

บทความพิเศษ

เนื้องอกมดลูก

(Myoma uteri , leiomyoma)

ปัญญา สนั่นพานิชกุล พ.บ.*



รูปที่ 1 เนื้องอกมดลูก

Myoma uteri เป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงของกล้ามเนื้อมดลูก ที่พบได้บ่อยที่สุดทางนรีเวช คือพบประมาณร้อยละ 20-25 ของสตรีวัยเจริญพันธุ์¹ มักพบในกลุ่มสตรีที่ไม่มีบุตร หรือระยะการมีบุตรห่าง เมื่อเทียบกับสตรีที่มีบุตรด้วยตนเอง² ส่วนใหญ่ของผู้ที่มีเนื้องอกชนิดนี้ มักไม่แสดงอาการ หรืออาจมาด้วยการมีระดูมาก (menorrhagia) (ร้อยละ 30), อาการปวดระดู หรืออาการจากการที่ก้อนเนื้องอกกดเบียดดันอวัยวะข้างเคียง (ร้อยละ 34), การมีบุตรยาก (ร้อยละ 27) และการแท้งซ้ำ (ร้อยละ 3)³

ระบาดวิทยา

Myoma uteri เป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง ที่พบมากที่สุดในช่วงเชิงกรานของสตรีวัยเจริญพันธุ์ โดยพบได้ร้อยละ 20-25 ในสตรีก่อนวัยหมดระดู ในจำนวนนี้พบว่า ร้อยละ 25 เท่านั้นที่มีอาการ ดังนั้นอุบัติการณ์จริงของเนื้องอกมดลูก จึงอาจจะสูงกว่านี้มากขึ้นอยู่กับการวินิจฉัย (ถ้า Gold standard คือหลักฐานทางพยาธิวิทยา)⁴ มีรายงานอุบัติการณ์ของเนื้องอกมดลูก ที่สูงถึงร้อยละ 50 ในสตรีที่เสียชีวิตแล้ว⁵ นอกจากนี้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา ของมดลูกที่รับการ

* กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรมและวางแผนครอบครัว โรงพยาบาลพระปกเกล้า

ผ่าตัด จากเหตุอื่นที่ไม่ใช่จากเนื้องอกมดลูก พบว่ามีเนื้องอกมดลูก ถึงร้อยละ 73 ในสตรีวัยก่อนหมดระดู และพบถึงร้อยละ 84 ในสตรีวัยทอง⁶ เชื้อชาติที่ต่างกันก็มีผลต่อความชุกเช่นกัน โดยพบในสตรีชาวอาฟริกัน ร้อยละ 80 ในช่วงอายุ 60 ปี แต่พบในชาวผิวขาว (caucasian) ร้อยละ 70 ในช่วงอายุ 50 ปี⁷

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง

ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอนของการเกิดเนื้องอกมดลูก แต่เชื่อว่าในเนื้องอกแต่ละก้อนเจริญเติบโตมาจากเซลล์เดียว (single progenitor myocyte) และไม่ขึ้นต่อกัน⁸ ความอ้วน การไม่มีบุตร และความห่างของการมีบุตร เป็นปัจจัยเพิ่มการเจริญเติบโตของเนื้องอกมดลูก⁵ นอกจากนี้ยังพบว่า sex steroid (estrogen และ progesterone), insulin-like growth factor, epidermal growth factor และ transforming growth factor มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มและลดขนาดของเนื้องอกมดลูกด้วย โดย progesterone มี dual effect ต่อ myoma คือทั้งกระตุ้นและยับยั้งการเจริญเติบโต กลไกกระตุ้นจะผ่านทาง up – regulation ของ EGF (epidermal growth factor) และ Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุม apoptosis โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน malignancy รวมถึง down-regulation ของ TNF α ซึ่งเป็น cytokine ที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ ส่วนกลไกการยับยั้งการเจริญเติบโตนั้น progesterone ทำให้เกิด down – regulation ของ IGF – 1 (Insulin – like growth factor – 1) ซึ่งเป็น growth promoting factor ดังนั้น ในการให้ progesterone ในการรักษาผู้ป่วย เราจึงไม่สามารถคาดเดาได้ว่า progester-

one จะกระตุ้นหรือยับยั้งการโตของก้อนเนื้องอก แต่ในเรื่องอาการโดยเฉพาะอาการปวดท้องน้อยยังได้ผล เพราะ progesterone ยับยั้งการตกไข่ได้ จึงทำให้อาการปวดระดูดีขึ้น

