

ISSN 0858-5695



สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร  
OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL  
BULLETIN

ราชวิทยาลัยสุตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ปีที่ 7 ฉบับที่ 2

เมษายน-มิถุนายน 2541

Always a woman...  
...throughout  
the climacteric

NEW

# CLIMEN®

ESTRADIOL VALERATE + CYPROTERONE ACETATE

A unique  
cyclic combination for HRT  
which enhances  
the advantages of the estrogen

Only one tablet a day for 21 days

**Climen\*** A two-phase preparation for the treatment of climacteric complaints and states of estrogen deficiency. Composition: Calendar-pack containing 11 tablets of 2 mg estradiol valerate each, plus 10 tablets of 2 mg estradiol valerate and 1 mg cyproterone acetate each. **Indications:** Treatment of estrogen deficiency symptoms in natural or artificial menopause; vasomotor symptoms after menopause, involutorial signs of the skin and urogenital tract; Prevention of loss of bone mass caused by estrogen deficiency. **Contraindications:** Pregnancy, lactation, hypersensitivity to ingredients of the preparation, severe disturbances of liver function, jaundice or persistent itching during a previous pregnancy, previous or existing liver tumours, tumours of the uterus, ovaries or breast or a suspicion of such tumours, endometriosis, existing or previous thromboembolic processes, severe diabetes mellitus with vascular changes, sickle-cell anaemia, disturbances of lipometabolism, a history of herpes of pregnancy, otosclerosis with deterioration during pregnancy, undiagnosed vaginal bleeding. **Presentation:** Calendar-packs of 21 tablets. For further information please consult our scientific literature. Schering AG Germany. For further information please consult our scientific literature or contact: Schering (Bangkok) Ltd. P.O. Box 106 Laks! Post Office Bangkok 10210



Tel. 5730053



**สูติศาสตร์นรีเวชวิทยาสาร**  
**OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL**  
**BULLETIN**

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

THE ROYAL THAI COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS



## สูดิศานต์รีเวชวิทยาสาร

## OBSTETRIC AND GYNAECOLOGICAL BULLETIN

ISSN 0858-5695

เอกสารทางวิชาการเพื่อเผยแพร่สำหรับสมาชิกราชวิทยาลัยสุตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

### เจ้าของ

ราชวิทยาลัยสุตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

### คณะกรรมการ

นพ.วิทูร โอลสถานนท์	นพ.สมหมาย ถุนสุวรรณ	นพ.ไพรожน์ วิทูรพันธ์
นพ.มนูญ จันทร์วิมล	นพ.กำแหง ชาตรีวินดา	นพ.วินิต พัวประดิษฐ์
นพ.นิกร ฤทธิ์สิน	นพ.ประมวล วีรุตมเสน	นพ.เออง อารีพรรค
นพ.สุพร เกิดสว่าง	นพ.ทวีพงษ์ สุวรรณโคต	

### กรรมการ

นพ.วิทยา ถิรภัณฑ์

### ผู้ช่วยกรรมการ

นพ.เยือน ตันนิรันดร	นพ.นเรศร สุขเจริญ
นพ.นพดล สโโรบล	นพ.สรศักดิ์ ธานีพานิชสกุล

### กองกรรมการ

นพ.การุณ เก่งสกุล	นพ.วิเศก ลุมพิกานนท์	นพ.หเทียน ถินธารา
นพ.กำธร พฤกษานานนท์	นพ.ยงยุทธ เหารัตน์	นพ.อภิชาติ โอพารัตนชัย
นพ.เกยร สถาพรพงษ์	นพ.เรืองศิลป์ เช华รัตน์	นพ.อุดม เช华รินทร์
นพ.ชาติชัย ศรีสมบัติ	นพ.วีระ นิยมวัน	นพ.อภิชาน พวงศรีเจริญ
นพ.ธีระ ทองสง	นพ.วีระพล จันทร์ดีย়িং	นพ.อนุวัตร รุ่งพิสุทธิพงษ์
พญ.นฤมล ชรากร	นพ.ศุภวิทย์ มุตตามะ	นพ.ໂອກາສ ไทยพิสุทธิชัยกุล
พญ.นันทา อ้วมกุล	พญ.สุกัญชา ชาญวิเศษ	นพ.อร่วม ใจนสกุล
นพ.นิมิต เดชไกรชนะ	นพ.แสงชัย พฤทธิพันธ์	
นพ.ประทักษ์ โอบรรสมูล	พญ.สฤกพรรณ วีไลลักษณ์	

### สำนักงาน

ราชวิทยาลัยสุตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ภาควิชาสุตินรีแพทย์และนรีเวชวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน

โทร. 2501333 โทรสาร. 2549292

### กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ

# คณะกรรมการบริหาร

## ราชวิทยาลัยสุตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ปี พ.ศ. 2540-2542

1. รศ.พญ.กอบจิตต์	ลิมปพย่อง	ประธาน
2. รศ.นพ.พิชัย	เจริญพาณิช	รองประธาน
3. รศ.พญ.อรุณรัตน์	คีรีวัฒน์	เลขานุการ
4. น.อ.พญ.สุกัชชา	ชาญวิเศษ	รองเลขานุการ คนที่ 1
5. พญ.พรสม	หุดะเจริญ	รองเลขานุการ คนที่ 2
6. พ.อ.พญ.ทิพย์สุรีย์	นาคประสิทธิ์	เหรัญญิก
7. รศ.นพ.สุวชัย	อินกรประเสริฐ	ประธานอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบฯ
8. รศ.พญ.วิบูลพรรณ	วิรัตดิลก	ประธานอนุกรรมการจัดการประชุมฯ
9. รศ.นพ.วีระพล	จันทร์ดิย়ং	ประธานอนุกรรมการฝ่ายนโยบายและพัฒนาสังคม
10. รศ.นพ.สมเกียรติ	ศรีสุพรรณติรุ	ประธานอนุกรรมการศึกษาเกี่ยวกับมะเร็ง
11. รศ.นพ.ไพรожน์	วิทูรพณิชย์	ประธานอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก
12. ศ.นพ.เอونก	อารีพรค	ประธานอนุกรรมการจัดทำวารสาร
13. รศ.นพ.ภิเศก	ลุमพิกานนท์	ประธานกรรมการวิเทศสัมพันธ์
14. ศ.พญ.ชานชม	สกันธรัตน์	ประธานกรรมการอนามัยการเจริญพันธุ์
15. รศ.นพ.ชัยรัตน์	คุณาวิกิติกุล	กรรมการกลาง

# Primolut-N

Norethisterone 5 mg.

*The effective oral  
progestogen for the  
treatment of  
menstrual disorders*

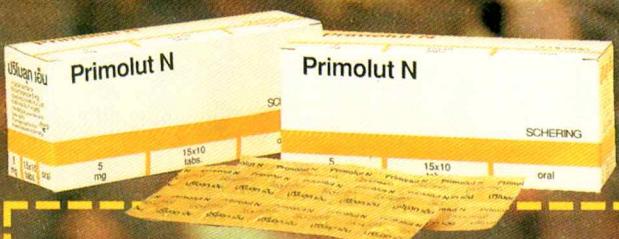
- Dysfunctional Uterine Bleeding
- Timing of Menstruation
- Premenstrual Syndrome
- Polymenorrhoea

For further information please contact:

**SCHERING**

Schering (Bangkok) Ltd.

Hotline "Customer Service" Tel. 984-4222



More than 30 years of successfully used for the treatment of **MENSTRUAL DISORDERS**



## CYCLO-PROGYNova

Estradiol valerate / Norgestrel

Hormones for her well-being

- เป็นการให้ฮอร์โมนทดแทนชนิดเดียวกับในร่างกายของผู้หญิง คือ estradiol
- รับประทานเพียงครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ใช้ช้ำย และสะดวก
- มีประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มอาการของวัยหมดประจำเดือน ได้อย่างรวดเร็ว เช่น อาการร้อนวูบวาบ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ
- ปรับรอบระดูให้มากขึ้น และสม่ำเสมอ<sup>1</sup>
- การให้ฮอร์โมนทดแทน HRT โดยมีโปรเจสโตรเจนร่วมด้วย ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของเยื่อบุนังมดลูก<sup>2</sup>
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน<sup>3</sup>
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด<sup>4</sup>



References

1. K. Panyakamlerd et al, J Med Assoc Thai, May, 1996
2. P. Kenemans et al, Practical HRT, 1996,181-190
3. K. Limpapaphayom et al, J Med Assoc Thai, Nov, 1995
4. Chee J. Kim et al, Arch Intern Med/ Vol 156, Aug 12/26, 1996

รายละเอียดเพิ่มเติมโปรดติดต่อ  
บริษัท เซริช (กรุงเทพฯ) จำกัด  
ตึก ป.ล. 106 ไปรษณีย์กรุงเทพหลักที่ กรุงเทพฯ 10210  
สายด่วน บริการลูกค้าฝ่ายการตลาด  
โทร. 984-4222

# มะเร็งวิทยานรีเวชปริทัศน์

รศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

# สารบัญ

	หน้า
1. การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า	1
2. Vulvar carcinoma stage I & II สามารถรักษาแบบอนุรักษ์ได้หรือไม่	12
3. การเลาะต่อมน้ำเหลืองมีประโยชน์หรือไม่ ในการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก	16
4. ควรตัดรังไข่ออกด้วยหรือไม่ในการผ่าตัด Radical Hysterectomy	20
5. มาธุรัจก Hemopoietic growth factors กันเถอะ!	24

# การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

รศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา<sup>1</sup>  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่<sup>2</sup>

การตัดเนื้อเยื่อออกด้วยห่วงไฟฟ้า เป็นหัตถการที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยและรักษามะเร็งปาก-มดลูกภายในเยื่อบุ (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) โดยใช้ร่วมกับการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูก (Papanicolaou smear) และการตรวจด้วยกล้อง colposcope ซึ่งเนื้อที่ได้สามารถนำมารวจทางพยาธิวิทยาได้ และอาจถือเป็นการรักษา CIN ไปด้วย ตัวไม่มีรอยโรคที่ขอบของซิ้นเนื้อ (tumor-free margins) ซึ่งสามารถรักษาได้เป็นผลสำเร็จมากกว่าร้อยละ 90 หลังผ่าตัดยังสามารถตรวจพบ squamocolumnar junction ได้ถึงมากกว่าร้อยละ 90 เช่นกัน ทำให้การตรวจด้วยเซลล์วิทยาและ colposcope ง่ายขึ้น

## ประวัติ

Cartier เป็นท่านแรกที่ก่อตั้งloop diathermy หรือการใช้ห่วงไฟฟ้าสำหรับการวินิจฉัยและรักษาความผิดปกติที่ปากมดลูกในปี ค.ศ. 1984 โดยเขาใช้ห่วงขนาดเล็ก 5x5 มม. แทน punch biopsy forceps ในการตัดซิ้นเนื้อที่ปากมดลูก และพบว่าได้ซิ้นเนื้อที่เพียงพอและเหมาะสมในการตรวจทางพยาธิวิทยา หลังจากนั้นก็มีการปรับปรุงพัฒนาเครื่องมือและหัดถอดการตั้งกล่าวเพื่อลด thermal damage ต่อเนื้อเยื่อและการสูญเสียเลือดในขณะทำการ ชุดเครื่องมือ electrosurgical unit สามารถใช้ตัด (cutting) และจี๊ห้ามเลือด (coagulation) ได้ในคราวเดียวกัน ที่ฐานของห่วงก็มีจำนวนกันความร้อนซึ่งใช้เพื่อลดการทำลายผิวเยื่อบุในขณะที่ตัดด้วย

การตัดเนื้อเยื่อด้วยห่วงไฟฟ้า มีคำนิยามที่ใช้เรียกต่างๆ กัน เช่น

- Cartier (ค.ศ. 1984) ใช้คำว่า “diathermy loop excision”
- Prendiville และ Cullimore (ค.ศ. 1989) ใช้ห่วงที่มีขนาดใหญ่กว่าของ Cartier และดัดแปลงเทคนิคพื้นฐานการทำผ่าตัดซิ้นใหม่เรียกว่า “large loop excision of the transformation zone” (LLETZ)
- Wright และผู้ร่วมงาน (ค.ศ. 1992) ใช้คำว่า “loop electrosurgical excision procedure” ที่นิยมเรียกย่อๆ กันว่า “LEEP”

## อุปกรณ์ที่สำคัญประกอบด้วย

### 1. Electrode มี 2 ชนิด คือ

ก. *Wire loop electrode* เป็นวงดิจที่ทำด้วย stainless steel มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.2 มม. ติดกับแกนที่เป็นลวดวนป้องกันอันตรายจากความร้อน ซึ่งตอกับด้ามจับที่มีลักษณะคล้ายดินสอ ห่วงจะมีขนาดต่างๆ กัน ขึ้นกับความกว้างและความลึกของเนื้อเยื่อที่ต้องการตัดออก ขนาดที่นิยมใช้คือ ขนาด  $2.0 \times 0.8$  ซม.,  $2.0 \times 2.0$  ซม. และ  $1.0 \times 1.0$  ซม.

ข. *Ball electrode* ใช้ในการจี้เพื่อห้ามเลือดที่กันแผลหลังจากตัดชิ้นเนื้อด้วย loop electrode แล้ว หัวมีลักษณะเป็นทรงกลม เส้นผ่าศูนย์กลาง 3-5 มม.

2. *Electrosurgical generators* เป็นเครื่องกำเนิดกระแสไฟฟ้าสับความต่างศักย์ต่ำ ที่มีความถี่ระหว่าง 350,000-4,000,000 เฮิรตซ์ ซึ่งเป็นความถี่เดียวกับคลื่นวิทยุ AM บางท่านจึงเรียกว่า การผ่าตัดด้วยคลื่นวิทยุ (radiosurgery) เป็นความถี่ที่ไม่เกือบให้เกิดการกระตุกของกล้ามเนื้อสายในขณะที่ทำการหัตถการ เพราะกระแสไฟฟ้าสับที่ใช้นั้นสูงกว่าพิสัยความถี่ที่เซลล์ประสาทและเซลล์กล้ามเนื้อจะตอบสนอง

3. *Nonconductive nylon-coated speculum* ซึ่งไม่นำกระแสไฟฟ้าและสามารถต่อเข้ากับเครื่องดูดควันที่เกิดขึ้นในขณะทำการหัตถการได้ ถ้าไม่มี speculum ดังกล่าวอาจจะใช้ถุงยางอนามัยตัดปลายเป็นปลอกยางสวม speculum ด้านนอกแทนก็ได้

4. อุปกรณ์อื่นๆ ได้แก่ เครื่องดูดควัน (smoke vacuator), antenna plate, ยาชาเฉพาะที่ (2% Xylocaine with epinephrine 1:100,000), เข็มเบอร์ 27, กระบอกฉีดยา (dental syringe), สารละลาย 5% acetic acid, Lugol's solution, Monsel's solution, fine tooth forceps, Kevorkian endocervical curette และอุปกรณ์ที่ใช้ในการเย็บปักมดลูก เพื่อช่วยห้ามเลือดในการณ์ที่การจี้ห้ามเลือดไม่ได้ผล เป็นต้น

## กลไกการทำงาน

เมื่อผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าไปในห่วง จะทำให้เกิดกระแสไฟฟ้าขึ้นโดยรอบห่วง (steam envelope) ซึ่งจะทำให้อุณหภูมิในเนื้อยื่อที่ห่วงเคลื่อนผ่านไปสูงขึ้นอย่างรวดเร็วมากกว่า  $100^{\circ}\text{C}$ . ทำให้น้ำที่มีอยู่ในเนื้อยื่อระเหยออกไปในระหว่างที่ทำการตัด ในขณะตัดเนื้อต้องค่อยๆ เคลื่อนห่วงไปอย่างช้าๆ ด้วยความเร็วคงที่ ถ้าเคลื่อนห่วงเร็วไปชัดขาด จะไปติดกับเนื้อยื่อเนื่องจาก steam envelope หายไป ทำให้ตัดเนื้อยื่อไม่ขาด

