี่ยสำหรับเนื้อตับปกติในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับ โดย american society for radiation oncology (ASTRO) ปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁾

CP: Child-Pugh, RILD: radiation-induced liver disease

ปริมาณรังสีเฉลี่ยของเนื้อตับปกติ (MLD)	Ultra-hypofractionation 3 ครั้ง	Ultra-hypofractionation 5 ครั้ง	Moderate hypofractionation 15 ครั้ง	Standard fraction ≥ 20 ครั้ง	ผลข้างเคียง
ไม่มีภาวะตับแข็ง	เฉลี่ย <12-15 เกรย์ ≥ 700 cc <19 เกรย์	เฉลี่ย <15-18 เกรย์ ≥ 700 cc < 21 เกรย์	เฉลี่ย <24 เกรย์	เฉลี่ย <32 เกรย์	RILD
CP class A	เฉลี่ย <10-12 เกรย์	เฉลี่ย <13-15 เกรย์ ≥ 700 cc <15 เกรย์	เฉลี่ย <20 เกรย์	เฉลี่ย <30 เกรย์	CP เพิ่มขึ้น ≥ 2 ที่ 3 เดือน หรือเกิด RILD
CP class B7	ไม่แนะนำ	เฉลี่ย <8-10 เกรย์ ≥ 500 cc <10 เกรย์	เฉลี่ย <16 เกรย์	เฉลี่ย <24 เกรย์	CP เพิ่มขึ้น ≥ 2 ที่ 3 เดือน หรือเกิด RILD

ข้อบังคับปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะข้างเคียงอื่น ๆ

การกำหนดปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งนอกจากคำนึงถึงปริมาณรังสีที่ตับปกติได้รับแล้ว ยังต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีต่ออวัยวะของระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย โดย ASTRO⁽⁶⁾ ได้แนะนำข้อกำหนดปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะข้างเคียงดังแสดงในตารางที่ 4⁽⁶⁾

ตารางที่ 4. ข้อบ่งชี้ปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะข้างเคียง โดย American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁾

อวัยวะข้างเคียงปกติ	Ultrahypofractionation 3 ครั้ง	Ultrahypofractionation 5 ครั้ง	Moderate hypofractionation 15 ครั้ง	Standard fraction ≥20 ครั้ง	ผลข้างเคียง
ท่อน้ำดีส่วนกลาง	D0.03 ซีที <35.7 เกรย์	D0.03 ซีที <40.5 เกรย์	—	—	การตีบ
กระเพาะอาหาร	D0.03 ซีที <22 เกรย์ D10 ซีที <16.5 เกรย์	D0.03 ซีที <32 เกรย์ D10 ซีที <18 เกรย์	D0.03 ซีที <42 เกรย์	D0.03 ซีที <54 เกรย์ V45 เกรย์ <ร้อยละ33.3 V40 เกรย์ <ร้อยละ6.7	การเกิดแผล
ลำไส้เล็กส่วน duodenum	D0.03 ซีที <22 เกรย์ D5 ซีที <16.5 เกรย์	D0.03 ซีที <32 เกรย์ D5 ซีที <18 เกรย์	D0.03 ซีที <45 เกรย์	D0.03 ซีที <54 เกรย์	การเกิดแผล
ลำไส้เล็ก	D0.03 ซีที <25 เกรย์ D5 ซีที <18 เกรย์	D0.03 ซีที <32 เกรย์ D5 ซีที <19.5 เกรย์	D0.03 ซีที <45 เกรย์	D0.03 ซีที <54 เกรย์ V45 เกรย์ <195 ซีที	การเกิดแผล
ลำไส้ใหญ่	D0.03 ซีที <28 เกรย์ D20 ซีที <24 เกรย์	D0.03 ซีที <34 เกรย์ D20 ซีที <25 เกรย์	D0.03 ซีที <45 เกรย์	D0.03 ซีที <60 เกรย์ V55 เกรย์ <5 ซีที V45 เกรย์ <60 ซีที V35 เกรย์ <150 ซีที V30 เกรย์ <200 ซีที	การเกิดแผล

เทคนิคการฉายรังสี

เนื่องจากเนื้องอกติบปกติมีความไวต่อรังสีมาก ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง อีกทั้งการฉายรังสีเพื่อให้ได้การควบคุมโรคที่ดีต้องการรังสีปริมาณสูงเพียงพอไปยังก้อนมะเร็ง ดังนั้นการฉายรังสีสำหรับโรคมะเร็งตับควรพิจารณาใช้เทคนิคขั้นสูง ได้แก่ การฉายรังสีรับความเข้ม และการฉายรังสีอนุภาคโปรตอน เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติและอวัยวะข้างเคียง

การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ย และฉายรังสีปริมาณต่ำถึงปานกลางไปยังตับปกติได้⁽¹⁹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 4 นอกจากนี้การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนยังสามารถให้ปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งสูงขึ้นเทียบกับการฉายด้วยรังสีโฟตอน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปริมาตรก้อนใหญ่เมื่อเทียบกับปริมาตรของตับทั้งหมด หรือผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งหลายก้อน⁽²⁰⁾ การศึกษาการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยอนุภาคโปรตอนส่วนใหญ่มาจากประเทศทางเอเชียตะวันออกและสหรัฐอเมริกา ซึ่งพบว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการควบคุมโรคสูง โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตรวม ร้อยละ 70-95 และร้อยละ 45-65 ตามลำดับ หลังการรักษาในระยะเวลา 3 ปี⁽²¹⁻²⁵⁾ ดังแสดงในตารางที่ 5



รูปที่ 4. ก. การกระจายของปริมาณรังสีเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโฟตอน ข. การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน และ ค. ฮิสโทแกรมปริมาณรังสีต่อปริมาตร (dose volume histogram, DVH) ของเนื้องอกติบปติ เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโฟตอน (สีเหลี่ยม) และโปรตอน (สามเหลี่ยม) รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5. การศึกษาการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ

BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer staging system, EQD2: equivalent dose in 2 Gy fractions, NA: not available, PVT: portal vein tumor thrombosis

การศึกษา	จำนวน (คน)	Child-Pugh	ขนาดก้อน (ซม.)	PVT (ร้อยละ)	ปริมาณรังสี (เกรย์/ครั้ง) (EQD2 (เกรย์))	อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่	อัตราการรอดชีวิตรวม
Mizumoto และคณะ (2008) ⁽²¹⁾	53	A: ร้อยละ 87 B: ร้อยละ 11 C: ร้อยละ 2	1 - 13 มีพื้นฐาน 4.3	28	72.6/22 (80.5)	2 ปี ร้อยละ 94 3 ปี ร้อยละ 86	2 ปี ร้อยละ 57 3 ปี ร้อยละ 45
Fukumitsu และคณะ (2009) ⁽²²⁾	51	A: ร้อยละ 80 B: ร้อยละ 20	0.8 - 9.3 มีพื้นฐาน 2.8	-	66.0/10 (91.3)	3 ปี ร้อยละ 95 5 ปี ร้อยละ 88	3 ปี ร้อยละ 49 5 ปี ร้อยละ 39
Nakaya และคณะ (2009) ⁽²⁶⁾	318	A: ร้อยละ 74 B: ร้อยละ 24 C: ร้อยละ 2	NA	14	66.0/10 (91.3) 72.6/22 (80.5) 77.0/35 (78.3)	-	3 ปี ร้อยละ 65 5 ปี ร้อยละ 45
Nakayama และคณะ (2011) ⁽²³⁾	47	A: ร้อยละ 75 B: ร้อยละ 19 C: ร้อยละ 6	NA	15	72.6/22 (80.5) 77.0/35 (78.3)	3 ปี ร้อยละ 88 4 ปี ร้อยละ 88	3 ปี ร้อยละ 50 4 ปี ร้อยละ 34
Bush และคณะ (2011) ⁽²⁴⁾	76	A: ร้อยละ 29 B: ร้อยละ 47 C: ร้อยละ 24	ค่าเฉลี่ย 5.5	5	63.0/15 (74.6)	3 ปี ร้อยละ 70	มีพื้นฐาน 36 เดือน
Kim และคณะ (2015) ⁽²⁵⁾	27	A: ร้อยละ 89 B: ร้อยละ 11	≤5: ร้อยละ 81 >5: ร้อยละ 19	-	60.0/20 (65.0) 66.0/22 (71.5) 72.0/24 (78.0)	3 ปี ร้อยละ 80 5 ปี ร้อยละ 64	3 ปี ร้อยละ 56 5 ปี ร้อยละ 42
Hong และคณะ (2016) ⁽²⁷⁾	44	A: ร้อยละ 73 B: ร้อยละ 20 NA: ร้อยละ 7	1.9 - 12 มีพื้นฐาน 5.0	30	มีพื้นฐาน 58.05/15 (67.1) (พิสัย 15.1-67.5/15)	2 ปี ร้อยละ 95	1 ปี ร้อยละ 77 2 ปี ร้อยละ 63
Fukuda และคณะ (2017) ⁽²⁸⁾	129	A: ร้อยละ 78 B: ร้อยละ 22 C: ไม่พบ	มีพื้นฐาน 3.9	12	66.0/10 (91.3) 72.6/22 (80.5) 77.0/35 (78.3)	5 ปี BCLC A: ร้อยละ 94 BCLC B: ร้อยละ 87 BCLC C: ร้อยละ 75	5 ปี BCLC A: ร้อยละ 69 BCLC B: ร้อยละ 66 BCLC C: ร้อยละ 25
Chadha และคณะ (2019) ⁽²⁹⁾	46	A: ร้อยละ 83 B: ร้อยละ 17 C: ไม่พบ	มีพื้นฐาน 6.0	20	67.5/15 (91.3) 58/15 (91.3) 66/20 (91.3)	2 ปี ร้อยละ 81	2 ปี ร้อยละ 62

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนเท่านั้น ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนและการฉายรังสีด้วยโฟตอน มีเพียงการศึกษาย้อนหลังที่พบว่า การฉายอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า และเกิด RILD ต่ำกว่า^(30,31) ดังแสดงในตารางที่ 6 จากการศึกษาย้อนหลังโดย Sanford และคณะ⁽³¹⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโฟตอน (มีอัตราการรอดชีวิตรวม 31 เดือน เทียบกับ 14 เดือน HR 0.47, $p = 0.08$) กลุ่มที่ได้รับรังสีอนุภาคโปรตอนเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับแบบ non-classic RILD ต่ำกว่า (odds ratio 0.26, $p = 0.03$) ซึ่งการเกิดภาวะแทรกซ้อน non-classic RILD สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวมที่ลดลง (HR 3.83, $p < 0.001$) สอดคล้องกับผลการศึกษาโดย Cheng และคณะ⁽³⁰⁾ ที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโฟตอน (มีอัตราการรอดชีวิตรวม not reach เทียบกับ 17.4 เดือน HR 0.56, $p = 0.032$) และแม้ว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนได้รับปริมาณรังสีสูงกว่า (BED10) 95.56 เกรย์ เทียบกับ 62.5 เกรย์ ($p < 0.001$) แต่เกิดภาวะแทรกซ้อน RILD ต่ำกว่า (ร้อยละ 11.8 เทียบกับร้อยละ 36, $p = 0.004$)

แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่สนับสนุนการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนสำหรับโรคมะเร็งตับ แต่การฉายรังสีด้วยเทคนิคดังกล่าวมีแนวโน้มได้ผลดี อีกทั้งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำกว่า อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอผลการศึกษา NRG GI-003 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตรวมระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนและโฟตอนในการรักษาโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ตั้งนั้นการพิจารณาเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสีควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของก้อน ประสิทธิภาพการทำงานของตับ และเทคนิคการรักษาที่มีอยู่

ตารางที่ 6. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาวิจัยสื่อนภาคโปรตอนกับการฉายรังสีโฟตอนในโรคมะเร็งตับ

CI: confident interval, HR: hazard ratio

	Sanford และคณะ (2019) ⁽³¹⁾			Cheng และคณะ (2020) ⁽³⁰⁾		
	โปรตอน (n = 49)	โฟตอน (n = 84)	HR (95% CI), p-value	โปรตอน (n = 53)	โฟตอน (n = 55)	HR (95% CI), p-value
ลักษณะผู้ป่วย						
Child-Pugh			0.02			0.757
A	38 (ร้อยละ 83)	46 (ร้อยละ 62)		51 (ร้อยละ 92.7)	51 (ร้อยละ 92.7)	
B	8 (ร้อยละ 17)	26 (ร้อยละ 36)		4 (ร้อยละ 7.3)	4 (ร้อยละ 7.3)	
C	ไม่พบ	2 (ร้อยละ 2)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
ขนาดก้อนมะเร็ง			-			0.809
≤5 ซม.	-	-		17 (ร้อยละ 30.9)	19 (ร้อยละ 34.5)	
> 5 ซม. และ ≤10 ซม.				21 (ร้อยละ 38.2)	22 (ร้อยละ 40.0)	
> 10 ซม.				17 (ร้อยละ 30.9)	14 (ร้อยละ 25.5)	
การมี การลุกลามเข้า portal vein	13 (ร้อยละ 27)	29 (ร้อยละ 35)	0.33	24 (ร้อยละ 43.6)	26 (ร้อยละ 47.3)	0.669
ปริมาณรังสี BED ₁₀ (เกรย์)	มีพื้นฐาน 67	มีพื้นฐาน 67		เฉลี่ย 96.56	เฉลี่ย 62.5	<0.001
ผลการศึกษา						
การควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่ 2 ปี	ร้อยละ 93	ร้อยละ 90	0.74 (0.18-3.01) P = 0.67	-	-	-
มีพื้นฐานการรอดชีวิตรวม	31 เดือน	14 เดือน	0.47 (0.27-0.82) P=0.08	ไม่ถึง (not reach)	17.4 เดือน	0.56 (0.33-0.96) P=0.032
Radiation-induced liver disease (RILD)	4 (ร้อยละ 8.2)	17 (ร้อยละ 20.2)	< 0.01	ร้อยละ 11.8	ร้อยละ 36	0.004

บทสรุป

การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับควรประเมินโดยทีมแพทย์สหสาขา ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกควรมีจำนวนก้อนที่ต้องได้รับการฉายรังสีไม่มากนัก มีขนาดก้อนไม่ใหญ่จนเกินไปเมื่อเทียบกับปริมาณเนื้อตับปกติ ร่วมกับมีประสิทธิภาพการทำงานของตับที่ดี นอกจากนี้ยังต้องสามารถจัดการการหายใจได้เหมาะสม

การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับแต่ละรายขึ้นกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ประสิทธิภาพการทำงานของตับและเทคนิคการฉายรังสี โดยรังสีแพทย์ควรเลือกใช้วิธี ultra-hypofractionation หรือ moderate-hypofractionation หากปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงไม่เกินข้อบังคับปริมาณรังสี โดยกำหนดให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีสูงมากพอ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค ในขณะที่เนื้อตับปกติไม่ควรได้รับปริมาณรังสีเกินข้อกำหนดปริมาณรังสี และควรได้รับปริมาณรังสีต่ำที่สุดเท่าที่สามารถทำได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจากการรักษาด้วยรังสีซึ่งโดยทั่วไปมักไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติ และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33(10):3874-900.
2. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys.* 2001;28(10):2139-46.
3. Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, Brock KK. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1247-52.
4. Lovelock DM, Zatzky J, Goodman K, Yamada Y. The effectiveness of a pneumatic compression belt in reducing respiratory motion of abdominal tumors in patients undergoing stereotactic body radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;13(3):259-67.
5. Ozhasoglu C, Saw CB, Chen H, Burton S, Komanduri K, Yue NJ, et al. Synchrony--cyberknife respiratory compensation technology. *Med Dosim.* 2008;33(2):117-23.
6. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(1):28-51.
7. Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body

radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013;8:250.

8. Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, Rosenzweig K, Buckstein M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(10):2077-83.
9. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019;131:135-44.
10. Sun J, Zhang T, Wang J, Li W, Zhang A, He W, et al. Biologically effective dose (BED) of stereotactic body radiation therapy (SBRT) was an important factor of therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm). *BMC Cancer.* 2019;19(1):846.
11. Yang JF, Lo CH, Lee MS, Lin CS, Dai YH, Shen PC, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):180.
12. Ohri N, Tome WA, Mendez Romero A, Miften M, Ten Haken RK, Dawson LA, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):188-95.
13. Munoz-Schuffenegger P, Ng S, Dawson LA. Radiation-Induced Liver Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):350-7.
14. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):810-21.
15. Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, Perkins SM, Althouse S, Maluccio M, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(5):e443-e9.
16. Velec M, Haddad CR, Craig T, Wang L, Lindsay P, Brierley J, et al. Predictors of Liver Toxicity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):939-46.
17. Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, Grimm J, Yorke E, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):196-205.
18. Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric

- parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1073-80.
19. Kim JY, Lim YK, Kim TH, Cho KH, Choi SH, Jeong H, et al. Normal liver sparing by proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: Comparison with helical intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy. *Acta Oncol.* 2015;54(10):1827-32.
 20. Chuong MD, Kaiser A, Khan F, Parikh P, Ben-Josef E, Crane C, et al. Consensus Report From the Miami Liver Proton Therapy Conference. *Front Oncol.* 2019;9:457.
 21. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(2):462-7.
 22. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):831-6.
 23. Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):992-5.
 24. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer.* 2011;117(13):3053-9.
 25. Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2015;47(1):34-45.
 26. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer.* 2009;115(23):5499-506.
 27. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):460-8.
 28. Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2017;108(3):497-503.
 29. Chadha AS, Gunther JR, Hsieh CE, Aliru M, Mahadevan LS, Venkatesulu BP, et al. Proton

beam therapy outcomes for localized unresectable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2019;133:54-61.

30. Cheng JY, Liu CM, Wang YM, Hsu HC, Huang EY, Huang TT, et al. Proton versus photon radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma: a propensity-matched analysis. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):159.
31. Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus Photons for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Liver Decompensation and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(1):64-72.



ภาวะแทรกซ้อนของตับ จากการฉายรังสี (radiation-induced liver disease, RILD)

กนกพร ทองเลิศ

บทนำ

Radiation-induced liver disease (RILD) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีบริเวณตับ ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง และเป็นข้อจำกัดสำคัญของการรักษาด้วยรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการแพร่กระจายมายังตับ

RILD มี 2 ชนิด ได้แก่ classic RILD และ non-classic RILD โดย classic RILD เป็นการทำงานของตับที่มีประสิทธิภาพลดลงซึ่งเป็นผลโดยตรงจากการฉายรังสี มีนิยามที่ชัดเจน และมีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ รวมทั้งสามารถป้องกันได้ หากตับปกติได้รับปริมาณรังสีที่ต่ำกว่าปริมาณที่กำหนด ในขณะที่ non-classic RILD เป็นกลุ่มที่มีค่าเอนไซม์ตับ (liver enzyme) สูงขึ้นและประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง ซึ่งทำนายโอกาสเกิดได้ยากกว่าเมื่อเทียบกับ classic RILD

แม้ว่ามะเร็งตับและมะเร็งที่กระจายมายังตับส่วนใหญ่ตอบสนองได้ดีต่อรังสี แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากตับปกติทนปริมาณรังสีได้ต่ำ ดังนั้นในอดีตบทบาทของการรักษาด้วยรังสีบริเวณตับจึงมีจำกัดอย่างมากในปัจจุบันด้วยเทคนิคการฉายรังสีที่ดีขึ้น ทำให้การฉายรังสีไปยังก้อนมะเร็งมีความแม่นยำมากขึ้น อีกทั้งปริมาณรังสีที่ไปยังเนื้อตับปกติมีปริมาณลดลง อีกทั้งความเข้าใจในเรื่อง RILD ที่ดียิ่งขึ้น ทำให้บทบาทของการฉายรังสีที่ตับมีมากขึ้นเช่นกัน

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ RILD มีจำนวนมาก แต่อย่างไรก็ตามแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก ซึ่งเป็นผลมาจากผู้ป่วยในแต่ละการศึกษามีลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกัน ทั้งลักษณะของผู้ป่วย ขนาดและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และการรักษาที่แตกต่างกัน ในบทนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ RILD ซึ่งประกอบด้วย ลักษณะและกลไกการเกิดโรคของ classic และ non-classic RILD ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด RILD, ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับ RILD และแนวทางการรักษาเมื่อเกิด RILD

ลักษณะของ radiation-induced liver disease (RILD)

RILD แบ่งออกเป็น 2 ประเภท (ตารางที่ 1) ได้แก่

Classic RILD

เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย anicteric hepatomegaly, ascites และมีค่า liver enzyme สูงขึ้น โดยมักมี alkaline phosphatase (ALP) สูงขึ้นมากกว่า (มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ หรือค่าเดิมก่อนการรักษาด้วยรังสี) เมื่อเทียบกับ liver enzyme อื่น พบได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ ถึง 4 เดือน และพบบ่อยที่ 4-8 สัปดาห์ หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี classic RILD เป็นผลจากการเกิด veno occlusive disease (VOD) ซึ่งเกิดจากการมี erythrocyte ติดอยู่กับร่างแห reticulin และ collagen fiber ส่งผลให้เกิดการอุดตันของ central vein ทำให้มีออกซิเจนไปเลี้ยงบริเวณ central zone ลดลง และเกิดการตายของ centrilobular hepatocytes นำไปสู่การทำงานของตับที่ผิดปกติ^(1,2) ปัจจัยเสี่ยงของ classic RILD ได้แก่ การที่เนื้อตับปกติได้รับรังสีปริมาณสูง การฉายรังสีในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ เพศชาย และเคยได้รับการรักษาด้วย hepatic arterial infusion chemotherapy⁽³⁾

Non classic RILD

วินิจฉัยเมื่อ 1. มีการเพิ่มขึ้นของค่า liver transaminase ได้แก่ aspartate transaminase (AST) และ alanine transaminase (ALT) มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ หรือมีผลข้างเคียงความรุนแรงระดับ 4 ขึ้นไป ตาม CTCAE, version 3.0 (เพิ่มขึ้น 20 เท่าของค่าปกติ) ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับก่อนการฉายรังสีสูงเกิน 5 เท่า หรือ 2. มีการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน โดยมักเกิด 1 สัปดาห์ ถึง 3 เดือนหลังการฉายรังสี และมักพบในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง⁽⁴⁾ โดยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่ง ดังนั้นการตรวจคัดกรองและการให้ยา anti-HBV ก่อนฉายรังสีจึงมีความสำคัญ⁽⁵⁾ กลไกการเกิด non classic RILD ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มักพบว่ามี การตายของ hepatocyte และ hepatic endothelial cell ซึ่งการฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงมีความเสี่ยงต่อการเกิด non classic RILD สูง เนื่องจากประสิทธิภาพในการซ่อมแซมเซลล์ตับลดลง ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงอย่างถาวร⁽⁶⁾

ทั้งนี้การวินิจฉัย RILD ต้องมีการประเมินแยกสาเหตุจากสาเหตุอื่นที่ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีโรคหลอดเลือดมากขึ้น ซึ่งจากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ พบว่า ร้อยละ 52 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงจากการมีโรคหลอดเลือดมากขึ้นหรือภาวะตับแข็งที่เป็นมากขึ้น⁽⁷⁾

ตารางที่ 1. ชนิดของ radiation-induced liver disease (RILD)

Classic RILD	Non classic RILD
ตับโตโดยไม่เหลือง (anicteric hepatomegaly)	Transaminase เพิ่มขึ้น 5 เท่าของค่าปกติ (หรือ CTCAE เกรต 4 คือ เพิ่มขึ้น 20 เท่าของค่าปกติ หากค่าตับเดิมก่อนฉายรังสีสูงเกิน 5 เท่าของค่าปกติ)
ท้องมาน (ascites)	Child-Pugh score เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 คะแนน
Alkaline phosphatase (ALP) เพิ่มขึ้น มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ หรือค่าเดิมก่อนการรักษา	มักมีตัวเหลืองมากขึ้น (total bilirubin เพิ่มขึ้น) และมี albumin ต่ำร่วมด้วย
มักมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักขึ้น ปวดท้องด้านขวาบนร่วมด้วย	

*การวินิจฉัย RILD ต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้การทำงานของตับแย่ลง เช่นโรคเดิมมีการลุกลามมากขึ้น

การประเมินภาวะแทรกซ้อนของตับจากการฉายรังสี นอกจากการเกิด RILD ยังมีการประเมินด้วย common terminology criteria of adverse events (CTCAE) ซึ่งในปี 2017 ได้มีการปรับปรุงเป็น version 5.0 โดยให้นิยามของภาวะตับวาย (hepatic failure) ความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ได้แก่ ผู้ที่มี encephalopathy และมีผลทำให้ทำกิจวัตรประจำวันได้ลดลง หรือการประเมินด้วยการค่าเอนไซม์ตับ (liver enzyme) ได้แก่ AST, ALT, ALP, total bilirubin (TB), albumin และ international normalized ratio (INR) ดังแสดงในตารางที่ 2⁽⁶⁾

ตารางที่ 2. การประเมินภาวะแทรกซ้อนของระดับด้วย common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0

ภาวะแทรกซ้อน	คำการทำงาน ของตับ ก่อนรักษา	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4	ระดับ 5
ตับวาย (hepatic failure)	-	-	-	Encephalopathy เล็กน้อย ทำกิจวัตรประจำวันได้ลดลง	Encephalopathy ปานกลาง-รุนแรง ก่อให้เกิด อันตรายถึงชีวิต โคม่า	เสียชีวิต
AST	ปกติ	>ULN-3xULN	>3x-5xULN	>5x-20xULN	>20xULN	-
	ผิดปกติ	1.5-3xbaseline	>3x-5xbaseline	>5x-20xbaseline	>20xbaseline	-
ALT	ปกติ	>ULN-3xULN	>3x-5xULN	>5x-20xULN	>20xULN	-
	ผิดปกติ	1.5-3xbaseline	>3x-5xbaseline	>5x-20xbaseline	>20xbaseline	-
ALP	ปกติ	>ULN-2.5xULN	>2.5x-5xULN	>5x-20xULN	>20xULN	-
	ผิดปกติ	2-2.5xbaseline	>2.5x-5xbaseline	>5x-20xbaseline	>20xbaseline	-
TB	ปกติ	>ULN-1.5xULN	>1.5x-3xULN	>3x-10xULN	>10xULN	-
	ผิดปกติ	1-1.5xbaseline	>1.5x-3xbaseline	>3x-10xbaseline	>10xbaseline	-
INR	ไม่ได้ใช้ยา anticoagulant	>1.2-1.5	>1.5-2.5	>2.5 มีเลือดออก	-	-
	ใช้ยา anticoagulant	>1-1.5xbaseline	>1.5-2.5xbaseline	>2.5xbaseline มีเลือดออก	-	-
Albumin	-	<LLN-3 g/dL	<3-2 g/dL	<2 g/dL	อันตรายถึงชีวิต ต้องมี หัตถการเร่งด่วน	เสียชีวิต

LLN: lower limit normal (ค่าต่ำสุดของค่าปกติ), ULN: upper limit normal (ค่าสูงสุดของค่าปกติ)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อโอกาสเกิด RILD

ปัจจัยที่ส่งผลต่อโอกาสเกิด RILD มีหลายปัจจัย เช่น ปริมาณรังสีที่เนื้องอกได้รับ ประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนการฉายรังสี ก่อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ ตำแหน่งของก้อนอยู่กลางตับ เคยได้รับการรักษาด้วย systemic treatment มาก่อน และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ เป็นต้น

ประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนการฉายรังสี

ประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนได้รับการฉายรังสีมีความสำคัญอย่างยิ่งในการเกิด RILD เนื่องจากปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษาเกิดผลข้างเคียงต่อบีบได้ จากการศึกษาโดย Liang และคณะ⁽⁹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ 109 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีแบบ hypofractionation ด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ พบว่า กลุ่ม Child-Pugh class B เกิด RILD มากกว่า class A และประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนได้รับการฉายรังสีเป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิด RILD ในการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariable analysis) โดยพบ RILD ร้อยละ 56 (9 จาก 16 ราย) ในผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B ในขณะที่กลุ่ม Child-Pugh A พบ RILD ร้อยละ 9 (8 จาก 93 ราย)

นอกจากนี้ ในกลุ่ม Child-Pugh class A พบว่า คะแนนที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสการเกิด RILD เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน จากการศึกษาโดย Velec และคณะ⁽¹⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการฉายรังสีด้วยรังสีร่วมพิกัด จำนวน 6 ครั้ง มีผู้ป่วย Child-Pugh class A จำนวน 101 ราย โดยมี Child-Pugh 5 คะแนน ร้อยละ 72 และ Child-Pugh 6 คะแนน ร้อยละ 28 พบผู้ป่วยร้อยละ 26 ที่มีการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh ≥ 2 คะแนน และจากการวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่า Child-Pugh 6 คะแนน มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อบีบมากกว่า Child-Pugh 5 คะแนน (HR 4.85, 95% CI 1.47-16.05, $p = 0.0097$) นอกจากนี้ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงต่อบีบมากขึ้น ได้แก่ การมีเลือดเล็ดต่ำ ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อเนื้องอกสูง และปริมาณรังสีที่เนื้องอกปริมาตร 800 มล. ได้รับสูง นอกจากนี้ในการศึกษามีผู้ป่วย Child-Pugh B 7 จำนวน 13 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 54 มี Child-Pugh เพิ่มขึ้น ≥ 2 คะแนน ซึ่งสูงกว่า Child-Pugh class A มาก แม้ว่าในกลุ่ม Child-Pugh B 7 ตับปกติจะได้รับปริมาณรังสีใกล้เคียงกันกับกลุ่ม Child-Pugh class A อีกทั้งมีขนาดของก้อนมะเร็งเล็กกว่า แสดงให้เห็นว่าการทำงานของตับก่อนการฉายรังสีเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลให้ตับทำงานลดลงหลังการฉายรังสีร่วมพิกัด

ปริมาณรังสีที่เนื้องอกได้รับ กรณีฉายรังสีด้วย conventional fraction

ปริมาณรังสีที่เนื้องอกได้รับมีความสำคัญอย่างยิ่งในการเกิด RILD การทำนายโอกาสเกิด RILD จากปริมาณรังสีต่อปริมาตรที่เนื้องอกได้รับ นิยมใช้ Lyman normal tissue complication probability model จากการศึกษาโดย university of Michigan⁽³⁾ ซึ่งฉายรังสีที่ตับด้วย hyperfractionated split-course พบว่า หากเนื้องอกได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่ำกว่า 32 เกรย์ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ และต่ำกว่า 36 เกรย์ ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปยังตับ ด้วยปริมาณรังสี 1.5 เกรย์ต่อครั้ง ฉาย 2 ครั้งต่อวัน ซึ่งเทียบเท่ากับ

ปริมาณรังสี 28 เกรย์ และ 32 เกรย์ สำหรับการฉาย 2 เกรย์ต่อครั้ง (คำนวณด้วย linear-quadratic model, $\frac{\alpha}{\beta} = 2$) จะมีโอกาสเกิด RILD น้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งทำให้แนวทางการรักษาต่อมาแนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีต่ำกว่า 28 เกรย์ สำหรับการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ Child-Pugh A และต่ำกว่า 32 เกรย์ สำหรับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมายังตับ ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ต่อครั้ง⁽⁴⁾

ปริมาณรังสีที่เนื้องอกตับปกติได้รับ กรณีฉายรังสีด้วยรังสีร่วมพิกัด (SBRT)

การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัด เป็นการให้รังสีต่อครั้งด้วยปริมาณสูง ด้วยจำนวน ≤ 5 ครั้ง โดยปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งจะลดลงอย่างรวดเร็ว⁽¹¹⁾

การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัดในผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับพบผลข้างเคียงต่อบนน้อยจากการศึกษาโดย university of Colorado⁽¹²⁾ ในผู้ป่วย 18 รายที่มีมะเร็งกระจายมาที่ตับ โดยมีการกำหนดปริมาณรังสีต่อปริมาตรอย่างน้อย 700 ซีซี ของเนื้องอกตับ ให้ได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่า 15 เกรย์ พบว่าไม่พบผู้ป่วยที่มี RILD ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาโดย Barry และคณะ⁽¹³⁾ ในผู้ป่วย 70 ราย ที่มีมะเร็งกระจายมาที่ตับ และได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด จำนวน 6 ครั้ง พบ RILD ในผู้ป่วย 43 ราย โดยมีค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นชั่วคราว โดยปริมาณรังสีที่เนื้องอกตับปริมาตร 700 ซีซี ได้รับเพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับการมีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นชั่วคราวมากขึ้น

การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อบนสูงกว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมาที่ตับ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีประสิทธิภาพการทำงานของตับที่ลดลง การลดลงของการทำงานของตับ พบร้อยละ 10-30 หลังจากการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ จากการศึกษาระยะยาวโดย Son และคณะ⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด 30-39 เกรย์ ใน 3 ครั้ง พบว่าปริมาณของตับปกติที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 10 เกรย์ (rV10Gy) ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับการผลข้างเคียงของตับความรุนแรง ≥ 2 (CTCAE version 3.0) ที่ลดลง ($p = 0.022$) และปริมาตรของตับปกติที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 18 เกรย์ (rV18Gy) ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh class ที่ลดลง ($p=0.05$) โดยสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh class จะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อปริมาตรของตับปกติที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 18 เกรย์ ต่ำกว่า 800 ซีซี

จากการรวบรวมข้อมูลโดย HyTEC⁽¹⁷⁾ ในปี ค.ศ. 2021 แนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อเนื้องอกตับปกติ (mean liver dose; MLD) น้อยกว่า 13 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง และน้อยกว่า 18 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 6 ครั้งสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ในขณะที่การฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังตับ กำหนดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อเนื้องอกตับ น้อยกว่า 20 เกรย์ สำหรับการฉาย 6 ครั้ง ซึ่งการกำหนดปริมาณรังสีให้ต่ำกว่าค่าดังกล่าวจะทำให้มีโอกาสเกิดการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ของตับน้อยกว่าร้อยละ 20 นอกจากนี้แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่มีข้อมูลเพียงพอในการสรุปว่าปริมาตร 700 มล. ของเนื้องอกตับควรได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่าเท่าใด แต่การศึกษาส่วนใหญ่ที่รวบรวมเข้ามามีการกำหนดให้ปริมาตรของตับปกติมากกว่า 700 มล. ได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่า 15-17 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 3-6 ครั้ง ซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 9.3 จึงยังคงมีข้อแนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีสำหรับเนื้องอกตับปกติ

ปริมาตร ≥ 700 มล. ให้ได้รับปริมาณรังสี $\leq 15-17$ เกรย์ สำหรับผู้ที่โรคมะเร็งกระจายไปที่ตับ ในขณะที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับแนะนำให้มีการกำหนดให้ปริมาณตับปกติ ≥ 800 มล. ได้รับปริมาณรังสี ≤ 18 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งต่อการเกิด non classic RILD ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีมักมีภาวะตับแข็งซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง และมีความไวต่อรังสีมากขึ้น จากการศึกษาโดย Kim และคณะ⁽¹⁸⁾ ในประเทศเกาหลีใต้ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 48 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส lamivudine เกิด RILD ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 12.5 เทียบกับร้อยละ 21.8, $p > 0.05$) และมีการ HBV reactivation ต่ำกว่า (ร้อยละ 0 เทียบกับร้อยละ 21.8, $p = 0.047$)⁽¹⁸⁾ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Huang และคณะ⁽¹⁹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และไม่ได้รับยาต้านไวรัสในช่วง 6 เดือน ก่อนได้รับการฉายรังสีจำนวน 69 ราย พบ RILD ร้อยละ 17.4, HBV reactivation ร้อยละ 24.6 และ HBV reactivation-induced hepatitis ร้อยละ 21.7 นอกจากนี้จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า⁽⁵⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 205 ราย พบว่า การได้รับ intensive และการมี HBV DNA $> 10^4$ copies ต่อ มล. สัมพันธ์กับการเกิด HBV reactivation ที่สูงขึ้น ดังนั้นการตรวจคัดกรองและการให้ยา anti-HBV ก่อนฉายรังสีจึงมีความสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

สำหรับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการศึกษาโดย Prayongrat และคณะ⁽²⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี จำนวน 239 ราย พบว่า ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด radiation-induced liver toxicity (RILT) ระดับความรุนแรงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มากขึ้น โดยกลุ่ม Child-Pugh classes B และ C มีความเสี่ยงต่อการเกิด RILT มากกว่ากลุ่ม Child-Pugh class A และในกลุ่ม Child-Pugh class A กลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย มีโอกาสเกิด RILT สูงขึ้นเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) สำหรับ RILD

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพจากซีรัม (serum biomarker)

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพพื้นฐานที่ใช้สำหรับประเมินประสิทธิภาพการทำงานของตับทั้งก่อนและหลังการฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายมายังตับ ได้แก่ albumin และ prothrombin time ซึ่งบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพในการสังเคราะห์สารของตับ ในขณะที่ bilirubin เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพในการขับของเสียของตับ

Indocyanine green (ICG) เป็นสารที่สามารถใช้สำหรับประเมินประสิทธิภาพการทำงานของตับได้ ICG เป็นสารที่ถูกจับโดย hepatocyte และขับออกทางตับเป็นส่วนใหญ่ ผู้ที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับดี สารดังกล่าวถูกกำจัดออกด้วยตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้ตรวจพบสารดังกล่าวหลงเหลือในกระแสเลือดเพียงเล็กน้อย ในขณะที่ผู้ที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง จะยังคงพบสารดังกล่าวอยู่ในกระแสเลือดสูง

เนื่องจาก hepatocytes มีความสามารถในการจับและขับสารออกทดลอง⁽²¹⁾ ICG ใช้สำหรับการประเมินการทำงานของตับทั้งก่อนและหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ โดยวัดร้อยละของ ICG ที่เหลืออยู่ที่ 15 นาที (ICGR15) โดยค่าปกติ คือร้อยละ 4-10 ผู้ป่วยโรคตับแข็งมักมีค่า IGR15 สูงขึ้น

บทบาทของ ICG ในทางรังสีรักษา มีการศึกษาโดย Kawashima และคณะ⁽²²⁾ ในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และได้รับการรักษาด้วยโปรตอน พบว่า ผู้ป่วยที่มี ICGR15 >ร้อยละ 50 หลังรักษาอัตราการตายสูง ต่อมามีการศึกษาระยะที่ II ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งกระจายมายังตับ ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด 5 ครั้ง มีผู้ป่วย 90 ราย มะเร็ง 116 ก้อน โดยผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสี 3 ครั้ง พัก 4 สัปดาห์ และวัดค่า ICGR15 เพื่อใช้สำหรับปรับการฉายรังสี 2 ครั้งสุดท้ายตามประสิทธิภาพการทำงานของตับที่เปลี่ยนไป พบว่าร้อยละ 45 ของก้อนมะเร็งได้รับการปรับปริมาณรังสี โดยร้อยละ 23 ของก้อนมะเร็งได้รังสีเพียง 3 ครั้ง เนื่องจาก ICGR เพิ่มขึ้นเกินกำหนด และร้อยละ 22 ได้รับรังสีครบ 5 ครั้ง แต่ปริมาณรังสีลดลง พบว่า อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี ร้อยละ 95 และพบ CP เพิ่มขึ้น ≥ 2 เพียงร้อยละ 7 ที่ 6 เดือน หลังการฉายรังสี⁽²³⁾

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพจากภาพรังสี (imaging biomarker)

Functional imaging มีประโยชน์สำหรับประเมินประสิทธิภาพการทำงานของตับเพื่อใช้สำหรับวางแผนการรักษาด้วยรังสี และลดโอกาสเกิด RILD [^{99m}Tc] sulfur colloid (SC) เป็นสารที่ถูกนำมาใช้ตรวจวัดการทำงานของตับ เนื่องจากสารดังกล่าวถูกจับด้วย reticuloendothelial และ/หรือ kupffer cell ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานปกติ ตับจะสามารถจับ SC ได้มากถึงร้อยละ 80-85 แต่ผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือผู้ที่มีการประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงจะมี reticuloendothelial cell ลดลง ส่งผลให้การจับ SC ลดลง จึงเป็นที่มาของการนำ SC มาใช้ร่วมกับ single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) ในการตรวจประสิทธิภาพการทำงานของตับ⁽²⁴⁾

จากการศึกษาโดย University of Washington ซึ่งใช้ SC SPECT/CT ในการประเมินประสิทธิภาพการทำงานของเนื้อตับปกติ เพื่อใช้สำหรับวางแผนการฉายรังสี พบว่า สัดส่วนของตับที่ทำงานได้ (total liver function ratio, TLF) จากการตรวจด้วย SC SPECT/CT ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับ Child-Pugh score ที่ต่ำกว่า และ TLF ที่มากกว่าร้อยละ 30 เมื่อมีการปรับค่าด้วย Child-Pugh class แล้ว มีอัตราการรอดชีวิตรวมที่เพิ่มขึ้น (HR 0.12, 95% CI = 0.02-0.58, p = 0.008)⁽²⁵⁾ ต่อมา Schaub และคณะ⁽²⁶⁾ ได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ จำนวน 47 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัดหรือโปรตอน และใช้ SC SPECT/CT สำหรับวางแผนการรักษาพบว่า ปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการทำนายอัตราการรอดชีวิตตลอดการเกิด RILD (RILD-specific survival) คือ ปริมาตรตับที่ทำงาน (functional liver volumes, FLV) V20 โดยได้แนะนำค่าที่เหมาะสมเพื่อลดโอกาสเกิด RILD ดังต่อไปนี้ ค่าเฉลี่ยของ FLV <23 GyEQD2, liver-GTV V20 <36%, FLV V20 <36%, liver-GTV F20 <36%, FLV <32% (350 มล.), mean liver/spleen uptake ratio >0.75, total liver function (TLF) >60%, tumor volume <40 มล. และ Child-Pugh A5-6

การรักษา RILD

RILD เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยรังสีที่ไม่มีการรักษาเฉพาะ การรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การรักษาเพื่อประคับประคองอาการ ซึ่งประกอบด้วยยาให้ยาสเตียรอยด์ การให้ยาขับปัสสาวะ (diuretic) จำกัดการบริโภคน้ำและเกลือ หรือเจาะระบายน้ำทางหน้าท้อง (paracentesis) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะท้องมาน และการให้ยาแก้ปวดหากผู้ป่วยมีอาการปวด RILD เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง อีกทั้งยังไม่มี การรักษาเฉพาะ ดังนั้นการป้องกันและลดโอกาสเกิดจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

การให้ radioprotective agent เพื่อลดโอกาสเกิด RILD ยังมีการศึกษาน้อย และยังไม่ได้มีการใช้ ในทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษา randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ 30 รายที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปตับได้รับการรักษาด้วย high-dose-rate interstitial brachytherapy เปรียบเทียบระหว่างการให้ enoxaparin, pentoxifylline และ urodeoxycholic acid กับการไม่ให้ยา โดยศึกษาการเกิด focal radiation-induced liver injury ซึ่งประเมินด้วย MRI พบว่าที่ 6 สัปดาห์หลัง การรักษา ค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีขั้นต่ำที่ทำให้เกิด focal radiation-induced liver injury ในกลุ่มที่ได้รับ ยาสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (19.1 เกรย์ เทียบกับ 14.6 เกรย์, $p = 0.011$) และกลุ่มที่ได้รับยามี focal radiation-induced liver injury ต่ำกว่า (ร้อยละ 45.5 เทียบกับร้อยละ 90.9, $p = 0.027$) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีขั้นต่ำระหว่างสองกลุ่มที่ 12 และ 24 สัปดาห์หลังการรักษา และไม่พบผลข้างเคียงเกรด 3-4 ในกลุ่มที่ได้รับยา แม้ว่าผลการศึกษาดังกล่าวพบว่ายาที่ให้ยาได้ผลดีในแง่ การลดการเกิด focal radiation-induced liver injury แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีจำนวน ผู้ป่วยเพียง 30 ราย ดังนั้นการให้ยาดังกล่าวเพื่อป้องกันจึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษา ก่อนการศึกษาทางคลินิก (preclinical study) ในการใช้ hedgehog (Hh) inhibitor และ C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) blockage สำหรับเป็น radiosensitizer และยับยั้งการเกิด พังผืดของเนื้อตับปกติบริเวณข้างเคียง^(28, 29)

บทสรุป

RILD เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีที่พบได้บ่อย การวินิจฉัย RILD ประเมินจากอาการ ร่วมกับการตรวจประเมินค่าเอนไซม์ตับ ทั้งนี้ต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคออกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้การทำงานของตับลดลง

RILD เป็นภาวะที่ไม่มีการรักษาที่จำเพาะ รวมทั้งมีความรุนแรงถึงชีวิต ดังนั้นการป้องกันจึงมี ความสำคัญอย่างยิ่ง ซึ่งสามารถทำได้โดยการประเมินการทำงานของตับก่อนการรักษา หากผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส ตับอักเสบร่วมด้วย ควรพิจารณาให้ยาด้านไวรัสก่อนการฉายรังสี รวมทั้งจำกัดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติ ไม่ให้เกินข้อบังคับปริมาณรังสีและกำหนดให้ต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1237-48.
2. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1980;104(11):584-8.
3. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):810-21.
4. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S94-100.
5. Munoz-Schuffenegger P, Ng S, Dawson LA. Radiation-Induced Liver Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):350-7.
6. Guha C, Sharma A, Gupta S, Alfieri A, Gorla GR, Gagandeep S, et al. Amelioration of radiation-induced liver damage in partially hepatectomized rats by hepatocyte transplantation. *Cancer Res.* 1999;59(23):5871-4.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
8. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40].
9. Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):426-34.
10. Velec M, Haddad CR, Craig T, Wang L, Lindsay P, Brierley J, et al. Predictors of Liver Toxicity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):939-46.
11. Kavanagh BD, Miften M, Rabinovitch RA. Advances in treatment techniques: Stereotactic body radiation therapy and the spread of hypofractionation. *Cancer J.* 2011;17(3):177-81.
12. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(5):1371-8.
13. Barry A, McPartlin A, Lindsay P, Wang L, Brierley J, Kim J, et al. Dosimetric analysis of liver toxicity after liver metastasis stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.*

- 2017;7(5):e331-e7.
14. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e447-53.
 15. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1631-9.
 16. Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: Dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1073-80.
 17. Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT.
 18. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):813-9.
 19. Huang W, Zhang W, Fan M, Lu Y, Zhang J, Li H, et al. Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2014;105(6):697-703.
 20. Prayongrat A, Kobashi K, Ito YM, Katoh N, Tamura M, Dekura Y, et al. The normal tissue complication probability model-based approach considering uncertainties for the selective use of radiation modality in primary liver cancer patients. *Radiother Oncol.* 2019;135:100-6.
 21. Levesque E, Martin E, Dudau D, Lim C, Dhonneur G, Azoulay D. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(1):49-57.
 22. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1839-46.
 23. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, Bazzi L, Ben-Josef E, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):40-7.
 24. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis.

Hepatology. 1984;4(1):53-8.

25. Bowen SR, Chapman TR, Borgman J, Miyaoka RS, Kinahan PE, Liou IW, et al. Measuring total liver function on sulfur colloid SPECT/CT for improved risk stratification and outcome prediction of hepatocellular carcinoma patients. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):57.
26. Schaub SK, Apisarnthanarax S, Price RG, Nyflot MJ, Chapman TR, Matesan M, et al. Functional Liver Imaging and Dosimetry to Predict Hepatotoxicity Risk in Cirrhotic Patients With Primary Liver Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(4):1339-48.
27. Seidensticker M, Seidensticker R, Damm R, Mohnike K, Pech M, Sangro B, et al. Prospective randomized trial of enoxaparin, pentoxifylline and ursodeoxycholic acid for prevention of radiation-induced liver toxicity. *PLoS One.* 2014;9(11):e112731.
28. Kabarriti R, Guha C. Hedgehog signaling and radiation induced liver injury: A delicate balance. *Hepatol Int.* 2014;8(3):316-20.
29. Ohri N, Dawson LA, Krishnan S, Seong J, Cheng JC, Sarin SK, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: New Indications and Directions for Future Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9).



รังสีรักษาในมะเร็ง บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ชนิด chordoma และ chondrosarcoma (radiation therapy in skull base chordoma and chondrosarcoma)

สาริน กิจพาณิชย์

บทนำ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูกชนิด chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะมีความแตกต่างจากมะเร็งชนิดเดียวกันที่เกิดบริเวณกระดูกสันหลังหรือรยางค์ เนื่องจากฐานกะโหลกศีรษะเป็นบริเวณที่มีลักษณะทางกายวิภาคที่ซับซ้อนและแวดล้อมไปด้วยอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง ก้านสมอง เส้นประสาทตา เส้นประสาทหูชั้นใน ทำให้การรักษาด้วยการผ่าตัด และ/หรือการฉายรังสีในบริเวณนี้ทำได้ยาก การรักษาหลักในโรคมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma คือการผ่าตัด และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด ซึ่งต้องใช้รังสีปริมาณสูงเนื่องจากอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) สัมพันธ์ปริมาณรังสีหรือเรียกว่ามี dose-response relationship^(1, 2) หากไม่สามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ มะเร็งบริเวณนี้มักกดเบียดอวัยวะที่สำคัญรอบข้าง ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยในโรสดังกล่าวเสียชีวิตในอดีต การตรวจวินิจฉัยด้วยภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ายังไม่แพร่หลาย ส่งผลให้การกำหนดขอบเขตก่อนในการฉายรังสีอาจทำได้ไม่ครอบคลุม นอกจากนี้การฉายรังสีด้วยเทคนิคสองมิติหรือสามมิติแบบ ทำให้มีอัตราควบคุมโรคเฉพาะที่ต่ำ คิดเป็นร้อยละ 20-50 ที่ 5 ปี เนื่องจากติดอวัยวะข้างเคียง ไม่สามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปสู่ก้อนมะเร็งได้เพราะฉะนั้นแพทย์รังสีรักษาจึงควรมีความรู้ความเข้าใจในกายวิภาค การกำหนดขอบเขตก่อนมะเร็ง และเทคนิคการฉายรังสีแบบใหม่ เช่น แบบปรับความเข้ม

การฉายรังสีอนุภาค เพื่อให้ผู้ป่วยมีการควบคุมโรคที่ติขึ้นได้ถึงร้อยละ 80-90 ที่ 5 ปี เนื่องจากมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะพบได้น้อย ทำให้แนวทางการรักษาในปัจจุบันมักกล่าวรวมการรักษาทั้งโรคบริเวณฐานกะโหลกศีรษะและรยางค์ไว้รวมกัน⁽⁵⁾ ผู้เขียนจึงได้ รวบรวมและสรุปข้อมูลจากงานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเป็นหลัก เพื่อเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ผู้ทำการรักษาต่อไป

อุบัติการณ์และการเกิดโรค

มะเร็งชนิด chordoma เป็นหนึ่งในมะเร็งกระดูกที่พบน้อยมาก มีอุบัติการณ์น้อยกว่า 0.1 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี⁽⁴⁾ พบโรค chordoma คิดเป็นร้อยละ 0.15 ของมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อทั่วไป (bone and soft tissue sarcoma) ที่ส่งมาปรึกษาหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากรายงานสถิติระหว่างปี พ.ศ. 2552-2562 ช่วงอายุที่พบบ่อยที่สุด คือ 50-60 ปี และมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 2 : 1 มะเร็งชนิด chordoma เกิดจากส่วนที่ยังหลงเหลือ (remnant) ของ notochord ซึ่งเป็นโครงสร้างปฐมภูมิของการสร้างกระดูกสันหลัง เพราะฉะนั้น chordoma จึงสามารถพบได้ทุกที่ในฐานกะโหลกและแนวกระดูกสันหลัง ตามปกติ notochord จะสลายตัวไปตั้งแต่ตัวอ่อนมีอายุในครรภ์ 8 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามอาจยังมีส่วนของ notochord ที่ไม่สลายไป เกิดเป็น chordoma⁽⁵⁾ การกำเนิดของโรคเป็นได้ทั้งการเกิดขึ้นเอง (sporadic case) หรือมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial case) ซึ่งแบบหลังนั้นพบน้อยมาก⁽⁶⁾ บริเวณที่พบ chordoma บ่อยที่สุดคือกระดูกก้นกบ (ร้อยละ 50) รองลงมาคือบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ (ร้อยละ 30-35) และบริเวณอื่น ๆ ของกระดูกสันหลัง (ร้อยละ 15-20)⁽⁷⁾ บริเวณของฐานกะโหลกศีรษะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ sphenoid-occipital synchondrosis ของกระดูก clivus ซึ่งอาจจะเป็นส่วนบน (basisphenoid) หรือส่วนล่าง (basiocciput) ก็ได้ ส่วนที่พบรองลงมา ได้แก่ petrous apex, sella turcica และ sphenoid sinus ส่วนที่พบได้บ้างแต่ไม่บ่อย เช่น คอหอยหลังโพรงจมูก (nasopharynx), กระดูก maxilla และด้านในของเยื่อหุ้มสมอง (intradural)

ส่วนมะเร็งชนิด chondrosarcoma พบได้ประมาณ 0.2 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเป็น 0.5 รายต่อประชากรแสนรายต่อปีในช่วงอายุ 65 ปีขึ้นไป⁽⁴⁾ ช่วงอายุที่พบบ่อย คือ 30-40 ปี⁽⁶⁾ โดยทั่วไปกำเนิดมาจากกระดูกอ่อน (cartilage) ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย บริเวณในแนวกระดูกสันหลังที่พบบ่อยที่สุดคือบริเวณกระดูกสันหลังส่วนอก (thoracic spine) ส่วนการเกิดโรคในบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเกิดจากกระดูกอ่อนของกะโหลกศีรษะหรือ chondrocranium ซึ่งหุ้มส่วนล่างและส่วนหลังของสมอง ได้แก่ บริเวณ petrous portion of the temporal bone, petro-occipital, sphenoid-occipital, และ sphenoid-petrosal synchondrosis ซึ่งบริเวณเหล่านี้จะผ่านกระบวนการ endochondral ossification และกลายเป็นกระดูกแข็ง (osseous bone) ระหว่างทารกอยู่ในครรภ์ การกำเนิดของโรคส่วนใหญ่เกิดขึ้นเองแบบ de novo นอกจากนี้ผู้ป่วยบางโรคที่มีเนื้องอกชนิดไม่ใช่เนื้อร้ายอยู่เดิม (benign bone lesion) อาจมีโอกาสเกิด malignant transformation ของรอยโรคเหล่านั้นกลายเป็น chondrosarcoma ได้ เช่น Ollier disease (multiple enchondromas), Maffucci syndrome (enchondromas with soft tissue hemangiomas)⁽⁹⁾, Paget's disease and osteochondroma⁽¹⁰⁾

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma นับเป็นหนึ่งในมะเร็งกระดูกตาม world health organization (WHO) classification of bone tumor ฉบับที่ 5 ปี ค.ศ. 2020⁽¹¹⁾ โดย chordoma เป็นหนึ่งใน malignant notochordal tumor และ chondrosarcoma เป็นหนึ่งใน malignant chondrogenic tumor (ตารางที่ 1)

มะเร็งชนิด chordoma แบ่งทางพยาธิวิทยาได้เป็น 3 ชนิดตาม WHO classification of bone tumors ฉบับปี ค.ศ. 2020 ได้แก่ conventional, poorly-differentiated และ dedifferentiated (ตารางที่ 1) โดย chondroid chordoma นับเป็น variant หนึ่งของ conventional chordoma ซึ่งมีสัดส่วนของ matrix มาก ทำให้ดูคล้าย hyaline cartilaginous tumors ส่วน dedifferentiated chordoma มีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ biphasic appearance คือ มีทั้ง conventional chordoma และ high grade sarcoma ซึ่ง dedifferentiated chordoma เป็นชนิดที่โตไวและ locally aggressive พบได้ประมาณร้อยละ 5⁽⁷⁾ Poorly-differentiated chordoma เป็น subtype ใหม่ที่ถูกบัญญัติขึ้นครั้งแรกใน WHO classification of bone tumors ฉบับปี ค.ศ. 2020 ซึ่งเป็น aggressive subtype มักพบในเด็ก โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือฐานกะโหลกศีรษะ รองลงมาคือกระดูกสันหลังส่วนคอ ลักษณะสำคัญคือมี SMARCB-1 deletion ซึ่งหากตรวจทาง immunohistochemistry จะพบ loss of INI-1 expression⁽¹¹⁾

มะเร็งชนิด chordoma มีลักษณะทาง immunohistochemistry ที่สำคัญคือโปรตีน brachyury ซึ่งผลิตมาจากยีนที่สร้าง transcription factor ในพัฒนาการของ notochord จึงสามารถใช้แยกโรคกับมะเร็งอื่น ๆ บริเวณฐานกะโหลกศีรษะได้⁽¹²⁾ Brachyury สามารถพบได้ในเนื้องอกที่เกิดจาก notochord ที่ไม่ใช่มะเร็ง (false positive) เช่น benign notochordal cell tumor อย่างไรก็ตาม มะเร็ง chordoma ชนิด dedifferentiated อาจตรวจไม่พบ Brachyury (false negative) วิธีการตรวจย้อมและการติดสีของ immunohistochemistry อื่น ๆ ของ chordoma และ chondrosarcoma ดังแสดงในตารางที่ 2

มะเร็งชนิด chondrosarcoma แบ่งได้เป็นหลาย histologic subtypes ได้แก่ conventional, dedifferentiated, clear cell, และ mesenchymal type ซึ่ง conventional เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 85 ใน skull base chondrosarcoma⁽¹³⁾ และแบ่ง subtype ตาม WHO classification of bone tumors ฉบับปี ค.ศ. 2020 ได้ตามตารางที่ 1 จากการทบทวนวรรณกรรมเชิงระบบ (systematic review) ในผู้ป่วย chondrosarcoma ของฐานกะโหลกศีรษะจำนวน 560 ราย พบว่า grade 3 มีอัตราเสียชีวิตที่ 5 ปีมากกว่า grade 1 และ 2 อย่างมีนัยยะสำคัญ และ mesenchymal subtype มีอัตราเสียชีวิตที่ 5 ปีมากกว่า conventional subtype คิดเป็นร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 6⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 1. Notochordal tumor และ chondrogenic tumor ตาม WHO classification of bone tumors ฉบับที่ 5 ปี ค.ศ. 2020

NOS: not otherwise specified

Notochordal tumors	Chondrogenic tumors*
Benign Benign notochordal cell tumors	Intermediate (locally aggressive) Chondromatosis, NOS
Malignant Chordoma, NOS Chondroid chordoma Poorly differentiated chordoma Dedifferentiated chordoma	Atypical cartilaginous tumor Malignant Chondrosarcoma, grade 1 Chondrosarcoma, grade 2 Chondrosarcoma, grade 3 Periosteal chondrosarcoma Clear cell chondrosarcoma Mesenchymal chondrosarcoma Dedifferentiate chondrosarcoma

* Benign chondrogenic tumors ไม่ได้ถูกกล่าวถึงในที่นี้

ตารางที่ 2. ลักษณะทางกายภาพ, immunohistochemistry และ molecular features ในมะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma

EMA: epithelial membrane antigen, SMARCB-1: switch/sucrose non-fermentable (SWI/SNF) related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1, INI-1: integrase interactor 1, IDH: isocitrate dehydrogenase, ACT: atypical cartilaginous tumor, CS1: chondrosarcoma, grade 1.