ปัจจัยทางพันธุกรรม ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้วว่า ก้อนเนื้องอกมดลูกแต่ละก้อนพัฒนามาจากเซลล์ของกล้ามเนื้อมดลูกเพียงเซลล์เดียว ถ้ามีหลายๆ ก้อน แต่ละก้อนก็ไม่จำเป็นว่าจะต้องมาจากความผิดปกติแบบเดียวกัน พบความผิดปกติทางโครโมโซมถึงร้อยละ 40 ของกล้ามเนื้อเนื้องอกมดลูก โดยเฉพาะโครโมโซมที่ 6, 7, 12 และ 14⁹ แม้ว่าจะไม่สามารถพบสาเหตุของ mutation นั้นก็ตาม โดยยังมีความหวังว่าเมื่อความก้าวหน้าทางการศึกษาพันธุกรรมมีมากขึ้น จะทำให้สามารถบอกหรือทำนายการเกิดของก้อนเนื้องอกมดลูกได้ในอนาคต

ผลของฮอร์โมน

- Estrogens

เนื้องอกมดลูกเป็นเนื้องอกที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนทั้ง estrogen และ progesterone จึงพบว่าก้อนเนื้องอกนี้มักโตขึ้นในช่วงวัยเจริญพันธุ์ และกลับมีขนาดเล็กลงรวมทั้งพบได้น้อยลงในวัยหมดระดู โดยตัวของก้อนเนื้องอกมดลูกเองก็มีการสร้างภาวะ hyperestrogen ให้เกิดขึ้นได้ด้วย ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นต่อการคงอยู่ของก้อนเนื้องอกเองด้วย พบ estrone receptor ในก้อนเนื้องอกมดลูกมากกว่าในกล้ามเนื้อมดลูกปกติ พบมีการเปลี่ยน estradiol เป็น estrone ที่ก้อนเนื้องอกมดลูก และพบระดับของ cytochrome P450 aromatase ที่สูงในเนื้องอกมดลูก¹⁰ ซึ่งระดับของ cytochrome ดังกล่าวมีผลเร่งการเปลี่ยนแปลง androgen ให้เป็น estrogen ในเนื้อเยื่อหลายชนิด มีภาวะการณ์หลายอย่างที่ทำให้ระดับ

estrogen สูง ซึ่งเพิ่มการกระตุ้นก้อนเนื้ออกมดลูก เช่น ภาวะอ้วนและการมีระดูตั้งแต่อายุน้อย ส่วนการตั้งครรภ์นั้นถือว่าเป็น “progesterone – dominant state” ดังนั้น การตั้งครรภ์จึงเป็นการขัดขวางการกระตุ้นของ estrogen จึงลดความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกมดลูก ดังที่พบในหญิงที่มีบุตรตั้งแต่อายุน้อย หรือมีบุตรหลายคน¹¹ การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด combined low dose pills อาจลดหรือไม่มีผลต่อความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกมดลูก มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับการให้ฮอร์โมนทดแทน (Hormonal Replacement Therapy) ซึ่งโดยสรุปก็คือ อาจกระตุ้นหรืออาจจะไม่มีผลต่อการโตของก้อนเนื้ออกก็ได้¹² ส่วนการสูบบุหรี่จะลดความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกมดลูก เนื่องจากบุหรี่ลดเมตาบอลิซึมของ estrogen และลดระดับ estrogen ในร่างกายลง¹³

