

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULA JOURNAL OF
**INTERNAL
MEDICINE**
VOL. 30 NO.1 JANUARY-MARCH 2017

ISSN 0857-5630

ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2560

- การศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งชนิดเมโสเชลิโอมาของเชื้อหุ้มปอดใน
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปีพุทธศักราช 2538-2557
พิชญ์ธินันท์ จิรัชยโชติ/กมล แก้วกิติณรงค์
- ผลสำเร็จของการทำเชื้อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยการใช้ยาและปัจจัย
ที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยมะเร็งปอด
นัทรชัย สีสระเศรษฐกุล/กมล แก้วกิติณรงค์
- Journal club
จิตร สิทธิอมร/กฤษฎา วุฒิการณ
- Clinicopathological conference
วรฤทธิ เลิศสุวรรณเสรี/ฐิตินันท์ จุลฤกษ์/สมพร บุญยะรัตเวช สองเมือง
ปณิสินี ลวสุด/จิรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์
- Spot diagnosis
ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ
- CME credit
ชัชฌา สวนกระต่าย

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา

บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชัชวาล ส่วนกระต่าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันลา กุลวิจิต
ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์
ผศ.พญ.กมลวรรณ จุติวรกุล
ผศ.นพ.กำพล สุวรรณวิมลกุล
อ.นพ.รองพงศ์ โพลั้งละ

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
ศ.ดร.นพ.ประวิตร อัสวานนท์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
รศ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน
รศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
รศ.ดร.นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข
ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหศรีศรี
อ.นพ.ปริญญ์ บุรณะทรัพย์ขจร
อ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย
อ.นพ.ยงเกษม วรเศรษฐ์กรกิจ
อ.นพ.วรวุฒิ รุ่งประดับวงศ์

ฝ่ายศิลป์

สุนิภา ตรีลพ

สำนักงาน

ตึกอบรมวิชาการ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256-4246
แฟกซ์ 02-252-7858
E-mail: chusana.s@chula.ac.th
กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ได้ที่
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

จัดทำที่ ตริเทพบุ๊คโปรดิวส โทรศัพท์ 0-2427-3928, 08-7588-6069

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังมีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

- อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:106-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Basser M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬาวิทยาศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 1 ของปี พ.ศ. 2560 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย topic review 2 เรื่อง journal club, CPC และ spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: chusana.s@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

ศ.ดร.นพ.ชัชญา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2560

หน้า

การศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปีพุทธศักราช 2538-2557 (a retrospective study of patients diagnosed with malignant mesothelioma of pleura in King Chulalongkorn Memorial Hospital from 1995-2014)	1
พิชญ์ธินันท์ จิรัชยโชติ/กมล แก้วกิติณรงค์	
ผลสำเร็จของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยการใช้ยาและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ในผู้ป่วยมะเร็งปอด (effectiveness of medical pleurodesis and what are factors related with lung cancer patients)	10
นัฏรัชย์ ลีละเศรษฐกุล/กมล แก้วกิติณรงค์	
Journal club	25
จิตร สิทธิอมร/กฤษฎา วุฒิการณ	
Clinicopathological conference	31
วรฤทธิ์ เลิศสุวรรณเสรี/ฐิตินันท์ จุลฤกษ์/สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง/ ปณิสินี ลวสุต/จิรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์	
Spot diagnosis	38
ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ	
CME credit	42
ชัชฌา ส่วนกระต่าย	

Topic review

การศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งชนิดเมโสเธลิโอมาของเยื่อหุ้มปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปีพุทธศักราช 2538-2557 (a retrospective study of patients diagnosed with malignant mesothelioma of pleura in King Chulalongkorn Memorial Hospital from 1995-2014)

พิชญ์ธินันท์ จิรัชยโชติ*
กมล แก้วกิติณรงค์**

บทคัดย่อ

ที่มาของงานวิจัย

มะเร็งชนิดเมโสเธลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (malignant mesothelioma of pleura) เป็นมะเร็งที่พบน้อยมากในประเทศไทย แต่เป็นโรคที่มีความรุนแรง โดยมีอัตราการมีชีวิตรอดเฉลี่ยไม่เกิน 1 ปี หลังได้รับการวินิจฉัย สาเหตุการเกิดโรคเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการประกอบอาชีพ หรือการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงที่มีสารประกอบประเภทใยหินหรือแร่ใยหิน จากความก้าวหน้าทางการแพทย์ รวมทั้งเทคนิคในการนำชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดมาตรวจ ทำให้สามารถตรวจพบผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดเมโสเธลิโอมาของเยื่อหุ้มปอดได้ปริมาณมากขึ้น ทั้งในต่างประเทศ รวมถึงประเทศไทยด้วย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาข้อมูลทางระบาดวิทยาของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดเมโสเธลิโอมาของเยื่อหุ้มปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่ อายุ เพศ การประกอบอาชีพ ตลอดจนสิ่งแวดล้อมหรือประวัติการสัมผัสสารเคมี ตลอดจน วิธีวินิจฉัย วิธีรักษา และเวลาการมีชีวิตรอดหลังการวินิจฉัย

วิธีดำเนินการ

เก็บรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคมะเร็งชนิดเมโสเธลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (mesothelioma of pleura, mesothelioma unspecified,

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

mesothelioma of other site) ตามรหัส ICD 10 (C450, C457, C459) ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2538-31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 รวมระยะเวลา 20 ปี จากหน่วยเทคโนโลยีสารสนเทศ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แล้วทำการเก็บข้อมูลตามรายละเอียดต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ การประกอบอาชีพ ประวัติการสูบบุหรี่ วิธีการวินิจฉัย การรักษา และอายุขัยเฉลี่ย แสดงผลและวิเคราะห์

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งหมด 9 ราย เพศชาย 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 และเพศหญิง 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 44 อายุตั้งแต่ 12-72 ปี และมีค่ามัธยฐาน 58 ปี มีประวัติการสูบบุหรี่จำนวน 5 ใน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีประวัติสัมผัสแร่ใยหิน ทั้งในการประกอบอาชีพที่มีความเสี่ยงต่อการสัมผัสเอสเบสตอสหรือแร่ใยหิน หรือที่พบในสิ่งแวดล้อม ค่ามัธยฐานของการใช้เวลาในการวินิจฉัย 60 วัน การวินิจฉัยด้วยผลทางพยาธิวิทยาเพียงอย่างเดียวโดยไม่ได้ย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ (immunohistochemical study) มีความถูกต้องเพียงร้อยละ 44.44 พบการวินิจฉัยโรคในช่วงปี พ.ศ. 2553-2557 จำนวน 6 ราย ผู้ป่วย 4 ราย ได้การวินิจฉัยจากการผ่าตัดเปิดทรวงอก และผู้ป่วย 5 ราย จากการส่องกล้องตรวจช่องทรวงอก มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่แม่ได้ชิ้นเนื้อมากพอ แต่ผลตรวจทางพยาธิวิทยาและการย้อมพิเศษ บอกได้เพียงว่าเป็นเซลล์มะเร็งทำให้ได้รับการรักษาแบบมะเร็งปอด จนในที่สุดได้การวินิจฉัยเป็นเมโสเทลิโอมา จากชิ้นเนื้อที่กระดูกสะบัก ระยะเวลาของการมีชีพหลังการได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตั้งแต่ 13 วัน-3.94 ปี และมีค่ามัธยฐาน 204 วัน

สรุป

การเกิดโรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด พบได้บ่อยขึ้นกว่าในอดีต เนื่องจากเทคนิคการนำชิ้นเนื้อมาตรวจที่ดีขึ้น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกที่แพร่หลาย และเทคนิคการย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ (immunohistochemistry study) ที่ดีขึ้น ยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่แน่นอน เกิดได้ในทุกช่วงอายุ เพศชายและเพศหญิงไม่ต่างกัน การอ่านผลชิ้นเนื้อยากในการวินิจฉัย การรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดได้ผลดีในบางราย ไม่ทราบว่าการพยากรณ์โรคขึ้นกับอะไร อายุขัยภายหลังวินิจฉัยขึ้นกับระยะของโรค

ความสำคัญและที่มาของปัญหา (rationale)

มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (malignant mesothelioma of pleura) เป็นกลุ่มมะเร็งที่มีความรุนแรง มีอัตราการมีชีวิตรอดเฉลี่ยไม่เกิน 1 ปี หลังได้รับการวินิจฉัย⁽²⁾ เกิดได้ทั้งในบริเวณเยื่อหุ้มปอด (pleura) ช่องท้อง (peritoneal) และเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial cavities)

ในต่างประเทศ อุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural

mesothelioma) ของประชากรที่อาศัยอยู่ในสหรัฐอเมริกา 2,500 รายต่อปี และมีผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัย 200 รายต่อปีในรัฐฟลอริดา โดยเป็นเพศหญิงร้อยละ 19 ประมาณการณ์ว่าใน 20 ปีข้างหน้าจะมีผู้ป่วยเกือบ 72,000 รายที่ป่วยเป็นโรคมะโสเทลิโอมา⁽³⁾ มีผู้ป่วยเสียชีวิต 15,000 รายในช่วงปี ค.ศ. 1999-2004 และพบว่ากว่าหนึ่งในสามของผู้เสียชีวิตอาศัยอยู่ในรัฐแคลิฟอร์เนีย ฟลอริดา นิวเจอร์ซีย์ เพนซิลวาเนีย และรัฐเท็กซัส โดยอาชีพที่

มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ได้แก่ อุตสาหกรรมก่อสร้าง อุตสาหกรรมต่อเรือ อุตสาหกรรมสารเคมี ปิโตรเลียม อุตสาหกรรมไฟฟ้าและพลังงาน⁽⁴⁾ ส่วนในประเทศแถบยุโรปตะวันตก พบผู้เสียชีวิตจากโรคนี้นับว่า 5,000 รายต่อปี ทั่วโลกพบอุบัติการณ์การป่วยที่มากขึ้น⁽⁵⁾

สำหรับในประเทศไทยมีการรายงานเนื้องอกเมโสเทลิโอมา พ.ศ. 2497-2555 ทั้งหมด 79 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 51 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.5 และเพศหญิง 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.4 เป็นผู้ป่วยเนื้องอกในโพรงเยื่อหุ้มปอด 65 ราย คิดเป็นร้อยละ 82.27 นับตั้งแต่ที่เริ่มมีการนำเข้าใยหินเข้ามาใช้ในอุตสาหกรรมในประเทศไทย 40 ปี ยังไม่พบผู้ป่วยที่มีหลักฐานยืนยันการวินิจฉัยโรคว่ามีสาเหตุมาจากใยหินแน่ชัด คือ ไม่มีรายใดที่พบเส้นใยของแร่ใยหิน ในชิ้นเนื้อที่ได้รับผลการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเมโสเทลิโอมา⁽⁶⁾

ปัจจุบันในประเทศไทยมีผู้ป่วยเป็นมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma) อยู่ไม่น้อย ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากโรคนี้นับเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยาก การวินิจฉัยที่แม่นยำได้จำเป็นต้องทำการตรวจจากชิ้นเนื้อที่มีขนาดใหญ่เพียงพอ ต้องอาศัยทีมงานที่เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ต่อโรคอันได้แก่ ศัลยแพทย์ทรวงอก แพทย์เฉพาะทางด้านรังสีรักษาและเคมีบำบัด นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนมากที่ตรวจพบสารน้ำในช่องปอดนั้น การส่งตรวจทางเซลล์วิทยาของสารน้ำและพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดที่ได้จากการตัดเยื่อหุ้มปอดแบบปิด (closed pleural biopsy) มักให้ผลลบ ชิ้นเนื้อที่นำมาตรวจทางพยาธิวิทยาทุกชิ้นต้องมีขนาดใหญ่เพียงพอบางครั้งจึงต้องใช้หัตถการที่ยากขึ้น (invasive procedures) และต้องมีตรวจเพิ่มเติมด้วยการย้อมชิ้นเนื้อพิเศษ (immunohistochemical study) เพิ่มเติมเพื่อช่วยการวินิจฉัย

ในช่วงสิบปีมานี้ เทคนิคในการตัดชิ้นเนื้อเยื่อ

หุ้มปอดดีขึ้น โดยมีการทำการส่องกล้องตรวจทรวงอก (pleuroscopy) ที่สามารถทำได้โดยง่าย ไม่ต้องใช้การวางยาสลบหรือวิสัญญีแพทย์ ไม่ใช้การผ่าตัดแบบเปิดทรวงอก และการย้อมทางอิมมูโนวิทยาที่ทำได้ดีขึ้นด้วย ซึ่งน่าจะทำให้ได้การวินิจฉัยที่เร็วขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาข้อมูลทางระบาดวิทยา เช่น อายุ เพศ การประกอบอาชีพ (รวมถึงประวัติการสัมผัสแร่ใยหิน) การสูบบุหรี่ เป็นต้น ของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (malignant mesothelioma of pleura) ที่ได้รับการวินิจฉัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตลอดจนวิถีวินิจฉัย การได้รับวินิจฉัยล่าช้าหลังจากมาโรงพยาบาล

2. ศึกษาวิธีการรักษา อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา

วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบความแตกต่างของการเกิดมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอดในคนประชากรไทยและต่างประเทศ

คำถามของการวิจัย (research question)

โรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาในประชากรไทย มีลักษณะทางระบาดวิทยาเป็นอย่างไร

วิธีดำเนินการวิจัย

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคเนื้องอกชนิดเมโสเทลิโอมา (mesothelioma) ของเยื่อหุ้มปอด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แล้วนำไปวิเคราะห์ข้อมูลรายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละราย เพศ อายุ อาชีพ (รวมถึงประวัติการสัมผัสกับใยหินหรือแร่ใยหิน) วิถี

การวินิจฉัยโรค ปีที่พบผู้ป่วย และเอกสารที่รายงาน
ผู้ป่วย จากนั้นนำข้อมูลที่จำแนกตามหัวข้อย่อมา
เสนอและวิจารณ์

รูปแบบการวิจัย (research design)

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนกลับ (retro-
spective descriptive study)

ประชากร (population)

ประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งชนิด
เมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (malignant mesothe-
lioma of pleura)

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2538 ถึง
31 ธันวาคม พ.ศ. 2557

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครง-
การวิจัย (inclusion criteria)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งชนิด
เมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด (malignant meso-
thelioma of pleura) ทั้งหมดในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ.2538 ถึง 31
ธันวาคม พ.ศ. 2557

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครง-
การวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นเนื้องอกเยื่อ
เลื่อมตำแหน่งอื่น เช่น มะเร็งเยื่อเลื่อมช่องท้อง
มะเร็งเยื่อเลื่อมเยื่อหุ้มหัวใจ เป็นต้น
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นมะเร็ง
ปอดชนิดอื่น

การรวบรวมข้อมูล (data collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการค้นหาเวช-
ระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัย
และบันทึกเวชระเบียน ตามระบบ ICD-10TM

(International Statistical Classification of
Diseases and Related Health Problem tenth
Revision, Thai modification) ซึ่งระบุการวินิจฉัย
โรคตามรหัสเป็นดังนี้

C450: mesothelioma of pleura

หรือ C459: mesothelioma, unspecified

หรือ C457: mesothelioma of other sites

จากหน่วยเทคโนโลยีสารสนเทศ โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2538 ถึง
31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 แล้วนำเวชระเบียนทั้งผู้ป่วย
ในและเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้มาเก็บข้อมูล
จำแนกตามรายละเอียดต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ
ประวัติการสูบบุหรี่ วิธีการวินิจฉัย การรักษา และ
อายุขัยเฉลี่ย

การวิเคราะห์ข้อมูล

รายงานข้อมูลเชิงพรรณนา ทั้งอายุ เพศ
อาชีพ ประวัติการสัมผัสปัจจัยเสี่ยง วิธีการวินิจฉัย
การรักษา อายุขัยหลังได้รับการวินิจฉัย และพยากรณ์
โรค

ผลการวิจัย

พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง
ชนิดเมโสเทลิโอมาของเยื่อหุ้มปอด ในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งหมด 9 ราย (ตารางที่ 1) เพศ
ชาย 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 และเพศหญิง 4 ราย
คิดเป็นร้อยละ 44 อายุตั้งแต่ 12-72 ปี และมีค่า
มัธยฐาน 58 ปี มีประวัติการสูบบุหรี่จำนวน 5 รายใน
9 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มี
ประวัติสัมผัสแร่ใยหิน ทั้งในการประกอบอาชีพที่มี
ความเสี่ยงต่อการสัมผัสเอสเบสตอสหรือแร่ใยหิน
หรือที่พบในสิ่งแวดล้อม ค่ามัธยฐานของการใช้เวลา
ในการวินิจฉัย 60 วัน การวินิจฉัยด้วยผลทางพยาธิ
วิทยาเพียงอย่างเดียวโดยไม่ได้ข้อมอมิโมโนอิลโต