Characteristics	Chordoma	Chondrosarcoma
Gross description	Midline, soft, gelatinous consistency	Midline <i>or lateral</i> , often calcified, hard consistency
Immunohistochemistry ⁽¹⁴⁾		
Cytokeratin	+	-
EMA	±	+/ <i>focal</i>
S100	±	+
Brachyury	+*	-
Molecular features ⁽¹¹⁾	SMARCB-1 deletion (or loss of INI-1 in immunohistochemistry) in most cases	IDH-1 and IDH-2 mutations in 50-78% in some subsets of ACT/CS1 and 50-87% in dedifferentiated types.

* Brachyury สามารถพบได้ในเนื้องอกที่เกิดจาก notochord ที่ไม่ใช่มะเร็ง (false positive) เช่น benign notochordal cell tumor อย่างไรก็ตาม มะเร็ง chordoma ชนิด dedifferentiated อาจตรวจไม่พบ Brachyury (false negative)

อาการและอาการแสดง

มะเร็งชนิด chordoma มีการดำเนินของโรคที่รุนแรงเฉพาะที่ (locally aggressive) แม้มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ไม่รุนแรง (low grade) ทำให้เกิดอาการของอวัยวะที่ก่อนไปรุกรานหรือกดเบียด ผู้ป่วยที่มีมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะจึงมักมาด้วยอาการเฉพาะที่ เช่น ปวดศีรษะหรือปวดบริเวณต้นคอ บางรายอาจมีอาการปวดเบ้าตาเกิดจากก้อนที่อยู่บริเวณหลังลูกตาหรือ retro-orbital area หรือมีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40-70 ของผู้ป่วย⁽¹⁵⁾ โดยเฉพาะอาการจากเส้นประสาทสมองที่พบได้บ่อยที่สุดคือเส้นประสาทสมองคู่ที่ VI หรือ abducens nerve^(5, 8, 15, 16) ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการทางการมองเห็น เช่น เห็นภาพซ้อน (diplopia), ตามัว (blurred vision) ผู้ป่วยอาจมีอาการจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ I-XII ได้ทุกคู่ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนว่าลุกลามไปด้านบนหรือด้านล่างของฐานกะโหลกศีรษะ^(17, 18) อาการอื่น ๆ ที่พบได้แต่ไม่บ่อย เช่น อาการกลืนติด/กลืนลำบาก (swallowing difficulty) พบก้อนบริเวณคอหอยหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal mass) หรือปวดบริเวณใบหน้า (facial pain)⁽¹⁶⁾ ผู้ป่วยร้อยละ 20-40 มีการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ๆ ได้ โดยมักไปที่ปอด ตับ และกระดูกบ่อยที่สุดตามลำดับ

มะเร็งชนิด chondrosarcoma มีอาการแสดงในลักษณะเดียวกับ chordoma คือมีอาการปวดหรืออาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองจากการกดทับเฉพาะที่ อาการมักจะเป็นมานานแบบ insidious onset ผู้ป่วย chondrosarcoma มักมีผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า chordoma⁽¹⁹⁻²¹⁾ ดังจะกล่าวถัดไป

การประเมินก่อนการรักษา (pretreatment evaluation)

การตรวจทางรังสีวิทยา

การตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้แพทย์วางแผนการตัดชิ้นเนื้อ ผ่าตัด และการฉายรังสีได้อย่างเหมาะสม ซึ่ง chordoma global consensus group แนะนำให้ทำภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) เป็น modality of choice^(3, 7) เนื่องจากบอกรูปร่างของก้อนและเนื้อเยื่อรอบข้าง (soft tissue) ได้ชัด ควบคู่กับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) ซึ่งสามารถให้รายละเอียดบริเวณกระดูกข้างเคียงได้ดีกว่าภาพเอ็มอาร์ อาจทำ CT หรือ MR angiography เพิ่มเติมกรณีก้อนอยู่ชิดกับหลอดเลือดในศีรษะ นอกจากนี้ควรพิจารณาทำภาพเอ็มอาร์ตรวจคัดกรองรอยโรคตามแนวไขสันหลัง (screening MRI whole spine) ในมะเร็งชนิด chordoma ด้วย เพื่อประเมิน spinal seeding

ส่วนการประเมินการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ๆ อาจทำได้โดยภาพถ่ายเอกซเรย์ปอด (chest X-ray), ภาพอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน (ultrasonography of the upper abdomen) หรือใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกและช่องท้อง แพทย์อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมด้วยภาพเพ็ทซีที (positron emission tomography (PET)/CT) ในการประเมินการกระจายของโรค แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่า ภาพเพ็ทซีทีมีประโยชน์มากกว่าภาพเอกซเรย์ธรรมดาในโรคมะเร็งชนิด chondroma และ chondrosarcoma หรือไม่⁽⁷⁾

ลักษณะทางรังสีวิทยาของมะเร็งทั้ง 2 ชนิด แสดงในตารางที่ 3 หากพิจารณาตามตำแหน่งการเกิดโรคนั้น มักพบว่า chordoma จะอยู่ตรงกลางของกะโหลกศีรษะ (midline) ส่วน chondrosarcoma อาจอยู่ตรงกลางหรือค่อนมาด้านข้างก็ได้ อย่างไรก็ตาม มะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma มีลักษณะคล้ายกันและแยกกันได้ยากทางรังสีวิทยา⁽²¹⁻²³⁾ มีรายงานว่าการใช้ diffusion weighted MRI โดยดูค่า apparent diffusion coefficient (ADC) สามารถช่วยแยกโรคระหว่าง chordoma และ chondrosarcoma ได้ดีขึ้น⁽²³⁾ ตัวอย่างภาพทางรังสีวิทยาของโรค chordoma ดังแสดงในรูปที่ 1 และ รูปที่ 2

โรคอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นบริเวณฐานกะโหลกศีรษะที่ต้องคำนึงถึงเพื่อวินิจฉัยแยกโรค เช่น

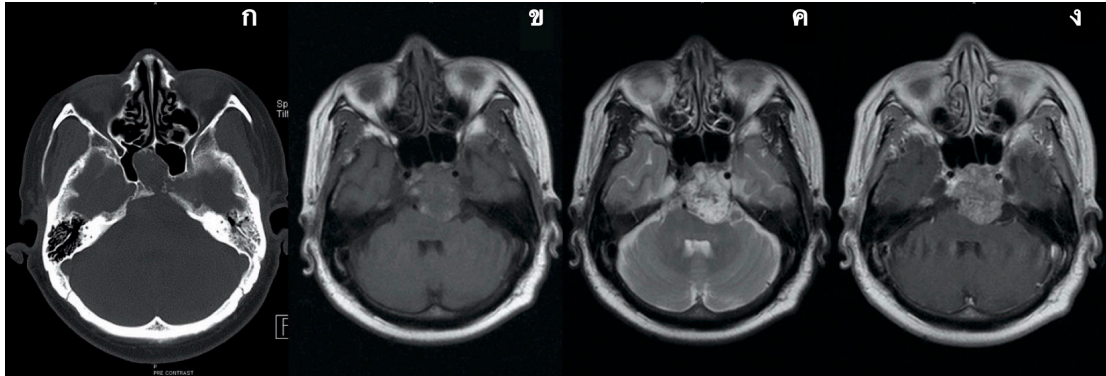
รอยโรคที่ไม่ใช่เนื้อร้าย (benign conditions) เช่น benign notochordal cell tumors ซึ่งเป็น benign tumor ของ notochord⁽²⁴⁾ มักอยู่ภายในขอบเขตของกระดูก ไม่ลุกลามไปเนื้อเยื่อข้างเคียง อาจใช้การถ่ายภาพทางรังสีต่อเนื่องเพื่อติดตามขนาดและการลุกลามของก้อน

รอยโรคที่เป็นเนื้อร้าย (malignant conditions) เช่น มะเร็งกระดูกชนิดอื่น ๆ มะเร็งทางระบบโลหิต เช่น lymphoma, multiple myeloma การกระจายจากมะเร็งชนิดอื่น ๆ ในร่างกายมาบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ เช่น มะเร็งเต้านม

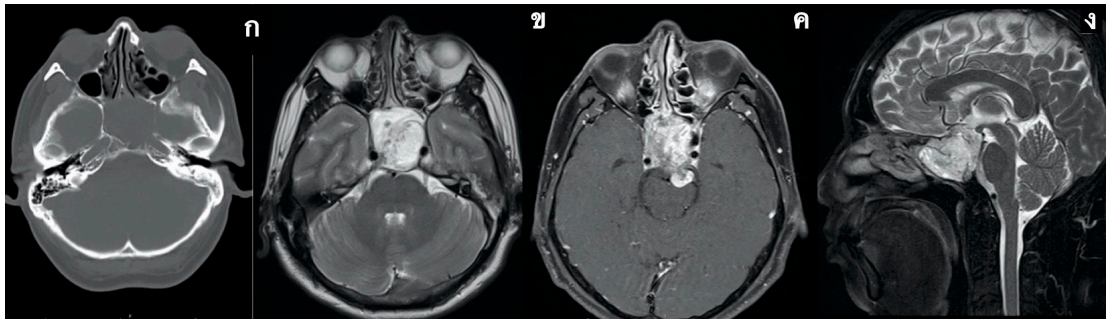
ตารางที่ 3. ลักษณะทางรังสีวิทยาในมะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma

CT: computed tomography, MR: magnetic resonance imaging, W: weighted, SI: signal intensity, vs: versus

การตรวจทางรังสีวิทยา	บทบาท	ลักษณะที่พบทางรังสีวิทยา
CT	Surgical planning / bone evaluation	Well-circumscribed, expansile soft-tissue mass with associated lytic bone destruction / hyperattenuating relative to the adjacent neural axis / irregular intratumoral calcifications / moderate to marked enhancement
MR T1W	Distinguish tumor vs bone	Intermediate to low SI
MR T2W	Distinguish tumor vs adjacent neural tissue	High SI with commonly seen low-SI internal septation
MR contrast enhanced T1W	Distinguish tumor margin vs adjacent enhanced fatty marrow / detect small intraclival lesion if using fat suppression	Moderate to marked enhancement (sometimes low enhancement due to necrosis)



รูปที่ 1. ก. แสดงลักษณะทางรังสีวิทยาในผู้ป่วย clival chordoma ที่มีการลุกลามของก้อนกดเบียดก้านสมอง ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ข. ภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial T1-weighted ค. axial T2-weighted (ค) และ ง. axial T1-weighted with gadolinium



รูปที่ 2. ก. แสดงลักษณะทางรังสีวิทยาในผู้ป่วย clival chordoma ที่มีการลุกลามของก้อนเข้าไปใน sphenoid sinus ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ข. ภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial T2-weighted ค. axial T1-weighted with gadolinium และ ง. ภาพ sagittal T2-weighted

การตรวจทางพยาธิวิทยา

วิธีการที่แม่นยำที่สุดในการวินิจฉัยโรคมะเร็ง คือ การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) เพื่อส่งตรวจผลทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อควรทำในสถาบันหรือโรงพยาบาลเดียวกับที่จะทำการผ่าตัดให้ผู้ป่วย เนื่องจากต้องมีการวางแผนการเข้าถึงตัวก่อนร่วมกับศัลยแพทย์ระบบประสาทและสมอง และควรรวบรวมทางเข้าที่ใช้ในการตัดชิ้นเนื้อนี้ในการผ่าตัดเอาก้อนออกด้วย และไม่ควรรใช้วิธีเข็มเจาะชิ้นเนื้อ (needle biopsy) เพื่อลดโอกาสเกิด tumor seeding⁽⁷⁾ เนื่องจากบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเป็นส่วนที่ยากต่อการเข้าถึง แพทย์อาจพิจารณาละเว้นการตัดชิ้นเนื้อในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงในการเกิดผลแทรกซ้อนสูง และมีแผนที่จะได้รับการผ่าตัดอยู่แล้ว

แนวทางการรักษาโรคระยะไม่แพร่กระจาย (non metastatic disease)

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งชนิด chordoma แต่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มักมีก้อนมะเร็งที่เหลืออยู่ภายหลังจากการผ่าตัด (residual tumor)⁽²⁵⁾ เนื่องจากตำแหน่งของก้อนอยู่ลึก ทำให้การผ่าตัดเข้าถึงตัวก้อนทำได้ยาก นอกจากนั้นก้อนมะเร็งมักอยู่ติดกับอวัยวะสำคัญ เช่น เส้นเลือดหรือเส้นประสาทสมอง ผู้ป่วยบางรายแม้จะได้รับการผ่าตัดออกหมด (complete resection) แต่การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดก็ยิ่งช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽²⁶⁾ หากไม่สามารถผ่าตัดออกหมดได้ การผ่าตัดบางส่วนของก้อนมะเร็งออก (near complete or debulking resection) ก็ยังมีประโยชน์ต่อการรักษา คือ 1. ปริมาณก้อนมะเร็งที่เหลือส่งผลต่ออัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 4 2. หากสามารถผ่าตัดส่วนของก้อนที่อยู่ติดกับอวัยวะสำคัญ เช่น ก้านสมอง จะทำให้แพทย์รังสีรักษาสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่ก้านสมองได้ จึงกล่าวได้ว่า การรักษา chordoma ควรจะประกอบไปด้วยการผ่าตัดเอาก้อนออกให้ได้มากที่สุด (maximal safe resection) ตามด้วยการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งชนิด chondrosarcoma ในกรณีไม่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดออกหมด (complete หรือ R0 resection) มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีสูงกว่าผู้ป่วยที่ยังมีเนื้อออกเหลือหลังการผ่าตัด (incomplete หรือ R1-R2 resection) อย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 92-97 เทียบกับประมาณร้อยละ 10-25 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่ม R2 resection ที่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90 ซึ่งเทียบได้กับการผ่าตัดออกหมด (ตารางที่ 8) บางรายงานพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงถึงร้อยละ 95 ที่ 10 ปี⁽²⁷⁾ ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคของ chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ดังสรุปตามตารางที่ 4

เนื่องจาก chordoma และ chondrosarcoma เป็นเซลล์มะเร็งชนิดตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อย (chemo resistant cell types) ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัดจึงไม่มีบทบาทในการรักษามะเร็งสองชนิดนี้ในระยะไม่แพร่กระจาย

การรักษาของทั้ง chordoma และ chondrosarcoma ในระยะไม่แพร่กระจาย กล่าวโดยสรุปได้ดังนี้

1. การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของทั้งสองโรค
2. ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดใน chordoma ทุกกรณี
3. ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดใน chondrosarcoma grade 1 ที่ผ่าตัดได้ R1 หรือ R2 resection, grade 2-3 ทุกกรณี
4. เฝ้าระวัง (observation) ใน chondrosarcoma grade 1 ที่ผ่าตัดได้ R0 resection (เก็บการฉายรังสีไว้ใช้หากเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค)
5. ฉายรังสีในกรณีผ่าตัดไม่ได้ (unresectable)

อนึ่ง ข้อสรุปดังกล่าวเป็นการสรุปการรักษาสำหรับมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเท่านั้น ไม่รวมถึง chordoma และ chondrosarcoma บริเวณส่วนอื่นของกระดูกสันหลังและรยางค์

ตารางที่ 4. ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรค

LC: local control, PFS: progression free survival, OS: overall survival, D1cc: maximum dose received by 1cc volume of the structure, GTV: gross tumor volume

	Chordoma	Chondrosarcoma
Worse LC, PFS	Older age ⁽¹⁸⁾ Residual tumor after surgery/ GTV ^(17, 18, 27-32) Brainstem compression ^(22, 27, 30, 31) Radiation dose ^(24, 31)	Older age ^(18, 33) Residual tumor after surgery/boost volume ^(29, 33) Brainstem compression ^(27, 30) Higher grade ⁽³⁴⁾
Worse OS	Older age ^(31, 35) Residual tumor after surgery ^(31, 36) Adjuvant radiation ⁽³¹⁾ Lower D1cc to GTV ⁽³¹⁾ Brainstem compression ⁽³¹⁾ Local recurrence ⁽³⁶⁾ +/- Female ^(27, 36) (conflicting result)	Local recurrence ⁽³⁷⁾ Higher grade ⁽³⁴⁾ Grade 3 อัตราการแพร่กระจายสูงถึงร้อยละ 70 ส่งผลให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีน้อย คิดเป็นร้อยละ 30-40 ⁽³⁴⁾

รังสีรักษาในมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma

ภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ต้องได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดควรได้รับการทำภาพเอ็มอาร์ (post operative MRI) เพื่อประเมินรอยโรคที่ยังหลงเหลือ และเพื่อใช้ในการกำหนดขอบเขตฉายรังสี ในบางกรณีศัลยแพทย์อาจทำการผ่าตัดซ้ำ หากพิจารณาจาก post operative MRI แล้วว่ายังสามารถผ่าตัดได้ แพทย์รังสีรักษาควรศึกษาบันทึกการผ่าตัด (operative note) อย่างละเอียดและปรึกษากับศัลยแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดถึงบริเวณที่มีความลำบากในการผ่าตัด/บริเวณที่ผ่าตัดออกไม่ได้ เพื่อกำหนดขอบเขตก่อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำและตรงจุด การตรวจอื่น ๆ ที่ควรทำก่อนการฉายรังสีได้แก่ การตรวจการทำงานของเส้นประสาทสมอง การตรวจวัดลานสาย (visual field examination) การตรวจวัดการมองเห็น (visual acuity) การตรวจการได้ยิน (audiometry) และการตรวจฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

การรักษาด้วยรังสีรักษามีขั้นตอนโดยละเอียด ดังต่อไปนี้

1. การจำลองการฉายรังสี (simulation)

ผู้ป่วยควรได้รับการจำลองการฉายรังสีในท่านอนหงาย (supine position) แขนข้างลำตัว (arms by side) ยึดตรึงด้วยหน้ากาก (thermoplastic head and neck mask) ในบางกรณีที่ต้องการฉายรังสีด้วยรังสีศัลยกรรมอาจใช้โครงยึดตรึงเพิ่มเติมเพื่อความแม่นยำ ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาที่ควรทำหลังการผ่าตัดเพื่อใช้ประกอบการกำหนดขอบเขตและวางแผนการฉายรังสี ได้แก่ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบไม่ฉีดและฉีดสารทึบรังสี (non-contrast and contrast enhanced CT of the head and neck) ภาพเอ็มอาร์สัญญาณ

ภาพ T1-weighted แบบไม่ฉีดและฉีดสารทึบรังสี และภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ T2-weighted ซึ่งภาพถ่ายทางรังสีแต่ละแบบให้ประโยชน์ในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3 นอกจากนี้ แพทย์รังสีรักษาควรใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์ก่อนการผ่าตัดเพื่อกำหนดขอบเขตการฉายรังสีด้วย

2. การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง (target volume delineation)

การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma ใช้หลักการตาม ICRU 50 และ 62 เหมือนมะเร็งชนิดอื่น ๆ กล่าวคือ

Gross tumor volume (GTV) คือ รอยโรคที่เห็นได้จากภาพถ่ายทางรังสีหรือการตรวจร่างกาย (macroscopic tumor) ในกรณี chordoma และ chondrosarcoma ผู้ป่วยมักได้รับการผ่าตัดมาก่อนหน้าการจำลองการฉายรังสี เพราะฉะนั้น GTV หมายถึงเนื้องอกที่ยังหลงเหลืออยู่หลังการผ่าตัดที่เห็นได้จาก post-operative CT และ MRI

Clinical target volume (CTV) คือ GTV + บริเวณที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของโรค (areas at risk for microscopic/subclinical spread) ซึ่งการขยาย GTV เป็น CTV อาจทำได้ทั้ง uniform expansion คือ ขยายจาก GTV ไปทุกด้านเท่า ๆ กันโดยอาศัยข้อมูลทางจุลชีววิทยาว่ามะเร็งชนิดต่าง ๆ มีโอกาสลุกลามไปบริเวณข้างเคียงเป็นระยะทางเท่าไร หรือใช้ anatomical expansion คือวาดรวมโครงสร้างทางกายวิภาคที่มะเร็งมีโอกาสลุกลามไปโดยการขยายไปจาก GTV แต่ละด้านอาจไม่เท่ากัน

ผู้เขียนได้สรุปคำแนะนำในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง chordoma จาก chordoma global consensus group⁽³⁸⁾ และจากงานวิจัย HIT-1 ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 เพียงการศึกษาเดียวที่กำลังดำเนินอยู่⁽³⁹⁾ ดังนี้

CTV low risk กลุ่มบริเวณ low-risk area ที่มีโอกาสลุกลามแบบ subclinical spread หรือบริเวณรอยโรคก่อนการผ่าตัดทั้งหมด (pre-operative volume) หากต้องการฉายรังสีบริเวณทางผ่านของการผ่าตัด (surgical access pathway) ให้วาดรวมใน CTV low risk

CTV high risk กลุ่มบริเวณ high-risk area คือ post-operative tumor bed และ residual gross disease

Planning target volume (PTV) = CTV + ขยายขอบเขตเพิ่มเติมเพื่อให้ครอบคลุมความคลาดเคลื่อนจากการจัดตำแหน่งผู้ป่วยในแต่ละวัน สถาบันโดยส่วนใหญ่ขยายเพิ่ม 3-5 มม. ซึ่งหลักการของ PTV ใช้ในการวางแผนการฉายรังสีแบบสามมิติ (three-dimensional conventional radiation therapy, 3D-CRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiation therapy, IMRT) ส่วนการฉายด้วยอนุภาคโปรตอนนั้น ปริมาณรังสีจะมีความไวต่อตำแหน่งก้อนหรือตำแหน่งผู้ป่วยที่คลาดเคลื่อนมาก เพราะฉะนั้นจึงอาจใช้การคำนวณรังสีแบบ robust optimization คือ คำนวณความเป็นไปได้ของการเคลื่อนที่ของ CTV ทุกแบบในแนวหน้า-หลัง, ซ้าย-ขวา, บน-ล่าง และความเปลี่ยนแปลงของ proton stopping power กรณีก้อนขยับ

3. ปริมาณรังสี (dose and fractionation)

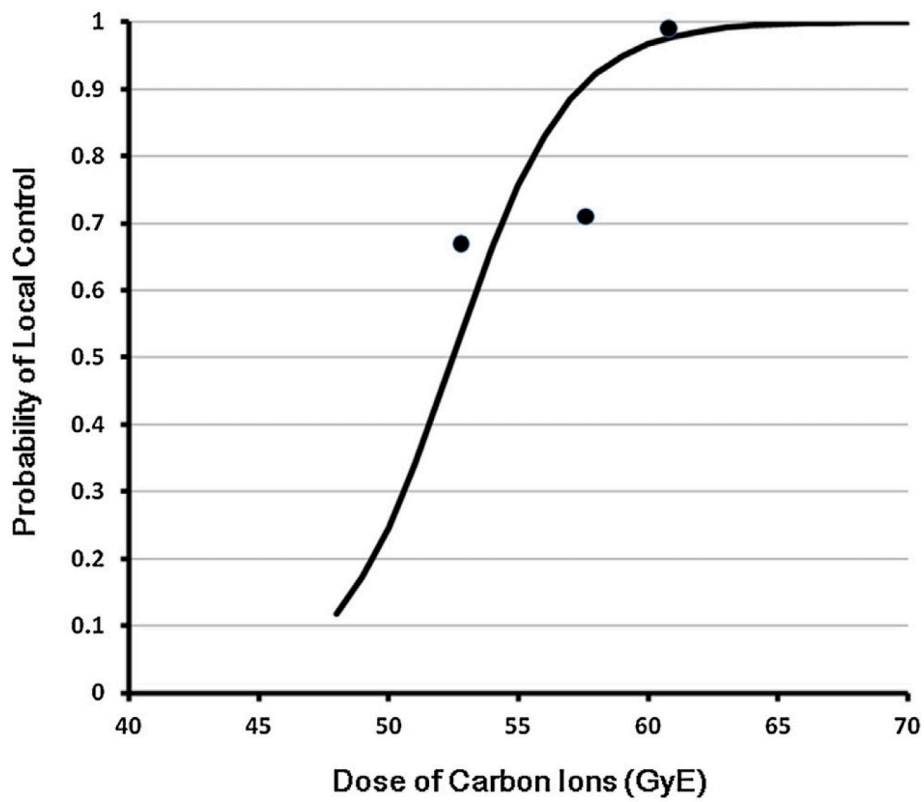
สำหรับมะเร็ง chordoma กรณีฉายรังสีโฟตอนหรืออนุภาคโปรตอนแบบ conventional fractionation 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง ข้อแนะนำโดย chordoma global consensus group แนะนำให้ CTV high risk ได้รับปริมาณรังสีอย่างน้อย 74 เกรย์ ส่วนงานวิจัย HIT-1 แนะนำให้ได้รับรังสี 72 เกรย์ ± ร้อยละ 5 มีรายงานโดย McDonald et al ได้แนะนำค่า D1cc to GTV ≥ 74.5 GyE ทำให้มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี ดีกว่า⁽³¹⁾ ส่วน CTV low risk ไม่ได้มีข้อกำหนดเรื่องปริมาณรังสีชัดเจนจาก Chordoma global consensus group แต่งานวิจัย HIT-1 กำหนดให้บริเวณ subclinical area ได้รับรังสี 50-56 เกรย์

สำหรับมะเร็ง chondrosarcoma กรณีฉายรังสีโฟตอนหรืออนุภาคโปรตอนแบบ conventional fractionation 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง ควรให้ปริมาณรังสี 66-70 เกรย์ ขึ้นไป

กรณีฉายรังสีศัลยกรรม รายงานโดย Kano และคณะ พบว่าปริมาณรังสีที่ขอบก้อน (marginal dose) ที่มากกว่า 15 เกรย์ในผู้ป่วย chordoma ที่ได้รับ Gamma knife มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁾

กรณีฉายอนุภาคคาร์บอนมักใช้ hypofractionation โดยใช้ปริมาณรังสีต่อครั้ง 3-4.4 เกรย์ คิดเป็นปริมาณรังสีรวม 60-70.4 เกรย์^(7, 40) การศึกษาปริมาณรังสีคาร์บอนจากสถาบัน Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) ประเทศเยอรมัน⁽⁴¹⁾ และสถาบัน national institute of radiological sciences (NIRS) ประเทศญี่ปุ่น⁽⁴⁰⁾ ให้ผลสอดคล้องกันว่าปริมาณอนุภาคคาร์บอนที่มากกว่า 60-60.8 GyE ให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ ดีกว่าปริมาณที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญในโรค chordoma งานวิจัย HIT-1 ได้กำหนดให้ CTV low risk ได้รับรังสีปริมาณ 45 เกรย์ และ CTV high risk ได้รับรังสีปริมาณ 63 เกรย์ (3 เกรย์ต่อครั้ง)

สรุปปริมาณรังสีรวมถึงการจำลองการฉายรังสีและการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะ ตามข้อแนะนำจากแนวทางการรักษาของ และงานวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 ของสถาบันต่าง ๆ ในมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ดังแสดงในตารางที่ 5 และข้อแนะนำการจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียง ดังสรุปในตารางที่ 6



รูปที่ 3. แสดงกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณรังสี (แกนนอน) กับความน่าจะเป็นของการควบคุมโรคเฉพาะที่ (แกนตั้ง) ในการฉายรังสีด้วยอนุภาคคาร์บอนในมะเร็ง chordoma⁽⁴²⁾

ตารางที่ 5. สรุปวิธีการจำลองการฉายรังสี การกำหนดขอบเขตก่อนฉายรังสี และปริมาณรังสีในมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ
 HIT: Heidelberg Ionenstrahl-Therapie centre, ESTRO-ACROP: European Society for Radiotherapy & Oncology-Advisory Committee on Radiation Oncology Practice, CT: computed tomography, MR: Magnetic resonance, W: weighted, GTV: gross tumor volume, CTV: clinical target volume, PTV: planning target volume, Gy: Gray, GyE: Gray equivalent, N/A: not available

	Chordoma		Chondrosarcoma	Chordoma and chondrosarcoma
	Chordoma global consensus group ⁽⁷⁾	งานวิจัย HIT-1 ⁽³⁹⁾		
แหล่งที่มา	Chordoma global consensus group ⁽⁷⁾	งานวิจัย HIT-1 ⁽³⁹⁾	งานวิจัยจากสถาบัน HIT ⁽⁴³⁾	ESTRO ACROP guideline 2021 ⁽⁴⁴⁾
การจำลองการฉายรังสี (Simulation)	CT MR at least T2W	CT without <i>and</i> with contrast MR T1W post gadolinium MR T2W fat saturated or Flair 3mm slice	CT without <i>and</i> with contrast MR T1W post gadolinium MR T2W fat saturated or Flair fat saturated 3 mm slice thickness	CT MR T1W pre- and post-contrast enhanced T1W sequences, MR T2W 1mm thick slices
การกำหนดขอบเขตก่อนฉายรังสี (Target volume)	CTV1 = volumes at risk for microscopic disease, including areas of preoperative tumor extension CTV2 = postoperative tumor bed CTV3 (if any) = gross residual tumor	GTV = residual tumor PTV1 = GTV + 1-2 mm PTV2 = PTV1 + individual safety margin* + the whole <i>civus and the prevertebral muscles down to the basis of the second cervical vertebra</i> in any case	GTV = residual tumor CTV1 = GTV + 1-2 mm CTV2 = CTV1 + individual safety margin* PTV = CTV + margin (individual for each patient)	GTV = visible lesion on MR images CTV is based on preoperative volume and postoperative residual tumors/ resection margins; - CTV1 (54 Gy) = preoperative volume + 10-20mm + residual tumor + surgical resection margin - CTV2 = residual tumor + 5-10 mm + resection margin PTV = CTV + up to 5 mm (usually larger margins with protons)

	Chordoma		Chondrosarcoma	Chordoma and chondrosarcoma
หมายเหตุ	CTV2 and CTV3 will be prescribed the same dose	* based on surgical and histological reports, and MR-images to account for subclinical disease	* based on surgical and histological reports, and MR-images to account for subclinical disease	-
ปริมาณรังสีสำหรับการฉายรังสีโฟตอน (photon)	-	-	-	Fractionated radiation: PTV1 = 54 Gy PTV2 = 66-70 Gy at 1.8-2.0 Gy per fraction; stereotactic radiosurgery 13-20 Gy
ปริมาณรังสีสำหรับการฉายอนุภาคโปรตอน (proton)	CTV1 = N/A CTV2, CTV3 = At least 74 GyE, 1.8-2 GyE/fraction	PTV2 = 50-56 GyE in 28 fractions, 2 Gy E/d, 4-6 days a week, then cone down PTV1 = 72 Gy E \pm 5% in 6-9 fractions Prescribe at 95% isodose line	PTV2 = 50-56 GyE in 28 fractions, 2 Gy E/d, 4-6 days a week, then cone down PTV1 = 70 Gy E \pm 5%, 2 Gy E/d Prescribe at 95% isodose line	PTV1 = 54 GyE PTV2 = 72-76 GyE for chordoma, 70-72 GyE for chondrosarcoma at 1.8-2.0 GyE per fraction
ปริมาณรังสีสำหรับการฉายอนุภาคคาร์บอน (carbon)	CTV1 = 36 GyE CTV2, CTV3 = 66-67.6 GyE (3-4.2 GyE/fraction)	PTV2 = 45 GyE in 15 fractions, 3GyE/d, 4-6 days a week then cone down PTV1 = 63 GyE \pm 5% in 5-7 fractions Prescribe at 95% isodose line	PTV2 = 45 GyE in 15 fractions, 3GyE/d, 4-6 days a week then cone down PTV1 = 60 GyE \pm 5%, 3GyE/d Prescribe at 95% isodose line	-

ตารางที่ 6. ข้อเสนอแนะการจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียง (dose constraints for the organs at risk) ในการรักษาด้วยรังสีแบบ conventional fractionation (1.8-2 Gy/fraction) จากงานวิจัยและแนวทางการรักษาจากสถาบันต่าง ๆ

QUANTEC: quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic, Dmax: maximum dose, Dxcc: the dose received by the volume of x cc of the structure (unit in Gray), Gy: Gray, GyRBE: Gray (relative biological effectiveness), Vx: the volume received the dose of x Gy (unit in cc or %).

	Photon (QUANTEC ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾)	Proton (Italy group ⁽⁴⁹⁾)	Proton (European Particle Therapy Network (EPTN) consensus ⁽⁵⁰⁾)	Proton (Ongoing randomized trial ^(39, 43))
Brainstem	Entire organ <54 Gy, acceptable if small volume (1-10cc) received Dmax ≤59 Gy at ≤2 Gy/fraction ⁽⁴⁵⁾	Dmax Center ≤53 GyRBE Surface ≤64 GyRBE	Surface D0.03cc ≤60 Interior D0.03cc ≤54 (Permanent cranial neuropathy or necrosis)	Brainstem ≤54 Gy with 1% of Volume allowed to receive >54 Gy, D _{max} ≤60 Gy Brainstem center <50 Gy
Optic nerve and chiasm	Dmax <55 Gy (<3% radiation induced optic neuropathy) ⁽⁴⁶⁾	Dmax ≤56-60 GyRBE	D0.03cc ≤55 Gy	≤54 Gy
Cochlea	Mean dose ≤45 Gy ⁽⁴⁷⁾	Dmax ≤55 GyRBE	Dmean ≤45 (hearing loss) Dmean ≤32 (tinnitus)	N/A
Normal brain parenchyma/temporal lobe	Dmax <60Gy (<3% symptomatic necrosis), Dmax <72Gy (5% symptomatic necrosis) ⁽⁴⁸⁾	Dmax ≤63 GyRBE	V60 ≤3 cc* (symptomatic necrosis)	As low as reasonable achievable
Spinal cord	Dmax <50Gy (<0.2% myelopathy), Dmax <60Gy (6% myelopathy) ⁽⁵¹⁾	-	-	Spinal cord ≤45 Gy with 1% of Volume allowed to receive >45 Gy, with D _{max} ≤50 Gy

*Suggested as constraint for brain parenchyma

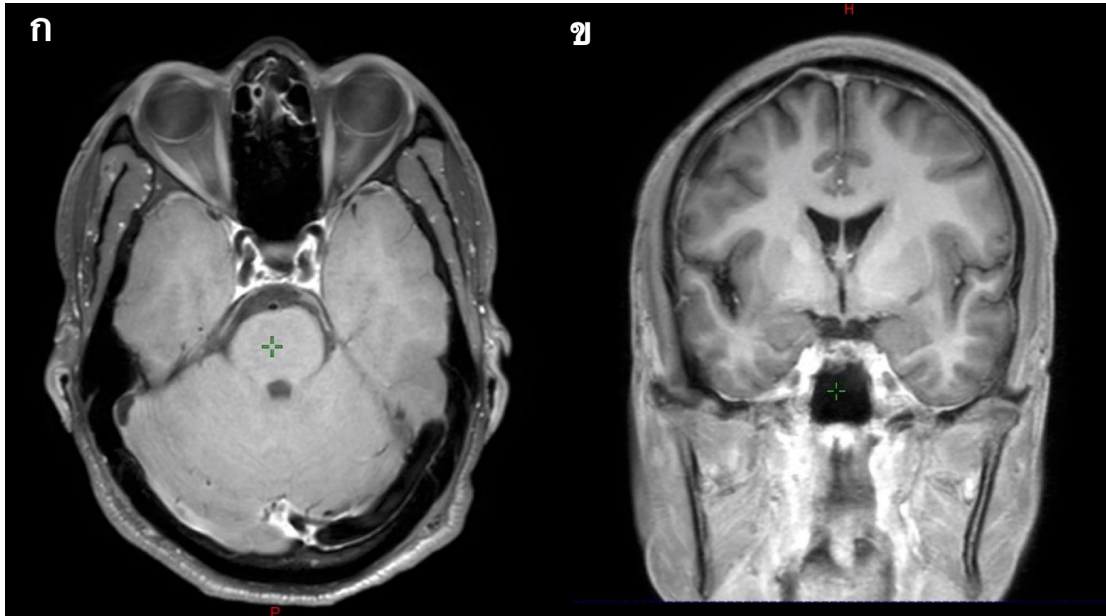
ข้อพึงระวังในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งชนิด chordoma

เนื่องจากมะเร็งชนิด chordoma มีการลุกลามเฉพาะที่ค่อนข้างกว้าง ดังนั้นการกำหนดขอบเขตก้อนจึงไม่ควรใช้การขยายแบบ uniform expansion อย่างเดียว แต่ควรวาดรวม anatomical compartment ที่เป็น area at risk of subclinical disease ด้วย เช่น cavernous sinus, posterior pharyngeal space, surgical access pathway อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าการวาด CTV ให้คลุมบริเวณดังกล่าวจำเป็นหรือไม่ การศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีศัลยกรรม gamma knife ในผู้ป่วย chordoma จำนวน 16 รายพบว่าผู้ป่วยครึ่งหนึ่งมีการกำเริบของโรคเฉพาะที่โดยกลับเป็นซ้ำนอกขอบเขตของเส้น (out-of-field) หรือขีดเส้น (marginal field) isodose ที่สั่งการรักษา⁽⁵²⁾ จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าการวาดขอบเขตของก้อนให้ครอบคลุม anatomical compartment อาจมีความจำเป็นในการควบคุมโรค

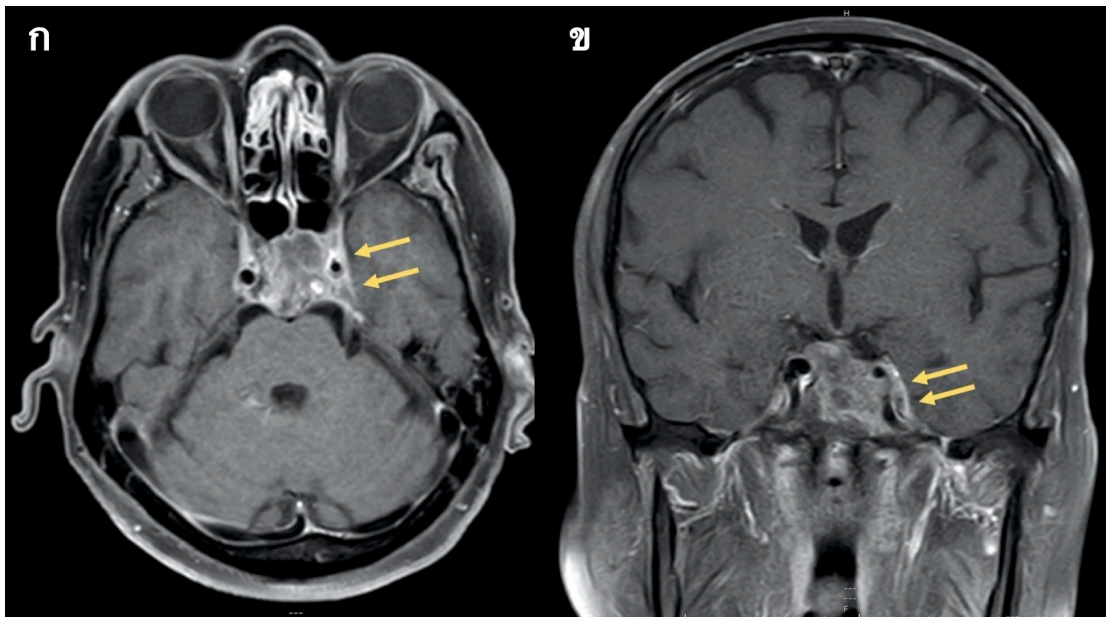
Radial/superior expansion: cavernous sinus

Cavernous sinus เป็นโพรงระหว่างเยื่อหุ้มสมอง (dura) กับกระดูก (bone) ภายในประกอบไปด้วยเส้นเลือดดำ (venous plexus) และเส้นประสาทสมองคู่ที่ III, IV, V1, V2 และ VI โดยเส้นประสาทสมองคู่ที่ VI จะอยู่ชิดด้าน medial ที่สุด ทำให้มักเป็นเส้นประสาทสมองคู่แรกที่มีแสดงอาการ จากการมีเนื้องอกของฐานกะโหลกศีรษะมาเบียด เนื่องจากด้านในโพรง cavernous sinus ไม่มี internal septation เพราะฉะนั้นในทางทฤษฎีของการกำหนดขอบเขต CTV ของก้อนเนื้องอกที่ลุกลามขึ้นมาถึง cavernous sinus จึงควรวาดรวมทั้ง cavernous sinus การศึกษาโดย Martin et al พบว่าผู้ป่วย chondrosarcoma 1 จาก 10 รายที่มีการลุกลามของก้อนไปบริเวณ cavernous sinus แต่แรก และได้รับการฉายรังสีด้วย gamma knife มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ contralateral cavernous sinus⁽⁵³⁾ โดยรูปที่ 4 แสดงภาพ cavernous sinus ปกติที่ไม่มีรอยโรค และรูปที่ 5 แสดงภาพ cavernous sinus ที่มีรอยโรค

การวาดรวม cavernous sinus ใน CTV ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน การศึกษาที่ฉายรังสีด้วย IMRT บางการศึกษาวาด subsite ของ cavernous sinus ใน CTV⁽¹⁵⁾ บางสถาบันแนะนำให้คลุม cavernous sinus ทั้งสองฝั่ง⁽³¹⁾ ส่วนการฉายรังสีศัลยกรรมแบบ SRS, SRT มักใช้การขยายขอบรอบ GTV โดยไม่ได้ครอบคลุม cavernous sinus^(32, 54) อย่างไรก็ตามอวัยวะสำคัญที่อยู่ด้านบนของ cavernous sinus คือเส้นประสาทสมองคู่ที่ II หรือ optic nerve ทำให้การวาด CTV โดยคลุม cavernous sinus ทั้งสองฝั่ง อาจนำไปสู่ปริมาณรังสีที่เกินเส้นประสาทตาจะทนได้โดยเฉพาะหากใช้การฉายรังสีโดยวิธี 3D-CRT หรือ IMRT จึงอาจพิจารณาคลุมอย่างน้อย cavernous sinus ฝั่งเดียวกับก้อนเนื้องอก หากสามารถฉายรังสีโดยไม่เกินปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงทนได้



รูปที่ 4. ก. แสดงภาพ cavernous sinus ปกติ จะเห็นว่ามีกรเว้าเข้า (concave) ของ sinus ทั้งสองฝั่ง ดังตัวอย่างในภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial และ ข. coronal T1-weighted with gadolinium นอกจากนี้ จะสังเกตได้ว่าบริเวณ cavernous sinus ทั้งสองฝั่งสัญญาณภาพเอ็มอาร์เหมือนกัน



รูปที่ 5. ก. แสดง cavernous sinus ที่มีการป่องออก (loss of concavity) ของฝั่งซ้าย (ลูกศรสีเหลือง) ในภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial และ ข. coronal T1-weighted with gadolinium นอกจากนี้สังเกตได้ สัญญาณภาพเอ็มอาร์ใน cavernous sinus ฝั่งซ้ายมี enhancement มากกว่าฝั่งขวา (difference in signal intensity between cavernous sinuses)

Inferior extension

เนื้องอกบริเวณฐานกะโหลกศีรษะสามารถลุกลามไปยังผนังคอหอยส่วนหลัง (posterior pharynx) และกล้ามเนื้อ longus capitis ซึ่งอยู่ติดต่อกับฐานกะโหลก ซึ่งมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย chordoma ที่มีการลุกลามไปสู่บริเวณผนังคอหอยส่วนหลัง มีโอกาสเกิดการกำเริบของโรคมามากกว่า 4 เท่าและมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า 10 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลาม⁽²⁶⁾ ซึ่งอาจอธิบายได้จาก

1. ผนังคอหอยส่วนหลังและกล้ามเนื้อ longus capitis มีลักษณะเป็นผนังที่ทอดยาวจากฐานกะโหลกสู่ลำคอโดยไม่มี fascia กั้น เมื่อเกิดการลุกลามในบริเวณนี้จึงสามารถขยายลงไปตามด้านล่างได้ง่าย ทำให้การผ่าตัดออกหมดทำได้ยาก และ

2. การลุกลามไปสู่ผนังคอหอยส่วนหลังมักเห็นได้ไม่ชัดจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และอาจไม่ต่อเนื่องจากก้อนเนื้ออกตั้งต้น (non contiguous) จึงอาจทำให้แพทย์รังสีรักษาขาดขอบเขตของ CTV ไม่ครอบคลุมเพียงพอ ในรายงานผู้ป่วยเนื้องอกฐานกะโหลกศีรษะที่ได้รับการฉายรังสีแบบ 3D-CRT จากสถาบัน Royal Marsden ในประเทศอังกฤษ พบว่าผู้ป่วย 2 ใน 10 รายที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ มีการกำเริบบริเวณขอบด้านล่าง (inferior margin) ของขอบเขตการฉายรังสี⁽²⁸⁾ ซึ่งในช่วงปีที่ผู้วิจัยทำการศึกษายังไม่มีการใช้ภาพเอ็มอาร์สำหรับวางแผนฉายรังสี เช่นเดียวกับรายงานของ Hug และคณะในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายอนุภาคโปรตอน พบว่าผู้ป่วย 2 ใน 8 รายที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ เกิดบริเวณขอบด้านล่าง⁽²⁸⁾

เพราะฉะนั้นภาพเอ็มอาร์จึงมีความสำคัญมากในการกำหนดขอบเขต CTV ด้าน inferior extension เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคแบบ marginal failure แพทย์รังสีรักษาจึงควรกำหนดขอบเขตทางด้านล่างของก้อนนี้แบบ generous margin คำแนะนำขอบเขตของ CTV ด้านล่างโดย Hug และคณะ คือขยายจากขอบล่างสุดของ GTV ลงมา 1 ซม.ของกระดูกสันหลัง ส่วนในงานวิจัย HIT-1 แนะนำให้คลุม prevertebral muscle ลงมาจากถึงขอบล่างของ C2 vertebra และให้ปริมาณรังสี 50-56 GyE⁽⁴¹⁾

Anterior extension

แนวทางการกำหนดขอบเขตก่อนมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะของสมาคมรังสีรักษาทวีปยุโรป หรือ ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors ปี ค.ศ. 2021⁽⁴⁴⁾ แนะนำว่า หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ transsphenoidal approach แพทย์รังสีรักษาควรกำหนดขอบเขตของ CTV low risk ครอบคลุมส่วนของ sphenoid sinus ที่เหลือด้วย

Surgical access pathway

Tumor seeding ตาม surgical access พบได้น้อย คิดเป็นร้อยละ 3-4^(27, 49) อาจเกิดจาก direct implantation จากก้อนเนื้ออก (spontaneous or intra-operative tumor rupture, removal of the tumor in piece meal) หรือจาก hematogenous spread ของเซลล์มะเร็งไปบริเวณที่มีการเพิ่มขึ้นของ blood flow หรือ chemotactic factors ระยะเวลาการเกิด tumor seeding อาจเกิดได้ตั้งแต่ 1-6 ปีหลังการผ่าตัด⁽⁴⁹⁾ จากการศึกษาพบว่าบริเวณที่เกิด tumor seeding มักเป็น out-of-field recurrence หรือเป็นบริเวณที่ไม่รวมอยู่ในขอบเขตการฉายรังสีหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตามยังไม่ชัดเจนว่าการกำหนดขอบเขตก่อนเพื่อฉายรังสี ควรต้องควรรวมบริเวณทางผ่านของการผ่าตัดทั้งหมดหรือไม่ แนวทางการกำหนด

ขอบเขตก่อนมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะของสมาคมรังสีรักษาทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2021⁽⁴⁴⁾ แนะนำว่าอาจไม่จำเป็นต้องคลุม surgical tract ในการฉายรังสี chordoma เนื่องจากมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำบริเวณนี้น้อย และจะทำให้เนื้อเยื่อปกติได้รับรังสีปริมาณสูงเป็นบริเวณกว้าง ส่วนข้อแนะนำจาก chordoma global consensus group และ Fossati และคณะ⁽⁴⁹⁾ สรุปได้ดังนี้

1. วางแผนการฉายรังสีร่วมกับแพทย์สหสาขา เพื่อประเมินโอกาสในการเกิด surgical access seeding โดยพิจารณาจากความยากง่ายของการผ่าตัด การผ่าตัดแบบ open surgery เทียบกับ endoscopic surgery (ผู้ป่วย tumor seeding ส่วนใหญ่จาก case series ได้รับการผ่าตัดแบบ open surgery, anterior approach ผ่านทาง trans nasal/trans sphenoidal หรือ trans oral pathway จึงอาจถือได้ว่าการผ่าตัดเหล่านี้เป็น high risk surgery for seeding) การนำก้อนเนื้อออกออก (en bloc เทียบกับ piece meal)

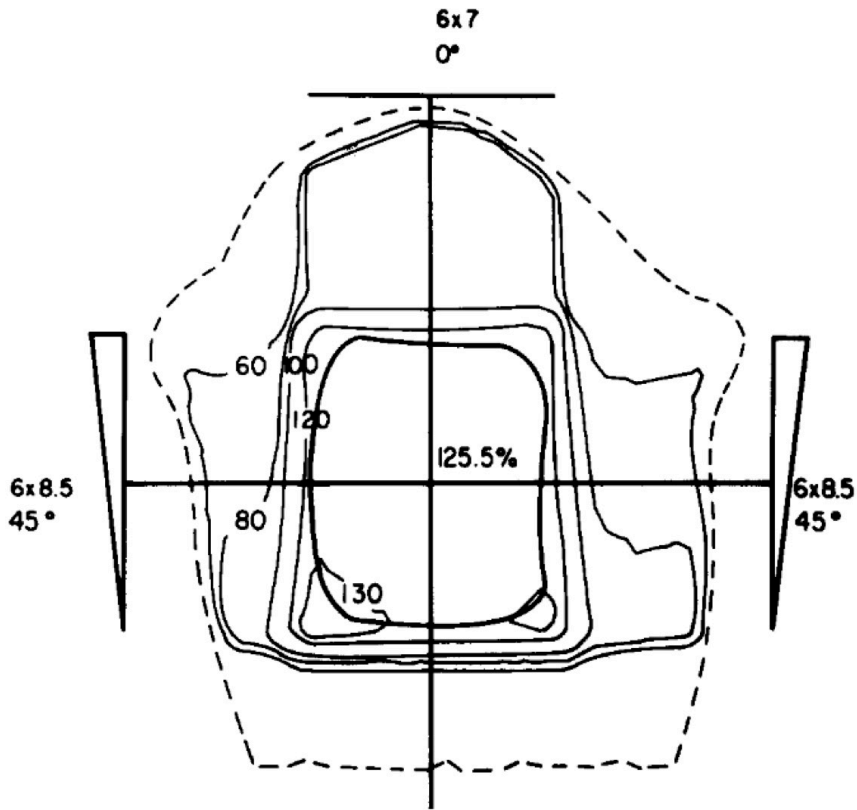
2. การตรวจติดตามผู้ป่วยด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์ ควรสแกนให้ครอบคลุมทั้งบริเวณเนื้องอกตั้งต้น (primary tumor) และบริเวณที่เป็นทางผ่านของการผ่าตัดทั้งหมด (surgical pathway)

ทั้งนี้ อาจวาดรวม surgical pathway ทั้งหมดใน CTV low risk หากไม่เป็นบริเวณกว้างจนเกินไป และอยู่ใกล้ตำแหน่งก้อนที่ต้องฉายอยู่แล้ว โดยอวัยวะสำคัญรอบ ๆ ต้องได้รับรังสีในปริมาณที่ไม่เกินกำหนดในการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 โดย MD Anderson cancer center (NCT00496119) และ Macdonald และคณะ⁽³¹⁾ ก็รวม surgical access pathway ใน CTV low risk ของผู้ป่วยบางรายโดยให้ปริมาณรังสีแบบต่ำ

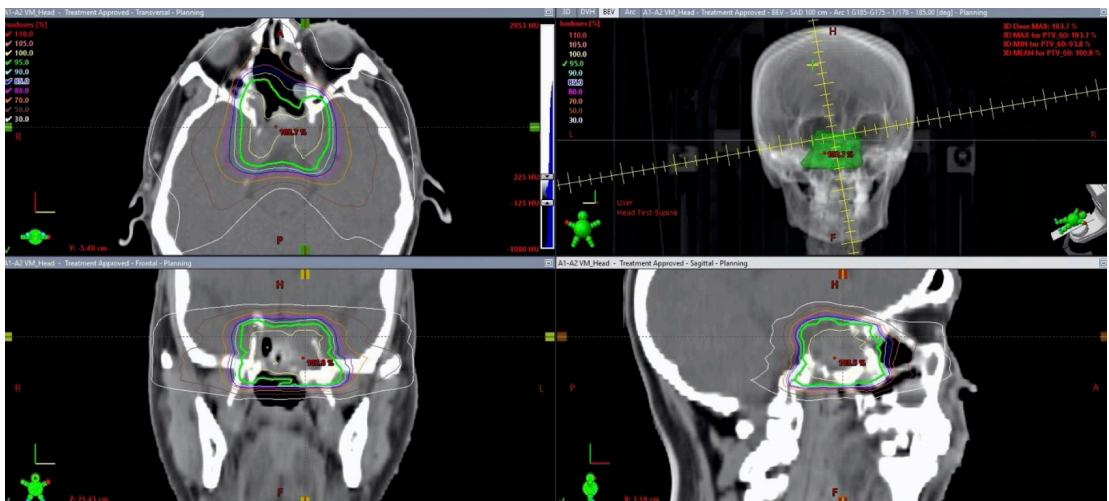
เทคนิคการฉายรังสี

การวางแผนฉายรังสีแบบสามมิติ (three-dimensional conventional radiation therapy (3D-CRT)) มักใช้ 2 หรือ 3 ลำรังสี หากใช้ 2 ลำรังสีจะวางในลักษณะขนานและตรงข้ามกัน (parallel opposing field) กล่าวคือใช้ลำรังสีด้านขวา (right lateral field) และลำรังสีด้านซ้าย (left lateral field) โดยอาจใส่ wedge หรือไม่ก็ได้ ขึ้นกับตำแหน่งก้อนและกายวิภาคของผู้ป่วย หากใช้ 3 ลำรังสีจะเพิ่มรังสีด้านหน้า (anterior field) เข้ามาและใส่ wedge ในลำรังสีด้านขวาและซ้าย เพื่อเพิ่ม dose homogeneity ภายในก้อนเนื้องอก (รูปที่ 6⁽¹⁾) โดยทั่วไปมักเริ่มฉายด้วยลำรังสีขนาดใหญ่จนถึง 50 เกรย์ หลังจากนั้นจึงลดขนาดลำรังสี (shrinking field/cone down) เพื่อฉายรังสีต่อจนถึงปริมาณที่ต้องการ การฉายแบบสองและสามมิติมีเทคนิคไม่ซับซ้อน สามารถทำได้ในเกือบทุกสถาบัน แต่มีข้อเสียคือไม่สามารถให้รังสีปริมาณสูงไปที่ก้อนมะเร็ง และไม่สามารถควบคุมปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงได้ โดยเฉพาะก้านสมอง เส้นประสาทตาและสมองส่วน temporal lobe ซึ่งหากอวัยวะข้างเคียงได้รับปริมาณรังสีมากจนเกินไป อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงระยะยาวต่อผู้ป่วยได้ เพราะฉะนั้นจึงควรส่งผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีความชำนาญ มีศัลยแพทย์ระบบสมองและประสาท และมีเครื่องฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (รูปที่ 7) หรือการฉายอนุภาค ในการรักษาโรคมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะทั้งสองชนิดนี้ ในบางกรณีที่ก้อนมะเร็งมีลักษณะเหมาะสม แพทย์ยังอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีศัลยกรรมหรือ stereotactic radiosurgery ได้ (รูปที่ 8) ซึ่งทั้งการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม รังสี