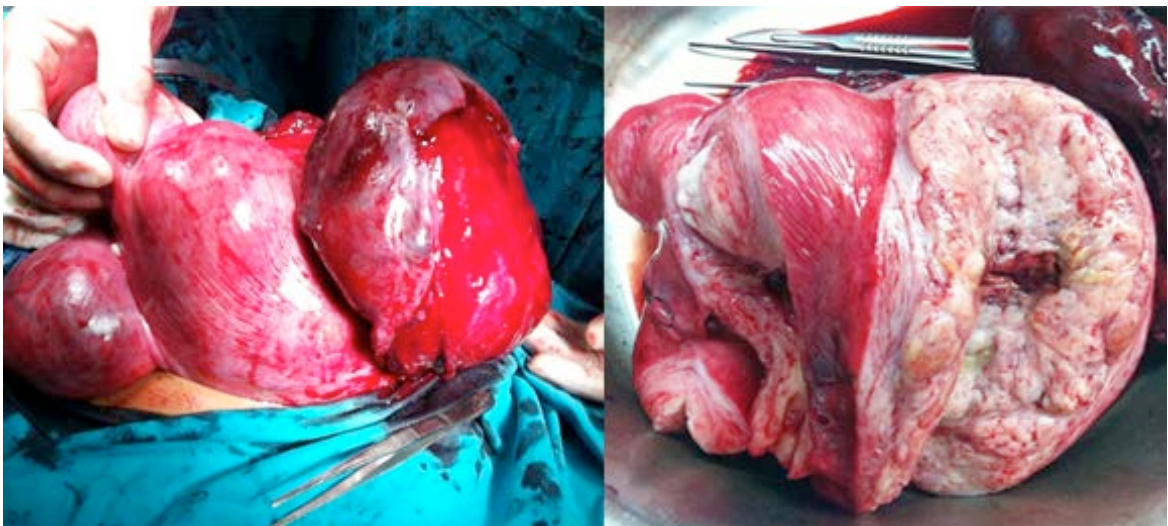
- Progestins

ผลของ progesterone ต่อเนื้องอกมดลูกยังไม่ชัดเจนนัก กล่าวคือมีรายงานทั้งยับยั้งและ

กระตุ้นการเติบโตของก้อนเนื้ออกมดลูก กล่าวคือ มีรายงานเรื่อง DMPA (depo medroxyprogesterone acetate) กับการลดอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกมดลูก¹⁴ ในขณะที่เมื่อให้ Mifepristone (RU486) ที่มีฤทธิ์ต้านฮอร์โมน progesterone หรือการให้ gonadotropin – releasing hormone (GnRH) agonist กลับทำให้ก้อนเนื้องอกมดลูกเล็กลง อย่างไรก็ตามให้ทั้งสองอย่างคือ progesterone และ GnRHa จะเพิ่มขนาดของเนื้องอกขึ้น¹⁵

พยาธิวิทยา

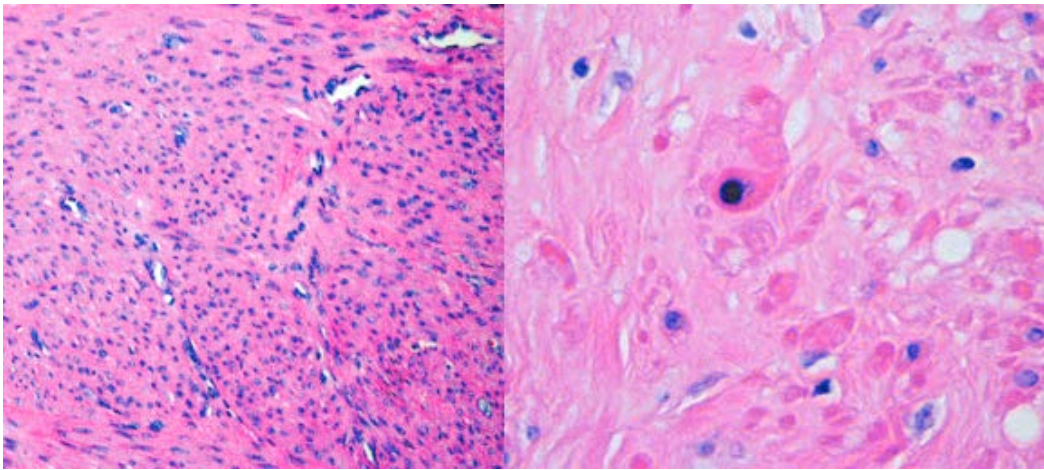
เนื่องจากเป็นเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่มีการแบ่งตัวมากผิดปกติวางเรียงตัวกันเป็นวงๆ และมีเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (collagen, fibronectin, proteoglycan) สอดประสานกัน เมื่อมองด้วยตาจะพบเป็นก้อนสีขาวเทา เป็นวงๆ เหมือนกันหอย (whorl – like) ซึ่งมีขอบเขตที่แยกจากกล้ามเนื้อมดลูกปกติได้ชัดเจน ลักษณะจึงคล้ายกับมีเปลือกหุ้มอยู่รอบก้อน (pseudo – capsule) ซึ่งก็คือเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ถูกเบียดจนแบนนั่นเอง