เคมีสเทอริ (immunohistochemical study) (ตารางที่ 2) มีความถูกต้องเพียงร้อยละ 44.44 พบการวินิจฉัยโรคในช่วงปี พ.ศ. 2553-2557 จำนวน 6 ราย ผู้ป่วย 4 ราย ได้การวินิจฉัยจากการผ่าตัดเปิดทรวงอก และผู้ป่วย 5 ราย จากการส่องกล้องตรวจช่องทรวงอก มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่แม่ได้ชิ้นเนื้อมากพอ แต่ผลตรวจ

ทางพยาธิวิทยา และการย้อมพิเศษ บอกได้เพียงว่าเป็นเซลล์มะเร็งทำให้ได้รับการรักษาแบบมะเร็งปอด จนในที่สุดได้การวินิจฉัยเป็นเมโสเทลิโอมา จากชิ้นเนื้อที่กระตุกสะบัก ระยะเวลาของการมีชีพหลังการได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรครตั้งแต่ 13 วันถึง 3.94 ปี และมีค่ามัธยฐาน 204 วัน

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่	เพศ	อายุ (ปี)	ภูมิลำเนา	อาชีพ	สูบบุหรี่	ตำแหน่งรอยโรค
1	หญิง	72	รังสิต ปทุมธานี	ร้านขายยา	✗	น้ำในปอดด้านขวา
2	ชาย	35	เขตจตุจักร กรุงเทพฯ	พนักงานบริษัทเอกชน	✓	น้ำในปอดด้านซ้ายร่วมกับ เยื่อหุ้มปอดหนา
3	หญิง	63	กรุงเทพฯ	สืบก้นไม่ได้	✗	ก้อนที่ผนังทรวงอกด้านขวา
4	ชาย	47	สมุทรสาคร	เจ้าของโรงงานขัดเจียร์ ชิ้นงานโลหะ	✓	น้ำในปอดด้านซ้าย
5	หญิง	61	กรุงเทพฯ	รับจ้าง	✓	น้ำในปอดด้านขวาร่วมกับ เยื่อหุ้มปอดหนา
6	ชาย	12	สมุทรปราการ	นักเรียน	✗	น้ำและก้อนในปอดด้านซ้าย
7	หญิง	58	เขตสาทร กรุงเทพฯ	ธุรกิจส่วนตัว	✗	น้ำในปอดด้านซ้าย
8	ชาย ^b	69	เขตประเวศ กรุงเทพฯ	ธุรกิจส่วนตัว	✓	น้ำและก้อนในปอดด้านขวา
9	ชาย ^a	50	อ.ด่านขุนทด นครราชสีมา	ขายอาหารตามสั่ง	✓	น้ำในปอดด้านซ้าย เยื่อหุ้มปอด หนาร่วมกับมีปื้นหินปูนเกาะ เยื่อหุ้มปอด
10	หญิง	55	สระบุรี	ก่อสร้าง	✗	ก้อนเนื้ออกที่เยื่อหุ้มปอด ด้านซ้าย

✗: ไม่สูบบุหรี่ ✓: สูบบุหรี่

ตารางที่ 2. แสดงผลตรวจทางพยาธิวิทยาและการย้อมพิเศษของผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่	วินิจฉัยโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา	Immunohistochemistry
1	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
2	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
3	มะเร็งชนิดสปินเดิลเซลล์ (malignant spindle cell neoplasm)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma) (sarcomatoid type)
4	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
5	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
6	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
7	Spindle cell tumor	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
8	มะเร็งชนิดอะดรีโนคาร์ซิโนมา NSCCA (adrenocarcinoma)	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
9	ไม่ทราบผล	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)
10	มะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมา (malignant mesothelioma)	เนื้องอกชนิดโซลิตารี ไฟบรัส ทูเมอร์ (solitary fibrous tumor) ⁿ

หมายเหตุ

ⁿSolitary fibrous tumors เป็นเนื้องอกที่เกิดได้ทั้งตำแหน่งเยื่อหุ้มปอด และร่างกายส่วนอื่นๆ ปัจจุบันใช้คำนี้ในแง่โรคที่เป็นเนื้องอกชนิดเมโสเทลิโอมาที่แยกออกจากมะเร็ง ร้อยละ 50 ไม่มีอาการ⁽²⁰⁾

ตารางที่ 3. แสดงข้อมูลผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่	ระยะเวลาที่ใช้ เพื่อการวินิจฉัยโรค	วันที่ วินิจฉัย โรค	ระยะโรค	ระยะเวลามีชีพ ภายหลังการวินิจฉัย	การรักษา
1	1 เดือน 5 วัน	3 เมษายน 2555	ระยะที่ 4	13 วัน	รับยาเคมีบำบัด ไม่ไหว
2	2 เดือน	28 สิงหาคม 2549	ระยะที่ 3	3 ปี 11 เดือน 10 วัน	เคมีบำบัด
3	1 ปี	10 มิถุนายน 2551	ระยะที่ 4	18 วัน	ผ่าตัด
4	3 ปี	21 เมษายน 2552	สืบค้นไม่ได้	2 ปี 9 เดือน 16 วัน	เคมีบำบัด และชีวจิต
5	1 เดือน	2 พฤษภาคม 2554	ระยะที่ 4	ยังมีชีวิตอยู่	เคมีบำบัด
6	1 เดือน	15 สิงหาคม 2555	ระยะที่ 4	ยังมีชีวิตอยู่	ผ่าตัดและ เคมีบำบัด
7	10 เดือน 4 วัน	2 เมษายน 2557	ระยะที่ 4	2 เดือน 15 วัน	เคมีบำบัด
8	7 วัน	3 ธันวาคม 2557	สืบค้นไม่ได้	ยังมีชีวิตอยู่	เคมีบำบัด
9	1 ปี 1 เดือน 10 วัน	23 พฤศจิกายน 2554	ระยะที่ 1B	3 เดือน 24 วัน	ผ่าตัดร่วมกับ ยาเคมีบำบัด
10	11 ปี	28 เมษายน 2552	สืบค้นไม่ได้	3 ปี	ผ่าตัด

จากตารางที่ 3 พบประชากรที่ป่วยเป็นมะเร็งชนิด
เมโสเทลิโอมาเพิ่มขึ้นในช่วงปีหลัง

โดยตรวจพบในปีพุทธศักราช 2549 2551 และ
2552 จำนวนปีละ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.11

ปีพุทธศักราช 2554 2555 และ 2557
จำนวน ปีละ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.22

และในปีพุทธศักราช 2548 2550 2553 และ
2556 ไม่พบผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาเลย

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การเกิดโรคมะเร็งชนิดเมโสเทลิโอมาของเชื้อ
หุ้มปอดในคนไทย ยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่แน่นอน เกิด

ได้ในทุกช่วงอายุ อุบัติการณ์การเกิดในเพศชายและ
เพศหญิงไม่ต่างกัน การวินิจฉัยโรคแพทย์จึงจำเป็นต้อง
นึกถึงโรคนี้อีกเสมอ แม้ไม่มีประวัติการสัมผัส
แร่ใยหินก็ตาม ควรวินิจฉัยจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
ช่องทรวงอกที่มีลักษณะเฉพาะ และการ
ตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ ซึ่งต้องได้รับขนาด
ที่เพียงพอ การส่องกล้องเข้าไปในช่องทรวงอก
(pleuroscopy) เป็นวิธีการนำชิ้นเนื้อมาตรวจที่มี
ประสิทธิภาพและมีความเสี่ยงต่ำ ชิ้นเนื้อควรได้รับ
การย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry
study) เนื่องจากการอ่านผลชิ้นเนื้อจากการดูด้วยตา
เปล่าเพียงอย่างเดียวจะทำให้วินิจฉัยผิดได้ การรักษา

โรคโดยวิธีผ่าตัด และยาเคมี แต่โดยรวมยังมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อายุขัยภายหลังวินิจฉัยขึ้นกับระยะของโรคตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยและวิธีการรักษา

ข้อคิดเห็นของผู้วิจัย

1. การศึกษานี้มีประชากรในการศึกษาจำนวนน้อย ทำให้การแปลผลความสัมพันธ์ต่างๆ เป็นไปได้ยาก

2. การบันทึกเวชระเบียนอย่างละเอียดมีความสำคัญ ดังจะเห็นได้จากข้อมูลในผู้ป่วยชายอายุสิบสองปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเมโสเทลิโอมาติดตามข้อมูลไปได้มีการบันทึกปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ของผู้ป่วยไว้ ซึ่งหากในอนาคตมีข้อมูลที่มากพอที่วิเคราะห์แล้วปัจจัยเสี่ยงชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับโรค อาจเป็นมาตรการในการควบคุมการใช้สารเคมีบางอย่างมากขึ้น

3. เนื่องจากเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคนานกว่าจะเริ่มแสดงอาการให้เห็น จึงทำให้การเก็บข้อมูลทำได้ยาก ผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยอาจหลงลืมประวัติหรือปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่อาจเกิดโรคไป ทำให้ขาดข้อมูลที่สำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Robert J. Mason VCB, Thomas R. Martin, Talmadge E. King, Jr., Dean E. Schraufnagel, John F. Murray, Jay A. Nadel. Mesothelioma. Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. 2010;2:4232-47.
2. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand MC, et al. Eighth international mesothelioma interest group. *Oncogene*. 2007;26(49):6959-67.
3. Health. NIOSa. Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002. NIOSH Publication No 2003-111. 2002.
4. (NIOSH) NIOSaH. Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2007. DHHS (NIOSH) Publication Number 2008-143.1.
5. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant meso-

- thelioma. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(15):1591-603.
6. บวรกิตติ ส. ปรีทัศน์มะเร็งเยื่อหุ้มปอดในประเทศไทย พ.ศ. ๒๕๕๓-๒๕๕๕. *The Journal of the Royal Institute of Thailand*. 2012;37(4).
7. Wagner JC. The discovery of the association between blue asbestos and mesotheliomas and the aftermath. *British journal of industrial medicine*. 1991;48(6):399-403.
8. Harvey I. Pass NTV, Steven M. Hahn, Michele Carbone. Benign and malignant mesothelioma. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 2008;1(8th ed):3248-300.
9. Bovornkitti S. Asbestos and Mesothelioma in Thailand. *The journal of the Royal Institute of Thailand*. 2011;III: 113-24.
10. Bovornkitti S. Mesothelioma without exposure to Asbestos in Thailand. *วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข*. 2554; 1(5).
11. David S. Ettinger DEW, Lee M. Krug, Wallace Akerley, Lyudmila A. Bazhenova, et al. NCCN Malignant pleural mesothelioma NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2015.
12. Tyszko SM, Marano GD, Tallaksen RJ, Gyure KA. Best cases from the AFIP: Malignant mesothelioma. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(1):259-64.
13. Wang ZJ RG, Gotway MB et-al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET *Radiographics* 24(1):105-19.
14. Naidich DP SM, Krinsky GA. . *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax*. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
15. Pineda V AJ, Cáceres J et-al. Lesions of the cardiophrenic space: findings at cross-sectional imaging. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 27(1):19-32.
16. Zielinski M HJ, Hauer L et-al. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(2):185-9.
17. Roohi Ismail-Khan M, Lary A. Robinson, MD, Charles C Williams, Jr, MD., Christopher R. Garrett M, Gerold Bepler, MD, PhD, and George R. Simon, MD. Malignant Pleural Mesothelioma: A Comprehensive Review. *Cancer Control*. October 2006;13(4):255-63.

-
18. Farnaz Hasteh MGYL, MD, PhD1; Noel Weidner, MD; and Claire W. Michael, MD. The Use of Immunohistochemistry to Distinguish Reactive esothelial Cells From Malignant Mesothelioma in Cytologic Effusions. *Cancer Cytopathology*. April 25, 2010.
19. Butnor KJ. My approach to the diagnosis of mesothelial lesions. *J Clin Pathol*. 2006;59:564-74.
20. Robert J. Mason VCB, Thomas R. Martin, Talmadge E. King, Jr., Dean E. Schraufnagel, John F. Murray, Jay A. Nadel. Solitary Fibrous Tumor of The Pleura. *Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 5th ed. 2010;2:4248-50.

Topic review

ผลสำเร็จของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยการใช้ยาและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยมะเร็งปอด (effectiveness of medical pleurodesis and what are factors related with lung cancer patients)

ฉัตรชัย ลีละเศรษฐกุล*
กมล แก้วกิติณรงค์**

บทคัดย่อ

ที่มาของงานวิจัย

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายจากมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่ง การมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดปริมาณมาก (malignant pleural effusion) ร่วมกับมะเร็งปอดนั้นบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยมีระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival) อยู่ประมาณ 4 เดือน ดังนั้นการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยา (medical pleurodesis) วัตถุประสงค์หลัก คือ ลดความทรมานจากอาการหอบเหนื่อยเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเป็นหลัก มีการศึกษาก่อนหน้านี้ว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยาแต่ยังไม่มีการเก็บรวบรวมข้อมูลในประเทศไทย

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้ต้องการศึกษาว่าปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อความสำเร็จของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยาในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural effusion) โดยประเมินผลที่ 30 วัน และไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำอีกเลยจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต โดยมุ่งเน้นที่ปัจจัยหลักๆที่เกี่ยวข้อง คือ ชนิดเซลล์มะเร็ง ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ ระยะเวลาที่เริ่มวินิจฉัย ช่วงเวลาที่เริ่มวินิจฉัยจนกระทั่งทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หลังจากทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ชนิดของสารที่ใช้ทำให้เยื่อหุ้มปอดเชื่อมติดกัน ขนาดสายระบายทรวงอก เป็นต้น โดยข้อมูลนำมาเปรียบเทียบวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและหลายตัวแปร

* แพทย์ประจำบ้านปีที่ 3
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** สาขาระบบทางเดินหายใจ
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีการ

การศึกษานี้ทำการวิจัยแบบย้อนหลัง (retrospective study) จากประวัติผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 มีประชากรรวมทั้งสิ้น 143 ราย ที่ทำเยื่อหุ้มปอดให้สำเร็จด้วยยาซึ่งรวมผู้ป่วยที่มีทั้งมะเร็งปอดและไม่ใช่มะเร็งปอด มีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอด 90 ราย มีผู้ป่วยเพียง 75 รายที่ไม่เคยทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยามาก่อนหน้าการศึกษา และผู้ป่วยที่สามารถติดตามข้อมูลได้ครบถ้วนจำนวน 68 ราย จากนั้นศึกษาปัจจัยหลักที่เกี่ยวข้องกับการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยา เช่น ชนิดเซลล์มะเร็ง ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ ระยะเวลาที่เริ่มวินิจฉัย ช่วงเวลาที่เริ่มวินิจฉัยจนกระทั่งทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่ก่อนทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ชนิดของสารที่ใช้ทำให้เยื่อหุ้มปอดเชื่อมติดกัน ขนาดสายระบายทรวงอก และใช้ค่าสถิติ one way annova เพื่อดูค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระหว่างตัวแปรของแต่ละปัจจัยซึ่งเป็นตัวแปรต้น และผลของระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำที่ 30 วัน และระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำอีกจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นตัวแปรตาม

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ศึกษาในงานวิจัยนี้มีทั้งหมด 68 ราย ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยาโดยผลสำเร็จในผู้ป่วยที่ไม่มีกรกลับเป็นซ้ำอีกเลยของน้ำในเยื่อหุ้มปอดตลอดจนผู้ป่วยเสียชีวิต (recurrence of pleural effusion) มีสองปัจจัยหลัก คือ ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หลังการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน (complete lung expansion) และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านตัวรับจำเพาะ (targeted therapy) ส่วนผลการศึกษาโดยพิจารณาเฉพาะที่ 30 วัน พบว่าภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หลังการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันเป็นปัจจัยเดียวที่ทำให้ผู้ป่วยไม่มีการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดอีกเลยภายใน 30 วัน (result of medical pleurodesis at 30 days after procedure)