เมื่อนำ ball electrode เข้าใกล้เนื้อยื่อ จะทำให้เกิดกระแสไฟฟาระหว่าง electrode กับเนื้อยื่น อุณหภูมิในบริเวณนั้นจะสูงขึ้นอย่างช้าๆ ไม่เกิน  $100^{\circ}\text{C}$ . ทำให้ปรตีนภายในเซลล์จับตัวกัน เนื้อยื่อจะแห้งเหมือนถูกเผาไหม้ทำให้เลือดหยุด

## ผลของการกระแสไฟฟ้าต่อเนื้อยื่อ

ผลของการกระแสไฟฟ้าต่อเนื้อยื่อขึ้นกับปัจจัยต่อไปนี้ คือ

- ขนาดของลวดหรือห่วงซึ่งบ่งบอกถึงความเข้มข้นของอิเล็กตรอน

## ตารางที่ 1. Thermodynamic effect.

อัตรา	ผลลัพธ์
44	Reversible thermal damage
60	Coagulation
100	Carbonization, fulguration

2. กำลังไฟฟ้า (power) มีหน่วยเป็นวัตต์ (watts)

3. ปริมาณน้ำในเนื้อเยื่อ

4. ระยะเวลาที่ electrode สัมผัสนับเนื้อเยื่อ ถ้าเวลาบีบนานอุณหภูมิจะยิ่งสูงขึ้น และเนื้อเยื่อจะถูกทำลายมากขึ้น

ถ้า power ต่ำหรือห่วงมีขนาดใหญ่ผลของการมาเป็นแบบจี้ด้วยไฟฟ้า (electrocautery) และเนื้อเยื่อจะถูกความร้อนทำลายมาก ถ้า power สูง (35-55 วัตต์) และห่วงมีขนาดเล็ก (0.5 ม.m.) ผลของการมาเป็นแบบตัดด้วยไฟฟ้า (electrosurgery) และเนื้อเยื่อจะถูกความร้อนทำลายน้อย

การตัดเนื้อเยื่อจริงๆ จะเป็นผลจาก steam envelope ที่เกิดขึ้นตรงผิวสัมผัสระหว่างห่วงกับเนื้อเยื่อที่มีน้ำอยู่ steam envelope นี้ จะถูกดันผ่านเนื้อเยื่อ การผสมผสานระหว่าง electrical flow กับ acoustical events จะเป็นตัวแยกเนื้อเยื่อออกจากกัน

ในขณะจี้ห้ามเลือดด้วย ball electrode (ตั้ง power ที่ 50 วัตต์) ให้จ่อหัวจี้ไว้ใกล้ผิวของแผลเพื่อให้เกิดการจุดประกายไฟฟ้า (spark) ระหว่างหัวจี้กับเนื้อเยื่อ กระบวนการนี้เรียกว่า “electro-fulguration” เนื้อเยื่อจะถูกความร้อนทำลายทำให้เลือดหยุด ถ้าเกิด fulguration มากเกินไปจะเกิดรอยไหม้ (eschar) ทำให้มีช่องไฟล์ (discharge) ออกมากnak ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและการตกเลือดในระยะหลัง (late bleeding) จะสูงขึ้น

## THERMODYNAMIC EFFECT

เมื่ออุณหภูมิภายในเนื้อเยื่อสูงขึ้น การเปลี่ยนแปลงจะขึ้นกับ

1. อุณหภูมิที่ขึ้นสูงสุด และ

2. จลนศาสตร์ (kinetics) ของอุณหภูมิที่สูงขึ้น ดังตารางที่ 1

Cut mode จะใช้กระแสไฟฟ้าสูง (high current) ความต่างศักย์ต่ำ (low voltage) ซึ่งทำให้อุณหภูมิในเนื้อเยื่อสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ( $\geq 100^{\circ}\text{C}$ ) ไอน้ำระเหยออก (vaporization) และเนื้อเยื่อแยกออกโดยการกระจายความร้อนออกไปด้านข้างน้อยที่สุด ในขณะที่ทำการตัดเนื้อเยื่อ กระแสไฟฟ้าจะเคลื่อนผ่านฟองไอน้ำที่อยู่ระหว่าง electrode กับเนื้อเยื่อ พึงจำไว้ว่าการตัดด้วยไฟฟ้า ก็คือการเลาะโดยไม่สัมผัสนับเนื้อเยื่อ electrode จะลดผ่านเนื้อเยื่อเข้าไป โดยผู้ตัดไม้รุ้สิก เนื่องจากกระแสไฟฟ้าไฟล์แบบต่อเนื่อง และมีความต่างศักย์ต่ำ เนื้อตายจึงกิดขึ้นน้อย。

Fulguration จะใช้กระแสไฟฟ้าต่ำ (low current) ความต่างศักย์สูง (high voltage) เพื่อให้เกิดประจุไฟฟ้าที่เนื้อเยื่อ waveform สำหรับ coagulation หรือ fulguration จะตั้งไว้ที่ 50 วัตต์

fulguration จะใช้มากที่สุดเมื่อต้องการให้เกิด coagulation ในบริเวณที่มีเลือดซึมมาก capillary หรือ arteriole ซึ่งไม่เห็นชัดเลือดออกที่ชัดเจน fulguration สามารถใช้ห้ามเลือดที่ซึมเป็นบริเวณกว้าง ได้ ซึ่งจะทำให้เกิด eschar ที่ผิว จึงเกิดเนื้อตายน้อยและไม่ลึก ความร้อนส่วนใหญ่จะกระจายอยู่ในอากาศที่อยู่ระหว่าง electrode กับเนื้อเยื่อ fulguration จึงเป็นการทำลายเนื้อเยื่อแบบไม่สัมผัสเข่นเดียวกับการตัด

การทำให้เกิด fulguration อาจทำได้ 2 วิธีคือ

1. โดยการจ่อปลาย electrode ไว้ใกล้กับเนื้อเยื่อเพื่อจุดประกายไฟฟ้าที่เนื้อเยื่อ
2. โดยการใช้ปลาย electrode สัมผัสหรือเจาะที่ผิวนื้อเยื่อช่วงนั้นๆ แล้วยกขึ้นเป็นจังหวะๆ

Fulguration เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการห้ามเลือดที่ซึมจากหลอดเลือดฝอย ก่อนจัดการดูดซับหรือล้างเลือดออกจากแผลก่อน การจับนิ่มจะทำให้สิ้นเปลืองกระแสไฟฟ้าและเสียเวลา ความลึกของการจัดทำให้ทั่วไปจะลึกประมาณ 0.5-2 มม.

Desiccation คืออีกรูปแบบหนึ่งของ coagulation จะเกิดขึ้นเมื่อ electrode สัมผัสนับเนื้อเยื่อ โดยไม่เข้ากับกระแสไฟฟ้า หรือความต่างศักย์ บางท่านเรียกว่า fulguration และ desiccation รวมๆ ว่า coagulation เมื่อ electrode สัมผัสนับเนื้อเยื่อ พลังงานไฟฟ้าจะถูกเปลี่ยนเป็นความร้อนที่เนื้อเยื่อทำให้เกิดเนื้อตายได้ลึกและกว้าง โดยทั่วไปจะใช้ desiccation เมื่อมีจุดเลือดออกชัดเจน endothelial cells และ collagen tissue จะถูกทำลายเป็นพังผืดโดยปิดหลอดเลือด

## ข้อบ่งชี้

ข้อบ่งชี้ในการตัดเนื้อเยื่อปากมดลูกออกด้วย LEEP โดยทั่วไปจะคล้ายข้อบ่งชี้ของการทำ cold knife conization (CKC) ได้แก่

1. การตรวจด้วย colposcope ไม่สามารถเห็น transformation ได้ทั้งหมดหรือมองไม่เห็น ขอบเขตสิ้นสุดของรอยโรคที่สามารถเข้าไปใน endocervical canal (unsatisfactory)
2. ใช้รักษา CIN II & III (high-grade squamous intraepithelial lesions, SIL) แทน conization ได้ ซึ่งมีอัตราความสำเร็จไม่แตกต่างกัน
3. สงสัย microinvasive carcinoma หรือ adenocarcinoma in situ
4. Persistent CIN I (low grade SIL) ซึ่งไม่สามารถติดตามการรักษาได้
5. Cervical ectropion ที่มีอาการ

## ข้อดีของ LEEP

1. สามารถทำแบบผู้ป่วยนอนໄต่โดยใช้ยาชาเฉพาะที่
2. ใช้เวลาไม่นานเพียง 2-3 นาที ระยะเวลาที่ตัดโดย ablition 20-50 วินาที ซึ่งสั้นกว่า laser ablation (6 นาที)
3. เสียเลือดน้อย การตกลงเลือดหลังผ่าตัดพบน้อย (ร้อยละ 0-9)
4. เสียค่าใช้จ่ายน้อย (เมื่อเปรียบเทียบกับการทำผ่าตัด conization)
5. ใช้เวลาเรียนและฝึกฝนไม่นาน

6. สามารถให้การวินิจฉัยร่วมกับการรักษาไปด้วยเควราเดียวกัน
7. สามารถนำชิ้นเนื้อที่ได้มารวจทางพยาธิวิทยา เนื่องจากมี thermal artifact น้อย ซึ่งเป็นข้อดีที่สำคัญของ LEEP และสามารถช่วยนินิจฉัยมะเร็งระยะลุกลามที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจทางเซลล์วิทยาและการตรวจด้วย colposcope
8. ไม่มีอันตรายต่อสายตาและลักษณะชิ้นเนื้อที่ได้เป็นรูปกรวยดีกว่าการตัดด้วยเลเซอร์
9. ผู้ป่วยมี discomfort น้อยกว่า และให้การยอมรับมากกว่าหัตถการตัดปีกมดลูกด้วยวิธีอื่นๆ
10. สามารถช่วยนินิจฉัยมะเร็งระยะลุกลามที่ไม่ได้สงสัยมาก่อน (unsuspected invasive cancer) ได้
11. Squamocolumnar junction ยังคงอยู่หลังทำการหัตถการ ทำให้สามารถติดตามผลการรักษาด้วย Pap smear และการตรวจด้วย colposcope ได้ง่ายกว่าการทำ conization
12. ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อน้อยกว่า เนื่องจากมีเนื้อตายน้อยและแผลหายเร็ว

### ข้อด้อยของ LEEP

ต้องระมัดระวังอย่างมากในการใช้ LEEP เพื่อวินิจฉัยแยกมะเร็งระยะลุกลาม, ประเมิน adenocarcinoma in situ และพยาธิสภาพที่กินบริเวณกว้างหรืออยู่ลึกเข้าไปใน endocervical canal เนื่องจากห่วงไม่สามารถตัดได้ลึกมากเท่ากับ cold knife conization นอกจากนี้ถ้าใช้ความร้อนสูงอาจเกิดเนื้อตายที่ขอบของชิ้นเนื้อ (coagulation necrosis) ทำให้เปลี่ยนทางพยาธิวิทยาได้ยากที่เรียกว่า “thermal artifact”

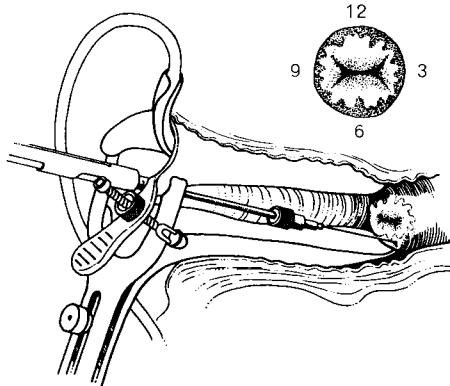
### ข้อบ่งห้ามในการตัดเนื้อเยื่อด้วย LEEP

1. พยาธิสภาพมีขนาดใหญ่มาก หรือلامมาที่ผนังช่องคลอด
2. ผู้ป่วยที่แพ้ยาชาเฉพาะที่ หรือสารหดหลอดเลือด (vasoconstrictor)
3. มีการติดเชื้อที่ปีกมดลูกหรือช่องคลอด (lower genital tract infection)
4. มีความผิดปกติในการแข็งด้าของเลือด (coagulation defect)
5. มีมะเร็งปีกมดลูกระยะลุกลามอยู่ชัดเจน
6. หญิงตั้งครรภ์
7. ผู้ป่วยมีความวิตกกังวลมาก

### ขั้นตอนการตัดปีกมดลูกด้วย LEEP

1. จัดผู้ป่วยนอนในท่าขับนิ่วติด ground electrode ไว้ที่หน้าขา หรือสอดไว้ใต้หัวไหล่ของผู้ป่วย
2. ทำความสะอาดบริเวณอวัยวะสีบพันธุ์ภายนอกและปูผ้าปราศจากเชื้อ ให้เหลือไว้เฉพาะบริเวณอวัยวะสีบพันธุ์ภายนอก
3. ใส่ nonconductive speculum ที่ต่อเข้ากับเครื่องดูดควันเข้าไปในช่องคลอด เปิดให้เห็น

ภาพที่ 1. ใส่ speculum ที่ต่อ กับ เครื่อง ดูด ควัน เข้าไป ในช่อง คลอด ให้ blade ล่าง ของ speculum สอง อยู่ ใต้ ปาก งู ใช้ เข็ม ฉีดยา ที่ มี ขนาด ยา ที่ ต่อ กับ ระบบ ออก ฉีดยา เพื่อ ให้ ฉีดยา ชา ได้ ถึง ปาก งู ลูก ฉีดยา ชา 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine

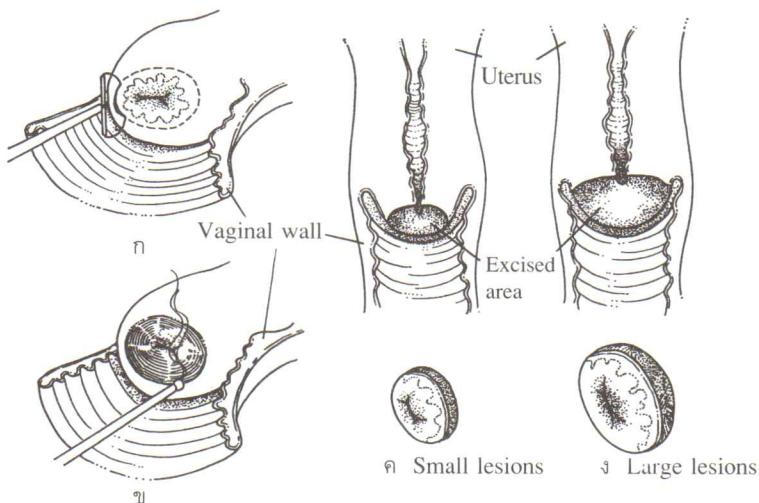


#### ปาก งู และ รอย โรค ทั้ง หมด

4. ใช้ ผ้า กอ ซ หรือ ก้อน สำลี ชุบ น้ำ ยา ฆ่า เชื้อ หรือ 3% acetic acid ทำ ความ สะอาด ปาก งู และ ผนัง ช่อง คลอด ส่วน บน
5. ตรวจ สอบ ขนาด และ ตำแหน่ง ของ รอย โรค บน ปาก งู อีก ครั้ง ด้วย colposcope หรือ ดู จา ก ภาพ วัด ปาก งู (cervicogram) ที่ ได้ จาก การ ตรวจ ด้วย colposcope หรือ ดู บริเวณ ที่ ผิด ปกติ จาก Schiller's test
6. เลือก ขนาด ของ ห่วง (wire loop electrode) ที่ เหมาะสม กับ ขนาด และ ความ ลึก ของ เนื้อ ปาก งู ที่ จะ ตัด ออก ต่อ loop electrode เข้า กับ ด้าม ที่ ช โ ล \_mx ของ ห่วง ด้วย น้ำ เกลือ สัก เล็ก น้อย
7. ตรวจ สอบ อุปกรณ์ ไฟฟ้า ให้ เรียบ ร้อย เพื่อ ความ ปลอดภัย
8. ฉีดยา ชา เนพะ ที่ 2 % Xylocaine with adrenalin 1:100,000 ปริมาณ 1-3 ml. เข้า ไป ใน stroma ที่ จะ ตัด ออก ให้ ลึก ประมาณ 1-2 mm. ไม่ เกิน 5 mm. ฉีด โดย รอบ ให้ แต่ ละ จุด ห่าง กัน ประมาณ 5-10 mm. หรือ จะ ฉีด ที่ ตำแหน่ง 3, 6, 9 และ 12 นา พิก ก้า ก ได้ แต่ ให้อ ยู่ น อก รอย โรค อย่าง น้อย 3 mm. ไม่ จำ เป็น ต้อง ทำ paracervical block (ภาพที่ 1)
9. ต่อ ด้าม จับ เข้า กับ ช่อง (receptacle) ที่ เขียน ว่า "handpiece"
10. ตั้ง waveform selector switch ไป ที่ filter-cut หรือ cut-coag ซึ่ง สามารถ ใช้ ห้าม เลือด ได้
11. เปิด AC power light
12. ตั้ง power dial ไว้ ที่ # 4
13. จ่อ ขอบ ห่วง บน ปาก งู ให้ ตั้ง ฉาก กับ ผิว เยื่อบุ ห าง จาก ขอบ ของ รอย โรค หรือ นอก บริเวณ ที่ negative Schiller's test ประมาณ 3 mm. เปิด switch ให้ กระแส ไฟฟ้า เข้า ไป ใน ห่วง โดย ใช้ blend mode ของ cutting และ coagulation ที่ 35-55 วัตต์ ค่อยๆ เคลื่อน ห่วง เข้า ไป ใน เนื้อ ปาก งู ให้ ขนาด กับ ผิว เยื่อบุ ห าง ช้าๆ ด้วย ความ เร็ว คง ที่ ให้ ลึก ประมาณ 4-8 mm. จน กระ ทั้ง เนื้อ ปาก งู หลุด ออก