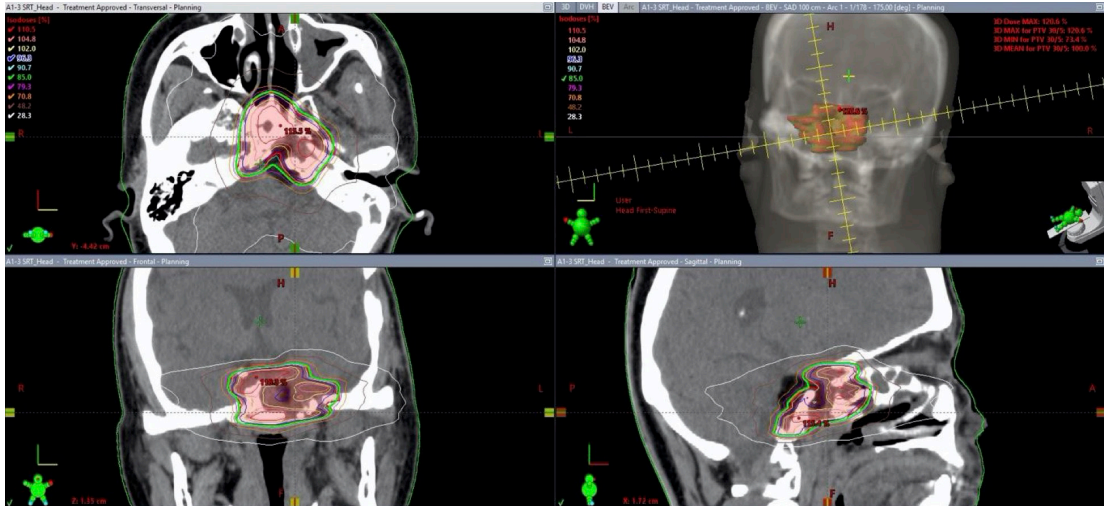
ศัลยกรรม และการฉายอนุภาค เช่น อนุภาคโปรตอน (รูปที่ 9) หรือคาร์บอน สามารถลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงได้มาก เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีแบบสามมิติ



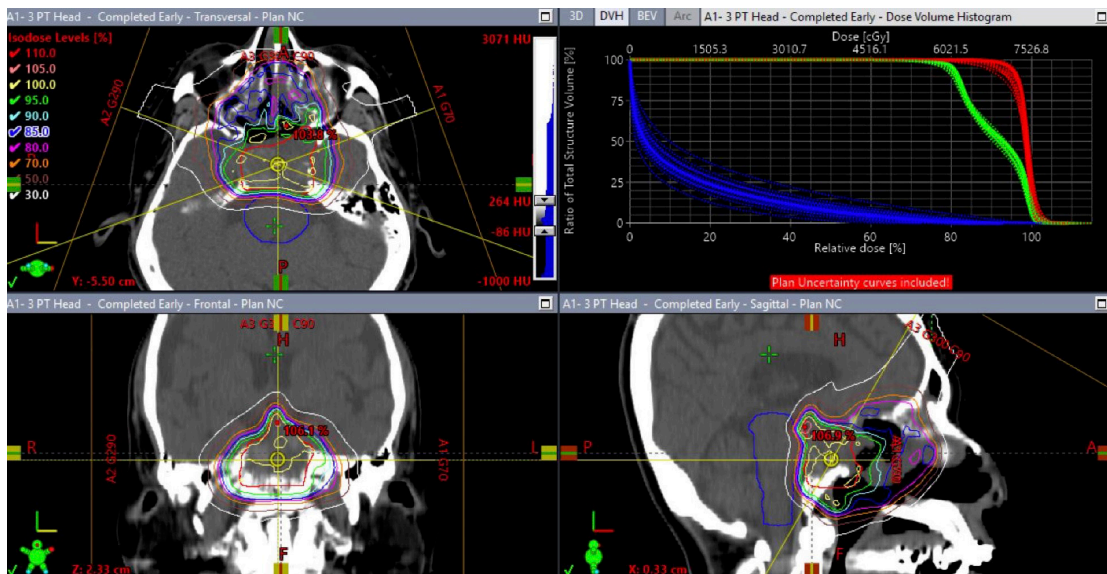
รูปที่ 6. การวางแผนฉายรังสีแบบสามมิติ โดยใช้ 3 ลำรังสี⁽¹⁾



รูปที่ 7. แสดงตัวอย่างการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy) โดยเส้นทึบสีเขียวแสดงเส้น prescribed dose ที่ 95% isodose line เส้นสีน้ำตาลแสดงเส้น 50% isodose line



รูปที่ 8. แสดงตัวอย่างการฉายรังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery) โดยเส้นที่บสีเขียวแสดงเส้น prescribed dose ที่ 85% isodose line



รูปที่ 9. แสดงตัวอย่างการฉายอนุภาคโปรตอน โดยใช้ 3 ลำรังสี

รูปแบบการกำเริบและการกลับเป็นซ้ำของโรค (patterns of failure)

ตำแหน่งที่มักเกิดการกำเริบเฉพาะที่ (local failure) หลังการฉายรังสี คือ ภายในก้อนมะเร็งเอง (in-field recurrence) และบริเวณขอบ (marginal failure)^(1, 28) รายงานแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ที่มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะ chordoma และ chondrosarcoma จำนวน 519 ราย⁽²⁷⁾ พบว่าร้อยละ 50 ของการกำเริบเฉพาะที่เกิดบริเวณ cold spot ในก้อนมะเร็ง ซึ่งเกิดจากความพยายามลดปริมาณรังสี

ไปสู่ภาวะสำคัญที่อยู่ติดกัน ร้อยละ 25 เกิดใน high dose volume ที่ได้รับปริมาณรังสี 70-75.6 GyE (ค่ามัธยฐาน 72 GyE) การกำเริบเฉพาะที่ของทั้ง chordoma และ chondrosarcoma สามารถเกิดขึ้นได้ภายหลังการรักษาเป็นเวลานานถึง 7-12 ปี⁽⁵³⁾

การกำเริบของโรคเฉพาะที่เพียงอย่างเดียว (local failure only) พบได้ร้อยละ 80 การกำเริบเฉพาะที่และมีการแพร่กระจายไปที่อื่นร่วมด้วย (local and distant failure) พบได้ร้อยละ 15-20 นอกจากนี้การกำเริบของโรคบริเวณต่อมน้ำเหลือง (regional failure) พบได้ร้อยละ 3 และ surgical pathway failure พบได้ร้อยละ 3-5⁽⁵⁵⁾ การแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ๆ พบได้ร้อยละ 20-40 ซึ่งมักแพร่กระจายไปที่ปอด ตับ และกระดูกบ่อยที่สุดตามลำดับ

อัตราการควบคุมโรคและการรอดชีวิตจากการฉายรังสีหลังการผ่าตัดด้วยเทคนิคต่าง ๆ

Conventional radiation และ IMRT

สำหรับโรค chordoma การศึกษาส่วนใหญ่ที่ใช้การฉายรังสีแบบสามมิติสามารถให้ปริมาณรังสีได้สูงสุดที่ 50-60 เกรย์^(1, 2) ซึ่งเป็นปริมาณรังสีที่ไม่เพียงพอต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่ โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีอยู่ที่ประมาณร้อยละ 20 เท่านั้น^(2, 56, 57) การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหรือ intensity modulated radiation therapy (IMRT) จึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น เนื่องจากสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะสำคัญรอบฐานกะโหลกศีรษะได้อย่างมีนัยยะสำคัญ รายงานผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma ที่ได้รับการฉายรังสีแบบปรับความเข้มให้ผลการรักษาที่หลากหลาย โดยส่วนใหญ่มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 20-50⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ ซึ่งถือว่ายังควบคุมโรคได้ไม่ดึ๊ง และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 50-80 ที่มีการกำเริบเฉพาะที่ ดังแสดงในตารางที่ 7 อย่างไรก็ตาม Sahgal และคณะ รายงานอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีสูงกว่าการศึกษาอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 65.3 โดยใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ข้อแตกต่างระหว่างการรักษาโดย Sahgal และคณะ กับการศึกษาอื่น ๆ คือ 1. ใช้รังสีปริมาณสูง 76 เกรย์ และ 2. ภายหลังจากขยาย GTV 5 มม. ให้เป็น CTV แบบ uniform expansion แล้ว ผู้วิจัยยังขยายขอบเขตของ CTV เพิ่มเติมแบบ anatomical expansion เพื่อให้ครอบคลุม anatomical area ที่มีความเสี่ยงในการมี microscopic spread ซึ่งการศึกษาอื่น ๆ ส่วนใหญ่อธิบายในรายงานว่าใช้การขยายขอบเขตจาก GTV เป็น CTV โดย uniform expansion เท่านั้น เพราะฉะนั้นจึงสรุปได้ว่า

1. การให้รังสีปริมาณสูงและการกำหนดขอบเขต CTV แบบ anatomical expansion อาจมีความสำคัญในการควบคุมโรคเฉพาะที่ในเนื้องอกฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma
2. การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังให้การควบคุมโรค chordoma ได้ไม่ดี แม้การศึกษาที่ให้รังสีสูง 76 เกรย์ ก็ยังมีผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบเฉพาะที่ถึงร้อยละ 35

การฉายรังสีด้วย IMRT ภายหลังการผ่าตัดในโรค chondrosarcoma ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า chordoma โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 80-100^(15, 59) ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดออกหมด และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดออกไม่หมดแต่ได้รับการฉายรังสี 65-70 เกรย์ตามหลังการผ่าตัด การให้ปริมาณรังสีน้อยเกินไปทำให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ไม่ดี มีรายงานโดย Forsyth และคณะ

ถึงผลการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสี 50 เกรย์ในผู้ป่วย chondrosarcoma พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 39 เท่านั้น

รังสีศัลยกรรม

รังสีศัลยกรรมทั้ง LINAC-based stereotactic radiosurgery (SRS), stereotactic radiation therapy (SRT), fractionated SRT (FSRT) และ Gamma knife สามารถให้รังสีปริมาณสูงไปที่ก้อนมะเร็ง โดยมีการลดลงอย่างรวดเร็วของปริมาณรังสีบริเวณอวัยวะข้างเคียง จึงน่าจะส่งผลดีต่อการรักษามะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma ที่อยู่ใกล้อวัยวะสำคัญแต่ต้องการรังสีปริมาณสูงเพื่อควบคุมโรค

การฉายรังสีแบบ SRS หรือ gamma knife ในมะเร็งชนิด chordoma พบว่าการศึกษาโดยส่วนใหญ่ ส่งปริมาณรังสีที่ขอบก้อน (marginal dose) 14-16.5 เกรย์ และให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ประมาณร้อยละ 50-70 ที่ 5 ปี ซึ่งดูเหมือนจะให้การควบคุมโรคที่ดีกว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม อย่างไรก็ตามค่านิยามของการควบคุมโรคเฉพาะที่ในการศึกษาเกี่ยวกับ SRS มักพิจารณาบริเวณก้อนมะเร็งที่อยู่ใน prescribed isodose line เพียงอย่างเดียว หากเกิดการกลับเป็นซ้ำของก้อนเนื้ออกในบริเวณที่หลุดออกไป หรือ marginal/adjacent site failure เช่น อยู่นอกเส้น prescribed isodose line แต่ยังคงอยู่ในเส้น 20% isodose line⁽³²⁾ จะถือว่ามี การควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) แต่มีการกำเริบของโรค (progression) ซึ่งหากพิจารณาอัตราการปลอดโรคหรือ progression free survival ที่ 5 ปีของการศึกษา SRS หรือ gamma knife พบว่าอยู่ที่ร้อยละ 30-50 ซึ่งเทียบได้กับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม โดยที่การกำเริบของโรคเกือบทั้งหมดเกิดบริเวณ local และ marginal/adjacent site failure^(17, 61, 62) โดย Kim และคณะ พบว่าผู้ป่วย chordoma 4 จาก 5 ราย ที่มีการกลับเป็นซ้ำ มีการกำเริบของโรคบริเวณ adjacent site⁽⁶²⁾ โดย Hagesawa และคณะ พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ มีการกำเริบของโรคบริเวณ out-of-field recurrence⁽¹⁷⁾ สอดคล้องกับผลการศึกษาโดย Kano และคณะ ที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 12 มีการกลับเป็นซ้ำแบบ marginal failure ที่ 3 ปี⁽³²⁾

ส่วนการศึกษาในมะเร็งชนิด chondrosarcoma พบว่า SRS, FSRT ให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่รวมทั้งการปลอดโรคร้อยละ 80-100 ที่ 5 ปี เทียบได้กับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม^(35, 53, 59)

ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคในการฉายรังสีแบบ SRS ได้แก่

1. ปริมาณรังสี การศึกษาขนาดเล็ก 2 การศึกษาพบว่าปริมาณรังสี marginal dose ที่มากกว่า 16 เกรย์ ในโรค chordoma⁽⁶²⁾ และมากกว่า 14-16 เกรย์ ในโรค chondrosarcoma^(62, 63) เพิ่มอัตราการควบคุมโรคได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ Kano และคณะ พบว่า marginal dose ≥ 15 เกรย์ ในผู้ป่วย chordoma ที่ได้รับ gamma knife มีอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปีดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁾ การศึกษาโดย Choy และคณะ เกี่ยวกับการฉายรังสีในผู้ป่วย chordoma ด้วยวิธี LINAC-based SRS และ FSRT ในผู้ป่วยจำนวน 57 คนพบว่าอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 35 โดยหากการให้ปริมาณรังสี FSRT มากกว่า 60 เกรย์ ทำให้อัตราการปลอดโรคมักมากกว่า ปริมาณรังสีน้อยกว่า 60 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 69.6 เทียบกับ 0⁽⁶¹⁾
2. ขนาดก้อน ที่เล็กกว่า 7-20 มล. จะมีการควบคุมโรคที่ดีกว่าขนาดก้อนใหญ่^(17, 32)

อนุภาคโปรตอนและคาร์บอน

ในปัจจุบันการฉายรังสีด้วยอนุภาค เช่น อนุภาคโปรตอน และอนุภาคคาร์บอน ถือได้ว่าเป็นการรักษามาตรฐานในการฉายรังสีมะเร็งหรือเนื้องอกบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนจะถ่ายทอดรังสีปริมาณสูงไปยังจุดปลายพิสัยในเนื้อเยื่อหรือจุดที่โปรตอนหยุดเคลื่อนที่เรียกว่า Bragg peak หลังจากนั้นปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งแตกต่างจากรังสีเอกซเรย์พลังงานสูงหรือโฟตอน (photon) ที่ใช้ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ซึ่งการฉายอนุภาคมีข้อดีดังนี้

1. เพิ่มปริมาณรังสีไปสู่ก้อนมะเร็ง (dose escalation to the tumor) ทำให้การศึกษาในโรคเนื้องอกฐานกะโหลกศีรษะที่ใช้อนุภาคสามารถให้ปริมาณรังสีขึ้นไปสูงได้เกิน 70 เกรย์ ตามตารางที่ 7 และ 8

2. ลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียง (less integral dose to OARs) จากคุณสมบัติทางฟิสิกส์ดังกล่าว ทำให้ด้านหน้าและด้านหลังของก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีน้อยมาก ทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากรังสีน้อยลง และหากมีการกลับเป็นซ้ำจะทำให้แพทย์สามารถฉายรังสีซ้ำบริเวณเดิมได้ง่ายขึ้น หากปริมาณรังสีที่อวัยวะรอบข้างได้รับปริมาณรังสีต่ำจากการฉายรังสีครั้งแรก

3. ผลการรักษาดีขึ้น (better oncologic outcomes) ซึ่งอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาต่าง ๆ ก่อนหน้าที่ใช้รังสีโฟตอนเพียงอย่างเดียว โดยอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 80-90 ไม่ว่าใช้การฉายรังสีแบบผสมระหว่างโปรตอนและโฟตอน หรือใช้โปรตอน/คาร์บอนเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 7 และ 8)

4. ในกรณีอนุภาคคาร์บอน ยังมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่ต่างจากโฟตอนและโปรตอน คือมี linear energy transfer (LET) สูงกว่าโปรตอนและโฟตอน ทำให้มี relative biological effectiveness (RBE) มากกว่า มีประสิทธิภาพการทำลายเซลล์มะเร็งสูง นอกจากนี้ lateral penumbra ในความลึกที่เพิ่มขึ้นของคาร์บอนยังแคบกว่าโปรตอนทำให้อวัยวะข้างเคียง (OAR) ที่อยู่ลึกได้รับรังสีน้อยกว่า

การศึกษาแบบย้อนหลังจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า การรักษามะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma ด้วยอนุภาคโปรตอน/คาร์บอนให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ใช้รังสีโฟตอน (ตารางที่ 7 และ 8) จึงทำให้เกิดการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 แบบไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยโดย MD Anderson cancer center (MDACC) ประเทศสหรัฐอเมริกาได้นำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นในรูปแบบ oral abstract ในงานประชุม american society of radiation oncology (ASTRO) ประจำปีพ.ศ. 2562 โดยผู้ป่วย chordoma 18 ราย (NCT00496119) และ chondrosarcoma 15 ราย (NCT00496522) ได้รับอนุภาคโปรตอน หรือรังสีผสมระหว่างโปรตอนและโฟตอนรวม 74 เกรย์ (โปรตอน 50 เกรย์+โฟตอน 24 เกรย์) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้โปรตอนแบบ passive scattering พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่ดี คิดเป็นร้อยละ 89 ใน chordoma และ ร้อยละ 100 ใน chondrosarcoma ทั้งนี้ผู้ป่วย chordoma 3 รายมีผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสี grades 3-5 (grade 3 cranial nerve neuropathies ที่ 1 และ 6 ปี 1 รายมี grade 4 brainstem necrosis ที่ 2 ปี) นอกจากนี้ยังมีการ

ศึกษาไปข้างหน้าระยะที่ 3 แบบสุ่ม (randomized clinical trial) ที่กำลังดำเนินอยู่ 2 การศึกษา ณ สถาบัน Heidelberg Ionenstrahl-therapie centre (HIT) ประเทศเยอรมัน เพื่อศึกษาการฉายอนุภาคโปรตอน เปรียบเทียบกับอนุภาคคาร์บอนในโรคมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma⁽³⁹⁾ และ low-to-intermediate grade chondrosarcoma⁽⁴³⁾ โดยมี local progression free survival เป็น primary endpoint

ตารางที่ 7. การศึกษาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดในโรคเมเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma

FU: follow-up, 2D: two-dimensional radiation, 3D: three-dimensional radiation, IMRT: intensity modulated radiation therapy, FSRT: fractionated stereotactic radiation therapy, SRS: stereotactic radiosurgery, SRT: stereotactic radiation therapy, LINAC: linear accelerator, GK: Gamma knife, UCLA: University of California, Los Angeles, USA, MGH: Massachusetts General Hospital, Boston, USA, GSI: Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany, NIRS: National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, RT: radiation, GTR: gross tumor removal, Fx: fraction, PFS: progression free survival, y: years, CGE: Cobalt Gray- equivalent

เทคนิค	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT	Median RT dose (Gy, GyRBE)*	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)			Overall survival (ร้อยละ)	
						3 years	5 years	10 years	5 years	10 years
Surgical series	Tzortzidis และคณะ ⁽⁶⁴⁾	2006	47 Primary GTR (no RT)	-	8	56	47	42	-	-
2D/3D	Catton และคณะ ⁽⁵⁶⁾	1958-1992	24	50	5.2	-	23	15	25 (<50Gy), 50 (>50 Gy)	-
2D/3D	Romero และคณะ ⁽²⁾	1975-1990	18	50.1	3.1	-	17	-	38	-
2D/3D	Magrini และคณะ ⁽³²⁾	1956-1990	12	58	6.0	-	25	25	38	35
2D/3D	Forsyth และคณะ ⁽²⁰⁾	1960-1984	25	50	NA	-	39	31	50	29
			13 chondroid type	50	NA	-	-	-	53	47
IMRT	Zorlu และคณะ ⁽⁶⁰⁾	1979-1997	18	60	3.6	-	23	-	35	-
IMRT	Sahgal และคณะ ⁽¹⁵⁾	2001-2012	24	76	3.0	-	65.3	-	85.6	-
FSRT	Debus และคณะ ⁽⁵⁹⁾	2000	37	66.6	2.3	-	50	-	82	-
FSRT	Bugoci และคณะ ⁽⁵⁸⁾	2013	12	66.6	3.5	-	37.5	-	76.4	-
SRS/SRT (LINAC)	Choy และคณะ (UCLA) ⁽⁶¹⁾	1990-2011	57	SRS 17.8 (14-20) [†] , SRT 64 (45-82) in 25-42Fx	4.8	PFS 88.2 [§] (1y)	PFS 35.2 [§]	-	-	-

เทคนิค	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT	Median RT dose (Gy, GyRBE)*	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)			Overall survival (ร้อยละ)	
						3 years	5 years	10 years	5 years	10 years
SRS (GK)	Kano และคณะ ⁽³²⁾	2011	51	15 (9-25) [†]	5	-	69	-	93	-
SRS (GK)	Hagesawa และคณะ ⁽¹⁷⁾	2007	27	14 (9-20) [†]	4.9	-	72	72	80	56
SRS (GK)	Martin และคณะ ⁽⁵³⁾	2007	18	16.5 (10.5-25) [†]	7.6	-	53.4	-	62.9	62.9
Photon+ proton	Noel และคณะ ^(18, 65)	2001, 2003	47	55 then boost to 67 CGE	2.4	71	-	-	75 (4y)	-
Photon+ proton	Munzenrider และคณะ (MGH) ⁽²⁷⁾	1975-1998	290	66-83	3.4	-	73	54	80	54
Photon+ proton	Igaki และคณะ (Tsukuba) ⁽⁶⁶⁾	1989-2000	13	72	5.8	67	46	-	66.7	-
Proton	Mcdonald ⁽³¹⁾	2016	39	77.4	4.3	-	69.9	-	81.4	-
Carbon	Shults-Ertner และคณะ (GSJ) ⁽⁴¹⁾	1998-2005	96	60, 3 GyE/Fx, 7Fx/week	2.6	81	70	-	88.5	-
Carbon phase I/II	Mizoe และคณะ (NIRS) ⁽⁴⁰⁾	1995-2007	33	48.0, 52.8, 57.6, and 60.8 (16 Fx, 4 weeks)	4.4	-	85.1 (100% if 60.8 GyE)	63.8	87.7 (94.4% if 60.8)	67
Carbon	Koto และคณะ (NIRS) ⁽⁶⁷⁾	2002-2016	34	60.8 GyE in 16 Fx, 4 Fx/week	9	-	76.9	79.2 (9y)	93.5	77.4 (9y)

* ปริมาณรังสีตามหลักการผ่าตัด

[†] Marginal dose and prescribed at 50% isodose line, Max dose typically 2 times of marginal dose

[‡] Prescribed dose at 90% IDL

[§] This rate is PFS in the study. The definition is not clearly stated but by its context, PFS only means local tumor control

#: number of patients

ตารางที่ 8. การศึกษาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดในโรคเมงเงื้องานกะโหลกศีรษะชนิด chondrosarcoma

FU: follow-up, IMRT: intensity modulated radiation therapy, FSRT: fractionated stereotactic radiation therapy, SRS: stereotactic radiosurgery, GK: Gamma knife, MGH: Massachusetts General Hospital, Boston, USA, GSI: Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany, HIT: Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum, Heidelberg, Germany, RT: radiation, Fx: fraction, y= years, CGE= Cobalt Gray-equivalent

เทคนิค	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT	Median RT dose (Gy, GyRBE)*	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)			Overall survival (ร้อยละ)	
						3 years	5 years	10 years	5 years	10 years
IMRT	Sahgal และคณะ ⁽¹⁵⁾	2001-2012	18	70	5.6	-	88.1	-	87.8	-
FSRT	Debus และคณะ ⁽⁵⁹⁾	2000	8	64.9	1.6	-	100	-	100	-
SRS (GK)	Martin และคณะ ⁽⁵³⁾	2007	10	16.5 (10.5-25) [†]	7.3	-	80	-	-	-
Photon+proton	Noel และคณะ ^(18, 65)	2001, 2003	18	55 then boost to 67 CGE	2.4	85	-	-	88 (4y)	-
Photon+proton	Munzenrider และคณะ (MGH) ⁽²⁷⁾	1975-1998	229	66-83	3.4	-	98	94	91	88
Photon+proton	Feuvret และคณะ ⁽³⁷⁾	1996-2013	159	70.2	6.4	-	96.4	93.5	94.9	87
Carbon	Shults-Ertner และคณะ (GSI) ⁽⁶⁸⁾	1998-2002	13	60, 3 GyE/F, 7F/week	1.1	100	-	-	-	-
Carbon	Uhl และคณะ ⁽³³⁾	1998-2008	79	60, 3 GyE/Fx	7.6	96	88	88	97.5	91.5
Proton vs carbon	Matkic และคณะ (HIT) ⁽⁶⁹⁾ N=101 Grade 1-2	2009-2014	79 carbon	60, 3 GyE/Fx	3.3	97.2 (2y)	90.5 (4y)	-	92.9 (4y)	-
			22 proton	70, 2 GyE/Fx		100 (2y)	100 (4y)	-	100 (4y)	-

* ปริมาณรังสีตามหลังการผ่าตัด

† Marginal dose and prescribed at 50% isodose line, Max dose typically 2 times of marginal dose

#: number of patients

ผลจากการรักษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดลดลง⁽²⁾ ระหว่าง 2-3 สัปดาห์ถึง 2-3 เดือนภายหลังการฉายรังสี⁽¹⁾ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองตั้งแต่ก่อนการฉายรังสี พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มีอาการคงที่ ร้อยละ 30 ดีขึ้นแต่ไม่หายสนิท โดย median time to symptom improvement คือ 4-5 เดือนภายหลังการฉายรังสี มีรายงานพบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายอนุภาคคาร์บอนมีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองค่อย ๆ ดีขึ้นได้จนถึง 7-10 ปีหลังการรักษา⁽³³⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 อาจมีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองรุนแรงมากขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการกำเริบของโรคเฉพาะที่ และ/หรือเกิดร่วมกับผลข้างเคียงจากการฉายรังสี การดีขึ้นของอาการทางเส้นประสาทสมองยังขึ้นกับคู่ของเส้นประสาทสมองอีกด้วย โดยอาการผิดปกติจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ III (oculomotor nerve), IV (trochlear nerve) และ VI (abducens nerve) มีโอกาสดีขึ้นจากฉายรังสี ต่างจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ II (optic nerve) และ คู่ที่ VIII (auditory nerve) ที่มีโอกาสดีขึ้นน้อยกว่า⁽³²⁾

ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของก้อนมะเร็งจะพบการตอบสนองที่มากที่สุด (maximum tumor response) ในช่วง 12-24 เดือนภายหลังการฉายรังสีแบบสามมิติ โดยส่วนใหญ่มีการตอบสนองแบบยุบไม่หมด (partial response)⁽²⁾ ส่วนใหญ่รอยโรคมักจะอยู่คงที่เป็นเวลาหลายปีหรือมีขนาดยุบลงเล็กน้อย⁽¹⁾ ส่วนบริเวณกระดูกที่โดนทำลายจากก้อนมะเร็ง (bone destruction) จะไม่เปลี่ยนแปลงและเห็นได้อยู่ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์

การตรวจติดตาม

ภายหลังการรักษาเสร็จสิ้น ผู้ป่วยควรพบแพทย์เพื่อตรวจร่างกาย และตรวจด้วยภาพเอ็มอาร์ ทุก 6 เดือนในช่วง 5 ปีแรก หลังจากนั้นควรทำภาพเอ็มอาร์ทุก 1 ปีไปจนครบ 10-15 ปีหลังการรักษา การตรวจด้วยภาพเอ็มอาร์ควรถ่ายภาพทั้งบริเวณก้อนมะเร็งตั้งต้นบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ และบริเวณที่เคยเป็นทางผ่านของผ่าตัด (surgical access pathway) ทั้งหมด⁽⁷⁾ เช่น nasal cavity, hard palate เป็นต้น นอกจากนี้ควรทำภาพถ่ายเอกซเรย์ปอด หรือภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดทุก 6-12 เดือนเพื่อเฝ้าระวังการแพร่กระจายของโรค หากตรวจพบการกำเริบของโรคเฉพาะที่ ควรทำการตรวจหาการแพร่กระจายของโรคก่อนทำการรักษาเสมอ

ผลข้างเคียงจากการฉายรังสี

ผลข้างเคียงระยะฉับพลัน (acute toxicity) ที่พบได้จากการฉายรังสีบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ได้แก่ อ่อนเพลีย (fatigue) ผมร่วง (alopecia) เยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) ผิวหนังอักเสบ (dermatitis) กลืนเจ็บ (odynophagia) หูอื้อ (ear discomfort/decreased hearing) คลื่นไส้อาเจียน (nausea and vomiting) น้ำหนักลด เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายที่ก้อนขนาดใหญ่อาจมีการบวมขึ้นของก้อนและเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงระหว่างฉายรังสีทำให้เกิดอาการตามตำแหน่งของก้อน เช่น ปวดศีรษะรุนแรง การมองเห็นลดลง

ซึ่งแพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ลดอาการในบางราย⁽²⁷⁾

ผลข้างเคียงระยะยาว (late toxicities) มักสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงได้รับ ผลข้างเคียงระยะยาวที่อาจเกิดได้ ได้แก่

1. ก้านสมองอักเสบ (brain injury/necrosis) พบได้ประมาณร้อยละ 5 ที่ 5 ปี โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด symptomatic brainstem toxicity ในผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma ได้แก่ การได้รับการผ่าตัดซ้ำหลายครั้ง ปริมาณรังสีสูงไปสู่ก้านสมอง และโรคเบาหวาน โดยผู้ป่วยที่ได้รับรังสี 60 เกรย์ไปสู่ปริมาตรของก้านสมองมากกว่า 0.9 มล. (Absolute V60 >0.9 มล.) มีโอกาสเกิด brainstem necrosis มากกว่าปริมาณรังสีน้อยกว่า 60 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁷⁰⁾

2. สมองกลีบ temporal อักเสบ (temporal lobe necrosis, TLN) พบได้ร้อยละ 4-7^(18, 65, 71, 72) ที่ 2 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 10-15 ที่ 3-5 ปี^(27, 73) อาการแสดงของผู้ป่วยอาจมาด้วยชัก (seizure), อาการทางระบบประสาท เช่น อ่อนแรง เป็นต้น การจำกัดปริมาณรังสีไปสู่ temporal lobe ช่วยลดโอกาสการเกิด TLN ได้ ดังแสดงตามตารางที่ 6 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma มักต้องได้รับรังสีปริมาณสูง ทำให้ปริมาณรังสีไปสู่สมองข้างเคียงอาจเกิน dose constraint แบบหลีกเลี่ยงได้ยาก แพทย์ผู้รักษาจึงต้องตรวจสอบภาพเอ็มอาร์บีวีแอม temporal lobe โดยละเอียดในช่วงตรวจติดตาม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเกิน dose constraint⁽⁷²⁾

3. ความผิดปกติของฮอร์โมนจากสมองส่วนไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง (hypothalamic-pituitary axis hormone deficiency) พบได้เป็นสัดส่วนที่มากเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 40 และ 90 ภายหลังการติดตามเป็นระยะเวลา 3 และ 8 ปี ตามลำดับ^(27, 74) จากการศึกษาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี จำนวน 107 คนที่ได้รับการฉายรังสีเพื่อรักษาเนื้องอกหรือมะเร็งในสมองด้วยปริมาณรังสีเฉลี่ย 54 เกรย์ พบว่าความผิดปกติของ growth hormone พบได้มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 87 รองลงมาคือ gonadotropin ร้อยละ 30 ACTH ร้อยละ 20 และ TSH ร้อยละ 10⁽⁷⁴⁾ ส่วน hypoprolactinemia พบได้ร้อยละ 70 ที่ 10 ปี ภายหลังการฉายรังสี⁽⁷⁵⁾ โดยมักพบความผิดปกติของ growth hormone เป็นอันดับแรกที่ 3 ปีภายหลังการฉายรังสี และที่ 4 ปีสำหรับฮอร์โมนอื่น ๆ ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีความผิดปกติของฮอร์โมนหลายชนิดร่วมกัน และร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติ ได้รับการรักษาด้วยยาฮอร์โมนทดแทน ความผิดปกติของฮอร์โมนมีลักษณะ time-dependent คือยิ่งเวลาผ่านไปยิ่งมีโอกาสเกิดมากขึ้น และ dose-dependent ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma พบว่าอัตราการเกิดความผิดปกติของฮอร์โมน (ไม่รวม growth hormone) ที่ 10 ปีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อปริมาณรังสีที่น้อยที่สุดที่ต่อมใต้สมองได้รับ (pituitary gland Dmin) ≥ 50 เกรย์ ปริมาณรังสีที่มากที่สุดที่ต่อมใต้สมองได้รับ (pituitary gland Dmax) ≥ 70 เกรย์ และปริมาณรังสีที่มากที่สุดที่ hypothalamus ได้รับ (hypothalamus Dmax) ≥ 50 เกรย์⁽⁷⁵⁾ สำหรับ growth hormone พบว่ามีความไวต่อปริมาณรังสีมากกว่าฮอร์โมนชนิดอื่น⁽⁷⁶⁾ อาจพบการลดลงของ growth hormone ได้หากได้รับปริมาณรังสีไปสู่ hypothalamic-pituitary axis มากกว่า 30 เกรย์⁽⁷⁷⁾

4. Osteoradionecrosis of the skull base พบได้ประมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 ในผู้ป่วยมะเร็งอื่น ๆ บริเวณฐานกะโหลกศีรษะที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 70 เกรย์ และเพิ่มเป็นร้อยละ 2.4 หากได้รับปริมาณรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 72 เกรย์ โดยส่วนใหญ่พบที่ 3-4 ปีภายหลังการฉายรังสี^(16, 78, 79) ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการมีลมหายใจมีกลิ่น (foul odor) ปวดศีรษะ เลือดกำเดาไหล (epitaxis) ในบางรายอาจมีอาการปวดหูหรือมีน้ำไหลออกจากหู⁽⁷⁸⁾ ซึ่งอาจพบ exposed bone จากการตรวจร่างกาย การรักษาประกอบด้วย การรักษาตามอาการ การให้ใช้ hyperbaric oxygen และการผ่าตัด

5. ความผิดปกติของเส้นประสาทสมอง เช่น optic neuropathy พบได้ร้อยละ 5 ที่ 5 ปี⁽²⁷⁾ โดยอัตราการเกิดสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ โดยส่วนใหญ่ไม่พบการเกิด optic neuropathy ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีสูงสุดไปยังเส้นประสาทตาน้อยกว่า 55 เกรย์ (Dmax <55 Gy) แต่โอกาสเกิดจะเพิ่มขึ้นเป็นมากกว่าร้อยละ 7-20 หากปริมาณรังสีสูงสุดไปยังเส้นประสาทตามากกว่า 60 เกรย์ (Dmax >60 Gy) โดยใช้ปริมาณรังสี 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง และมากกว่า 12 เกรย์กรณีฉายรังสีคัลยกรรม⁽⁴⁶⁾ hypoglossal nerve palsy พบได้ไม่บ่อยจากการฉายรังสีแต่มีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสี โดยปริมาตร 1 มล. ของ hypoglossal nerve ได้รับรังสีเกิน 74 GyE (D1 มล. ≥ 74 GyE) เปรียบเทียบกับน้อยกว่า 74 GyE (D1 มล. <74GyE) จะมีโอกาสเกิดร้อยละ 20 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2 ตามลำดับ⁽⁸⁰⁾

การรักษาระยะกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence)

มะเร็งชนิด chondrosarcoma มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ดีมาก มีการกำเริบเฉพาะที่คิดเป็นร้อยละ 5-10 ที่ 5-10 ปี (ตารางที่ 8) นอกจากนี้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วย chondrosarcoma ที่ได้รับการรักษาซ้ำ (salvage treatment) ยังเทียบเท่ากับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก คิดเป็นประมาณร้อยละ 90 เท่า ๆ กัน⁽¹⁰⁾ ซึ่งแตกต่างกับมะเร็งชนิด chordoma ที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ในสัดส่วนที่สูงกว่าแม้ใช้รังสีปริมาณสูง คิดเป็นร้อยละ 35 หากใช้ IMRT และร้อยละ 20-30 หากใช้อนุภาคโปรตอน จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 NCT00496522 โดยสถาบัน MDACC หลังจากตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6.3 ปี พบว่า ผู้ป่วย chondrosarcoma ทุกรายไม่มีการกลับเป็นซ้ำ ส่วนอีกการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 NCT00496119 ในสถาบันเดียวกัน พบว่าผู้ป่วย chordoma 5 ใน 18 รายมีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ โดยได้รับการรักษาด้วยรังสีคัลยกรรม 2 ราย การผ่าตัด 1 ราย ยามุ่งเป้า (targeted therapy) 1 ราย และได้รับการผ่าตัดร่วมกับรังสีคัลยกรรม 1 ราย ตำแหน่งที่เกิดการกำเริบของโรคเฉพาะที่ได้แก่ clivus 3 ราย, sphenoid wing 1 รายและ intradural space 1 ราย

ผู้ป่วยมะเร็งชนิด chordoma ที่ได้รับการรักษาภายหลังมีการกำเริบของโรค (salvage treatment) จะมีอัตราการรอดชีวิตนับจากภายหลังมีการกำเริบของโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามอาการเพียงอย่างเดียว (supportive treatment) คิดเป็นร้อยละ 63 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21 ที่ 2 ปี⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ salvage treatment ยังมีค่ามัธยฐานระยะเวลาปลอดโรคภายหลังการกลับเป็นซ้ำ (Mean post-recurrence progression free survival) ได้ถึง 2 ปี⁽⁸¹⁾

การรักษากรณีเกิดการกำเริบของโรคเฉพาะที่ (local recurrence) แบ่งได้เป็นหลายกรณี ได้แก่

1. หากผู้ป่วยไม่เคยได้รับการฉายรังสี (radiation naïve patient) ควรพิจารณาทำการผ่าตัดก่อน จากนั้นตามด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัด โดยใช้หลักการเหมือนกับผู้ป่วยปกติที่ไม่เคยได้รับรังสี
2. หากผู้ป่วยเคยได้รับการฉายรังสีแล้ว ควรพิจารณาทำการผ่าตัดซ้ำ (salvage surgery) หลังจากนั้นอาจพิจารณาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดซ้ำ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำจำนวน 45 คนพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ post-recurrence progression free survival ได้แก่ visual symptom การได้รับการผ่าตัดซ้ำ และการได้รับ adjuvant radiation ตามหลังการผ่าตัด⁽⁸¹⁾ McDonald และคณะ รายงานการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma 16 รายที่ได้รับปริมาณรังสีครั้งแรก 55 เกรย์ และฉายรังสีซ้ำด้วยอนุภาคโปรตอน 75.6 เกรย์ พบว่าให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 80⁽⁸²⁾ ปริมาณรังสีและเทคนิคการฉายรังสีกรณีฉายรังสีซ้ำ (re-irradiation) เมื่อเกิดการกำเริบของโรคเฉพาะที่ตั้งสรุปตามตารางที่ 9 จะพบว่าเมื่ออัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี grade 3 ขึ้นไปในสัดส่วนที่มากกว่าการฉายรังสีครั้งแรก ส่วนการจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงกรณีฉายรังสีซ้ำยังไม่มีข้อกำหนดที่แน่นอน แพทย์รังสีรักษาควรพิจารณาจากระยะห่างจากการฉายรังสีครั้งแรก, ปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงนั้น ๆ เคยได้รับ

แนวทางการรักษาโรคระยะแพร่กระจาย (metastatic disease)

มะเร็งชนิด chordoma มีโอกาสแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นร้อยละ 20-40 ขึ้นกับแต่การศึกษา ส่วน chondrosarcoma grade 3 อาจมีโอกาสรักษาแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นสูงถึงร้อยละ 70 ซึ่งมากกว่า grades 1-2 จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 จาก MDACC พบว่าหลังจากตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6.3 ปี พบว่า ผู้ป่วย chondrosarcoma ทุกรายไม่มีการแพร่กระจายของโรค ส่วนผู้ป่วย chordoma 2 ใน 18 รายมีการแพร่กระจายของโรคภายหลังการรักษาไปแล้ว 3.3 ปีและ 8 ปีตามลำดับ โดยผู้ป่วย 1 รายมีการแพร่กระจายของโรคร่วมกับการกำเริบของโรคเฉพาะที่

การรักษาโรคในระยะแพร่กระจายมุ่งเน้นการบรรเทาอาการเฉพาะที่อันเกิดจากรอยโรค และการใช้ยาเพื่อควบคุมโรคในอวัยวะอื่น ๆ การรักษาอาการเฉพาะที่อาจทำได้โดยการผ่าตัด (กรณี chondrosarcoma ที่มี oligometastasis) ฉายรังสีเฉพาะจุด การใช้จี้คลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency ablation) การใช้ยาเคมีบำบัดในโรค chordoma และ chondrosarcoma มีบทบาทน้อยเนื่องจากมะเร็งทั้งสองชนิดเป็นเซลล์ชนิดตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อย งานวิจัยแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 ในการใช้ยาเคมีบำบัดใน chordoma มีเพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาการใช้ irinotecan ซึ่งผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ⁽⁸³⁾ การรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ ที่มีบทบาทมากขึ้น คือการใช้ยามุ่งเป้า (targeted therapy) เช่น imatinib ซึ่งงานวิจัยแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรอยโรคคงที่ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีร้อยละ 72 และค่ามัธยฐานระยะเวลาเกิดการกำเริบซ้ำ (median progression free survival) อยู่ที่ 9 เดือน⁽⁸⁴⁾ ยาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรค ได้แก่ dasatinib⁽⁸⁵⁾ และ sunitinib⁽⁸⁶⁾

บทสรุป

การรักษาหลักในมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma คือ การผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี โดยต้องใช้รังสีปริมาณสูง (72-74 เกรย์ใน chordoma และ 70 เกรย์ใน chondrosarcoma) อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาในสถาบันที่มีความชำนาญ การฉายรังสีควรใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มเป็นอย่างน้อย หรือการฉายอนุภาค เพื่อให้ปริมาณรังสีขนาดสูงไปยังตัวก้อนโดยจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะสำคัญรอบข้างได้ ซึ่งมีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรค

ตารางที่ 9. การศึกษาการรักษาในโรคเมเนเร็งฐานะเรื้องานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma ที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ (local recurrence)

FU: follow-up, SRS: stereotactic radiosurgery, GK: Gamma knife, RT: radiation, y: years, G: grade, CN: cranial nerve, TLN: temporal lobe necrosis, CSF: cerebrospinal fluid, N/A: not available

Salvage modality	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT (# salvage sx)	Median time to re-RT (ปี)	Median prior RT dose (GyE)	Median RT dose (Gy, GyRBE)	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)		Overall survival (ร้อยละ)		Grade 3-5 toxicities (#)
								2 years	5 years	2 years	5 years	
Surgery +/- RT	Tzortzidis และคณะ ⁽⁶⁴⁾	2006	N/A (27)	-	-	-	8	41 (3y)	39	-	-	NA
Surgery	Fagundes และคณะ ⁽⁵⁵⁾	1995	N/A (46)	-	-	-	1	-	-	63	6	NA
SRS (GK)	Kano และคณะ ⁽³²⁾	2011	20 (N/A)	1.1	55.8 (18-79)	13.5 [†]	3.3	62 (3y)	62	82 (3y)	43.4	G3 CN V,VI neuropathy (1), G3 pituitary dysfunction (2)
Proton	McDonald และคณะ ⁽⁶²⁾	2013	16 (8)	3 (1-10.8)	75.2 (40-79.2)	75.6* (71.2-79.2)	2	85	-	80	-	2yr G3-4 = 19% Acute: G3 laryngeal edema (4), G4 ventricular obstruction (1) / Late: G3 bilat TLN (1), G4 CSF leak (1), G4 ischemic stroke (1)

* Conventional fractionation N=14, Hyperfractionation N=2 (1.2 Gy, 8 hour interval)

[†] Prescribed at tumor margin

#: number of patients

เอกสารอ้างอิง

1. Fuller DB, Bloom JG. Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(2):331-9.
2. Romero J, Cardenes H, la Torre A, Valcarcel F, Magallon R, Regueiro C, et al. Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. *Radiother Oncol.* 1993;29(1):27-32.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Bone Cancer. Version 2.2022 — October 8, 2021.
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer.* 2013;49(3):684-95.
5. Williams BJ, Raper DM, Godbout E, Bourne TD, Prevedello DM, Kassam AB, et al. Diagnosis and treatment of chordoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(6):726-31.
6. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, Liebsch NJ, Sheridan E, Li S, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet.* 2009;41(11):1176-8.
7. Stacchiotti S, Sommer J, Chordoma Global Consensus G. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e71-83.
8. Volpe NJ, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Lessell S. Neuro-ophthalmologic findings in chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(1):97-104.
9. Verdegaal SH, Bovee JV, Pansuriya TC, Grimer RJ, Ozger H, Jutte PC, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist.* 2011;16(12):1771-9.
10. Bloch OG, Jian BJ, Yang I, Han SJ, Aranda D, Ahn BJ, et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci.* 2009;16(12):1547-51.
11. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(3):119-38.
12. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e69-76.
13. Korten AG, ter Berg HJ, Spincemaille GH, van der Laan RT, Van de Wel AM. Intracranial chondrosarcoma: review of the literature and report of 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):88-92.

14. Wasserman JK, Gravel D, Purgina B. Chordoma of the Head and Neck: A Review. *Head Neck Pathol.* 2018;12(2):261-8.
15. Sahgal A, Chan MW, Atenafu EG, Masson-Cote L, Bahl G, Yu E, et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):889-94.
16. Colli BO, Al-Mefty O. Chordomas of the skull base: follow-up review and prognostic factors. *Neurosurg Focus.* 2001;10(3):E1.
17. Hasegawa T, Ishii D, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H. Gamma Knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg.* 2007;107(4):752-7.
18. Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammari H, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol.* 2003;179(4):241-8.
19. Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Forsyth PJ, Wold LE, McGivney DJ. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer.* 1993;72(10):2943-9.
20. Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Dozier JC, et al. Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg.* 1993;78(5):741-7.
21. Al-Mefty K, Pravdenkova S, Colli BO, Al-Mefty O, Gokden M. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer.* 2007;110(11):2457-67.
22. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS, Al-Mefty O. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics.* 2003;23(4):995-1009.
23. Yeom KW, Lober RM, Mobley BC, Harsh G, Vogel H, Allaggio R, et al. Diffusion-weighted MRI: distinction of skull base chordoma from chondrosarcoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(5):1056-61, S1.
24. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer.* 2014;120(12):1763-74.
25. Sekhar LN, Pranatartiharani R, Chanda A, Wright DC. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: results and complications of surgical management. *Neurosurg Focus.* 2001;10(3):E2.
26. Boari N, Gagliardi F, Cavalli A, Gemma M, Ferrari L, Riva P, et al. Skull base chordomas: clinical outcome in a consecutive series of 45 patients with long-term follow-up and

- evaluation of clinical and biological prognostic factors. *J Neurosurg.* 2016;125(2):450-60.
27. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999;175 Suppl 2(2):57-63.
 28. Hug EB, Loredò LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg.* 1999;91(3):432-9.
 29. Potluri S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, Prevost AT, et al. Residual postoperative tumour volume predicts outcome after high-dose radiotherapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and spine. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(3):199-208.
 30. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1111-8.
 31. McDonald MW, Linton OR, Moore MG, Ting JY, Cohen-Gadol AA, Shah MV. Influence of Residual Tumor Volume and Radiation Dose Coverage in Outcomes for Clival Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):304-11.
 32. Kano H, Iqbal FO, Sheehan J, Mathieu D, Seymour ZA, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for chordoma: a report from the North American Gamma Knife Consortium. *Neurosurgery.* 2011;68(2):379-89.
 33. Uhl M, Mattke M, Welzel T, Oelmann J, Habl G, Jensen AD, et al. High control rate in patients with chondrosarcoma of the skull base after carbon ion therapy: first report of long-term results. *Cancer.* 2014;120(10):1579-85.
 34. Andreou D, Ruppin S, Fehlberg S, Pink D, Werner M, Tunn PU. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta Orthop.* 2011;82(6):749-55.
 35. Krishnan S, Foote RL, Brown PD, Pollock BE, Link MJ, Garces YI. Radiosurgery for cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 2005;56(4):777-84; discussion -84.
 36. Zou Y, Neale N, Sun J, Yang M, Bai HX, Tang L, et al. Prognostic Factors in Clival Chordomas: An Integrated Analysis of 347 Patients. *World Neurosurg.* 2018;118:e375-e87.
 37. Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, Bolle S, Mammari H, De Marzi L, et al. Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):312-21.
 38. Andra C, Rauch J, Li M, Ganswindt U, Belka C, Saleh-Ebrahimi L, et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of

- the head and neck. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):140.
39. Nikoghosyan AV, Karapanagiotou-Schenkel I, Munter MW, Jensen AD, Combs SE, Debus J. Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):607.
 40. Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base.* 2009;19(3):219-24.
 41. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jakel O, et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(2):449-57.
 42. Mizoe JE. Review of carbon ion radiotherapy for skull base tumors (especially chordomas). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(4):356-60.
 43. Nikoghosyan AV, Rauch G, Munter MW, Jensen AD, Combs SE, Kieser M, et al. Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with low and intermediate grade chondrosarcoma of the skull base, clinical phase III study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):606.
 44. Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, Bozzao A, Brada M, Fariselli L, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol.* 2021;156:80-94.
 45. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S36-41.
 46. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S28-35.
 47. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S50-7.
 48. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-7.
 49. Fossati P, Vavassori A, Deantonio L, Ferrara E, Krengli M, Orecchia R. Review of photon and proton radiotherapy for skull base tumours. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(4):336-55.
 50. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, Burnet NG, Calugaru V, Coremans IEM, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol.* 2018;128(1):26-36.

51. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S42-9.
52. Forander P, Bartek J, Jr., Fagerlund M, Benmaklouf H, Dodoo E, Shamikh A, et al. Multidisciplinary management of clival chordomas; long-term clinical outcome in a single-institution consecutive series. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(10):1857-68.
53. Martin JJ, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lozanne KA, Lunsford LD. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg.* 2007;107(4):758-64.
54. Vasudevan HN, Raleigh DR, Johnson J, Garsa AA, Theodosopoulos PV, Aghi MK, et al. Management of Chordoma and Chondrosarcoma with Fractionated Stereotactic Radiotherapy. *Front Surg.* 2017;4:35.
55. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efid J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(3):579-84.
56. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol.* 1996;41(1):67-72.
57. Magrini SM, Papi MG, Marletta F, Tomaselli S, Cellai E, Mungai V, et al. Chordoma-natural history, treatment and prognosis. The Florence Radiotherapy Department experience (1956-1990) and a critical review of the literature. *Acta Oncol.* 1992;31(8):847-51.
58. Bugoci DM, Girvigian MR, Chen JC, Miller MM, Rahimian J. Photon-based fractionated stereotactic radiotherapy for postoperative treatment of skull base chordomas. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(4):404-10.
59. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):591-6.
60. Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci.* 2000;21(4):203-7.
61. Choy W, Terterov S, Ung N, Kaprealian T, Trang A, DeSalles A, et al. Adjuvant Stereotactic Radiosurgery and Radiation Therapy for the Treatment of Intracranial Chordomas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016;77(1):38-46.
62. Kim JH, Jung HH, Chang JH, Chang JW, Park YG, Chang WS. Gamma Knife surgery for intracranial chordoma and chondrosarcoma: radiosurgical perspectives and treatment

- outcomes. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:188-97.
63. Koga T, Shin M, Saito N. Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010;98(2):233-8.
64. Tzortzidis F, Elahi F, Wright D, Natarajan SK, Sekhar LN. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery.* 2006;59(2):230-7; discussion -7.
65. Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):392-8.
66. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1120-6.
67. Koto M, Ikawa H, Kaneko T, Hagiwara Y, Hayashi K, Tsuji H. Long-term outcomes of skull base chordoma treated with high-dose carbon-ion radiotherapy. *Head Neck.* 2020;42(9):2607-13.
68. Schulz-Ertner D, Haberer T, Jakel O, Thilmann C, Kramer M, Enghardt W, et al. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):36-42.
69. Mattke M, Vogt K, Bougatf N, Welzel T, Oelmann-Avendano J, Hauswald H, et al. High control rates of proton- and carbon-ion-beam treatment with intensity-modulated active raster scanning in 101 patients with skull base chondrosarcoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center. *Cancer.* 2018;124(9):2036-44.
70. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efrid J, et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(5):967-75.
71. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(1):59-68.
72. Kitpanit S, Lee A, Pitter KL, Fan D, Chow JCH, Neal B, et al. Temporal Lobe Necrosis in Head and Neck Cancer Patients after Proton Therapy to the Skull Base. *Int J Part Ther.*

- 2020;6(4):17-28.
73. McDonald MW, Linton OR, Calley CS. Dose-volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(2):261-7.
 74. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):372-9.
 75. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):1079-92.
 76. Chen MS, Lin FJ, Huang MJ, Wang PW, Tang S, Leung WM, et al. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol.* 1989;19(3):265-70.
 77. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;118(2):226-8.
 78. Han P, Wang X, Liang F, Liu Y, Qiu X, Xu Y, et al. Osteoradionecrosis of the Skull Base in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Risk Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(3):552-5.
 79. Huang XM, Zheng YQ, Zhang XM, Mai HQ, Zeng L, Liu X, et al. Diagnosis and management of skull base osteoradionecrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2006;116(9):1626-31.
 80. Chow JCH, Cheung KM, Au KH, Zee BCY, Lee J, Ngan RKC, et al. Radiation-induced hypoglossal nerve palsy after definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Clinical predictors and dose-toxicity relationship. *Radiother Oncol.* 2019;138:93-8.
 81. Wang L, Tian K, Wang K, Ma J, Ru X, Du J, et al. Factors for tumor progression in patients with skull base chordoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2368-77.
 82. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):1107-14.
 83. Chugh R, Dunn R, Zalupski MM, Biermann JS, Sondak VK, Mace JR, et al. Phase II study of 9-nitro-camptothecin in patients with advanced chordoma or soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3597-604.

84. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):914-20.
85. Schuetze SM, Bolejack V, Choy E, Ganjoo KN, Staddon AP, Chow WA, et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer.* 2017;123(1):90-7.
86. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154-60.



การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ให้เหมาะสมสำหรับ ผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท (optimal glycemic control in neurosurgical patients)

สุนิสา แสงทองจรัสกุล

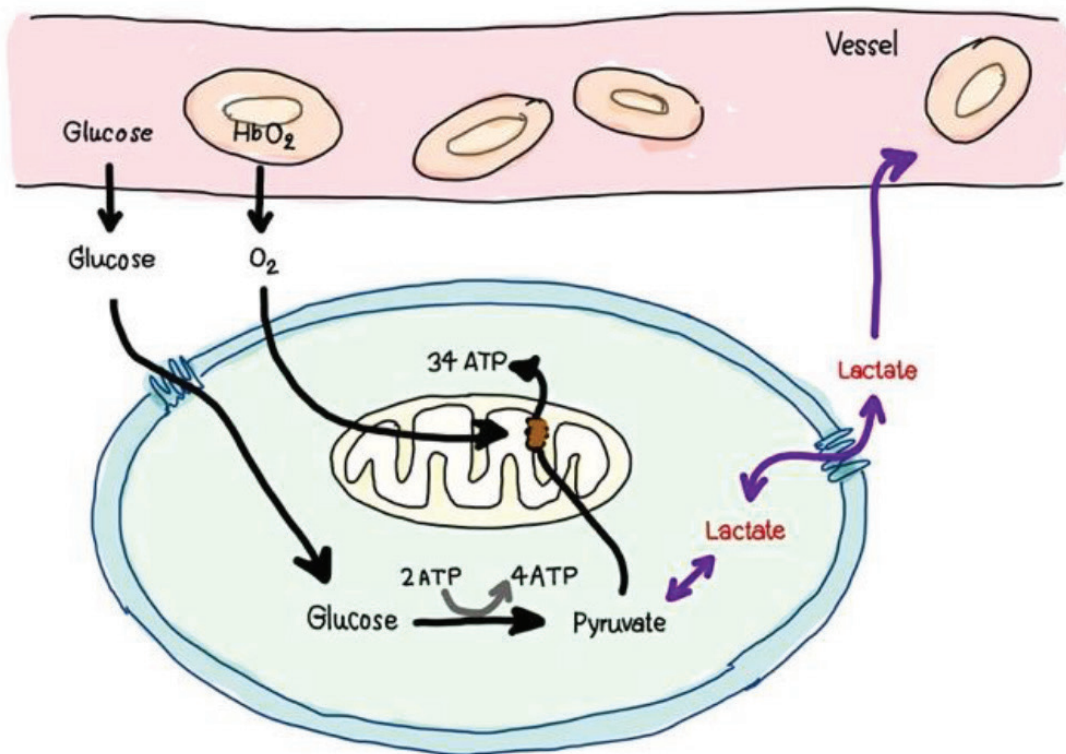
บทนำ

สมองจำเป็นต้องใช้น้ำตาล (glucose) และออกซิเจนในการทำงานต่าง ๆ ทั้งกระบวนการส่งสัญญาณประสาทระหว่างจุดประสานประสาท (synaptic transmission) รักษาสมดุลของไอออนบริเวณเยื่อหุ้มผิว (transmembrane ionic gradients) ความสมบูรณ์ของเซลล์ (cellular integrity) และสร้างสารสื่อประสาทต่าง ๆ⁽¹⁾ ระดับน้ำตาลในเลือดมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลการรักษาทางระบบประสาท (neurological outcomes) มีการศึกษาจำนวนมากพบว่า ผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาทที่เป็นเบาหวาน และไม่เป็นเบาหวานที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่า ทำให้ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และอัตราการตายสูงขึ้น⁽²⁻⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตาม ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ก็ทำให้เกิดผลเสียต่อสมองเช่นกัน⁽⁷⁾ ดังนั้นการรักษากระดับน้ำตาลในเลือดให้ปกติ เป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถลดและป้องกันการบาดเจ็บทุติยภูมิให้ผู้ป่วยที่ผ่าตัดสมอง ทำให้ผลการรักษา (outcome) ดีขึ้น

เมตาบอลิซึมของน้ำตาลในสมอง

กระบวนการดำรงอยู่ของเซลล์ต้องใช้น้ำตาล และออกซิเจนเป็นสารตั้งต้นสำหรับสร้างพลังงาน (ดังรูปที่ 1) ระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นอยู่กับสมดุลระหว่างการสร้าง และใช้น้ำตาลของร่างกาย⁽⁸⁾ สมองไม่สามารถสร้างและเก็บสะสมน้ำตาลได้ จำเป็นต้องได้รับน้ำตาลทางกระแสเลือด หนึ่งในสี่ของน้ำตาลในร่างกายถูกนำมาใช้ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดมีผลต่อการทำงานของสมองอย่างมาก⁽¹⁾ ไกลโคเจน (glycogen) สามารถใช้ในเมตาบอลิซึมของสมองได้ในภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือสมองมีพลังงานไม่เพียงพอ

ต่อความต้องการ โดย glycogen ถูกเก็บใน astrocyte ซึ่งจะถูกละลายเป็นแลคเตท (lactate) ต่อไป⁽⁹⁾ น้ำตาล ดูดซึมเข้าสมองโดยการควบคุมของโปรตีนเฉพาะเจาะจงเรียกว่า glucose transporters (GLUT) ซึ่งมี 2 ชนิด ได้แก่ GLUT1 ทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลเข้า endothelial cell ของ blood brain barrier (BBB) และ glial cell ส่วน GLUT3 ทำหน้าที่ควบคุมการขนส่งน้ำตาลเข้าเซลล์ประสาท (neuron)⁽¹⁰⁾ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เร็วหรืออาจทำให้การขนส่งน้ำตาลผ่าน BBB ด้วย GLUT ลดลง ซึ่งเป็นกระบวนการป้องกันการเพิ่มขึ้นของ น้ำตาลในสมอง⁽¹¹⁾ โดยทั่วไปการผ่านเข้า-ออกของน้ำตาลขึ้นอยู่กับความแตกต่างของความเข้มข้นของน้ำตาล เป็นหลัก อย่างไรก็ตามพบว่า GLUT สามารถขนส่งน้ำตาลเข้าสมองได้ แม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ⁽¹⁰⁾ อินซูลินสามารถผ่าน BBB ได้ และทำหน้าที่ควบคุมภาวะสมดุลของน้ำตาลในสมอง อินซูลินอาจเพิ่มการดูดซึม น้ำตาลผ่าน astrocytes ได้ แต่ไม่มีผลต่อการดูดซึมน้ำตาลเข้าเซลล์ประสาท⁽¹²⁾ มีการศึกษาพบว่า อินซูลิน เพิ่มการใช้น้ำตาล (glucose utilization) ในสมอง ซึ่งแสดงว่า อินซูลินน่าจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุม ระดับน้ำตาลในสมอง โดยเฉพาะสมองส่วน cortex⁽¹³⁾



รูปที่ 1. แสดงกระบวนการหายใจระดับเซลล์

ATP: adenosine triphosphate, HbO₂: oxyhemoglobin

น้ำตาลถูกนำไปใช้ในกระบวนการสลายน้ำตาลโดยใช้ออกซิเจน (aerobic glycolysis) ในไมโทคอนเดรีย เปลี่ยนเป็น adenosine triphosphate (ATP) และ pyruvate ซึ่ง pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl-CoA ผ่านวงจร tricarboxylic acid (TCA cycle) เพื่อสร้าง ATP ตามลำดับ เรียกว่ากระบวนการ

oxidative phosphorylation ซึ่งหากกระบวนการนี้ไม่สมบูรณ์จากภาวะขาดออกซิเจน ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ หรือสมองขาดเลือด จะทำให้ pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็น lactate แทน⁽¹⁾ ปัจจัยที่มีผลรบกวนเมตาบอลิซึมของน้ำตาลในสมอง ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและต่ำ และยาบางชนิด ส่วนยาระงับความรู้สึก ได้แก่ propofol และ barbiturate ลดอัตราการใช้ออกซิเจนของสมอง (cerebral metabolic rate of oxygen) และอัตราเมตาบอลิซึมของน้ำตาล ยา dexamethasone สามารถลดการใช้น้ำตาลในสมองของผู้ป่วยโรคเนื้องอกในสมอง⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ภาวะสมองขาดเลือด (traumatic brain injury, TBI) เลือดออกใต้ชั้นอะแร็กนอยด์ (subarachnoid hemorrhage, SAH) และสมองขาดเลือด (ischemic stroke) ก็มีผลรบกวนเมตาบอลิซึมของน้ำตาลได้⁽¹⁵⁾ ในช่วงแรกของ TBI และ SAH พบการสลายน้ำตาลเพิ่มขึ้นเฉียบพลัน (acute hyperglycolysis) มีการสลายน้ำตาลแบบขาดออกซิเจนจากการทำงานของไมโทคอนเดรียผิดปกติ (mitochondrial oxidation)^(16, 17) ซึ่งการสร้าง pyruvate ในภาวะที่ไมโทคอนเดรียผิดปกตินี้ จะถูกเปลี่ยนเป็น lactate มากกว่ายังไม่แน่ชัดว่า hyperglycolysis นี้เกิดจากกระบวนการปรับสภาพให้ lactate เป็นแหล่งพลังงานหลักชั่วคราวหรือเป็นภาวะวิกฤตของเมตาบอลิซึมในเนื้อเยื่อที่ขาดเลือด โดย hyperglycolysis อาจทำให้ระดับน้ำตาลนอกเซลล์สมองลดลงแม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งหากพยายามลดระดับน้ำตาลในเลือดลงอีก อาจทำให้ระดับน้ำตาลในสมองน้อยเกินไปได้⁽¹⁾

Lactate ถูกสร้างโดยเซลล์ประสาท astrocyte ระหว่างจุดประสานประสาท (synapse) ในภาวะปกติ โดย lactate dehydrogenase เป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนระหว่าง lactate และ pyruvate เมื่ออยู่ในภาวะขาดออกซิเจน pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็น lactate และสร้าง ATP ได้จำนวนน้อยกว่าจากการใช้ pyruvate ผ่าน TCA cycle ซึ่ง lactate ทำให้ภายในเซลล์เกิดภาวะเป็นกรด (lactic acidosis) แต่ในภาวะนี้ lactate อาจเป็นแหล่งพลังงานให้สมองได้⁽¹⁾ โดยมีการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย TBI มีการดูดซึม lactate เข้าสู่สมอง (brain lactate uptake) ซึ่งอาจบ่งบอกว่า lactate มีบทบาทในกระบวนการเมตาบอลิซึมของสมองด้วย⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง TBI พบว่าการให้ lactate ทางหลอดเลือดดำตลอดเวลา ช่วยให้ผลการรักษาด้านกระบวนการคิด (cognitive outcome) ดีขึ้น⁽¹⁹⁾ ทำให้เกิดทฤษฎีว่า ในภาวะที่มีความต้องการพลังงานสูง (เช่น เซลล์ประสาทถูกกระตุ้น) หรือภาวะขาดน้ำตาลหรือออกซิเจน (เช่น การขาดเลือด) เซลล์ประสาทจะใช้ lactate เป็นแหล่งพลังงานหลัก ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ lactate ชั่วคราวในผู้ป่วย TBI, SAH หรือสมองขาดเลือดอาจจะไม่ได้ทำให้สมองแย่ลง^(20, 21) และการลดระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อลดการสร้าง lactate อาจทำให้แย่ลง⁽¹⁾ นอกจากนี้ glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ที่มักจะหลั่งออกมาเมื่อมีสมองขาดเลือด อาจมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสลายน้ำตาลด้วย⁽²²⁾ โดยสารชีวเคมีในกระบวนการเหล่านี้ ยังต้องมีการศึกษาต่อไป

เซลล์ astrocyte และเซลล์ประสาทสามารถเปลี่ยน lactate เป็น pyruvate ในไมโทคอนเดรียได้ นอกจากนี้ในภาวะน้ำตาลในเลือดสูง astrocyte ยังเพิ่มกระบวนการสลายน้ำตาลได้ด้วย ซึ่งเมตาบอลิซึมนี้พบได้ทั่วไปในผู้ป่วย SAH สมองขาดเลือด หรือโรคเนื้องอก โดยผลของระดับน้ำตาลต่อพยาธิสภาพของโรคเหล่านี้ อาจจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับกลไกการขาดเลือดระดับเซลล์ประสาท และระยะเวลาที่เซลล์ชนิดต่าง ๆ ทำงานผิดปกติ⁽²³⁾

ปัจจุบันการศึกษาเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท มีการเปลี่ยนไปศึกษาสารชีวเคมีจากเมตาบอลิซึมภายในเซลล์ประสาทจาก microdialysis มากขึ้น ได้แก่ lactate, glutamate และระดับน้ำตาลในสมอง⁽²⁴⁾ มีการศึกษาพบความขัดแย้งเรื่องน้ำตาลในสัตว์ทดลองที่มีภาวะสมองขาดเลือดพบว่าเซลล์ที่บาดเจ็บอาจต้องการน้ำตาลเพื่อเป็นพลังงานเพิ่มขึ้น แต่ระดับน้ำตาลที่เพิ่มขึ้นนี้ก็อาจก่อให้เกิดผลเสียจากการสร้าง lactate และภาวะเป็นกรดเพิ่มขึ้นจากกระบวนการสลายน้ำตาลแบบขาดออกซิเจนซึ่งภาวะเป็นกรดในเซลล์นี้อาจทำลายเซลล์สมองมากขึ้นเช่นกัน⁽²⁵⁾ ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)

องค์การอนามัยโลกวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 126 มล./ดล.⁽²⁶⁾ กรณีผู้ป่วยวิกฤตระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 155 มก./ดล.⁽²⁷⁾ อาจอันตรายต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสมองบาดเจ็บจากการขาดเลือด SAH และ TBI⁽²⁸⁾ มีการรวบรวมการศึกษาเรื่องภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อผลการรักษาในผู้ป่วย SAH สมองขาดเลือด และเนื้องอกในสมอง พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 120–180 มล./ดล. เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลการรักษาไม่ดี (poor outcome) และอัตราการตายเพิ่มขึ้น⁽¹⁾ ความเครียดจากการผ่าตัดกระตุ้นระบบต่อมไร้ท่อของร่างกายให้ยับยั้งการทำงานของอินซูลิน (insulin) ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และอาจเกิด ketoacidosis ได้ นอกจากนี้ความเครียดทำให้มีการหลั่งฮอร์โมนต่อต้านการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ (counter regulatory hormones) ได้แก่ epinephrine, cortisol และทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) จาก proinflammatory cytokine หรือจากยาที่ใช้ ได้แก่ dopamine, norepinephrine, corticosteroids, thiazide และสารน้ำที่มีน้ำตาล (dextrose containing solution)⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ ยังมีสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท แสดงในตารางที่ 1⁽¹²⁾

ตารางที่ 1. แสดงสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท⁽¹²⁾

HPA axis: hypothalamic-pituitary-adrenal axis

สาเหตุจากอาการป่วยวิกฤต (critical illness)	Catecholamines
	กระตุ้น HPA axis
	Inflammatory cytokines
	Lipotoxicity
	ระบบประสาทส่วนกลางที่ควบคุมระบบอัตโนมัติทำงานผิดปกติ
สาเหตุจากผู้ป่วย	Inflammatory state ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน
	โรคเบาหวานที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย

สาเหตุจากการรักษา	การให้สารน้ำที่มีน้ำตาล (dextrose)
	การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (total parenteral nutrition)
	การให้สารอาหารทางเดินอาหาร (enteral nutrition)
	ยา (vasopressors, glucocorticoid)

ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อสมอง

ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อระบบร่างกาย ทำให้การทำงานของ endothelial cell เสีย (endothelial dysfunction) ระบบภูมิคุ้มกันเสีย เพิ่ม oxidative stress มีภาวะเร่งการเกิดหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (prothrombotic changes) ได้⁽²⁹⁾

น้ำตาลในเลือดสูง ทำให้ออสโมลาริตีในเลือดเพิ่มขึ้น (hyperosmolarity) และปัสสาวะออกมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้สารน้ำในร่างกายไม่เพียงพอจนความดันโลหิตต่ำ แรงดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง (cerebral perfusion pressure, CPP) ลดลง⁽¹⁾ ทำให้เกิดภาวะสมองบวม ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น⁽²⁹⁾ และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral blood flow, CBF) บางส่วนลดลง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยที่มีสมองขาดเลือดเกิดอันตรายมากขึ้น⁽³⁰⁾ นอกจากนี้ hyperosmolarity และภาวะเกลือแร่ไม่สมดุล ทำให้ความรู้สึกตัวของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลง จนเกิดอาการชักได้⁽¹⁾

มีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้ BBB ในสัตว์ทดลองเสียไป โดยเชื่อว่าทำให้สมองบวมผ่านการกระตุ้นระบบเอนไซม์ (enzymatic pathway) ที่ทำให้มีการสร้าง reactive oxygen species (ROS)⁽³¹⁾ และสมองบวมมากขึ้นจากการดูดซึมแคลเซียม lactate และ glutamate⁽¹⁾ นอกจากนี้ยังทำให้สัตว์ทดลองที่สมองขาดเลือดแบบเฉพาะที่ (focal ischemia) พบพื้นที่ของสมองขาดเลือด (infarct size) เพิ่มขึ้น⁽³²⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เป็นทั้งเครื่องบ่งชี้ถึงระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บ และโอกาสเกิดผล การรักษาไม่ดี ทั้งในผู้ป่วยสมองขาดเลือด SAH เลือดออกในสมอง⁽¹⁾ ปัจจุบันมีการศึกษาสารชีวเคมีในเซลล์สมองจาก microdialysis นอกเหนือจากการศึกษาเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดเพียงอย่างเดียว ได้แก่ อัตราส่วนของ lactate/pyruvate (L/P ratio) ระดับน้ำตาลในสมอง glutamate และ glycerol (สารที่เกิดจากการสลายของเยื่อหุ้มเซลล์) ซึ่งแสดงถึงภาวะเครียดของเมตาบอลิซึม (metabolic stress) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้แปรตามระดับน้ำตาลในสมอง (cerebral glucose) และบางครั้งแปรผกผันกัน ได้แก่ ในผู้ป่วย SAH ที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140 มก./ดล. มักพบระดับน้ำตาลในสมองต่ำ แม้ว่าผู้ป่วยบางรายมีการให้อินซูลินอยู่ด้วย⁽³³⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้สมองบาดเจ็บแบบทุติยภูมิได้จากการกระตุ้น hypothalamo-hypophyseal-adrenal (HHA) axis โดยภาวะสมองขาดเลือดกระตุ้นศูนย์การควบคุมระดับน้ำตาลในสมอง ทำให้ cortisol และ catecholamine เพิ่มขึ้น ซึ่งเกี่ยวข้องกับผลการรักษาไม่ดีด้วย⁽³⁴⁾ นอกจากนี้ ยังกระตุ้นกระบวนการอักเสบ ทำให้เกิดภาวะต่อออสโมลิตี ลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมอง (ทำให้เพิ่ม infarct size)

เพิ่มการสร้าง lactate และอนุมูลอิสระ เพิ่ม excitatory amino acids และแคลเซียมภายในเซลล์ ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ และ endothelial dysfunction ด้วย⁽⁶⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 70 มก./ดล.⁽³⁵⁾ ซึ่งการศึกษาพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 65–70 มก./ดล. กระตุ้นระบบประสาทต่อมไร้ท่อ ทำให้ glucagon และ epinephrine เพิ่มขึ้น เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดประมาณ 50–55 มก./ดล. จะเริ่มมีอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ภาวะสูญเสียหน้าที่ด้านกระบวนการคิด (cognitive dysfunction) และหากลดลงน้อยกว่า 40 มก./ดล. ทำให้เกิดอาการชัก โคม่า (coma) และสมองถูกทำลายได้⁽³⁶⁾ ซึ่งอาการและอาการแสดงเหล่านี้อาจไม่สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บ และผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึก ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำสามารถพบได้บ่อย และเกิดจากหลายสาเหตุ⁽²⁹⁾ ได้แก่ การงดน้ำและอาหารก่อนผ่าตัด ได้รับยาลดน้ำตาลหรืออินซูลินไม่เหมาะสม ยาบางชนิด เช่น warfarin enalapril ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ไตหรือตับทำงานผิดปกติ ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ hypopituitarism, adrenal insufficiency, hypothyroidism หรือสามารถเกิดขึ้นได้เอง พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งมีการศึกษาจำนวนมากบ่งบอกว่า ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้พยากรณ์โรคแย่ลง⁽³⁷⁻³⁹⁾ การศึกษาเรื่องภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ มักมาจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยการควบคุมระดับน้ำตาลแบบเข้มงวด (tight glucose control) ด้วยอินซูลิน (intensive insulin therapy, IIT) ซึ่งพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นเอง ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยภาวะวิกฤต ทำให้เกิดความเจ็บป่วย (morbidity) มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด⁽⁴⁰⁾ ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท

ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำต่อสมอง

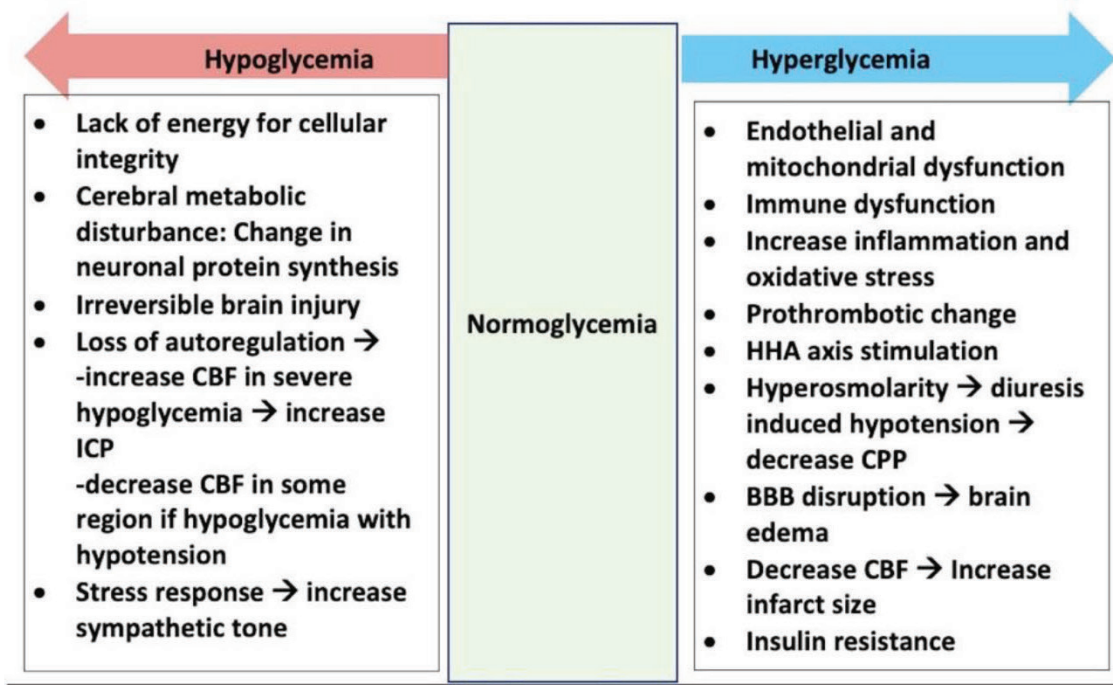
เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ จะทำให้สมองขาดพลังงาน เมตาบอลิซึมของสมองทำงานผิดปกติ การสร้างโปรตีน กรดอะมิโนในสมองผิดปกติ สารสื่อประสาททำงานล้มเหลว เยื่อหุ้มเซลล์ทำงานผิดปกติ สมดุลกรดต่างเสียไป หากไม่ได้รับการรักษา ระดับน้ำตาล glycogen และ lactate ในสมองจะลดลง⁽⁴¹⁾ การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมในสมองขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงและระยะเวลาที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำมาก นานเกิน 30 นาที อาจทำให้สมองเสียหายถาวรได้ และเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง (น้อยกว่า 25 มก./ดล.) จะทำให้ระดับพลังงานของสมองล้มเหลว อาจทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ isoelectric และเซลล์ประสาทตายได้^(42, 43) มีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทในสมองหลายชนิด ได้แก่ aspartate, ammonia, glutamate และ g-aminobutyric acid⁽⁶⁾ พยาธิวิทยาของสมองที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบว่าเป็นเนื้อเยื่อตาย (necrosis) ซึ่งแตกต่างจากสมองที่เกิดจากการขาดเลือด (infarction)^(42, 43) โดยสมองส่วนที่ไวต่อการบาดเจ็บจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากที่สุด ได้แก่ สมองส่วน hippocampus และ cortex ขณะที่สมองส่วน cerebellum สามารถทนต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้มากกว่า⁽⁴³⁾

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ส่งผลต่อปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ทำให้ autoregulation และ vasoreactivity สูญเสียการทำงาน กระตุ้น β -adrenoceptor^(44, 45) เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรงพบว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้นร้อยละ 30 และเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำระดับปานกลาง จะทำให้ autoregulation เสียหน้าที่ในระดับความดันโลหิตต่ำ (lower autoregulation)⁽⁴⁴⁾ ดังนั้นเมื่อพบความดันโลหิตต่ำร่วมกับระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ จะทำให้สมองบางส่วนมีปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองลดลงอย่างมาก (เกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้ autoregulation ที่สมองบางส่วนเสียไป) แต่ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองบางส่วนไม่ลดลง⁽⁴⁴⁾ นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้การตอบสนองของหลอดเลือดสมองต่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (CO_2 reactivity) เปลี่ยนแปลงไป โดยพบว่า CO_2 reactivity ลดลงเมื่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิเมตรปรอท⁽⁴⁶⁾ ซึ่งผลจากปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้น และ autoregulation เสียไปจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคทางสมอง ได้แก่ TBI สมองขาดเลือด หรือภาวะอื่นที่มี compliance ในสมองลดลง และก่อให้เกิดการบาดเจ็บแบบทุติยภูมิได้

นอกจากนี้ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำยังทำให้ร่างกายเกิดความเครียด (counter-regulatory stress response) กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก⁽⁴⁷⁾ ทำให้ระดับของ norepinephrine, epinephrine, glucagon, growth hormone และ cortisol ในเลือดเพิ่มขึ้น เพื่อเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และการทำงานของระบบประสาทไว้ มีการศึกษาสารชีวเคมีจาก microdialysis ในสมองของผู้ป่วยสมองบาดเจ็บเฉียบพลันที่มีระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 80 มก./ดล. พบภาวะเครียดทางเมตาบอลิซึม ได้แก่ มีการเพิ่มขึ้นของ glutamate, lactate และ L/P ratio⁽⁴⁸⁾ นอกจากนี้การเพิ่ม norepinephrine และ epinephrine จากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจร่วมด้วยได้⁽⁸⁾

ในผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาทที่อยู่ในภาวะวิกฤต สามารถพบระดับน้ำตาลในสมองต่ำ โดยไม่สัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดได้⁽¹⁾ แต่การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดทำได้ง่ายกว่า ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทเสมอ เพื่อสามารถวินิจฉัย และให้การรักษาระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติได้ทันที ก่อนที่จะทำให้เกิดสมองบาดเจ็บถาวร โดยจากหลักฐานที่กล่าวมา ให้เริ่มการรักษาเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 70–80 มก./ดล.^(8, 29)

สรุปผลของภาวะน้ำตาลในเลือดผิดปกติต่อสมอง แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 2. ผลของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูงต่อสมอง

CBF: cerebral blood flow, CPP: cerebral perfusion pressure, HHA: hypothalamo-hypophyseal-adrenal, ICP: intracranial pressure

ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดยังไม่ชัดเจน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นได้ชัดเจนว่าการควบคุมระดับน้ำตาลแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินให้ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 80–110 มก./ดล. สามารถทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง หรือเป็นการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างน้อย⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ พยาธิสภาพของโรคทางระบบประสาทก็มีความแตกต่างจากโรคที่ต้องผ่าตัดอื่น ๆ ทำให้ไม่สามารถนำผลการรักษาจากผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดอื่น เช่น การผ่าตัดหัวใจ มาประยุกต์ใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาทได้^(1, 29) โดยโรคทางระบบประสาทแต่ละประเภทมีพยาธิสภาพแตกต่างกัน มีการศึกษาระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายตามโรคทางระบบประสาทต่าง ๆ ดังนี้

1. ผู้ป่วยเนื้องอกในสมอง (intracranial tumor)

ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน และไม่เป็นโรคเบาหวาน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroid) ร่วมด้วย รวมถึงการผ่าตัดสมองอาจทำให้ hypothalamus และต่อมใต้สมองทำงานผิดปกติ⁽⁵²⁾ มีการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูง (ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 137 มก./ดล.) มีส่วน

เกี่ยวข้องกับอาการลดลงของระยะเวลารอดชีวิตในผู้ป่วย glioblastoma⁽⁵³⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาของ Gruenbaum และคณะ⁽⁵⁴⁾ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างผ่าตัดมากกว่า 180 มก./ดล. มีส่วนเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหลังผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ แต่มีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันของ Hardy และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดหลังผ่าตัดมากกว่า 130 มก./ดล. หรือมากกว่า 150 มก./ดล. ไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ ส่วนการศึกษาเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินในผู้ป่วยหลังเข้ารับการผ่าตัดสมอง พบว่าการควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือด 80–110 มก./ดล. ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากขึ้น 3 เท่า เมื่อเทียบกับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 180–200 มก./ดล. ซึ่งภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อสมองดังที่กล่าวมาแล้ว⁽⁴⁹⁾

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดผู้ป่วยเนื้องอกในสมองมากเพียงพอในการจัดทำแนวทางปฏิบัติ (practice guideline) สำหรับควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดเนื้องอกสมอง มีเพียงคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 140–180 มก./ดล. เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือสูงเกินไป โดยแนะนำให้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยทุกรายอย่างน้อย 2 ครั้งเพื่อให้สามารถวินิจฉัยภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และให้การรักษาได้ทันที รวมถึงแนะนำให้บริหารอินซูลินด้วยวิธีหยดทางหลอดเลือดดำมากกว่าฉีดทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งคราว เนื่องจากสามารถลดความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก่อนผ่าตัด ควรได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบหยดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัดประมาณ 2–3 ชั่วโมง และควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการผ่าตัดทุกชั่วโมง เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการ⁽⁵²⁾

2. ผู้ป่วยสมองบาดเจ็บ (traumatic brain injury)

ภาวะสมองบาดเจ็บกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้มีการหลั่ง catecholamine เพิ่มขึ้นตามระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บ catecholamine ยับยั้งการขนส่งน้ำตาล โดยการจับกับอินซูลิน ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ซึ่งทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นปัจจัยในการทำนายผลการรักษาภายหลังภาวะสมองบาดเจ็บ⁽⁵⁶⁾ มีการศึกษาพบว่า ร้อยละ 15 ของผู้ป่วย TBI พบระดับน้ำตาลในเลือดสูง (มากกว่า 200 มก./ดล.) ระหว่างการผ่าตัด โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะสมองบาดเจ็บรุนแรง (glasgow coma scale น้อยกว่า 9) มีเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมอง dura (subdural hematoma) มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงก่อนผ่าตัด และผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป⁽⁵⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150–160 มก./ดล. ทำให้เกิดผลการรักษาไม่ดีในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรงด้วย^(4, 58) ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 มก./ดล. เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรงถึง 3.6 เท่า⁽⁵⁹⁾ จึงมีความพยายามควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินในผู้ป่วย TBI การศึกษามากมายพบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 80–120 มก./ดล. ไม่มีผลต่อผลการรักษาทางระบบประสาท หรืออัตราการตายของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมระดับน้ำตาลแบบเดิม (ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 180 มก./ดล.) แต่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่า^(60, 61) สอดคล้องกับการศึกษาของ Oddo และคณะ⁽⁶²⁾ พบว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลิน (ระดับน้ำตาลในเลือด 80–120 มก./ดล.) มีผลต่อเมตาบอลิซึมของ

น้ำตาลในสมอง ทำให้สมองขาดน้ำตาล และเกิดภาวะขาดพลังงาน (energy crisis) ได้ นอกจากนี้การศึกษาสารชีวเคมี microdialysis จากสมองของผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรงที่มี oxidative metabolism เสีย (L/P ratio ตั้งแต่ 25 ขึ้นไป) พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ทำให้ระดับน้ำตาลในสมองลดลงถึงค่าวิกฤต (critical threshold) 14.42–18.02 มก./ดล. ดังนั้นควรระวังการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย⁽⁶³⁾ อย่างไรก็ตาม แม้แต่แนวทางปฏิบัติจาก brain trauma foundation⁽⁶⁴⁾ ในปี ค.ศ. 2017 ยังไม่มีคำแนะนำเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดที่เหมาะสม หรือระดับน้ำตาลที่ควรรักษาด้วยอินซูลิน จึงมีเพียงการศึกษาที่แนะนำจากผู้เชี่ยวชาญว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในช่วง 140–180 มก./ดล. น่าจะเหมาะสมและความปลอดภัยในผู้ป่วย TBI^(61, 65-67)

3. ผู้ป่วยเลือดออกใต้ชั้นเนื้อเยื่อจากหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)

มีการศึกษา meta analysis ที่รวบรวม 17 การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วย aSAH 4,095 ราย พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (มากกว่า 115–200 มก./ดล.) เกี่ยวข้องกับผลการรักษาไม่ดี⁽⁶⁸⁾ โดยผู้ป่วย aSAH พบภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้จากภาวะเครียด และการตอบสนองจากการอักเสบ (inflammatory response) นอกจากนี้ยังพบว่าในช่วงแรกของ aSAH (acute phase) พบการทำงานของ hypothalamus ผิดปกติด้วย⁽⁶⁹⁾ จึงมีการศึกษาเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนมาก ซึ่งพบว่าควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 80–120 มก./ดล. หรือน้อยกว่า 120 มก./ดล. สามารถลดอัตราการติดเชื้อได้ แต่ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองหดเกร็ง (cerebral vasospasm) ผลการรักษาทางระบบประสาทและอัตราการตาย นอกจากนี้ยังทำให้พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยขึ้น^(50, 70, 71)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเท่าใดในผู้ป่วย aSAH มีผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้เริ่มใช้อินซูลินเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140 มก./ดล.⁽⁷²⁾ และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวด (80–120 มก./ดล.) อาจมีประโยชน์ในช่วงสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ได้แก่ ขณะผ่าตัดหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพองชั่วคราว (temporary clipping of aneurysm) หรือขณะหลอดเลือดสมองโป่งพองแตก^(29, 70, 71) โดยยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดในช่วงภายหลังการผ่าตัด⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ มีการศึกษาแนะนำว่า ไม่ควรให้ระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 90 มก./ดล. เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลการรักษาทางระบบประสาทไม่ดีเพิ่มขึ้น โดยผู้วิจัยอธิบายว่า ระดับน้ำตาลในเลือด 90 มก./ดล. อาจเพียงพอในสมองภาวะปกติ แต่อาจน้อยเกินไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากพบว่าสมองบาดเจ็บจาก aSAH มีการใช้น้ำตาลเพิ่มขึ้น⁽⁷³⁾

4. ผู้ป่วยเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage, ICH)

มีการศึกษาในผู้ป่วยเลือดออกในสมอง พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 140–154 มก./ดล. มีส่วนทำให้อัตราตายที่ 30 วัน และผลการรักษาไม่ดีเพิ่มขึ้น⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ และการลดระดับน้ำตาลในเลือด สามารถลดการขยายตัวของก้อนเลือดออกในสมอง และลดการเกิดผลการรักษาไม่ดีได้⁽⁷⁴⁾ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลมากเพียงพอที่จะแนะนำระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย และมีข้อมูลจำนวนมากพบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลิน อาจทำให้ระดับน้ำตาลในสมองลดลงถึงระดับวิกฤตได้เมื่อมีภาวะสมองบาดเจ็บ⁽⁶²⁾

สมาคมโรคหัวใจและสมาคมอัมพาตของสหรัฐอเมริกา (american heart association/american stroke association, AHA/ASA) ออกแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยเลือดออกในสมองในปี ค.ศ. 2015 แนะนำเพียงให้มีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้เสมอ และควรหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูง โดยไม่มีการกำหนดระดับน้ำตาลในเลือดไว้⁽⁷⁸⁾ ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันจึงมีผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่า ควรรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงด้วยอินซูลิน เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150 มก./ดล.^(12, 79)

5. ผู้ป่วยสมองขาดเลือด (ischemic stroke)

มีการศึกษาในผู้ป่วยสมองขาดเลือดที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน พบว่าในกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 121–144 มก./ดล. มีผลการรักษาทางระบบประสาทไม่ดีกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁸⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (admission) มากกว่า 180 มก./ดล. เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมองภายหลังสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และผลการรักษาทางระบบประสาทไม่ดีหลังจากออกจากโรงพยาบาล 3 เดือน⁽⁸¹⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันว่า ภาวะน้ำตาลในเลือดไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดเลือดออกในสมองภายหลังสมองขาดเลือดด้วย⁽⁸²⁾ มีการศึกษาจำนวนมากเรื่องการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดด้วยอินซูลิน (ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย 70–130 มก./ดล.) พบว่าผลการรักษา อัตราตาย และภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลน้อยกว่า 200 มก./ดล.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ แม้ว่าอาจพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวด แต่ไม่พบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเพิ่มอัตราตายและความเจ็บป่วย⁽⁸⁶⁾ สมาคมโรคหัวใจและสมาคมอัมพาตของสหรัฐอเมริกา (american heart association/american stroke association, AHA/ASA) ให้คำแนะนำว่าควรรักษาทั้งภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูงในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยควรควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือด 140–185 มก./ดล. เหมือนผู้ป่วยวิกฤตอื่น (class IIa, level of evidence C)⁽⁸⁷⁾ ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของสมาคมแพทย์ต่อมไร้ท่อและโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา (american association of clinical endocrinologists and american diabetes association) ที่แนะนำให้ใช้อินซูลินควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด 140–180 มก./ดล.⁽⁸⁸⁾

6. ผู้ป่วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท (interventional neuroradiology)

มีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเข้ารับการรักษาด้วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท ได้แก่ การปล่อยขดลวดอุดหลอดเลือดสมองโป่งพอง (aneurysm coiling) การฉีด recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) ทางหลอดเลือดแดงภายหลังภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และการฉีดยาขยายหลอดเลือดเพื่อรักษาภาวะหลอดเลือดสมองหดเกร็ง ซึ่งหัตถการดังกล่าวทำให้สมองเกิดการขาดเลือดเฉียบพลัน หรือมีการเปิดหลอดเลือดเพิ่มการไหลเวียนไปสมองทันที (reperfusion) ได้ มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มไม่เป็นโรคเบาหวานที่เข้ารับการรักษา rTPA ทางหลอดเลือดแดงเพื่อรักษาสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดง middle cerebral occlusion พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 180 มก./ดล. มี infarct size ใหญ่กว่า และผลการรักษาไม่ดี⁽⁸⁹⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Poppe และคณะ⁽⁹⁰⁾ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 144 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา rTPA ทาง

หลอดเลือดแดง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง เพิ่มอัตราการตายและผลการรักษาไม่ดี ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และไม่มีการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยอินซูลิน ดังนั้นจากข้อมูลปัจจุบัน จึงแนะนำให้ตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาด้วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท และเริ่มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยอินซูลินช่วงระหว่างทำหัตถการเมื่อผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 144 มก./ดล.⁽²⁹⁾

ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายของผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทแต่ละประเภท สรุปรจากหลักฐานดังกล่าวไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายสำหรับผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทตามหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบัน

ผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท	ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย (มก./ดล.)
1. เนื้องอกในสมอง	140–180
2. สมองบาดเจ็บ	140–180
3. เลือดออกใต้ชั้นอะแร็กนอยด์จากเส้นเลือดสมองโป่งพองแตก	90–140 (80–120 ในช่วงหนีบเส้นเลือดสมองโป่งพองชั่วคราว หรือขณะเส้นเลือดสมองโป่งพองแตก)
4. เลือดออกในสมอง	80–150
5. สมองขาดเลือด	140–180
6. ผู้ป่วยรังสีร่วมรักษาระบบประสาท	80–144

หมายเหตุ เป็นการสรุปข้อมูลจากการรวบรวมหลักฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันเท่านั้น ซึ่งอาจใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยได้ โดยแนะนำให้พิจารณาตามความเหมาะสม และสภาวะอื่นของผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือด (glucose variability)

ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยแต่ละคนมีความแปรปรวนตลอดเวลาขณะเข้ารับการรักษา โดยอาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ภาวะเครียด ความปวด การบาดเจ็บ การผ่าตัด และยา⁽⁹¹⁾ มีการศึกษาพบว่า ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือด เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดผลการรักษาไม่ดีในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาททั้งในผู้ป่วย SAH^(73, 92) และผู้ป่วยเลือดออกในสมอง⁽⁹³⁾ โดย Barletta และคณะ⁽⁹²⁾ พบว่าสมองขาดเลือด (cerebral infarction) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย SAH ที่มีความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 9.52 มก./ดล./ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดเป็นปัจจัยเกี่ยวข้องกับภาวะเครียดทางเมตาบอลิซึม (metabolic distress) ในสมองของผู้ป่วย SAH โดยวัดจาก L/P ratio มากกว่า 40⁽⁹⁴⁾ ดังนั้นจึงควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทให้อยู่ในช่วงระดับเป้าหมายเพื่อลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือสูงระหว่างการรักษา

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัด

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัด ควรเริ่มต้นจากการตรวจประเมิน และเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนผ่าตัดให้เหมาะสมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวาน ควรตรวจหาภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงโรคประจำตัวอื่น สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดแบบนัดหมาย ควรได้รับการดูแลรักษาแบบสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) ก่อนผ่าตัด ซึ่งยังไม่มีแนวทางปฏิบัติหรือคำแนะนำจากการศึกษาขนาดใหญ่ในการดูแลรักษาเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดโดยเฉพาะ จำเป็นต้องให้การดูแลรักษาแบบรายบุคคล⁽²⁹⁾ สมาคมแพทย์ต่อมไร้ท่อและโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า ควรตรวจระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยก่อนผ่าตัดอย่างใกล้ชิด⁽⁹⁵⁾ โดยควบคุมให้ระดับน้ำตาลสะสม (hemoglobin A1C, HbA1C) น้อยกว่าร้อยละ 7 ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารเฉลี่ย 90–130 มก./ดล. และระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารเฉลี่ยน้อยกว่า 180 มก./ดล. ควรจัดให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานได้รับการผ่าตัดในช่วงเช้า โดยให้งดยาลดน้ำตาลในเช้าวันผ่าตัด และอาจเลื่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่เร่งด่วนหากยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีเพียงพอ แนะนำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายด้วยอินซูลินภายใน 2–3 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด⁽²⁹⁾

การหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ เป็นวิธีควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัดได้ดีที่สุด โดยมีผสมอินซูลิน 10 ยูนิต ในน้ำเกลือ 100 มล. เพื่อลดโอกาสเกิดความผิดพลาดในการบริหารยา เริ่มให้ขนาด 0.02 ยูนิต/กก./ชั่วโมง ปรับขนาดยาให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตามเป้าหมาย ควรตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัดทุกชั่วโมง มีตัวอย่างแนวทางการให้อินซูลินขณะผ่าตัดตามตารางที่ 3⁽⁷⁹⁾ และ 4⁽⁷⁹⁾

ตารางที่ 3. แนวทางการให้อินซูลินระหว่างการผ่าตัดกรณีผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 350 มก./ดล. ผู้ป่วยเบาหวานที่มี ketoacidosis หรือ hyperosmolar coma ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ หรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ให้หยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ และปรับยาจนได้ระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมาย⁽⁷⁹⁾

ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	อัตราการหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ (ยูนิต/ชั่วโมง)
150–169	2
170–199	3
200–249	4
250–299	6
300–399	8
≥400	10

หมายเหตุ การเปลี่ยนหน่วยระดับน้ำตาลในเลือด มิลลิโมล/ลิตร = มก./ดล. x 0.0555

ตารางที่ 4. แนวทางการให้อินซูลินระหว่างการผ่าตัดกรณีผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 150–350 มก./ดล.⁽⁷⁹⁾

ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	ขนาดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ (ยูนิต)
≤150	---
151–200	5
201–250	10
251–300	15
301–350	20

หมายเหตุ การเปลี่ยนหน่วยระดับน้ำตาลในเลือด มิลลิโมล/ลิตร = มก./ดล. × 0.0555

นอกจากนี้ยังมีการคำนวณขนาดอินซูลินที่ต้องให้จากระดับน้ำตาลในเลือดที่ตรวจพบจากสูตร⁽⁹⁶⁾
ขนาดอินซูลิน (ยูนิต/ชั่วโมง) = (ระดับน้ำตาลในเลือด-60) × 0.02

ซึ่งมีการศึกษาพบว่า ถ้าให้อินซูลินตามสูตรที่คูณด้วย 0.02 จะทำให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายร้อยละ 50 ภายใน 3.2 ชั่วโมง และร้อยละ 90 ภายใน 8 ชั่วโมง โดยไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรง⁽⁹⁶⁾ การให้อินซูลินตามสูตรดังกล่าวสามารถให้ระหว่างผ่าตัดจากการคำนวณเอง หรือใช้ระบบคอมพิวเตอร์ควบคุมก็ได้

กรณีเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ให้หยุดการให้อินซูลิน และอาจให้ 50% dextrose ในน้ำ (D50W) โดยคำนวณจากสูตร⁽⁷⁹⁾

$$\text{ปริมาตร D50W ทางหลอดเลือดดำ (มล.)} = (100 - \text{ระดับน้ำตาลในเลือด}) \times 0.3$$

และให้ตรวจระดับน้ำตาลในเลือดทุก 30 นาที หากยังมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ให้ D50W อีกครั้ง⁽⁷⁹⁾

การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดอาจตรวจได้จากหลายตำแหน่ง ได้แก่ หลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ หรือจากปลายนิ้ว (capillary blood) ควรระมัดระวังในการตรวจเลือดไม่ให้มีการปนเปื้อนจากสารน้ำที่ผู้ป่วย แม้ว่า การตรวจระดับน้ำตาลในเลือดจากห้องปฏิบัติการเป็นมาตรฐานหลัก แต่อาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในห้องผ่าตัดที่ไม่อาจรอผลได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้การตรวจ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) ซึ่งอาจมีความแม่นยำไม่มากนัก หรืออาจตรวจจากเครื่องตรวจวัดปริมาณก๊าซในเลือด (blood gas analyzer) ที่มีความแม่นยำมากขึ้น⁽⁹⁷⁾ นอกจากนี้ความถูกต้องจากการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดอาจมีผลจากหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของแผ่นตรวจ (strip) ระดับน้ำตาลในเลือดที่ต่ำมาก ภาวะช็อค ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายไม่เพียงพอ (peripheral hypoperfusion) และตำแหน่งปลายนิ้วที่เจาะตรวจมีอาการบวม

(ทำให้เกิดการเจือจาง)^(95, 97, 98) ภาวะซีดอาจทำให้อ่านค่าระดับน้ำตาลในเลือดมากเกินไป (overestimate) ได้ถึงร้อยละ 30⁽⁹⁸⁾ ดังนั้นจึงควรมีการปรับเทียบค่าการตรวจระดับน้ำตาลในเลือดจากเครื่องตรวจเป็นประจำ และแปลผลตรวจด้วยความระมัดระวัง

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังผ่าตัด หากมีการหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำ ให้เปลี่ยนเป็นอินซูลินฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) โดยควรหยดอินซูลินทางหลอดเลือดดำต่อประมาณ 2-4 ชั่วโมงภายหลังจากเริ่มให้อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาวฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งแรก เพื่อป้องกันการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หรือ diabetic ketoacidosis ส่วนยาลดน้ำตาลสามารถเริ่มให้รับประทานได้พร้อมกับเริ่มรับประทานอาหารมื้อแรกหากไม่มีข้อห้าม⁽⁹⁸⁾

บทสรุป

ระดับน้ำตาลในเลือดมีบทบาทสำคัญต่อผลการรักษาในผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป้าหมายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดในปัจจุบัน ซึ่งแตกต่างกันตามพยาธิสภาพของโรคทางระบบประสาท แต่ที่ทราบแน่ชัดได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและสูง ทำให้เกิดผลเสียต่อระบบประสาท และผลการรักษาไม่ดี ดังนั้นควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยระหว่างการผ่าตัดในอยู่ในเกณฑ์ปกติมากที่สุด โดยมีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดบ่อยครั้ง เพื่อเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกรณีใช้อินซูลินในการรักษา ซึ่งการดูแลรักษาน้ำตาลในเลือดนี้ สามารถช่วยลดการเกิดสมองขาดเจ็บแบบทุติยภูมิ นอกเหนือจากการบาดเจ็บแบบปฐมภูมิจากพยาธิสภาพของผู้ป่วย และการผ่าตัดสมอง ทำให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดระบบประสาทได้รับผลการรักษาดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Atkins JH, Smith DS. A review of perioperative glucose control in the neurosurgical population. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1352-64.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.
3. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67-71.
4. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47-50.
5. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1351-6.
6. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al.

- Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
7. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007;55:1280-6.
 8. Bilotta F, Giovannini F, Caramia R, Rosa G. Glycemia management in neurocritical care patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:2-9.
 9. Benarroch EE. Glycogen metabolism: metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Neurology* 2010;74:919-23.
 10. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1766-91.
 11. Gjedde A, Crone C. Blood-brain glucose transfer: repressive in chronic hyperglycemia. *Science* 1981;214:456-7.
 12. Godoy DA, Napoli MD, Rabinstein AA. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. *Neurocrit Care* 2010;13:425-38.
 13. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernetv A, Hallett W, Reed L, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002;51:3384-90.
 14. Fulham, MJ, Brunetti, A, Aloj, L, Raman, R, Dwyer, AJ, Di Chiro, G. Decreased cerebral glucose metabolism in patients with brain tumors: an effect of corticosteroids. *J Neurosurg* 1995;83:657-64.
 15. Lupi A, Bertagnoni G, Salgarello M, Orsolon P, Malfatti V, Zanco P. Cerebellar vermis relative hypermetabolism: an almost constant PET finding in an injured brain. *Clin Nucl Med* 2007;32:445-51.
 16. Bergsneider, M, Hovda, DA, Shalmon, E, Kelly, DF, Vespa, PM, Martin, NA, Phelps, ME, McArthur, DL, Caron, MJ, Kraus, JF, Becker, DP. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1997;86:241-51.
 17. Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, et al. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. *J Clin Neurosci* 2007;14:948-54.
 18. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1239-50.
 19. Rice AC, Zsoldos R, Chen T, Wilson MS, Alessandri B, Hamm RJ, et al. Lactate administration

- attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury. *Brain Res* 2002;928:156-9.
20. Schurr A. Lactate, glucose and energy metabolism in the ischemic brain (Review). *Int J Mol Med* 2002;10:131-6.
 21. Schurr A. Bench-to-bedside review: a possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Crit Care* 2002;6:330-4.
 22. Pellerin L, Magistretti PH. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *PNAS* 1994;91:10625-9.
 23. Hertz L. Bioenergetics of cerebral ischemia: a cellular perspective. *Neuropharmacology* 2008;55:289-309.
 24. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, Maskell LB, Kett-White R, Gupta AK, et al. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93:37-43.
 25. Payne RS, Tseng MT, Schurr A. The glucose paradox of cerebral ischemia: evidence for corticosterone involvement. *Brain Res* 2003;971:9-17.
 26. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
 27. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996;71:801-12.
 28. Walia S, Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 2002;33:339-44.
 29. Godoy DA, Napoli MD, Biestro A, Lenhardt R. Perioperative glucose control in neurosurgical patients. *Anesthesiol Res Pract* 2012;2012:690362.
 30. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985;17:267-72.
 31. Kamada H, Yu F, Nito C, Chan PH. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. *Stroke* 2007;38:1044-9.
 32. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:186-92.
 33. Schlenk F, Graetz D, Nagel A, Schmidt M, Sarrafzadeh AS. Insulin-related decrease in cerebral glucose despite normoglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2008;12:R9.
 34. Grände PO. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma—physiological

- principles and clinical application. *Intensive Care Med* 2006;32:1475-84.
35. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American association of clinical endocrinologists and American diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
 36. Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
 37. Bilotta F, Rosa G. Glucose management in the neurosurgical patient: are we yet any closer? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:539-43.
 38. Graffagnino C, Gurram AR, Kolls B, Olson DM. Intensive insulin therapy in the neurocritical care setting is associated with poor clinical outcomes. *Neurocrit Care* 2010;13:307-12.
 39. Green DM, O'Phelan KH, Bassin SL, Chang CW, Stern TS, Asai SM. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit Care* 2010;13:299-306.
 40. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556-64.
 41. Tews JK, Carter SH, Stone WE. Chemical changes in the brain during insulin hypoglycemia and recovery. *J Neurochem* 1965;12:679-93.
 42. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Forensic Sci Int* 2004;146:105-10.
 43. Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjö BK. The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol* 1984;64:177-91.
 44. Siesjö BK, Ingvar M, Pelligrino D. Regional differences in vascular autoregulation in the rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:478-85.
 45. Hollinger BR, Bryan RM. Beta-receptor-mediated increase in cerebral blood flow during hypoglycemia. *Am J Physiol* 1987;253:H949-55.
 46. Sieber FE, Derrer SA, Saudek CD, Traystman RJ. Effect of hypoglycemia on cerebral metabolism and carbon dioxide responsivity. *Am J Physiol* 1989;256:H697-706.
 47. Goldfien A, Zileli MS, Despointes RH, Bethune JE. The effects of hypoglycemia on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog. *Endocrinology* 1958;62:749-57.
 48. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care*

Med 2006;34:850-6.

49. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 2009;110:611-9.
50. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-60.
51. Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care* 2008;9:159-66.
52. Gruenbaum SE, Guay CS, Gruenbaum BF, Konkayev A, Falegnami A, Qeva E, et al. Perioperative Glycemia Management in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor Resection: A Global Survey of Neuroanesthesiologists' Perceptions and Practices. *World Neurosurg* 2021;155:e548-63.
53. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1082-6.
54. Gruenbaum SE, Toscani L, Fomberstein KM, Ruskin KJ, Dai F, Qeva E, Rosa G, Meng L, Bilotta F. Severe Intraoperative Hyperglycemia Is Independently Associated With Postoperative Composite Infection After Craniotomy: An Observational Study. *Anesth Analg* 2017;125:556-61.
55. Hardy SJ, Nowacki AS, Bertin M, Weil RJ. Absence of an association between glucose levels and surgical site infections in patients undergoing craniotomies for brain tumors. *J Neurosurg* 2010;113:161-6.
56. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 1984;61:76-86.
57. Pecha T, Sharma D, Hoffman NG, Sookplung P, Curry P, Vavilala MS. Hyperglycemia during craniotomy for adult traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2011;113:336-42.
58. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Margulies D. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg* 2009;75:25-9.
59. Griesdale DE, Tremblay MH, McEwen J, Chittock DR. Glucose control and mortality in

- patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2009;11:311-6.
60. Finfer S, Chittock D, Li Y, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med* 2015;41:1037-47.
 61. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, Deane AM, Coles JP, Menon DK. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018;22:1-11.
 62. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med* 2008;36:3233-8.
 63. Magnoni S, Tedesco C, Carbonara M, Pluderi M, Colombo A, Stocchetti N. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: implications for glycemic control. *Crit Care Med* 2012;40:1785-91.
 64. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017;80:6-15.
 65. Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. *World J Diabetes* 2012;3:130-4.
 66. Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget* 2016;7:71052-61.
 67. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R203.
 68. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:e424-30.
 69. Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH, Luitse MJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, et al. Hyperglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a potentially modifiable risk factor for poor outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1577-87.
 70. Schmutzhard E, Rabinstein AA; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical care Management of Subarachnoid Hemorrhage.

- Spontaneous subarachnoid hemorrhage and glucose management. *Neurocrit Care* 2011;15:281-6.
71. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, Kassell NF, Nemergut EC. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology* 2009;110:603-10.
 72. Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care* 2009;11:56-63.
 73. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Shishido H, Ogawa D, Okauchi M, et al. Blood Glucose Variability: A Strong Independent Predictor of Neurological Outcomes in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2018;33:189-95.
 74. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematomal edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:428-35.
 75. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Hervieu M, Jacquin A, Osseby GV, Rouaud O, et al. The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage *Stroke*. 2012;43:243-5.
 76. Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye A, Gilmore RM, Rabinstein A, et al. Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13:67-74.
 77. Qureshi A, Huang W, Lobanova I, Chandrasekaran PN, Hanley DF, Hsu CY, et al. Effect of Moderate and Severe Persistent Hyperglycemia on Outcomes in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2022;53:1226-34.
 78. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
 79. Godoy DA, Piñero GR, Svampa S, Papa F, Di Napoli M. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008;9:217-29.
 80. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prog-

nosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-32.

81. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol* 2010;67:1123-30.
82. Meurer WJ, Scott PA, Caveney AF, Majersik JJ, Frederiksen SM, Sandretto A, et al. Lack of association between hyperglycaemia at arrival and clinical outcomes in acute stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Int J Stroke* 2010;5:163-6.
83. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
84. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008;39:384-9.
85. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR; GRASP Investigators. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke* 2009;40:3804-9.
86. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:616-28.
87. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al.; Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-711.
88. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
89. Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Mönting J, Schumacher M, et al. Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:89-94.
90. Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD. Admission hyper-

- glycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care* 2009;32:617-22.
91. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-13.
 92. Barletta JF, Figueroa BE, DeShane R, Blau SA, MaAllen KJ. High glucose variability increases cerebral infarction in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2013;28:798-803.
 93. Wu YC, Ding Z, Wu J, Wang YY, Zhang SC, Wen Y, et al. Increased glycemic variability associated with a poor 30-day functional outcome in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2018;129:861-9.
 94. Kurtz P, Claassen J, Helbok R, Schmidt JM, Fernandez L, Presciutti M, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R89.
 95. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31.
 96. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005;28:2418-23.
 97. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363:2540-6.
 98. Girard M, Schricker T. Perioperative glucose control: living in uncertain times--Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2011;58:312-20.



การระงับความรู้สึกในผู้ที่ได้รับ การบาดเจ็บ: วิธีที่ทำให้ มีการรอดชีวิตที่เหมาะสม (anesthesia in trauma: how to optimize survival outcomes)

วรรณิดา เกิดเกียรติขจร

บทนำ

อุบัติเหตุเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของทั้งประเทศที่พัฒนาแล้วและกำลังพัฒนา เป็นสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรถึง 2 ล้านคนทั่วโลกต่อปี⁽¹⁾ จากข้อมูลของสำนักงานสถิติแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 การเสียชีวิตจากอุบัติเหตุทางบกเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 5 คิดเป็น 25.1 ต่อประชากร 100,000 ราย⁽²⁾ ความรุนแรงและทุพพลภาพทำให้เกิดผลเสียมากแก่ผู้ป่วย⁽³⁾ การดูแลผู้ป่วยที่ประสบอุบัติเหตุรุนแรงนั้นต้องอาศัยความร่วมมือจากสหสาขาวิชาชีพทางการแพทย์ และแนวทางปฏิบัติของ advanced trauma life support (ATLS guidelines) โดยจะต้องมีความเข้าใจถึงแนวทางการประเมินผู้ป่วยและการรักษาเบื้องต้น รวมถึงสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วยจากการเกิดอุบัติเหตุ จึงจะสามารถนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพ⁽⁴⁾ ในบทความนี้ จะกล่าวถึงบทบาทของวิสัญญีแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ และแนวทางปฏิบัติที่อาจช่วยทำให้ผลลัพธ์ในการรักษาดีขึ้นได้

Emergency airway management

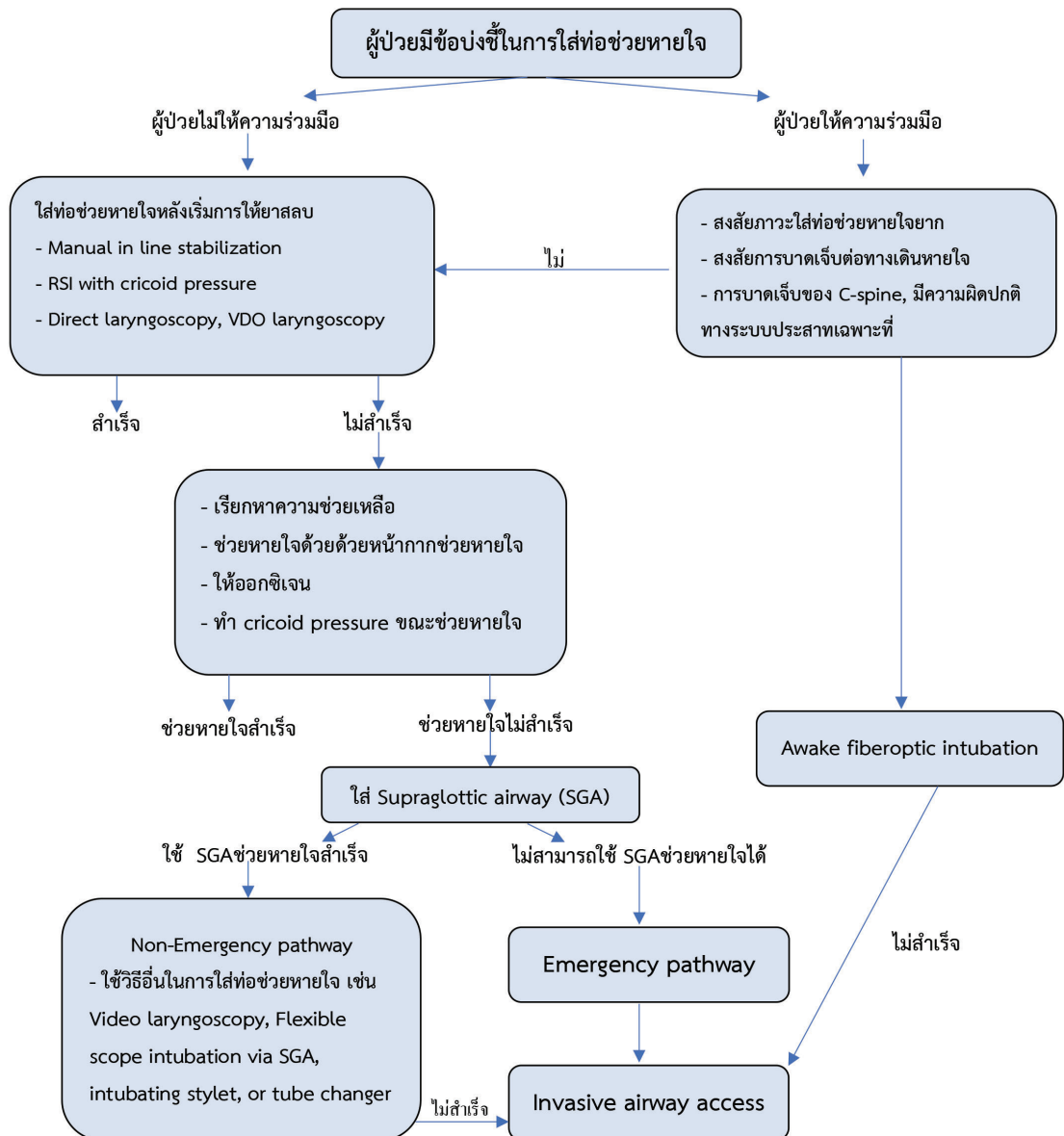
Advanced trauma life support ได้มีการระบุข้อบ่งชี้ในการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ โดยมีจุดมุ่งหมายของการจัดการทางเดินหายใจ คือ การแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนและการช่วยหายใจอย่างเพียงพอ โดยป้องกันโอกาสเกิดการอุดตันให้น้อยที่สุด⁽⁴⁾ ในการจัดการทางเดินหายใจของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะสันนิษฐานว่าผู้ป่วยยังมีเศษอาหารค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร (full stomach) ซึ่งมีความเสี่ยงต่อ

การสูดสำคัญ โดยทั่วไปวิสัญญีแพทย์จะนิยมใช้วิธี rapid sequence induction ในการใส่ท่อช่วยหายใจ เพื่อให้ผู้ป่วยอยู่สถานะที่เหมาะสมและลดการเกิดการสูดสำคัญ อย่างไรก็ตามการทำ rapid sequence induction อาจมีข้อจำกัดในการทำงานนอกห้องผ่าตัด เนื่องจากต้องอาศัยผู้ที่มีความชำนาญในการทำ และต้องอาศัยยาทางวิสัญญี⁽⁵⁾ โดยยาที่ใช้ต้องเลือกให้เหมาะสมกับสถานะของผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยที่กำลังมีภาวะช็อกจากการเสียเลือด ไม่ควรใช้ propofol ซึ่งกดระบบหัวใจและหลอดเลือด อาจพิจารณาใช้ etomidate หรือ ketamine ซึ่งมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าแทน^(6,7) สำหรับยาคลายกล้ามเนื้อ ส่วนใหญ่จะนิยมใช้ Succinylcholine แต่มีข้อห้ามในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง ผู้ป่วยอุบัติเหตุที่มีภาวะลูกตาแตก ผู้ป่วยที่ประวัติ Malignant hyperthermia ผู้ป่วยบาดเจ็บไขสันหลังและผู้ป่วยที่มีบาดแผลไฟไหม้มาเกิน 24 ชั่วโมง เป็นต้น^(8,9,10) ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามอาจพิจารณาทำ rapid sequence induction โดยการใส่ rocuronium แทน นอกจากนี้ในผู้ป่วยอุบัติเหตุอาจมีการบาดเจ็บบริเวณกระดูกสันหลังส่วนคอ จึงต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษ เนื่องจากการใส่ท่อช่วยหายใจ อาจทำให้เกิดการเคลื่อนของกระดูกสันหลังส่วนคอมากขึ้นได้ ในผู้ป่วยที่ไม่แน่ใจว่ามีการบาดเจ็บบริเวณกระดูกสันหลังส่วนคอหรือไม่ แนะนำให้ทำ manual in-line stabilization ในระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจ⁽¹¹⁾ ดังรูปที่ 1⁽¹¹⁾ นอกจากนี้หากเป็นผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บบริเวณกระดูกสันหลังส่วนคอและให้ความร่วมมืออย่างดี อาจพิจารณาทำ awake fiberoptic intubation ได้^(12,13)



รูปที่ 1. การทำ manual in-line stabilization ในขณะใส่ท่อช่วยหายใจผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจมีการบาดเจ็บของกระดูกสันหลังส่วนคอ⁽¹¹⁾

ในบางครั้ง การใส่ท่อช่วยหายใจอาจทำได้ยากด้วยสรีระของผู้ป่วยเอง หรือจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ มีการบาดเจ็บของทางเดินหายใจ มีเลือดหรือสารคัดหลั่งบังการมองเห็น เป็นต้น จึงได้มีแนวทางปฏิบัติหากเกิดภาวะการจัดการทางเดินหายใจยากในผู้ป่วยอุบัติเหตุ โดยประยุกต์จากแนวทางปฏิบัติของ american society of anesthesiologist (ASA) ดังรูปที่ 2⁽¹⁴⁾



รูปที่ 2. แนวทางปฏิบัติสำหรับการจัดการทางเดินหายใจยากในผู้ป่วยอุบัติเหตุ⁽¹⁴⁾

SGA: subglottic airway

General approach to resuscitation

การให้สารน้ำเป็นหัวใจหลักของการดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ เชื่อว่าการให้สารน้ำจะสามารถเพิ่ม cardiac output และความดันโลหิตของผู้ป่วยอุบัติเหตุที่อยู่ในภาวะเสียเลือดและเลือดในอืดทาง ATLS แนะนำการให้สารน้ำเริ่มแรกด้วย isotonic crystalloid อย่างรวดเร็วมากถึง 2 ล. อย่างไรก็ตาม พบว่าการให้สารน้ำชนิด crystalloid ที่มากเกินไปในช่วงที่กำลังเสียเลือดอาจมีผลเสีย เนื่องจากสารน้ำอาจทำให้เกิดภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และเกิดการเจือจางของเม็ดเลือดแดง ทำให้ลดการขนส่งออกซิเจน นอกจากนี้การเพิ่มความดันโลหิตที่มากเกินไป อาจทำให้เกิดการหลุดของลิ่มเลือด (clot disruption) และลดการเกิดการหดตัวของเส้นเลือดที่ชดเชยการเสียเลือด (reversal of compensatory vasoconstriction) นำไปสู่การเสียเลือดที่มากขึ้นได้⁽¹⁵⁾ แนวทางปฏิบัติล่าสุดจึงแนะนำให้สารน้ำเริ่มแรกด้วย crystalloid 1 ล. และเริ่มใช้เลือดและสารประกอบของเลือดเร็วขึ้นในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อก^(4, 11) ที่สำคัญต้องหลีกเลี่ยงการเกิด lethal triad อันได้แก่ ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรด และภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติด้วย โดยแนวทางในการดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ นั้น แบ่งเป็น 3 ระยะ⁽¹⁶⁾ ดังนี้

ระยะที่ 1 uncontrolled hemorrhage

ระยะที่ 2 controlled hemorrhage

ระยะที่ 3 restoration of physiology

ระยะที่ 1 uncontrolled hemorrhage

เป็นระยะที่ยังมีการเสียเลือดอย่างต่อเนื่องและอันตรายถึงชีวิต จุดมุ่งหมายของระยะนี้ คือต้องรีบเข้าห้องผ่าตัดเพื่อควบคุมจุดเลือดออกให้ได้เร็วที่สุด ไม่มีเวลามากพอสำหรับการตรวจเพิ่มเติม การรอผลเลือดหรือการทำให้ผู้ป่วยมีสถานะเหมาะสมต่อการผ่าตัด (preoperative optimization) ในระยะนี้ที่ยังมีเลือดออกอย่างต่อเนื่อง จะยึดหลักของ damage control resuscitation⁽¹⁷⁾ ซึ่งประกอบด้วย

การคงความดันโลหิตไว้ในระดับต่ำ (permissive hypotension): สำหรับระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมยังคงเป็นที่ถกเถียง แต่จากหลักฐานในปัจจุบันแนะนำให้คงความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 100 มม.ปรอท และค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure) 50-60 มม.ปรอท⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ไม่ควรใช้เทคนิคความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บของสมองหรือไขสันหลัง⁽¹⁸⁾

การให้เลือด/ส่วนประกอบของเลือด (hemostatic resuscitation): จุดมุ่งหมายเพื่อแก้ไขภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติที่เกิดจากภาวะอุบัติเหตุ (trauma-induced coagulopathy) โดยการจำกัดการใช้สารน้ำประเภท crystalloid และให้เลือด/ สารประกอบของเลือดแทน โดยอัตราส่วนของ พลาสมา: เกล็ดเลือด: เม็ดเลือดแดงเข้มข้น ที่นิยม คือ 1: 1: 1 ซึ่งมีหลักฐานยืนยันว่าสามารถทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น ในปี ค.ศ. 2015 Holcomb JB และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราส่วนของ พลาสมา: เกล็ดเลือด: เม็ดเลือดแดงเข้มข้น 1: 1: 1 เทียบกับ 1: 1: 2 ในผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ พบว่า อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุไม่ต่างกันที่ 24 ชั่วโมง และ 30 วัน แต่กลุ่ม 1: 1: 1 ผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ภาวะ hemostasis ได้มากกว่า

และมีอัตราการเสียชีวิตจากการเสียเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม 1: 1: 2 อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁹⁾ โดยหลังจากการให้เลือดหรือสารประกอบของเลือดปริมาณมากแล้ว ต้องระวังการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจาก citrate intoxication ด้วย มีคำแนะนำให้ให้ calcium chloride 1 ก. ทุกการให้เลือดแดง 3 ถุง เพื่อชดเชยภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำที่อาจเกิดขึ้นได้⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ภาวะ hypocoagulability แล้ว ผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุยังอาจเกิดภาวะ hyperfibrinolysis ซึ่งนำไปสู่อัตราการเสียชีวิตได้สูงถึงร้อยละ 50 การศึกษา CRASH-2 trial พบว่าการให้ tranexamic acid 1 ก. ทางหลอดเลือดดำตามด้วย tranexamic acid 1 ก. ใน 8 ชั่วโมง ในผู้ป่วยหนักจากอุบัติเหตุ สามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันได้ และสามารถลดการเสียชีวิตจากการเสียเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์ subgroup พบว่าการให้ tranexamic acid จะได้ประโยชน์เมื่อให้ภายใน 3 ชั่วโมง และถ้าให้หลังจาก 3 ชั่วโมงไปแล้ว พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากการเสียเลือดได้⁽²⁰⁾ ดังนั้นเรื่องของระยะเวลาจึงมีความสำคัญ นอกจากนี้ยังมียาอื่น ๆ ที่อาจมีประโยชน์ใน hemostatic resuscitation เช่น recombinant activated human coagulation factor VII, prothrombin complex concentrate (PCC), fibrinogen concentrates เป็นต้น⁽¹⁶⁾

การผ่าตัดแบบ damage control ซึ่งเริ่มต้นด้วยการหยุดเลือดและหยุดการปนเปื้อนในเบื้องต้น ตามมาด้วยการทำ intraperitoneal packing และปิดช่องท้องแบบชั่วคราว จากนั้นนำผู้ป่วยไปทำการช่วยเหลือกู้ชีพ ให้สารน้ำ และแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่หออภิบาลผู้ป่วยหนัก เมื่อสามารถบรรลุเป้าหมายดังกล่าวแล้ว จึงจะนำผู้ป่วยกลับมายังห้องผ่าตัดอีกครั้งเพื่อทำการผ่าตัดแก้ไขการบาดเจ็บทั้งหมด (definitive surgery) มีการศึกษาของ Rotondo และคณะ พบว่าการทำ damage control surgery ลดอัตราการเสียชีวิตลงอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁾

เป้าหมายสำหรับการรักษาในระยะแรก (early resuscitation)⁽¹⁶⁾

ความดันซิสโตลิกในช่วง 80–100 มม.ปรอท

ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ร้อยละ 25–30

ค่า prothrombin time และ partial thromboplastin time อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ค่าเกล็ดเลือดมากกว่า 50,000/ไมโครล.

ค่าแคลเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 35 องศาเซลเซียส

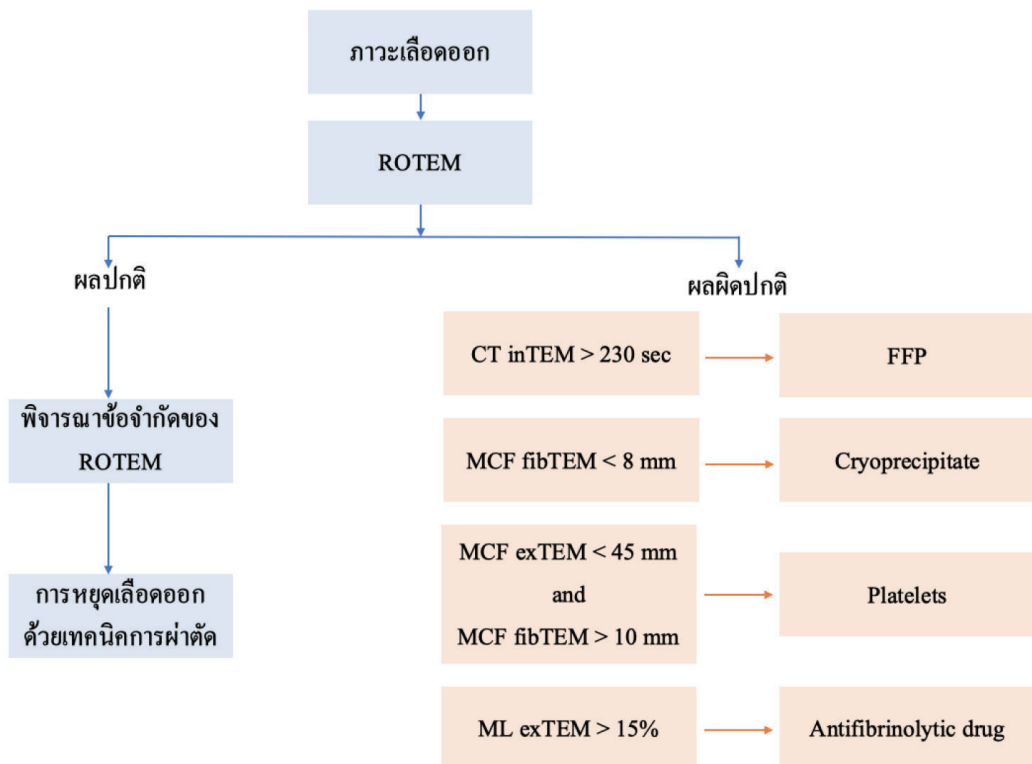
ป้องกันการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตทในเลือด

ป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดมากขึ้น

การระงับความรู้สึก และการระงับความปวดอย่างเพียงพอ

ระยะที่ 2 controlled hemorrhage

เป็นระยะที่สามารถควบคุมจุดเลือดออกหลักได้แล้ว จึงให้ความสำคัญกับ goal-directed resuscitation โดยประเมินตามผู้ป่วยแต่ละราย ในระยะนี้จะมีการใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing) มากขึ้น ได้แก่ การตรวจ arterial blood gas เพื่อประเมินการขนส่งออกซิเจน และความเพียงพอของ perfusion โดยมีพารามิเตอร์ที่ช่วยเป็นแนวทางในการประเมิน (เช่น แลตเตท base deficit) รวมไปถึงการตรวจ viscoelastic monitoring เพื่อแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติตามสาเหตุได้อย่างเหมาะสม รูปที่ 3^(16, 21) เป็นตัวอย่างของแนวทางการใช้ rotational thromboelastometry (ROTEM) ซึ่งเป็นหนึ่งใน viscoelastic monitoring มาช่วยในการตัดสินใจให้ส่วนประกอบของเลือดอย่างเหมาะสม มีการศึกษาของ Eduardo และคณะ⁽²⁶⁾ ในปี ค.ศ. 2016 ศึกษาการนำ viscoelastic assay มาใช้เป็นแนวทางในการ resuscitation เคนผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุเทียบกับ conventional coagulation assay พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ากลุ่ม viscoelastic assay ใช้พลาสมาและเกล็ดเลือดน้อยกว่ากลุ่ม conventional อีกด้วย นอกจากนี้ ในระยะนี้ยังอาจนำเครื่องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงผ่านทางหลอดอาหาร หรือผ่านทางทรวงอกมาช่วยประกอบการตัดสินใจในการให้สารน้ำได้อีกด้วย



รูปที่ 3. ตัวอย่างการใช้ rotation thromboelastometry (ROTEM) มาช่วยในการตัดสินใจให้ส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วยอุบัติเหตุ^(16, 21)

CT: clotting time, FFP: fresh frozen plasma, MCF: maximum clot firmness, ML: maximum lysis

ระยะที่ 3 restoration of physiology

เป็นระยะที่สามารถควบคุมการเสียชีวิตได้ทั้งหมด จึงให้ความสำคัญกับการมีเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ อย่างเพียงพอ (end-organ perfusion) และทำให้สภาวะทางสรีรวิทยากลับมาเป็นปกติ อย่างไรก็ตาม ค่าความดันโลหิตและอัตราซีพจรที่ดีอาจไม่เพียงพอที่จะบอกความเพียงพอของการ resuscitation พบว่าในผู้ป่วยบางรายอาจเกิด occult hypoperfusion syndrome ซึ่งสามารถนำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ได้ (multiple organ dysfunction) ถ้าไม่ได้รับการแก้ไข พารามิเตอร์ที่มีประโยชน์ในการช่วยประเมิน systemic perfusion ได้แก่ ปริมาณปัสสาวะ ค่า base deficit, lactate clearance, cardiac output, mixed-venous oxygenation, stroke volume variation, pulse pressure variation รวมไปถึง tissue oxygenation เป็นต้น⁽¹⁶⁾ มีการศึกษาพบว่า อัตราเร็วของการกลับมาสู่ค่าปกติของแลคเตทนั้น มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาผู้ป่วยอุบัติเหตุ และพบว่ากรณีที่ค่าแลคเตทของผู้ป่วยไม่สามารถกลับสู่ค่าปกติได้ภายใน 24 ชั่วโมงนั้น มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด multiple organ dysfunction และการเสียชีวิต⁽²²⁾

เป้าหมายสำหรับการรักษาในระยะหลัง (late resuscitation)⁽¹⁶⁾

- คงความดันซิสโตลิกมากกว่า 110 มม.ปรอท
- ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงกว่าเกณฑ์ในการให้เลือด
- ภาวะการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- อุณหภูมิร่างกายกลับสู่เกณฑ์ปกติ
- ปริมาณปัสสาวะกลับสู่ภาวะปกติ
- แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด
- ค่าแลคเตทในเลือดลดลงสู่ภาวะปกติ

ตารางที่ 1. สรุปความสำคัญของแต่ละระยะของการดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ⁽¹⁶⁾

TEE: transesophageal echocardiography, TTE: transthoracic echocardiography

	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2	ระยะที่ 3
อาการทางคลินิก	มีการเสียชีวิตอย่างต่อเนื่องและอันตรายถึงชีวิต	ควบคุมจุดเลือดออกได้บ้างแล้ว	ควบคุมจุดเลือดออกได้ทั้งหมด
สิ่งที่ต้องให้ความสำคัญ	รีบหยุดเลือดให้เร็วที่สุด เรียกหาความช่วยเหลือ ดูแลทางเดินหายใจ, FIO ₂ 1.0 Damage control resuscitation SBP < 100 mmHg MAP 50-60 mmHg	Tailored resuscitation ตามความเหมาะสม ของคนไข้แต่ละคน การเปิด arterial line, central venous catheter ป้องกันภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ	เน้นการทำให้สภาวะทางสรีรวิทยากลับมาเป็นปกติ ให้การระงับความรู้สึกและการระงับปวดอย่างเพียงพอ การสื่อสารกับทีม และ ICU
การให้สารน้ำและเลือด/ส่วนประกอบของเลือด	เลี่ยงการใช้ crystalloid ปริมาณมาก จองเลือดแบบ Massive transfusion เริ่มใช้เลือด/ส่วนประกอบของเลือดตั้งแต่ระยะแรก ๆ ของ resuscitation PRC: FFP: platelet = 1: 1: 1	Arterial blood gas, lactate, base deficit ช่วยตัดสินใจแนวทางการให้สารน้ำและเลือด Viscoelastic monitoring เพื่อช่วยบอกแนวทางการแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้ตรงสาเหตุ	พยายามทำให้ค่า lactate และ base deficit กลับสู่เกณฑ์ปกติ ให้เลือดและสารประกอบของเลือดเท่าที่จำเป็นตามผลแลป
ข้อระวังพิเศษ	ระวังภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และการให้แคลเซียมทดแทน ควรเปิด IV เบอร์ใหญ่ หรือ Central venous catheter พิจารณาใช้ rapid infusing system หลีกเลี่ยง lethal triad หลีกเลี่ยงการใช้ vasoconstrictors ถ้าไม่จำเป็น	อาจพิจารณาใช้ cell salvage พิจารณาใช้ TEE หรือ TTE เพื่อออกแนวทางการให้สารน้ำในเคสที่มีความซับซ้อน	ในบางเคสอาจพิจารณาใช้ vasopressor/inotrope ตามความจำเป็น

Resuscitation equipment

ในการดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ ต้องให้ความสำคัญกับการรักษาอุณหภูมิร่างกายของผู้ป่วย ถ้าอุณหภูมิร่างกายต่ำเกินไป อาจทำให้ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติแยลง เพิ่มการเกิดหัวใจเต้นผิดปกติ และเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสเลือด นอกจากนี้การเกิดภาวะสั่น และภาวะหลอดเลือดหดตัวจากการตอบสนองต่ออุณหภูมิร่างกายที่ต่ำ ยังเพิ่มการใช้ออกซิเจนของร่างกายซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงของภาวะหัวใจขาดเลือดได้ หลักการดูแลเรื่องของอุณหภูมินั้น ควรเป็น active warming สารน้ำทุกอย่งที่จะทำให้ผู้ป่วยควรได้รับการอุ่น และให้ผ่านอุปกรณ์เพิ่มอุณหภูมิ (fluid warming device) มีการควบคุมอุณหภูมิห้องผ่าตัด และแนะนำให้ใช้ forced air warmer ซึ่งมีประโยชน์ในการแก้ไขภาวะตัวเย็น⁽²³⁾

Rapid-infusion device เป็นอีกอุปกรณ์ที่มีประโยชน์มากในการกู้ชีวิตผู้ป่วยทางอุบัติเหตุที่มีการเสียเลือดมาก เป็นอุปกรณ์ที่สามารถให้สารน้ำ และส่วนประกอบของเลือดได้มากถึง 1,500 มล. ต่อนาทีสามารถใช้ได้กับ crystalloid, colloid เลือดแดง และพลาสมา (ห้ามใช้กับเกล็ดเลือด) ข้อดีคือ สามารถทดแทนการสูญเสียเลือดได้เร็ว และสามารถควบคุมอุณหภูมิของสารละลายที่ให้ผู้ป่วยไว้ที่ 38–40 องศาเซลเซียส นอกจากนี้ยังสามารถต่อกับหลอดเลือดดำได้หลายเส้นพร้อม ๆ กัน มีระบบความปลอดภัยป้องกันฟองอากาศ อีกทั้งยังมีการบันทึกข้อมูลประมาณสารน้ำที่ให้ไปอีกด้วย มีการศึกษาที่นำ rapid-infusion device ไปใช้ในผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ rapid-infusion device สามารถควบคุมอุณหภูมิร่างกายของผู้ป่วยได้ดีกว่า และเกิดภาวะเลือดเป็นกรดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้อย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁴⁾ อย่างไรก็ตามการใช้อุปกรณ์นี้ต้องระวังการให้สารน้ำมากเกินไปจนทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นในระดับที่ไม่เหมาะสมจนทำให้เกิดเลือดออกเพิ่มมากขึ้น⁽²⁵⁾

บทสรุป

การดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุต้องอาศัยการดูแลอย่างเป็นองค์รวมจากหลายสาขาวิชาชีพ วิทยาลัยแพทย์เป็นหนึ่งในสาขาที่มีความสำคัญในการทำให้ผู้ป่วยสามารถรอดชีวิตจากอุบัติเหตุรุนแรงได้ ทั้งนี้ต้องอาศัยความเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของตัวโรค การประเมินผู้ป่วย การจัดการทางเดินหายใจ และแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยในผู้ป่วยอุบัติเหตุ จึงจะสามารถทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095–128.
2. Ministry of Public Health. Public health statistics A.D. 2018. Nonthaburi: Strategy and Planning Division, 2017.
3. Sirtongtaworn P, Opasanon S. The use of trauma score-injury severity score (TRISS) at

- Siriraj Hospital: how accurate is it?. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1016–21.
4. American College of Surgeons' Committee on Trauma. *Advanced trauma life support!*. 10th edition. Chicago: American College of Surgeons; 2018.
 5. Rotondo MF, McGonigal MD, Schwab CW, Kauder DR, Hanson CW. Urgent paralysis and intubation of trauma patients: is it safe? *Journal of Trauma*. 1993;34(2):242–246.
 6. Brown 3rd CA, Bair AE, Pallin DJ, Walls RM, Investigators NI. Tech- niques, success, and adverse events of emergency department adult intubations. *Ann Emerg Med*. 2015;65(4): 363–370 e361.
 7. Amornytin S. Ketamine: pharmacology revisited. *Int J Anesthesiol Res*. 2014;2:42–44.
 8. Gronert GA, Theye RA. Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology*. 1975;43(1):89–99.
 9. Kelly RE, Dinner M, Turner LS, Haik B, Abramson DH, Daines P. Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. *Anesthe- siology*. 1993;79(5):948–952.
 10. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired patho- logic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006;104(1):158–69.
 11. ACoSCo Trauma. *ATLS® Student Manual*. 10th ed. Chicago, IL: American College of Sur- geons; 2018.
 12. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Fruchterman TM, Kauder DR, Latenser BA, et al. “Damage control”: An approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993;35:375–383.
 13. Crosby ET. Airway management in adults after cervical spine trauma. *Anesthesiology*. 2006;104(6):1293–1318.
 14. Modified from Hagberg CA, Kaslow O. Difficult airway management algorithm in trauma updated by COTEP. *ASA Newsletter*. 2014;78:56–60.
 15. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Annals of Emergency Medicine*. 1993;22(2):155–163.
 16. Samuel JR, Marc PS, Thomas EG. Anesthesia for Trauma. In: Michael AG, editor. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Canada: Elsevier; 2020. p. 2115–55.
 17. Voiglio EJ, Prunet B, Prat N, David JS. Damage control resuscitation. In: Pape HC, Peitzman A, Rotondo M, Giannoudis P, eds. *Damage Control Management in Polytrauma*. Cham, Switzerland: Springer; 2017:57–70.

18. Brain TF, American Association of NS, Congress of NS. Guidelines for the management of severe head injury. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(suppl 1):S1–S106.
19. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–482.
20. CRASH-2.Trial.Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo- controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23–32.
21. Theusinger OM, Levy JH. Point of care devices for assessing bleeding and coagulation in the trauma patient. *Anesthesiol Clin* 2013;31(1):55–65.
22. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *The Journal of trauma*. 1999;47(5):964–969.
23. Eddy VA, Morris Jr JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *The Surgical clinics of North America*. 2000;80(3):845–854.
24. Dunham CM, Belzberg H, Lyles R. The rapid infusion system: a superior method for the resuscitation of hypovolemic trauma patients. *Resuscitation*. 1991;21(2-3):207–227.
25. Hambly PR, Dutton RP. Excess mortality associated with the use of a rapid infusion system at a level 1 trauma center. *Resuscitation*. 1996;31(2):127–133.
26. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Annals of surgery* 2016;263:1051-9.



มาตรฐานการดูแลทางคลินิก ของภาวะเพื่อสับสน (delirium clinical care standard)

ณภัทร์ ศิรินัมนवलกุล

บทนำ

ภาวะเพื่อสับสน (delirium) เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของความรู้สึกตัวทั้งในระดับความรู้สึกตัว (level of consciousness) และรายละเอียดของความรู้สึกตัว (content of consciousness) ซึ่งมีอาการแสดงได้หลายรูปแบบ ทั้งทางด้านอารมณ์ ความคิดหรือพฤติกรรมทางร่างกาย โดยมีอาการเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ และมีสาเหตุมาจากภาวะทางร่างกาย ซึ่งภาวะเพื่อสับสนนี้มีผลเสียอย่างมากต่อผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วย

ระบาดวิทยาของภาวะเพื่อสับสน

ภาวะเพื่อสับสนเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน มีการศึกษาแบบ meta analysis ในปี พ.ศ. 2563 ซึ่งศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่ามีความชุกของภาวะเพื่อสับสนเป็นร้อยละ 23⁽⁵⁾ โดยพบในผู้ป่วยหลายรูปแบบ เช่น หลังการผ่าตัด หลังเกิดภาวะความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง (stroke) ผู้ป่วยในระยะวิกฤต ผู้ป่วยระยะสุดท้าย และพบว่าความชุกของภาวะเพื่อสับสนมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษาเนื่องจากเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย ประชากรที่ทำการศึกษา และขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ โรคประจำตัว ภาวะความเจ็บป่วยทางร่างกาย

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการศึกษาความชุกของภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยสูงอายุที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากกระดูกสะโพกหัก โดยพบว่าความชุกของภาวะเพื่อสับสนก่อนและหลังได้รับการผ่าตัดเป็นร้อยละ 23 และร้อยละ 16.4 ตามลำดับ⁽⁶⁾ นอกจากนี้การศึกษาภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยวิกฤตในโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่งในประเทศไทย พบความชุกในผู้ป่วยโดยรวมร้อยละ 44.4 และในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 62.5⁽⁷⁾ และพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าและมีระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเพื่อสับสน

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเพื่อสับสนสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสน (predisposing factors) คือลักษณะพื้นฐานที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยง เช่น อายุ โรคประจำตัว และปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสน (precipitating factors) มีปัจจัยทางคลินิกมากมายที่สามารถเป็นตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสน ทั้งภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาในปัจจุบันหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามมา โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับของภาวะเพื่อสับสนอาจสรุปเป็นอักษรย่อได้ว่า END ACUTE BRAIN FAILURE ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงปัจจัยที่ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสนและปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสนโดยสรุปเป็นอักษรย่อว่า END ACUTE BRAIN FAILURE⁽⁹⁾

ชนิดของปัจจัย	ตัวอย่าง
E lectrolyte abnormalities and fluid imbalance	Electrolyte ผิดปกติ เช่น hypo/hyponatremia hypo/hyperkalemia, hypo/hypercalcemia, hypo/hypermagnesemia Hypovolemia เช่น ภาวะขาดสารน้ำ ภาวะที่ทำให้เลือดออก Hypervolemia เช่น ภาวะสารน้ำเกิน ภาวะหัวใจล้มเหลว
N eurological disorders and injuries	โรคทางระบบประสาททั้งหมด เช่น CNS malignancies, infection, stroke, vasculitis, epilepsy, traumatic brain injury
D eficiencies (nutritional)	ภาวะขาดสารอาหาร โรคที่เกี่ยวกับการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ ภาวะขาดวิตามิน เช่น วิตามิน B12 วิตามิน B9 (โฟเลท) วิตามิน B3 (ซึ่งทำให้เกิดภาวะ pellagra) วิตามิน B1 (ซึ่งทำให้เกิดภาวะ beriberi และ Wernicke disorder)
A ge and gender	อายุมากกว่า 65 ปี และเพศ (พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง)
C ognitive functioning	ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการรู้คิดอยู่เดิมมีความเสี่ยงจะมีภาวะเพื่อสับสนมากกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดภาวะเพื่อสับสนหลังการผ่าตัด
U -Tox or acute substance intoxication and withdrawal states	ภาวะเป็นพิษจากสารเสพติด (illicit substance intoxication) เช่น cocaine และสารหลอนประสาท หรือภาวะถอนสารกลุ่มกดประสาท(withdrawal states from CNS depressant agents) เช่น alcohol, opioids และ benzodiazepines
T rauma	การได้รับบาดเจ็บทางร่างกาย ภาวะ heat stroke ภาวะอุณหภูมิร่างกายผิดปกติ (hyperthermia และ hypothermia) รวมถึงหัตถการต่าง ๆ หรือการผ่าตัดที่ผู้ป่วยได้รับ
E ndocrinopathies	ภาวะความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ เช่น การใช้ยาหรือสารที่มี steroid ภาวะ hyper/hypoglycemia หรือภาวะ hyper/hypothyroidism

ชนิดของปัจจัย	ตัวอย่าง
Behavioral, psychiatric	โรคทางจิตเวช เช่น ภาวะอารมณ์ผิดปกติ ภาวะซึมเศร้า (depression) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) โรคจิตเภท (schizophrenia) การใช้แอลกอฮอล์หรือสารเสพติดอื่น ๆ
Rx: medication use and other toxidromes	การใช้ยาบางกลุ่ม เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid, ยากลุ่ม steroids, ยากระตุ้นระบบประสาท sympathetic, ยาที่เพิ่มระดับ dopamine, ยากดภูมิคุ้มกัน ยาต้านไวรัส ยาแก้แพ้ รวมถึงการใช้ยากลุ่มนี้หลายชนิดร่วมกัน ภาวะเป็นพิษจากการใช้ยาเกินขนาด เช่น serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, anticholinergic syndrome, lithium intoxication, anticonvulsants intoxication สารพิษ เช่น โลหะหนัก ยาฆ่าแมลง ยาฆ่าหญ้า พิษจากสัตว์ต่าง ๆ carbon dioxide หรือ monoxide poisoning
Anemia, anoxia, hypoxia, & low perfusion states	ภาวะที่ทำให้ออกซิเจนในเลือดต่ำ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะระบบหายใจล้มเหลว ภาวะความดันต่ำ ภาวะช็อค ภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด
Infections	การติดเชื้อในระบบต่าง ๆ การติดเชื้อในกระแสเลือด
Noxious stimuli (pain)	อาการปวดที่ยังควบคุมไม่ได้ แต่การได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม opioid ก็ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสนได้
Failure (organ)	ภาวะระบบหายใจล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะตับหรือไตวาย
Apache score (severity of illness)	คะแนนจาก Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ที่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจะเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสนมากขึ้น
Isolation and sensory deprivation	การอยู่ในห้องแยก (social isolation) การรับรู้ผิดปกติ เช่น ปัญหาทางการมองเห็น ปัญหาทางการได้ยิน
Light, sleep, and circadian rhythm	การถูกรบกวนการนอน การอดนอน การเปลี่ยนแปลงในนาฬิกาชีวิต (circadian rhythm)
Uremia and other metabolic disorders	โรคทางเมตาบอลิซึม เช่น acidosis, alkalosis, hyperammonemia รวมถึงปัญหาท้องผูกและปัสสาวะไม่ออก
Restraints and immobility	การผูกมัด (physical restraints) การใช้อุปกรณ์ที่ทำให้ผู้ป่วยขยับไม่ได้ เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ สายให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ สายสวนปัสสาวะ
Emergence delirium	หลังการได้รับยาระงับประสาทหรือหลังจากภาวะหมดสติ ซึ่งอาจเกิดจากการภาวะถอนยากดประสาท ภาวะถอนยากกลุ่ม opioid

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะเพื่อสับสน

ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะเพื่อสับสนยังไม่สามารถอธิบายการเกิดภาวะนี้ได้ ด้วยกลไกใดเพียงกลไกเดียว เนื่องจากแต่ละกลไกมีความเชื่อมโยงและเป็นปัจจัยซึ่งกันและกันและทำให้เกิดการทำงานผิดปกติของระบบประสาท โดยกลไกที่ได้รับการศึกษาอย่างมากคือ กลไกการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสารสื่อประสาท โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนมีการลดลงของปริมาณ acetylcholine และ melatonin แต่มีการเพิ่มขึ้นของ dopamine, norepinephrine และ glutamate ส่วนสารสื่อประสาท serotonin (5HT), histamine และ gamma-amino butyric acid (GABA) อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสน

นอกจากนี้กลไกอื่น ๆ ก็มีผลต่อการเกิดภาวะเพื่อสับสน ยกตัวอย่างเช่น กลไกการเปลี่ยนแปลงของวงจรการหลับและตื่น กลไกการอักเสบซึ่งผ่านการทำงานของ cytokine และ inflammatory mediator

อาการและอาการแสดงของภาวะเพื่อสับสน (รูปที่ 1⁽⁹⁾)

ภาวะเพื่อสับสนถ้าเปรียบเทียบกับภาวะอื่น ๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ภาวะระบบหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ภาวะไตวาย (renal failure) ที่อวัยวะในระบบนั้นมีการทำงานผิดปกติก็อาจเรียกภาวะเพื่อสับสนได้เป็นภาวะสมองล้มเหลว (brain failure) เช่นกัน

อาการและอาการแสดงของภาวะเพื่อสับสนสามารถแบ่งตามอาการหลักได้เป็น 5 กลุ่มอาการ ได้แก่

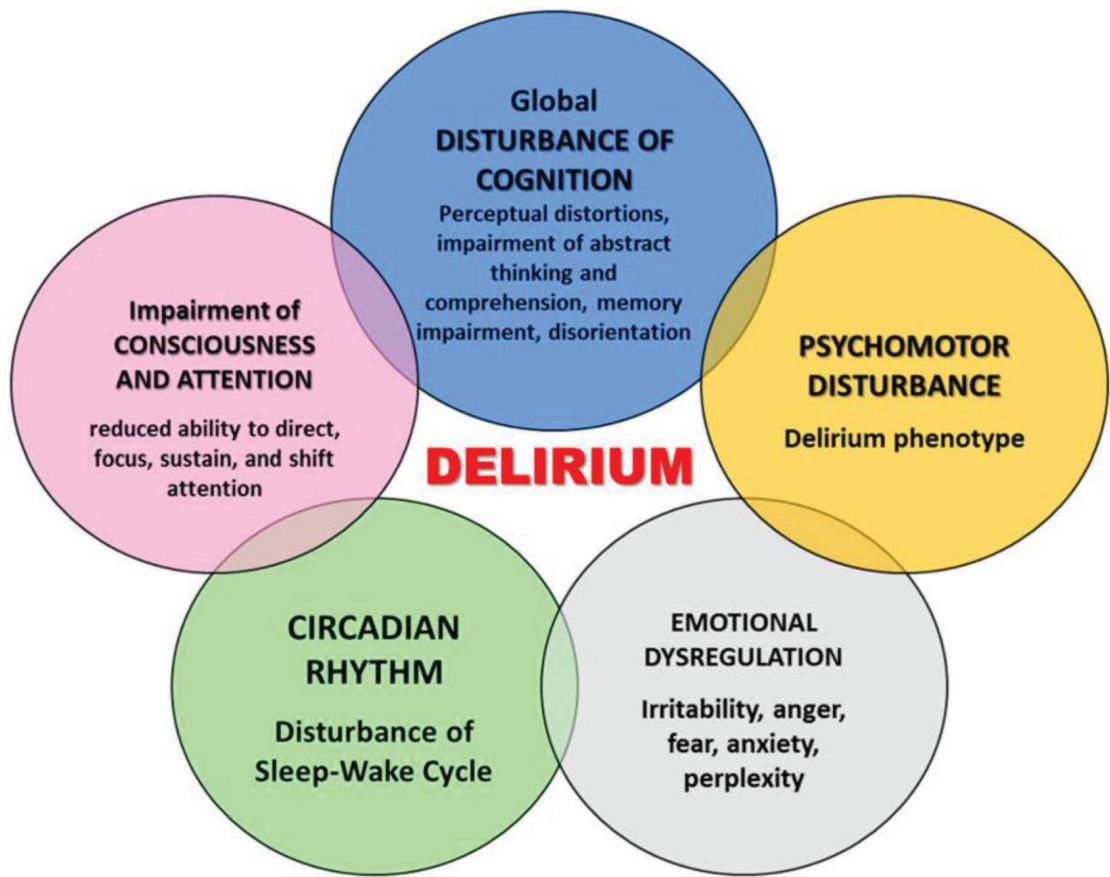
1. การรู้คิดบกพร่อง (cognitive deficit) ซึ่งทำให้เกิดปัญหาทางด้านความจำ (memory impairment) การคิดแบบนามธรรม (abstract thinking) ความสามารถในการบริหารจัดการ (executive dysfunction) ความผิดปกติในการรับรู้ (perceptual distortions) และการรับรู้สภาพแวดล้อมผิดปกติ (disorientation)

2. ความสนใจหรือสมาธิบกพร่อง (attentional deficits) ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของระดับและรายละเอียดของความรู้สึกรู้ตัว เช่น ผู้ป่วยไม่สามารถจดจ่อกับสิ่งหนึ่งได้และเปลี่ยนความสนใจไปมา (reduced ability to direct, focus, sustain and shift attention)

3. วงจรนาฬิกาชีวิตผิดปกติ (circadian rhythm dysregulation) ทำให้วงจรการนอนหลับและตื่นผิดปกติไปจากเดิม เช่น ผู้ป่วยตื่นช่วงกลางคืนและนอนหลับช่วงกลางวัน

4. การควบคุมอารมณ์ผิดปกติ (emotional dysregulation) เช่น อารมณ์หงุดหงิดหรือโกรธง่าย ความกังวลหรือกลัวมากผิดปกติ

5. การแสดงออกทางพฤติกรรมผิดปกติ (psychomotor dysregulation) ซึ่งเป็นอาการที่ใช้แยกชนิด (phenotype) ของภาวะเพื่อสับสน โดยผู้ป่วยอาจมีพฤติกรรมการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ (hyperactive) หรือมีการเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ (hypoactive) หรืออาจมีอาการทั้งพฤติกรรมการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ สลับกับเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ (mixed type)



รูปที่ 1. แสดงอาการหลักของภาวะเพื่อสับสน⁽⁹⁾

ผู้ป่วยมักจะมีอาการนำ (prodromal symptoms) ก่อนที่จะมีอาการข้างต้น โดยมักแสดงอาการ กระสับกระส่าย (restlessness) วิตกกังวล (anxiety) หงุดหงิดง่าย (irritability) การนอนหลับผิดปกติ (sleep disturbances) ซึ่งมักมีอาการนำมาก่อนอาการหลักอื่น ๆ ในช่วงหลายชั่วโมงหรือหลายวัน ซึ่งหากพบว่าผู้ป่วยมีอาการที่เปลี่ยนแปลงไป แพทย์และทีมที่ดูแลผู้ป่วยควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะเพื่อสับสนและหาสาเหตุเสมอ

ภาวะเพื่อสับสนสามารถแบ่งชนิดตามลักษณะการแสดงออกทางพฤติกรรม (psychomotor activity) ได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ hyperactive, hypoactive และ mixed type⁽¹¹⁾ โดยจากการศึกษาพบว่า hypoactive delirium เป็นชนิดที่พบได้มากที่สุด (ร้อยละ 65) ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการเจ็บป่วยทางร่างกาย รองลงมา คือ hyperactive delirium (ร้อยละ 25) และ mixed type (ร้อยละ 10)⁽¹²⁾ ซึ่ง hypoactive delirium ที่พบมากที่สุด มักจะถูกกละเลยและไม่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งส่งผลเสียต่ออาการของผู้ป่วย

แม้ว่าภาวะเพื่อสับสนมักจะเกิดขึ้นแบบเฉียบพลันและมีอาการชั่วคราว ซึ่งอาการจะดีขึ้นได้เมื่อจัดการกับสาเหตุแล้ว ในผู้ป่วยบางกลุ่มอาจพบว่าภาวะเพื่อสับสนมีอาการเป็นแบบเรื้อรัง (chronic or persistent delirium) ได้เช่นกัน ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการรู้คิด (cognitive impairment) อยู่เดิม

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเพื่อสับสนตาม DSM 5 TR

A.	มีความผิดปกติของความสนใจหรือสมาธิ (attention) และความรู้สึกตัวต่อสิ่งแวดล้อม (awareness)
B.	ความผิดปกติเกิดขึ้นในระยะเวลานั้น (มักเป็นช่วงเวลาหลายชั่วโมงหรือสองถึงสามวัน) เกิดการเปลี่ยนแปลงจากระดับความสนใจและความรู้สึกตัวเดิม ร่วมกับอาการรุนแรงของอาการมีแนวโน้มขึ้น ๆ ลง ๆ ในแต่ละช่วงของวัน
C.	มีความผิดปกติของการรู้คิด (cognition) เช่น ด้านความจำ (memory deficit) การรับรู้สภาพแวดล้อมผิดปกติ (disorientation) ด้านภาษา ความสามารถด้านมิติสัมพันธ์ (visuospatial ability) หรือการรับรู้ (perception)
D.	ความผิดปกติในข้อ A และ C ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยภาวะสมองเสื่อม (neurocognitive disorder) ที่เป็นอยู่ก่อนหน้า และความผิดปกตินั้นไม่ได้เกิดขึ้นจากกรณีที่ระดับความรู้สึกตัวลดลงอย่างรุนแรง เช่น ภาวะหมดสติ (coma)
E.	มีหลักฐานจากประวัติ การตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการว่าความผิดปกตินั้นเป็นผลโดยตรงจากภาวะทางร่างกาย ช่วงที่เป็นพิษหรือช่วงถอนของยาหรือสารเสพติด การได้รับสารพิษหรือจากหลายสาเหตุร่วมกัน

ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM 5 TR⁽⁴⁾ มีการระบุความจำเพาะเพื่อการวินิจฉัย

1. ตามระยะเวลา เป็น

- 1.1 Acute คือมีอาการแสดงนานหลายชั่วโมงถึงหลายวัน
- 1.2 Persistent คือมีอาการแสดงนานหลายสัปดาห์หรือหลายเดือน

2. ตามชนิด เป็น

2.1 Hyperactive ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเคลื่อนไหวมากผิดปกติหรือมีการแสดงออกทางอารมณ์ผิดปกติ

2.2 Hypoactive ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ

2.3 Mixed level of activity ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเคลื่อนไหวปกติแต่มีระดับความสนใจและความรู้สึกตัวผิดปกติหรือในผู้ป่วยที่มีอาการทั้งพฤติกรรมเคลื่อนไหวมากผิดปกติสลับกับเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ

3. ตามสาเหตุ เป็น

3.1 Substance intoxication delirium เช่น จาก alcohol, amphetamine, cannabis, opioid, sedative/hypnotic/anxiolytic agent, stimulant, cocaine หรือจากสารชนิดอื่น ๆ

3.2 Substance withdrawal delirium เช่น จาก alcohol, opioid, sedative/hypnotic/ anxiolytic agent หรือจากสารชนิดอื่น ๆ

3.3 Medication-induced delirium เมื่อภาวะเพื่อสับสนมีสาเหตุจากผลของยาที่สั่งให้ผู้ป่วย

3.4 Delirium due to another medical condition เมื่อภาวะเพื่อสับสนมีหลักฐานจากประวัติ การตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการว่าความผิดปกตินั้นเป็นผลโดยตรงจากภาวะทางร่างกายนั้น เช่น delirium due to hepatic encephalopathy

3.5 Delirium due to multiple etiologies เมื่อภาวะเพื่อสับสนมีหลักฐานจากประวัติ การตรวจร่างกาย หรือผลทางห้องปฏิบัติการว่าความผิดปกตินั้นเป็นผลมาจากหลายสาเหตุ

การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะเพื่อสับสนเป็นภาวะที่มีอาการและอาการแสดงได้ทุกรูปแบบในทางจิตเวช จึงจำเป็นที่จะต้อง วินิจฉัยแยกโรคกับโรคในกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ psychotic disorder, mood disorder, anxiety disorder, stress-related disorder, somatic symptom disorder และ neurocognitive disorder ซึ่งการดำเนิน โรคของภาวะเพื่อสับสนมักจะมีอาการในระยะเวลาที่รวดเร็ว (acute) มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ (fluctuation) ซึ่งแตกต่างจากโรคทางจิตเวชส่วนใหญ่ที่มีระยะเวลาในการดำเนินโรคค่อนข้างนาน

สำหรับภาวะสมองเสื่อม (neurocognitive disorder) เป็นภาวะที่จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคเสมอ ในการดูแลผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากภาวะสมองเสื่อมมีอาการแสดงได้หลายรูปแบบ จึงทำให้เกิดอาการคล้ายกับ ภาวะเพื่อสับสนได้ ซึ่งความแตกต่างระหว่างภาวะสมองเสื่อมกับภาวะเพื่อสับสนคือ อาการมักจะค่อยเป็น ค่อยไปในระดับหลายเดือนถึงหลายปี มักจะไม่มีควมผิดปกติของระดับความรู้สึกตัว (ในผู้ป่วยสมองเสื่อม ระยะแรก) และมักไม่มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ ในช่วงเวลาของวัน

เครื่องมือในการประเมินภาวะเพื่อสับสน

แม้ว่าภาวะเพื่อสับสนจะเป็นภาวะที่พบได้บ่อย แต่ก็ยังถูกละเลยและไม่ได้รับการจัดการโดยเฉพาะ ในผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งมักจะเกิดจากอาการที่รุนแรงซึ่งทำให้ประเมินได้ยากในการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามเกณฑ์ การวินิจฉัยของ DSM 5 TR นับเป็นเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัย จึงมีการพัฒนาเครื่องมือสำหรับ ช่วยประเมินภาวะเพื่อสับสนและมีการแปลเป็นภาษาไทย เช่น confusion assessment method (cam), confusion assessment method for the ICU (CAM- ICU), mini-mental state examination (MMSE), Thai mental state examination (TMSE), delirium rating scale (DRS) หรือ memorial delirium assessment scale (MDAS) เป็นต้น

Confusion assessment method for the ICU (CAM- ICU) เป็นเครื่องมือคัดกรองภาวะเพื่อ สับสนซึ่งพัฒนาโดยอิงตามเกณฑ์ DSM IV TR เป็นเครื่องมือที่ใช้บ่อยที่สุด โดยพัฒนามาเพื่อให้พยาบาลในหอ ผู้ป่วยวิกฤตสามารถใช้ได้^(14, 15)

Mini-mental state examination (MMSE) และ Thai mental state examination (TMSE) เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินการรู้คิด (cognitive function) ซึ่งใช้ประเมินการเปลี่ยนแปลงของการรู้คิดในแต่ละช่วง มีการศึกษาพบว่า การประเมินในหัวข้อการรับรู้สภาพแวดล้อม (orientation) การสะกดคำถ้อยหลัง และการวาดรูปห้าเหลี่ยม มีความจำเพาะต่อภาวะเพื่อสับสน⁽¹⁶⁾

การป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสน

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัย ได้แก่ ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเพื่อสับสน (predisposing factors) ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสน (precipitating factors) ภาวะความผิดปกติทางร่างกายและการรักษา รวมถึงเหตุการณ์ที่ได้รับ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ จะมีบางปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้และปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ ดังตัวอย่างในตารางที่ 2⁽⁸⁾

ตารางที่ 2. แสดงปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้และปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะเพื่อสับสน⁽⁸⁾

ปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้	ปัจจัยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้
<p>ยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น ยากลุ่ม GABA หรือ opioid ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic</p> <p>การได้รับยาที่มีผลกดประสาทเป็นเวลานาน</p> <p>ภาวะที่ผู้ป่วยไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ และการผูกมัดด้วยอุปกรณ์</p> <p>ภาวะเป็นพิษและการถอนยาหรือสารเสพติด</p> <p>ภาวะความไม่สมดุลของ electrolyte สารน้ำหรือสารอาหารในร่างกาย</p> <p>ภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม</p> <p>ภาวะขาดออกซิเจน</p> <p>ความผิดปกติของวงจรการนอนหลับและตื่น</p> <p>อาการปวดที่ยังควบคุมไม่ได้</p>	<p>อายุที่มากขึ้น</p> <p>ปัญหาด้านการรู้คิดที่มีอยู่เดิม (baseline cognitive impairment)</p> <p>ความรุนแรงของโรคประจำตัวทางร่างกาย</p> <p>ปัญหาทางจิตเวชที่มีอยู่เดิม</p>

การป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสนจึงควรมุ่งเน้นไปที่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะสับสน โดยลดปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดอาการหรือทำให้อาการสับสนแย่ลง เช่น

1. หลีกเลี่ยงการให้ยาที่มีฤทธิ์กดประสาทในการควบคุมพฤติกรรมรบกวนวาย เช่น ยากลุ่ม GABA (benzodiazepine) ยกเว้นในกรณีที่มีพฤติกรรมรบกวนวายมีสาเหตุมาจากการนอนยาหรือสารเสพติดที่มีฤทธิ์กดประสาท เช่น alcohol, benzodiazepine หรือ barbiturate นอกจากยากลุ่ม GABA ยังควรเลี่ยงยากลุ่ม opioid ด้วยเช่นกันเนื่องจากทำให้อาการสับสนแย่ลงได้
2. ปรับวงจรการนอนหลับและตื่นเพื่อทำให้นาฬิกาชีวิต (circadian rhythm) กลับมาเป็นปกติ โดยการจัดสภาพแวดล้อมในห้องผู้ป่วย ให้มีแสงอาทิตย์เข้าในช่วงกลางวัน ปิดไฟอื่น ๆ ในช่วงเวลากลางคืน จัดการเรื่องเสียงรบกวน เช่น เสียงเครื่องมือหรืออุปกรณ์ในห้องผู้ป่วย รวมถึงเสียงที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการทำงานของบุคลากร
3. เพิ่มการเคลื่อนไหวหรือขยับร่างกายของผู้ป่วย เช่น การนำอุปกรณ์หรือสายที่ไม่จำเป็นที่ยึดติดกับผู้ป่วยออก การทำกายภาพบำบัดเมื่อสภาพร่างกายของผู้ป่วยพร้อม รวมถึงให้ผู้ป่วยใส่อุปกรณ์ที่ช่วยเรื่องการมองเห็นหรือการได้ยิน เช่น แว่นตาหรือเครื่องช่วยฟัง
4. จัดกิจกรรมที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยฝึกสมาธิความจำและมีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อม
5. ประเมินและลดอาการปวดของผู้ป่วย โดยพยายามเลี่ยงยากลุ่ม opioid หรือใช้เท่าที่จำเป็น

การรักษาภาวะเพื่อสับสน

สิ่งที่สำคัญที่สุดของการรักษาภาวะเพื่อสับสนคือการหาสาเหตุและแก้ไข ซึ่งภาวะเพื่อสับสนในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีสาเหตุมากกว่าหนึ่งอย่างที่ทำให้เกิดอาการ ผู้รักษาจึงจำเป็นต้องหาปัจจัยที่สามารถจัดการได้ทั้งหมดและรักษาตามสาเหตุนั้น รวมถึงป้องกันปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลทำให้เกิดอาการเป็นซ้ำด้วย

การรักษาภาวะเพื่อสับสนโดยไม่ใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนมีวิธีการเช่นเดียวกับการป้องกัน คือ การปรับวงจรการนอนหลับและตื่น การจัดสภาพแวดล้อมในห้องผู้ป่วยให้มีแสงที่พอเหมาะและลดเสียงรบกวน การเพิ่มการเคลื่อนไหวหรือขยับร่างกายของผู้ป่วยผ่านการทำกายภาพบำบัด การผูกยึดด้วยอุปกรณ์เท่าที่จำเป็น การใส่อุปกรณ์ที่ช่วยเรื่องประสาทสัมผัสโดยเฉพาะด้านการมองเห็นและการได้ยิน การหากิจกรรมที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยฝึกสมาธิความจำและมีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมซึ่งอาจทำโดยบุคลากรที่ทำการรักษาหรือผู้ดูแลผู้ป่วย รวมถึงการระวังเรื่องความปลอดภัย เช่น การล้ม การตกเตียงหรือสิ่งของที่อาจนำมาเป็นอาวุธได้นอกจากนี้การอธิบายให้ความรู้ญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วยมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะช่วยให้การรักษาได้ผลดีขึ้น เช่น การอธิบายภาวะที่เกิดกับผู้ป่วยว่ามีการทำงานของสมองที่ผิดปกติไปเนื่องจากปัญหาจากความเจ็บป่วย ซึ่งอาการเป็นชั่วคราวมีอาการขึ้น ๆ ลง ๆ และสามารถหายเป็นปกติได้ และควรให้คำแนะนำผู้ดูแลสำหรับการจัดสิ่งแวดล้อมหรือมีกิจกรรมที่กระตุ้นผู้ป่วยในระหว่างวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการช่วยให้ผู้ป่วยกลับมารับรู้สภาพแวดล้อมตามความเป็นจริง (reorientation) เช่น การบอกผู้ป่วยว่าขณะนี้ในช่วงวันเวลาอะไร ผู้ป่วยอยู่ที่ไหน มารักษาอาการเจ็บป่วยอะไร และมีใครเข้ามาเยี่ยมผู้ป่วยบ้าง

การรักษาภาวะเพื่อสับสนโดยการใช้ยา

ปัจจุบันไม่มียาชนิดใดที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (the U.S. food and drug administration) สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสน อย่างไรก็ตามเมื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนโดยไม่ใช้ยาแล้วไม่ได้ผลอาจพิจารณาใช้ยา antipsychotic เพื่อควบคุมพฤติกรรม กระวนกระวาย ก้าวร้าว รวมถึงอาการทางจิต เช่น อาการหวาดระแวง หูแว่วหรือภาพหลอน ซึ่งเกิดจากสารสื่อประสาท dopamine ที่มากขึ้นผิดปกติโดยเฉพาะในผู้ป่วยภาวะเพื่อสับสนชนิด hyperactive

Antipsychotic ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและมีการศึกษารองรับ เช่น haloperidol, risperidone, quetiapine, olanzapine และ aripiprazole โดยยาแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพไม่ต่างกันในการรักษา แต่มีคุณสมบัติต่างกันเล็กน้อยในด้านผลข้างเคียง ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ extrapyramidal side effect (EPS) ผลต่อการเต้นของหัวใจ (QTc prolongation และ torsades de pointes) และฤทธิ์ในการช่วยนอน (sedative effect) ดังสรุปได้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงยา antipsychotics ที่ใช้ในการรักษาภาวะเพื่อสับสน⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

PO: per oral, SL: sublingual, IV: intravenous, IM: intramuscular, SC: subcutaneous,

EPS: extrapyramidal side effect

Antipsychotics	ขนาดยา (มก.ต่อวัน)	วิธีบริหารยา	ข้อควรระวัง	หมายเหตุ
Haloperidol	0.5-10	PO (เม็ด/น้ำ) IV/IM/SC	พบ EPS ได้ขึ้นกับขนาดยา พบ QTc prolongation ได้บ่อยถ้าให้ทาง IV	แนะนำให้เป็นยาลำดับแรก ที่ใช้ มีฤทธิ์ต้านอาเจียน (antiemetic effect)
Risperidone	0.25-6	PO (เม็ด/น้ำ)	พบ EPS ได้ขึ้นกับขนาดยา	
Quetiapine	12.5-300	PO (เม็ด)	sedative effect สูง	มีฤทธิ์ลดความกังวล (anxiolytic) มีโอกาสดังเกิด EPS ต่ำ สามารถใช้ในผู้ป่วย Parkinson's disease ได้
Olanzapine	2.5-20	PO (เม็ด) SL	sedative effect สูง มีฤทธิ์ anticholinergic	มีฤทธิ์ต้านอาเจียน (antiemetic effect) มีการศึกษามากในผู้ป่วย มะเร็ง

Antipsychotics	ขนาดยา (มก.ต่อวัน)	วิธีบริหารยา	ข้อควรระวัง	หมายเหตุ
Aripiprazole	2.5-20	PO (เม็ด/น้ำ)	พบ akathisia ได้บ่อย	มีผลกับ QTc ต่ำที่สุด อาจใช้ได้กับผู้ป่วย hypoactive delirium

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการสับสนหรือวุ่นวายมาก จำเป็นต้องควบคุมอาการทันที อาจให้ haloperidol ขนาด 2.5–5 มก. ทางกล้ามเนื้อ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสงบ ประเมินอาการซ้ำทุก 30 นาที หากอาการไม่ดีขึ้น อาจให้ซ้ำหรือเพิ่มขนาดยาได้ (เช่น เพิ่มจากขนาด 2.5 มก. เป็น 5 มก. หรือ จากขนาด 5 มก. เป็น 10 มก.) หลังจากผู้ป่วยสงบควรเพิ่มยารับประทานร่วมด้วย และปรับขนาดยาจนสามารถคุมอาการได้ เมื่ออาการของผู้ป่วยดีขึ้น สามารถจัดการสาเหตุของภาวะเพื่อสับสนได้จึงค่อย ๆ ลดขนาดยาลงตามอาการ ส่วนในกรณีที่ให้ยาทางกล้ามเนื้อไม่ได้ เช่น ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติ อาจพิจารณาให้ยาทางหลอดเลือดดำแต่ต้องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องและเฝ้าระวังภาวะ torsades de pointes ที่อาจเกิดขึ้นได้

ยา antipsychotic มีความสัมพันธ์กับการเกิด QTc prolongation และ torsades de pointes เนื่องจากยาไปมีผลกับ delayed-rectifier potassium channel บนกล้ามเนื้อหัวใจ มีการศึกษาพบว่า haloperidol มีผลกับ QTc prolongation น้อยกว่า olanzapine, risperidone, quetiapine ตามลำดับ⁽²¹⁾ ส่วน aripiprazole มีผลน้อยมากกับ QTc⁽²²⁾ ดังแสดงในตารางที่ 4⁽²¹⁾

ตารางที่ 4. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างยา antipsychotics กับค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง QTc⁽²¹⁾

Antipsychotic	การเปลี่ยนแปลง QTc (มิลลิวินาที)
Haloperidol	4.7
Risperidone	11.6
Quetiapine	14.5
Olanzapine	6.8

เนื่องจากผลข้างเคียงของ antipsychotic ที่มีผลต่อการเต้นของหัวใจ ก่อนการพิจารณาให้ยา จึงแนะนำให้ปฏิบัติดังนี้

1. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและคำนวณ QTc (รวมถึงหลังจากให้ยาแล้วควรตรวจซ้ำ ถ้าพบว่า QTc เพิ่มขึ้นสูงกว่าเดิมมากกว่าร้อยละ 25 หรือคำนวณแล้วได้ค่ามากกว่า 500 มิลลิวินาที ควรหยุดยา)

2. ตรวจ electrolyte และแก้ไขถ้ามีภาวะ potassium (K) หรือ magnesium (Mg) ผิดปกติ

3. ทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้ทั้งหมด และพิจารณาอันตรกิริยาของยา (drug interaction) ที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีผลต่อการเต้นของหัวใจหรือทำให้ QTc prolongation

นอกจาก antipsychotic แล้วปัจจุบันมีการศึกษาในกลุ่มอื่นสำหรับการใช้คุมอาการในผู้ป่วย hyperactive delirium ได้แก่

1. Dexmedetomidine และ clonidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม alpha-2 agonist ซึ่งออกฤทธิ์ป้องกันการทำลายเซลล์ประสาทจากการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท norepinephrine (NE) หลังการมีภาวะออกซิเจนต่ำลงในเซลล์ประสาท เดิมเป็นยาระงับประสาท (sedative agent) และมีฤทธิ์ลดอาการปวดอีกด้วย ในการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตพบว่า dexmedetomidine สามารถลดความรุนแรงของอาการสับสนได้รวดเร็วกว่า haloperidol และลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจได้มากกว่า haloperidol, midazolam และ propofol⁽²³⁻²⁵⁾

2. ยาแก้อักเสบ เช่น valproic acid (VPA), carbamazepine หรือ gabapentin ซึ่งออกฤทธิ์เป็น Glutamate antagonist และ calcium (Ca) channel blocking agent มีการศึกษาและใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา antipsychotic ร่วมกับยาระงับประสาทอื่น ๆ อย่างไรก็ดีตามยังมีข้อมูลจากการศึกษาในยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างน้อย

ในผู้ป่วย hypoactive delirium มีการศึกษาด้านการรักษาด้วยยาค่อนข้างน้อย แต่เมื่อศึกษาจากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะเพื่อสับสน การใช้ antipsychotic ที่มี sedative effect น้อย เช่น aripiprazole ในขนาดต่ำอาจจะช่วยให้ภาวะเพื่อสับสนดีขึ้นได้ นอกจากนี้มีการศึกษาที่ใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นจิตประสาท (psychostimulant) เช่น modafinil หรือ methylphenidate เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยตื่นมากขึ้น และสามารถเคลื่อนไหวได้มากขึ้น และมีการศึกษาในยาในกลุ่ม NMDA-receptor blocking agent เช่น amantadine หรือ memantine ซึ่งแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoactive delirium จากปัญหาทางระบบประสาท เช่น สมองกระทบกระเทือน (traumatic brain injury, TBI) หรือภาวะหลอดเลือดสมอง โดยยาในกลุ่มนี้ช่วยลดการทำลายเซลล์ประสาทจากการขาดเลือดหรือหลังการเปิดของหลอดเลือดสมองหลังการอุดตัน (reperfusion)⁽²⁶⁾

ผลของภาวะเพื่อสับสน

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเพื่อสับสนมีอัตราการความพิการหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นสูงกว่า มีอัตราการตายภายใน 1 ปีหลังออกจากโรงพยาบาลสูงกว่า มีระยะเวลาในการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตและโรงพยาบาลนานกว่า และมีระยะเวลาพักฟื้นในสถานดูแลนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเพื่อสับสน^(27,28)

ภาวะเพื่อสับสนมีผลต่อระดับการรู้คิด (cognitive function) ผู้ป่วย โดยภายหลังผู้ป่วยมีภาวะเพื่อสับสน พบว่ามีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมมากกว่าคนทั่วไป และในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมอยู่แล้ว หลังจากมีภาวะเพื่อสับสนมีปัญหาดูดอยด้านารรู้คิด มากกว่าผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่ไม่มีภาวะเพื่อสับสน⁽²⁹⁾

มีการศึกษาในผู้ป่วยหิวอดพบว่ามีเพียงร้อยละ 14 ของผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาลที่ระดับการรู้คิดกลับมาเท่ากับระดับปกติ⁽³⁰⁾ ในการศึกษาอื่นพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4 ที่ระดับการรู้คิดกลับมาเท่ากับระดับปกติก่อนออกจากโรงพยาบาล ร้อยละ 20.8 กลับมาเป็นปกติในระยะเวลา 3 เดือน และร้อยละ 17.7 กลับมาเป็นปกติในระยะเวลา 6 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล และในผู้ป่วยบางรายมีปัญหาาระดับการรู้คิดผิดปกติต่อเนื่องนานกว่า 6 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล ซึ่งมีผลเสียต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย⁽³¹⁾

บทสรุป

ภาวะเพื่อสับสนเป็นภาวะทางจิตประสาทซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ความคิดและพฤติกรรมของผู้ป่วย โดยมีสาเหตุจากความผิดปกติทางร่างกาย ซึ่งภาวะเพื่อสับสนนี้เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาล แต่มักจะถูกกละเลยและไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม การใช้เครื่องมือ เช่น CAM-ICU จึงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยอาการของผู้ป่วยเพื่อให้รับการดูแลอย่างเป็นระบบต่อไป

การรักษาภาวะเพื่อสับสนที่สำคัญที่สุดคือ การหาสาเหตุและแก้ไขสาเหตุที่เกิดขึ้น พร้อมไปกับการรักษาโดยไม่ใช้ยาผ่านการปรับสิ่งแวดล้อม อย่างไรก็ตามหากการจัดการสาเหตุและการรักษาโดยไม่ใช้ยายังไม่สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ การใช้ antipsychotic อาจเป็นทางเลือกที่ใช้เพื่อให้ผู้ป่วยสงบลงลดอาการกระวนกระวายและอาการทางจิตได้ โดย antipsychotic แต่ละชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างกัน แต่มีคุณสมบัติและผลข้างเคียงต่างกันเล็กน้อย ซึ่งแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยจำเป็นที่จะต้องพิจารณาผลดีและความเสี่ยงของการให้ยากลุ่มนี้ รวมถึงสื่อสารกับญาติและผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับแผนการรักษาเสมอ

นอกจากนี้การป้องกันการเกิดภาวะเพื่อสับสนก็ยังเป็นสิ่งสำคัญ โดยการหลีกเลี่ยงการใช้ยาบางชนิด ร่วมกับการปรับสิ่งแวดล้อมและการลดปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะเพื่อสับสน เพื่อป้องกันผลเสียที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย เช่น การเพิ่มระยะเวลาที่ผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล ผลเสียต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผลเสียต่อภาวะการรู้คิด

เอกสารอ้างอิง

1. Harrison PJ, Cowen P, Burns T, Fazel M. editor. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 7th ed. Oxford University Press; 2017.
2. Boland R, Verduin M, Ruiz P, editor. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12th, North American ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
3. Stahl SM, editor. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge University Press; 2021.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision DSM-5-TR. 5th ed. Amer Psychiatric Pub Inc; 2022.

5. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age Ageing*. 2020;49(3):352-360.
6. Sukhanonsawat S, Thipakorn Y, Thisayakorn P. Incidence of delirium in hip fracture surgery at King Chulalongkorn Memorial Hospital.
7. Limpawattana P, Panitchote A, Tangvoraphonkchai K, Suebsoh N, Eamma W, Chanthonglarng B, et al. Delirium in critical care: a study of incidence, prevalence, and associated factors in the tertiary care hospital of older Thai adults. *Aging Ment Health* 2016; 20(1),74-80.
8. Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin* 2017;33(3),461-519.
9. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33(11),1428-1457.
10. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AM, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1),1-26.
11. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(2):75-85.
12. Khurana V, Gambhir IS, Kishore D. Evaluation of delirium in elderly: a hospital-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):467-73.
13. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
14. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115.
15. Pipanmekaporn T, Wongpakaran N, Mueankwan S, Dendumrongkul P, Chittawatanarat K, Khongpheng N, et al. Validity and reliability of the Thai version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Clin Interv Aging*. 2014;9:879-85.
16. Fayers PM, Hjermsstad MJ, Ranhoff AH, Kaasa S, Skogstad L, Klepstad P, et al. Which mini-mental state exam items can be used to screen for delirium and cognitive impairment? *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(1):41-50.
17. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(3):550.

18. Meagher DJ, McLoughlin L, Leonard M, Hannon N, Dunne C, O'Regan N. What do we really know about the treatment of delirium with antipsychotics? Ten key issues for delirium pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1223-38.
19. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin*. 2008;24(4):657-722.
20. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005594. doi: 10.1002/14651858.CD005594.pub2.
21. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*. 2002;62(11):1649-71.
22. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105-122.
23. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care*. 2009;13(3):R75.
24. Ahmed S, Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: are we there yet? *Crit Care*. 2013;17(3):320.
25. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;9 Suppl 1:S30-8.
26. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366(9):819-26.
27. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(4):443-51.
28. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62.
29. Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012;135(Pt 9):2809-16.
30. Maldonado JR., Dhami N, Wise L. Clinical implications of the recognition and management

of delirium in general medical and surgical wards. *Psychosomatics* 2003;44(2):157-158.

31. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 1992;152(2):334-40.



ความรุนแรงต่อกลุ่มคนข้ามเพศ และผู้มีความหลากหลายทางเพศ (violence towards people with transgenderism and gender diversity)

สรวิศ วัลนิพิฐพงษ์

บทนำ

ผู้มีความหลากหลายทางเพศ (people with gender diversity) หมายถึง กลุ่มคนที่มีเพศกำเนิด (sexual identity) เพศสภาพ (gender identity) หรือ ความชอบพอทางเพศ แตกต่างจากคนส่วนใหญ่ในสังคม (majority) ซึ่งความแตกต่างดังกล่าว มิได้บ่งบอกถึงการเป็นผู้มีความผิดปกติ (abnormality) อย่างที่บางคนเข้าใจ และทำให้เกิดการตีตราต่อกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ จนถึงปัญหาความรุนแรง ทั้งทางร่างกาย เพศ วาจา หรือการเลือกปฏิบัติ ซึ่งส่งผลให้เกิดปัญหาอื่นตามมาอย่างมาก ทั้งความสัมพันธ์ การเรียน และปัญหาสุขภาพทั้งทางกายและจิตใจ⁽¹⁾

นิยามศัพท์เฉพาะ

การที่จะเข้าใจผู้มีความหลากหลายทางเพศ แพทย์จำเป็นต้องเข้าใจหลักการในการแบ่งความเป็นตัวตนหรือลักษณะต่าง ๆ เบื้องต้น เพื่อการสื่อสารระหว่างผู้ป่วย ตลอดจนการให้การดูแลสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มเฉพาะนั้น ทั้งนี้ ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องในการอธิบายคำศัพท์ต่าง ๆ สำหรับผู้มีความหลากหลายทางเพศนั้นมีจำนวนมาก และอาจมีรายละเอียดแตกต่างกันไปในผู้มีความหลากหลายทางเพศแต่ละราย ในที่นี้ จะขอกกล่าวโดยสังเขปเกี่ยวกับคำศัพท์ต่าง ๆ แต่ในการปฏิบัติงานกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจต้องอาศัยการสื่อสารที่เคารพและไม่ตัดสิน เพื่อที่จะเข้าใจผู้มีความหลากหลายทางเพศได้มากที่สุด

เพศกำเนิด (sexual identity) หมายถึง เพศทางชีวภาพ (biological sex) ซึ่งเป็นผลจากการแสดงออกของปัจจัยทางพันธุกรรม เป็นเพศที่กำหนดตั้งแต่แรกเกิด (sex assigned at birth) โดยทั่วไป หรือทฤษฎีที่

แบ่งเป็น 2 ลักษณะ (binary model) จะจำแนกเป็นเพศชาย และเพศหญิง⁽²⁾

เพศสภาพ (gender identity) หมายถึง การรับรู้ความเป็นชายหรือหญิงของบุคคล (sense of maleness or femaleness)⁽²⁾ หรืออาจหมายถึงเพศที่ตนรับรู้ (experienced gender)⁽³⁾ เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นภายในตัวบุคคล อย่างไรก็ตาม อาจสะท้อนผ่านการแสดงออก (expressed gender)

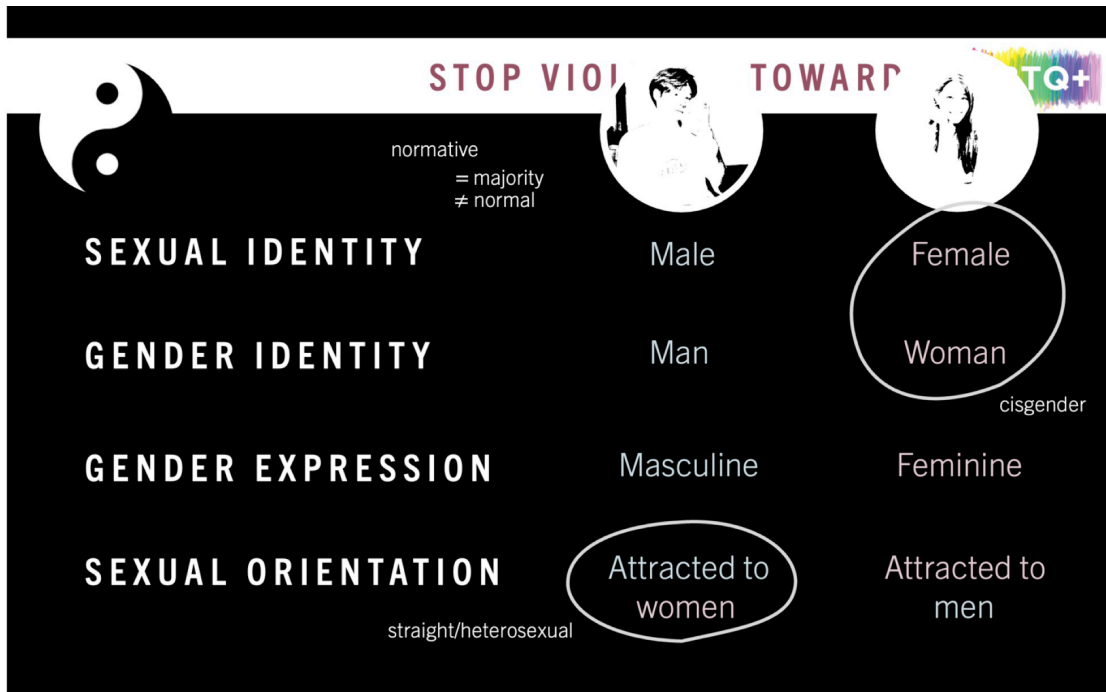
โดยทั่วไปเพศกำเนิด และเพศสภาพจะมีความสอดคล้องกัน (cisgenderism) กล่าวคือ เป็นเพศชายที่รับรู้ตนเป็นชาย หรือเพศหญิงที่รับรู้ตนเป็นหญิง แต่หากมีความไม่สอดคล้องกันอย่างมาก (marked incongruence) ซึ่งมีรายละเอียดบ่งลักษณะของความไม่สอดคล้องตามเกณฑ์การวินิจฉัยข้อแรกของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน⁽³⁾ จะนับว่ามีภาวะข้ามเพศ (transgenderism) หรือเป็นคนข้ามเพศ (transgender people) โดยสามารถจำแนกเป็นชายข้ามเพศ (transman) หรือ หญิงข้ามเพศ (transwoman) ตามลักษณะของเพศสภาพ และหากมีความทุกข์ทรมาน (distress) หรือส่งผลต่อการทำหน้าที่ในชีวิตประจำวัน จะเข้าได้กับ gender dysphoria จากเกณฑ์การวินิจฉัยในข้อที่สองของสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน อย่างไรก็ตาม คำว่าภาวะเพศสภาพไม่ตรงกับเพศกำเนิด ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย⁽⁴⁾ สามารถหมายรวมถึงทั้งสองภาวะ อย่างไรก็ตาม คำดังกล่าวยังไม่ถูกบัญญัติในบัญชีศัพท์จิตเวชของราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย ซึ่งมีการกำหนดใช้คำว่า transsexualism หรือ ภาวะอยากแปลงเพศ⁽⁵⁾ ซึ่งเป็นคำที่ใช้ในบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับที่ 10 (ICD-10)⁽⁶⁾ และจะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นคำว่า gender incongruence ในการเปลี่ยนแปลงเป็นฉบับที่ 11⁽⁷⁾ ซึ่งยังไม่มีการบัญญัติคำอย่างเป็นทางการ

การแสดงออกทางเพศ (gender expression) หมายถึง ลักษณะที่บุคคลนั้น ๆ แสดงออกว่ามีลักษณะเป็นชาย (masculine) หรือหญิง (feminine) ซึ่งเป็นไปตามสิ่งที่สังคมเป็นผู้กำหนดบทบาทต่าง ๆ ของเพศนั้น ทั้งการแต่งกาย ท่าทาง อุปนิสัย เป็นต้น ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย กำหนดบทบาทเช่นนี้ว่า บทบาทประจำเพศ (gender role)⁽⁵⁾ ผู้ที่มีการแสดงออกไม่สอดคล้องกับเพศสภาพ อาจจัดเป็นผู้มีความหลากหลายทางเพศ เช่น ผู้ที่มีการแสดงออกต่าง ๆ ในลักษณะทั้งเพศชายและหญิง (androgyny) หรือผู้ที่แต่งกายโดยใช้เครื่องแต่งกายเป็นของบุคคลอีกเพศหนึ่ง (crossdresser) อย่างไรก็ตาม มีบุคคลจำนวนหนึ่งที่แต่งกายในลักษณะดังกล่าว แต่อาจจำเพาะกับลักษณะงาน ความบันเทิง หรือกิจกรรมทางเพศ ซึ่งอาจไม่นับว่าเป็นผู้มีความหลากหลายทางเพศ

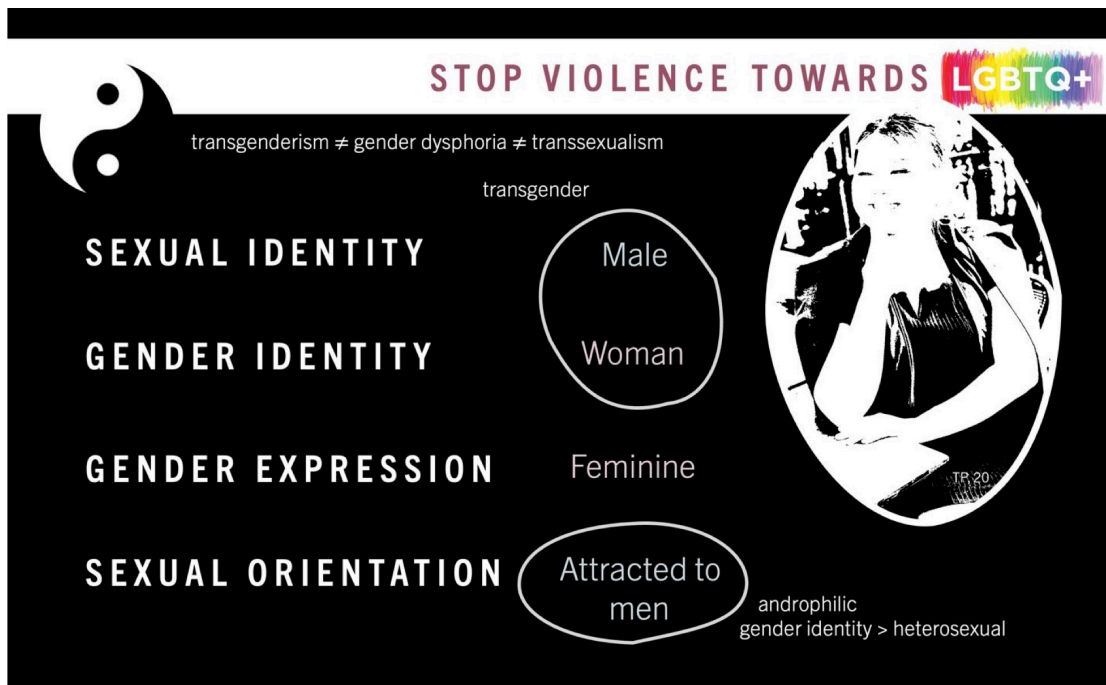
รสนิยมทางเพศหรือเพศวิถี (sexual orientation) หมายถึง แรงดึงดูดทางเพศที่บุคคลนั้นมีต่ออีกบุคคลหนึ่ง ว่าเป็นเพศต่างกัน (heterosexual) เพศเดียวกัน (homosexual) ทั้งสองเพศ (bisexual) หรือไม่ดึงดูดกับเพศใดเลย (asexual)⁽²⁾ ทั้งนี้ การตัดสินว่าเป็นเพศเดียวกันหรือต่างกัน พิจารณาจากเพศสภาพเช่นเดียวกับการพิจารณาของคนข้ามเพศ โดยเกย์ (gay) หมายถึงชายรักเพศเดียวกัน (homosexual man) และเลสเบี้ยน (lesbian) หมายถึงหญิงรักเพศเดียวกัน (homosexual woman) และผู้มีความหลากหลายทางเพศ หมายถึงบุคคลที่ไม่ได้มีลักษณะเป็นไปตามแบบแผนดังกล่าว ทั้งความสอดคล้องของเพศกำเนิดและเพศสภาพ รวมทั้งการแสดงออกและรสนิยมทางเพศ

การแบ่งลักษณะต่าง ๆ ดังกล่าวเป็นเพียงการแบ่งโดยสังเขปเท่านั้น ยังคงมีความแตกต่างหลากหลายอีกมากในผู้มีความหลากหลายทางเพศ เช่น คนระหว่างเพศ (intersex) กลุ่มคนนอนไบนารี (non binary)

ควีร์ (queer) ซึ่งอาจมีนิยามอธิบายตัวตนแตกต่างจากทฤษฎีที่กล่าวถึงในบทความนี้ ตัวอย่างการแบ่งลักษณะของเพศกำเนิด เพศสภาพ และรสนิยมทางเพศต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1-3



รูปที่ 1. เพศกำเนิด เพศสภาพ การแสดงออกทางเพศ และรสนิยมทางเพศ ของคนส่วนใหญ่



รูปที่ 2. เพศกำเนิด เพศสภาพ การแสดงออกทางเพศ และรสนิยมทางเพศ ของคนข้ามเพศ

STOP VIOLENCE TOWARDS LGBTQ+

the process of exploring one's own gender identity, gender expression, and/or sexual orientation = questioning

SEXUAL IDENTITY Male

GENDER IDENTITY Man

GENDER EXPRESSION Masculine

SEXUAL ORIENTATION Attracted to men

if attracted to both men and women = bisexual

homosexual
homosexual woman = lesbian
homosexual man = gay

รูปที่ 3. เพศกำเนิด เพศสภาพ การแสดงออกทางเพศ และรสนิยมทางเพศ ของผู้มีความหลากหลายทางเพศ

ความรุนแรงในกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ

ลักษณะของความรุนแรงที่เกิดขึ้นกับผู้มีความหลากหลายทางเพศ แบ่งได้โดยสังเขปเป็น 3 ลักษณะ⁽⁸⁾ คือ ความรุนแรงในลักษณะของการกระทำความรุนแรง เช่น ความรุนแรงระหว่างคู่ (intimate partner violence) การทำร้ายร่างกาย (physical assault) หรือการล่วงละเมิดทางเพศ (sexual assault) หรือเป็นลักษณะการล้อเลียนหรือทำให้อับอาย (bullying and harassment) และลักษณะในการกระทำความอาชญากรรม เนื่องจากความเกลียดชัง (hate crime) อย่างไรก็ตาม ความรุนแรงยังคงมีในรูปแบบของทัศนคติ ที่แสดงผ่านแนวคิดด้านลบต่อกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ (homonegativity) ซึ่งพบได้ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย⁽⁹⁾

การล้อเลียนหรือทำให้อับอายสามารถพบได้บ่อย โดยเฉพาะในกลุ่มวัยรุ่นที่มีความหลากหลายทางเพศ โดยพบได้สูงกว่าร้อยละ 90 ในรูปแบบของการพูดล้อเลียนเรื่องเพศ และอาจมีการทำร้ายร่างกายหรือทำลายทรัพย์สินในสัดส่วนที่รองลงมา⁽¹⁰⁾ ทั้งนี้จากการสำรวจในประเทศไทย พบว่ากลุ่มหญิงข้ามเพศ มีประสบการณ์การล้อเลียนหรือทำให้อับอาย ทั้งทางวาจา ทางร่างกาย ทางเพศ รวมถึงการตกเตือนให้สังเกตลักษณะหรือกิริยาการแสดงออกของตนเองสูงที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้มีความหลากหลายอื่น ๆ⁽¹¹⁾

นอกจากแนวคิดด้านลบต่อผู้มีความหลากหลายทางเพศจะเกิดจากบุคคลอื่นในสังคมแล้ว ยังพบทัศนคติดังกล่าวในกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศเองอีกด้วย⁽⁹⁾ ซึ่งอาจเกิดจากเหตุปัจจัย เช่น ความเชื่อ ศาสนา วัฒนธรรม ตลอดจนการนำเสนอของสื่อ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยต่าง ๆ ในประเทศไทย มักมุ่งเน้นเกี่ยวกับการวิจัยทางสุขภาพ โดยการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงพบเป็นจํานวนน้อยที่สุด ในการ

ศึกษาวิจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับผู้มีความหลากหลายทางเพศในประเทศไทย⁽¹³⁾ และเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ กลุ่มชายข้ามเพศ เป็นกลุ่มที่มีการศึกษาวิจัยค่อนข้างน้อย⁽¹³⁾ โดยการศึกษา มักจะมีกลุ่มประชากรเป็นเกย์ ชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย หรือกลุ่มหญิงข้ามเพศเป็นส่วนใหญ่

ผู้มีความหลากหลายทางเพศและการนำเสนอของสื่อ

การนำเสนอของสื่อเป็นทั้งเครื่องสะท้อนทัศนคติของคนในสังคม และหล่อหลอมแนวคิดต่าง ๆ ให้กับบุคคลรวมถึงเยาวชนในสังคมนั้น ๆ จากการวิเคราะห์ข้อความที่ปรากฏในข่าวของประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557-2558 ที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ⁽¹⁴⁾ พบเนื้อหาในแต่ละกลุ่มประชากร ดังนี้

เกย์ ชายมักกล่าวถึงผู้ที่หมกมุ่นกับความงาม การผ่าตัดดัดแปลงกรรมตกแต่ง เพศสัมพันธ์ การแพร่ระบาดของเชื้อ HIV และพบการใช้คำที่เกี่ยวข้องกับตำแหน่งหรือบทบาทระหว่างการมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งดูถูกศักดิ์ศรีความเป็นมนุษย์ โดยมีจำนวนน้อยที่รายงานในลักษณะทางบวก หรือใช้คำที่เป็นกลาง

เลสเบียน ชายมักกล่าวถึงในบทความบันเทิง ใช้ถ้อยคำที่เชื่อมโยงกิจกรรมทางเพศระหว่างหญิงกับหญิงโดยใช้คำที่ลดทอนความเป็นมนุษย์

คนรักร่วมเพศ (bisexual people) ไม่ค่อยถูกกล่าวถึงในข่าว แต่มักนำเสนอในลักษณะที่สามารถมีเพศสัมพันธ์กับเพศใดก็ได้ เป็นลักษณะของการไม่เลือก

หญิงข้ามเพศ ชายมักกล่าวถึงในลักษณะของความบันเทิง ตัวตลก หมกมุ่นในกามารมณ์ อาจมีความเกี่ยวข้องกับการโจรกรรม การค้าประเวณี การค้ายาเสพติด หรือเป็นภัยต่อพุทธศาสนา

ชายข้ามเพศ ไม่ค่อยถูกกล่าวถึงในข่าว แต่มักเป็นลักษณะให้เกียรติ และเคารพ

ผลกระทบของความรุนแรงต่อผู้มีความหลากหลายทางเพศ

ความรุนแรงต่อผู้มีความหลากหลายทางเพศ สามารถส่งผลได้ทั้งทางจิตใจ เช่น ภาวะซึมเศร้า และวิตกกังวล การใช้สารเสพติด ซึ่งอาจแสดงออกมาในลักษณะปัญหาทางพฤติกรรม เช่น การขาดเรียน มีพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศ ผลการศึกษาต่ำลง⁽¹¹⁾ ซึ่งแม้เวลาจะผ่านไปแล้ว แต่ผลกระทบจากความรุนแรงดังกล่าว อาจคงอยู่ได้อย่างยาวนาน

นอกจากนี้ ทัศนคติด้านลบที่ถูกปลูกฝังเข้าไปในความคิดของผู้มีความหลากหลายทางเพศ (internalized homonegativity) ก็ส่งผลต่อการใช้ชีวิตในหลายระดับ เช่น การเรียน การทำงาน ความสัมพันธ์ การขาดเพื่อนสนิทหรือแรงสนับสนุนทางสังคม การเข้าถึงบริการทางสุขภาพ ตรวจคัดกรองโรคติดต่อต่าง ๆ หรือเข้ารับการรักษาในบางกรณี⁽¹⁾ หรืออาจถูกขับออกจากชุมชนความเชื่อ และอาจเข้าหากลุ่มศาสนาที่มีแนวโน้มเปิดรับผู้มีความหลากหลายทางเพศที่มากกว่า⁽¹⁶⁾ การเปิดรับจากสังคม หรือการลดลงของทัศนคติด้านลบดังกล่าว จะช่วยลดความรู้สึกเครียดหรือกดดัน ในตัวผู้มีความหลากหลายทางเพศได้⁽¹⁷⁾

นอกจากผลกระทบของความรุนแรงที่เกิดขึ้นต่อผู้มีความหลากหลายทางเพศแล้ว คนกลุ่มนี้ยังต้องเผชิญต่อปัญหาต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นกับบุคคลทั่วไป การต้องเพิ่มปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจึงอาจส่งผลให้มีปัญหาทางสุขภาพจิตที่สูงขึ้นตามมาได้⁽¹⁸⁾

กรณีศึกษาที่ 1 เหนือ เป็นนักศึกษาชั้นปีที่ 4 คณะวิทยาศาสตร์สุขภาพของมหาวิทยาลัยรัฐบาล แห่งหนึ่ง สมัยเรียนชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น บิดาจับได้ว่านายเหนือเป็นผู้มีความหลากหลายทางเพศ เป็น ผู้ติดหรือหญิงข้ามเพศจากการที่เห็นนายเหนือนำชุดของมารดามาใส่ บิดามีได้ต่อว่ารุนแรงแต่มีท่าทีที่นายเหนือ จดจำได้ว่าผิดหวัง หลังจากนั้น เหนือจึงพยายามที่จะตั้งใจเรียนอย่างหนัก เพื่อสอบเข้ามหาวิทยาลัยที่มีชื่อเสียง และเคร่งครัดกับการเรียนเป็นอย่างมาก เพราะเชื่อว่าการทำหน้าที่ในการเป็นนักเรียนที่ดี จะทำให้ พ่อภูมิใจ เพื่อลบล้างกับความรู้สึกแค้นที่ทำให้พ่อผิดหวัง แต่การแข่งขันในชั้นปีที่สูงขึ้น ทำให้ผลการเรียนไม่เป็นไปตามที่ตั้งใจไว้ เหนือจึงเกิดความรู้สึกเศร้า ท้อแท้ รับประทานน้อยลง น้ำหนักลด นอนไม่หลับ มีพฤติกรรม ทำร้ายตนเอง และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้า

จากกรณีศึกษาที่ 1 พบว่าปัญหาทางจิตเวชหรือโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) เกิดจากการมีปัจจัยกระตุ้น (precipitating factor) คือ ผลการเรียนที่ไม่เป็นไปตามความคาดหวัง โดยผู้ป่วยมี ปัจจัยเสี่ยง (predisposing factor) เป็นความกดดันจากความคาดหวังของบิดา ซึ่งเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วย เป็นผู้มีความหลากหลายทางเพศ ความกดดันดังกล่าว สามารถพบได้บ่อยในผู้มีความหลากหลายทางเพศ และเป็นแรงผลักดันให้ต้องประสบความสำเร็จ (successor) หรือนักกิจกรรม (activist)⁽¹⁹⁾

กรณีศึกษาที่ 2 อู๋ อายุ 20 ปี เป็นหญิงข้ามเพศที่มาปรึกษาจิตแพทย์เรื่องความสัมพันธ์กับเพื่อน เธอ โดนเพื่อนชายในกลุ่มซึ่งสนิทและไว้วางใจมากตัดสินใจเล็กที่จะติดต่อหรือพูดคุยด้วย เพราะอู๋เปิดเผยว่าตนเอง เป็นกะเทย และเพื่อนคิดว่าการที่อู๋มาสนิทกับตนนั้น เป็นเพราะว่าอู๋ชอบเพื่อนในลักษณะความสัมพันธ์เชิง คู่สาว อู๋เล่าว่า เคยพบเหตุการณ์ลักษณะนี้มาก่อนในช่วงเรียนมัธยมต้น เพื่อนบอกว่า กะเทยทุกคนอยากได้ ผู้ชายทุกคน และพยายามที่จะฝืนกลับไปใช้ชีวิตแบบผู้ชาย เพื่อให้เป็นไปตามความคาดหวังของคนรอบข้าง

จากกรณีศึกษาที่ 2 เป็นผลกระทบจากความคิดเหมารวม (stereotype) ซึ่งสามารถพบได้ ไม่เพียงเฉพาะกับคนข้ามเพศเท่านั้น แต่ยังเป็นผลกับทั้งชายและหญิงอื่น ๆ ด้วย ทั้งนี้กลุ่มคนข้ามเพศ ยังถูกมองว่าเป็นกลุ่มที่มีความสับสน ป่วยทางจิต ผิดปกติ และหมกมุ่นเรื่องเพศ⁽²⁰⁾ ทั้งนี้ การพยายามฝืนกลับไปเป็นชาย เพื่อให้เกิดการยอมรับจากคนรอบข้าง โดยเฉพาะในบริบทวัฒนธรรมที่มีความจำเพาะแบบไทย อาจทำให้เกิดความรู้สึกอึดอัด และนำมาสู่การแสดงออกของภาวะข้ามเพศที่ซ้ำมากขึ้น หรือเข้ารับการดูแล เพื่อการข้ามเพศซ้ำมากขึ้น⁽²¹⁾

ลักษณะบริบทวัฒนธรรมที่เป็นเอกลักษณ์ในแต่ละพื้นที่ ส่งผลต่อความแตกต่างในทัศนคติด้านลบ ต่อกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ สำหรับภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประเทศไทยจัดเป็นหนึ่งใน ประเทศที่เป็นมิตรกับผู้มีความหลากหลายทางเพศมากที่สุดประเทศหนึ่ง⁽²²⁾ โดยทัศนคติดังกล่าวสัมพันธ์ กับความเคร่งศาสนา อายุที่มากขึ้น โดยพบบ่อยในประเทศที่ประชากรส่วนมากนับถือศาสนาอิสลาม คือ ประเทศมาเลเซีย และอินโดนีเซีย

ประเทศไทยเป็นเพียงประเทศเดียวในภูมิภาค ที่กำหนดกฎหมายงดเว้นการเลือกปฏิบัติอันเป็นเหตุ จากเพศในสถานที่ทำงาน อย่างไรก็ตาม การสมรสระหว่างผู้มีความหลากหลายทางเพศที่เป็นเพศเดียวกันและ การรับบุตรบุญธรรม ยังไม่ได้รับอนุญาตในภูมิภาคนี้ ในบางประเทศ เช่น ประเทศมาเลเซีย บรูไนดารุสซาลาม

สิงคโปร์ และจังหวัดอาเจห์ของอินโดนีเซีย กิจกรรมทางเพศระหว่างเพศเดียวกันถือเป็นความผิดต่อกฎหมาย⁽²²⁾

แม้ประเทศไทยจะมีการประกาศกฎหมายห้ามเลือกปฏิบัติ แต่ในความเป็นจริง ผู้มีความหลากหลายทางเพศยังคงเป็นเหยื่อของความรุนแรงเชิงนโยบาย⁽²³⁾ เช่น การไม่ได้รับอนุญาตให้เปลี่ยนค่านำหน้านาม ซึ่งขัดแย้งกับลักษณะที่เห็นจากการแสดงออกทางเพศ ทำให้มีผลต่อการถูกเลือกปฏิบัติตามมา เช่น การเดินทางออกนอกประเทศโดยภาพที่ปรากฏในหนังสือเดินทางไม่สอดคล้องกับค่านำหน้านาม เป็นต้น

ค่านำหน้านามยังคงเป็นปัญหาต่อผู้มีความหลากหลายทางเพศ เพราะเป็นตัวกำหนดให้บุคคลนั้นต้องรับผลจากการตัดสินใจโดยยึดจากเพศกำเนิดหรือค่านำหน้านามมากกว่าเพศสภาพ เช่น การตัดสินใจลงโทษเพื่อจำคุก หญิงข้ามเพศต้องจำคุกในเรือนจำชาย ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาการล่วงละเมิดทางเพศตามมาได้⁽²³⁾ การไม่สามารถเปลี่ยนค่านำหน้านามซึ่งเกี่ยวข้องกับสิทธิทางสังคมและความรุนแรงจากการถูกเลือกปฏิบัติเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดความรู้สึกตัดสินใจผิดพลาด ของหญิงข้ามเพศที่เข้ารับการผ่าตัดแปลงเพศในประเทศไทยอีกด้วย⁽²⁴⁾

กรณีศึกษาที่ 3 วุฒิ อายุ 25 ปี เป็นบุตรคนสุดท้องของพี่สาว 3 คนที่เติบโตมาในครอบครัวคนจีนฐานะปานกลางค่อนข้างดี วุฒิเป็นเกย์และไม่เคยพูดคุยเรื่องนี้กับที่บ้านอย่างเปิดเผย บ่อยครั้งถูกเข้าชี้ถามเรื่องแฟน ความสัมพันธ์ และการวางแผนที่จะแต่งงาน ทำให้เกิดความรู้สึกอึดอัด กับคนในครอบครัว เมื่อย้อนกลับไปถึงเรื่องราวในวัยเด็ก พบว่ามีความห่างเหินกับบิดา และเคยถูกตีอย่างรุนแรงช่วงอนุบาล

ความสัมพันธ์กับบุคคลในครอบครัวมีความเชื่อมโยงกับความรุนแรงอย่างชัดเจน ความสัมพันธ์ระหว่างบิดามารดาและลูกที่เป็นผู้มีความหลากหลายทางเพศ พบว่ามีความห่างเหินได้มาก⁽²⁵⁾ ขาดความสนิทสนมและทำให้เกิดปัญหาทางสุขภาพจิตเช่นภาวะซึมเศร้า วิตกกังวล การเป็นบุคคลไร้บ้าน และการใช้สารเสพติด ซึ่งพบว่าผู้มีความหลากหลายทางเพศ อาทิ เลสเบียน มีการใช้สารเสพติดบางชนิด เช่น กัญชา บุหรี่สูงกว่าหญิงทั่วไป⁽²⁶⁾

การเปิดเผยตัวตน (disclosure/come out) ของลูกที่เป็นผู้มีความหลากหลายทางเพศมักพบผลตอบรับค่อนข้างดี⁽²⁷⁾ อย่างไรก็ตาม การเลือกที่จะเปิดเผยอาจเป็นเพราะลูกประเมินว่าการเปิดเผยจะไม่ส่งผลเสียต่อตนเอง โดยปัจจัยที่อาจจะเกี่ยวข้อง เช่น ท่าทีที่เปิดรับของบิดามารดา มีแรงสนับสนุนที่ดี ไม่มีประวัติการล้อเลียนหรือแสดงทัศนคติด้านลบต่อผู้มีความหลากหลายทางเพศ โดยอาจจะเลือกเปิดเผยกับพี่น้อง หรือมารดา มากกว่าบิดา⁽²⁷⁻²⁹⁾

กรณีศึกษาที่ 4 เจริญ อายุ 65 ปี อดีตอาจารย์มหาวิทยาลัยซึ่งเป็นเกย์ หลังจากเกษียณแล้วอาศัยอยู่คนเดียวในต่างจังหวัด มาปรึกษาเรื่องการใช้สุราเพิ่มมากขึ้น โดยให้เหตุผลว่ามีความรู้สึกโดดเดี่ยว เหนงจากการตรวจสุขภาพจิตพบว่ามีความซึมเศร้าในระดับปานกลาง

ผู้มีความหลากหลายทางเพศที่สูงอายุ เป็นหนึ่งในกลุ่มเสี่ยงจะใช้สุราสูงมากขึ้น⁽³⁰⁾ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปัญหาทางจิตใจ เช่น ซึมเศร้าหรือวิตกกังวล ทำให้เกิดโรคประจำตัวทางกายเพิ่มขึ้น และผู้ดูแลอาจมี

แนวโน้มที่จะไม่ให้ความสำคัญกับปัญหาการใช้สุรา ซึ่งเป็นการเพิกเฉย หรือไม่สนใจ⁽³¹⁾ นับเป็นความรุนแรงอีกรูปแบบหนึ่ง

การใช้สารเสพติดยังเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ที่มีความหลากหลายทางเพศ และเป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดความรุนแรงในหลากหลายรูปแบบ มีการสำรวจพบว่าเกย์ เลสเบียน และคนรักสองเพศ มีการใช้สารเสพติดสูงกว่าเพศชายหรือหญิงโดยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ⁽³²⁾ เช่นเดียวกับในประเทศไทย และพบว่าการใช้สารเสพติดยังเกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้า ความคิดฆ่าตัวตาย หรือการถูกกลั่นแกล้ง⁽³³⁾

นอกจากนี้ การใช้สารเสพติดยังมีความสัมพันธ์กับกิจกรรมทางเพศของผู้ที่มีความหลากหลายทางเพศอีกด้วย พบความสัมพันธ์อย่างมากจากการใช้สารกระตุ้นประสาท methamphetamine กับกิจกรรมทางเพศแบบกลุ่ม ที่มีการใช้สารเสพติด และการติดโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์⁽³⁴⁾ ซึ่งอาจพบร่วมกับการใช้ยาเพื่อเพิ่มความสามารถในการแข็งตัวของอวัยวะเพศได้ในกลุ่มเกย์⁽³⁵⁾ และอาจเป็นปัญหาทำให้เกิดความดันโลหิตตกหากใช้ร่วมกับสารเสพติดที่เพิ่มการคลายตัวของทวารหนัก เช่น alkyl nitrite⁽³⁶⁾

การใช้สารเสพติดยังเป็นส่วนหนึ่งของความรุนแรง ในประเทศไทย มีรายงานว่าสารเสพติดโดยเฉพาะกลุ่มยานอนหลับ alprazolam ถูกนำมาเป็นยาที่ใช้ก่ออาชญากรรมสูงสุด⁽³⁷⁾

การช่วยเหลือ

จากภาพโดยกว้าง ของสาเหตุที่ทำให้เกิดความรุนแรงทั้งหมด การให้การช่วยเหลือผู้ที่มีความหลากหลายทางเพศที่ได้รับความรุนแรง จึงไม่อาจทำได้ในฐานะของวิชาชีพแพทย์เพียงเท่านั้น ยังต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้มีอำนาจที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนการปลูกฝังทัศนคติที่ดี⁽³⁸⁾ ให้กับทุกภาคส่วนในสังคมอีกด้วย ระดับในการให้การดูแลผู้ที่มีความหลากหลายทางเพศที่ได้รับความรุนแรง ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4. โครงสร้างการให้การดูแลผู้ที่มีความหลากหลายทางเพศที่ได้รับความรุนแรงในหลายระดับ

แนวทางการให้การช่วยเหลือระดับบุคคล (individual) เช่น การให้คำปรึกษา การตรวจคัดกรอง ปัญหาต่าง ๆ การเพิ่มความสามารถในการรับมือกับปัญหา การเพิ่มความเคารพนับถือตนเอง การพัฒนาคุณภาพชีวิต

การช่วยเหลือระดับสัมพันธ์ระหว่างบุคคล (interpersonal) การสื่อสารระหว่างผู้มีความหลากหลายทางเพศและครอบครัว ทั้ง เพื่อน ครอบครัว คนอื่น ๆ ในที่ทำงาน หรือสถานพยาบาล

การช่วยเหลือระดับองค์กร (organizational) หมายถึงแนวทางของสถานพยาบาลต่าง ๆ ในการสร้างบรรยากาศที่เป็นมิตรสำหรับผู้มีความหลากหลายทางเพศ เช่น การเลือกใช้คำนำหน้านามที่เป็นกลาง “คุณ” ในการเรียกผู้รับบริการในที่สาธารณะ เพื่อลดการถูกมองโดยเหยียดหยาม

การช่วยเหลือระดับชุมชน สังคม และนโยบาย (community, society, policy) การเชื่อมโยงระหว่างกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศกับเครือข่าย การสื่อสารสารสนเทศในระดับประเทศ สื่อ ทักษะติดต่อกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ แนวคิดเกี่ยวกับสิทธิ กฎหมาย การใช้ห้องน้ำ การรับอุปการะบุตรบุญธรรม การสมรส การไม่เลือกปฏิบัติอันเป็นเหตุแห่งเพศ การบริจาคโลหิต การจ้างงาน การแต่งงานตามเครื่องแบบ การเข้าถึงหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ในการรักษาเพื่อยืนยันเพศ (gender-affirming treatment)

กรณีศึกษาที่ 5 เอมี่ อายุ 25 ปี เป็นหญิงข้ามเพศที่ไม่สามารถสมัครงานเป็นครูได้เพราะถูกปฏิเสธจากผู้จ้าง ซึ่งเป็นโรงเรียนเอกชนแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เอมี่จึงตัดสินใจเป็นพนักงานบริการหรือ ค่ำประเวณีในกรุงเทพมหานคร จนกระทั่งถูกโกงจากลูกค้าชาวต่างชาติรายหนึ่งที่ไม่ชำระค่าบริการ และล่วงละเมิดทางเพศโดยไม่ป้องกัน จนทำให้เอมี่ได้รับเชื้อ HIV ในวันที่ไปตรวจเลือด กับเครือข่ายชุมชนเพื่อพนักงานบริการแห่งหนึ่ง เอมี่รู้สึกตกใจอย่างมากเมื่อทราบผลเลือดตัวเอง และร้องไห้อย่างหนัก จนเจ้าหน้าที่ซึ่งเป็นหญิงข้ามเพศปลอมโยนจนมีกำลังใจ เอมี่เข้ารับการรักษาและสมัครเป็นเจ้าของหน้าร้านในศูนย์เครือข่ายชุมชนดังกล่าว เพื่อช่วยเหลือหญิงข้ามเพศคนอื่น ๆ ที่ประสบชะตากรรมเช่นเดียวกับเอมี่

ในบริบทของประเทศไทย มีการตั้งเครือข่ายของผู้มีความหลากหลายทางเพศ ที่ให้บริการด้านสุขภาพกับผู้มีความหลากหลายทางเพศด้วยกัน มีการใช้คำแทนตัวเอง คุณแม่ ซึ่งทำให้เกิดความผูกพัน ใกล้ชิด และลดการตีตราหรือเลือกปฏิบัติ⁽³⁹⁾ การที่แพทย์และบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ ซึ่งจำเป็นต้องเป็นผู้ให้การดูแลผู้มีความหลากหลายทางเพศนี้ จึงถูกคาดหวังอย่างยิ่ง ที่จะมีความรู้ ความเข้าใจ และทัศนคติที่ดีกับผู้มีความหลากหลายทางเพศ⁽⁴⁰⁾

การเลือกใช้คำในภาษาไทย ยังมีความทับซ้อนกัน และมีความเข้าใจคลาดเคลื่อนอยู่มาก คำที่หญิงข้ามเพศเลือกที่จะให้เรียกแทนตนเอง (preferred identity label) คือ กะเทย และหญิงข้ามเพศ⁽¹⁹⁾ โดยกะเทย ซึ่งเป็นคำที่นิยมสูงสุดจะเป็นการแทนถึงกลุ่มอัตลักษณ์ที่มีความพิเศษและมีเอกลักษณ์ และคำที่ไม่เป็นที่ยอมรับในกลุ่มประชากรดังกล่าวคือคำว่า สาวประเภทสอง ซึ่งสะท้อนถึงความด้อยกว่าเพศหญิงทั่วไป และถูกมองเป็นการเลือกปฏิบัติ ซึ่งเป็นความรุนแรงที่ฝังรากอยู่ในสังคม

อย่างไรก็ตาม หากเปรียบเทียบกับภาษาอังกฤษ หรือภาษาต่างประเทศอื่น ๆ ซึ่งมีการเลือกใช้สรรพนามที่แทนเพศอย่างจำเพาะตามเพศ ทำให้มีความซับซ้อนมากขึ้น ผู้ที่ติดต่อกับชาวต่างชาติที่เป็น

ผู้มีความหลากหลายทางเพศ ควรมีความระมัดระวังในการเลือกใช้คำ และบ่อยครั้ง จะมีการระบุคำสรรพนามที่ใช้แทนตนไว้ท้ายชื่อของตน ในการติดต่อประสานงานต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 5

To: Sorawit Wainipitapong;

● You replied on 11/14/2021 3:34 PM.

