

แนวทางเวชปฏิบัติ
ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การดูแลรักษาเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกในภาวะมีบุตรยาก
RTCOG Clinical Practice Guideline
Management of Uterine Leiomyoma in Infertility



เอกสารหมายเลข GY 013
จัดทำโดย คณะอนุกรรมการเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์
พ.ศ. 2556-2558
คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ
พ.ศ. 2556-2558
วันที่อนุมัติต้นฉบับ 16 มกราคม พ.ศ. 2558

ความเป็นมาของปัญหา

โรคเนื้องอกมดลูก (uterine leiomyoma) เป็นปัญหาที่สำคัญและพบบ่อยในเวชปฏิบัติ ประมาณ ร้อยละ 2-3⁽¹⁾ ของสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีภาวะมีบุตรยากพบว่ามีส่วนเกิดจากเนื้องอกมดลูก มีหลายสมมติฐานที่พยายามอธิบายถึงความสัมพันธ์ระหว่างเนื้องอกมดลูกกับภาวะมีบุตรยาก ตัวอย่างเช่น เนื้องอกทำให้เกิดความผิดปกติในการหดตัวของมดลูก (dysfunctional uterine contractility) ความผิดปกติของเส้นเลือดที่เยื่อโพรงมดลูก (endometrial

vascular disturbance) กระตุ้นการหลั่ง vasoactive substance บริเวณเยื่อโพรงมดลูกมากขึ้น กระตุ้นให้เกิดสถานะแอนโดรเจนสูงในเยื่อโพรงมดลูก (enhanced endometrial androgen environment) นอกจากนี้ตัวเนื้องอกมดลูกเองยังอาจจะไปกีดเบียดที่บริเวณรูเปิดของท่อำไข่ ทำให้ท่อำไข่ตีบหรือตันได้ (mechanical blockage of tubal ostia) อย่างไรก็ตาม ณ ปัจจุบันนี้เรายังไม่ทราบกลไกที่เกี่ยวข้องอย่างแท้จริง⁽²⁾

เนื้องอกมดลูกแบ่งเป็น 3 รูปแบบตามตำแหน่งของเนื้องอก ได้แก่ submucous, intramural และ subserous leiomyoma พบว่าอัตราการฝังตัวของตัวอ่อนและการตั้งครรภ์ในสตรีที่เนื้องอกมดลูกชนิด submucous ลดลง^(3, 4) (Level II -1a) เนื้องอกมดลูกชนิด intramural ที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร มี negative effect ต่อภาวะการเจริญพันธุ์ พบว่าโอกาสการตั้งครรภ์และคลอดบุตรมีชีวิตลดลงในสตรีที่มี เนื้องอกมดลูกชนิด intramural ที่ได้รับการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์⁽⁴⁻⁶⁾ (Level II -1a) สำหรับเนื้องอกมดลูกชนิด subserous ไม่พบว่ามีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์⁽⁴⁾ (Level II -1a) นอกจากนี้ยังมีการแบ่งเนื้องอกมดลูกในแต่ละตำแหน่งเป็น type ต่าง ๆ ได้แก่ submucous leiomyoma แบ่งเป็น type 0, 1, 2 intramural leiomyoma แบ่งเป็น type 3, 4 และ subserous leiomyoma แบ่งเป็น type 5, 6, 7⁽⁷⁾ ซึ่งมีประโยชน์ต่อการนำมาใช้วางแผนทางการรักษา

วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นแนวทางในการสืบค้นและดูแลรักษาสตรีที่เป็นเนื้องอกมดลูกที่มีภาวะมีบุตรยาก

การครอบคลุม

สูตินรีแพทย์

ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานและการจัดกลุ่มของข้อแนะนำ

Level of evidence	Classification of recommendation
I: Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.	A. There is good evidence to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization.	B. There is fair evidence to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group.	C. There is insufficient evidence to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.
II-3: Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results from uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category.	D. There is fair evidence not to support the recommendation for a diagnostic test, treatment, or intervention.
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.	E. There is good evidence not to support the recommendation for use of a diagnostic test, treatment, or intervention.