### ภาพที่ 2 . การใช้ห่วงตัดครั้งเดียว (one-pass excision)

- ก. ใช้ห่วงตัดโดยโรคที่ ectocervix โดยการเคลื่อนห่วงครั้งเดียว สังเกตว่ารอยโรคต้องอยู่ภายในขอบเขตของห่วงที่ใช้ตัดเพื่อที่จะได้ตัดเอารอยโรคออกได้หมด
- ข. ใช้ ball electrode จีบ้ามเลือดที่ขอบและก้นแผล
- ค. ขนาดของชิ้นเนื้อที่ร้อยโรคมีขนาดเล็ก
- ง. ขนาดของชิ้นเนื้อที่ร้อยโรคมีขนาดใหญ่ ซึ่งจะมีความกังวลและความลึกมากกว่ารอยโรคที่มีขนาดเล็ก ดูจากภาพตัดปากมดลูกตามยา



ให้ขอบห่วงออกห่างจากการร้อยโรคอีกด้านหนึ่งประมาณ 3 มม. (ภาพที่ 2) ถ้าร้อยโรคมีขนาดใหญ่อาจแบ่งตัดออกเป็นหลายชิ้น โดยตัดตรงกลางให้ได้ squamocolumnar junction; SCJ ก่อน (ภาพที่ 3) ระวังห่วงไปถูกผนังซ่องคลอดในขณะที่ห่วงกำลังเคลื่อนออกจากเนื้อปากมดลูก การตัดอาจจะตัดจากบนลงล่าง ล่างขึ้บนบน ข้ายไปขวา หรือขวาไปข้ายกได้ ขึ้นกับตำแหน่งและขนาดของรอยโรค และความถนัดของผู้ทำ

14. ถ้าห่วงติดขัดเคลื่อนต่อไปไม่ได้ ให้หยุดทำการ ทำความสะอาดห่วง ชโลมห่วงด้วยน้ำเกลือแล้ว เริ่มทำการตัดบริเวณที่ห่วงหยุดต่อไป หรือตัดจากอีกด้านหนึ่งเข้าไปหาตรงจุดที่ห่วงติด

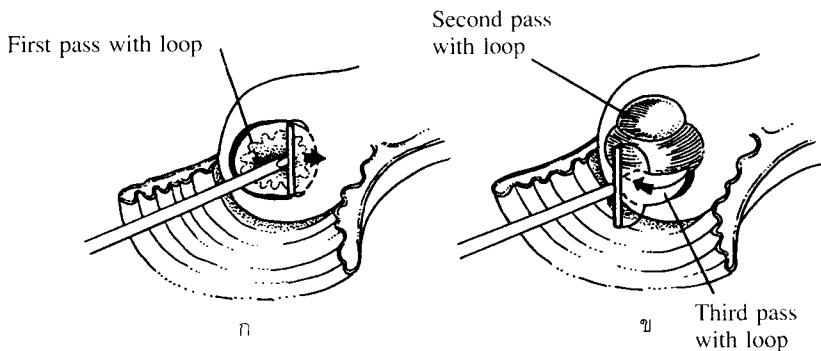
15. ถ้าต้องการตัดลึกเข้าไปใน endocervix (ในกรณีร้อยโรคلامเข้าไปใน endocervix) ให้ทำการตัด 2 ครั้งแบบหมวกดาวบอย (cowboy hat) ดังภาพที่ 4 โดยใช้ห่วงขนาดใหญ่ ( $20 \times 8$  มม.) ตัดส่วนนอกอกก่อนแล้วจึงใช้ห่วงขนาดเล็ก ( $10 \times 10$  มม.) ตัดลึกต่อเข้าไปใน endocervix ควรนឹดยาชาเพิ่มรอบๆ cervical canal ที่ 6 และ 12 นาฬิกา ตำแหน่งละ 0.5 มล. ให้ลึกประมาณ 10 มม. ถ้าจะทำ endocervical curettage ให้ทำหลังจากตัดเสร็จแล้ว โดยใช้ห่วงรูปสี่เหลี่ยม (box electrode)

16. ใช้ ball electrode ที่ coagulation mode 50-60 วัตต์ จีบ้ามเลือดที่บริเวณแผลโดยเคลื่อนหัวจีบเป็นวงรอบๆ กันแผลจนทั่ว และอาจใช้ Monsel's solution ป้ายคลุมแผลไว้เพื่อให้เลือดหยุดถ้ายังคงมีเลือดออกมากจากหลอดเลือดอาจจะห้ามเลือดโดย

- เพิ่ม coagulation output เป็น 60 วัตต์ และจ่อปลาย ball electrode ในเลือดที่คลุม

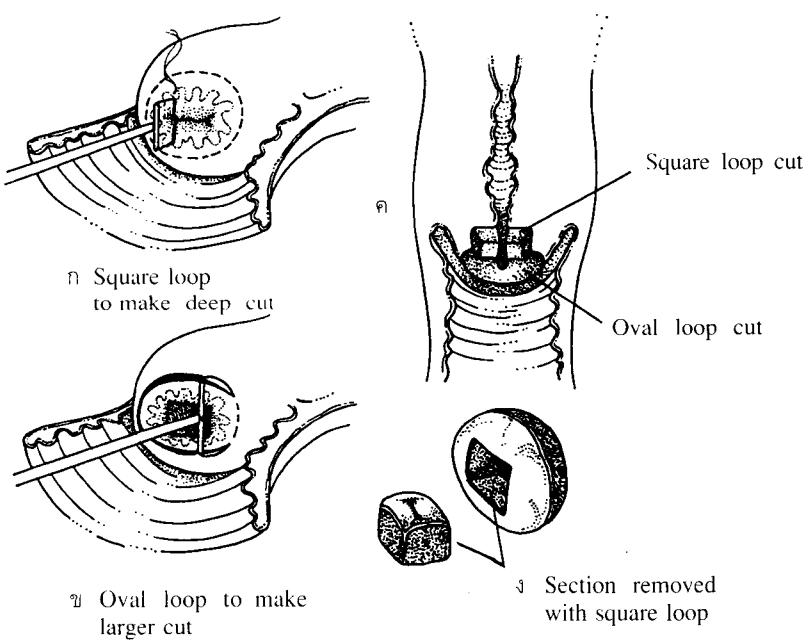
**ภาพที่ 3. การใช้ห่วงตัดหลายครั้ง (multiple-pass excision) ในกรณีที่รอยโรคมีขนาดใหญ่**

- ก. การตัดครั้งแรก ให้ตัดรอบโรคบริเวณตรงกลางของปากมดลูกออกก่อน
- ข. การตัดครั้งที่ 2 ตัดส่วนบนของปากมดลูก และครั้งที่ 3 ตัดที่ส่วนล่างของปากมดลูก ความลึกของการเคลื่อนหัวเข้าไปในเนื้อปากมดลูกขึ้นกับความลึกของรอยโรค



**ภาพที่ 4. การใช้ห่วงตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (loop excision-conization procedure) ในกรณีที่รอยโรคلامเข้าไปใน endocervical canal**

- ก. ใช้ห่วงรูปสี่เหลี่ยม (square loop) ตัดเข้าไปตรงกลางของปากมดลูก อาจจะต้องแบ่งตัดหลายครั้งเพื่อให้ได้เนื้อเยื่อเพียงพอ
- ข. ใช้ห่วงขนาดใหญ่ (oval loop) ตัดปากมดลูกด้านนอกออก
- ค. ปากมดลูกที่ถูกตัดเหมือนหมวกความอย (cowboy-hat)
- ง. เนื้อปากมดลูกที่ได้จากการตัดด้วย square loop และห่วงขนาดใหญ่ (oval loop)



แหลกเพื่อให้เลือดแข็งตัวปิดหลอดเลือดที่ถูกตัด

- ใช้ suction ดูดเลือดออกจากแหลก เพื่อให้เห็นชุดเลือดออก แล้วจึงทำการรีซึ่งเลือดออก
- ใช้สำลีพันปลายไม้ (cotton bud) กดตรงชุดเลือดออกแล้วใช้ก้อนสำลีเช็ดเลือดที่ออกจากแหลกให้หมด ค่อยๆ เลื่อนปลายสำลีที่พันปลายไม้ออกจากชุดเลือดออก แล้วจึงทำการรีห้ามเลือดต่อไป

ถ้าใช้วิธีดังกล่าวแล้วยังไม่สามารถห้ามเลือดได้ ให้ยาสลบแล้วทำการเย็บปักมดลูกตรงชุดที่เลือดออกเพื่อห้ามเลือด ถ้ามีครบเลือดแห้งติดที่ปลายหัวรี ให้เช็ดออกให้หมด เพื่อป้องกันไม่ให้เป็นนวนไฟฟ้าซึ่งจะทำให้การรีไม่มีประสิทธิภาพ สรตรที่ยังไม่มีบุตรและสรตรีหลังวัยหมดประจำเดือนต้องระมัดระวังอย่าจับริเวณ external os เพราะอาจทำให้ squamocolumnar junction เคลื่อนเข้าไปข้างใน endocervix

17. สังเกตชุดเลือดออกจนแน่ใจว่าเลือดหยุดแล้วจึงเอา speculum ออก ให้ผู้ป่วยนอนพักเพื่อสังเกตอาการผิดปกติอีกประมาณ 30 นาทีก่อนกลับบ้าน

18. นำชิ้นเนื้อที่ได้มาวางบนแผ่นกระดาษหรือแผ่นยางเพื่อทำเครื่องหมายที่ทำแห่งนั้น 12 นาฬิกา

## ภาวะแทรกซ้อน

1. การตัดเลือด ในขณะผ่าตัดและหลังผ่าตัดพบได้ประมาณร้อยละ 1.8 การตัดเลือดในขณะผ่าตัดสามารถป้องกันได้โดย

- ตัดให้ลึกไม่เกิน 1 ซม. โดยเฉพาะตำแหน่ง 3 และ 9 นาฬิกา ซึ่งมี cervical branch ของ uterine artery ออยู่
- รักษาการติดเชื้อหนองใน เชื้อ Chlamydia และ bacterial vaginosis ให้หายก่อนผ่าตัด
- ทำการผ่าตัดหลังคลอดอย่างน้อย 3 เดือน

การตัดหัลังผ่าตัดเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 4 วัน-3 สัปดาห์ และอาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ลุกตามเข้าไปในเนื้อเยื่อที่ถูกเผาไหม้ (eschar) คลุมรอยแผลบนปักมดลูก การเคลือบแผลด้วย Monsel's solution สามารถช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ โดยที่ร้าวไปอาจมีหยดเลือดหรือก้อนเลือดคำอกมาได้หลังผ่าตัด. การแก้ไขในกรณีนี้คือ ทำการห้ามเลือดโดยการรีด้วยไฟฟ้า หรือเคลือบแผลด้วย Monsel's solution ถ้าไม่ได้ผลจึงทำการเย็บห้ามเลือดด้วยไหมละลายซ้ำ

ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการของการหลั่งพรอสตากแกลนдинส์ เช่น ปวดเกร็งท้องน้อย คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย หรือเป็นลมได้ ในขณะที่ทำการรักษาการตัดเลือดครั้งที่ 2 จึงควรให้ยาในกลุ่ม NSAID ก่อนทำหัตถการครั้งที่ 2

2. การติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน (pelvic cellulitis/P.I.D) พบร้าได้น้อย แต่ถ้าเป็นแล้วจะรุนแรงมาก ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหนองใน หรือ Chlamydia จึงต้องรักษาให้หายก่อน

3. การตีบตันของรูปักษ์มดลูก (cervical stenosis) พบร้าได้ประมาณร้อยละ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวได้แก่

- มีแหลกเป็นที่ปักมดลูกจากการผ่าตัดมาก่อน
- ตัดปักษ์มดลูกออกกว้างหรือลึกมากกว่า 2 ซม.

- ภาวะพร่องซอร์โนนเอกสารเจน เช่น วัยไกลัมดประจำเดือน วัยหมดประจำเดือน หรือระยะให้นมบุตร

#### 4. Incompetent cervix และแท้ในไตรมาสที่ 2 พนได้น้อยถ้าตัดเนื้อปากมดลูกออกมาก

### คำแนะนำผู้ป่วยหลังการผ่าตัด

หลังผ่าตัดผู้ป่วยอาจจะมีตกขาวปนเลือดจางๆ ได้ในช่วง 2 สัปดาห์แรก แนะนำให้ปฏิบัติตัวดังต่อไปนี้

1. ใส่ผ้าอนามัยไว้ในช่วง 7 วันแรก ถ้ามีอาการตกขาวมีกลิ่นเหม็น หรือมีเลือดออกมากผิดปกติ ให้รีบกลับมาพบแพทย์ ไม่ควรใช้ผ้าอนามัยชนิดสอดเข้าไปในช่องคลอด

2. ไม่ควรสวนลังภายในช่องคลอด

3. งดเว้นการยกของหนัก

4. งดการมีเพศสัมพันธ์อย่างน้อย 4 สัปดาห์ เพราะอาจทำให้เยื่อบุปากมดลูกฉีกขาด ติดเชื้อและตกเลือดได้

5. ถ้ามีอาการปวดให้กินยาแก้ปวดพาราเซตามอล หรือยากลุ่ม NSAID

6. นัดมาฟังผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เพื่อวางแผนการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

อัตราความสำเร็จในการทำประมาณร้อยละ 95 ใกล้เคียงกับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกด้วยวิธีอื่นๆ พนประเมินปากมดลูกระยะลุกalam ได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของชิ้นเนื้อ บางสถาบันนิยมใช้ LEEP ทำการตัดเนื้อปากมดลูกออกตามตรวจทางพยาธิวิทยา พร้อมกับการตรวจด้วย colposcope (see and treat) เพราะสามารถตัดชิ้นเนื้อได้กว้างและลึกกว่าการทำ punch biopsy แต่อาจจะไม่เหมาะสมในการใช้รักษาอยโดย low grade SIL เนื่องจากมีวิธีอื่นที่เหมาะสมกว่า และพบว่าตรวจไม่พบรอยโรคในชิ้นเนื้อที่ตัดออกมากได้ถึงร้อยละ 32.5 การรักษาแบบ “see and treat” ไม่ควรใช้ในสตรีที่อายุน้อย ซึ่งมักจะมี immature transformation zone และบริเวณที่มีปฏิกิริยากับ acetic acid (acetowhite) กว้าง เพราะอาจก่อให้เกิดปัญหาต่อภาวะเจริญพันธุ์ได้ในภายหลัง

ปัญหาที่พบได้น้อยในการรักษา CIN ด้วย LEEP หรือ cold knife conization (CKC) คือการตรวจพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ซึ่งการดูแลรักษาต่อไปสามารถทำได้โดยการตรวจด้วย colposcope เพื่อประเมินปากมดลูกโดยเฉพาะตำแหน่งที่เคยมีรอยโรคอยู่ และพิจารณาทำ LEEP หรือ CKC เพิ่มเติม หรือการตัดมดลูกออกโดย ขึ้นกับความรุนแรงและตำแหน่งของรอยโรค หรืออาจจะรักษาโดยการตรวจติดตามเป็นระยะๆ เพื่อดูการดำเนินโรคแล้วค่อยพิจารณาการผ่าตัดรักษาที่เหมาะสมต่อไป