📎 1 attachment



Dear Dr. Sorawit Wainipitapong,

My name is [REDACTED] (she/her), and I am a Ph.D. Candidate in the Department of Sociology at [REDACTED] University. I'd like to invite you to participate in an interview for my dissertation research focuses on how healthcare providers, patients, and activists think about and use standards in gender healthcare in Thailand and the U.S. I recently saw the *Bangkok Post* article you were featured in, and

รูปที่ 5. ตัวอย่างการระบุสรรพนามในวงเล็บต่อท้ายชื่อ สำหรับการติดต่อในภาษาอังกฤษ

บทสรุป

การให้การช่วยเหลือผู้มีความหลากหลายทางเพศ ที่ได้รับผลกระทบจากความรุนแรง ไม่สามารถแก้ไขได้อาศัยเพียงผู้ให้บริการทางสุขภาพเท่านั้น จำเป็นที่จะต้องวางรากฐานของทัศนคติที่ดี มีความรู้ ความเข้าใจ และกฎหมายเกี่ยวกับสิทธิที่เท่าเทียม เพื่อให้ผู้มีความหลากหลายทางเพศสามารถอยู่ในสังคมได้อย่างเป็นธรรม และเป็นกำลังสำคัญในการขับเคลื่อนประเทศชาติต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Berg RC, Munthe-Kaas HM, Ross MW. Internalized Homonegativity: A Systematic Mapping Review of Empirical Research. *J Homosex*. 2016;63(4):541-58.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th Ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins; 2015.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Wainipitapong S, Ketumarn P. Diagnosis of gender dysphoria. In: Vatcharathit V et al. (eds.) The Thai handbook of transgender healthcare services. Bangkok: CETH; 2021. p.19-26.

5. ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. ศัพท์จิตเวช, ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย; 2017.
6. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd ed. World Health Organization; 2004.
7. World Health Organization. ICD-11: international statistical classification of diseases and related health problems: eleventh revision. World Health Organization; 2019.
8. McKay T, Lindquist CH, Misra S. Understanding (and Acting On) 20 Years of Research on Violence and LGBTQ + Communities. *Trauma Violence Abuse*. 2019 Dec;20(5):665-678.
9. Shrestha M, Boonmongkon P, Peerawaranun P, Samoh N, Kanchawee K, Guadamuz TE. Revisiting the ‘Thai gay paradise’: Negative attitudes toward same-sex relations despite sexuality education among Thai LGBT students. *Glob Public Health*. 2020 Mar;15(3):414-423.
10. Chuemchit M, Chernkwanma S, Rugkua R, Daengthern L, Abdullakasim P, Wieringa SE. Prevalence of Intimate Partner Violence in Thailand. *J Fam Violence*. 2018;33(5):315-323.
11. Earnshaw VA, Bogart LM, Poteat VP, Reisner SL, Schuster MA. Bullying Among Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth. *Pediatr Clin North Am*. 2016 Dec;63(6):999-1010.
12. United Nations Development Programme. Tolerance but not Inclusion: A national survey on experiences of discrimination and social attitudes towards LGBT people in Thailand. Bangkok: UNDP; 2019.
13. Newman PA, Reid L, Tepjan S, Akkakanjanasupar P. LGBT+ inclusion and human rights in Thailand: a scoping review of the literature. *BMC Public Health*. 2021 Oct 9;21(1):1816.
14. Fongkaew K, Khruataeng A, Unsathit S, Khamphirathasana M, Jongwisan N, Arlunaek O, Byrne J. “Gay Guys are Shit-Lovers” and “Lesbians are Obsessed With Fingers”: The (Mis) Representation of LGBTIQ People in Thai News Media. *J Homosex*. 2019;66(2):260-273.
15. Reifsnider E, Gallagher M, Forgione B. Using ecological models in research on health disparities. *J Prof Nurs*. 2005 Jul-Aug;21(4):216-22.
16. McCann E, Donohue G, Timmins F. An Exploration of the Relationship Between Spirituality, Religion and Mental Health Among Youth Who Identify as LGBT+: A Systematic Literature Review. *J Relig Health*. 2020 Apr;59(2):828-844.
17. Hahn H, Seager van Dyk I, Ahn WY. Attitudes Toward Gay Men and Lesbian Women Moderate Heterosexual Adults’ Subjective Stress Response to Witnessing Homonegativity. *Front Psychol*. 2020 Jan 10;10:2948.
18. Meyer IH. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual pop-

- ulations: conceptual issues and research evidence. *Psychol Bull.* 2003 Sep;129(5):674-697.
19. Lynne A. Paired Double Consciousness: A Du Boisian Approach to Gender and Transnational Double Consciousness in Thai Kathoey Self-formation. *Social Problems.* 2021 May;68(2):250-66.
 20. Howansky K, Wilton L, Young D, Abrams S, Clapham R. (Trans)gender stereotypes and the self: Content and consequences of gender identity stereotypes. *Self and Identity.* 2019 May;20(1):1-18.
 21. Wainipitapong S, Burakitpachai S, Bumphenkiatikul T. Complex psychiatric comorbidities in Thai trans women: A case series [version 1; peer review:1 approved]. *F1000Research* 2022;11:74
 22. Manalastas EJ, Ojanen TT, Torre BA, Ratanashevorn R, Hong BCC, Kumaresan V, Veeramuthu V. Homonegativity in Southeast Asia: Attitudes Toward Lesbians and Gay Men in Indonesia, Malaysia, the Philippines, Singapore, Thailand, and Vietnam. *Asia-Pacific Soc Sci Rev.* 2017;17 (1):25-33.
 23. UNDP & APTN. การรับรองเพศสถานะตามกฎหมายในประเทศไทย: การทบทวนกฎหมายและนโยบาย. Bangkok: UNDP; 2017.
 24. Nimitpanya P, Wainipitapong S, Wiwattarangkul T, Suwan A, Phanuphak N, Panyakhamlerd K. *Transgender Health.* Feb 2022;7(1):61-67.
 25. Katz-Wise SL, Rosario M, Tsappis M. Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth and Family Acceptance. *Pediatr Clin North Am.* 2016 Dec;63(6):1011-1025.
 26. Coulter RW, Marzell M, Saltz R, Stall R, Mair C. Sexual-orientation differences in drinking patterns and use of drinking contexts among college students. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Mar 1;160:197-204.
 27. Rosario M, Schrimshaw EW, Hunter J. Disclosure of sexual orientation and subsequent substance use and abuse among lesbian, gay, and bisexual youths: critical role of disclosure reactions. *Psychol Addict Behav.* 2009 Mar;23(1):175-84.
 28. Savin-Williams RC, Ream GL. Sex variations in the disclosure to parents of same-sex attractions. *J Fam Psychol.* 2003 Sep;17(3):429-38.
 29. Padilla YC, Crisp C, Rew DL. Parental acceptance and illegal drug use among gay, lesbian, and bisexual adolescents: results from a national survey. *Soc Work.* 2010 Jul;55(3):265-75.
 30. Yarns BC, Abrams JM, Meeks TW, Sewell DD. The Mental Health of Older LGBT Adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Jun;18(6):60.

31. Harley DA, Hancock MT. Substance use disorders intervention with LGBT elders. In Harley DA, Teaster PB (Eds). *Handbook of LGBT elders: An interdisciplinary approach to principles, practices, and policies*. Springer Science + Business Media; 2016.
32. Griffin M, Callander D, Duncan DT, Palamar JJ. Differential Risk for Drug Use by Sexual Minority Status among Electronic Dance Music Party Attendees in New York City. *Subst Use Misuse*. 2020;55(2):230-40.
33. Guadamuz TE, Cheung DH, Boonmongkon P, Ojanen TT, Damri T, Samoh N, Cholratana M, Ratchadapunnathikul C, Sass J. Illicit Drug Use and Social Victimization among Thai Sexual and Gender Minority Adolescents. *Subst Use Misuse*. 2019;54(13):2198-206.
34. Piyaraj P, van Griensven F, Holtz TH, Mock PA, Varangrat A, Wimonsate W, Thienkrua W, Tongtoyai J, McNamara A, Chonwattana W, Nelson KE. The finding of casual sex partners on the internet, methamphetamine use for sexual pleasure, and incidence of HIV infection among men who have sex with men in Bangkok, Thailand: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e379-e389.
35. Halkitis PN, Singer SN. Chemsex and mental health as part of syndemic in gay and bisexual men. *Int J Drug Policy*. 2018 May;55:180-182.
36. Vaccher SJ, Hammoud MA, Bourne A, Lea T, Haire BG, Holt M, Saxton P, Mackie B, Badge J, Jin F, Maher L, Prestage G. Prevalence, frequency, and motivations for alkyl nitrite use among gay, bisexual and other men who have sex with men in Australia. *Int J Drug Policy*. 2020 Feb;76:102659.
37. Yongpanich P, Teaktong T. Incidence and Prevalence of Drugs and Narcotics Use in Crimes: A Case Study of Police General Hospital, Bangkok. *EAU Heritage Journal Science and Technology*. 2018 May-Aug;12(2):144-52.
38. Reifsnider E, Gallagher M, Forgione B. Using ecological models in research on health disparities. *J Prof Nurs*. 2005 Jul-Aug;21(4):216-22.
39. Lynne A, Enteen JB. Thai trans women's agency and the destigmatisation of HIV-related care. *Cult Health Sex*. 2021 Jul 13:1-15.
40. Ojanen TT, Phukao D, Boonmongkon P, Rungreangkulkij S. Defining Mental Health Practitioners' LGBTIQ Cultural Competence in Thailand. *J Popul Soc Stud JPSS*. 2021;29:158-76.



ความท้าทายในการพยาบาลผู้ป่วย ที่ได้รับการผ่าตัด coronary artery bypass grafting หลังจำหน่าย ออกจากโรงพยาบาลแล้ว (nursing challenges in monitoring patients having coronary artery bypass grafting after hospital discharge)

ณาทยา โสนน้อย

บทนำ

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft, CABG) มีระยะเวลาอนโรงพยาบาลสั้นเพียง 7-10 วันหลังผ่าตัดหัวใจ⁽¹⁻²⁾ และยังคงอยู่ในระหว่างการฟื้นฟูสภาพร่างกาย โดยผู้ป่วยควรจะมีฟื้นฟูสภาพร่างกายเข้าสู่ภาวะปกติหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล แต่บางครั้งพบว่าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน และกลับเข้าอนโรงพยาบาลซ้ำได้ เช่น การติดเชื้อที่บริเวณผ่าตัด น้ำในเยื่อหุ้มปอด ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ และกล้ามเนื้อหัวใจตาย⁽³⁻⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย CABG เกือบ 1 ใน 8 ราย เข้ารับการรักษาซ้ำภายใน 30 วัน และส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาซ้ำด้วยสาเหตุที่ไม่ใช่หัวใจ แต่เป็นปัจจัยเสี่ยงด้านโรคร่วม หรือองค์ประกอบด้านสุขภาพอื่น เช่น น้ำหนักตัวมาก สูงอายุ เพศหญิง⁽⁵⁾ เนื่องจากการฟื้นฟูสภาพร่างกายยังไม่เต็มที่ ยังมีการเปลี่ยนแปลงของชีพจร ความดันโลหิต อาการปวดแผลผ่าตัด อ่อนเพลีย ไม่กล้า

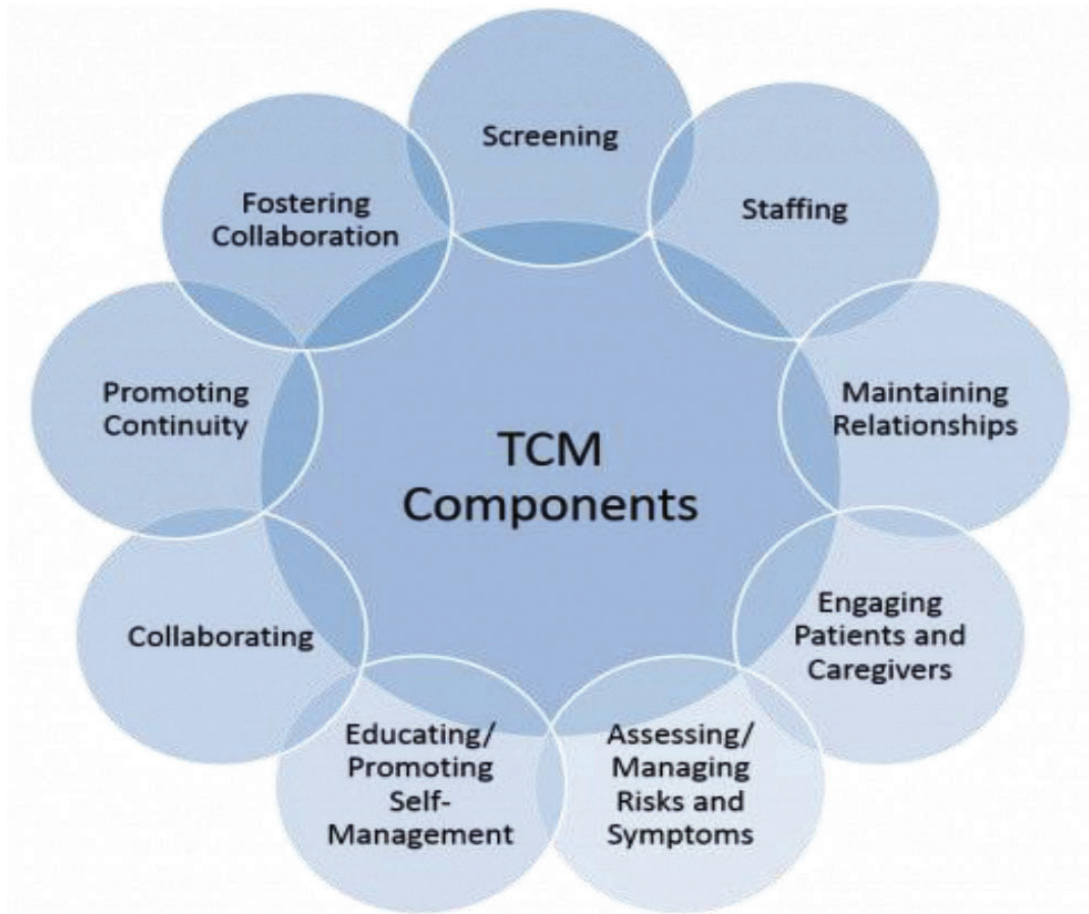
เคลื่อนไหวร่างกาย ทำให้การปฏิบัติกิจวัตรประจำวันและออกกำลังกายเพื่อการฟื้นฟูไม่เต็มที่ การติดตามดูแลผู้ป่วยที่บ้านหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่งเป็นระยะเปลี่ยนผ่านที่สำคัญ จะเป็นแนวทางปฏิบัติที่สามารถจะติดตามดูแลผู้ป่วย CABG ได้ต่อเนื่อง⁽⁶⁾

รูปแบบการดูแลระยะเปลี่ยนผ่าน (the transitional care model, TCM)

รูปแบบการดูแลในระยะเปลี่ยนผ่าน ได้รับการพัฒนาขึ้นที่มหาวิทยาลัยเพนซิลวาเนีย โดย M. Naylor โดยเป็นการวางแผนการดูแลในโรงพยาบาลที่ครอบคลุมถึงการติดตามเมื่อกลับบ้านในผู้สูงอายุที่มีความเสี่ยงสูง เจ็บป่วยเป็นโรคเรื้อรังและผู้ป่วยศัลยกรรมทั่วไป บริการเหล่านี้จัดทำโดยพยาบาลที่ได้รับการฝึกขั้นสูง (a transitional care nurse, TCN) ซึ่งผ่านฝึกอบรมการดูแลผู้สูงอายุที่เจ็บป่วยเรื้อรัง โปรแกรมประกอบด้วย ออกแบบการดูแลภาวะสุขภาพตามสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย ช่วยเพิ่มคุณภาพการดูแล (the quality of care) การทำงานของร่างกาย (physical function) คุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วย (quality of life) และความพึงพอใจ (satisfaction with the care experience) ของผู้ป่วยและญาติ⁽⁷⁾ และช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล (costs savings)⁽⁸⁾

การดูแลระยะเปลี่ยนผ่าน ในช่วงการแพร่ระบาดของโรค covid-19 มีความจำเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากการที่โรงพยาบาลต้องงดบริการตรวจผู้ป่วยในเวลาปกติที่แผนกผู้ป่วยนอก และคลินิกนอกเวลา ดังนั้นช่องทางที่ผู้ป่วยจะมาตรวจพบแพทย์จะถูกเลื่อนออกไป การมีระบบบริการที่ปิดช่องว่างของการดูแล โดยการติดตามผู้ป่วยทางไกล (telehealth monitoring) ในช่วงการแพร่ระบาดของโรค covid-19 นอกจากจะช่วยส่งเสริมการเข้าถึงบริการแล้ว ยังช่วยแก้ไข ป้องกันความรุนแรงที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้ อีกทั้งยังเป็นการป้องกันการสัมผัสเชื้อและการแพร่กระจายเชื้อได้ดี

การดูแลระยะเปลี่ยนผ่าน จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของทีมงาน และเครื่องมือการติดตามที่เหมาะสม มีการร่วมมืออย่างแข็งขันระหว่างทีมสหสาขาวิชาชีพ องค์กร และการมีปฏิสัมพันธ์ที่ดีระหว่างทีมติดตามและเจ้าหน้าที่ดูแลที่หอบผู้ป่วย การร่วมมือของทีมงานเริ่มตั้งแต่การค้นหาความต้องการของผู้ป่วย ตามภาวะสุขภาพของผู้ป่วยแต่ละราย จะทำให้การดูแลระยะเปลี่ยนผ่านมีความสำเร็จและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น⁽⁹⁾ แนวคิดของทีมสหสาขาวิชาชีพไม่ใช่เรื่องใหม่ภายในสาขาการแพทย์ แนวคิดนี้ได้รับการยอมรับทำให้อย่างดีในเรื่องของการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ส่วนในระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นได้มีการนำมาใช้ติดตามดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวาย และโรคหัวใจที่เป็นตั้งแต่กำเนิด⁽¹⁰⁾ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ และกำลังกลายเป็นมาตรฐานการดูแล ภายหลังจากการศึกษาในคลินิกแบบสุ่มการทดลองในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีภาวะซับซ้อน⁽¹¹⁾



รูป. The transitional care model (TCM), designed by doctor Mary Naylor and a multidisciplinary team of colleagues at the University of Pennsylvania

การติดตามผู้ป่วย CABG หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (monitoring patient undergoing coronary artery bypass grafting)

หน่วยงานได้นำโปรแกรม telehealth ซึ่งประยุกต์มาจาก โปรแกรม telehealth ของ ญาติฯ โสณน้อย และคณะ⁽¹²⁾ ซึ่งได้นำ the transitional care model (TCM) มาเป็นกรอบแนวคิดในการพัฒนาโปรแกรม ติดตามผู้ป่วย การติดตามผู้ป่วย CABG ของหน่วยงาน เริ่มเตรียมความพร้อมตั้งแต่เมื่อผู้ป่วยอยู่ที่โรงพยาบาล และติดตามหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลจำนวน 6 ครั้ง เป็นระยะเวลา 1 เดือน จากการเก็บรวบรวม ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (CABG) ของแผนกศัลยกรรมหัวใจ หลอดเลือด และทรวงอกในปี พ.ศ. 2564 จำนวน 54 ราย มีการกลับเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำ สูงถึง 16 ราย คิดเป็น ร้อยละ 29.63 สาเหตุของการกลับเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยเรื่อง เหนื่อย แผลผ่าตัดมีน้ำซึม แดง ร้อน แม้ว่าตัวเลขของการกลับเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำจะสูง แต่การได้ติดตามผู้ป่วยในสถานการณั้แพร่ระบาดของโรค covid-19 พิจารณาแล้ว ได้ประโยชน์เป็นอย่างยิ่ง ในการดูแลผู้ป่วยทางไกล เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็น

ต้องได้รับการดูแลตามภาวะสุขภาพของแต่ละคน (individualized) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดส่วนใหญ่จะเป็นกรณีเร่งด่วน ถูกฉีดยา อาจเพราะเป็นช่วงสถานการณ์แพร่ระบาดของโรค covid-19 การประเมินความต้องการของผู้ป่วยเริ่มตั้งแต่ตอนอยู่ที่โรงพยาบาล เป็นการค้นหาปัญหาของผู้ป่วย ที่เสี่ยงต่อการกลับเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำ ได้แก่ ประวัติการมีหัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิต อากาศเหนื่อยอ่อนเพลีย ภาวะน้ำในปอด ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง และผู้ป่วยที่ยังรับประทานยาได้น้อย เดินออกกำลังกายได้ไม่เต็มที่ หรือขาดผู้ดูแลหลักที่มีประสิทธิภาพ ข้อมูลของผู้ป่วยจะเป็นแนวทางในการวางแผนติดตามผู้ป่วยหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล การติดตามประเมินผู้ป่วยตามภาวะสุขภาพและความเสี่ยงจึงช่วยป้องกันแก้ไข และหากเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นมาก็สามารถประสานให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาได้อย่างทัน่วงที

เนื่องจาก telehealth มุ่งเน้นไปที่ การติดตามผู้ป่วยตามปัญหาทางคลินิก ข้อมูลในการประเมินผู้ป่วยตั้งแต่อยู่โรงพยาบาล จึงมีความสำคัญเพื่อใช้ในการติดตามผู้ป่วย การให้คำแนะนำต้องอยู่บนพื้นฐานของหลักฐานเชิงประจักษ์ เช่นการให้ผู้ป่วยออกกำลังกายตามแนวทางฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจ ที่กำหนดแล้วว่า สัปดาห์ที่ 1 ถึงสัปดาห์ที่ 4 ทำอะไรได้บ้าง การจัดการกับอาการผิดปกติเช่นอาการเหนื่อย ปวดแผล บางครั้งต้องมีการปรึกษากับทีมสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ แพทย์ นักกายภาพบำบัด นักโภชนาการ คำแนะนำจากสหสาขาวิชาชีพ ส่งต่อถึงผู้ป่วยและติดตามเฉพาะราย เพื่อส่งเสริมให้ผู้ป่วยสามารถดูแลตนเองได้เบื้องต้น สามารถประเมินสุขภาพของตนเองได้และจัดการปัญหาเบื้องต้นได้ วัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน ป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนและลดการกลับเข้านอนโรงพยาบาลซ้ำ (readmission)

สถานการณ์และอุปสรรคสำหรับการติดตามผู้ป่วย

โปรแกรม telehealth จะมีการติดตามผู้ป่วย ผ่านทาง line OA และ chula care application แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ การใช้โปรแกรมในโทรศัพท์ และการพิมพ์ตัวอักษรส่งให้กับพยาบาล จะไม่สะดวกหากผู้สูงอายุต้องอยู่บ้านตามลำพัง มีบ้างที่บุตรหลานได้ตั้งโปรแกรมไว้ให้ เพื่อรอการติดตามจากพยาบาล แม้ว่าผู้สูงอายุจะไม่ชำนาญในการใช้โทรศัพท์ แต่ก็ยังสามารถสื่อสารพูดคุยกับพยาบาลได้เป็นอย่างดี (maintaining relationship) การติดตามผู้ป่วยจะมีการตั้งเป้าหมายร่วมกัน เช่น การเดินออกกำลังกาย ระยะเวลาในการออกกำลังกาย การจับชีพจรขณะออกกำลังกาย การรับประทานยา การประเมินอาการผิดปกติร่วมกัน (management risk and symptom) การพูดคุยกับผู้ป่วยนั้นพยาบาลไม่ได้เน้นแค่การแก้ไข ปัญหาภาวะสุขภาพเพียงอย่างเดียว แต่จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถจัดการกับปัญหาสุขภาพของตนเองได้ รวมถึงการสนับสนุนด้านสังคมกับผู้ป่วย โดยญาติมีส่วนร่วม (promoting self-management) เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ความสามารถในการดูแลตนเองอย่างยั่งยืน เช่น ผู้ป่วยหลังผ่าตัด CABG ที่มีโรคร่วมเบาหวาน สามารถควบคุมอาหาร ทำให้ควบคุมระดับน้ำตาลได้ ควบคุมอาหารเค็มได้ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมไตเสื่อม ออกกำลังกายสม่ำเสมอ การปฏิบัติตนที่ถูกต้อง การลดความเครียด เพื่อลดปัจจัยเสี่ยง ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ความท้าทายในการติดตามผู้ป่วย CABG

การติดตามผู้ป่วยผ่านโปรแกรม telehealth โดยผู้ป่วยสามารถปรึกษาปัญหาและส่งข้อมูลสุขภาพให้กับพยาบาลที่ปฏิบัติงานติดตาม และผู้ป่วยรับข้อมูลความรู้ คำแนะนำจากพยาบาล การที่ผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยสามารถสังเกตและประเมินภาวะสุขภาพของตนเองได้ จะทำให้ตระหนักถึงภาวะสุขภาพที่เป็นจริง และมีความสามารถในการดูแลตนเองเพิ่มมากขึ้น สามารถวางแผนฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจได้ตรงกับภาวะสุขภาพของตนเอง ดูแลสุขภาพให้บรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ ส่งผลให้เพิ่มความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน การออกกำลังกาย ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางด้านปอด หัวใจ และแผลผ่าตัด ลดการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำได้ เป็นเป้าหมายสูงสุดที่ควรเกิดขึ้น หากทีมมีการติดตามผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ

โปรแกรม telehealth ที่หน่วยงานได้นำมาใช้ในการติดตามผู้ป่วยที่เข้ารับการทำผ่าตัดทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ โดยใช้กรอบแนวคิดทฤษฎีการเปลี่ยนผ่านของเนลเลอร์ ในการประเมิน วางแผน ติดตามดูแลผู้ป่วย โดยสอดคล้องความรู้ แนวทางปฏิบัติของการฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจ ติดตามโดยเทคโนโลยีสื่อสารทางโทรศัพท์มือถือ และ social application เป็นสื่อกลางในการส่งข้อมูลความรู้ไปให้ผู้ป่วย และรับข้อมูลภาวะสุขภาพ เช่น สัญญาณชีพ น้ำหนัก อาการผิดปกติ โดยส่งเข้ามาทางตัวรับข้อมูล ซึ่งเป็น application ดังนั้นความท้าทายอีกอย่างหนึ่งคือการจัดการข้อมูลสุขภาพที่หลากหลายของผู้ป่วย เพื่อเป็นแนวทางศึกษา สำหรับการวางแผนดูแลผู้ป่วยรายต่อไป ใช้ประโยชน์จากข้อมูลให้คุ้มค่าที่สุด โดยเน้นการรักษาความลับของผู้ป่วย จึงควรมีการพัฒนา ระบบ IT โดยร่วมกับฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ เพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลที่แม่นยำตรงความเป็นจริง

บทสรุป

บทบาทพยาบาลต่อผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ หลอดเลือดและทรวงอก ในสถานการณ์ที่จำกัด telehealth หรือ telenursing ได้กลายเป็นส่วนสำคัญในบริการด้านสุขภาพในปัจจุบัน นอกเหนือจากการโทรศัพท์ การโทรผ่านวิดีโอ และการประชุมทางวิดีโอแล้ว ความจำเป็นในช่วยพัฒนาการดูแลระยะยาว เมื่อผู้ป่วยกลับไปอยู่ที่บ้าน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ชนบทห่างไกล⁽⁶⁾ ผู้ป่วยในเมืองใหญ่ ก็สามารรถได้รับการติดตามดูแลจากบุคลากรทางการแพทย์ได้บ่อยขึ้นหรือตลอดเวลาผ่านทางออนไลน์ โดยผู้ป่วยไม่ต้องไปโรงพยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ก็ไม่ต้องไปเยี่ยมผู้ป่วยที่บ้านเช่นกัน เพิ่มความสะดวกสบายและความรวดเร็ว ในการขอคำปรึกษาและความช่วยเหลือ ลดค่าใช้จ่ายในการเดินทางมาที่โรงพยาบาล ประหยัดเวลาในการมารอคอยแพทย์ ลดความแออัดในโรงพยาบาล

การคงไว้ซึ่งคุณภาพของการรักษาพยาบาลให้ดีขึ้น โดยวางแผนร่วมกันกับทีมสุขภาพ สื่อสารให้ผู้ป่วยทราบก่อนกลับบ้านถึงอาการผิดปกติที่ผู้ป่วยที่ต้องการรับคำปรึกษาเพิ่มเติมในการดูแลตนเอง อาการผิดปกติที่ต้องมาโรงพยาบาลก่อนวันแพทย์นัด เช่น ไข้สีกหัวใจเต้นแรง ใจสั่น ชีพจรเต้นผิดจังหวะ เหนื่อยหอบ หายใจลำบาก แผลผ่าตัดบวมแดง มีสิ่งขับหลังซึ่ม ไข้สูง หนาวสั่น เป็นต้น การใช้อุปกรณ์การแพทย์ ที่บ้านต่อเนื่อง นัดแนะกับผู้ป่วยเรื่องวันเวลาที่ติดตามเยี่ยมทางไกลเพื่อติดตามภาวะสุขภาพและให้การพยาบาลผู้ป่วยทางไกลหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล สิ่งที่ต้องระวังคืออาจผิดพลาดได้ง่าย เพราะการซักประวัติ

หรือการให้ข้อมูลของผู้ป่วย อาจได้ไม่เต็มที่เท่าการซักถามกันอยู่ต่อหน้า รวมทั้งการสังเกตปฏิกิริยาของผู้ป่วยอาจเกิดการคาดเคลื่อนได้ ความไม่พร้อมด้านระบบและอุปกรณ์สื่อสารแบบออนไลน์ รวมถึงการพัฒนาความพร้อมและศักยภาพของพยาบาลที่ปฏิบัติหน้าที่ติดตามผู้ป่วยให้มีความสามารถในการดักจับปัญหาของผู้ป่วยและความสามารถในการให้คำปรึกษาและการประสานงานกับทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อช่วยแก้ไขปัญหาลุขภาพผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Kao K-D, Lee S-YKC, Liu C-Y, Chou N-K. Risk factors associated with longer stays in cardiovascular surgical intensive care unit after CABG. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(1): 304-13.
2. Piwpong R, Kongprom S, Suksumitr N, Durongrittichai V. Factors Predicting Length of Hospital Stay among Patients with Open-Heart Surgery. *NUJST.* 2020;28(4):21-8.
3. Alimadadi E, Abbasinia M, Mohammadbeigi A, Abbasi M. Risk factors of readmission after coronary artery bypass graft surgery: A case-control study. *Nurs. Pract. Today.* 2020 Jul 22;7(4):295-301.
4. Feng TR, White RS, Gaber-Baylis LK, Turnbull ZA, Rong LQ. Coronary artery bypass graft readmission rates and risk factors - A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018;54(Pt A):7-17.
5. Shawon MSR, Odutola M, Falster MO, Jorm LR. Patient and hospital factors associated with 30-day readmissions after coronary artery bypass graft (CABG) surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2021;16(1):1-15.
6. Akbari M, Celik S. The effects of discharge training and postdischarge counseling on quality of life after coronary artery bypass graft surgery. *Nurs midwifery res. j.* 2018;7(3):105-10.
7. Naylor MD, Sochalski JA. Scaling up: bringing the transitional care model into the main-stream. *Issue Brief (Commonw Fund).* 2010 Nov 1;103(11):1-2.
8. Naylor MD, Brooten DA, Campbell RL, Maislin G, McCauley KM, Schwartz JS. Transitional care of older adults hospitalized with heart failure: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):675-84.
9. Toles M, Colón-Emeric C, Naylor MD, Barroso J, Anderson RA. Transitional care in skilled nursing facilities: a multiple case study. *BMC Health Serv. Res.* 2016;16(1):186.
10. Altman RK, Parks KA, Schlett CL, Orencole M, Park M-Y, Truong QA, et al. Multidisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy is associated with improved

clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2181-8.

11. Chu D, Anastacio MM, Mulukutla SR, Lee JS, Smith AC, Marroquin OC, et al. Safety and efficacy of implementing a multidisciplinary heart team approach for revascularization in patients with complex coronary artery disease: an observational cohort pilot study. *JAMA Surg.* 2014;149(11):1109-12.
12. Sanonoi N, Asdornwised U, Wongkongkam K, Tocharoenchok T. Effects of a telehealth program on the functional status and rehospitalization rates of patients after coronary artery bypass grafts. *Chula Med J.* 2021;65(2):179-86.



การบริการพยาบาลทางไกล สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด myeloid แบบเฉียบพลัน (telenursing service for patients with acute myeloid leukemia)

ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค

บทนำ

ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าและพัฒนาเทคโนโลยีต่าง ๆ อย่างรวดเร็ว มีเทคโนโลยีและนวัตกรรมใหม่ ๆ ในการวินิจฉัยและรักษาโรค เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีสำหรับผู้ป่วย นอกจากการรักษาแล้วการให้คำแนะนำ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดูแลตนเองได้เมื่อกลับบ้าน และการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง นับเป็นปัจจัยสำคัญ ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งโลหิต การนำเทคโนโลยีด้านการติดต่อสื่อสารโดยใช้ telemedicine and telenursing มาติดตามประเมินและให้คำปรึกษาด้วยระบบทางไกล ทำให้สามารถติดตามดูแลผู้ป่วยได้บ่อยขึ้น เพิ่มความสะดวกสบายให้กับผู้ป่วยและผู้ดูแล ลดการเข้าพบแพทย์ และโรงพยาบาลได้โดยไม่จำเป็น ลดค่าใช้จ่ายและค่าเสียเวลาในการเดินทางมาโรงพยาบาล ความแออัดในโรงพยาบาลลดลง ทำให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลได้รับการดูแลอย่างเต็มที่มากขึ้น รวมทั้งลดการติดเชื้อและแพร่กระจายเชื้อ ในช่วงสถานการณ์ที่มีโรคระบาด

การพยาบาลทางไกล (tele-nursing) หมายความว่า การพยาบาล และการผดุงครรภ์เพื่อให้คำปรึกษาและแก้ปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยภายใต้กรอบความรู้แห่งวิชาชีพการพยาบาล และการผดุงครรภ์ โดยนำระบบดิจิทัลมาใช้ในการให้บริการ ทั้งนี้ โดยความรับผิดชอบของผู้ให้การพยาบาลทางไกล⁽¹⁾

ความสำคัญ

โรคมะเร็งทางระบบโลหิตวิทยาเป็นโรคที่พบได้บ่อยโดยมีอุบัติการณ์เฉลี่ยปีละ 3,000 ราย และมีแนวโน้มสูงขึ้นทุก ๆ ปี⁽²⁾ ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มโรคหลักคือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็ง

ของพลาสมาเซลล์ และมะเร็งกลุ่ม myeloproliferative neoplasms (MPN) ทั้งหมดนี้เป็นโรคที่สามารถเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีโอกาหายาขาดได้แต่ในโรคกลุ่มที่ไม่หายขาดก็สามารถอยู่อย่างมีคุณภาพชีวิตได้ค่อนข้างยาวนาน ทั้งนี้ขึ้นกับการเข้าถึงการรักษาและการรักษาประคับประคองในระหว่างนั้น

การรักษาหลักของมะเร็งโลหิตวิทยา คือ การให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจจะทำการรักษาร่วมกับการฉายรังสีหรือการปลูกถ่ายไขกระดูกแล้วแต่สภาวะของโรค หลักการของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) คือ การให้สารเคมีที่ออกฤทธิ์ต้านหรือทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งเซลล์อย่างรวดเร็วเป็นรอบ ๆ ด้วยระยะห่างที่ร่างกายจะรับได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) จากยาเคมีบำบัด เพราะเม็ดเลือดปกติเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวไวเช่นกัน ทำให้รอบของการให้ยาจะห่างกันประมาณ ทุก 21-28 วันตามช่วงเวลาของเม็ดเลือดขาวในการฟื้นตัวจากยาแต่ละสูตร การให้ยาเป็นรอบ ๆ จนได้ การตอบสนองสูงสุดซึ่งมักจะจำเป็นต้องใช้การรักษาประมาณ 4-8 รอบ โดยปกติโรคมะเร็งระบบโลหิตวิทยาเป็นโรคที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดดีมากเนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดมีการแบ่งตัวเร็วเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ในขณะที่เดียวกันก็มีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำง่ายกว่ามะเร็งชนิดอื่นมากเนื่องจากยาออกฤทธิ์ต่อเม็ดเลือดโดยตรง การเกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia, FN) เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญในผู้ป่วยทุกรายที่รับยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาจะอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ทั้งหมด เนื่องจากยามักทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำนานกว่า 7 วัน ในระหว่างที่เม็ดเลือดขาวต่ำมีโอกาสดูดเชื้อได้ง่ายและรุนแรงกว่าภาวะภูมิคุ้มกันปกติ โดยมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 15 ทุกครั้งที่มีการติดเชื้อ⁽³⁾ หรืออาจส่งผลเสียอื่น ๆ เช่น สุขภาพทรุดลงจนไม่สามารถรักษาต่อได้แม้ตัวโรคจะตอบสนองต่อการรักษาดี หรือการตอบสนองลดลงเพราะต้องเลื่อนกำหนดให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจำเป็นต้องอาศัยการช่วยเหลือจากทีมสุขภาพ และการดูแลตนเองของผู้ป่วยอย่างมากเพื่อป้องกัน และเฝ้าระวังภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำที่อาจเกิดขึ้น การติดตาม เฝ้าระวัง และส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีศักยภาพในการดูแลตนเองจึงเป็นส่วนสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยมีผลลัพธ์การรักษาที่ดี

หน่วยงานเห็นความสำคัญของการติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องจึงได้พัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็งโลหิตชนิด acute myeloid leukemia (AML) ที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยการนำการพยาบาลทางไกล (telenursing) มาติดตามการดูแลตนเอง (self-care) การจัดการอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด (self-symptoms management) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วย AML ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มาโรงพยาบาลได้ทันเวลาและส่งเสริมศักยภาพของผู้ป่วยมะเร็งโลหิตชนิด AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัดให้มีพฤติกรรมในการดูแลตนเองถูกต้อง โดยกลุ่มเป้าหมายคือผู้ป่วยมะเร็งโลหิตชนิด acute myeloid leukemia (AML) ที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก โดยผู้ป่วยที่มาให้ยาเคมีบำบัดที่หอผู้ป่วยในเคมีบำบัด ตึกภูมิสิริฯ 20A1 จะได้รับการประเมินความรู้และพฤติกรรมในการดูแลตนเอง การสอนและแนะนำการดูแลตนเองเมื่อกลับบ้าน การจัดการอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด การให้เอกสารคู่มือ และการบันทึกอาการข้างเคียง จากนั้นเมื่อมีแผนจำหน่ายผู้ป่วยจะมีการส่งต่อข้อมูลมายังคลินิกโลหิตวิทยา ตึกภูมิสิริฯ 1C เพื่อติดตามประเมินผู้ป่วยโดยพยาบาลนัดผู้ป่วยเข้าคลินิกโลหิตวิทยาทางไกล และสอนการใช้ application chula care กับผู้ป่วย/ผู้ดูแล

การนัดติดตามจะนัดในระยะ nadir period (7-14 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด) เนื่องจากเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน หลังจากให้ยาเคมีบำบัดภายใน 7 วัน หากแพทย์นัดพบผู้ป่วยที่โรงพยาบาล หน่วยงานจะมีการประเมินผู้ป่วยและนัดพบเพื่อติดตามประเมินในครั้งต่อไปด้วยการใช้ระบบการพยาบาลทางไกล (telenursing) เมื่อถึงวันนัดจะมีการสอบถามอาการ ประเมินพฤติกรรม การดูแลตนเองด้วยแบบประเมิน และให้คำแนะนำในส่วนที่บกพร่อง และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึก ณ คลินิกโลหิตวิทยา ภูมิคุ้มกัน 1C การดำเนินงานนี้เป็นการเฝ้าระวังและติดตามต่อเนื่อง (monitoring and continuing) เพื่อลดความเสี่ยงและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สามารถป้องกันได้

บทสรุป

1. จำนวนผู้ป่วยมะเร็งโลหิตที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 6 ชั่วโมง นับจากเวลาที่เริ่มมีไข้ (fever to needle time) เป้าหมาย มากกว่าร้อยละ 80 ผลลัพธ์ปี พ.ศ. 2564 ได้ร้อยละ 85.7

2. ร้อยละของผู้ป่วย AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีพฤติกรรมในการดูแลตนเองได้ถูกต้อง เป้าหมาย มากกว่าร้อยละ 80 ผลลัพธ์ปี พ.ศ. 2564 ได้ร้อยละ 95

จากผลการดำเนินงาน ในปี พ.ศ. 2564 ผลลัพธ์ที่ได้เป็นไปตามเป้าหมาย และประโยชน์ของกลุ่มเป้าหมายคือผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างครบวงจร ตั้งแต่เริ่มต้นการวางแผนการรักษาโดยการเตรียมตัวก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดรวมถึงขั้นตอนการปฏิบัติเมื่อมีไข้ ผู้ป่วยได้รับการติดตามดูแลอย่างต่อเนื่องลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนและผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. สภาการพยาบาล. แนวทางการพยาบาลทางไกล(Tele-nursing).ราชกิจจานุเบกษา.[อินเทอร์เน็ต]. 2564[เข้าถึงเมื่อ 19 มิ.ย. 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://www.tnmc.or.th/images/userfiles/files/T_0049.PDF
2. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. มาทำความเข้าใจกับยาเคมีบำบัด(บทความ). [อินเทอร์เน็ต] 2560. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 18 มิ.ย. 2564]. เข้าถึงได้จาก <http://thethaicancer.com/>
3. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. Cancer. 2010 Dec 1;116(23): 5555-63.



ความท้าทายของการแพทย์ และการบริการพยาบาลทางไกล ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (challenge of telemedicine and telenursing in stroke patients)

ศุภรัตน์ ชาญวูจ

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ เป็นโรคที่พบได้มากขึ้นในผู้สูงอายุ โดยองค์การอัมพาตโลก (world stroke organization, WSO) รายงานว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองราว 80 ล้านราย เสียชีวิต 5.5 ล้านราย และพบผู้ป่วยใหม่ 13.7 ล้านรายต่อปี สำหรับประเทศไทยจากรายงานสถิติอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองต่อประชากรแสนรายของกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2558-2562 เท่ากับ 43.3, 48.7, 47.8, 47.1 และ 53 ตามลำดับ และโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในประชากรเป็นอันดับที่ 2 รองจากโรคมะเร็ง และพบเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้สูงอายุเพศชายจำนวน 12,312 ราย เพศหญิงจำนวน 11,676 ราย

จากสถิติที่ผ่านมาพบว่ามีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่ในประเทศไทยปีละมากกว่า 300,000 ราย ผู้ป่วยที่รอดชีวิตก็มักจะมีคุณภาพชีวิตไม่มากนัก จำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างต่อเนื่อง รวมทั้งดูแลรักษาปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ นอกจากนี้ในผู้สูงอายุที่ยังไม่เกิดโรค ก็อาจมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมอง จึงมีความจำเป็นที่จะต้องตรวจประเมินปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การตรวจวัดความดันโลหิต การประเมินการเต้นของหัวใจ ซีพจร การหายใจ รวมทั้งอุณหภูมิของร่างกายอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนั้นการรับประทานยาอย่างครบถ้วน และการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอเป็นประจำก็มีความจำเป็น

เนื่องจากสถานการณ์ปัจจุบัน ผู้ป่วยไม่กล้ามาพบแพทย์และพยาบาล ทำให้ขาดการติดตามอาการ และผู้ป่วยบางรายขาดยา ขาดการดูแลอย่างต่อเนื่อง จึงทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคหลอดเลือดสมองแบบครบวงจร แห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาด เห็นถึงความสำคัญของการติดตามอาการผู้ป่วยตามนัดหมาย จึงนำเทคโนโลยีที่สามารถเข้าถึงการติดตามผู้ป่วยมาใช้ เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยขาดการดูแลอย่างต่อเนื่อง

โรคหลอดเลือดสมองทางไกล (telestroke clinic)

โรคหลอดเลือดสมองเกิดจากปัจจัยเสี่ยงหลายอย่าง ซึ่งปัจจัยบางอย่างสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และป้องกันได้ อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงบางอย่าง เช่น อายุมาก มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจโดยเฉพาะลิ้นหัวใจผิดปกติ และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว การสูบบุหรี่ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองได้และควรแก้ไข ได้แก่ อ้วนลงพุง ไม่ออกกำลังกาย ภาวะเครียด ดื่มสุรา รับประทานยาคุมกำเนิด เป็นต้น

การติดตามอาการผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองสำคัญมาก เพราะโรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคเรื้อรัง ต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องและถูกต้อง โดยให้ความรู้ผู้ป่วยและผู้ดูแลในการลดปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ

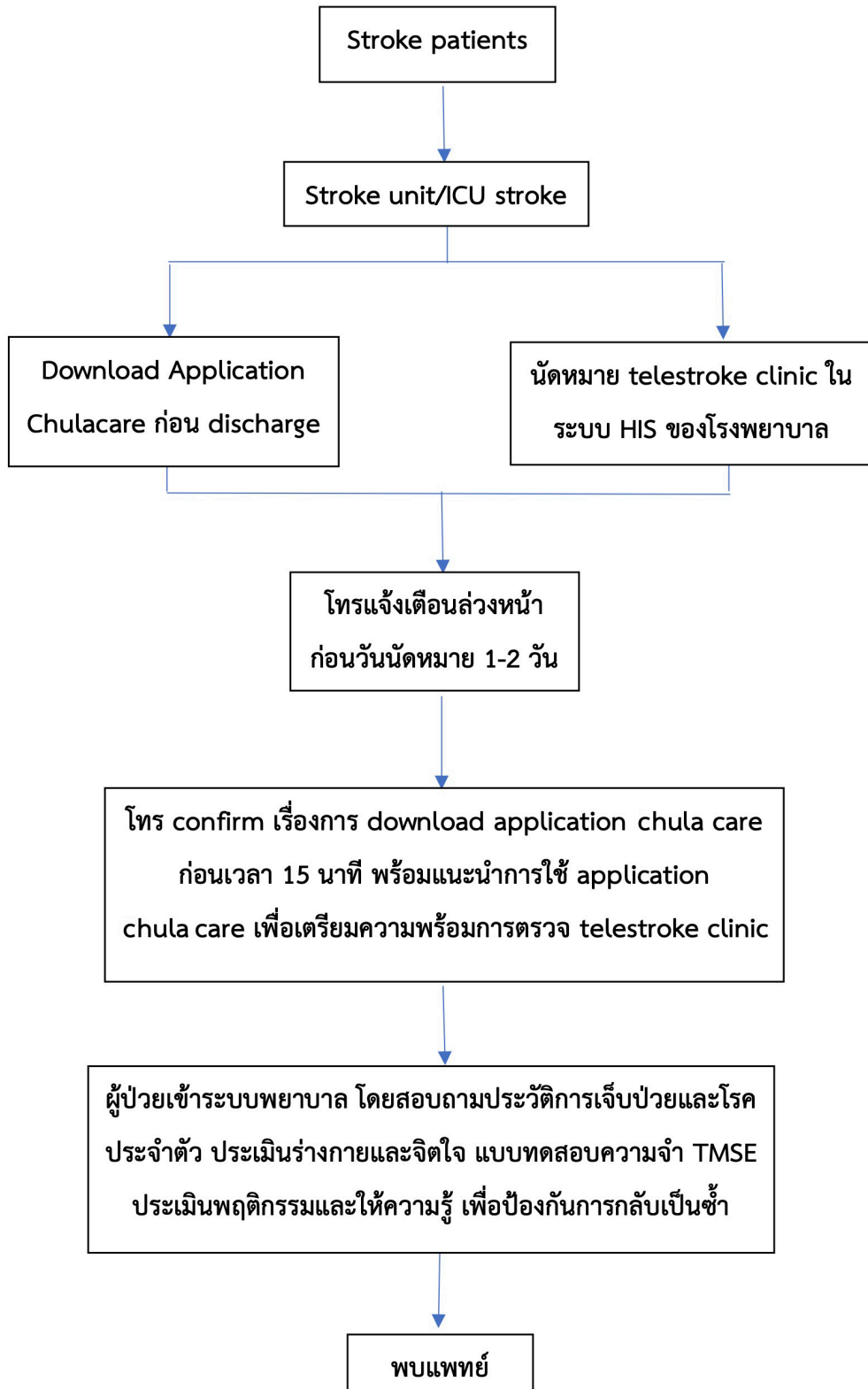
การดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทางไกล เพื่อต้องการให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องและถูกต้อง ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำ ลดความวิตกกังวล ลดภาวะซึมเศร้า ลดค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ไม่ต้องเสียเวลาในการเดินทาง สามารถพบแพทย์กับพยาบาลได้ที่บ้าน และเลือกวันเวลาที่สะดวกได้

ขั้นตอนการติดตามผู้ป่วยโดยใช้ระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกล (telestroke)

การดูแลผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเริ่มต้นที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (ICU stroke/stroke unit) โดยทำงานเป็นทีมสหสาขาวิชาชีพร่วมกันดูแลผู้ป่วย พยาบาลมีการวางแผนการจำหน่ายผู้ป่วยก่อนกลับบ้านตั้งแต่เริ่มนอนโรงพยาบาล และมีการประเมินทุกวันจนกระทั่งจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

ทีมพยาบาล (ICU stroke/stroke unit) ประชาสัมพันธ์การติดตามนัดหมายผู้ป่วยโดยใช้ระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกล (telestroke) สอบถามความสมัครใจ และแนะนำผู้ป่วย download application chula care หากผู้ป่วยและญาติสนใจเข้าร่วม จะทำการนัดหมายเข้าระบบ HIS ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนี้

ขั้นตอนการติดตามผู้ป่วยโดยการใช้ระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกล



การติดตามผู้ป่วยโดยการจาใช้ระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกล (telestroke clinic)

เมื่อถึงกำหนดวันนัดหมาย ทีม EC stroke จะมีการโทรแจ้งเตือนก่อนเวลาประมาณ 15 นาที เพื่อ confirm นัดหมายและแนะนำการใช้ application อีกครั้ง

เมื่อถึงเวลานัดหมาย พยาบาลจะจาระบบ telestroke clinic เริ่มสอบถามประวัติการเจ็บป่วย โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยา ประเมินพฤติกรรมการควบคุมปัจจัยเสี่ยง ประเมินร่างกาย ประเมินภาวะสมองเสื่อม (TMSE) ประเมินภาวะซึมเศร้า (PSDS-T) เพื่อประเมินปัญหาเบื้องต้น และส่งพบแพทย์ เพื่อตรวจร่างกาย และประเมินปัญหาต่าง ๆ

การติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองลงได้ อธิบายถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุทั้งโรคสมองขาดเลือด แบ่งออกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่แก้ไขไม่ได้และแก้ไขได้ ได้แก่ อายุ เพศ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจ เต้นผิดจังหวะ ภาวะไขมันในเลือดสูง การขาดการออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา หลังจากนั้นพยาบาลจะประเมิน การรับรู้ และความเข้าใจของผู้ป่วยและญาติก่อนให้ความรู้ผู้ป่วยและผู้ดูแลในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ เน้นย้ำเรื่องการรับประทานยาให้ถูกต้อง ครบถ้วนและต่อเนื่อง ให้ความรู้เกี่ยวกับอาการการกลับมาเป็นซ้ำ และรีบมาโรงพยาบาลทันทีหลังเกิดอาการ ให้โอกาสในการซักถาม ตอบข้อสงสัยผู้ป่วยและญาติ เพื่อลดความวิตกกังวลในการดูแลผู้ป่วย ให้กำลังใจทั้งผู้ป่วยและญาติในการฟื้นฟูร่างกายหลังเป็นโรคหลอดเลือดสมอง

กรณีที่ต้องส่ง consult case จาก telestroke clinic สามารถทำการนัดหมายจาระบบ HIS ของโรงพยาบาลได้ตามปกติ

ปัญหาและอุปสรรค

1. ระบบยังไม่ค่อยเสถียรมากนัก
2. ผู้ป่วยและญาติบางรายยังไม่จาระบบไม่ค่อยเป็น
3. สัญญาณ internet ทั้งฝั่งผู้ป่วยและฝั่งโรงพยาบาลมีปัญหาเป็นบางครั้ง
4. สัญญาณภาพและเสียงไม่ค่อยชัดเจนเป็นบางครั้ง
5. ญาติและผู้ป่วยยังไม่พร้อมในวันนัดหมายจริง
6. ไม่สามารถติดต่อได้ตามข้อมูลที่แจ้งไว้
7. ย้ายไปรักษาที่โรงพยาบาลต้นสังกัด

วิธีการแก้ไขปัญหา

1. หากระบบไม่เสถียร แนะนำให้ผู้ผู้ป่วยปิดและเปิด application ใหม่อีกครั้ง
2. โทรอธิบายวิธีการใช้ application แต่ละขั้นตอนอีกครั้ง เพื่อให้เข้าใจ และสามารถจา application ได้
3. ในกรณีที่มีปัญหาเรื่องสัญญาณ internet จะโทรไปสอบถามวัน-เวลาที่สะดวกอีกครั้ง เพื่อทำการ