แนวทางปฏิบัติ

ยังไม่มีมาตรฐานวิธีใดวิธีหนึ่งที่ใช้เป็น gold standard ในการประเมินเนื้องอกมดลูก ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก รายละเอียดเกี่ยวกับขนาด จำนวน และตำแหน่งของเนื้องอกมดลูกมีความสำคัญสำหรับการวางแผนการรักษาเป็นอย่างมาก มีหลายวิธีที่ใช้ในการวินิจฉัยเนื้องอกมดลูก แต่ละวิธีก็มีความแตกต่างกันในแง่ของราคาและความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัย ได้แก่

1. การตรวจภายใน (Bimanual digital pelvic examination) เป็นสิ่งที่นรีแพทย์ทุกคนต้องทำเมื่อสงสัยเนื้องอกมดลูก เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถทำได้ง่าย ไม่ต้องอาศัยเครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่ซับซ้อนราคาแพง แต่มีข้อควรระวังคือ การตรวจภายในอาจให้ผลปกติได้ในกรณีที่ก่อนเนื้องอกมดลูกมีขนาดเล็ก เป็นเนื้องอกชนิด submucous หรือในผู้ป่วยที่อ้วนมากและมีผนังหน้าท้องหนา

2. การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอุ้งเชิงกราน (Pelvic ultrasound) แบ่งเป็น 3 แบบคือ

2.1 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง (Transabdominal ultrasound) นิยมใช้ตรวจในรายที่เนื้องอกมดลูกมีขนาดค่อนข้างใหญ่

2.2 การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (Transvaginal ultrasound) นิยมใช้ตรวจในรายที่เนื้องอกมดลูกมีขนาดเล็ก หรือสงสัยเป็นเนื้องอกชนิด submucous เนื่องจากจะมองเห็นรายละเอียดได้ชัดเจนกว่าการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางหน้าท้อง

2.3 การฉีดน้ำเกลือเข้าไปในโพรงมดลูกในระหว่างการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด (Saline-infusion sonohysterography) ซึ่งจะช่วยให้เห็นรอยโรคได้ชัดเจนกว่าการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดเพียงอย่างเดียว ทำให้การวินิจฉัยเนื้องอกชนิด submucous มีความแม่นยำมากขึ้น⁽⁸⁾ (Level II-1a)

3. ตรวจเอกซเรย์ฉีดสีดูท่อนำไข่ (Hysterosalpingography) อาจใช้ในการวินิจฉัยเนื้องอกชนิด submucous ได้ แต่ sensitivity และ specificity ต่ำ⁽⁹⁾ (Level II -1c)

4. การส่องกล้องตรวจโพรงมดลูก (Diagnostic hysteroscopy) สามารถทำได้ในห้องตรวจเลยโดยใช้ยาระงับปวดเฉพาะที่ (Office hysteroscopy) การส่องกล้องตรวจโพรงมดลูกมีความแม่นยำและมี sensitivity & specificity สูงในการแยกเนื้องอกชนิด submucous จากติ่งเนื้อในโพรงมดลูก (endometrial polyp) อีกทั้งยังสามารถใช้อุปกรณ์ผ่าตัดส่องกล้องตัดเนื้องอก submucous ออกได้ในคราวเดียว⁽⁸⁾ (Level II -1a)

5. การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ไม่แนะนำให้ทำเป็น routine investigation เนื่องจากไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ที่เพียงพอ

6. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ให้ภาพรังสีที่ชัดเจนกว่าการทำ CT scan ในการบอกตำแหน่งของเนื้องอกมดลูกเพื่อวางแผนผ่าตัดเอาเฉพาะเนื้องอกมดลูกออก (myomectomy) และช่วยในการวินิจฉัยแยกเนื้องอกมดลูกกับโรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่แทรกกล้ามเนื้อมดลูก (adenomyosis)⁽⁹⁻¹¹⁾ (Level II -1a)

การรักษา

การรักษาเนื้องอกมดลูก แบ่งเป็น 3 วิธีหลัก ๆ ได้แก่ การติดตามเฝ้าระวัง (expectant management) การรักษาด้วยยา (medical treatment) และการผ่าตัด (surgical treatment)

1. การติดตามเฝ้าระวัง (Expectant management) แนะนำวิธีนี้ในสตรีที่มีเนื้องอกมดลูกชนิด subserous ซึ่งเนื้องอกชนิดนี้ไม่พบว่า มีผลกระทบต่อภาวะการเจริญพันธุ์

2. การรักษาด้วยยา (Medical treatment)