### อุบัติการณ์ของการตรวจพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อขึ้นกับ

1. ขนาดของรอยโรค ถ้ารอยโรคมีขนาดกว้างหรือลามลึกเข้าไปใน endocervical canal ก็มีโอกาสตรวจพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อได้สูง

2. ความกว้างและความลึกของเนื้อปากมดลูกที่ถูกตัดออก

3. ความรุนแรงของรอยโรค

อัตราการคงอยู่ของรอยโรคและอัตราการกลับเป็นชาในผู้ป่วยที่ตรวจพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ

พบประมาณร้อยละ 16. ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อพบอุบัติการดังกล่าวประมาณร้อยละ 2-4

เมื่อทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออก ภายหลังจากการทำ LEEP หรือ CKC แล้ว พบร่วมกันที่ได้รับการรักษาด้วย LEEP และพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ยังคงพบรอยโรคที่ปากมดลูกในชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัดมดลูกประมาณ 2 ใน 3 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ยังคงตรวจพบรอยโรคที่ปากมดลูกในชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัด CKC และพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อยังคงพบรอยโรคอยู่ 3 ใน 4 ในชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัดมดลูก ในขณะที่ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อยังคงพบรอยโรคที่ปากมดลูกในชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัดมดลูกประมาณร้อยละ 10

### เอกสารอ้างอิง

- Whiteley PF, Olah KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia : experience with the low-voltage diathermy loop. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1272-7.
- Mor-Yosef S, Lopes A, Pearson S, Monaghan JM. Loop diathermy cone biopsy. Obstet Gynecol 1990;75:884-6.
- Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. Lancet 1990;336: 229-31.
- Minucci D, Cinel A, Insacco E. Diathermic loop treatment for CIN and HPV lesions. A follow-up of 130 cases. Eur J Gynecol Oncol 1991;5:385-93.
- Wright TC, Gagnon S, Richart RM, Ferenczy A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. Obstet Gynecol 1991;79:173-8.
- Cartier R. Practical colposcopy. 2nd ed. Paris : Laboratorie Cartier, 1984:139-56.
- Prendiville W, Cullimore NS. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) : a new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1054-60.
- Apgar BS, Wright TC Jr, Pfenninger JL. Loop electrosurgical excision procedure for CIN. Am Fam Physician 1992;46(2):505-20.
- Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. Clin Obstet Gynecol 1995;38(3):622-39.
- Odell RC. Electrosurgery : principles and safety issues. Clin Obstet Gynecol 1995;38(3): 610-21.

# VULVAR CARCINOMA STAGE I & II

## สามารถรักษาแบบอนุรักษ์ได้หรือไม่ ?

วศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากช่องคลอดในสมัยก่อนนี้คือ ทำผ่าตัด en bloc radical vulvectomy with bilateral inguinofemoral lymphadenectomy แม้ว่าจะมีอัตราการอยู่รอดสูง แต่ก็มีการบาดเจ็บจากการผ่าตัด รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนในระบบแรกและระบบหลังได้ปอย ในปัจจุบันจึงมีแนวโน้มที่จะทำผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคนน้อยลง (less radical) โดยการอยู่รอดของผู้ป่วยไม่เปลี่ยนแปลง แต่การบาดเจ็บและภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น การตกเลือด อาการปวด แผลแยก แผลดิดเชื้อ และขำบวม ลดน้อยลงอย่างมาก มะเร็งปากช่องคลอดที่มีขานดาลึกสามารถรักษาได้ผลดี โดยการผ่าตัดแบบ less radical ได้ ในขณะเดียวกันมะเร็งปากช่องคลอดที่มีขานดาลใหญ่ หรือ positive groin nodes แม้ว่าจะทำผ่าตัดแบบ radical ก็มีหลายรายที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้

การรักษามะเร็งปากช่องคลอดในปัจจุบัน จึงเป็นการรักษาแบบผสมผสาน (combined modalities) หรือแบบสหวิทยาการ (multidisciplinary) โดยผนวกรังสีรักษาหรือบางครั้งใช้เคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยมีชีวิตครอบครองอย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดีด้วย

สำหรับผู้ป่วย stage IA หรือ microinvasive ซึ่งมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก การรักษาเพียงแต่ทำ excisional biopsy หรือ wide local excision ให้ขอบแผลห่างจากก้อนมะเร็งอย่างน้อย 1 ซม. ก็เพียงพอ โดยไม่ต้องเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ขานนีบเลย' เนื่องจากมะเร็งในระยะนี้มักพบในสตรีที่อายุน้อยและมีรอยโรคก่อนระยะลุกลาม (preinvasive) หลายแห่งร่วมกับการติดเชื้อ HPV จึงต้องตรวจวิวะสีบพันธุ์ส่วนล่างให้ละเอียดด้วย colposcopy และ biopsy ก่อนทำผ่าตัด การทำ biopsy ก่อนผ่าตัด ควรทำแบบ excisional biopsy เอารอยโรคทั้งหมดมาตรวจนิรภัยของการลุกลาม ไม่ควรทำเพียง incisional biopsy เอารอยโรคบางส่วนมาตรวจนิรภัยระยะของโรคผิดพลาดได้

ในผู้ป่วย stage IB และ stage II การทำผ่าตัด radical vulvectomy ร่วมกับ bilateral inguinofemoral lymphadenectomy ช่วยให้ผู้ป่วยมีการอยู่รอดระยะยาวสูงถึงร้อยละ 90 แต่ข้อเสียของ การผ่าตัดดังกล่าวคือ การสูญเสียอวัยวะสีบพันธุ์ภายหลังการผ่าตัดทำให้รูปโฉม และการมีเพศสัมพันธ์เปลี่ยนไป

อุบัติการของแผลแยกสูงถึงร้อย 50 ภาวะแทรกซ้อนบริเวณขาหนีบ เช่น แผลแยก lymphocyst และ lymphangitis สูงถึงร้อยละ 30 และพบอาการขabawm (lymphedema) ได้ประมาณร้อยละ 10-15<sup>2,3</sup> นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ 10-20 ที่ต้องให้รังสีหลังผ่าตัด<sup>4</sup>

DiSaia และคณะ (1979) เป็นแพทย์กลุ่มแรกที่ได้รายงานถึงความสำเร็จของการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ผู้ป่วย 18 ราย ใน 20 รายที่มีรอยโรคเล็กกว่า 1 ซม. และลูกคามน้อยกว่า 5 มม.<sup>5</sup> หลังจากนั้น ก็มีรายงานในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ขึ้น 1-2 ซม. และลงลึกถึง deep perineal fascia การผ่าตัดปากช่องคลอดแบบอนุรักษ์นี้ จะทำร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบแบบอนุรักษ์ด้วย โดยเฉพาะ superficial groin nodes ข้างเดียวกับรอยโรค ซึ่งถือว่าเป็นต่อมน้ำเหลืองกลุ่มแรกที่มีระเงจะพร่องกระจายไป (sentinel nodes)<sup>5,6</sup> การเลาะ superficial groin nodes ทั้ง 2 ข้าง จะกระทำการตรวจต่อมน้ำเหลือง

1. ถ้า negative nodes ไม่ต้องเลาะ deep femoral nodes และไม่ต้องให้การรักษาต่อหลังผ่าตัด

2. ถ้า positive nodes อาจจะ

- เลาะ deep femoral nodes ข้างเดียวกัน และต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้าม หรือ
- รักษาด้วยรังสีหลังผ่าตัด หรือ
- ทั้งเลาะต่อมน้ำเหลืองและรักษาด้วยรังสี

### การรักษาผู้ป่วยที่ POSITIVE NODES ควรจะทราบความจริงไว้ 2 ประการ คือ

1. รังสีรักษาสามารถควบคุมและทำลายก้อนมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดเล็กได้ดี
2. การเลาะก้อนมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดใหญ่ (bulky nodal disease) ออก ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาเฉพาะที่ (regional control) และอาจจะเพิ่มโอกาสหายจากโรคด้วย

ดังนั้น ผู้ป่วยที่ positive groin nodes โดยเฉพาะถ้ามากกว่า 1 ต่อม ก็จะได้ประโยชน์จากการให้รังสีรักษาบริเวณขาหนีบและเชิงกรานส่วนล่างหลังผ่าตัด<sup>4</sup> รังสีรักษามีประสิทธิภาพสูงกว่าการผ่าตัด ในกรณีที่มะเร็งแพร่กระจายไปยัง pelvic nodes ภาวะแทรกซ้อนต่อขาหนีบและ lymphedema สัมพันธ์กับความลึกหรือขอบเขตที่เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณขาหนีบ ผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะทั้ง superficial และ deep groin nodes แล้วตามด้วยรังสีรักษาจะมีอุบัติการของภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่ขาและขาหนีบสูงที่สุด โดยเฉพาะขabawm (lymphedema)

ทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่ positive nodes หลังการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ ซึ่งเลาะเฉพาะ superficial groin nodes เพื่อกำหนดระยะของโรคคงมีดังนี้

1. ไม่ต้องทำผ่าตัดต่อ แต่รักษาด้วยรังสีครอ卜คลูมทั้งขาหนีบและเชิงกรานส่วนล่าง (groin & pelvic irradiation)

2. เลาะต่อมน้ำเหลืองต่อโดยเลาะdeep femoral nodes ข้างเดียวกัน ต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามหรือทั้ง 2 แห่ง และพิจารณาให้รังสีรักษาหลังผ่าตัด

3. เปลี่ยนวิธีการผ่าตัดเป็นทำ radical vulvectomy with bilateral inguinofemoral lym-

**ตารางที่ 1. การกลับเป็นช้ำที่ขาหนีบในผู้ป่วยที่ negative superficial lymphadenectomy**

ผู้รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	กลับเป็นช้ำ (ร้อยละ)
Berman และคณะ (1989)	50	0 (0)
Stehman และคณะ (1992)	121	6 (5.0)
Burke และคณะ (1995)	76	4 (5.2)
รวม	247	10 (4.2)

**phadenectomy**

ที่ M.D. Anderson Cancer Center จะนิยมทำผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองเฉพาะกลุ่ม superficial groin nodes ข้างเดียวกับก้อนมะเร็ง ถ้าไม่มีต่อมน้ำเหลืองกลุ่มอื่นที่โตขัดเจน แล้วจึงรักษาต่อด้วยรังสีให้ครอบคลุมขาหนีบทั้ง 2 ข้าง อวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกและเชิงกรานส่วนล่าง ซึ่งพบว่าได้ผลดีมากและมีภาวะแทรกซ้อนน้อยมากตัวอย่างเช่นกัน<sup>7</sup>

ผลการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ในผู้ป่วยมะเร็งปากช่องคลอด stage I มีอัตราการอยู่รอดมากกว่าร้อยละ 90 โดยการเปลี่ยนแปลงรูปโฉมและหน้าที่ของอวัยวะสืบพันธุ์อยู่ในเกณฑ์ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยอมรับได้ข้อโต้แย้งที่คัดค้านการรักษาแบบอนุรักษ์ ก็คือ

1. ความเสี่ยงต่อการกลับเป็นช้ำที่ผิวนังของ vulva ที่เหลืออยู่
2. การประเมิน groin nodes ยังไม่ละเอียดพอ
3. การรักษาโดยการผ่าตัดอย่างเดียวในผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองแล้วถือว่ายังไม่เพียงพอ

4. ความเสี่ยงต่อการมีมะเร็งแพร่กระจายอยู่ในผิวนังที่อยู่ระหว่าง vulva กับต่อมน้ำเหลืองขาหนีบ (skin bridge) ซึ่งเรียกว่า “in-transit skin metastases”

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะเฉพาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม superficial inguinal ข้างเดียว พบว่ามีมะเร็งกลับเป็นช้ำข้างเดียวร้อยละ 3-5 (ดังตารางที่ 1) การกลับเป็นช้ำที่ต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามพบน้อยมาก<sup>9</sup>

เพื่อที่จะลดภาวะแทรกซ้อนและการบาดเจ็บบริเวณ vulva จึงมีการปรับเปลี่ยนวิธีการลงแผลผ่าตัดจากแบบดั้งเดิม ซึ่งเป็นแผลต่อเนื่องกับแผลผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง มาเป็นแผลแบบแยก 3 แห่ง ที่เรียกว่า “triple incision” หรือ “separate incision” โดยแผลของ vulvectomy incision จะไม่ต่อเนื่องกับแผลของ groin incision ซึ่งพบว่าอัตราการกลับเป็นช้ำ และการอยู่รอดของผู้ป่วยไม่แตกต่างกันเลย แต่การบาดเจ็บและภาวะแทรกซ้อนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>10-12</sup>

## ເອກສາຣອ້າງວິຈ

1. Kelly JL III, Burke TW, Tornos C, Morris M, Gershenson DM, Silva EG, Wharton JT. Minimally invasive vulvar carcinoma an indication for conservative surgical therapy. *Gynecol Oncol* 1992;44:240-4.
2. Figge DC, Gandenz R. Invasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 199:382-95.
3. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF. Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991;42:239-43.
4. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68: 733-40.
5. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-32.
6. Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, DiSaia PJ. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;35:352-7.
7. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma : further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;57:215-20.
8. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretsky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy : a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-7.
9. Andrews SJ, Williams BT, DePriest PD, Gallion HH, Huntoon JE, Buckley SL, et al. Therapeutic implications of lymph node spread in lateral T1 and T2 Squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1994;55:41-6.
10. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. Radical vulvectomy : the decision for the incision. *Cancer* 1993;72 (suppl 3):799-803.
11. Helm CW, Hatch K, Austin JM, Partridge EE, Soong SJ, Elder JE, et al. A matched comparision of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;46:150-6.
12. Rodriguez M, Sevin BU, Averette HE, Angioli R, Janicek M, Method M, Penalver A. Conservative trends in the surgical management of vulvar cancer : a University of Miami patient care evaluation study. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:151-7.

# การเลาะต่อมน้ำเหลืองมีประโยชน์หรือไม่ ในการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ?

วศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ในปี ค.ศ.1988 FIGO Gynecologic Oncology Committee ได้เปลี่ยนแปลงการแบ่งระยะของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จากการแบ่งตามสิ่งตรวจพบทางคลินิก (clinical staging) ซึ่งใช้มานั้นแต่ปี ค.ศ. 1971 มาเป็นการแบ่งตามสิ่งตรวจพบจากการผ่าตัด (surgical staging) เนื่องจากการแบ่งแบบเดิม มีความผิดพลาดสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการแบ่งแบบใหม่ โดยเฉพาะมะเร็งใน stage I และ II โดยพบว่า

1. ประมาณ 1 ใน 5 ถึง 1 ใน 4 หรือร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วย clinical stage I มะเร็งได้ลุกลามออกไปนอกโพรงมดลูกแล้ว เมื่อได้ทำการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคเพิ่มเติม เช่น การเลาะต่อมน้ำเหลือง การตรวจเซลล์วิทยาของสารน้ำในช่องท้อง การตรวจรังไข่และท่อนำไข่ เป็นต้น

2. ประมาณ 1 ใน 2 ถึง 3 ใน 4 หรือร้อยละ 50-75 ของผู้ป่วย clinical stage II มะเร็งไม่ได้ลุกลามมาที่ปากมดลูกเมื่อได้ตรวจดูแล้วทั้งหมดทางพยาธิวิทยา

แต่ FIGO ไม่ได้กล่าวถึงการผ่าตัดว่า ควรทำผ่าตัดอะไรบ้างและทำมากน้อยแค่ไหน แต่อย่างน้อยก็ต้องทำผ่าตัด TAH + BSO และ peritoneal cytology สำหรับการทำ omental & peritoneal biopsies และ selective pelvic & paraaortic lymphadenectomy จะอาทัย grading และชนิดของเซลล์มะเร็ง ซึ่งทราบจากการขุดมดลูกก่อนผ่าตัดมาเป็นแนวทางในการกำหนดขอบเขตของการผ่าตัด และน้ำสิ่งตรวจพบจากการผ่าตัด เช่น การลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก การลุกลามปากมดลูกและการแพร่กระจายออกไปนอกมดลูกมาเป็นแนวทางในการพิจารณาการทำผ่าตัดเพิ่มเติม เพื่อกำหนดระยะที่แน่นอนของมะเร็งและวางแผนการรักษาร่วม (adjuvant therapy) ต่อไป

ปัจจัยสำคัญของการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองใน clinical stage I ก็คือ ระดับ (grade) ของมะเร็ง และความลึกของการลุกลามกล้ามเนื้อมดลูก (depth of myometrial invasion) ดังตารางที่ 1. โดยมะเร็ง grade 3 ที่มีการลุกลามถึงกล้ามเนื้อชั้นลึก มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองสูงที่สุด คือ pelvic nodes ร้อยละ 34 และ paraaortic nodes ร้อยละ 23 ส่วน grade 1 และ grade 3 ที่อยู่ภายใต้เยื่อบุโพรงมดลูกไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองเลย แต่บังเอิญ grade 2 มี 1 ราย ใน 31 ราย (ร้อยละ 3) ที่แพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ตารางที่ ๑. ร้อยละของการแพร่กระจายไป pelvic nodes และ paraaortic nodes ตาม grade (G) และความลึกของการลุกลาม

ความลึกของการลุกลาม	Pelvic nodes			Para-aortic nodes		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
เยื่อบุโพรงมดลูก	0	3	0	0	3	0
ชั้นใน	3	5	9	1	4	4
ชั้นกลาง	0	9	4	5	0	0
ชั้นลึก	11	19	34	6	14	23

ที่มา : Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1987;50:2035-41.