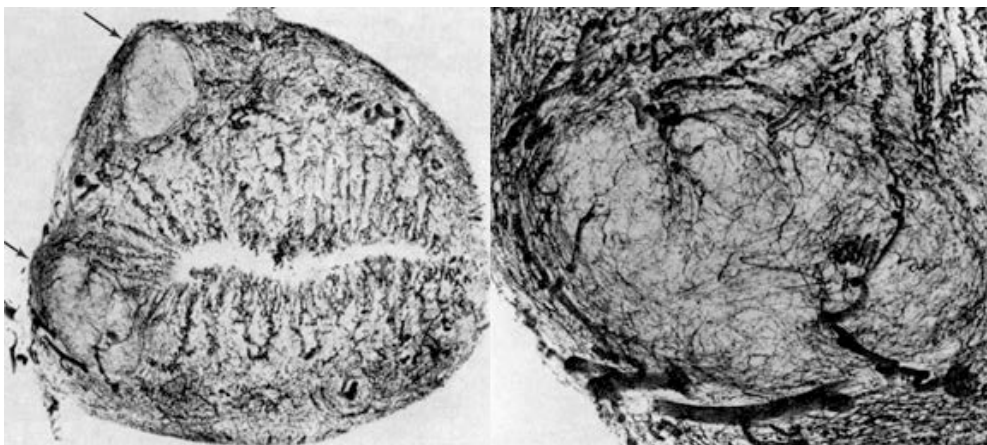
รูปที่ 2 ก้อนเนื้องอกมดลูกขนาดใหญ่

บางภาวะจะมีการเสื่อมสลาย(degeneration) ของก้อนเนื้อออก ซึ่งมักเกิดจากการขาดเลือด และมีการตายของเนื้อออกโดยเฉพาะบริเวณ กลางก้อน เช่นที่พบในขณะตั้งครรภ์ที่เรียกว่า red degeneration หลังจากนั้นอาจจะเกิดเป็น hyaline หรือ mixoid degeneration (พบร้อยละ 75), cystic degeneration (ร้อยละ 10) และ fatty degeneration หรือ dystrophic calcification

(ร้อยละ 10)¹⁶ ส่วนลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์จะ พบกลุ่มเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ เรียงตัวในลักษณะ เป็นวงๆ รูปร่างของเซลล์ลักษณะยาวรี นิวเคลียส รูปร่างยาว ไฮโดพลาสซึม ติดสีชมพู พบลักษณะ ของ mitotic figure น้อยมาก ลักษณะของกลุ่ม เซลล์ที่เรียงตัวกันดังกล่าวนี้จะแยกจากกล้ามเนื้อ มดลูกได้อย่างชัดเจน

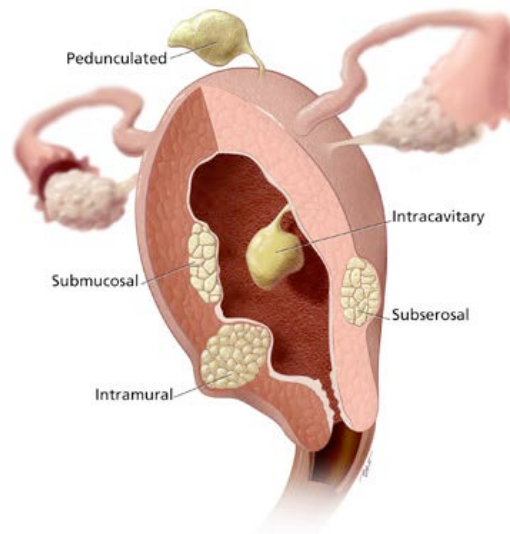


รูปที่ 3 ภาพทางกล้องจุลทรรศน์ของเนื้องอกมดลูก พบเซลล์กล้ามเนื้อเรียบลักษณะยาวรี สอดประสานกัน เป็น interlacing bundle ส่วนภาพทางขวา เป็นรูปขยายพบลักษณะของ mitotic figure น้อยมาก



รูปที่ 4 การฉีดสีเข้าไปในเส้นเลือด บริเวณที่เป็นเนื้องอกจะมีเลือดไปเลี้ยงน้อยกว่าปกติ จึงเห็นเป็น สีจางกว่า ส่วนภาพทางขวาเป็นภาพขยาย