บทสรุป

จากการศึกษาสรุปได้ว่าการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันสำเร็จด้วยยา ปัจจัยหลักที่สำคัญ คือ ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หลังการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันและเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่เห็น ได้ชัดจากประเมินผลได้สำเร็จที่ระยะเวลา 30 วันหลังจากการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันและจนตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีชีวิตรอด

ความสำคัญและที่มาของปัญหา (rationale)

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายจากมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่ง ภาวะ malignant pleural effusion ที่พบร่วมกับมะเร็งปอดพบได้ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งพบได้บ่อยสุดในเพศชาย ส่วนเพศหญิงนั้นมักพบภาวะ malignant pleural effusion ร่วมกับมะเร็งเต้านมได้บ่อยกว่า ซึ่งทั้งมะเร็งปอดและ

มะเร็งเต้านมนั้นเป็นสาเหตุของ malignant pleural effusion ได้ถึงร้อยละ 50-65 การมี malignant pleural effusion ร่วมกับมะเร็งปอดนั้นบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยมีระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival) อยู่ประมาณ 4 เดือน ปัจจุบันการรักษาด้วยวิธีการทำ medical pleurodesis นั้นเป็นการฉีดสาร sclerosing เข้าไปใน pleural space

เพื่อให้เกิดการเชื่อมติดกันของชั้น parietal และ visceral pleurae ก็เพื่อเป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำและลดการต้องเจาะน้ำระบายออกบ่อยๆ ในกรณีที่มีมะเร็งนั้นสร้างน้ำปริมาณมากอย่างรวดเร็ว โดยเฉลี่ย คือ น้อยกว่าหนึ่งเดือนซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบ หายใจลำบาก ดังนั้นวิธีการทำ medical pleurodesis ในปัจจุบันมุ่งเน้นที่การเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเพื่อลดอาการเหนื่อยมากกว่าเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วย ซึ่งการเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยนั้น ปัจจุบันมุ่งเน้นอยู่ที่การให้ยาเคมีบำบัดเป็นหลัก

ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าสาเหตุของการล้มเหลวต่อการทำ medical pleurodesis นั้นสาเหตุหลักๆ มาจากภาวะปอดขยายตัวไม่เต็มที่หลังการเจาะระบายน้ำจากทรวงอก (incomplete lung reexpansion) ซึ่งภาวะดังกล่าวสามารถพบได้จากสาเหตุดังต่อไปนี้

1. Thick visceral peel (trapped lung)
2. Pleural loculations
3. Proximal large airway obstruction
4. Persistent air leak

ซึ่งถ้าเกิดภาวะ incomplete lung re-expansion แล้ว การใส่สายคาไว้และดูดระบายออกเป็นครั้งๆ (indwelling pleural catheter) จะเหมาะสมกว่าการทำ medical pleurodesis จากเหตุผลที่กล่าวไว้ข้างต้น นอกจากนี้ก็มีการศึกษาหลายๆปัจจัยที่มีผลต่อการทำ medical pleurodesis ให้สำเร็จ เช่น การใช้ intercostal drainage การทำ pleuroscopy แล้วฉีดสาร sclerosing สาร sclerosing ที่ต่างชนิดกัน การให้ prednisolone ก่อนทำหัตถการ

จะเห็นว่าจากที่กล่าวข้างต้นมีหลายๆปัจจัยที่มีผลต่อการทำ medical pleurodesis ให้สำเร็จ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นดูว่าปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อการทำ medical pleurodesis ให้สำเร็จในผู้ป่วย

มะเร็งปอดที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำและผู้ป่วยจะไม่ต้องทรมานจากการเจาะปอดระบายน้ำออกซ้ำอีก ซึ่งจุดประสงค์ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ เพิ่มคุณภาพชีวิตมากกว่าการเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วย

บททวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (review of literature)

มีการศึกษาก่อนหน้านี้โดยการพยายามทำนายระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยจากภาวะ malignant pleural effusion ซึ่งเป็น systematic review ในผู้ป่วยทั้งหมด 433 รายตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2003 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปอด ผลการศึกษาพบว่า pleural pH ที่ต่ำ ระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยนั้นน้อยกว่า 3 เดือน

การทำ medical pleurodesis นั้นปัจจุบันใช้วิธีการใส่ intercostal drainage (ICD) ตามด้วยการฉีดสาร sclerosing หรืออาจใช้วิธี pleurodesis ร่วมกับการฉีดสาร sclerosing โดยอาศัยหลักการที่มีการกระตุ้นการอักเสบของบริเวณ pleura และมีการกระตุ้นระบบ coagulation with fibrin deposition ดังนั้นภาวะใดก็ตามที่ทำให้มีการเพิ่ม fibrinolytic activity หรือมี extensive tumor involvement of the pleura จะพบว่ามีความสัมพันธ์กับการล้มเหลวต่อการทำ pleurodesis ผลก็คือจะเกิดการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดนั่นเอง

ก่อนหน้านี้เคยมีการศึกษาในกระด่ายพบว่า การให้สเตียรอยด์ร่วมกับการทำ pleurodesis พบว่าเกิดความล้มเหลวสูงในการทำ pleurodesis แต่มีการศึกษาในคนที่ทำ pleurodesis ร่วมกับรับประทาน prednisolone ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการทำ medical pleurodesis ให้สำเร็จ และยังมีการศึกษาตามมาพบว่า การให้ nonsteroidal

antiinflammatory drugs (NSAIDs) ก็ไม่มีผลต่อการทำ pleurodesis เช่นกัน นอกจากนั้นการเลือกขนาดของ intercostal drainage (ICD) ไม่ว่าจะขนาดเล็ก (10-14F) หรือขนาดใหญ่ (24-32F) ก็พบว่าผลไม่ต่างกัน แต่ ICD ขนาดใหญ่นั้นอาจทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวด และไม่สบายจากการวางสายมากกว่า

สารที่ใช้ฉีดในการทำ pleurodesis (sclerosing agent) มีหลายตัว แต่ข้อมูลที่พบว่าดีที่สุดในช่วงแรกของการศึกษา คือ sterile talc ซึ่งพบว่ามี success rates (ทั้ง complete และ partial response) ร้อยละ 81-100 ซึ่งก่อนหน้านี้มีข้อมูลงานวิจัยเป็น meta-analysis ในปี ค.ศ. 1996 โดย Lynch และคณะทำการศึกษาเปรียบเทียบยา 3 ตัว คือ tetracycline, bleomycin และ talc ประเมินผลการรักษาที่ 30 วันผลพบว่าประสิทธิภาพไม่ต่างกันแต่เนื่องจากยังศึกษาไม่สำเร็จเพราะ tetracycline ถูกถอนออกจากตลาดไปก่อนจึงหยุดการศึกษา จากนั้นได้มีการศึกษาต่อมาในปี ค.ศ. 1997 เป็น randomised controlll เปรียบเทียบระหว่าง talc และ bleomycin โดยดูผลการตอบสนองที่ 2 สัปดาห์พบว่า response rate เท่ากับร้อยละ 90 ของกลุ่มที่ได้รับ talc ส่วนกลุ่มที่ได้ bleomycin นั้น response rate เท่ากับร้อยละ 79 หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 2002 ก็มีการศึกษาโดยการใช้ tetracycline doxycycline มาศึกษาเปรียบเทียบกับ talc โดยดูผลการตอบสนองที่ 1 เดือนก็พบว่าไม่แตกต่างกัน

จากนั้นหลังฉีดสาร sclerosing แล้วปัจจุบันนิยมให้ clamp สายระบายออก ICD 1 ชั่วโมงกรณีผู้ป่วยใส่สายระบายออก และหลังฉีดสาร sclerosing สามารถนำสายระบายออกออกได้ภายใน 24-48 ชั่วโมง ถ้าสารน้ำที่ออกจากท่อระบายออกนั้นน้อยกว่าวันละ 150 มล.

ปัจจุบันการประเมินการทำ medical pleu-

rodesis นั้นจะประเมินที่ระยะเวลา 30 วันหลังจากผู้ป่วยได้ทำ pleurodesis และการประเมินผลการรักษาสามารถแบ่งเป็น

1. Complete response คือ ไม่เกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอดอีกเลยจนผู้ป่วยเสียชีวิต
2. Partial response คือ ยังมีน้ำอยู่บ้างแต่ผู้ป่วยไม่มีอาการเหนื่อยจึงไม่จำเป็นต้องระบายออก
3. Failure คือ การมี recurrence ของ pleural effusion ขึ้นอย่างมากขึ้นมาอีกลักษณะเช่นเดิมร่วมกับผู้ป่วยมีอาการ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

การศึกษานี้ต้องการศึกษาว่าปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อความสำเร็จของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยาในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural effusion) โดยประเมินผลที่ 30 วัน และไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำอีกเลยจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต โดยมุ่งเน้นที่ปัจจัยหลักๆ ที่เกี่ยวข้อง คือ ชนิดเซลล์มะเร็ง ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ ระยะเวลาที่เริ่มวินิจฉัย ช่วงเวลาที่เริ่มวินิจฉัย จนกระทั่งทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่ก่อนทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ชนิดของสารที่ใช้ทำให้เยื่อหุ้มปอดเชื่อมติดกัน ขนาดสายระบายทรวงอก เป็นต้น โดยข้อมูลนำมาเปรียบเทียบวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและหลายตัวแปร ต้องการศึกษานี้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ทำ medical pleurodesis ปี พ.ศ. 2545-2557 ว่ามีผู้ป่วยทั้งสิ้นกี่ราย และผลการรักษาให้สำเร็จขึ้นกับอะไรบ้าง

คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน (hypothesis)

คำถามหลัก

ศึกษาว่าการทำ medical pleurodesis นั้น ผลการรักษาให้สำเร็จขึ้นกับปัจจัยอะไรบ้าง

คำถามรอง

ระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังทำ medical pleurodesis และหลังวินิจฉัยว่าเป็น malignant pleural effusion

คำสำคัญ (keywords)

Malignant pleural effusion

Medical pleurodesis

รูปแบบการวิจัย (research design)

Descriptive study

ระเบียบวิธีการวิจัย (research methodology)

ประชากร (population)

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ทำ medical pleurodesis ทั้งหมดในปี พ.ศ. 2545-2557

รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยด้วยการค้นหาผ่านระบบคอมพิวเตอร์ที่รหัส ICD-10 34.92 ซึ่งเป็นรหัสการทำหัตถการ medical pleurodesis

คัดเลือกแยกผู้ป่วยที่มี malignancy อื่นๆ ออก เช่น stomach/breast cancer เป็นต้น และผู้ป่วยที่เป็น pneumothorax ออก จากนั้นเก็บข้อมูลเฉพาะ cancer lung

รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในไฟล์ลงในแบบฟอร์ม case record

ประมวลผลข้อมูลที่รวบรวมมาทั้งหมด

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. อายุ ≤ 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งปอด
3. ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการทำ pleurodesis มาก่อน

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งชนิดอื่น
2. ผู้ป่วยเคยทำ pleurodesis มาก่อน
3. ไม่สามารถตามประวัติเวชระเบียนได้หรือได้ข้อมูลไม่ครบ

วิธีการวิจัย/วิธีดำเนินการวิจัย

ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดและมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดระหว่างปี พ.ศ. 2545-2557

ใช้แบบฟอร์มเพื่อรวบรวมข้อมูล

คัดเลือกผู้ป่วยที่ทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยาว่ามีที่ร้าย และคัดแยกผู้ป่วยที่ไม่ใช่มะเร็งปอดออกไป จากนั้นนำผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา คือ เฉพาะมะเร็งปอดและไม่เคยทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันมาก่อนหน้าการศึกษา

ทำหนังสือขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยเพื่อทำการวิจัย

การรวบรวมข้อมูล (data collection)

ใช้แบบฟอร์มเพื่อรวบรวมข้อมูล

ทำตารางเปรียบเทียบแต่ละปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาและใช้ค่าสถิติ one way annova เพื่อดูค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ระหว่างตัวแปรของแต่ละปัจจัยซึ่งเป็นตัวแปรต้น และผลของระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำที่ 30 วัน และระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำอีกจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นตัวแปรตาม

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (data analysis and statistics)

แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเป็น จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใน

การอธิบายลักษณะข้อมูลทั่วไป ลักษณะทางคลินิก ส่วนข้อมูลการเปรียบเทียบเชิงลักษณะ (categorical data) วิเคราะห์โดยใช้ X^2 test หรือ Fischer's exact test ตามความเหมาะสม สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ถ้ามีการแจกแจงแบบปกติจะใช้ unpaired t-test ถ้าการแจกแจงไม่ปกติจะใช้ Mann-Whitney test และใช้การเปรียบเทียบตัวแปรต้นและตัวแปรตามว่าสำคัญทางนัยสถิติหรือไม่โดยใช้ค่าสถิติ one way annova เพื่อดูค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

ผลงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน (ตารางที่ 1)

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยทั้งผู้ป่วยนอกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ medical pleurodesis ระหว่างปี พ.ศ. 2545-2557 มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 143 ราย โดยมีทั้งผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอดและไม่ใช่มะเร็งปอดโดยมีผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งสิ้น 90 ราย และไม่ใช่มะเร็งปอดอีก 53 ราย ผู้ป่วยมะเร็งปอด 90 รายมี 15 รายเคยทำ medical pleurodesis มาก่อน และมีผู้ป่วยเพียง 75 รายที่ได้ทำเป็นครั้งแรก และสามารถตามประวัติการรักษาได้ทั้งหมด 68 รายโดยอีก 7 รายประวัติการรักษาไม่สามารถติดตามได้เนื่องจากส่วนหนึ่งเกิดจากการทำลายลบข้อมูลจากผู้ป่วยได้เสียชีวิตไปแล้ว ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาในงานวิจัยนี้มีทั้งหมด 68 ราย อายุเฉลี่ย 64.9 ปี มีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ส่วนใหญ่โดยเฉลี่ยน้อยกว่า 20 pack-year ทั้งหมด 56 ราย คิดเป็นร้อยละ 82.4 และมีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มากกว่า 20 pack-year ทั้งหมด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.6 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปอดชนิด non small cell lung cancer มีทั้งสิ้น 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 91.2 มีส่วนน้อยที่เป็น small cell lung cancer เพียง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.8 โดยผู้ป่วยที่เป็น non small cell lung cancer ส่วน

ใหญ่เป็น adenocarcinoma มี 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.7 มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่เป็น squamous cell คิดเป็นร้อยละ 1.5

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของน้ำในเยื่อหุ้มปอดเป็นอาการนำทั้งหมด 53 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.9 มีส่วนน้อยที่มีอาการอื่นเป็นอาการนำเพียง 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.1 มีผู้ป่วยจำนวน 53 รายที่มีระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการของน้ำในเยื่อหุ้มปอดนั้นส่วนใหญ่มากกว่า 4 สัปดาห์ โดยคิดเป็นร้อยละ 77.9 มีส่วนน้อยที่มีระยะเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์เป็นจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.1 และระยะเวลาที่วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ malignant pleural effusion นั้นส่วนใหญ่มากกว่า 4 สัปดาห์มีทั้งหมด 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.6 และมีผู้ป่วยอีก 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.4 ที่มีระยะเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์

การวินิจฉัยภาวะ malignant pleural effusion นั้นโดยเฉลี่ยสัดส่วนระหว่างการวินิจฉัยโดย pleural cytology และ tissue biopsy นั้นพอๆกัน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจาก pleural cytology มีจำนวน 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.8 และผู้ป่วยอีก 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.2 วินิจฉัยจาก tissue biopsy โดยผล pleural cytology นั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น adenocarcinoma type จำนวน 51 ราย คิดเป็นร้อยละ 75.0 มีผู้ป่วย 3 ราย ที่เป็น small cell type คิดเป็นร้อยละ 4.4 และผู้ป่วยอีกจำนวน 14 รายคิดเป็นร้อยละ 20.6 ที่ตรวจไม่พบจากการส่ง pleural cytology ส่วนการทำ pleural biopsy เพื่อช่วยในการวินิจฉัยนั้นมีผู้ป่วยจำนวน 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.9 และมีผู้ป่วยอีกจำนวน 30 รายคิดเป็นร้อยละ 44.1 ที่ไม่ต้องทำ pleural biopsy

ระยะเวลาก่อนที่ผู้ป่วยจะทำ medical pleurodesis หลังจากพบว่า มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวน 53 รายคิดเป็นร้อยละ 77.9 ทำหลัง