จากรายงานของ G.O.G. ในปี ค.ศ. 1984, 1987 และ 1991 พบร่วมเรึงเยื่อบุโพรงมดลูก clinical stage I มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานได้ประมาณร้อยละ 10 อุบัติการดังกล่าวขึ้นกับ grade ของมะเร็ง myometrial invasion การแพร่กระจายไปนอกมดลูก การลุกลามไปปากมดลูก และการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำล้างช่องห้อง การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองมีผลกระทำอย่างมากต่อการอยู่รอดของผู้ป่วย<sup>1-3</sup>

การประเมินต่อมน้ำเหลืองในการผ่าตัดผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จึงมีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย วิธีการประเมินต่อมน้ำเหลือง อาจจะกระทำโดยการคลำอย่างเดียว การเปิดเยื่อบุช่องห้องเข้าไปดูและคลำ การสัมเลาะ (sampling) ต่อมน้ำเหลืองของมาตรฐานการต่อม และการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด (complete lymphadenectomy) ซึ่ง Creasman (1987) เสนอแนะว่า “เพื่อที่จะให้การผ่าตัดมีประโยชน์และคุณค่าจะต้องทำการสัมเลาะให้ได้ต่อมน้ำเหลืองอย่างเพียงพอ ไม่ควรตัดสินใจเลือกเลาะต่อมน้ำเหลืองโดยพิจารณาจากการคลำ”<sup>2</sup>

การเลาะต่อมน้ำเหลืองจะมีประโยชน์ในเชิงรักษา (therapeutic benefit) ด้วยหรือไม่นั้นยังมีรายงานไม่มากนัก แนวทางการผ่าตัดส่วนใหญ่จะอิงตามปัจจัยพยากรณ์ที่ตรวจพบในขณะผ่าตัด โดยสร้างเป็นสูตรสำเร็จว่ากรณีใดที่ควรจะเลาะหรือไม่เลาะต่อมน้ำเหลือง ในทางทฤษฎีแล้วการเลาะต่อมน้ำเหลืองออกมากๆ อาจช่วยกำจัดເเอกสาระเร็งที่แพร่กระจายแบบแฝงเร้น (occult metastasis) ออกໄไปด้วย หรือถ้ามะเร็งแพร่กระจายไปชัดเจนแล้ว ก็จะช่วยให้ผลการรักษาด้วยรังสีดีขึ้นด้วย การให้รังสีรักษาหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแบบซ่อมเร็น (microscopic node metastases) จะได้ผลต่ำกว่าผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแบบชัดเจน (macroscopic node metastases)<sup>4</sup> ถ้าต่อมน้ำเหลืองไม่น่าสงสัยแล้ว อัตราการแพร่กระจายแบบแฝงเร้น ตามรายงานของ G.O.G. โดย Boronow และคณะ (1984) พบร้อยละ 5.2<sup>1</sup> และจากรายงาน G.O.G. โดย creasman และคณะ (1987) พบร่วมเรืองแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรือไม่ จึงไม่ควรดูจากลักษณะและขนาดของต่อมน้ำเหลืองเพียงอย่างเดียว

Kilgore และคณะ (1995) ได้ประเมินประโยชน์ในเชิงรักษา (therapeutic benefit) และการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด TAH & BSO และ peritoneal washing ที่ the University of Alabama at Birmingham โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามจำนวนของตำแหน่งที่เลาะต่อมน้ำเหลืองคือ<sup>5</sup>

1. กลุ่มที่เลาะต่อมน้ำเหลืองหลายแห่งในอุ้งเชิงกราน (multiple-site pelvic node sampling) ซึ่งหมายถึง สุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองจากอย่างน้อย 4 แห่งคือ common iliac, external iliac, internal iliac และ obturator ข้างซ้ายและขวา กลุ่มนี้มีผู้ป่วย 212 ราย

2. กลุ่มที่เลาะต่อมน้ำเหลืองบางแห่งในอุ้งเชิงกราน (limited site pelvic node sampling) ซึ่งหมายถึง สุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 4 แห่ง ดังกล่าวข้างต้นกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 205 ราย

3. กลุ่มที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองเลย มี 208 ราย

ทั้ง 3 กลุ่มมีปัจจัยพยากรณ์ทางพยาธิวิทยาเหมือนกัน ได้แก่ grade ของมะเร็งความลึกของการลุกลามกล้ามเนื้อมดลูก การแพร่กระจายไปปีกมดลูก การลุกลามปากมดลูก และ positive peritoneal washings ในแต่ละกลุ่มจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

- กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็ง grade 1, 2 และ 3 ที่จำกัดอยู่ในตัวมดลูกและลุกลามไม่ขึ้น serosa

- กลุ่มความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายออกไปนอกตัวมดลูกแล้ว เช่น มะเร็งลุกลามลงมาที่ปากมดลูก หรือลุกลามลึกถึงขั้น serosa มะเร็งแพร่กระจายไปที่ปีกมดลูก หรือ positive washings

ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วยประมาณ 3 ปี ผลการศึกษาเปรียบเทียบพบว่า

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองหลายแห่ง มีการอยู่รอดดีกว่าย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง ( $P=0.0002$ ) และเมื่อแบ่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มออกเป็น ความเสี่ยงสูง และความเสี่ยงต่ำ ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองหลายแห่ง ก็ยังมีการอยู่รอดดีกว่าย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง (ความเสี่ยงต่ำ  $P=0.026$ , ความเสี่ยงสูง  $P=0.0006$ )

2. เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย grade 3 หรือ deep myometrial invasion ที่ได้รับรังสีรักษา (whole pelvic radiation) หลังผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองหลายแห่งมีอัตราการอยู่รอดดีกว่าย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง ( $P=0.0027$ )

3. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองมีอัตราการกลับเป็นช้าสูงกว่าย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองหลายแห่ง ( $P=0.019$ )

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบางแห่งไม่ได้มีการอยู่รอดดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง

คงจะรายงานสรุปว่า “การสุ่มเลาะต่อมน้ำเหลืองหลายแห่งในอุ้งเชิงกรานมีประโยชน์ในเชิงรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการอยู่รอดของผู้ป่วย ทั้งผู้ป่วยโดยรวม ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ”<sup>5</sup>

ผลสรุปนี้คล้ายกับรายงานของ Onda และคณะ (1997) ซึ่งทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิง-

กรานและรอบหลอดเลือด aorta ถึงระดับ renal vessels ออกหั้งหมด (systematic aortic & pelvic lymphadenectomy) ในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก stage I-III จำนวน 173 ราย ถ้ามะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม aortic จะให้เคมีบำบัด (PAC regimen) ตามด้วยรังสีรักษา แต่ถ้ามะเร็งแพร่กระจายไปเฉพาะ pelvic nodes จะรักษาด้วยรังสีอย่างเดียว (whole pelvic radiation 50 Gy) ผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยที่ negative node 143 ราย มีอัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 95 ผู้ป่วยที่ positive nodes 30 ราย มีอัตราการอยู่รอด 5 ปี ร้อยละ 84 คณะผู้รายงานสรุปว่า “การเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและรอบหลอดเลือด aorta ตามด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษาในผู้ป่วยที่ positive nodes ดูเหมือนจะทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยดีขึ้น”<sup>6</sup>

โดยสรุปแล้วการเลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมีประโยชน์ทั้ง

1. ในเชิงวินิจฉัย (*diagnostic value*) ระยะที่ถูกต้องของมะเร็ง และน่าจะมีประโยชน์
1. ในเชิงรักษา (*therapeutic benefit*) ผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

### เอกสารอ้างอิง

1. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia JP, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer : clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-32.
2. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
3. Morrow CP, Bundy BN, Kurman JR, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in Iclinical stage I and II carcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;40:55-65.
4. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:229-33.
5. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F III, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium : survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33.
6. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nazano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75:1836-41.

# ควรตัดรังไข่ออกด้วยหรือไม่ในการผ่าตัด RADICAL HYSTERECTOMY?

รศ.นพ. จตุพล ศรีสมบูรณ์  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งปากมดลูกเริมพบมากขึ้นในสตรีที่อายุน้อย ซึ่งรังไข่สามารถทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนได้อีกหลายปีกว่าจะถึงวัยหมดระดู ซึ่งโดยเฉลี่ยประมาณ 48-52 ปี อัตราการอยู่รอด 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก stage I ที่รักษาโดยการผ่าตัด radical hysterectomy สูงถึงร้อยละ 80-90 ผู้ป่วยเหล่านี้เกือบครึ่งหนึ่งมีอายุน้อยกว่า 40 ปี ซึ่งรังไข่ยังทำงานได้นานกว่า 10 ปี การผ่าตัดมะเร็งปากมดลูกในสตรีเหล่านี้ จึงต้องพิจารณาถึงผลดีผลเสียของการเก็บรังไข่ไว้สร้างฮอร์โมนกับความเสี่ยงต่อไปนี้

1. ความเสี่ยงต่อการแพร่กระจายของมะเร็งปากมดลูกไปยังรังไข่ที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า (microscopic metastases) ซึ่งพบได้น้อยมากใน squamous cell carcinoma<sup>1,2</sup> ยกเว้น adenocarcinoma ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1-3<sup>3,4</sup> จากรายงานของ Kjorstad และ Bond (1984) พบว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปที่รังไข่ 2 ราย ในผู้ป่วย stage IB adenocarcinoma ของปากมดลูก 150 ราย ทั้ง 2 รายนี้ มะเร็งได้ลุกลามไปที่ยอดมดลูกด้วย<sup>5</sup> ดังนั้น ถ้ามะเร็งไม่ได้ลุกลามไปที่ตัวมดลูกและลักษณะของรังไข่ดูปกติก็ไม่จำเป็นต้องตัดรังไข่ออก

2. การเกิดมะเร็งรังไข่ขึ้นภายหลัง พบร้าได้ประมาณร้อยละ 0.2<sup>6</sup> ซึ่งต่ำกว่าอุบัติการของมะเร็งรังไข่ในสตรีทั่วไปของประเทศไทย (ร้อยละ 1.4) สตรีที่เป็นมะเร็งปากมดลูกไม่ได้มีความเสี่ยงสูงขึ้นต่อการเป็นมะเร็งรังไข่ ในทางกลับกันการเก็บรังไข่ไว้ก็ไม่ได้ทำให้การดำเนินโรคของมะเร็งปากมดลูกเปลี่ยนแปลงไป อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยหลังผ่าตัด radical hysterectomy ไม่ว่าจะเก็บรังไข่หรือไม่ก็ตาม ไม่แตกต่างกัน ไม่ว่ามะเร็งจะเป็นชนิด squamous หรือ adenocarcinoma<sup>7</sup> ถ้าทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่จะพบว่ามีประมาณร้อยละ 3-24 ที่เคยได้รับการผ่าตัดมดลูกจากการหันหัวท้อง หรือการผ่าตัดในอุ้งเชิงกรานมาก่อน ซึ่งร้อยละ 3-4 ของผู้ป่วยเหล่านี้ ได้รับการผ่าตัดเมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี ดังนั้น ความวิตกว่าจะเกิดมะเร็งรังไข่ขึ้นในภายหลัง จึงไม่ควรเป็นข้อห้ามในการเก็บรังไข่ไว้ ในขณะที่ท่าผ่าตัด radical hysterectomy

3. การเกิด benign ovarian diseases ที่ต้องทำการผ่าตัดในภายหลัง อุบัติการดังกล่าวหลังจาก การผ่าตัดมดลูกออกแบบตามแบบธรรมชาติพบร้าได้ประมาณร้อยละ 1-4<sup>8</sup> จากรายงานของ Feeney และคณะ (1995) พบว่ามีประมาณร้อยละ 1.9 ที่ต้องทำการผ่าตัด benign ovarian cysts ในภายหลัง หลังจากทำการ radical

hysterectomy<sup>4</sup> ซึ่งน้อยมากจนไม่ต้องนำมาตัดสินว่าควรจะเก็บรังไข่ไว้หรือไม่ ในขณะที่ทำผ่าตัด radical hysterectomy การเย็บแหวนรังไข่ไว้นอกอุ้งเชิงกราน (lateral ovarian transposition) อาจทำให้เกิดถุงน้ำรังไข่ (cyst formation) มาขึ้น จากรายงานของ Feeney และคณะ (1995) พบระบวนร้อยละ 3 ซึ่งค่อนข้างต่ำกว่ารายงานอื่น<sup>9,10</sup> อาจจะเป็นเพราะวิธีการผ่าตัดแหวนรังไข่แตกต่างกัน ในรายงานของ Feeney และคณะ (1995) จะแหวนรังไข่ไว้ที่ paracolic gutter โดยโยก ovarian vessels ผ่านหน้าลำไส้ใหญ่ตามวิธีของ Hodel และคณะ (1982)<sup>11</sup> แต่ถ้าให้ ovarian vessels อยู่หลังลำไส้ใหญ่ตามวิธีของ Belinson และคณะ (1984)<sup>12</sup> โอกาสเกิด ovarian cyst ประมาณร้อยละ 17.6 ที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 46.8 เดือน<sup>10</sup> และร้อยละ 24 ที่ระยะเวลาแม้ซัมมิล 13 เดือน<sup>9</sup>

ประเด็นที่น่าสนใจ คือ รังไข่ยังคงทำงานได้ต่อไปหรือไม่ และทำงานได้นานเท่าไรหลังผ่าตัด radical hysterectomy โดยทั่วไปแล้ว การผ่าตัดไม่ได้รบกวนหลอดเลือดที่มาหล่อเลี้ยงรังไข่ จากการวัดระดับของ FSH, LH และโปรเจสเตอโรนในผู้ป่วยหลังผ่าตัด radical hysterectomy พบร่วมกันร้อยละ 80 ของผู้ป่วย<sup>13,14</sup> จากรายงานของ Feeney และคณะ (1995) ซึ่งทำผ่าตัดเย็บแหวนรังไข่ด้วยหลังผ่าตัด radical hysterectomy พบร่วมกันร้อยละ 97 ของผู้ป่วย<sup>4</sup> อย่างไรก็ตาม อุบัติการของการเกิด premature menopause จะค่อนข้างสูงขึ้นหลังผ่าตัดไปแล้ว ประมาณ 5 ปี จึงจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาหนึ่ง เพื่อศึกษาอุบัติการที่แท้จริงของ premature menopause รายงานที่ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาหนานั้น พบว่าอุบัติการของ premature menopause จะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>15</sup> ผู้ป่วยจะหมดคราบขาวว่าปกติ<sup>15</sup>