นัดหมายใหม่ในระบบ HIS ของโรงพยาบาล

4. หากสัญญาณภาพและเสียงไม่ชัดเจน จะพยายามแก้ไขด้วยตนเองก่อน หากแก้ไขไม่ได้จะติดต่อผู้ดูแลระบบ หากไม่สามารถแก้ไขได้จริง ๆ ในวันนั้น ๆ จะโทรไปสอบถามวัน-เวลาที่สะดวกอีกครั้ง เพื่อทำการนัดหมายใหม่ในระบบ HIS ของโรงพยาบาล

5. หากญาติและผู้ป่วยไม่พร้อมในวันนัดหมาย จะขออนุญาตเลื่อนนัดไปก่อน และสอบถามวัน-เวลาที่สะดวกอีกครั้ง เพื่อทำการนัดหมายใหม่ในระบบ HIS ของโรงพยาบาล

6. หากไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยและญาติได้ **พิจารณาไม่ทำนัดในระบบต่อ**

7. ผู้ป่วยบางรายย้ายไปรักษาที่ต้นสังกัด และไม่ต้องการติดตามโดยระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกล **พิจารณาไม่ทำนัดในระบบต่อ**

บทสรุป

จากการประเมินการติดตามผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง โดยการใช้ระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกล ผู้ป่วยและญาติส่วนใหญ่พึงพอใจ เนื่องจากเข้าถึงระบบบริการง่าย ขั้นตอนการบริการไม่ยุ่งยาก ไม่ต้องเสียเวลาเดินทาง และปลอดภัย ได้รับการแนะนำด้านสุขภาพที่ชัดเจน เข้าใจง่าย ลดความวิตกกังวลลงได้

ปัญหาและอุปสรรคที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่แก้ไขได้ ซึ่งการใช้ระบบโรคหลอดเลือดสมองทางไกลนับว่าเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและญาติมาก สามารถวางแผนการรักษา และการพยาบาลร่วมกับผู้ป่วยและญาติ ช่วยให้ผู้ป่วยและญาติลดความวิตกกังวลลงได้ ซึ่งสามารถแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Akbari M, Celik S. The effects of discharge training and postdischarge counseling on quality of life after coronary artery bypass graft surgery. *Nurs midwifery res. j.* 2018;7(3): 105-10.
2. Julmate P, Tritipsatjt S, Cheunshop C, Jutaphuwadol J, Pupoung K. The effectiveness of motivation and family participation program on self-care behavior for preventing stroke among community-dwelling hypertensive older adults [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 14]. Available from: <https://dspace.lib.buu.ac.th/handle/1234567890/3885> (in Thai)
3. Milos Ajcevic, Giovanni Furlanis, Marcello Naccarato, etc.. e-Health solution for home patient telemonitoring in early post-acute TIA/ Minor stroke during COVID-19 pandemic *International Journal of Medical Informatics* 152 (2021) 104442.
4. Ministry of Public Health, Strategy and Planning Division Office of the Permanent Secretary. Public health statistics A.D. 2019 [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 1]. Available

from: https://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic62.pdf (in Thai)

5. Nijasri C. Suwanwela J Stroke. 2014 Jan; 16(1): 1–7. Published online 2014 Jan 31. doi: 10.5853/jos.2014.16.1.1
6. Pouy S, Otaghi M, Borji M, Tarjoman M, Sanei P. Lifestyle of the elderly with stroke: a cross sectional study. Arch Neurosci 2018;5(4):e68049. doi: 10.5812/ans.68049.
7. Siharattanaprathum B. Acute ischemic stroke prevention among smoking workers in the urban establishment. Vajira Medical Journal: Journal of Urban Medicine 2020;64(6): 419-28. (in Thai)
8. World Stroke Organization. Annual reports 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 14]. Available from: <http://www.world-stroke.org/about-wso/annual-reports> (in Thai)



การฟื้นฟูแบบใช้หุ่นยนต์ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (robotic rehabilitation in stroke patients)

วสุวัฒน์ กิตติสมประยูรกุล

บทนำ

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองส่วนใหญ่อำนาจอ่อนแรงครึ่งซีก ส่งผลอย่างมากต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผู้ป่วยร้อยละ 80 มีความสามารถในการใช้งานของรยางค์บนลดลง⁽¹⁾ การฟื้นฟูด้วย neurophysiologic technique ต่าง ๆ อาทิเช่น Bobath, Brunnstrom และ proprioceptive neuromuscular facilitation ก็ให้ผลการฟื้นฟูรยางค์บนไม่แตกต่างจาก traditional sensorimotor technique⁽²⁾ 3 เดือนแรกหลังเกิดโรค พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80 มีปัญหาการเดิน^(3, 4) เมื่อได้รับการฟื้นฟูแล้วพบว่าร้อยละ 18 ไม่สามารถเดินได้ และร้อยละ 11 เดินได้โดยต้องมีผู้ช่วย⁽⁵⁾ นอกจากการฝึกเดินบนพื้นราบ (over ground walking) แล้ว การฝึกเดินด้วยวิธี body weight-supported treadmill training ช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวดี การทรงตัวดีขึ้น และความเร็วของการเดินเพิ่มขึ้น^(6, 7) แม้ว่าการฟื้นฟูจะมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง แต่ก็ยังมีการค้นหาวิธีการหรือเทคนิคใหม่ ๆ โดยมีเป้าหมายหลัก คือ ทำให้เกิดการฟื้นตัวดีขึ้น รวดเร็วยิ่งขึ้น และทำให้เกิดการฟื้นตัว/ใช้งานได้ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องมากซึ่งการฟื้นฟูด้วยวิธีเดิมไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร การฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์เป็นวิธีหนึ่งที่มีการพัฒนาเพื่อให้บรรลุเป้าหมายดังกล่าว โดยเฉพาะในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาด้านหุ่นยนต์ฟื้นฟูอย่างมาก การพัฒนาหุ่นยนต์ต้องหลักการของการกระตุ้นการเกิด neuroplasticity ได้แก่ task-specific training, high repetition และ massed practice^(8, 9) โดยอาศัยหุ่นยนต์เป็นเครื่องมือช่วยให้การฝึกมีความสะดวก ลดภาระของนักบำบัด ลดความเบื่อหน่ายจากการฝึก เนื่องจากมีการฝึกหุ่นยนต์ร่วมกับเกม มีการให้ข้อมูลป้อนกลับ แสดงผลการฝึก ทำให้ผู้ป่วยฝึกได้จำนวนครั้งที่มากเพียงพอและมีความสม่ำเสมอของการฝึกยิ่งขึ้น

การแบ่งชนิดของหุ่นยนต์ฟื้นฟู⁽¹⁰⁻¹²⁾

หุ่นยนต์ฟื้นฟู แบ่งชนิด ดังนี้

1. หุ่นยนต์ฟื้นฟูชนิดอยู่กับที่ (static/stationary rehabilitation robot) เป็นหุ่นยนต์ที่ติดตั้งไว้กับฐานตั้งพื้น ขณะฝึกหุ่นยนต์ที่ติดตั้งไว้กับฐานจะเคลื่อนที่เฉพาะส่วนรยางค์บนหรือล่าง หุ่นประเภทนี้ยังแบ่งออกเป็น 2 ชนิดย่อย ได้แก่

1.1 หุ่นยนต์แบบ end-effector มีระบบการทำงานโดยอาศัยการขยับแทนจับที่อยู่ที่ส่วนปลายแขนหรือขา ข้อดี คือ การใช้งานไม่ยุ่งยาก ข้อเสีย คือ ไม่สามารถควบคุมการเคลื่อนไหวข้อต่อแต่ละข้อได้อย่างละเอียด อาจเกิดการเคลื่อนไหวชดเชยของร่างกายส่วนที่ไม่ต้องการได้ และช่วยการเคลื่อนไหวในแนวต้านแรงโน้มถ่วงไม่ได้ ตัวอย่างหุ่นยนต์ อาทิเช่น GT-2, G-EO, SensibleSTEP, MIT-Manus, Bi-Manu-Track, SensibleTAB, EnMotion (พัฒนาโดยความร่วมมือของภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ และภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. หุ่นยนต์ EnMotion

1.2 หุ่นยนต์แบบ exoskeleton มีโครงหุ่นยนต์ครอบส่วนที่ต้องการควบคุมการเคลื่อนไหวแต่ละข้อต่อ ข้อดี คือ ควบคุมการเคลื่อนไหวได้ดี ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวตามระนาบ/แนวแรงที่ถูกต้อง ลดการเคลื่อนไหวที่ไม่ต้องการ ทำให้แขนข้างที่อ่อนแรงเคลื่อนไหวในแนวแกนใกล้เคียงปกติ สามารถช่วยการเคลื่อนไหวในทิศทางต้านแรงโน้มถ่วงได้ ข้อเสีย คือ มีโครงสร้างที่ซับซ้อน ใช้งานยากกว่าและราคาสูงกว่า

หุ่นยนต์ฟื้นฟูแบบ end-effector ตัวอย่างหุ่นยนต์ อาทิเช่น Lokomat, ArmeoPower, Hand of Hope, ExMotion-Arm, ExMotion-Wrist (พัฒนาโดยความร่วมมือของภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ และภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. หุ่นยนต์ ExMotion-Arm และ ExMotion-Wrist

2. หุ่นยนต์ฟื้นฟูชนิดเคลื่อนที่/สวมใส่ (dynamic/wearable rehabilitation robot) เป็นหุ่นยนต์แบบสวมใส่ที่จะเคลื่อนที่ไปกับผู้ป่วยด้วยในขณะที่ฝึกใช้เพื่อฝึกการเคลื่อนไหว ออกกำลังกล้ามเนื้อ และทดแทนหน้าที่การใช้งานที่บกพร่อง ตัวอย่างหุ่นยนต์ อาทิเช่น FREEWalk (ให้บริการฟื้นฟูสมรรถภาพที่ฝ่ายเวชศาสตร์ฟื้นฟู โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย) ReWalk, Ekso, HAL Cyberdyne, Myomo

นอกจากนี้ยังอาจแบ่งชนิดหุ่นยนต์ตามข้อต่อที่หุ่นยนต์ควบคุมการเคลื่อนไหว⁽¹³⁾ ได้แก่ whole arm, shoulder/elbow, shoulder/elbow/wrist, elbow/wrist, elbow/wrist/hand, elbow, wrist, wrist/hand, hand หรือตามระบบควบคุม⁽¹⁴⁾ ได้แก่ electric, spring, hydraulic, pneumatic

ขนาดการใช้งาน

การฝึกผู้ป่วยด้วยหุ่นยนต์มีรูปแบบต่าง ๆ⁽¹⁵⁾ ได้แก่ passive, assistive, resistive และ corrective mode แพทย์/นักกายภาพบำบัด/นักกิจกรรมบำบัดเลือกรูปแบบที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยยึดกำลังกล้ามเนื้อของส่วนที่จะฝึกเป็นหลัก การฝึกด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูร่างกายคืบหน้ามักทำร่วมกับการฝึกมาตรฐานโดยนักกิจกรรมบำบัด เวลาที่ฝึกแต่ละครั้งต่อวัน จำนวนครั้งต่อสัปดาห์ และจำนวนครั้งทั้งหมดที่ทำการฝึกมีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย แม้ว่าจะฝึกด้วยหุ่นยนต์แบบเดียวกันหรือคนละแบบก็ตาม⁽¹⁶⁾ การฝึกด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูร่างกายใช้เวลาฝึกวันละ 30-60 นาที ร่วมกับการฝึกแบบมาตรฐาน 30 นาที 3-5 วันต่อสัปดาห์ นาน 4-8 สัปดาห์ จำนวนครั้งของการฝึกรวม 20-30 ครั้ง การฝึกด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูร่างกายคืบหน้าร่วมกับการฝึกมาตรฐาน โดยนักกายภาพบำบัด เวลาและจำนวนครั้งก็มีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย ส่วนใหญ่ฝึกครั้งละ 60 นาที 3-5 วันต่อสัปดาห์ นาน 4-8 สัปดาห์ จำนวนครั้งรวม 12-24 ครั้ง^(17, 18)

ผลการฟื้นฟู

การศึกษาแบบ meta analysis และ systematic review แสดงผลของการฟื้นฟูร่างกายด้วยหุ่นยนต์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁽¹³⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

จาก cochrane review⁽¹⁶⁾ เมื่อปี ค.ศ. 2018 แสดงผลการฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูร่างกายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองแบบผู้ป่วยใน แสดงในภาพรวมโดยไม่มีผลการแบ่งชนิดของหุ่นยนต์ ดังตารางที่ 3 นอกจากนี้ ผลการฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูร่างกายที่มีจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในการศึกษามากที่สุดจำนวน 770 คน ทำการศึกษาแบบ multicenter randomized controlled เปรียบเทียบการฝึกด้วยหุ่นยนต์ MIT-Manus robotic gym กับการฟื้นฟูแบบเข้มข้นและการฟื้นฟูปกติในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องระดับปานกลาง-รุนแรง พบว่าการใช้งานของร่างกายดีขึ้น แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม⁽¹⁹⁾

ตารางที่ 1. ผลของการฝึกด้วยหุ่นยนต์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แบ่งตามชนิดของหุ่นยนต์ที่ควบคุมส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย

ชนิดของหุ่นยนต์	การควบคุมการเคลื่อนไหว ร่างกาย			ความแข็งแรง กล้ามเนื้อ	ความตึงตัว กล้ามเนื้อ	การใช้งาน ร่างกาย	กิจกรรม ประจำวัน พื้นฐาน
	ร่างกาย	ข้อไหล่/ ข้อศอก	ข้อมือ/มือ				
หุ่นยนต์ทุกชนิด	+	+	±	±	-	±	±
Whole arm	±	?	?	?	?	±	?
Shoulder/elbow	+	+	±	+	±	±	±
Shoulder/elbow/wrist	±	?	?	±	±	?	?
Elbow/wrist	+	+	±	±	?	?	?
Elbow/wrist/hand	?	?	?	?	?	?	?
Elbow	?	?	?	?	?	?	?
Wrist	?	?	?	?	?	?	?
Wrist/hand	?	±	±	?	?	?	?
Hand	?	?	?	?	?	±	?

+ หมายถึง ได้ประโยชน์หรือมีแนวโน้มที่จะได้ประโยชน์ ± หมายถึง อาจได้หรือไม่ได้ประโยชน์ - หมายถึง ลดประโยชน์
? หมายถึง ไม่ทราบผล

ตารางที่ 2. ผลของการฝึกด้วยหุ่นยนต์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แบ่งตามระบบการทำงานของหุ่นยนต์ ระยะเวลาการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และขนาดของการฝึก

ชนิดของหุ่นยนต์/ระยะเวลาเกิดโรค/ขนาดการฝึก	การควบคุมการเคลื่อนไหว			ความแข็งแรงกล้ามเนื้อ	ความตึงตัวกล้ามเนื้อ	การใช้งานรยางค์บน	กิจวัตรประจำวันพื้นฐาน
	รยางค์บน	ข้อไหล่/ข้อศอก	ข้อมือ/มือ				
หุ่นยนต์ exoskeleton	±	?	±	±	±	±	?
หุ่นยนต์ end-effector	+	+	+	±	±	±	±
เกิดโรค <3 เดือน	±	+	+	±	±	±	±
เกิดโรค ≥3 เดือน	±	+	±	±	±	±	±
ขนาดการฝึกเท่ากัน	+	+	±	±	-	±	±
ขนาดการฝึกมากกว่า	±	+	+	±	?	?	+

+ หมายถึง ได้ประโยชน์หรือมีแนวโน้มที่จะได้ประโยชน์ ± หมายถึง อาจได้หรือไม่ได้ประโยชน์ - หมายถึง ลดประโยชน์ ? หมายถึง ไม่ทราบผล

ตารางที่ 3. ผลการฝึกด้วยหุ่นยนต์พื้นฐานรยางค์บนในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (เฉพาะการฝึกแบบผู้ป่วยใน)

ผลการฟื้นฟู	เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุม (standardized mean difference)	จำนวนรวมของผู้ป่วย (จำนวนการศึกษา)
กิจวัตรประจำวัน	+ 0.31	957 (24)
ผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน/รองเฉียบพลัน (<3 เดือน)	+ 0.40	532 (13)
ผู้ป่วยระยะเรื้อรัง (≥3 เดือน)	+ 0.56	425 (11)
การใช้งานรยางค์บน	+ 0.32	1,452 (41)
ความแข็งแรงกล้ามเนื้อ	+ 0.46	826 (23)

ผลการฟื้นฟูทุกตัวมีคุณภาพของการศึกษาที่รวบรวมมาในระดับสูง, หุ่นยนต์ที่นำผลมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่มาจากการฝึกด้วยหุ่นยนต์ Bi-Manu-Track, InMotion และ MIT-Manus, จำนวนการเกิด drop-outs ระหว่างฝึก 56 ต่อ 1,000

การศึกษาแบบ meta analysis และ systematic review แสดงผลของการฟื้นฟูรยางค์ล่างด้วยหุ่นยนต์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง⁽¹⁷⁾ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4. ผลการฝึกด้วยหุ่นยนต์พื้นฟูอย่างค้ำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

OR: odds ratio

ผลการฟื้นฟู	Relative effect (OR)	คุณภาพของหลักฐาน
โอกาสที่ผู้ป่วยกลับไปเดินได้ด้วยตนเอง (functional ambulatory category, FAC)	2.01	สูง
ความเร็วเฉลี่ยของการเดิน (ม./วินาที)	เร็วกว่ากลุ่มควบคุมเฉลี่ย 0.1 m/sec	ต่ำ
ระยะทางที่สามารถเดินได้ (ม.ใน 6 นาที)	ระยะทางมากกว่ากลุ่มควบคุมเฉลี่ย 11 เมตร	ปานกลาง

เมื่อเปรียบเทียบการฟื้นฟูมาตรฐานเพียงอย่างเดียวกับการใช้หุ่นยนต์ฟื้นฟูอย่างค้ำร่วมกับการฟื้นฟูมาตรฐาน พบว่าการฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะกลับไปเดินได้ด้วยตนเองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันและรองเฉียบพลัน (หลังการเกิดโรคไม่เกิน 3 เดือน) ผู้ป่วยที่ฝึกด้วยหุ่นยนต์ exoskeleton พบผลดีกว่าผู้ป่วยที่ฝึกด้วยหุ่นยนต์ end-effector และได้ผลดีในผู้ป่วยที่มี FAC ≤ 3 มากกว่าผู้ป่วยที่มี FAC > 3 ในขณะที่หุ่นยนต์ end-effector ช่วยเพิ่มความเร็วของการเดินและระยะทางในการเดินได้มากกว่า แต่เมื่อติดตามผลระยะยาว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการฟื้นฟูมาตรฐานเพียงอย่างเดียวกับการใช้หุ่นยนต์ฟื้นฟูอย่างค้ำร่วมกับการฟื้นฟูมาตรฐาน⁽¹⁷⁾ ส่วนหุ่นยนต์ wearable exoskeleton พบว่าผลของการฝึกมีแนวโน้มดีกว่าการฟื้นฟูมาตรฐาน⁽¹⁸⁾ แต่ยังมีงานวิจัยไม่เพียงพอที่จะสรุปผล อย่างไรก็ตาม The American Heart Association/The American Stroke Association ได้ให้คำแนะนำให้ใช้หุ่นยนต์ฟื้นฟูอย่างค้ำร่วมกับการฟื้นฟูมาตรฐานในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเพื่อเพิ่มสมรรถภาพในการเดินและการเคลื่อนไหว⁽²⁰⁾

บทสรุป

ผลการฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูอย่างค้ำร่วมกับการฟื้นฟูมาตรฐานมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการฟื้นฟูมาตรฐานเพียงอย่างเดียวเมื่อใช้เวลาในการฝึกเท่ากัน (dose-matched training) ช่วยเพิ่มความสามารถในการใช้งาน การควบคุมการเคลื่อนไหว ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ และการทำกิจวัตรประจำวันพื้นฐานของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในระยะรองเฉียบพลันและเรื้อรัง ส่วนการฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์ฟื้นฟูอย่างค้ำร่วมกับการฟื้นฟูมาตรฐานช่วยเพิ่มโอกาสในการเดินได้เองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันและรองเฉียบพลันที่มี FAC ≤ 3 การฟื้นฟูด้วยหุ่นยนต์ยังช่วยลดภาระของนักกิจกรรมบำบัดและนักกายภาพบำบัดในการฝึกผู้ป่วย อย่างไรก็ตามผลการฟื้นฟูอาจมีความแตกต่างกันตามแต่ชนิดของหุ่นยนต์ ความถี่และจำนวนครั้งโดยรวมของการฝึก และความบกพร่องของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งความหลากหลายเหล่านี้ส่งผลต่อผลลัพธ์ของการฟื้นฟู

เอกสารอ้างอิง

1. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:852-7.
2. Woldag H, Hummelsheim H, Evidence-based physiotherapeutic concepts for improving arm and hand function in stroke patients. *J Neurol* 2002;249:518-28.
3. Beyaert C, Vasa R, Frykberg GE. Gait post-stroke: Pathophysiology and rehabilitation strategies. *Neurophysiol Clin* 2015;45:335-55.
4. Alguren B, Lundgren-Nilsson A, Sunnerhagen KS. Functioning of stroke survivors-a validation of the ICF core set for stroke in Sweden. *Disabil Rehabil* 2010;32:551-9.
5. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:27-32.
6. Trueblood PR. Partial body weight treadmill training in person with chronic stroke. *Neuro Rehabil* 2001;16:141-53.
7. Hesse S, Werner C, von Frankenberg S, Bardeleben A. Treadmill training with partial body weight support after stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:S111-23.
8. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil* 2006;28:823-30.
9. Hömberg V. Neurorehabilitation approaches to facilitate motor recovery. In: Barnes MP, Good DC, editors. *Neurological rehabilitation: handbook of clinical neurology*. Vol 110 (3rd series): Elsevier BV, 2013: 161-73.
10. Maciejasz P, Eschweiler J, Gerlach-Hahn K, Jansen-Troy A, Leonhardt S. A survey on robotic devices for upper limb rehabilitation. *J NeuroEng Rehabil* 2014;11:3.
11. Qassim HM, Wan Hasan WZ. A review on upper limb rehabilitation robots. *Appl Sci* 2020;10:6976.
12. Morone G, Paolucci S, Cherubini A, De Angelis D, Venturiero V, Coiro P, et al. Robot-assisted gait training for stroke patients: current state of the art and perspectives of robotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1303-11.
13. Veerbeek JM, Langbroek-Amersfoort AC, van Wegen EEH, Merkers CGM, Kwakkel G. Effects of robot-assisted therapy for the upper limb after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31:107-21.
14. Gopura RARC, Kiguchi K, Bandara DSV. A brief review on upper extremity robotic exoskeleton systems. Proceeding in the 16th International conference on industrial and in-

- formation systems 2011, Aug 16-19, Sri Lanka. P. 346-51.
15. Proietti T, Crocher V, Roby-Brami A, Jarrasse N. Upper-limb robotic exoskeletons for neurorehabilitation: a review on control strategies. *IEEE Rev Biomed Eng* 2016;9:4-14.
 16. Dixit S, Tedla JS. Effectiveness of robotics in improving upper extremity functions among people with neurological dysfunction: a systematic review. *Int J Neurosci* 2019;129:369-83.
 17. Mehrholz J, Thomas S, Kugler J, Pohl M, Elsner B. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD006185.
 18. Rodriguez-Fernandez A, Lobo-Prat J, Font-Llagunes JM. Systematic review on wearable lower-limb exoskeletons for gait training in neuromuscular impairments. *J NeuroEng Rehabil* 2021;18:22.
 19. Rodgers H, Bosomworth H, Krebs HI, van Wijck F, Howel D, Wilson N, et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2019;394:51-62.
 20. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:e98-169.



โอมิกส์ทางนิติเวช และนิติวิทยาศาสตร์ (omics science in forensic medicine and forensic science)

กรเกียรติ วงศ์ไพศาลสิน

บทนำ

ในปัจจุบันได้มีการนำเทคโนโลยีโอมิกส์ (omics technology) มาประยุกต์ใช้สำหรับการศึกษาวิจัยทางด้านนิติเวชศาสตร์ (forensic medicine) และนิติวิทยาศาสตร์ (forensic science) อย่างต่อเนื่อง ทำให้เห็นภาพในองค์รวมของการชันสูตรในกรณีต่าง ๆ โดยมีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนข้อสรุปในแต่ละกรณีได้เป็นอย่างดี โอมิกส์ (-omics) หมายถึง องค์ประกอบโดยรวม ในการศึกษาทางวิทยาศาสตร์จึงหมายถึง องค์ประกอบโดยรวมของชีวโมเลกุลที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิต โดยพิจารณาตั้งแต่ในระดับของจีโนม (genome) การแสดงออกและควบคุมของยีนโดยการถอดรหัส (transcription) การแปลรหัส (translation) เพื่อสังเคราะห์โปรตีน และการตรวจสอบสารเมตาโบไลต์ (metabolite) ทั้งหมดนี้จะได้ข้อมูลทางชีวภาพ ได้แก่ ข้อมูลรหัสพันธุกรรมทั้งหมดหรือจีโนมิกส์ (genomic), ข้อมูลการถอดรหัส (transcriptomic) ข้อมูลการสังเคราะห์โปรตีน (proteomic) และข้อมูลสารเมตาโบไลต์ทั้งหมด (metabolomic) ของสิ่งมีชีวิตที่ทำการศึกษา ตามลำดับ โดยข้อมูลทั้งหมดนั้นจะนำมาประมวลเพื่อหาความสัมพันธ์กับคุณลักษณะปรากฏ (phenotype) ที่ต้องการศึกษา เพื่อที่จะเข้าใจถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลหรือความเชื่อมโยงระหว่างข้อมูลทั้งหมดที่ส่งผลต่อการเกิดคุณลักษณะนั้น ๆ โดยอาศัยพื้นฐานในองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางด้านนิติเวชศาสตร์ นิติพิษวิทยา นิติเซโรโลยี ฯลฯ นำมาประยุกต์ใช้ในงานด้านนิติวิทยาศาสตร์และสามารถให้คำตอบในหลากหลายประเด็นที่สำคัญของงานนิติวิทยาศาสตร์ได้ เช่น การประเมินระยะเวลาการเสียชีวิต ประเมินอายุของผู้เสียชีวิต การประเมินอายุบาดแผล และการบอกสาเหตุของการเสียชีวิต ฯลฯ ในบทความนี้จะเป็นการรวบรวมงานวิจัยและบทความ

ทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงการเชื่อมโยงของความรู้และเทคโนโลยีโอมิิกส์ ที่นำมาประยุกต์ใช้ในงานทางนิติเวชศาสตร์ และนิติวิทยาศาสตร์

การใช้งานทางนิติเวชศาสตร์

การประเมินระยะเวลาการเสียชีวิต

ในร่างกายมนุษย์ภายหลังการเสียชีวิต จุลชีพที่อาศัยภายในร่างกายจะเกิดกระบวนการปรับเปลี่ยนระบบสมดุลในสภาพสิ่งแวดล้อมใหม่^(1, 2) โดยมีกลุ่มจุลชีพจำนวนหนึ่งที่เพิ่มจำนวนหรือเติบโตอย่างรวดเร็ว ใช้อัตุติบที่มีอยู่ในร่างกายเป็นแหล่งของการเจริญเติบโตทำให้เกิดสารเมทาโบไลต์หลากหลายรูปแบบและปริมาณที่แตกต่างจากเดิม อีกทั้งจากปรากฏการณ์ข้างต้นพบว่าสารเมทาโบไลต์บางชนิดที่เปลี่ยนแปลงมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการเสียชีวิตอีกด้วย⁽³⁾ โดยขึ้นกับสาเหตุของการเสียชีวิตและชนิดของตัวอย่างเนื้อเยื่อที่นำมาศึกษา ข้อมูลดังกล่าวจึงมีประโยชน์ในการประเมินระยะเวลาการเสียชีวิตทางนิติเวชทำให้ทราบว่า การเสียชีวิตนั้นเกิดขึ้นเมื่อไร

การเปลี่ยนแปลงของสารต่าง ๆ มิได้จำกัดเพียงสารเมทาโบไลต์ที่เกิดขึ้นเท่านั้น พบว่ายังมี การเปลี่ยนแปลงในระดับการแสดงออกของยีน ตัวอย่างเช่น mRNA ในเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ มีแนวโน้มลดลง (down regulation)⁽⁴⁾ เมื่อระยะเวลาการเสียชีวิตนานขึ้น และเนื้อเยื่อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) จะมีระดับ mRNA ที่เสถียรกว่าในเนื้อเยื่อระบบอื่น ๆ เหมาะสมต่อการนำไปประเมินระยะเวลาการเสียชีวิต เป็นต้น

การประเมินอายุของผู้เสียชีวิต

อายุ (chronological age) ของผู้เสียชีวิตเป็นข้อมูลในการระบุเอกลักษณ์บุคคลที่สำคัญ ซึ่งโดยปกติ การประเมินอาจทำได้ไม่ยากนักหากผู้เสียชีวิตนั้นมีญาติหรือเอกสารที่ระบุข้อมูลการเกิด แต่ทั้งนี้ในกลุ่มผู้เสียชีวิตที่ไม่มีญาติหรือบุคคลในการยืนยันข้อมูลอายุ หรือหากศพมีการเสื่อมสภาพจากการเน่า การประเมินอายุจะต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของผู้ตรวจ องค์ความรู้และเครื่องมือในห้องปฏิบัติการที่ซับซ้อนขึ้น ตัวอย่าง เช่น การตรวจหาระดับ methylated DNA ในจีโนมทั้งหมดจำนวนมากกว่า 4 แสนตำแหน่ง ในกลุ่มตัวอย่างศึกษาช่วงอายุ 14-94 ปี พบว่าประมาณหนึ่งในสามของตัวอย่าง ระดับ methylated DNA ที่พบมีความสัมพันธ์กับช่วงอายุ⁽⁵⁾ ทั้งนี้ ในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease), เบาหวาน (diabetes) หรือโรคที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบเรื้อรังของหลอดเลือด จะมีผลต่อกระบวนการควบคุมระดับยีนอาจทำให้ระดับ methylated DNA มีค่าที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลได้ จากการศึกษาของ Sukawutthiya และคณะ ได้ทำการตรวจเลือดผู้เสียชีวิตในช่วงอายุต่าง ๆ และหาความสัมพันธ์ของระดับ methylated DNA ของยีน *ELOVL2* กับอายุ พบว่าสามารถประเมินอายุบุคคลในช่วงอายุมากกว่า 20 ปี โดยมีค่าความผิดพลาดอยู่ที่ 5.6 ปี⁽⁶⁾

การประเมินบาดแผล

การประเมินการเกิดขึ้นของบาดแผลว่าเป็นบาดแผลที่เกิดก่อน (ขณะมีชีวิต) หรือภายหลังการเสียชีวิต เป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญ ในอดีตจะอาศัยความชำนาญของผู้ตรวจในการประเมินตัดสินใจ

อย่างไรก็ตามการใช้ความเห็นของผู้ประเมินจากการตรวจด้วยตาเปล่ามักก่อให้เกิดความขัดแย้งที่ไม่สอดคล้องกัน จึงไม่สามารถนำมาใช้อ้างอิงได้ดีเท่ากับการใช้หลักฐานจากการศึกษา โดยธรรมชาติของบาดแผลที่เกิดขึ้นในคนที่เสียชีวิตจะเกิดกระบวนการตอบสนองของร่างกายต่อบาดแผล เช่น กระบวนการสมานบาดแผล โดยการชักนำของ cytokine ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด รวมถึงเกิดกระบวนการอักเสบโดยรอบบาดแผล ประกอบด้วยกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดขาวจำนวนมากและ cytokine เช่น interleukin-3 เป็นต้น ส่วนในบาดแผลที่เกิดขึ้นภายหลังการเสียชีวิตจะไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้น ปัจจุบันมีการศึกษาระดับการแสดงออกของยีน (gene expression) โดยการตรวจ mRNA หรือ miRNA ที่เกิดจากกระบวนการถอดรหัสของดีเอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอ เปรียบเทียบระหว่างบาดแผลที่เกิดก่อน และภายหลังการเสียชีวิต หากพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญก็สามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินได้ ในการศึกษา transcriptomic ของกลุ่มผู้เสียชีวิตจากรอยรัศบริเวณคอ โดยใช้ผิวหนังตำแหน่งรอยรัศเปรียบเทียบกับผิวหนังคนปกติ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ miR125a-5p และ miR125b-5p บนบาดแผลที่เกิดจากรอยรัศก่อนการเสียชีวิต⁽⁷⁾ อีกทั้งจากการศึกษา proteomic พบโปรตีน เช่น aquaporin-3 (AQP3) บนบาดแผลถลอกจากรอยรัศก่อนการเสียชีวิตในตัวอย่างเซลล์ผิวหนัง⁽⁸⁾ ซึ่งสามารถใช้เป็นเครื่องมือบ่งชี้ว่าบาดแผลดังกล่าวเกิดขึ้นก่อนที่จะเสียชีวิต เป็นต้น

การประเมินอายุของบาดแผลซึ่งมีความสำคัญที่ใช้ในการประเมินว่าเหตุการณ์นั้น ๆ เกิดขึ้นมานานแล้วเท่าใด สามารถประเมินได้โดยการตรวจวัดปริมาณขององค์ประกอบโปรตีนชนิดต่าง ๆ ที่ถูกสร้างในระหว่างกระบวนการอักเสบของบาดแผล (inflammatory process) ด้วยเทคนิคทาง immunohistochemistry ดังตารางที่ 1⁽⁸⁾

ตารางที่ 1. ผลจากการศึกษา proteomic ที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินระยะเวลาของการเสียชีวิต โดยอาศัยการตรวจโปรตีนที่จำเพาะในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ๆ⁽⁸⁾

IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor, TGF: transforming growth factor, VEGF: vascular endothelial growth factor, ORP: oxygen-regulated protein, MMP: matrix metalloproteinase, CD: cluster of differentiation, Flk: fetal liver kinase, HLA-DR: human leukocyte antigen – DR isotype

ชนิดโปรตีนที่ตรวจ	ระยะเวลาที่ตรวจพบ					
	0-1 ชม.	1 วัน	2 วัน	3 วัน	7 วัน	>30 วัน
IL-1beta, IL-6, TNF-alpha						
Fibronectin, P-selectin and factor VIII						
Myoglobin						
Myoglobin and fibronectin						
IL-6, TNF-alpha						
TGF-alpha						
Fibronectin						
P-selectin						
E-selectin						
p53						
Tenascin and ubiquitin						
VEGF						
ORP150						
MMP-2						
Aquaporin-3						
CD45 and collagen type 1						
CD34/Flk-1						
CD-11c and HLA-DR alpha						

การหาสาเหตุการเสียชีวิต

การทำ exome sequencing ในกลุ่มการเสียชีวิตมีปรากฏสาเหตุ (sudden unexpected nocturnal death syndrome, SUND) ซึ่งเป็นกลุ่มการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยในคนอายุน้อย มักพบในเพศชาย และพบในคนเอเชียมากกว่าเชื้อชาติอื่น ๆ โดยในปัจจุบันการใช้ข้อมูลด้านจีโนมิกส์ (genomics) ทำให้ค้นพบปัจจัย

ทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในกลุ่มดังกล่าว ประมาณร้อยละ 10-20 ของการเสียชีวิตมีความผิดปกติที่สามารถตรวจพบในยีน แม้ว่าการศึกษาในปัจจุบันพบว่ากลุ่มอาการ SUND เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิด (polygenic condition) การศึกษาส่วนมากพบว่า ยีนที่พบความผิดปกติประมาณร้อยละ 20-25 เป็นการกลายพันธุ์ในกลุ่มยีนโรคหัวใจ เช่น โรคของกลุ่มความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ พบการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจชนิด hypertrophic cardiomyopathy (HCM) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีน *ACTC1* และ *GLA*⁽⁹⁾ และ กลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับการเต้นของหัวใจ พบการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นโครงสร้างของ ion channel โดยเฉพาะ sodium ion channel และ potassium ion channel ยีนดังกล่าว ได้แก่ *SCN5A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, KCNQ1, KCNH2, KCNE1* และ *KCNE2*⁽¹⁰⁾

การใช้งานทางนิติวิทยาศาสตร์

นิติพิษวิทยา

การตรวจหารูปแบบเมทาโบไลต์ (metabolite profile) หรือที่เรียกว่า untargeted metabolomics (ตรวจสารเมทาโบไลต์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1,000 ดาลตัน) ในผู้เสียชีวิต เพื่อที่จะเข้าใจสถานภาพหรือสุขภาพของผู้เสียชีวิตโดยพิจารณาจากสารเมทาโบไลต์ที่พบในร่างกาย สามารถตรวจโดยอาศัยเทคนิคและเครื่องมือหลากหลายชนิด เช่น nuclear magnetic resonance (NMR) หรือ mass spectrometry (MS) ร่วมกับเทคนิคในการแยกสาร เช่น liquid chromatography (LC), gas chromatography (GC) หรือ capillary electrophoresis (CE) เป็นต้น โดยแต่ละวิธีมีทั้งข้อดีและข้อด้อยที่ผู้ตรวจต้องนำมาพิจารณาตามวัตถุประสงค์ที่ต้องการตรวจ

การตรวจหาเมทาโบไลต์ของสารเสพติดในผู้ต้องสงสัยหรือผู้เสียชีวิต เนื่องจากในบางครั้งตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะนั้นอาจไม่พบโครงสร้างของสารเสพติดตั้งต้นแล้ว เนื่องจากกระบวนการเมทาโบไลต์ที่เกิดขึ้นในร่างกาย หรือสารเมทาโบไลต์นั้น ๆ เปลี่ยนสภาพไปอย่างรวดเร็วทำให้การตรวจพบนั้นเป็นไปได้ยาก เป็นต้น จึงจำเป็นต้องทำการตรวจเพื่อคัดกรองค้นหารูปแบบสารเมทาโบไลต์ใหม่ ๆ เพื่อหาความสัมพันธ์กับสารเสพติดที่เป็นสารตั้งต้นที่ต้องการค้นหา (ตารางที่ 2) ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาด้าน metabolomic ของสาร gamma-hydroxybutyric acid (GHB) (จัดเป็นวัตถุออกฤทธิ์ในประเภท 1 ตามพระราชบัญญัติวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท พ.ศ. 2559) ซึ่งเป็นสารที่ถูกสร้างในร่างกายโดยธรรมชาติ อีกทั้งได้นำมาใช้เป็นยาสลบ ยานอนหลับ และยารักษาภาวะง่วงหลับ แต่ก็ถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดกฎหมาย ในการพิสูจน์ว่า GHB ที่พบนั้นเกิดขึ้นจากการกินเสพหรือเกิดขึ้นในร่างกายตามธรรมชาตินั้นจึงเป็นเรื่องที่ยากต่อการตรวจและแปลผล จากการศึกษาของ Steuer และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการตรวจตัวอย่างปัสสาวะของผู้ใช้ GHB เมื่อผ่านไป 4.5 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยผลจากการศึกษาพบสารเมทาโบไลต์ใหม่ของ GHB ประกอบด้วย GHB carnitine, GHB glycine และ GHB glutamate ซึ่งพบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ GHB และไม่พบในกลุ่มควบคุมสามารถใช้แยกบุคคลที่ได้รับ GHB จากการกินหรือเสพได้

ตารางที่ 2. รายชื่อสารเสพติดและสารเมทาโบไลต์ ที่ตรวจพบในมนุษย์ จากการศึกษาทาง metabolomics⁽¹²⁾
MDMA: 3,4-methylenedioxy-methamphetamine, GHB: gamma hydroxybutyrate

ชนิดสารเสพติด	ชนิดตัวอย่าง	สารเมทาโบไลต์
MDMA	เลือด	Adenosine monophosphate Adenosine Inosine s-adenosyl-L homocysteine Tryptophan Thiomorpholine Carboxylate
Crack	เลือด	Lactate Carnitine Histidine Tyrosine
Cannabinoids	น้ำลาย	Scopoletin 2-hydroxyethyl dodecylamine
GHB	ปัสสาวะ	GHB carnitine GHB glycine GHB glutamate

นิติวิทยาศาสตร์อื่น ๆ

ปัจจุบัน การศึกษาได้ขยายแนวความคิดและนำไปประยุกต์ใช้ในอีกหลายหลายมิติของงานด้านนิติวิทยาศาสตร์ ตัวอย่างเช่น การประเมินทิศทางการยิงและวิถีกระสุนปืนที่ผ่านอวัยวะสำคัญในร่างกาย โดยอาศัยองค์ประกอบของโปรตีนที่สามารถบ่งชี้ถึงอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ด้วยเทคโนโลยีการตรวจบนพื้นฐานของเทคนิค mass spectrometry โดยมีแนวคิดจากการศึกษาว่าหากกระสุนปืนลูกโตผ่านอวัยวะใด จะมีองค์ประกอบของโปรตีนที่สำคัญในการบ่งชี้อวัยวะ ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ในกระสุนที่ยิงผ่านสัตว์ทดลอง หากพบโปรตีน myosin binding protein C (MYPC3) และ troponin I (TNNI3) บ่งชี้ว่ากระสุนปืนนั้นผ่านหัวใจ หากพบโปรตีน calbindin (CALB1) และ Na(+)/H(+) exchange regulatory cofactor NHE-RF3 (NHRF3) บ่งชี้ว่ากระสุนปืนนั้นผ่านไต และหากพบโปรตีน plastin-2 (PLSL), cathelicidin-4 (CAMP) และ tubulin beta chain (TBB5) บ่งชี้ว่ากระสุนปืนนั้นผ่านปอด เป็นต้น⁽¹³⁾

บทสรุป

จะเห็นได้ว่าปัจจุบันการใช้ความรู้โอมิกส์ทางวิทยาศาสตร์ (omics science) ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในงานด้านนิติเวชและนิติวิทยาศาสตร์ในหลากหลายมิติ ซึ่งข้อมูลจากการตรวจสอบสามารถนำมาใช้ประเมินลักษณะที่มีประโยชน์ต่องานด้านนิติวิทยาศาสตร์ อีกทั้งการเชื่อมโยงข้อมูลการศึกษาอย่างเป็นระบบจะสามารถทำให้เข้าใจถึงกระบวนการทางพยาธิสรีรวิทยาในผู้เสียชีวิตหรือข้อมูลสุขภาพพื้นฐานของผู้เสียชีวิตเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยสาเหตุของการเสียชีวิตที่แท้จริงได้อย่างแม่นยำ

เอกสารอ้างอิง

1. Carter DO, Yellowlees D, Tibbett M. Cadaver decomposition in terrestrial ecosystems. *Naturwissenschaften*. 2007;94(1):12–24.
2. Pechal JL, Crippen TL, Tarone AM, Lewis AJ, Tomberlin JK, Benbow ME. Microbial community functional change during vertebrate carrion decomposition. *PLoS One* 2013;8(11).
3. Castillo-Peinado LS, Luque de Castro MD. Present and foreseeable future of metabolomics in forensic analysis. *Anal Chim Acta* 2016;925:1–15.
4. Zhu Y, Wang L, Yin Y, Yang E. Systematic analysis of gene expression patterns associated with postmortem interval in human tissues. *Scientific Reports* 2017;7(1):1–12.
5. Johansson Å, Enroth S, Gyllenstein U. Continuous Aging of the Human DNA Methylome Throughout the Human Lifespan. *PLoS One* 2013;8(6):e67378.
6. Sukawutthiya P, Sathirapatya T, Vongpaisarnsin K. A minimal number CpGs of ELOVL2 gene for a chronological age estimation using pyrosequencing. *Forensic Science International* 2021;318:110631.
7. Neri M, Fabbri M, D’Errico S, di Paolo M, Frati P, Gaudio RM, et al. Regulation of miRNAs as new tool for cutaneous vitality lesions demonstration in ligature marks in deaths by hanging. *Scientific Reports* 2019;9(1):1–10.
8. Ros AC, Bacci S, Luna A, Legaz I. Forensic Impact of the Omics Science Involved in the Wound: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine* 2022;8:2886.
9. Tang Y, Stahl-Herz J, Sampson BA. Molecular diagnostics of cardiovascular diseases in sudden unexplained death. *Cardiovasc Pathol* 2014;23(1):1–4.
10. Liu C, Zhao Q, Su T, Tang S, Lv G, Liu H, et al. Postmortem molecular analysis of KCNQ1, KCNH2, KCNE1 and KCNE2 genes in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the Chinese Han population. *Forensic Science International* 2013;231:82-7.
11. Steuer AE, Raeber J, Steuer C, Boxler MI, Dornbierer DA, Bosch OG, et al. Identification

- of new urinary gamma-hydroxybutyric acid markers applying untargeted metabolomics analysis following placebo-controlled administration to humans. *Drug Test Anal* 2019;11(6):813–23.
12. Szeremeta M, Pietrowska K, Niemcunowicz-Janica A, Kretowski A, Ciborowski M. Applications of metabolomics in forensic toxicology and forensic medicine. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(6):1–16.
 13. Dammeier S, Nahnsen S, Veit J, Wehner F, Ueffing M, Kohlbacher O. Mass-Spectrometry-Based Proteomics Reveals Organ-Specific Expression Patterns to Be Used as Forensic Evidence. *Journal of Proteome Research* 2016;15(1):182–92.



Index

A

Acoustic stapedius reflex 176, 177, 179
Acute pancreatitis 21, 22, 24, 25,
26, 27, 28, 34
Anesthesia in trauma 394
Aneurysmal subarachnoid hemorrhage 380
Antibiotic stewardship program 42, 43, 44
Asexual 422
Auditory brainstem response, ABR 175, 176
Average-risk women 213

B

Behavioral observation audiometry
(BOA) 175
Biomarker 323, 324
Biopsy 101, 103, 243, 335
Bisexual 422, 425
Bone 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 169,
175, 195, 250, 330, 331, 332,
334, 344, 357, 359
Brain failure 408
Breast cancer 212, 213, 214, 216, 217,
220, 221, 229, 235
Breast MRI 212, 222, 228, 229
Bronchoscopic lung volume
reduction 1, 2, 3

C

Cardiac biometry 156, 157

Cardiac function 112, 115, 116, 121,
127, 128, 158, 159
Cardiovascular profile score 127, 128
Cervical mucus 99
Chemotherapy 218, 235, 273,
284, 285, 318
Chondrosarcoma 329, 330, 331, 332,
333, 334, 336, 337, 338,
339, 341, 342, 344, 349,
350, 351, 352, 353, 356,
358, 359, 360, 361
Chordoma 329, 330, 331, 332, 333,
334, 335, 336, 337, 338, 339,
340, 341, 342, 344, 346, 347,
349, 350, 351, 352, 353, 354,
358, 359, 360, 361, 362
Chronic obstructive pulmonary disease 1
Classic RILD 311, 317, 318, 319, 323
Congenital heart disease 132
Conditioned play audiometry (CPA) 174
Conventional spectral doppler 119
Coronary artery bypass graft, CABG 434
Cytomegalovirus 173, 194, 195, 197, 198
Cytomegalovirus retinitis, CMVR 194

D

Damage control surgery 398
Delirium 405, 407, 409, 410,
411, 415, 416

E

Emphysema	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 17
EMZL	204, 207, 208
Encephalopathy	259, 261, 319, 320, 411
End acute brain failure	406
Endometrial biopsy	101
Endometrial cancer	47, 73, 74, 75
Estrogen	63, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 82, 228

F

Febrile neutropenia, FN	442
Fetal bradycardia	133, 154
Fetal cardiac function	112, 128
Fetal cardiography	112, 128
Fetal echocardiography	112, 128, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 140, 143, 146, 151, 162
Fetal tachycardia	133, 153, 155
Forensic medicine	458
Forensic science	458
Fracture risk assessment tool (FRAX)	65, 66
Frosted branch angiitis	196, 199
Fulminant retinitis	196

G

Gender diversity	421
Genitourinary symptom	71
Glucose	73, 371, 372, 375, 376, 382
Granular retinitis	196

H

Hearing loss	171, 172, 176, 178, 343
Hemostatic resuscitation	397, 398
Hepatocellular carcinoma	256, 285
Heterosexual	422
High-risk women	212
Homosexual	422
Hypercalcemia	21, 406
Hyperglycemia	23, 371, 374
Hypertriglyceridemia	21, 23
Hypoglycemia	371, 376, 406

I

Infertility	90, 91, 105
Intermediate-risk women	213
Interventional neuroradiology	381
Intracerebral hemorrhage, ICH	380
Intracranial tumor	378
Ischemic stroke	362, 373, 381

L

LH monitoring	100
Liver tumor	299, 305
Lung volume reduction	1, 2, 3, 8, 13
Lymph node	47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 199, 218, 236

M

Male infertility	105
Malnutrition	22, 26, 259
Menopausal hormone therapy	63, 64

- M-mode 115, 122, 123, 124, 126, 127, 152, 154, 155, 159, 162
- N**
- NAC involvement 236, 238, 243, 251
- Nipple-sparing mastectomy 235, 236, 249, 250
- Non-classic RILD 311, 317
- Non-HIV 194, 196, 197, 198
- Nutrition management 21, 22, 24, 27, 28
- O**
- Omics 458, 464
- Orbital lymphoma 203, 207
- Osteoporosis 63, 65, 67, 70
- Otoacoustic emission, OAE 177
- P**
- Permissive hypotension 397
- Postmenopausal women 63, 67
- Premature hypoestrogenism 71
- Prevention of bone loss 70, 71
- Pulmonary rehabilitation 1
- R**
- Radiation-induced liver disease (RILD) 307, 312, 317, 318, 319
- Radiotherapy 235, 236, 250, 256, 262, 265, 269, 274, 282, 285, 296, 341, 348
- Rapid sequence induction 395
- Rehabilitation 1, 450, 451, 452
- Retinitis 194, 196, 197, 198, 199, 200
- Robot 48, 451, 452, 453
- Robotic rehabilitation 450
- S**
- Sentinel lymph node 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59
- Sequential segmental analysis 138
- Sexual identity 421
- Sexual orientation 422
- Skull base tumors 346
- Spatiotemporal image correlation (STIC) 126
- Speckle tracking technique 124
- Strain 115, 124, 125, 159
- Stroke 116, 120, 362, 373, 381, 400, 405, 406, 444, 450, 455
- T**
- Telehealth 435, 436, 437, 438
- Telemedicine 441, 444
- Telenursing 438, 441, 442, 443, 444
- Telestroke clinic 445, 447
- The transitional care model (TCM) 436
- Tissue doppler imaging 115, 121, 122, 159
- Transgenderism 421, 422
- Transvaginal ultrasound 101
- Trauma 171, 380, 394, 397
- Traumatic brain injury 373, 379, 406, 416
- Tympanometry 176, 178, 179
- V**
- Vasomotor symptom 71
- Violence 421, 424
- Visual reinforcement audiometry (VRA) 175



ดัชนี

ก

ก่อนมะเร็ง	256, 259, 260, 263, 270, 271, 276, 277, 278, 279, 286, 296	การตรวจทางพันธุกรรม	104, 108, 214
กายภาพบำบัด	7, 8, 413, 437, 452, 455	การตรวจประเมินท่อน้ำไข	103, 104, 108, 110
การกำหนดปริมาณรังสี	296, 303, 306, 307, 313, 322	การตรวจระดับฮอร์โมน	73, 104, 108
การควบคุมน้ำตาลในเลือดขณะผ่าตัด	383	การตรวจวิเคราะห์น้ำอสุจิ	104, 106, 108, 109, 110
การฉายรังสี	71, 212, 220, 256, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 286, 287, 296, 297, 298, 299, 305, 306, 307, 309, 310, 311, 312, 313, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 329, 330, 333, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 442	การตัดชิ้นเนื้อ	101, 207, 215, 236, 239, 246, 333, 335
การใช้ฮอร์โมนเพศ	63, 69, 70, 71	การผ่าตัดลดปริมาตรปอด	1
การดูแลผู้ป่วยหนักทางอุบัติเหตุ	394, 397, 400, 402	การพยาบาลทางไกล	441, 442, 443, 444
การดูแลรักษาด้วยการไม่ใช้ยา	1	การฟื้นฟูแบบใช้หุ่นยนต์	450
การตกไข่	91, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 103, 108, 110	การฟื้นฟูการได้ยิน	180
การตรวจการได้ยินในเด็ก	166, 177	การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด	1
การตรวจการทำงานของหัวใจทารกในครรภ์	112, 119, 128	การรักษาด้วยรังสี	256, 262, 263, 267, 270, 272, 273, 276, 277, 278, 279, 280, 284, 287, 296, 297, 304, 305, 306, 307, 313, 317, 318, 321, 322, 324, 325, 337, 343, 347, 359, 381
การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจทารกในครรภ์	112, 132	การลดปริมาตรปอด	1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 17
		การวัดเสียงสะท้อนจากหูชั้นใน	177

ค

คลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า	210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 224, 226, 227, 228, 229
โคเคลีย	167, 168, 174, 175, 178, 180

จ		เพศวิถิ	422
จอประสาทตาติดเชื้อไฮโดเมกาโลไวรัส	194	เพศสภาพ	421, 422, 423, 424, 427
ช		ภ	
เชื้อไฮโดเมกาโลไวรัส	194, 195	ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ	442, 443
ฉ		ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ	24, 398, 401
ถุงลมโป่งพอง	1, 2, 3, 4, 7, 11, 12, 14, 15	ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง	21
ท		ภาวะดับแข็ง	257, 263, 307, 318, 323
เทคนิคการฉายรังสี	256, 263, 296, 297, 309, 311, 313, 317, 321, 329, 347, 360	ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	21, 28
ถ		ภาวะทุพโภชนาการ	22, 24, 26, 28, 30, 259
		ภาวะแทรกซ้อนของตับจากการฉายรังสี	317, 319
ด		ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำต่อสมอง	376
		ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงต่อสมอง	375
ด		ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรัง	372
		ภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน	24, 34
น		ภาวะเพื่อสืบสน	405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417
น้ำตาลในเลือด	23, 24, 28, 31, 32, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 437	ภาวะมีบุตรยาก	89, 90, 91, 92, 93, 94, 101, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110
พ		ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	442
ผลข้างเคียงจากการฉายรังสี	357, 360	ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด	112, 132, 133
ผู้ป่วยผ่าตัดระบบประสาท	371, 374, 377, 378, 385	ม	
ผู้มีความหลากหลายทางเพศ	421, 422, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430	มะเร็งกระดูก	329, 330, 331, 334
พ		มะเร็งฐานกะโหลกศีรษะ	329, 330, 339, 347, 349, 350, 352, 353, 354, 356, 358, 361, 362
พังผืดแข็งของแก้วหู	171	มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	200, 203, 204, 205, 207, 208, 212, 441, 442
เพศกำเนิด	421, 422, 423, 424, 427		

- มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เต้านม 204, 208
- มะเร็งตับ 256, 257, 258, 259, 260, 261, 261, 263, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 284, 285, 286, 287, 296, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 309, 310, 311, 312, 313, 317, 318, 321, 322, 323, 324
- มะเร็งเต้านม 47, 51, 71, 74, 76, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 220, 224, 225, 227, 228, 229, 235, 334
- มะเร็งเม็ดเลือดขาว 441, 442
- มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 71, 228
- ย**
- ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน 185, 191
- ยาเคมีบำบัด 48, 173, 194, 199, 208, 217, 218, 219, 262, 336, 360, 442, 443
- ยาปฏิชีวนะ 42, 43, 44, 45, 94, 173, 208, 443
- ยารักษาอาการเวียนศีรษะ 183
- ยาลดอาการเวียนศีรษะ 185
- เยื่อแก้วหูทะลุ 171
- ร**
- รสนิยมทางเพศ 422, 423, 424
- ระดับน้ำตาลในเลือดสูง 373, 378, 379, 437
- ระบบการพยาบาลทางไกล 443
- รังสีรักษา 212, 271, 276, 277, 278, 279, 280, 286, 298, 301, 302, 309, 324, 329, 330, 336, 337, 338, 346, 347, 360
- รังสีศัลยกรรม 337, 339, 344, 347, 348, 349, 351, 359
- โรคกระดูกพรุน 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 78, 79, 82
- โรคจอตาติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส 194
- โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35
- โรคติดเชื้อฉวยโอกาส 194, 195
- โรคหลอดเลือดสมอง 80, 444, 445, 446, 447, 448, 450, 453, 454, 455
- ว**
- วิธีการส่องกล้องหลอดลม 1, 2, 14
- เวียนศีรษะ 183, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192
- ไวรัสตับอักเสบ 94, 105, 257, 258, 321, 323, 325,
- ส**
- สตรีวัยหมดระดู 63, 64, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 81, 82
- อ**
- อาการร้อนวูบวาบของสตรีวัยหมดระดู 71
- ฮ**
- ฮอว์โมนโปรเจสเตอโรน 95, 96, 97, 100, 101
- ฮอว์โมนเอสโตรเจน 63, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 95