2.1 การฉีดยา GnRH agonist ก่อนการผ่าตัดเพื่อเลาะเฉพาะก้อนเนื้อออกออก (myomectomy) จะช่วยเพิ่มระดับ haemoglobin และลดปริมาณของเนื้องอกมดลูกได้⁽¹²⁾ (Level II -1a) นอกจากนี้ฤทธิ์ในการกดการสร้างฮอร์โมนต่อมใต้สมองของยา GnRH agonist มีฤทธิ์อยู่ได้ 4 สัปดาห์และอาจออกฤทธิ์ได้นานถึง 8 สัปดาห์⁽¹³⁾ ยังมีประโยชน์ในสตรีที่ต้องการรักษาภาวะมีบุตรยากโดยใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ภายหลังการผ่าตัด⁽¹⁴⁾ ในกรณี submucous myoma type 0,1 หรือ subserous myoma ที่มีรอยแผลบริเวณผนังมดลูกน้อยและการหายของแผลไม่จำเป็นต้องใช้เวลานานถึง 12 สัปดาห์เหมือนกับในกรณี intramural myoma⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าการใช้ยา GnRH agonist อาจเพิ่มโอกาสการกลับมาเป็นใหม่ของเนื้องอกมดลูก (leiomyoma recurrence) แต่ยังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ที่ยืนยันชัดเจน⁽¹²⁾ (Level II -1c)

2.2 ยาอื่น ๆ เช่น depomedroxyprogesterone acetate⁽¹⁶⁾, antiprogesterins, selective progesterone receptor modulators⁽¹⁷⁾, aromatase inhibitors และ danazol เป็นต้น ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ที่ยืนยันชัดเจนในผลการรักษา

3. การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical treatment)

3.1 เนื้องอกชนิด submucous แนะนำให้ตัดเนื้องอกออกโดยใช้กล้องส่องตรวจโพรงมดลูก (hysteroscopic myomectomy) กรณีที่มีขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร ส่วนกรณี type 1 หรือ 2 ที่มีขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร ซึ่งการผ่าตัดโดยใช้กล้องส่องตรวจโพรงมดลูกจะมีความยากมากจึงอาจจะผ่าตัดโดยการส่องกล้องทางหน้าท้อง (laparoscopic myomectomy) ซึ่งแผลอาจอยู่ลึกจึงต้องทำการเย็บแผลบริเวณกล้ามเนื้อมดลูกด้วยความพิถีพิถัน (multilayer closure) และควรระมัดระวังไม่ให้

electrosurgical energy มากเกินไป เพื่อให้มีการสมานของแผลที่ดีและลดความเสี่ยงของการเกิดการแตกของมดลูกขณะตั้งครรภ์⁽¹⁸⁻²⁰⁾ หรือผ่าตัดทางหน้าท้อง (abdominal myomectomy) เพื่อเพิ่มโอกาสตั้งครรภ์ในอนาคต^(3, 4, 21, 22) (Level II -1a)

3.2 เนื้ออกชนิด intramural แนะนำให้ตัดเนื้ออก (myomectomy) เฉพาะในรายที่โพรงมดลูกมีการบิดเบี้ยวเนื่องจากตัวเนื้ออกไปเบียด⁽²⁾ (distorted uterine cavity) (Level II -1a) ในกรณีที่มีเนื้ออกแต่โพรงมดลูกปกติขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร อาจพิจารณาทำ myomectomy เมื่อสืบค้นหาสาเหตุทุกอย่างทั้งหมดแล้วพบว่าเนื้ออกนั้นเป็นสาเหตุหลักของภาวะมีบุตรยาก^(5, 23) (Level II -1c)

3.3 เนื้ออก subserous มีขนาดใหญ่มากและขัดขวางทำให้ไม่สามารถเจาะดูดไขออกมา เพื่อนำมาใช้ในการรักษาภาวะมีบุตรยากโดยใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ได้ในกรณีนี้แนะนำให้ผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกออกก่อน (Level III)