จุดประสงค์ของการทำ ovarian transposition ก็คือ เพื่อป้องกันรังไข่จากการสูญเสียให้หลังผ่าตัด หรือเพื่อให้รังไข่สามารถสร้างฮอร์โมนได้ต่อไปนั่นเอง แต่เนื่องจากรังไข่มีความไวมากต่อรังสีปริมาณรังสี 400 cGy เพียงครั้งเดียวหรือ 1500 cGy แบ่งให้ 10 วันก็สามารถทำให้เกิด ovarian failure แบบถาวรได้ การเย็บแหวนรังไข่ไม่สามารถป้องกัน ovarian failure ได้ทุกราย จากรายงานของ Feeney และคณะ (1995) พบร่วมกับ ovarian failure ร้อยละ 50 จากการติดตามโดยเฉลี่ย 2 ปี<sup>4</sup> จากรายงานของ Anderson และคณะ (1993) พบร่วมกับ ovarian failure ร้อยละ 83 ที่ระยะเวลา 5 ปี 10 อย่างไรก็ตาม อุบัติการของ ovarian failure อาจเกี่ยวข้องกับวิธีการผ่าตัดเย็บแหวนรังไข่และวิธีการให้รังสีรักษาถ้าให้รังสีรักษาแบบ AP/PA parallel opposed fields อุบัติการของ ovarian failure ในผู้ป่วยที่ ovarian vessels อยู่หน้าลำไส้ใหญ่ประมาณร้อยละ 29-50<sup>4,16</sup> แต่ถ้าให้รังสีแบบ four-field box และเย็บแหวนรังไข่ให้ ovarian vessels ลดลงได้ลำไส้ใหญ่ อุบัติการดังกล่าวจะสูงถึงร้อยละ 83<sup>10</sup> การเย็บแหวนรังไข่อาจจะไปรบกวนการไหลเวียนของเลือดที่มาเลี้ยงรังไข่ก็ได้

อายุเท่าไรจึงควรตัดรังไข่ออกด้วย ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์แต่ละท่าน จากรายงานของ Stillwell และคณะ (1997) พบร่วมกับการทำงานของรังไข่ค่อนข้างลดลงหลังผ่าตัด radical hysterectomy และลดลงมากที่สุดในสตรีที่อายุมากกว่า 40 ปี เมื่อทำผ่าตัดโดยร้อยละ 58 ของสตรีที่อายุมากกว่า 40 ปี มีระดับของ gonadotropine เท่ากับสตรีวัยหมดประจำเดือน ภายใน 2 ปีหลังจากการผ่าตัด ในขณะที่กลุ่มที่อายุน้อยกว่า 40 ปี พบร่องร้อยละ 3 และที่ 4 ปีหลังผ่าตัด การทำงานของรังไข่ลดลงถึงร้อยละ 73 ในกลุ่มแรก และร้อยละ 13 ในกลุ่มหลัง รังไข่ของสตรีที่อายุน้อยอาจจะมีความไวต่อการลดลงของ blood flow น้อยกว่าสตรีที่อายุมากก็เป็นไปได้ เช่นสรุปว่าสตรีที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ควรจะเก็บรังไข่ไว้ และในขณะเลาะ

เนื้อเยื่อบริเวณรังไข่ ควรเลาะด้วยความระมัดระวังรบกวนหลอดเลือดให้น้อยที่สุด เพื่อให้รังไข่สามารถทำงานได้อีกอย่างน้อย 4 ปี แต่ถ้าอายุมากกว่า 40 ปี มีเพียงร้อยละ 27 ที่รังไข่สามารถทำงานต่อไปได้หลังผ่าตัด 4 ปี แนะนำให้ตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง และเริ่มให้ออร์โมอนทดแทนทันทีหลังผ่าตัด<sup>17</sup>

จากการวิเคราะห์ผลดีผลเสียของการตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง แบบเลือกได้ (elective bilateral oophorectomy) โดยใช้ decision analysis modeling พบว่าการเลือกตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง จะทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวกว่า (longer life expectancy) ถ้าได้รับเอสโตรเจนทดแทนอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ<sup>18</sup>

โดยสรุป แนะนำให้เก็บรังไข่ไว้เพื่อสร้างออร์โมอนในสตรีอายุน้อยที่ต้องทำการผ่าตัด radical hysterectomy เพื่อรักษามะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma แต่สำหรับชนิด adenocarcinoma และถ้าเป็นข้อบ่งห้ามสัมพัทธ์ เพราะอาจมีการแพร่กระจายไปยังรังไข่ได้แก้เป็นเพียงมะเร็งระยะแรก การเย็บแผลนั้นจะทำให้การทำงานของรังไข่ลดลง แม้จะไม่ได้ให้รังไข่หายขาดตามที่ต้องการ แต่ไม่สามารถป้องกันรังไข่ได้แน่นอนด้วย รังไข่ที่เหลืออยู่หลังผ่าตัดอาจจะไม่สามารถทำงานได้นานเท่ากับปกติ ควรจะตรวจดูตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อวินิจฉัยภาวะหมดคราดูก่อนกำหนด (premature menopause) และเริ่มให้ออร์โมอนทดแทนทันที

## เอกสารอ้างอิง

1. Tabata M, Ichinose K, Sakuragi N, Shiina Y, Yamaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1987;28:255-61.
2. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Serin BU, Creasman WT, Major FJ, Zaino R. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol 1992;166:50-3.
3. Anderson B. Ovarian function after radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1995;56:1-2.
4. Feeney DD, Moore DH, Look KY, Stehman FB, Sutton GP. The fate of the ovaries after radical hysterectomy and ovarian transposition. Gynecol Oncol 1995;56:3-7.
5. Kjorstad KE, Bond B. Stage IB adenocarcinoma of the cervix; metastatic potential and pattern of dissemination. Am J Obstet Gynecol 1984;150:297-9.
6. Ranney B, Abu-Ghazaleh S. The future function and fortune of ovarian tissue which is retained in vivo during hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1977;128:626-32.
7. Webb GA. The role of ovarian conservation in the management of carcinoma of the cervix with radical surgery. Am J Obstet Gynecol 1975;122:476-84.
8. Dineff JC, Hollenbeck ZJR. The fate of ovaries preserved at the time of hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1967;96:1088-98.
9. Chambers SK, Chombers JT, Holm C, Peschel RE, Schweitz PE. Sequela of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients. Gynecol Oncol 1990;39:155-9.
10. Anderson B, La polla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. Gynecol Oncol ค.ศ. 1993;49:206-14.
11. Hodel K, Rich WM, Austin P, DiSaia PJ. The role of ovarian transposition in conservation of ovarian function in radical hysterectomy followed by pelvic radiation. Gynecol Oncol 1982;13:195-202.
12. Belinson JL, Doherty M, McDay JB. A new technique for ovarian transposition. Surg Gynecol Obstet 1984;159:157-60.
13. Ellsworth LR, Allen HH, Nisker JA. Ovarian function after radical hysterectomy for stage IB carcinoma of cervix. Am J Obstet Gynecol 1983;145:185-8.

14. Owens S, Roberts WS, Fiorica JV, Hoffman MS, LaPolla JP, Cavanagh D. Ovarian management at the time of radical hysterectomy for cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;35:349-51.
15. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure : identification of a subgruop of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1986;47:94-100.
16. Chambers SK, Chambers JT, Kier R, Perschel RE. Sequele of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1305-8.
17. Stillwell S, Houdmont M, Paterson MEL. Ovarian function after radical hysterectomy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:46-9.
18. Speroff T, Dawson NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy : effective of changes in compliance with strogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:165-74.

# มาตรฐาน HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS กันเถอะ !

วศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## เม็ดเลือดขาวมีที่มาอย่างไร ?

เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ที่พบในกระแสเลือด มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ตัวอ่อนในไขกระดูกที่สามารถ พัฒนาและเจริญเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวได้หลายชนิด เรียกว่า “pluripotential stem cells” ขบวนการสร้างเม็ดเลือดขาวจาก stem cells นี้ เกิดขึ้นอย่างสลับซับซ้อนภายใต้การควบคุมของปัจจัยต่างๆ ทั้ง ด้านกระตุ้น (stimulatory) และยับยั้ง (inhibitory) การสร้างอิทธิพลของปัจจัยเหล่านี้เกิดขึ้นอย่าง เหราะสมและสมดุลย์ เพื่อรักษาะระดับเม็ดเลือดขาวตัวแก่ในกระแสเลือดให้มีอยู่ในปริมาณที่เหมาะสม ทั้ง ในภาวะปกติและภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของร่างกาย เช่น เมื่อมีการติดเชื้อรุนแรงจำนวน neutrophil สามารถเพิ่มขึ้นจาก 5,000 เซลล์/ลบ.มม. เป็น 50,000 เซลล์/ลบ.มม. ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง

## HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS มีบทบาทอย่างไร ?

การพัฒนาและการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ จำเป็นต้องอาศัยโปรตีนที่มีคุณสมบัติ เฉพาะในการกระตุ้นกระบวนการดังกล่าว ซึ่งเรียกว่า “hemopoietic growth factors” หรือ “colony stimulating factors” (CSF)<sup>1</sup> สารนี้เป็น glycoprotein ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีลักษณะโครงสร้างเป็นอนุพันธ์สายเดี่ยว (single chain molecule) ปริมาณของสารโบโซเดรตใน CSF แต่ละชนิดจะแตกต่างกัน<sup>2</sup>

## HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS ที่สำคัญๆ มีกี่ชนิด ?

Hemopoietic growth factors ที่สำคัญมี 4 ชนิด คือ

1. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)
2. Granulocyte-macrophage CSF (GM-CSF)
3. Macrophage-CSF (M-CSF)
4. Multi-CSF ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า interleukin-3 (IL-3)

นอกจากนี้ยังมี cytokines อีกหลายชนิดที่มีบทบาทในการสร้างเม็ดเลือดขาว เช่น IL-1, 5, 6,

11 mast cell growth factor และ stem cell factor เป็นต้น ในบรรดา CSF เหล่านี้มีอยู่เพียง 2 ชนิด ที่ใช้แพร่หลายทางคลินิก คือ G-CSF และ GM-CSF โดยนำมาใช้ป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีพิษกดไอกะดูก (myelotoxic หรือ myelosuppressive)

ยืนที่ควบคุมการสร้าง G-CSF อยู่บนโครโมโซมที่ 17 มีน้ำหนักโมเลกุล 18-20 KD ประกอบด้วย amino acid 174 ตัว ส่วนยืนที่ควบคุมการสร้าง GM-CSF, M-CSF และ interleukin-3 อยู่บนโครโมโซมที่ 5 มีน้ำหนักโมเลกุล 14-30 KD

## HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS ມີແລ້ວກໍາເນີດມາຈາກໄຫວ ?

1. ເຊລື່ນທີ່ສ້າງ G-CSF คือ mononuclear phagocytes, fibroblasts และ endothelial cells

2. ເຊລື່ນທີ່ສ້າງ GM-CSF และ interleukin-3 คือ activated T lymphocytes นอกจากนี้ activated monocyte และ fibroblasts ยังสามารถสร้าง GM-CSF ได้ด้วย

3. ເຊລື່ນທີ່ສ້າງ M-CSF คือ monocytes และ macrophages

ในภาวะปกติร่างกายจะสร้าง CSF น้อยมาก แต่ถ้ามีสิ่งกระตุ้น เช่น มี endotoxin ในกระแสเลือดร่างกายจะสร้าง CSF ได้สูงถึง 1,000 เท่า ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง endotoxin ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น CSF producing cells และกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง interleukin-1 ซึ่งเป็นตัวชักนำที่สำคัญในการสร้าง CSF<sup>2</sup>

## HEMOPOIETIC GROWTH FACTORS ອອກຖີ່ເພີ່ມຈຳນວນເມັດເລືອດຂາວຍ່າງໄວ ?

CSF ອອກຖີ່ຕ້ອງ hemopoietic cells โดย

1. กระตุ้นให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น (proliferation)
2. กระตุ้นให้มีการพัฒนาและเจริญเติบโตเป็นເຊລື່ນຕົວແກ່ (differentiation)
3. ทำให້ເຊລື່ນຕົວແກ່ทำหน้าที่ได้ดีขึ้น
4. ทำให້ເຊລື່ນມີອາຍຸດຳນັກ

## G-CSF ອອກຖີ່ຍ່າງໄວໃນທາງຄລິນິກ ? (ຕາງໆທີ 1)

จากการฉีด thymidine ที่ติดฉลากสารรังสี (radio-labelled) พบรວගາເພີ່ມຂຶ້ນຂອງ neutrophil ເປັນຜລາກ

1. ກາຣເພີ່ມຈຳນວນຂອງ precursor cells เข้าສູ່ myeloblast compartment โดยการสร้าง neutrophil ຈະເພີ່ມຂຶ້ນถึง 9 ເທົ່າງາຍໃນເວລາ 5 ວັນ

2. ຮະຢະເວລາທີ່ precursor ຂອງ neutrophil ເຮັມເຈົ້າຕົບໂດແລະພັ້ນນາຈານເຂົ້າສູ່ກະຮະແສເລືອດຈະສັ້ນລັງ ສ່ວນ half-life ຂອງ neutrophil ໃນກະແສເລືອດຈະປົກຕິ ຄື່ອ ປະມານ 8 ຂ້້າໂມງ ສັດສ່ວນຂອງ progenitor cells ຕ້ອ nucleated marrow cells ໃນໄຂກະດູກໄມ່ເປົ່າຍືນແປລັງ ແຕ່ຈຳນວນໂດຍຮາມຂອງ progenitor cells ໃນໄຂກະດູກມີແນວໂນມຈະສູງຂຶ້ນຈາກການຕຽບໂດຍກຳ bone marrow biopsy

Neutrophil ຂອງຜູ້ປ່າຍທີ່ເກີດຈາກການກະຕຸ້ນຂອງ G-CSF ຈະທຳງານເໜືອນ neutrophil ປົກຕິ

### ตารางที่ 1. กลไกการออกฤทธิ์ของ G-CSF ในการเพิ่มจำนวน neutrophils

1. กระตุ้น differentiation และ proliferation ของ granulocyte-macrophage-colony forming units (CFU-GM) เป็น granulocyte-colony forming units (CFU-G)
2. เร่ง proliferation, differentiation และ maturation ของ neutrophil progenitors ในไขกระดูกโดย เนพะ
3. เคลื่อนย้าย neutrophils ที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว (mature) เข้าสู่หลอดเลือด

ทั่วไป จากการศึกษาผลของ G-CSF โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV) และทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ทั้งในคนปกติและผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกalam พบร้าหลังฉีด G-CSF จำนวนเม็ดเลือดขาวจะลดลงทันทีแต่ชั่วคราว (immediate transient leukopenia) ภายใน 5-15 นาที หลังให้ยาทาง IV และ 30-60 นาที หลังให้ยาทาง subcutaneous หลังจากนั้น 6-12 ชั่วโมง จำนวน neutrophil จึงค่อยๆ เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการที่ granulocytes ตัวแก่ถูกปล่อยออกจากไขกระดูกเร็วขึ้น รวมกับการลดลงของ granulocytes ที่เกาะอยู่กับ endothelium หลังจากนั้นจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของ G-CSF (dose-dependent) ในอัตราที่ค่อนข้างคงที่จนกระทั่ง 5-6 วันของการรักษา เมื่อเข้าสู่ปัจจัยที่ 2 ของการให้ G-CSF การเพิ่มของ neutrophil จะเริ่มคงที่และลดลงหลัง 2 สัปดาห์

การให้ G-CSF ในขนาด 10 ไมโครกรัม/กก./วัน จะพบว่า monocytes และ lymphocytes เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ส่วน neutrophils จะเพิ่มขึ้น โดยมีลักษณะ shift to the left คือ มี immature forme ออกรามากขึ้น ได้แก่ myelocytes และ promyelocytes ส่วน myeloblasts พบร้าบางแต่น้อย