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าความถี่และร้อยละ

ปัจจัย	จำนวน	ร้อยละ
Age (mean)	64.96	-
Smoking		
<20 มวน	56	82.36
>20 มวน	12	17.6
Diagnosis		
Non small cell lung cancer	62	91.2
Small cell lung cancer	6	8.8
Cell type		
Adenocarcinoma	61	89.7
Squamous cell carcinoma	1	1.5
Small cell	6	8.8
Date of symptom from effusion		
≤4 weeks	15	22.1
>4 weeks	53	77.9
Date of diagnosis of malignant pleural effusion		
≤4 weeks	20	29.4
>4 weeks	48	70.6
Pleural effusion is symptom of presentation		
No	15	22.1
Yes	53	77.9
Evidence of diagnosis		
Cytology	40	58.8
Biopsy	28	41.2
Pleural cytology		
Negative	14	20.6
Adenocarcinoma	51	75
Small cell	3	4.4
Pleural biopsy		
No	30	44.1
Yes	38	55.9
Number of thoracentesis before pleurodesis		
1 ครั้ง	30	44.1
2 ครั้ง	29	42.6
≥3 ครั้ง	9	13.3
Duration after presence of effusion before pleurodesis		
≤4 weeks	15	22.1
>4 weeks	53	77.9

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าความถี่และร้อยละ (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวน	ร้อยละ
Pleural pressure before pleurodesis		
No	57	83.8
Yes	11	16.2
Pleurodesis via pleuroscope or ICD		
ICD (only)	20	29.4
Pleuroscope & ICD	48	70.6
ICD size		
≤20	35	51.5
>20	33	48.5
Pleural fluid before pleurodesis		
≤150 mL	19	27.9
>150 mL	49	72.1
How many of attempt		
1	50	73.5
2	14	20.6
≥3	4	5.8
Sclerosing agent		
Talc	48	70.6
Oxytetracycline	17	25
Bleomycin	5	7.4
Duration of ICD insertion		
≤ 3 days	13	19.1
>3 days	55	80.9
Complication		
No	55	80.9
Yes	13	19.1
Complete lung expansion after pleurodesis		
Complete	34	50
Incomplete	34	50
If failure (cause of incomplete lung expansion)		
Proximal airway obstruction	7	10.3
Loculated pleural effusion	15	22.1
Persistent leakage	3	4.4
Trapped lung	9	13.2
Result of pleurodesis at 30 days of procedure		
Failure	17	25
Complete lung expansion	47	69.1
Partial response	4	5.9

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานค่าความถี่และร้อยละ (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวน	ร้อยละ
Recurrence of pleural effusion		
No	42	61.8
Yes	26	38.2
How long duration after first pleurodesis (if recurrence)		
No	42	-
≤1 month	17	65
>1 month	9	35
How many thoracentesis required after pleurodesis (if recurrence)		
0	49	72.1
1	11	16.2
≥2	8	11.7
Chemotherapy		
No	13	19.1
Single carboplatin	4	5.9
Carboplatin plus other	50	73.5
Cisplatin	1	1.5
Complication of chemotherapy		
No	49	72.1
Yes	19	27.9
Survival time after presence of duration		
≤1 month	5	7.4
>1 month	63	92.6
Survival time after pleurodesis		
≤1 month	14	20.6
>1 month	54	79.4
Targeted therapy		
No	41	60.3
Yes	27	39.7

จากวินิจฉัยว่ามีน้ำในเยื่อหุ้มปอดโดยเฉลี่ยมากกว่า 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วยส่วนน้อยอยู่จำนวน 15 รายคิดเป็นร้อยละ 22.1 ที่ทำ medical pleurodesis เร็วกว่า 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.1 ที่เจาะระบายน้ำในเยื่อหุ้มปอดเพียง 1 ครั้ง และผู้ป่วยอีกจำนวน 29 รายคิดเป็นร้อยละ 42.6 ที่เจาะระบาย

น้ำในเยื่อหุ้มปอด 2 ครั้งก่อนทำ medical pleurodesis ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 57 รายคิดเป็นร้อยละ 83.8 ที่ไม่ได้วัด pleural pressure ก่อนทำ medical pleurodesis

การทำ medical pleurodesis นั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.6 ที่ทำด้วย

วิธี pleuroscopy และมีผู้ป่วยอีกจำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.4 ที่ได้เฉพาะ ICD อย่างเดียว โดยขนาดสาย ICD ที่ใช้นั้นโดยเฉลี่ยมีผู้ป่วยจำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.5 ที่เป็นขนาดเล็ก คือ ขนาดเล็กกว่าเบอร์ 20 และมีผู้ป่วยอีกจำนวน 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.5 ที่ใช้ขนาดใหญ่กว่าเบอร์ 20 ปริมาณน้ำในเยื่อหุ้มปอดก่อนทำ medical pleurodesis นั้นมีผู้ป่วย 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.1 ที่มีปริมาณมากกว่า 150 มล. มีส่วนน้อยเท่านั้นที่มีปริมาณน้อยกว่า 150 มล. จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.9 สารที่ใช้เป็นตัวเชื่อมปอดให้ติดกันนั้นส่วนใหญ่ใช้ talc โดยมีผู้ป่วยจำนวน 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.6 มีผู้ป่วยที่ใช้ oxytetracycline จำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.0 มีผู้ป่วยเพียง 5 ราย ร้อยละ 7.4 เท่านั้นที่ใช้ bleomycin

ระยะเวลาการใส่สายระบายทรวงอกคาไว้ส่วนใหญ่มากกว่า 4 วันขึ้นไปมีผู้ป่วยจำนวน 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.9 มีผู้ป่วยส่วนน้อยอยู่ 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.1 เท่านั้นที่ใส่สายระบายทรวงอกน้อยกว่า 4 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 55 ราย ร้อยละ 80.9 ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการใส่สายระบายทรวงอก มีเพียงร้อยละ 19.1 หรือ 13 ราย เท่านั้นที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการใส่สายระบายทรวงอก

ภายหลังการทำ medical pleurodesis ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หลังจากการทำนั้นสัดส่วนพอๆกันระหว่างปอดขยายตัวเต็มที่กับปอดขยายตัวไม่เต็มที่ โดยคิดเป็นร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ปอดขยายตัวเต็มที่และปอดขยายตัวไม่เต็มที่อีกร้อยละ 50

สาเหตุหลักที่ทำให้ปอดขยายตัวไม่เต็มที่หลังทำ medical pleurodesis คือ loculated pleural effusion คิดเป็นร้อยละ 22.1 โดยมีผู้ป่วยจำนวน 15 ราย ลำดับถัดมาเป็น trapped lung มีผู้ป่วยจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.2 และผู้ป่วยอีกจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.3 ที่เป็น proximal airway

obstruction มีส่วนน้อยที่เป็น persistent leakage คิดเป็นร้อยละ 4.4 จำนวน 3 ราย

ผลของการทำ medical pleurodesis ที่ 30 วันนั้นพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 47 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.1 นั้นทำได้สำเร็จโดยไม่มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดเป็นซ้ำเลยภายใน 30 วันหลังจากการทำ medical pleurodesis มีผู้ป่วยร้อยละ 25 ที่ล้มเหลวจากการทำ medical pleurodesis เป็นจำนวน 17 ราย โดยพบว่ามีน้ำในเยื่อหุ้มปอดเป็นซ้ำภายใน 30 วัน และมีผู้ป่วยอีก 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.9 ที่ยังมีน้ำอยู่บ้างแต่ผู้ป่วยไม่มีอาการเหนื่อยและไม่จำเป็นต้องเจาะทรวงอกระบายน้ำออก

ผลโดยรวมหลังจากการทำ medical pleurodesis โดยพิจารณาการกลับเป็นซ้ำอีกครั้งของน้ำในเยื่อหุ้มปอดหลังจากการทำครั้งแรกตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยยังมีชีวิตนั้นพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.8 ไม่มีการกลับเป็นซ้ำอีก และผู้ป่วยอีก 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.2 พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดอีก โดยระยะเวลาเฉลี่ยการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นซ้ำโดยเฉลี่ย 1 เดือนหลังจากทำ medical pleurodesis มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 และมีผู้ป่วยอีกจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 35 พบว่ากลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา มากกว่า 1 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 80.9 มีผู้ป่วยเพียง 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.1 เท่านั้นที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนั้นส่วนใหญ่ได้รับสูตรผสมที่มี carboplatin เป็นส่วนประกอบจำนวน 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 73.5 ส่วนผู้ป่วยที่ได้เฉพาะ carboplatin เป็นตัวเดียวมีจำนวน 4 ราย ร้อยละ 5.9 และมีผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.5 ที่ได้สูตรที่มี cisplatin ภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาเคมีบำบัดพบได้น้อยโดยคิดเป็นร้อยละ 27.9 โดยมีจำนวนผู้ป่วย 19 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน

49 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.1 ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการได้ยาเคมีบำบัด ภาวะแทรกซ้อนจากการได้ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่เป็น febrile neutropenia มีจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 78.9 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.3 ไม่ได้รับยาต้านตัวรับจำเพาะหรือ targeted therapy มีผู้ป่วยเพียง 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 39.7 เท่านั้นที่ได้รับยาต้านตัวรับจำเพาะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 79.4 มีระยะเวลาอยู่รอดหลังจากการทำ medical pleurodesis มากกว่า 1 เดือน และมีผู้ป่วยที่มีระยะเวลาอยู่รอดน้อยกว่า 1 เดือนจำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.6 ส่วนระยะเวลาของการมีชีวิตรอดหลังจากมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีระยะเวลา มากกว่า 1 เดือน โดยมีผู้ป่วยจำนวน 63 ราย คิดเป็นร้อยละ 92.6 และมีผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่มีระยะเวลาอยู่รอดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 เดือน คิดเป็นจำนวนร้อยละ 7.4

ปัจจัยที่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion (ตารางที่ 2)

1. Cell type ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 (p =0.203)
2. วันที่มีอาการจาก effusion ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.876)
3. วันของการวินิจฉัย malignant pleural effusion ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.466)
4. Pleurodesis โดย pleuroscopy หรือ ICD ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.068)
5. ขนาด ICD ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.851)
6. Pleural fluid <150 มล. ก่อนทำ

ตารางที่ 2. แสดงปัจจัยที่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion

	P value
Cell type	0.203
Date of symptom from effusion	0.876
Date of diagnosis of malignant pleural effusion	0.466
Pleurodesis via pleuroscopy or ICD	0.068
ICD size	0.851
Pleural fluid <150 ml before pleurodesis	0.688
Duration of ICD insertion	0.061
Complete lung expansion after pleurodesis	0.047
How long duration after first pleurodesis	0.000
Chemotherapy total course	
Targeted therapy	0.001

ICD: intercostal drainage

- pleurodesis ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.688)
7. Duration ของการใส่ ICD ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.061)
8. Complete lung expansion หลังทำ pleurodesis มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.047)
9. ระยะเวลาหลังทำ pleurodesis ครั้งแรก ถ้ามี recurrence มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.000)

10. Chemotherapy total course ไม่มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.783)

11. Targeted therapy มีผลต่อ recurrence of pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.001)

ปัจจัยที่มีผลต่อ pleurodesis ที่ 30 วัน (ตารางที่ 3)

1. Cell type ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.200)

2. วันที่มีอาการจาก effusion ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.449)

3. วันที่ของการวินิจฉัย malignant pleural effusion ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.449)

4. Pleurodesis โดย pleuroscopy หรือ ICD ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.416)

5. ขนาด ICD ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.447)

6. Pleural fluid <150 มล. ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ (p =0.197)

7. ระยะเวลาการใส่ ICD ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ (p =0.224)

8. Complete lung expansion หลังทำ pleurodesis มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.000)

9. ระยะเวลาหลังทำ pleurodesis ครั้งแรกถ้ามี recurrence อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.204)

10. Chemotherapy total course ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ 0.05 (p =0.103)

11. Targeted therapy ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ (p =0.667)

ตารางที่ 3. แสดงปัจจัยที่มีผลต่อผลของ pleurodesis ที่ 30 วัน

	P value
Cell type	0.200
Date of symptom from effusion	0.449
Date of diagnosis of malignant pleural effusion	0.449
Pleurodesis via pleuroscope or ICD	0.416
If ICD (ICD size)	0.447
Pleural fluid <150 ml before pleurodesis	0.197
Duration of ICD insertion	
Complete lung expansion after pleurodesis	0.224
How long duration after first pleurodesis	0.000*
Chemotherapy total course	0.204
Targeted therapy	0.103

บทวิจารณ์

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย (primary outcome) เพื่อศึกษาว่าการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยา (medical pleurodesis) นั้น ผลการรักษาให้สำเร็จขึ้นกับปัจจัยอะไรบ้าง จากข้อมูลสรุปได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำอีกหลังจากการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน (recurrence of pleural effusion) ด้วยยานั้นมีปัจจัยที่สำคัญดังต่อไปนี้

1. Complete lung expansion หลังทำ pleurodesis มีผลต่อ recurrence ของ pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.047$)

2. Targeted therapy มีผลต่อ recurrence ของ pleural effusion อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.001$)

ส่วนปัจจัยอื่นๆที่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้านี้ว่ามีผลต่อการกลับเป็นซ้ำ ไม่ว่าจะเป็ปริมาณน้ำในเยื่อหุ้มปอดที่ออกจากท่อนระบายทรวงอกก่อนฉีดสารเชื่อมติดกันของเยื่อหุ้มปอด ชนิดของสารที่ใช้ทำให้เยื่อหุ้มปอดเชื่อมติดกัน หรือภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หรือไม่ก่อนที่จะฉีดสารเชื่อมเยื่อหุ้มปอดให้ติดกัน จากข้อมูลของงานวิจัยนี้พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ถ้าพิจารณาระยะเวลาความสำเร็จจากการทำ medical pleurodesis โดยพิจารณาที่เวลา 30 วัน นั้นจากงานวิจัยนี้มีเพียงปัจจัยเดียว คือ

Complete lung expansion หลังทำ pleurodesis มีผลอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.000$) ซึ่งงานวิจัยที่มีมาก่อนหน้านี้จะตัดระยะเวลาภายใน 30 วันหลังจากทำ medical pleurodesis ดังนั้นปัจจัยอื่นๆ เช่น ปริมาณน้ำในเยื่อหุ้มปอดก่อนทำหัตถการสารที่ใช้ในการฉีดเพื่อให้เยื่อหุ้มปอดเชื่อมติดกันขนาดสายท่อนระบายออกนั้น จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลต่อการสำเร็จในการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดให้ติดกัน

ส่วน secondary outcome จากงานวิจัยนี้พอสรุปได้ว่า

1. การทำ medical pleurodesis สำเร็จนั้น ประเมินได้จากว่ามี complete lung expansion หรือไม่เพียงปัจจัยเดียว

2. ระยะเวลาของการมีชีวิตรอดหลังจากการทำ medical pleurodesis โดยเฉลี่ย คือ มากกว่า 1 เดือน โดยมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 79.4 และมีผู้ป่วยจำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.6 ที่มีระยะเวลาอยู่รอดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 เดือน

3. ระยะเวลาของการมีชีวิตรอดภายหลังจากวินิจฉัยว่ามีภาวะ malignant pleural effusion ผู้ป่วยจำนวน 63 รายคิดเป็นร้อยละ 92.6 มีระยะเวลาการอยู่รอดมากกว่า 1 เดือน มีผู้ป่วยเพียง 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.4 ที่มีระยะเวลาการอยู่รอดน้อยกว่า 1 เดือน

ผลสำเร็จของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยการใช้ยาและปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยมะเร็งปอดจากงานวิจัยนี้พอสรุปได้ว่าปัจจัยหลักของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยการใช้ยาให้สำเร็จนั้นคือ ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่หลังจากการฉีดยาเพื่อให้อุดเชื่อมติดกัน และเป็นเพียงปัจจัยเดียวจากงานวิจัยนี้ที่มีความสำคัญทางนัยสถิติ โดยผลลัพธ์ที่ได้จากการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดอีกตลอดจนผู้ป่วยเสียชีวิตและผลลัพธ์ที่ 30 วันหลังจากการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ($P = 0.047$ และ $P = 0.000$) ซึ่งผลสอดคล้องกับคำแนะนำของ American Thoracic Society ค.ศ. 2000 โดยอ้างว่าปัจจัยสำคัญของการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยการใช้ยา คือ ภาวะปอดขยายตัวอย่างเต็มที่เพราะถ้าปอดขยายตัวไม่เต็มที่การเชื่อมกันของเยื่อหุ้มปอดด้วยยามีโอกาสล้มเหลวสูง อันเป็นผลมาจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ได้ตีพิมพ์ออกมา คือ Villanueva