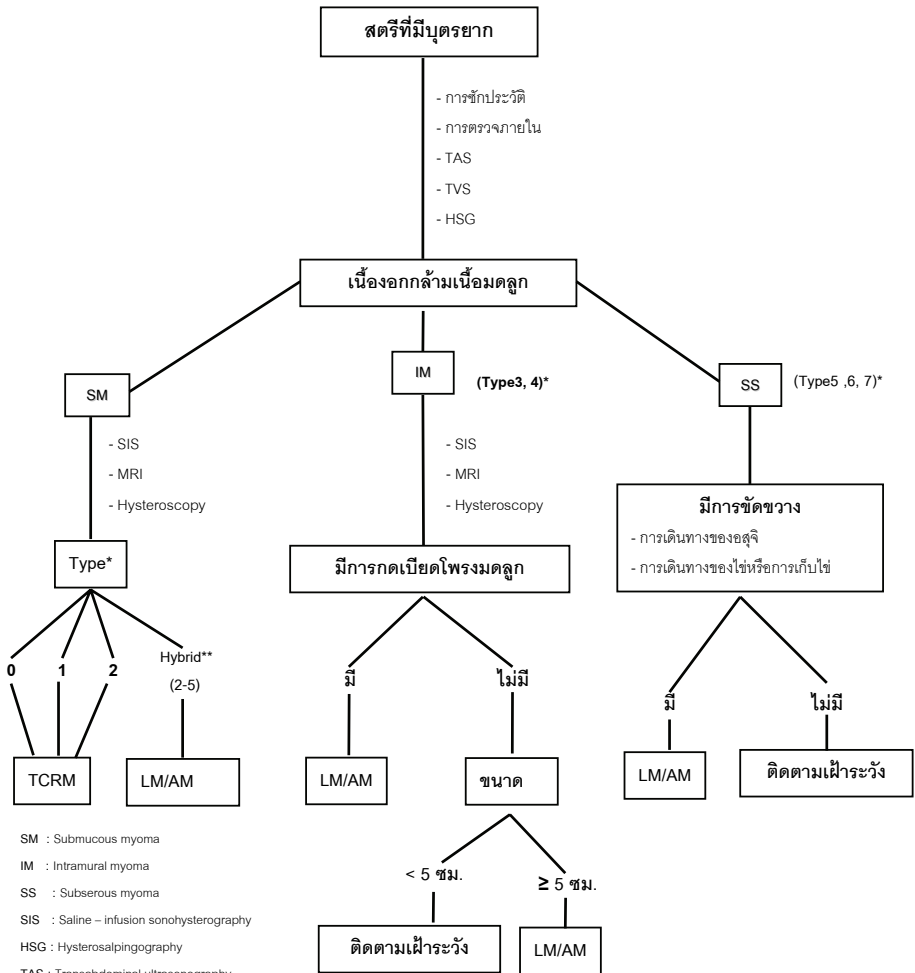
ข้อควรระวัง สำหรับการผ่าตัดโดยการส่องกล้องทางหน้าท้อง ร่วมกับการใช้ morcellator เพื่อนำก้อนเนื้อออกออก อาจเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่กระจายของโรคในกรณีที่เป็นมะเร็งเนื้ออกกล้ามเนื้อมดลูก (unsuspected leiomyosarcoma) ซึ่งพบได้น้อยมาก (1 : 360 ถึง 1 : 7,400) ดังนั้นจึงควรพิจารณาตรวจคัดกรองก่อนการผ่าตัดอย่างรอบคอบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีความเสี่ยงสูง รวมทั้งต้องให้คำปรึกษาแนะนำในประเด็นนี้ กับสตรีที่จะใช้วิธีการรักษาดังกล่าวด้วย⁽²⁴⁾ (Level III) อนึ่งควรให้คำปรึกษาแนะนำแก่สตรีที่ได้รับผ่าตัดเนื้ออก อาจจะมีความเสี่ยงต่อมดลูกแตก (uterine rupture) และภาวะรกติดแน่น (placenta adherens) เมื่อมีการตั้งครรภ์ (Level III)

4. การรักษาอื่น ๆ เช่น

4.1 การอุดหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงมดลูก (Uterine artery embolization) มีรายงานว่ามียผลเสียต่อภาวะการเจริญพันธุ์ และเพิ่มความเสี่ยงที่เนื้องอกมดลูกจะกลับมาเป็นใหม่ จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก⁽²⁵⁻²⁸⁾ (Level II -1a)