หลังจากหยุดยาจำนวน neutrophils ที่สูงขึ้น (neutrophilia) จะกลับสู่ปกติภายใน 4-7 วัน จากการศึกษาในอาสาสมัครที่แข็งแรงปกติ พบร้า หลังจากฉีด G-CSF เข้าหลอดเลือดดำในขนาด 10-40 ไมโครกรัม/กก. จำนวน neutrophil จะเพิ่มขึ้นสูงสุดที่ 4-8 ชั่วโมง เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาแล้วจำนวนเม็ดเลือดขาวจะค่อยๆ ลดลงสู่ระดับปกติภายใน 24-48 ชั่วโมง แต่ถ้าฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง จำนวน neutrophil จะเพิ่มสูงสุดที่ 8-10 ชั่วโมง และลดลงเป็นปกติที่ 24-72 ชั่วโมง หลังได้รับยา

### ผลข้างเคียงของการฉีด G-CSF มีอะไรบ้าง?

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดกระดูก (bone pain) ซึ่งจะปวดแบบตื้อๆ (dullache) บริเวณกระดูกหลัง กระดูก sternum และ posterior iliac crest ถ้าผู้ป่วยได้รับ G-CSF หลังจากได้เคมีบำบัดจะเกิดอาการดังกล่าวประมาณร้อยละ 20 แต่ถ้าได้รับ G-CSF ก่อนเคมีบำบัดจะมีอาการดังกล่าวสูงถึงร้อยละ 72<sup>3</sup> อาการปวดกระดูกจะมาก่อนการเพิ่มขึ้นของ neutrophil แต่อาการมักจะไม่รุนแรงสามารถรักษาได้โดยการให้ยาแก้ปวดแบบธรรมดา อาการดังกล่าวจะหายไปได้แม้ผู้ป่วยยังได้รับยาอยู่ สาเหตุของการปวดกระดูกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าถ้าให้ G-CSF หลังจากให้เคมีบำบัดขนาดสูงจะมีอาการปวดน้อยกว่าการให้ G-CSF ก่อนให้เคมีบำบัด เชื่อว่า因为เคมีบำบัดอาจจะไปกดการทำงาน หรือลดการตอบสนองของเซลล์ที่ทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นก็ได้

อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ไข้ ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) cutaneous vas-

### ตารางที่ 2. ผลของ GM-CSF ต่อระบบภูมิคุ้มกัน<sup>๘</sup>

- 
1. ผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันและเซลล์เม็ดเลือด
    - เพิ่ม proliferation, survival และ differentiation ของ precursors ของ neutrophils, eosinophils, monocytes/macrophages, dendritic cells (DC)/Langerhans cells (LC)
    - เพิ่มการสร้าง fibroblast precursors
    - ร่วมกับ erythropoietin ในการสร้าง precursors ของเม็ดเลือดแดง
    - ร่วมกับ IL-2 ในการสร้าง lymphohkine activated killer (LAK) cells
  2. ผลต่อการทำงานของ mature immune cells
    - ระดม neutrophils, monocytes/macrophages, LC และ DC ไปยังตำแหน่งที่อักเสบและ เพิ่มการตอบสนองของ neutrophils ต่อ chemotactic stimuli
    - เพิ่มการหลั่ง microbicidal และ chemotactic factors ของ neutrophils, eosinophils และmonocyte/macrophage phagocytosis
    - เพิ่มการหลั่ง cytokines โดย macrophages เช่น IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alpha, G-CSF และ M-CSF
    - เพิ่ม cytotoxicity ของ T cells และ NK cells
- 

culitis ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ระดับของ neutrophil สูงขึ้นอย่างรวดเร็วในกระแสเลือด สำหรับ anaphylactoid reaction พบได้น้อยไม่เกินร้อยละ 0.01.

### ขนาดของ G-CSF ที่เหมาะสมกว่าไร ?

โดยทั่วไปแล้วขนาดของ G-CSF ที่ใช้รักษาคือ 1-20 ไมโครกรัม/กก./วัน โดยเฉลี่ย 5 ไมโครกรัม/กก./วัน ซึ่งอาจจะฉีดยาเข้าตัวผู้หนังโดยให้ผู้ป่วยฉีดเอง (self-administration) ซึ่งง่ายและสะดวก หรือจะให้ทางหลอดเลือดดำ โดยผสมในสารละลายกลูโคส 50 มล. บริหารภายใน 15-20 นาทีก็ได้ ในระหว่างที่ให้ G-CSF ควรติดตามดูจำนวนเม็ดเลือดขาวอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ถ้าให้ยาหลังเคมีบำบัดต้องเริ่มหลังจากฉีดยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายไปแล้วอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และหยุดให้เมื่อ absolute neutrophil count หรือ ANC ถึงระดับที่ต้องการแต่ไม่ควรเกิน 5,000 เซลล์/มล. เพื่อป้องกัน rebound leukocytosis

การให้ G-CSF หลังจากให้ยาเคมีบำบัดที่กดไขกระดูกพบว่าทำให้<sup>๔,๖</sup>

1. ระยะเวลาและความรุนแรงของ neutropeniaลดลง ระดับของ nadir สูงขึ้น
2. อุบัติการของการติดเชื้อ (febrile neutropenia) และระยะเวลาของการให้ยาปฏิชีวนะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นผลจากข้อ 1

นอกจากนี้ยังทำให้สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ตามกำหนด เนื่องจากสามารถเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาว ได้รวดเร็วซึ่งเป็นผลดีต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด<sup>๗</sup>

### GM-CSF ออกฤทธิ์อย่างไร ? (ตารางที่ 2)<sup>๘</sup>

คุณสมบัติทางชีวเคมีของ GM-CSF ต่างจาก G-CSF ในมนุษย์ (ดังตารางที่ 3.) การเพิ่ม

ตารางที่ 3. โครงสร้างและตำแหน่งโครงโน้มของ G-CSF และ GM-CSF ในมนุษย์

คุณสมบัติ	G-CSF	GM-CSF
จำนวนกรด amino	type a = 177 type b = 174 (active form)	127
สัดส่วนโปรตีนที่เหมือนของมนุษย์	75%	56%
การออกฤทธิ์ในมนุษย์	มี	ไม่มี
ตำแหน่งโครงโน้มบนยีน	17 q 21-22	5 q 21-31
น้ำหนักโมเลกุล (KD)		
Core protein	18.6	14.7
Glycosylated protein	20-23.5	18-30

ระดับของ neutrophil จากการให้ GM-CSF ต่างจาก G-CSF เพราะ GM-CSF ไม่ได้ลดระยะเวลาในการปล่อย neutrophil เข้าสู่กระแสเลือด และเพิ่มอัตราการสร้าง neutrophil เพียงร้อยละ 50 แต่ที่สำคัญคือเพิ่ม half-life ของ neutrophil ในกระแสเลือดจาก 8 ชั่วโมง เป็น 48 ชั่วโมง การให้ GM-CSF ทำให้ neutrophil สูงขึ้นได้ไม่มากเท่าการให้ G-CSF แต่จะทำให้ eosinophil และ monocytes สูงขึ้นกับขนาดของยา (dose dependent) แต่ทุกๆ ครั้งที่ให้ GM-CSF จะเกิด immediate transient leukopenia ก่อน ซึ่งเกิดจากการจัด neutrophil, eosinophil และ monocyte ออกจากกระแสเลือดและพบว่ามี pulmonary neutrophil sequestration ด้วย

ผลของ GM-CSF ต่อไขกระดูกคล้าย G-CSF แต่ต่างกันตรงที่ GM-CSF จะเพิ่มสัดส่วนของ eosinophil precursor และ eosinophil production rate ด้วย GM-CSF ทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายของ progenitor cell ทุกสายเข้าสู่กระแสเลือด ความเข้มข้นของเซลล์ดังกล่าวในเลือดจะสูงขึ้น 15 เท่า หลังจากได้รับยาในขนาด 10 ไมโครกรัม/กก./วัน และสูงขึ้นถึง 50 เท่า ถ้าให้ในขนาด 20 ไมโครกรัม/กก./วันขึ้นไป ซึ่งขนาดยาที่สูงมากนี้จะมีผลข้างเคียงมาก จะเห็นต่อเมื่อต้องการระดูนให้ progenitor cell เข้าสู่กระแสเลือดเท่านั้น

โดยทั่วไป GM-CSF ให้ผลของการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวได้ไม่ดีเท่า G-CSF และมีผลข้างเคียงมากกว่า เช่น ไข้ บวม น้ำหนักเพิ่มขึ้น และมีน้ำในช่องปอด (pleural effusion)<sup>9</sup>

### ผลข้างเคียงของการฉีด GM-CSF มีอะไรบ้าง ?

ผลข้างเคียงของการฉีด GM-CSF ในขนาดต่ำ 0.3-10 ไมโครกรัม/กก./วัน ที่พบได้ คือ lethargy, myalgia, bone pain, anorexia, weight gain (บวม), generalized skin eruption และ flushing โดยทั่วไปผู้ป่วยมักหนาต่อภาวะดังกล่าวได้

การให้ยาทาง subcutaneous อาจทำให้เกิด erythematous rash นูนขึ้นบริเวณรอยเข็มได้ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย โดยบางรายจะเกิดรอยโรคแบบนี้ทุกครั้งที่ได้ยา แต่บางรายเกิดเฉพาะครั้งแรกโดยทั่วไปroyโรคจะเป็นอยู่ประมาณ 3-5 วัน

อาการข้างเคียงที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งก็คือ ไข้หน้าร้อน (fever and chill) ซึ่งพบเมื่อให้ยาในขนาด

มากกว่า 3 ໄມໂຄຣກັມ/ກກ. ແຕ່ໄມເດີພບຖຸກຮຍ ຜຶ້ງອາກໃຫ້ແຍກຈາກກາຣຕິດເຊື້ອໄດ້ຍາກ ກາຣເທັ້ນ GM-CSF ເພື່ອຂ່າຍຮັກໝາກກາຣຕິດເຊື້ອຫຼືກ່ອເພື່ອປ່ອງກັນກັນກາຣຕິດເຊື້ອ ຈຶ່ງຄ່ອນໜ້າງຈະມີຢືນຈຳກັດອູ້ນໍາງ

ໜັງຈາກຈົດຢາຄັ້ງແຮກຈະມີ first-dose reaction ໄດ້ປະມານ 3 ຊົ່ວໂມງ ຜຶ້ງຈະມີອາກໃດແກ່ transient flushing, tachycardia, hypotension, musculoskeletal pain, dyspnea, nausea, vomiting & arterial O<sub>2</sub> desaturation ຜຶ້ງພົມໄດ້ເມື່ອໃຫ້ນາດມາກວ່າ 1 ໄມໂຄຣກັມ/ກກ. ແລະພບໃນກຣັສີທີ່ໃຫ້ຍາທຳຫລວດເລືອດດຳມາກວ່າທຳໄດ້ພົວໜັງ ຜູ້ປ່າຍທີ່ມີອາກດັ່ງກ່າວຄວຮ່າຫຼຸດຢາຂ້້າຄວາ ກາຣໃຫ້ຢາຄັ້ງຕ່ອງໄປກີມໂຄກາສເກີດປົງກິຈາຍດັ່ງກ່າວໄດ້ອີກ

ຄ້າໃຫ້ນາດມາກວ່າ 20 ໄມໂຄຣກັມ/ກກ./ວັນ ຜູ້ປ່າຍມັກທນໄມ້ໄດ້ເກີດຜລ້າໜ້າງເຄີຍທີ່ຕ້ອງຫຼຸດຢາ (dose-limiting side effects) ໄດ້ແກ່ weight gain ຈາກ fluid retention, pleural and pericardial inflammation & effusion ແລະ venous thrombosis

ກລໄກທີ່ທໍາໃຫ້ເກີດຜລ້າໜ້າງເຄີຍຍັງໄມ້ກຣານແນ້ຳດ ແຕ່ອາຈເກີດຈາກກາຣກະຕຸນກາຣສ້າງ secondary cytokines ນາງດ້ວ ເຊັ່ນ tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) ແລະ interleukin-6 ໃນ ຜູ້ປ່າຍທີ່ມີ neutrophils ຕໍ່ຈາກກາຣໃຫ້ເຄມື່ນນຳບັດ ແຕ່ຄ້າຜູ້ປ່າຍມີຮະດັບ neutrophil ປົກຕິຫຼືອສູງອູ້ແລ້ວ ຈະໄມ້ສາມາຄວັງພບສາດຕັ້ງກ່າວໃນເລືອດໄດ້

ໄມ້ຄວາໃຫ້ GM-CSF ໃນຜູ້ປ່າຍທີ່ມີປະວັດີ ITP ເພະນີ້ຮ່າງຈານວ່າກະຕຸນໃຫ້ເກີດ reactivation ຂອງ ໂຮຄໄດ້ ມີຮ່າງຈານຜູ້ປ່າຍທີ່ໄດ້ຮັບ GM-CSF ແລ້ວເກີດ reactivation ຂອງ autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis ແລະ hemolysis ຈຶ່ງຄວາໃຫ້ GM-CSF ດ້ວຍຄວາມຮັດຮວງໃນຜູ້ປ່າຍທີ່ມີປະວັດີ autoimmune ຢ້ອ່າງ chronic inflammatory disease.

## HEMOPOIETIC GROWTH FACTOR ທີ່ໃໝ່ໃນທາງຄລິນິກມືຂອ່າໃນໜ້າ ?

### ໃນກລຸ່ມ G-CSF ມີ<sup>2,10,11</sup>

1. *Filgrastim (Neupogen)* ເປັນ recombinant human granulocyte CSF (rhG-CSF) ຜົນດ nonglycosylated ສັງເຄຣະໜັກແບຄທີ່ເຮີຍ *E.coli* ມີລັກໝະແຕກຕ່າງຈາກ G-CSF ຂອງມຸ່ນໜີ ຄື່ອ ມີ amino acid 175 ດ້ວຍ N-terminal ເປັນ methionine ແລະໄມ້ມີ glycosylation (ດາຮາງທີ່ 4) ຂາດຍາມີ 2 ຂາດ ຄື່ອ 300 ແລະ 480 ໄມໂຄຣກັມ/ມລ.

2. *Lenograstrim (Granocyte)* ເປັນ rhG-CSF ຜົນດ glycosylated ສັງເຄຣະໜັກເຊີ່ລ໌ ຮັງໄໝຂອງຫຼຸດແອນສເຕອວົງຈືນ (chinese hamster ovary cell, CHO) ມີລັກໝະເໜີ້ອນ G-CSF type B ຂອງມຸ່ນໜີ ຄື່ອ ມີ amino acids 174 ດ້ວຍ amino acid ທີ່ N-terminal ເປັນ threonine ແລະໄມ້ glycosylation ດ້ວຍ (ດາຮາງທີ່ 4) ຂາດຂອງຍາມີ 3 ຂາດ ຄື່ອ 50, 100 ແລະ 250 ໄມໂຄຣກັມ/ມລ.