และคณะในปี ค.ศ. 1994 โดยได้ศึกษาปัจจัยต่างๆ เปรียบเทียบความสำเร็จจากการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน ผลสรุปว่า ภาวะปอดขยายตัวเต็มที่ก่อนเอาสายระบายออกออกเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เยื่อหุ้มปอดติดกันได้ดีและโอกาสการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ก่อนหน้านี้เคยมีการศึกษาของ Rodriguez-Panadero ในปี ค.ศ. 1995 พบว่าระดับของ pleural D-dimer นั้นสัมพันธ์กับ fibrinolytic activity โดยถ้าระดับ pleural D-dimer ที่กลับมากปกติใช้เวลานานกว่า 24 ชั่วโมงบ่งบอกถึงความล้มเหลวในการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดให้ติดกันด้วยยานี้มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ pleural D-dimer กลับมากปกติใน 24 ชั่วโมงซึ่งในทางปฏิบัติจะท้าทาย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงไม่มีการวัดระดับ pleural D-dimer มีการศึกษาของ Belani และคณะในปี ค.ศ. 1995 เพื่อเปรียบเทียบการใช้ยาแตกต่างชนิดกันในการทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกัน (sclerosing agent) โดยเปรียบเทียบ chemical pleurodesis มี 3 ตัวซึ่งประกอบด้วย tetracycline doxycycline bleomycin เปรียบเทียบกับการใช้ talc ผลพบว่าประสิทธิภาพไม่ต่างกันและพบว่ากลุ่มที่ได้รับ chemical pleurodesis จะประหยัดกว่าถือว่าคุ้มทุนกว่า แต่งานวิจัยฉบับนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 70.6 ใช้ talc เป็นส่วนใหญ่ การแปลข้อมูลอาจได้ผลไม่เที่ยงตรงจึงไม่ได้ทำเปรียบเทียบผลลัพธ์ที่ 30 วัน และการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดอีกครั้งตลอดจนผู้ป่วยเสียชีวิต นอกจากนี้การเลือกขนาดของท่อระบายออกโดยเปรียบเทียบระหว่างขนาดเล็ก (<32F) และขนาดใหญ่ (>32F) ดูผลลัพธ์ว่าผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มไหนมากกว่ากันก็มีการศึกษาของ Clementsen และคณะในปี ค.ศ. 1998 พบว่าไม่ต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่ใส่สายระบายออกขนาดใหญ่จะมีอาการปวดจากการใส่สายระบายออกมากกว่ากลุ่มที่ใส่ขนาด

เล็กกว่าซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่ผลลัพธ์ไม่ต่างกันในการกลับเป็นซ้ำของน้ำในเยื่อหุ้มปอดหลังประเมินผลที่ 30 วัน ($P = 0.447$) และผลลัพธ์ที่ระยะเวลาตลอดจนผู้ป่วยเสียชีวิตก็ได้ผลสอดคล้องกัน ($P = 0.851$) นอกจากนี้งานวิจัยนี้ยังสรุปได้ว่า ชนิดของเซลล์มะเร็ง ปริมาณน้ำในเยื่อหุ้มปอดก่อนทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยา การใส่สายระบายออกไว้นานหรือถอดออกเร็วกว่า 4 วัน การวินิจฉัยว่ามีน้ำในเยื่อหุ้มปอดช้าหรือเร็วกว่า 4 สัปดาห์ การทำเยื่อหุ้มปอดให้เชื่อมติดกันด้วยยาหลังพบว่า มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดช้าหรือเร็วกว่า 4 สัปดาห์ การได้รับหรือไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ปัจจัยเหล่านี้พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อผลลัพธ์ทั้งการเป็นซ้ำที่ 30 วัน (result of pleurodesis at 30 days of procedure) หรือการกลับเป็นซ้ำตลอดระยะเวลาผู้ป่วยมีชีวิตจนเสียชีวิต (recurrence of pleural effusion)

เอกสารอ้างอิง

1. Am J Respir Crit Care Med, Management of Malignant Pleural Effusions 162:1987-2001, 2000.
2. Martinez-Moragon E et al. Malignant pleural effusions: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. Respiration 1998; 65:108-13.
3. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Juan JM, et al. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151: 785-90.
4. Belani CP et al. Cost-effectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion. J Oncol Manag 1995;4:24-34.
5. Clementsen P, Evald T, Grode G, et al. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. Respir Med 1998;92:593-6.
6. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, et al. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment

- of malignant pleural effusions. *Thorax* 1994;49:23-5.
7. G Antunes, BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions, *Thorax* 2003;58:29-38.
 8. Ali I. Musani, Treatment options for malignant pleural effusion, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009, 15:380-7.
 9. JOHN E, Recent Advances in the Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusions, *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):235-50.
 10. Daniel Morgensztern, Prognostic Impact of Malignant Pleural Effusion at Presentation in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, *Thorac Oncol.* 2012; 7:1485-9.
 11. Management of Malignant Pleural Effusions, *Am J Respir Crit Care Med* 162;1987-2001.
 12. G Antunes et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions, *Thorax* 2003;58:ii29-ii38.

Journal club

Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis

Lars B Holst,¹ Marie W Petersen,¹ Nicolai Haase,¹ Anders Perner,¹ JØrn Wetterslev²

OBJECTIVE

To compare the benefit and harm of restrictive versus liberal transfusion strategies to guide red blood cell transfusions.

DESIGN

Systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials.

DATA SOURCES

Cochrane central register of controlled trials, Silver Platter Medline (1950 to date), Silver Platter Embase (1980 to date), and Science Citation Index Expanded (1900 to present). Reference lists of identified trials and other systematic reviews were assessed, and authors and experts in transfusion were contacted to identify additional trials.

TRIAL SELECTION

Published and unpublished randomised clinical trials that evaluated a restrictive compared with a liberal transfusion strategy in adults or children, irrespective of language, blinding procedure, publication status, or sample size.

DATA EXTRACTION

Two authors independently screened titles and abstracts of trials identified, and relevant trials were evaluated in full text for eligibility. Two reviewers then independently extracted data on methods, interventions, outcomes, and risk of bias from included trials. random effects models were used to estimate risk ratios and mean differences with 95% confidence intervals.

RESULTS

31 trials totalling 9813 randomised patients were included. The proportion of patients receiving red blood cells (relative risk 0.54, 95% confidence interval 0.47 to 0.63, 8,923 patients, 24 trials) and the number of red blood cell units transfused (mean difference -1.43, 95% confidence interval -2.01 to -0.86) were lower with the restrictive compared with liberal transfusion strategies. Restrictive compared with liberal transfusion strategies were not associated with risk of death (0.86, 0.74 to 1.01, 5,707 patients, nine lower risk of bias trials), overall morbidity (0.98, 0.85 to 1.12, 4,517 patients, six lower risk of bias trials), or fatal or non-fatal myocardial infarction (1.28, 0.66 to 2.49, 4,730 patients, seven lower risk of bias trials). Results were not affected by the inclusion of trials with unclear or high risk of bias. Using trial sequential analyses on mortality and myocardial infarction, the required information size was not reached, but a 15% relative risk reduction or increase in overall morbidity with restrictive transfusion strategies could be excluded.

CONCLUSIONS

Compared with liberal strategies, restrictive transfusion strategies were associated with a reduction in the number of red blood cell units transfused and number of patients being transfused, but mortality, overall morbidity, and myocardial infarction seemed to be unaltered. Restrictive transfusion strategies are safe in most clinical settings. Liberal transfusion strategies have not been shown to convey any benefit to patients.

**วิจารณ์การศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยโดย นายแพทย์จิตร ลิทธิอมร
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

แต่ก่อนมักให้เลือดจนระดับฮีโมโกลบินได้ 10 ก./ดล. และระดับ hematocrit ได้ร้อยละ 30¹ แต่การให้เลือดมากเกินไปทำให้มีการติดเชื้อที่ไม่พึงประสงค์ มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ กับผู้ได้รับเลือด และมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น ในปี ค.ศ. 1988 National Institute of Health จึงได้มีการทบทวนหลักการให้เลือดขึ้นใหม่ โดยปริมาณเลือดที่ให้ขึ้นกับภาวะผู้ป่วย และความจำเป็นที่เนื้อเยื่อต้องได้รับออกซิเจน² และได้มีแนวทางให้เลือดใหม่ ๆ ออกมาเป็นระยะ^{3,4,5} แนวทางเหล่านี้ต้องอาศัยความสามารถในการประเมินผู้ป่วยของผู้ให้การรักษา

เราทราบกันมาแล้วว่า ระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยสัมพันธ์กับโอกาสเสียชีวิต ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 7.1-8 ก./ดล. มีอัตราการตายร้อยละ 0.9 ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าร้อยละ 3 ก./ดล. มีอัตราการตายมากถึงร้อยละ 62.1^{6,7} Carson และคณะพบว่า การให้เลือดแดงให้จำกัดตามความจำเป็น (restrictive transfusion) มีประโยชน์มากกว่าการให้เลือดแดงให้มากไว้ก่อน (liberal transfusion) ในเรื่องปริมาณเลือดที่ได้รับและการประหยัดค่าใช้จ่าย แต่อัตราตายเมื่อ 30 วัน อัตราการติดเชื้อ จำนวนวันที่อยู่โรงพยาบาล จำนวนวันที่ต้องนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต และการเกิด myocardial infarction ใกล้เคียงกันกับผู้ป่วยที่ได้รับเลือดแดงมากไว้ก่อน (liberal transfusion)^{8,9,10,11} อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนว่าควรให้เลือดแดงตามความจำเป็น หรือการให้เลือดแดงมากไว้ก่อนจะให้ประโยชน์และโทษอย่างไร เพราะรายงานแต่ละรายงานมีจำนวนผู้ป่วยไม่พอ และผู้ป่วยมักจะมี cardiac reserve น้อยกว่าคนปกติความสามารถในการนำออกซิเจนไปให้เนื้อเซลล์ของร่างกายจึงแปร

ตาม arterial oxygen content เป็นหลัก ความสามารถในการให้ออกซิเจนกับเนื้อเยื่อยังแปรตามปริมาณ lactate ในกระแสโลหิตด้วย

Holst LB, Petersen MW, Haase N และคณะได้ทำการศึกษา systematic review และ meta-analysis กับ trial sequential analysis¹² เพื่อพยายามหาคำตอบว่า ควรให้เลือดแดงตามความจำเป็น (restrictive) หรือการให้เลือดแดงมากไว้ก่อน (liberal transfusion) Meta-analysis เป็นการวิเคราะห์ผลจากรายงานทั้งที่ตีพิมพ์ และไม่ได้ตีพิมพ์ อย่างเป็นระบบทั้งหมด แต่เนื่องจากข้อมูลมีขนาดต่างกัน รายงานที่มีจำนวนผู้ป่วยและอัตราการตายน้อย และการทดสอบทางสถิติหลายครั้ง ทำให้อาจจะให้การสรุปทางสถิติผิดได้ คณะผู้วิจัยจึงได้ใช้ trial sequential analysis เพื่อช่วยแก้ข้อคิดที่เกิดขึ้นจากจำนวนผู้ป่วยน้อย และเกิดจากการทดสอบทางสถิติซ้ำ (repetitive statistical tests) โดยใช้ข้อมูลจากการวิเคราะห์รายงานที่ผ่านมา ใช้ประมาณการเหตุการณ์กรณีที่จำนวนตัวอย่างในการศึกษามีน้อย หรือกรณีที่พบข้อมูลสำคัญน้อยมากจนไม่น่าเป็นไปได้¹³ ทำให้ผลการวิเคราะห์ที่น่าเชื่อถือมากขึ้น

พบว่า การให้เลือดแดงตามความจำเป็น (restrictive transfusion) มีอัตราการตาย อัตราป่วย และ myocardial infarction ใกล้เคียงกับการให้เลือดแดงมากไว้ก่อน (liberal transfusion) และจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเลือดแดงน้อยลง ปริมาณเลือดแดงที่ใช้ก็ลดลงด้วย ประเด็นที่เกิดข้อคิดในการศึกษามีน้อย ในเรื่องการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ากลุ่ม ออกคิจากการแบ่งกลุ่มมีไม่มาก ข้อมูลส่วนมากมีพอ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน ประเด็นที่อาจมีปัญหบ้าง คือ การประเมินผลการรักษาทั้งจากผู้ป่วย

และผู้ให้บริการ เพราะผู้ป่วยและผู้ให้บริการรู้ว่า อยู่ในกลุ่มที่ได้รับเลือดตามความจำเป็น (restrictive transfusion) หรือได้รับเลือดแดงมากไว้ก่อน (liberal transfusion) จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีจำนวนผู้ป่วยมากพอ และควบคุมอคติที่อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยและผู้ให้บริการรู้ว่าได้รับการรักษาได้รับเลือดแดงตามจำเป็นหรือได้รับเลือดแดงมากไว้ก่อน

เอกสารอ้างอิง

1. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 2010;98:2.
2. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700.
3. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009;37:3124.
4. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM et al. Clinical practice guidelines From the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016;316:2015.
5. Society of thoracic surgeons blood conservation guideline task force, ferraris VA, brown JR, et al. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944
6. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;42:812.
7. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion* 2014;54:2688.
8. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N. et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:cd002042.
9. Roubinian NH, Escobar GJ, Liu V, et al. Decreased red blood cell use and mortality in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2014;174:1405.
10. Roubinian NG, Escobar GJ, Liu, et al. Trends in red blood cell transfusion and 30-day mortality among hospitalized patients. *Transfusion* 2014;54:2678.
11. Elizalde JI, Clemente J, Martin JL, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997;37:573
12. Holst LB, Peterson MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomized trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;350:h1354 doi:10.1136/bmj.h1354
13. Lan KKG. and DeMets G. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70(3):659-663.

วิจารณ์การศึกษาและระเบียบวิธีวิจัยโดย นายแพทย์กฤษฏา วุฒิกุล
สาขาโลหิตวิทยา ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การบริหารจัดการการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงในผู้ป่วยเป็นหัวข้อที่มีการถกเถียงกันมานาน เกี่ยวกับแนวทางการให้เลือดแดงที่เหมาะสมกับผู้ป่วย โดยในอดีตมีหลักฐานสนับสนุนการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแก่ผู้ป่วยให้มากที่สุด เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินให้สูงใกล้เคียงค่าปกติ (liberal transfusion) นั้นจะช่วยพัฒนาผลลัพธ์ในการรักษา เช่น การฟื้นตัวที่เร็วขึ้น ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่สั้นลง หรือแม้กระทั่งเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย เป็นต้น อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านั้นเป็นการศึกษาในลักษณะการสังเกตเชิงย้อนหลัง (observational retrospective study) แต่การศึกษาในช่วงหลังที่มีการศึกษาในลักษณะไปข้างหน้า และเป็นการศึกษาแบบสุ่ม (prospective randomized controlled study) นั้นให้ผลการศึกษาที่ต่างไป โดยแสดงให้เห็นถึงผลการรักษาที่เท่าเทียมกับของแนวทางการให้เลือดแบบจำกัด (restrictive transfusion) กับการให้เลือดแบบ liberal transfusion ดังนั้นคำแนะนำแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดง (transfusion guideline) ในช่วงหลังนั้นสนับสนุนการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบจำกัด (restrictive transfusion) โดยให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงเท่าที่จำเป็นมากกว่าการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงเพื่อรักษาระดับของฮีโมโกลบินให้เหนือระดับใดระดับหนึ่ง (transfusion threshold) ในปี ค.ศ. 2012 Cochrane database of systematic review analysis¹ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรม และวิเคราะห์เกี่ยวกับผลของแนวทางการให้เลือดแบบ liberal เทียบกับ restrictive transfusion โดยผลการศึกษาในครั้งนั้นสนับสนุนแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ restrictive transfusion อย่างไรก็ตามก็ข้อมูลจากการทำ meta-

analysis ครั้งนั้นประกอบด้วยข้อมูลส่วนใหญ่จากการวิจัย 2 การวิจัยหลัก คือ TRICC² และ FOCUS³ trials โดย TRICC trial เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง restrictive transfusion กับ liberal transfusion ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรม โดยผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ restrictive transfusion มีอัตราการตายที่ 30 วันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ liberal transfusion ในขณะที่ FOCUS trial เป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง restrictive transfusion กับ liberal transfusion ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพกจากภาวะกระดูกสะโพกหัก โดยศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง/ประวัติของโรคทางระบบหัวใจ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า liberal transfusion ไม่ได้ลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล หรือเพิ่มความสามารถในการฟื้นตัวของผู้ป่วย ในบทความนี้ นายแพทย์ Holst และคณะ⁴ อ้างถึงข้อจำกัดของ Cochrane database of systematic review analysis ดังกล่าวว่ามีอคติ และมีข้อจำกัดในการนำไปใช้ในประชากรกลุ่มอื่นเนื่องจากข้อมูลการวิเคราะห์ของ Cochrane review มาจากผู้ป่วยใน 2 การวิจัยเป็นหลัก จึงได้จัดทำการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis ครั้งนี้เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ liberal และ restrictive transfusion โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยในการวิจัยแบบสุ่มนอกเหนือจากที่รวบรวมใน Cochrane analysis เพิ่มเติมเพื่อที่จะเพิ่มน้ำหนักของผลการศึกษา