4.2 Magnetic resonance guided focused ultrasound (MRg-FUS)⁽²⁹⁾, radiofrequency ablation⁽³⁰⁾ ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่เพียงพอสำหรับ myolysis ไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในสตรีที่มีภาวะมีบุตรยาก⁽³¹⁾

แผนภูมิ แนวทางการดูแลรักษาเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกในภาวะมีบุตรยาก



SM : Submucous myoma
 IM : Intramural myoma
 SS : Subserous myoma
 SIS : Saline – infusion sonohysterography
 HSG : Hysterosalpingography
 TAS : Transabdominal ultrasonography
 TVS : Transvaginal ultrasonography
 MRI : Magnetic resonance imaging
 LM : Laparoscopic myomectomy
 AM : Abdominal myomectomy
 TCRM : Transcervical resectoscopic myomectomy
 *Tertiary leiomyoma subsystem classification

เอกสารอ้างอิง

1. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981; 36: 433-45.
2. Pritts EA. Fibroids and infertility: systematic review of evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56: 483-91.
3. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 357-66.
4. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2008; 91: 1215-23.
5. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010; 25: 418-29.
6. Desai P, Patel P. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy. *J Gynecol Endosc Surg.* 2011; 2: 36-42.
7. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011; 95: 2204-8.
8. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 493-504.

9. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. American Association of Gynecologic Laparoscopist (AAGL): Advancing minimally invasive gynaecology worldwide. *J Min Invas Gynecol.* 2012; 19: 152-71.
10. Togashi K, Ozasa H, Konishi I, Itoh H, Nishimura K, Fujisawa I, et al. Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology.* 1989; 171: 531-4.
11. May DP, Shipilov V. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995; 22: 667-725.
12. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter MC. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for fibroids. *Cochrane* 2001, CD000547.
13. Filicori M, Cognigni GE, Amone R, Poconoli P, Tabarelli C, Ciampaglia W, et al. Subcutaneous administration of a depot-gonadotropin-releasing hormone agonist induces profound reproductive axis suppression in women. *Fertil Steril.* 1998; 69: 443-9.
14. Balasch J, Martinez F, Jove I, Cabre L, Coroleu B, Barri PN, et al. Inadvertent gonadotrophin-releasing hormone agonist (GnRHa) administration in luteal phase may improve fecundity in in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod.* 1993; 8: 1148-51.

15. Tsuji S, Takahashi K, Imaoka I, Sugimura K, Myazaki K, Noda Y. MRI evaluation of the uterine structure after myomectomy. *Gynecol and Obstet Invest.* 2006; 61: 106-10.
16. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane* 2013, CD008994.
17. Biglia N, Carinelli S, Maiorana A, D'Alonzo M, Monte GL, Marci R. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 285-92.
18. Sinha G, Hegde A, Warty N, Partil N. Laparoscopic excision of very large myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003; 10:461-8.
19. Seiner P, Arisio R, Decko A, Farina C, Crana F. Laparoscopic myomectomy indication, surgical technique and complications. *Human Reprod.* 1997; 12: 1927-30.
20. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17: 551-4.
21. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Herendael van HB, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 1-11.

22. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadex E. Submucous myomas and their implication in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy : a randomized matched control study. *Fertil Steril.* 2010; 94: 724-9.
23. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril.* 2008; 90: s125-30.
24. Brown J. AAGL statement to FDA on power morcellation. The presentation to the obstetrics and gynecology devices panel of the FDA medical devices advisory committee, July 11, 2014.
25. Spies JB, Roth AR, Gonsalves SM, Murphy-Skrzyniarz KM. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12: 437-42.
26. Chriman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA Jr, Gerbie MV, Milad MP, et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J Vasc Interv Radiol.* 2000; 11: 699-703.
27. Hovsepian DM, Siskin GP, Bonn J, Cardella JF, Clark TWI, Lampmann LE, et al. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2004; 27: 307-13.

28. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 305-18.
29. Machtinger R, Fennessy FM, Stewart EA, Missmer SA, Correia KF, Tempany CMC. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) is effective for the distinct pattern of uterine fibroids seen in African-American women: data from phase III/IV, non-randomized, multicenter clinical trial. *J Ther Ultrasound*. 2013,1:23.
30. Jones S, O'Donovan P, Toub D. Radiofrequency ablation for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Obstet Gyn Int*. 2012:194839.
31. Arcangeli S, Pasqualette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol*. 1997; 89: 857.