### ໃນກລຸ່ມ GM-CSF ມີ<sup>2,10,11</sup>

1. *Sargramostim (Leukine)* ມີຂາດ 250 ແລະ 50 ໄມໂຄຣກັມ ສັງເຄຣະໜັກເຊື້ອຮາ *Saccharomyces cerevisiae* ມີ glycosylation

2. *Molgramostim (Leucomax)* ສັງເຄຣະໜັກເຊື້ອແບຄທີ່ເຮີຍ *E.coli* ໄມມີ glycosylation

3. *Regamostim*

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบความแตกต่างทางชีวเคมีระหว่าง G-CSF ของมนุษย์กับ G-CSF สังเคราะห์<sup>2, 12, 13</sup>

คุณสมบัติทางชีวเคมี	Human native G-CSF	Lenograstim (CHO)	Filgrastim ( <i>E.coli</i> )
จำนวนกรด amino	174/177	174	175
N-terminal acid	Threonine	Threonine	
Methionine			
Glycosylation	มี	มี	ไม่มี
น้ำหนักโมเลกุล (KD)	19.4	21.6-23.5	18.7-18.9

#### 4. Ecogramostim

### แนวทางการใช้ HEMATOPOIETIC COLONY-STIMULATING FACTORS (CSF) ในทางคลินิก<sup>14</sup>

สมาคมมะเร็งวิทยาคลินิกแห่งประเทศไทยขอメリการได้ให้คำแนะนำไว้วังนี้

#### 1. สำหรับการป้องกันปฐมภูมิ (primary prophylactic)

หมายถึง การให้ CSF ก่อนที่จะเกิด neutropenia หรือ febrile neutropenia จากการได้รับยาเคมีบำบัด

- กรณีที่ร้าวไป

จากการวิจัยเปรียบเทียบแบบสุ่มและควบคุมในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เกิด febrile neutropenia มากกว่าร้อยละ 40 เมื่อไม่ได้ CSF พบร่วมกับการให้ primary prophylactic CSF ช่วยลดอุบัติการของการเกิด febrile neutropenia ลงมาได้ประมาณร้อยละ 50

ประโยชน์ของการให้ Primary prophylactic CSF ยังไม่ชัดเจนนักใน regimen ยาเคมีบำบัดที่มีการกดไขกระดูกน้อย

ดังนั้น การให้ primary prophylactic CSF จึงแนะนำให้ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีโอกาสเกิด febrile neutropenia มากกว่าร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ให้

โดยทั่วไปแล้วในผู้ป่วยที่ไขกระดูกไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน ไม่จำเป็นต้องให้ primary prophylactic CSF เป็นกิจวัตร

- กรณีพิเศษ

ผู้ป่วยบางรายอาจได้ยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์กดไขกระดูกน้อย แต่มีความเสี่ยงสูงจาก febrile neutropenia หรือการติดเชื้อ เช่น มีไขกระดูกที่ทำงานบกพร่อง เดຍได้รับการฉายแสงบริเวณอุ้งเชิงกราน หรือบริเวณอื่นที่มีไขกระดูกมาก เดຍมีประวัติการเกิด febrile neutropenia ขณะเริ่มให้ยาเคมีบำบัดหรือแม้ว่าจะลดขนาดยาลงมาแล้ว หรือมีสภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น สภาพร่างกายอ่อนแอ เป็นมะเร็งระยะท้าย มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีแผลเปิด (opened wound) หรือกำลังมีการติดเชื้อที่เนื้อเยื่ออวัยวะ หรือมีโรคอื่นร่วม ผู้ป่วยเหล่านี้อาจพิจารณาให้ primary prophylactic CSF แม้ว่าข้อมูลในเรื่องนี้จะยังไม่สามารถที่จะสรุปประโยชน์ได้แน่ชัด

## 2. สำหรับการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prophylactic)

หมายถึง การให้ CSF เพื่อป้องกันการเกิด febrile neutropenia ซ้ำ หลังจากที่เคยเกิดขึ้น เมื่อได้ยาเคมีบำบัดครั้งก่อน

เมื่อลักษณะว่าการให้ CSF สามารถลดการเกิด febrile neutropenia ในรอบต่อไปของยาเคมีบำบัดหลังจากเกิดขึ้นในรอบแรกๆ นอกจากนี้อาจพิจารณาให้ CSF ในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ neutropenia นานจนทำให้ต้องลดขนาดของยาเคมีบำบัด หรือเลื่อนการรักษาออกไป

## 3. แนวทางการรักษาโดยใช้ CSF

- Afebrile neutropenia ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia โดยไม่มีไข้จะได้รับประโยชน์จากการได้ CSF ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ CSF ในผู้ป่วย afebrile neutropenia

- Febrile neutropenia ข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่สนับสนุนชัดเจนในการให้ CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะเป็นกิจวัตรในผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีปัจจัยอ่นตัวอื่นที่ทำให้การพยากรณ์ของโรคแย่ลง เช่น ภาวะปอดอักเสบ ความดันเลือดต่ำ multiorgan dysfunction (sepsis syndrome) หรือมี fungal infection การให้ CSF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็จะสมเหตุสมผลแม้ว่าจะยังไม่มีการพิสูจน์ถึงประโยชน์ที่ชัดเจน

## 4. แนวทางการให้ CSF เพื่อเพิ่มขนาดของยาเคมีบำบัด

จะใช้ CSF ต่อเมื่อการเพิ่มขนาดของยาเคมีบำบัดนั้นทำให้เกิด febrile neutropenia มา กกว่าร้อยละ 40 เท่านั้น นอกจากนี้ไม่มีหลักฐานสนับสนุนให้ใช้

## 5. แนวทางการใช้ CSF ร่วมกับการปลูกถ่ายไขกระดูก (progenitor-cell transplantation)

พบว่า CSF สามารถลดระยะเวลาการเกิด neutropenia และลดการติดเชื้อได้ในผู้ป่วยที่ได้ high-dose cytotoxic therapy ร่วมกับการทำ autologous bone-marrow transplantation จึงสามารถให้ได้เป็นกิจวัตรในผู้ป่วยที่ทำ bone-marrow transplantation หรือได้ peripheral blood progenitor cell (PBPC)

## 6. แนวทางการใช้ CSF ในผู้ป่วย myeloid malignancies

- Acute myeloid leukemia การให้ primary prophylactic ของ CSF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 55 ปี โดยให้หลังจากสิ้นสุดการ induction จะทำให้ลดระยะเวลาการเกิด neutropenia ลง แต่ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยอายุน้อยยังมีไม่มาก

- Myelodysplastic syndrome CSF สามารถเพิ่ม Absolute neutrophil count (ANC) ในผู้ป่วยที่ภาวะ neutropenia ในโรค myelodysplastic syndrome แต่ข้อมูลที่สนับสนุนการให้เป็นกิจวัตรเป็นเวลาต่อเนื่องไปนานๆ ยังไม่มี อาจพิจารณาให้เป็นครั้งๆ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มี neutropenia รุนแรง หรือติดเชื้อบ่อยๆ

## 7. แนวทางการใช้ CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง ควรหลีกเลี่ยงการให้ CSF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### 8. แนวทางการใช้ CSF ในผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลมากพอในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก ขนาดยาที่ให้ในผู้ป่วยเด็กใช้วิธีปรับจากขนาดในผู้ใหญ่ขนาดที่เหมาะสมจริงๆ ยังต้องศึกษาต่อไป

### 9. ขนาดของยาและวิธีการบริหารยา

ในผู้ใหญ่ แนะนำให้ CSF 5 ไมโครกรัม/กก./วัน ของ granulocyte CSF (filgrastim) หรือ 250 ไมโครกรัม/กก./วัน ของ granulocyte-macrophage CSF (sargramostim)

ยาเหล่านี้สามารถให้ได้ทั้งทาง subcutaneous tissue หรือ intra-venous และไม่แนะนำให้เพิ่มขนาดไปมากกว่านี้ นอกจากนี้ข้อมูลในปัจจุบันยังพบว่า การให้ในขนาดที่ใกล้เคียงกับปริมาณยาใน 1 ชุด ทำให้สะ敦梧และลดดันทุนโดยไม่ทำให้เกิดผลเสีย

การให้โดยทั่วไปสำหรับ filgrastim ให้ 300 ไมโครกรัมในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวไม่เกิน 80 กก. และ 480 ไมโครกรัมในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมากกว่า 80 กก.

ควรเริ่มให้ G-CSF หรือ GM-CSF ประมาณ 24-72 ชั่วโมง หลังจากได้ยาเคมีบำบัด ซึ่งจะทำให้ neutrophil ฟื้นตัวได้ดี และให้ต่อจนกระทั่งมี ANC=10,000 ต่อมicroลิตร หลังจากเกิด neutrophil nadir แต่อาจให้สั้นกว่านี้ได้โดยพิจารณาตามสภาวะผู้ป่วยและราคา

### เอกสารอ้างอิง

- Metcalf D, Begley CG, Williamson DJ, et al. Hemopoietic response in mice injected with purified recombinant murine GM-CSF. *Exp Hematol* 1987;15:1-9.
- Asano S. Human Granulocyte colony-stimulating factor its basic aspects and clinical application. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:400-13.
- Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, STernberg C, Wong G, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *N Eng J Med* 1988;318:1414-22.
- Glaspy JA, Baldiwin GC, Robertson PA, Souza L, Vincent M, et al. Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Annal Intern Med* 1988;109:789-95.
- Morstyn G, Souza LM, Koech J, Campbell L, Alfon NK, et al. Effect of granulocyte colony stimulating by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988;1:1667-72.
- Bronchud MH, Carffe JM, Thatcher N, Crowther D, Souza LM, et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-13.
- Bronchud MH, Howell A, Crowther D, Hopwood P, Souza LM, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients wtih advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989;60:121-5.
- Tarr PE. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and the immune systems. *Med Oncol* 1996;13:133-40.
- Antman KS, Grieffin JD, Elias A, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Eng J Med* 1988;319:593-8.

10. The American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12: 2471-508
11. Voravud N, Sriuranpong V, Nithipajit N, Charuruks N. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factors (rh G-CSF) in primary prevention of chemotherapy-induced neutropenia. *Chula Med J* 1995;39:361-72.
12. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, et al. Molecular cloning and expression of c DNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature* 1986;310:415-8.
13. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-5.
14. The American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colonystimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:1957-60.

# Look mom... I'm talking too!

For me Mom means milk...yummy yummy.

When my eyes do this,  
It means you're the one.

That's a cute song  
must be from daddy  
I love you Dad.



Enfalac, The infant formula that has fatty acid profile closest to the breast milk for healthy growth and development in the first year of life.

Before babies can talk, they communicate their needs through their expressions. Mead Johnson realises that every stage of development in a child's life is of utmost importance, which is why we have created a baby food that nurtures and cares for the physical and mental needs of your baby.



Important Notice: Pregnant women and new mothers should be informed of the benefits and superiority of breast-feeding. Mothers should receive guidance on proper maternal nutrition and be advised that the decision to avoid or discontinue breast-feeding may be hard to reverse. The introduction of partial bottle feeding may have a negative effect on breast-feeding. Inappropriate infant feeding practices should be avoided. Breast-feeding is not discouraged. Mothers should be advised of the social and financial implications of the decision to formula-feed and the importance to the health of the infant to use infant formula properly.

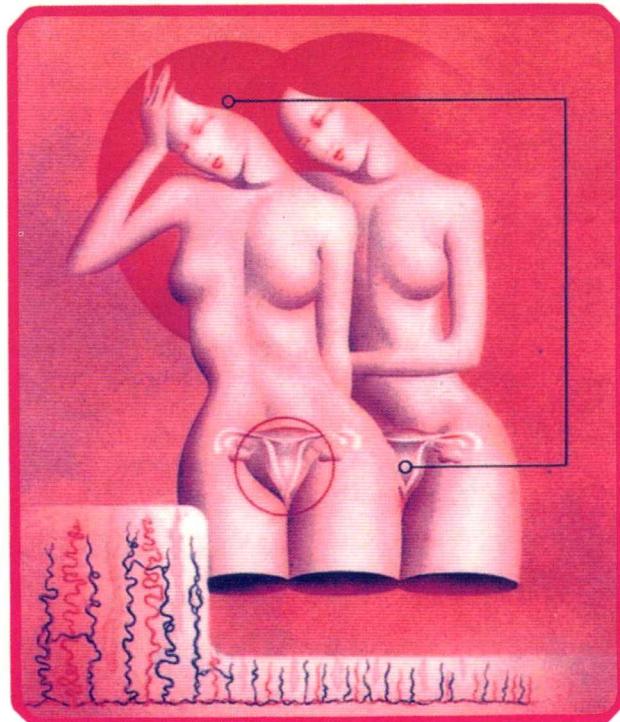
A World Leader in Nutrition

TWICE WEEKLY

# Dimetriose®

Active ingredient : gestrinone

## An oral treatment for endometriosis



- Effective lesion regression <sup>1</sup>
- Rapid pain relief <sup>1</sup>
- Menstrual pattern quickly re-established after cessation of therapy <sup>2</sup>
- High pregnancy rate following treatment <sup>3</sup>
- Acceptable profile of side-effects <sup>1, 3, 4</sup>
- Simple twice weekly dosage

**Presentation** Size No. 4 White, hard gelatin capsules containing 2.5 mg gestrinone. **Uses** Gestrinone is indicated for the treatment of endometriosis. **Dosage and administration** Gestrinone is for oral administration to adult females only. The dose is one capsule twice a week. To ensure that pregnant patients are not treated, it is essential that the first dose is taken on the first day of the menstrual cycle. The second dose should be taken three days later. Thereafter, gestrinone capsules should be taken on the same two days of the week (preferably at the same time) every week for the duration of the treatment, which will normally be six months. Should one dose be missed, then a capsule should be taken as soon as possible and the original sequence maintained. Should two or more doses be missed, treatment should be discontinued and therapy re-started on the first day of the new cycle, following a negative pregnancy test and according to the usual dosage schedule. **Children and Elderly Adults:** Treatment with gestrinone is not appropriate. **Contra-indications, warnings, etc.** **Contra-indications:** 1. Pregnancy 2. Lactation 3. Severe Cardiac, renal or hepatic insufficiency 4. Metabolic and/or vascular disorders during previous oestrogen and/or progestogen therapy. **Use In Pregnancy and Lactation:** Gestrinone is specifically contra-indicated in pregnancy and lactation. Administration should be discontinued if a patient is found to be pregnant as animal studies have shown embryotoxicity in some species, albeit at doses well in excess of those used clinically. **Precautions:** 1. The possibility of pregnancy must be ruled out before starting treatment, especially in the case of pre-existing amenorrhoea. Gestrinone, at the recommended dose, may inhibit ovulation in some women but, pregnancies can occur with this treatment and gestrinone must NOT be relied on for contraception. As concurrent administration of oral contraceptives may modify the action of gestrinone, it is, therefore, essential that barrier methods are used throughout treatment as the use of gestrinone is totally contra-indicated in pregnancy. 2. Because gestrinone may occasionally cause some degree of fluid retention patients with cardiac or renal dysfunction require close monitoring. 3. Monitor ALAT, ASAT, cholesterol fractions in hyperlipidaemic subjects and blood sugar levels in diabetics. 4. Gestrinone will cause a decrease in the concentration of thyroid-binding globulin. Hence there will be a decrease in serum total thyroxine levels. This is without clinical significance as free thyroxine levels

remain within the reference range as do thyroid-stimulating hormone levels. **Drug Interactions:** Concomitant administration of anti-epileptic drugs or Rifampicin may result in accelerated metabolism of gestrinone. **Side-effects:** Spotting has been reported in some patients both during the first few weeks and throughout treatment. Acne, oily skin, fluid retention, weight gain, hirsutism, voice change and other androgen-type effects have been reported by some patients. Other unwanted reactions recorded during gestrinone therapy include transient increases in liver transaminases, headache, gastro-intestinal disturbance, change in libido, hot flushes, decrease in breast size, nervousness and depression, cramp and change in appetite. **Overdosage:** Acute toxicity studies in animals indicate that serious reactions are unlikely as an immediate result of a single excessive dose. In the case of acute overdosage, the drug should be removed by emesis or gastric lavage if ingestion is recent and the patient kept under observation in case of delayed reaction. **Pharmaceutical precautions:** Protect from light. **Package Quantities:** 8 capsules. **References:** 1. UK Multicentre Study. Data on file, Rousset Laboratories Limited. 2. Coutinho EM, Husson JM, Azadian-Boulanger G. Treatment of Endometriosis with Gestrinone-Five years Experience In: Raynaud JP, et al, eds. Medical Management of Endometriosis. New York, Raven Press 1984: 249-261. 3. Mettler L, Semm K. Three-Step Therapy of Genital Endometriosis in Cases of Human Infertility with Lynestrenol, Danazol, or Gestrinone Administration in the Second Step. In: Medical Management of Endometriosis (Raynaud JP et al, eds). New York, Raven Press 1984: 233-247. 4. Fedele L, Bianchi S, Bezzoli T, et al. Gestrinone VS Danazol in the treatment of endometriosis. Fertil., Steril., Vol. 51 (1989): 871-875

**Hoechst Marion Roussel**

Full prescribing information available on request

**Hoechst Marion Roussel (Thailand) Ltd.**

193 Ratchadaphisek Rd., Klong-toey, Prakanong, Bangkok 10110 Tel. 264-0520

บริษัทhoechstmarionroussel thailand limited

บ้านเครื่องสำอางแพ็คเกจชีวเคมีเพาะกายเพาะทางเท่านั้น - ใช้เฉพาะสถานที่ขายยา

**Hoechst**

Hoechst Marion Roussel  
The Pharmaceutical Company of Hoechst