ผลการศึกษา และการวิจารณ์บทความ:
โดยอาศัยวิธีการวิจัยตามแนวทาง PRISMA ซึ่งเป็นมาตรฐานในการทำ systematic review ผู้วิจัย

สามารถรวบรวมเฉพาะการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าเพิ่มเติมจาก Cochrane analysis เดิม โดยแบ่งการวิเคราะห์เป็น 2 ส่วน คือ การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ (31 การวิจัย) และการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณเพื่อดูผลต่ออัตราการเสียชีวิต (23 การวิจัย) โดยผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างแนวทางการให้เลือดแบบ restrictive transfusion และ liberal transfusion ทั้งในแง่ของอัตราการเสียชีวิต [relative risk (RR) 0.95, 95% confidence interval (CI) 0.81-1.11, P=0.52] อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนผล (RR 1.06, 95% CI 0.93-1.21, P=0.36) อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (RR 1.05, 95% CI 0.82 - 1.36, P=0.70) และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นนอกจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (RR 0.79, 95% CI 0.64 - 0.97, P=0.03) แต่พบว่าแนวทางการให้เลือดแบบ restrictive transfusion มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับผลิตภัณฑ์เลือดแดง (RR 0.54, 95% CI 0.47 - 0.63, P <0.001) และจำนวนผลิตภัณฑ์เลือดแดงที่ใช้้น้อยกว่า (mean difference -1.43 ถุง 95% CI -2.01-0.86 ถุง P <0.001) เมื่อเทียบกับแนวทางการให้เลือดแบบ liberal transfusion อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการวิจัยที่วิเคราะห์และลงความเห็นถึงคุณภาพของข้อมูลการศึกษาว่าอยู่ในระดับต่ำ (low GRADE quality for recommendation) ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลแยกโดยจำกัดเฉพาะในการวิจัยที่มีความเสี่ยงต่ออคติในระดับต่ำ ซึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงระหว่าง 2 แนวทาง นอกจากนี้ได้อาศัยการวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อพัฒนาคุณภาพ และลดอคติของข้อมูลที่อาจเกิดจาก repetitive testing ใน meta-analysis โดยวิธี trial sequential analysis (TSA) พบว่าในส่วนของอัตราการเสียชีวิตโดยรวมนั้น ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมให้ได้จำนวนผู้ป่วยมากขึ้นต่อไปใน

อนาคตเพื่อเปรียบเทียบผลระหว่างการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดง 2 แนวทาง แต่ในส่วนของอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้นเมื่ออาศัยวิธี TSA แล้วทำนายว่าการศึกษาในอนาคตเพิ่มเติมนั้นไม่มีโอกาสทางสถิติที่จะพบความแตกต่างสัมพัทธ์ (RR reduction) ที่ร้อยละ 15 ระหว่างแนวทางการเติมผลิตภัณฑ์เลือดแดงทั้ง 2 แนวทาง โดยสรุปแล้วการศึกษาของนายแพทย์ Holst และคณะด้วยวิธีการ systematic review ในครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ restrictive และ liberal transfusion พ้องไปกับข้อมูลจาก Cochrane database of systematic review analysis ในปี ค.ศ. 2012 ซึ่งเป็นการสนับสนุนหลัก การให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ restrictive transfusion ในแนวทางแนะนำการให้เลือดในปัจจุบัน โดย restrictive transfusion นั้นให้ผลเทียบเคียงกับการให้เลือดแดงแบบ liberal transfusion ในขณะเดียวกันเป็นการลดอัตราการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดง และมีแนวโน้มลดอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับผลิตภัณฑ์เลือดแดง อย่างไรก็ตามถ้าพิจารณาในรายละเอียดเชิงลึกแล้ว การวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบแนวทางการให้เลือดมีตัวแปรหลากหลายทั้งในส่วน ของผลิตภัณฑ์เลือดแดงที่ให้กับผู้ป่วย อายุของผู้ป่วย ระดับของฮีโมโกลบินในแต่ละการวิจัยที่รวบรวมมาใน systematic review นี้มีความแตกต่างกันมาก (โดย ใน systematic review นี้ ผู้วิจัยพบว่าเกณฑ์ของการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงในการวิจัยที่รวบรวมมานั้น มี hemoglobin trigger ต่างกันออกไป โดยในแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ restrictive transfusion นั้นมีค่า hemoglobin trigger ตั้งแต่ 7.0-9.4 ก./ดล. หรือมีอาการของภาวะโลหิตจาง ในขณะที่ในแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เลือดแดงแบบ liberal transfusion นั้น มีค่า hemoglobin trigger ระหว่าง 9.0-13.0 ก./ดล.) และลักษณะของผู้ป่วย

(TRISS trial ศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต TRACS trial⁵ ศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาผ่าตัดหัวใจ FOCUS trial ศึกษาผู้ป่วยที่มีโรค/มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจที่เข้ารับการรักษาตัดข้อสะโพกหรือการศึกษาของนายแพทย์ Villanueva⁶ ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เป็นต้น) ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาจำเพาะโดยตรงถึงแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยทั่วไป เพราะฉะนั้นโดยสรุปในทางปฏิบัติจากหลักฐานทางการวิจัยที่มีอยู่ในปัจจุบัน แพทย์ควรใช้วิจารณญาณในการให้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงในผู้ป่วย โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยอย่างถี่ถ้วน และให้เลือดตามความจำเป็นเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก (clinical indication) ที่เหมาะสม เช่น อาการจากภาวะช็อค หรือภาวะเลือดออก เป็นต้น มากกว่าที่จะให้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงเพื่อรักษากระดับฮีโมโกลบินให้สูงกว่าค่าใดค่าหนึ่ง (hemoglobin threshold strategy) เป็นหลัก โดยหลักฐานใน

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ที่ชัดเจนของแนวทางการให้ผลิตภัณฑ์เม็ดเลือดแดงเพื่อรักษากระดับฮีโมโกลบินให้สูงกว่า 10 ก./ดล. ในกรณีใดๆ ทั้งในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต หรือผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

เอกสารอ้างอิง

1. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD002042.®
2. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. N Engl J Med 1999;340(6):409-17.
3. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. N Engl J Med 2011;365(26):2453-62.
4. Holst LB, Petersen MW, Haase N et al. BMJ 2015;350:h1354.
5. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR et al. JAMA 2010;304(14):1559-67.
6. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. N Engl J Med 2013;368(1):11-21.

Clinicopathological conference

วรฤทธิ เลิศสุวรรณเสรี*
 จิตินันท์ จุลฤกษ์**
 สมณพร บุญยะรัตเวช สองเมือง*
 ปณิธิณี ลวสุต*
 จีรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์***

* ภาควิชาอายุรศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 ** ภาควิชารังสีวิทยา
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 *** ภาควิชาพยาธิวิทยา
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายชาวสวิสเซอร์แลนด์คู่ อายุ 70 ปี อาชีพนักธุรกิจ ปัจจุบันไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนาประเทศสวิสเซอร์แลนด์ ที่อยู่ปัจจุบันกรุงเทพมหานคร เชื้อชาติสวิสเซอร์แลนด์ สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 1 ประวัติได้จากผู้ป่วยญาติ และเวชระเบียนเชื่อถือได้มาก

CC: เหนื่อยมากขึ้น 2 สัปดาห์

PI: Status เดิมแข็งแรงดี ช่วยเหลือตัวเองได้

2 ปี: เริ่มมีอาการเหนื่อยมากขึ้น เป็นเฉพาะเวลาออกแรง เช่น ขึ้นบันได ไม่มีเจ็บหน้าอก ไม่มีใจสั่น นอนราบได้ ไม่มีตื่นมาหอบกลางคืน ไม่บวม ไม่มีไข้ มีไอแห้งๆ ไม่มีเสมหะ

8 เดือน: อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้น ขึ้นบันไดบ้านไม่ไหว เริ่มมีขาบวมทั้ง 2 ข้างเป็นตลอดทั้งวัน ไม่มีหนังตาบวม ยังนอนราบได้ ไม่มีตื่นมาหอบกลางคืน อาการเหนื่อยเป็นอยู่ตลอดร่วมกับยังมีไอแห้งๆ จึงไปที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง แพทย์ไม่ได้แจ้งว่าเป็นโรคอะไร ให้ยาบำรุงไม่ทราบชนิดมารับประทาน แต่อาการไม่ดีขึ้น เริ่มต้องตื่นมาหอบกลางคืน อ่อนเพลีย รับประทานได้น้อย รู้สึกพอมลง

5 เดือน: เริ่มสังเกตตัวเหลืองตาเหลืองมากขึ้น ไม่มีปวดท้อง บัสสาวะสีเข้มขึ้น ไม่ได้สังเกตสีอุจจาระ ไม่คันตามร่างกาย ไม่มีท้องโต ไม่มีก้อนคลำได้ตามร่างกาย ร่วมกับยังมีอาการเหนื่อยอยู่ จึงไปรักษาที่โรงพยาบาลรัฐบาลอีกแห่งหนึ่ง แพทย์ได้ทำ echocardiogram แจ้งว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจหนา แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติม ผู้ป่วยขอกลับไปรักษาที่โรงพยาบาลเอกชนที่เดิม แพทย์จึงได้ตรวจ trans-thoracic echocardiogram พบ severe concentric left ventricular hypertrophy with preserve left ventricular (LV) systolic function, LVEF 61%, diastolic dysfunction grade III, right ventricular systolic pressure (RVSP) 39 mmHg, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) 0.94 cm, thickening RV chamber, moderate left atrial enlargement, severe right atrium enlargement อาการเหนื่อยพอๆเดิม

1 เดือน: อาการเหนื่อยเป็นมากขึ้นจนทำกิจวัตรประจำวัน

เองไม่ไหว ต้องให้ญาติช่วย นอนราบไม่ได้ มีไอมากขึ้น เวลานอนราบ ขาววมทั้ง 2 ข้าง ปัสสาวะออกพอๆ เดิม อาการตัวเหลืองตาเหลืองเป็นมากขึ้น ไม่มีท้องโต ไม่มีไข้ จึงเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เอกชนแห่งเดิม ผล chest X-ray มี bilateral pleural effusion จึงได้ตรวจ thoracentesis

Pleural fluid profile: white blood (WBC) 86 cells/cumm (lymphocyte 94%), protein 2,200 ก./ดล. LDH 156 ยูนิต/ดล. albumin 0.5 ก./ดล. negative for malignancy cell

BUN 47 มก./ดล. Cr 1.55 มก./ดล. BNP 15,133 พิโคก./มล.

Ultrasonogram: hepatomegaly

ขณะที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลได้รับยาขับปัสสาวะ และยาฆ่าเชื้อไม่ทราบชนิด แพทย์แจ้งว่ามีน้ำท่วมปอด ร่วมกับไตวายได้รับการรักษาในโรงพยาบาลประมาณ 1 เดือน ก่อนกลับจากโรงพยาบาลพบว่าค่าไตสูงขึ้น BUN 67 มก./ดล. Cr 2.94 มก./ดล. ปัสสาวะยังออกปกติดี พุดคุยรู้เรื่อง หลังจากกลับจากโรงพยาบาล อาการเหนื่อยดีขึ้นไม่มาก ส่วนใหญ่นอนบนเตียง ต้องให้ญาติช่วยทำกิจวัตรประจำวัน

2 สัปดาห์: มีถ่ายเหลวเป็นน้ำ ปริมาณครั้งละ 2-3 แก้ว วันละ 4-5 ครั้ง ไม่มีมูกเลือดปน ไม่ปวดท้อง ไม่มีไข้ ร่วมกับเหนื่อยมากขึ้น นอนราบไม่ได้ จึงไปที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งเดิม พบว่าค่าไตขึ้นสูงมาก จึงรักษาด้วยการล้างไตผ่านทาง permanent catheter 3 ครั้ง/สัปดาห์ อาการเหนื่อยดีขึ้น แต่ยังมีตัวเหลืองตาเหลืองอยู่ แพทย์แนะนำให้มาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระหว่างที่ไม่สบายน้ำหนักลดลงประมาณ 6 กก. ในช่วง 5 เดือน

Past history/social history

ไม่สูบบุหรี่

ไม่ดื่มสุรา

ปฏิเสธประวัติการแพ้ยา

Physical examination:

GA: an elderly British male, alert, well co-operative, weight 64 kg, height 180 cm, BMI 19.75 kg/m²

Vital signs: BP 110/70 mmHg, PR 82/min, RR 16/min, BT 37.0°C

Skin: no rash, no petechiae, no clubbing finger

HEENT: mildly pale conjunctivae, markedly icteric sclerae, thyroid gland not palpable, no oral thrush, no oral hairy leukoplakia

Respiratory system: normal chest contour, decrease breath sound right lung and dullness on percussion right lung, fine crepitation both lower lung.

Cardiovascular system: jugular vein engorgement 6 cm, full and regular pulses, apical impulse at sixth ICS/MCL, RV heave, no thrill, normal S1S2, S3 gallop, no murmur, positive hepatojugular reflux

Abdomen: not distended, soft, not tender, no guarding, no rebound tenderness, no mass, liver 3 FB below right costal margin, liver span 15 cm, blunt edge, smooth surface, firm consistency without tenderness, splenic dullness positive, costovertebral angle not tender, no sign of chronic liver stigmata, normo-active bowel sound

PR: yellow feces, normal sphincter tone, no mass, no rectal shelf

Musculoskeletal: pitting edema, no

arthritis

Lymph node: no lymphadenopathy

Neurological exam: grossly intact

1,094 U/L, GGT 519 U/L, TB 27.27 mg/dL,
DB 20.02 mg/dL, albumin 2.3 g/dL, globulin
4.2 g/dL

Random plasma glucose 90 mg/dL

UA: strong yellow, sp.gr. 1.010, pH

6.5, protein 3+, glucose negative, blood 3+, RBC
20-30 cells/HPF, WBC 5-10 cells/HPF

Spot urine microalbumin 183.97 mg/
L, spot urine creatinine 48.3 mg/dL

Ferritin 690 ng/mL, serum iron 161
 $\mu\text{g/dL}$, TIBC 219 $\mu\text{g/dL}$, transferrin satura-
tion 73%

Investigations

CBC: Hb 12.8 g/dL, Hct 38.0%
(MCV 98.3 fL, RDW 14.2%), WBC 7,880
 μL (N 55.3%, L 39.3%, M 5.4%), platelets
215,000/ μL

PT 16.7 sec (normal 12.1 sec), INR
1.40, PTT 34.1 sec (normal 26.6 sec)

BUN 35 mg/dL, Cr 5.46 mg/dL,
Na 135 mmol/L, K 4.4 mmol/L, Cl 100 mmol/
L, HCO_3^- 20 mmol/L

Corrected calcium 10.46 mg/dL,
Mg 0.75 mg/dL, PO_4 4.0 mg/dL

AST 45 U/L, ALT 25 U/L, ALP

Serology

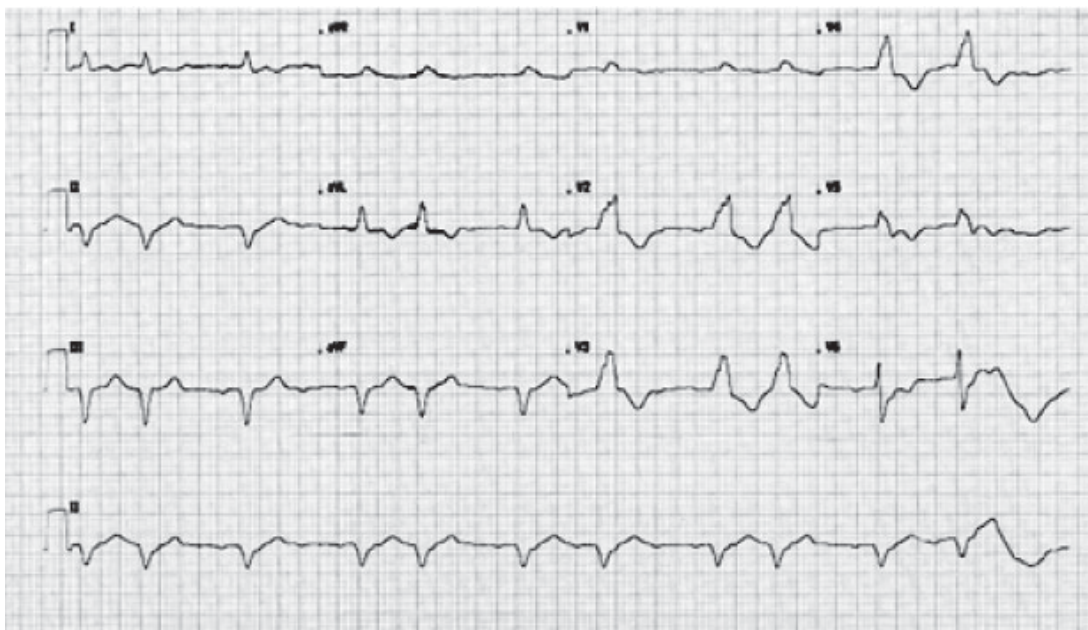
Anti-HIV negative

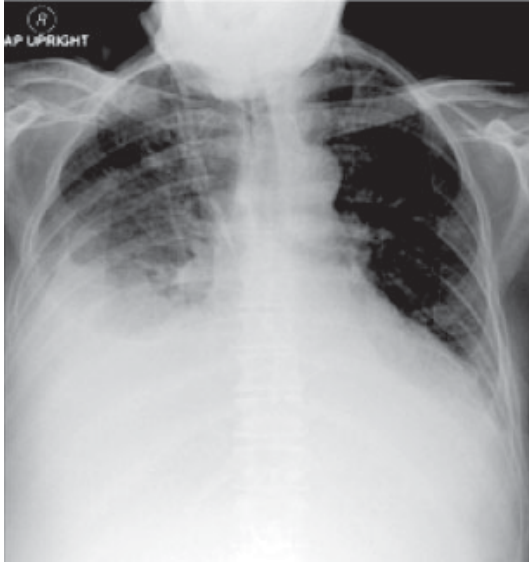
Anti-HCV negative

HBsAg negative, anti-HBs negative,

anti-HBc negative

EKG



CXR**Echocardiographm**

Markedly increased LV wall thickness of myocardium, mildly impaired LV systolic function (LVEF 45% by 2-D biplane method) with global hypokinesia, evidence of restrictive LV filling pattern with elevated

LV filling pressure, increased RV free wall thickness with moderately impaired RV systolic function, biatrial enlargement, thickening of all cardiac valves and interatrial septum, mild AR, mild MR, and severe TR, small amount of pericardial effusion. Moderate amount of pleural effusion

การอภิปราย

วรฤทธิ เลิศสุวรรณเสวี (อายุรแพทย์โรคหัวใจ)
สรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้

1. Subacute progressive dyspnea, orthopnea, bilateral pleural effusion

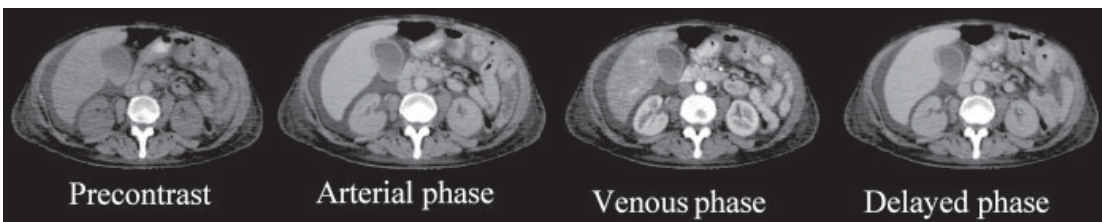
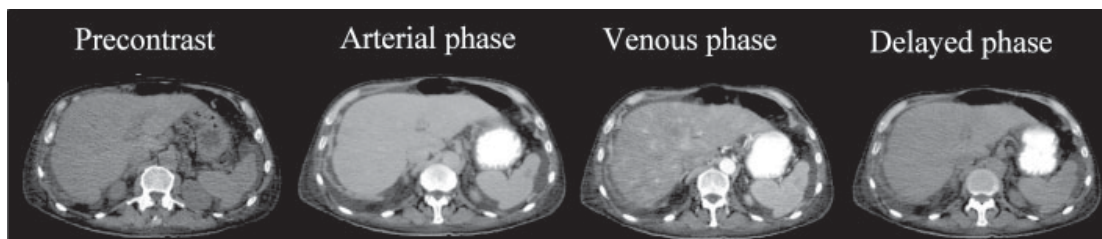
2. Anemia

3. Jaundice with hepatomegaly

4. Anorexia

5. Progressive kidney dysfunction

เริ่มที่ปัญหา subacute progressive dyspnea, orthopnea, bilateral pleural effusion คิดถึงสาเหตุได้กว้างๆ 3 อย่าง คือ heart, lung, meta-

Abdominal CT

bolic cause ซึ่งรายนี้คิดถึงจาก heart failure มากที่สุด โดยคนไข้ไม่มี lung symptom เลย ส่วน metabolic คิดถึงน้อย เมื่อมาพิจารณาที่ตัว heart failure ต้องพิจารณาดังนี้

1. ประเมินว่าเป็น left, right or biventricular failure คนนี้จากอาการเข้าได้กับ biventricular failure

2. แยกว่าเป็น systolic or diastolic dysfunction โดยการตรวจร่างกายหากพบว่ามี PMI shift หรือ S3 gallop จะช่วยสนับสนุน systolic dysfunction หากได้ S4 gallop จะช่วยสนับสนุน diastolic dysfunction ในรายนี้ได้มีผล echocardiogram มาแล้วเป็น diastolic dysfunction

3. ว่าเป็น high or low output โดยดูจาก pulse volume ซึ่งพวก high volume failure จะช่วยแยกสาเหตุได้ เช่น hyperthyroid, anemia ถ้ามีมือเท้าเย็น ก็จะช่วยบอกว่าเป็น low output failure มากกว่า

4. ว่าเป็นที่ endocardium, pericardium หรือ myocardium คนไข้รายนี้ไม่มี murmur ไม่คิดถึงจาก endocardium ส่วน pericardium มักมาด้วย clinical right sided heart failure มาก่อน เช่น cardiac tamponade, constrictive pericarditis ดังนั้นในรายนี้คิดถึงว่าเป็นจาก myocardium มากที่สุด

หลังจากนั้นจะแยกกลุ่ม myocardial disease เป็น 2 กลุ่ม หลักๆ คือ dilated cardiomyopathy หรือ restrictive cardiomyopathy ในกลุ่ม dilated cardiomyopathy จะมีสาเหตุจาก ischemia ซึ่งรายนี้คิดถึงน้อยเนื่องจากไม่มี risk factor อื่นเลย นอกจากเป็นผู้ชาย อายุมาก และไม่มีประวัติที่จะสงสัยกลุ่ม toxic (drug, alcohol) รวมทั้งไม่ค่อยคิดถึงกลุ่ม familial เนื่องจากมักเกิดในอายุน้อยกว่านี้ ในกลุ่ม restrictive cardiomyopathy ที่คิดถึง

ได้ เช่น infiltrative disease เช่น amyloidosis, HCM, carcinoid syndrome, sarcoidosis หรือ endomyocardial fibrosis ในรายนี้เนื่องจากมี LV volume หนามาก คิดถึงในกลุ่ม restrictive cardiomyopathy มากที่สุด

ส่วนปัญหา anemia ในรายนี้สงสัยจาก anemia of chronic disease มากที่สุด ที่คิดถึงรองลงมา คือ intravascular hemolysis แต่มีข้อแย้งคือ ไม่มีตับโต ไม่มีปัสสาวะดำ หรืออาจจะชี้ได้จาก amyloidosis ที่มี involve bone marrow หรือ hemochromatosis ก็ทำให้ชี้ได้

เรื่อง jaundice with hepatomegaly คิดถึงจาก infiltrative disease เช่น amyloidosis, hemochromatosis มากที่สุด ส่วน lymphoma ไม่คิดถึงเนื่องจากไม่มี lymph node ที่อื่น และ systemic infection ก็ไม่ค่อยคิดถึง เนื่องจากประวัติไม่มีไข้เลย ส่วนสาเหตุของเหลืองอื่นที่อาจจะเป็นได้ คือ intravascular hemolysis แต่ไม่น่าจะอธิบาย degree ของเหลืองขนาดนี้ได้

ส่วนปัญหาสุดท้าย คือ progressive kidney dysfunction สาเหตุอาจเป็นได้จาก glomerular disease จากตัว amyloidosis เอง หรือ prerenal จาก over diuresis หรือจาก cardiorenal syndrome

ซึ่งในรายนี้ investigation ที่จะมาช่วยวินิจฉัย คือ chest X-ray เห็นว่ามี cardiomegaly, bilateral pleural effusion, cephalization, dialysis catheter EKG เห็นว่ามีลักษณะ non sinus rhythm, bigeminy PAC, atypical RBBB ส่วนเรื่อง voltage limb leads ก่อนข้าง low voltage แต่ chest leads voltage ปกติ

จาก chest X-ray และ EKG ทำให้คิดถึงพวก infiltrative disease มากขึ้นเนื่องจาก infiltrative disease มักจะทำให้ conducting system มีปัญหา

Echocardiogram มี LV หนามาก biatrial enlargement และมีลักษณะ myocardial sparkling ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ amyloidosis

ส่วนเมื่อดูผล lab BUN/Cr ratio <20, urine specific gravity = 1.010 ทำให้คิดถึง prerenal AKI น้อย มี proteinuria 3+ คิดว่าน่าจะมี glomerular disease แต่จาก urinalysis เห็นว่ามี RBC ซึ่งอาจจะขัดแย้งกับ amyloidosis ที่คิดถึง เนื่องจากมักมาด้วย isolated proteinuria แต่อย่างไรก็ตามต้องดูว่าเป็นจากวิธีการเก็บ หรือว่ามีลักษณะ dysmorphic RBC, RBC cast หรือไม่

Liver function test ดูเป็นลักษณะ cholestasis jaundice และ gamma glutaryl transferase เพิ่มขึ้น อธิบายได้จาก infiltrative liver disease, reverse albumin/globulin ratio ซึ่งอาจเป็นจาก illness ทำให้ albumin ต่ำ หรือ globulin สูงจาก amyloidosis เอง

นอกจากนี้ ferritin, transferrin saturation ค่อนข้างสูง ทำให้คิดถึงกลุ่ม hemochromatosis แต่ก็มีข้อแย้งที่ hemochromatosis จะไม่ involve ไต แต่มักจะ involve pancreas

เมื่อพิจารณาจากประวัติ ตรวจร่างกาย และ investigation ทั้งหมด ร่วมกับ transthoracic echocardiogram ทำให้คิดถึงกลุ่ม infiltrative disease คือ amyloidosis มากที่สุด รองลงมา คือ sarcoidosis ขอส่งตรวจ serum free light chain, pathology เช่น abdominal fat pad/liver/kidney/endomycardial biopsy เพิ่มเติม

ฐิตินันท์ จุลฤกษ์ (รังสีแพทย์)

CT พบว่า normal liver density วัดได้ 45-65 HU ซึ่งหาก >70 HU จะถือว่าเป็น increased liver density ทำให้คิดถึงโรคบางกลุ่ม เช่น hemochromatosis ได้ prominent liver size,

normal spleen, moderate ascites, right pleural effusion

Arterial phase พบมี delay contrast enhancement ที่ right side heart มี right side dilatation, LV D shape, LV hypertrophy

Venous phase เห็น filling defect หลายตำแหน่งที่ left and right atrium appendage, right atrium, coronary sinus ซึ่งต้องพิจารณาต่อว่าเป็น tumor หรือ bland thrombus โดยรายนี้ไม่มี enhancement ใน delay phase เข้าได้กับ bland thrombus มากที่สุด ตัว coronary artery ทั้ง left main, RCA ค่อนข้างดี มี calcification น้อย เห็นว่ามี lymph node enlargement ในช่องท้อง ขนาดประมาณ 1 ซม. ที่ hepatic ligament, no abnormal liver lesion

โดยภาพรวมคิดว่า imaging ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรค

สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง (อายุรแพทย์โรคหัวใจ)

Left ventricular hypertrophy, right ventricular hypertrophy, interventricular และ interatrial septum หนา โดยลักษณะ myocardium จะเห็นเป็นสีขาวสว่างขึ้นมา aortic และ mitral valve หนา pericardial and pleural effusion

Severe TR, mild MR, mild AR

Impaired LV systolic function

Severe diastolic dysfunction grade III

LV filling pressure สูง IVC dilate โดยที่ไม่มี respiration variation บ่งบอกว่า RA pressure สูง

จากลักษณะ echocardiogram ที่มี LV wall thickness มาก ทำให้คิดถึง hypertensive heart disease, HOCM, infiltrative disease เช่น

amyloidosis สิ่งที่มาช่วยแยก คือ EKG หน้านี้เห็นว่า QRS voltage เตี้ย ทำให้คิดถึง amyloidosis มากที่สุด ในกลุ่ม infiltrative disease อื่นๆ เช่น Fabry disease, Danon disease หรือ Friedrich ataxia จะมี QRS voltage สูง

ปณิสนิ ลวสุด (อายุรแพทย์โรคเลือด)

ผล serum protein electrophoresis มีลักษณะ monoclonal gammopathy 2.24 ก./ดล.

serum free light chain kappa = 662 มก./ดล.

serum free light chain gamma = 30.8 มก./ดล.

จิรสิทธิ์ สุรินทร์สถานนท์ (พยาธิแพทย์)

ผล autopsy

Left hydrothorax 1 ล. right hydrothorax 1.5 ล.

Heart 870 ก. (ปกติ 233-383 ก.)

RV thickness 0.7 ซม. (ปกติ ≤ 0.5 ซม.)

LV thickness 2.0 ซม. (ปกติ ≤ 1.5 ซม.)

Liver 2,150 ก. (ปกติ 968-1,860 ก.)

Left kidney 180 ก. (ปกติ 83-176 ก.)

Right kidney 170 ก. (ปกติ 81-160 ก.)

Microscopic examination: cardiac myocyte, hepatocyte, nephron (glomerular, interstitial, vascular) พบมี eosinophilic material deposit ย้อม Congo red ได้ผลบวก และเมื่อดูด้วย polarized light microscopy พบลักษณะ apple green appearance

Final diagnosis

Systemic amyloidosis involving heart, liver and both kidneys

เอกสารอ้างอิง

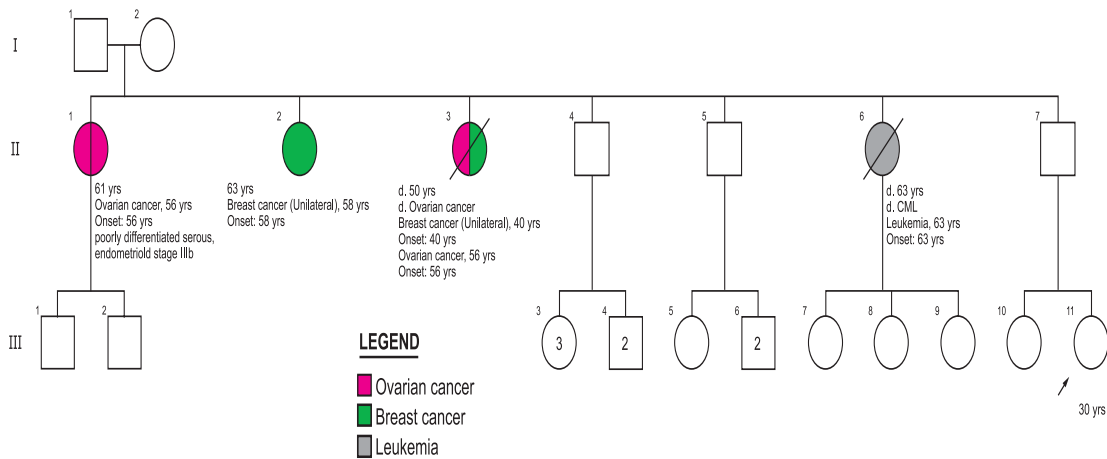
1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner MN. The systemic amyloidoses. *Engl J Med* 1997;25:337:898-909.
2. Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014;99:209-21.
3. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97:75-84.
4. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, Herrera Hernandez L, Vrana JA, Theis JD, Quint PS, Dogan A, Nasr SH. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1515-23.
5. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol* 2014;7:143-56.

Spot diagnosis

ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ*

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้หญิง อายุ 30 ปี มารับคำปรึกษาเรื่องต้องการตัดเต้านมทั้งสองข้าง เนื่องจากกลัวเป็นโรคมะเร็ง จากประวัติความเสี่ยงของครอบครัว แต่ศัลยแพทย์ปฏิเสธ และให้ส่งปรึกษาเพื่อประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรม



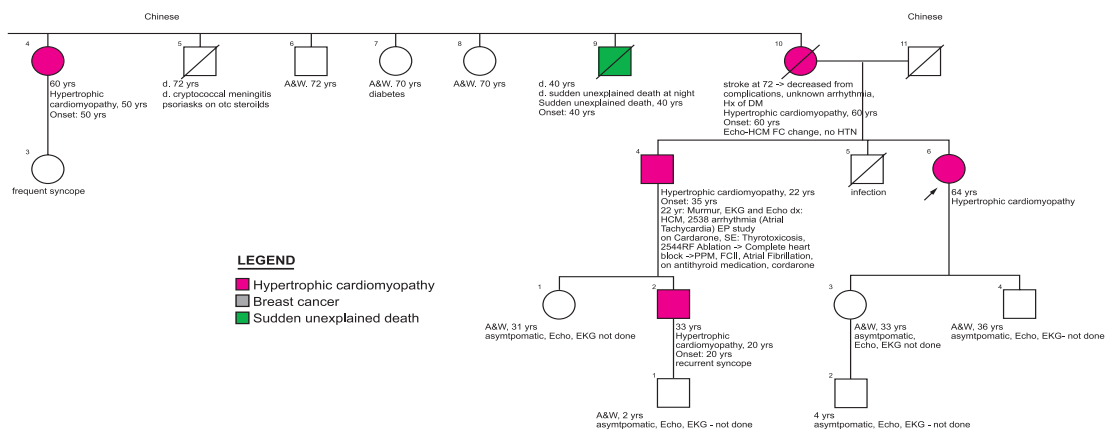
จงให้การวินิจฉัย

1. ลักษณะของประวัติครอบครัว เป็นลักษณะของ cancer predisposition syndrome ชนิดใด
2. บุคคลใดในครอบครัวสมควรได้รับการตรวจวิเคราะห์ยีนเป็นคนแรกและท่านแนะนำให้ตรวจยีนใด

ดูเฉลยหน้า 40

ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงอายุ 64 ปี มารับคำปรึกษาเนื่องจากตรวจพบ severe hypertrophic obstructive cardiomyopathy กำลังจะได้รับการผ่าตัด septal myectomy มีอาการเหนื่อยเวลาออกแรง ไม่มีใจสั่น ไม่เคยเป็นลมหน้ามืด มีประวัติครอบครัว แม่ พี่ชาย และหลานชาย (ลูกของพี่ชาย) พี่สาวของแม่ ได้รับการวินิจฉัยเป็น hypertrophic cardiomyopathy พี่ชายของแม่เสียชีวิตกะทันหันในขณะหลับโดยไม่ทราบสาเหตุ ไม่มีโรคประจำตัวนำมาก่อน



จงให้การวินิจฉัย

1. แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัวนี้เป็นลักษณะใด
2. การตรวจทางพันธุกรรมมีประโยชน์อย่างไรในการดูแลผู้ป่วยครอบครัวนี้

เฉลยผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้มารับคำปรึกษา (III-11) มีประวัติครอบครัวที่มีผู้ป่วยมะเร็งหลายคนในครอบครัว โดยที่มีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในคนเดียวกัน และมีประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมอย่างน้อย 3 คน ในครอบครัว เข้าได้กับลักษณะทางคลินิกของกลุ่มอาการมะเร็งเต้านมและรังไข่พันธุกรรม [hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome] ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* มีส่วนหนึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอื่น ๆ ที่มีการทำงานเกี่ยวข้องกับโปรตีนจากยีนทั้งสองชนิดนี้ สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ในผู้ป่วยมะเร็งแบบครอบครัว หรือมะเร็งเต้านมและรังไข่ในอายุน้อย พบการกลายพันธุ์ที่น่าจะเป็นสาเหตุก่อโรคนี้อย่างน้อย 7 ราย จาก 12 ตระกูล และผู้ป่วยอายุน้อย 6 รายที่ไม่มีประวัติครอบครัว หรือคิดเป็นร้อยละ 39 แต่ยังไม่มีการศึกษาว่าในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ในยีนทั้งสองนี้ มีการกลายพันธุ์ในยีนอื่น ๆ หรือไม่

สำหรับบุคคลที่ควรได้รับการตรวจยีน คือ บุคคลที่มีโรคมะเร็งแล้ว ในกรณีนี้บุคคลที่น่าได้รับการตรวจมากที่สุด คือ คนที่เป็นทั้งมะเร็งเต้านมและรังไข่ในคนเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องจากมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยโดยเฉพาะหลังวัยหมดประจำเดือน บุคคลในครอบครัวที่มีการกลายพันธุ์ของยีนที่เสี่ยงต่อโรคมะเร็งอาจเป็นมะเร็งเต้านมโดยไม่ได้รับการถ่ายทอดการกลายพันธุ์นั้นมาก็ได้ (เรียกว่า phenocopy) ส่วนการตรวจในบุคคลที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง หากตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ในยีนดังกล่าว คำแนะนำในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งก็ต้องใช้ประวัติครอบครัวและปัจจัยเสี่ยงอื่นเป็นหลัก เนื่องจากการกลายพันธุ์อาจเกิดขึ้นในยีนอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับการตรวจ แต่ในกรณีที่เราตรวจบุคคลที่เป็นมะเร็งและพบการกลายพันธุ์ของยีน ในกรณีนี้ข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมาใช้ในการตรวจบุคคลอื่นในครอบครัว เพื่อหาว่าบุคคลใดได้รับการถ่ายทอดการกลายพันธุ์นั้นๆ อย่างไรก็ตามในครอบครัวนี้ ไม่สามารถตรวจในบุคคลอุดมคติ (รุ่นที่ 2 คนที่ 3, II-3) ได้จึงได้ทำการตรวจยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ใน II-2 พบการกลายพันธุ์ที่น่าจะก่อพยาธิสภาพในยีน *BRCA1* 9.3214delC (p.L1072X) แบบเฮเทอโรไซโกต จึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อพิจารณา prophylactic bilateral mastectomy, prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy ต่อไป ส่วนผู้มาขอรับคำปรึกษา (III-11) ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ดังกล่าว จึงได้รับคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมตามความเสี่ยงเท่าประชากรทั่วไป และไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดเต้านม

เฉลยผู้ป่วยรายที่ 2

ลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัวนี้ เข้าได้กับลักษณะการถ่ายทอดแบบออโตโซมแบบลักษณะเด่น (autosomal dominant inheritance) เนื่องจากมีบุคคลที่มีลักษณะของโรคในทุกๆ รุ่นถึงสามรุ่นในครอบครัวนี้ มีการกระจายทั้งหญิงและชายพอๆ กัน มีการถ่ายทอดจากเพศชายไปสู่เพศชายได้ ซึ่งขัดกับลักษณะของการถ่ายทอดที่อยู่บนโครโมโซมเอ็กซ์ ที่เพศชายจะถ่ายทอดเฉพาะโครโมโซมวายให้ลูกชาย ลูกชายจะไม่สามารถมีลักษณะของโรคได้ ยกเว้นมีความผิดปกติของโครโมโซมเพศร่วมด้วย เช่น 47XXY) และไม่ใช้ลักษณะของการถ่ายทอดจากไมโทคอนเดรียซึ่งจะถ่ายทอดได้ผ่านทางมารดาเท่านั้น

Hypertrophic cardiomyopathy เป็นโรคที่มีความชุกสูงมากที่สุดโรคหนึ่ง (1 ใน 500 ประชากร) มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบออโตโซมแบบลักษณะเด่น ในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่มีลักษณะการถ่ายทอดชัดเจน สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์บนยีนใดยีนหนึ่งที่สร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ cardiac sarcomeric protein complex ได้ถึงร้อยละ 50-60 โดยในรายที่ตรวจพบ จะพบว่าส่วนมาก (ร้อยละ 80) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *MYH7* หรือ *MYBPC3* ในอดีตมีการรายงานว่าการกลายพันธุ์บางชนิดทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการแสดงอาการเช่นการเสียชีวิตจากการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้มากกว่าการกลายพันธุ์อื่นๆ แต่ปัจจุบันพบว่า ความเสี่ยงดังกล่าวไม่ชัดเจน ไม่สามารถใช้ข้อมูลจากการกลายพันธุ์มาช่วยในการตัดสินใจ เช่น การป้องกันแบบปฐมภูมิด้วยการใส่เครื่องช็อกไฟฟ้าหัวใจได้ การตรวจทางพันธุกรรมในกรณีนี้จึงมีประโยชน์ในแง่การตรวจครอบครัวเพื่อหาบุคคลที่ได้รับการถ่ายทอดของยีน เพื่อกระทำการตรวจกรองและรักษา ในขณะที่บุคคลที่ไม่ได้รับการถ่ายทอดของยีนกลายพันธุ์ในครอบครัวก็จะได้คลายกังวลและไม่ต้องการตรวจที่ไม่จำเป็น อย่างไรก็ตาม ญาติลำดับที่หนึ่งของผู้ป่วย ได้แก่ ลูก พ่อและแม่ ควรได้รับการตรวจกรองด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจและคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจเป็นระยะๆ ตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ในกรณีที่ผลการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วยได้ผลลบ เพราะการกลายพันธุ์อาจจะเกิดในส่วนของยีนที่ไม่ได้ทำการตรวจ หรือเป็นข้อจำกัดที่ไม่สามารถตรวจการกลายพันธุ์บางชนิดได้ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการส่งตรวจทางพันธุกรรม โดยตรวจครั้งละ 38 ยีนที่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิด hypertrophic cardiomyopathy ผลเป็น pathogenic variant ของยีน *MYH7* โดยเป็น c.1826A>G (P. Tyr609Cys) ลูกชายและลูกสาวได้รับคำแนะนำในการตรวจการกลายพันธุ์บนยีน ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และคลื่นเสียงความถี่สูงต่อไป

CME credit

การอ่านวารสารจุพาทอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุพาทอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้รับบันทึกเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถาม

1. การศึกษา malignant mesothelioma ข้อใดถูกต้อง?
 - ก. ระหว่างปี ค.ศ. 1995-2014
 - ข. มีผู้ป่วย 10 ราย
 - ค. ใช้ ICD10 รหัส C450, C458 และ C459
 - ง. เป็นเพศชาย 4 ราย
 - จ. อายุตั้งแต่ 22-72 ปี
2. การศึกษา malignant mesothelioma ข้อใดผิด ?
 - ก. ไม่มีผู้ป่วยมีประวัติสัมผัส asbestos
 - ข. มีประวัติสูบบุหรี่ ร้อยละ 100
 - ค. การวินิจฉัยโดยผลทางพยาธิวิทยาถูกต้องร้อยละ 44.44
 - ง. การวินิจฉัยโดยผ่าตัดเปิดทรวงอก 4 ราย
 - จ. ระยะเวลามีชีวิตหลังการวินิจฉัย 13 วันถึง 3.94 ปี
3. การศึกษา medical pleurodesis ใน lung cancer ข้อใดถูกต้อง ?
 - ก. ศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2555-2557
 - ข. มีผู้ป่วย 413 ราย
 - ค. มีผู้ป่วยมะเร็งปอด 90 ราย
 - ง. ผู้ป่วย 70 รายไม่เคยทำ pleurodesis มาก่อน
 - จ. มีข้อมูลครบถ้วน 80 ราย

4. การศึกษา medical pleurodesis ใน lung cancer ข้อใดผิด ?
 - ก. มีผลสำเร็จมี lung expansion 34 ราย
 - ข. เป็นผู้ป่วยชนิด non small cell 62 ราย
 - ค. เป็นผู้ป่วย adenocarcima 61 ราย
 - ง. ผล pleural cytolog ให้ผลบวก 51 ราย
 - จ. ผลมะเร็งจาก pleural biopsy 38 ราย
5. จากคอลัมน์ “Journal club” ในการศึกษาของ Holst และคณะ การใช้ trial sequential analysis มาเสริมการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis เพื่อ ?
 - ก. ช่วยลดอคติที่เกิดจาก low sample size และ repetitive statistical tests
 - ข. ช่วยลดอคติจาก publication bias และ low sample size
 - ค. ช่วยลดอคติจาก heterogeneity และ publication bias
 - ง. ช่วยลดอคติจาก repetitive statistical tests และ publication bias
 - จ. ช่วยลดอคติจาก low sample size และ heterogeneity
6. จากคอลัมน์ “Journal club” ในการศึกษาของ Holst และคณะ ข้อใดผิด ?
 - ก. ที่มาของการศึกษานี้เนื่องจากยังมีข้อจำกัดของการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยการศึกษา Cochrane database of systematic review
 - ข. การศึกษานี้แบ่งการวิเคราะห์เฉพาะข้อมูลเชิงคุณภาพ
 - ค. การศึกษานี้วิจัยตามแนวทาง PRISMA
 - ง. การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างอัตราตายในการให้เลือดทั้ง 2 แบบ
 - จ. การศึกษานี้มีการลดอคติของข้อมูลโดยวิธี ISA
7. ข้อใด ไม่ใช่ สาเหตุของ restrictive cardiomyopathy?
 - ก. Amyloidosis
 - ข. Sarcoidosis
 - ค. Hemochromatosis
 - ง. Hypertension
 - จ. Aortic insufficiency
8. ข้อใดเป็น pathognomonic ใน amyloidosis จาก echocardiogram ?
 - ก. Reduced HAPSE
 - ข. Granular sparkling of myocardium
 - ค. Reduced E/É
 - ง. Increased RV thickness
 - จ. Thickening of all valves

9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ HBOC syndrome ?
- เป็นกลุ่มมะเร็งเต้านมและมดลูก
 - เป็นกลุ่มมะเร็งเต้านมและลำไส้ใหญ่
 - ส่วนใหญ่เกิดจาก mutation ของยีน *BRCA1* และ *BRCA3*
 - การได้รับการตรวจยีนกลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและลำไส้ใหญ่ในคนเดียว
 - ควรได้รับการตรวจยีนกลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและรังไข่
10. ข้อใดผิด เกี่ยวกับ HOCM ?
- มีความชุก 1 ใน 500 รายของประชากร
 - มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ AD
 - ส่วนใหญ่มี mutation ของยีน *MYH7* และ *MYBPC3* ในผู้ป่วยที่เป็น hereditary HOCM
 - กลุ่ม HOCM ที่มี mutation ของ *MYH7* จะเสี่ยงต่อ sudden cardiac death มากกว่า HOCM ชนิดอื่น
 - Hereditary HOCM ในญาติลำดับที่ 1 ของผู้ป่วย ต้องได้รับการตรวจ mutation ของยีนที่เกี่ยวข้อง

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2560 (CME credit 3 เครดิต)

- | | | | | | | | |
|-------|-----|----|----|----|----|----|--|
| คำตอบ | 1. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 2. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 3. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 4. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 5. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | (เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง) |
| | 6. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 7. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 8. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 9. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |
| | 10. | ก. | ข. | ค. | ง. | จ. | |

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

<p>Clinical Practice Guideline 2011 พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2554 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์ พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Innovation and Implementation in Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Clinical Practice Guideline 2010 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Investigations พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2555 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Update in Problem-Based Medical Practices พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Maximizing Medical-Care Efficiency พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>	<p>A Practical Approach in Internal Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Rational Management in Medical Practice พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549 ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 1 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 2 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 3 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 4 (หมด) พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Diagnosis พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Therapeutics พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553 ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>
--	--

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาจ่ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่ วารสารจุฬารายรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

ที่อยู่

.....

.....