เนื้องอกมดลูกมักถูกเรียกตามตำแหน่ง ดังนี้



รูปที่ 5 ก้อนเนื้องอกมดลูกที่ตำแหน่งต่างๆ

1) Subserous myoma เป็นก้อนที่เกิดใต้ชั้น serosa ของตัวมดลูก และมักจะติดกับตัวมดลูก โดยอาจจะมีฐานกว้างหรือแคบแล้วแต่ลักษณะของเนื้องอกนั้น หากมีฐานแคบมักถูกเรียกว่า pedunculated subserous myoma โดยทั่วไปเนื้องอกชนิดนี้มักไม่มีอาการยกเว้นชนิดฐานแคบ ซึ่งอาจเกิดการบิดขั้วได้ ถ้าก้อนเนื้องอกโตเข้าไปอยู่ใน broad ligament เรียกเนื้องอกมดลูกลักษณะนี้ว่า intraligamentous myoma ขณะที่ parasitic leiomyoma เป็น subserous myoma ที่แยกออกจากก้อนเนื้องอกเดิมออกไป โดยได้รับเลือดมาเลี้ยงจากอวัยวะอื่นในอุ้งเชิงกราน

2) Intramural myoma เป็นชนิดที่พบบ่อยมากที่สุด¹⁷ เกิดที่ชั้นกล้ามเนื้อมดลูกและอาจทำให้โพรงมดลูก หรือรูปร่างภายนอกของมดลูกบิดเบี้ยว ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการผิดปกติได้

3) Submucous myoma ตำแหน่งของเนื้องอกยื่นเข้าไปในโพรงมดลูก แต่ยังอยู่ใต้เยื่อ

บุคมดลูก อาจทำให้โพรงมดลูกบิดเบี้ยวไปจากเดิม บางครั้งก้อนเนื้องอกยื่นออกจากโพรงมดลูก จนพ้นปากมดลูกและยื่นเข้าสู่ช่องคลอด เรียกว่า prolapsed submucous myoma เนื้องอกมดลูกชนิดนี้พบน้อยที่สุดประมาณร้อยละ 5 ของเนื้องอกมดลูกทั้งหมด

บางครั้งในเนื้องอกมดลูกนั้น อาจไม่สามารถระบุตำแหน่งการเกิดเพียงตำแหน่งเดียวได้ เช่น เนื้องอกบางก้อน อาจจะเป็น intramural เป็นส่วนใหญ่ขณะที่บางส่วนเป็น subserous และหรือ submucous ร่วมๆ กันก็เป็นได้ ส่วนเนื้องอกในส่วนปากมดลูกก็จะเรียกเป็น cervical myoma ซึ่งพบได้ร้อยละ 0.4 นอกจากนี้ ยังมีเนื้องอกมดลูกแบบอื่นๆ เช่น

- Intravenous leiomyoma คือภาวะที่มีเซลล์กล้ามเนื้อมดลูกยื่นเข้าไปในเส้นเลือดในอุ้งเชิงกราน หรือบริเวณ parametrium บางครั้งเนื้องอกอาจกระจายหลุดเข้าไปในหลอดเลือดดำใหญ่เข้าสู่หัวใจได้ แต่พบน้อยมาก

- Benign metastasizing leiomyoma คือภาวะที่มีเซลล์กล้ามเนื้อมดลูกแพร่กระจายไปตำแหน่งอื่นๆ ของร่างกาย (นอกมดลูก) เช่น รังไข่, omentum, ปอด, ต่อม้ำเหลือง เป็นต้น

- Leiomyomatosis peritonealis disseminata (LPD) เป็นภาวะที่พบน้อยมาก คือการที่มีเซลล์กล้ามเนื้อมดลูก กระจายอยู่ตามเยื่อบุช่องท้อง เกิดเป็นเนื้องอกมดลูกตุ่มเล็กๆ กระจายอยู่ตามเยื่อบุช่องท้อง ลักษณะคล้าย carcinomatosis peritonei แต่เซลล์ไม่มีลักษณะของเซลล์มะเร็ง

การรักษาในเนื้องอกมดลูกทั้ง 3 ชนิดหลังนี้ คือการตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้าง รวมถึงการทำผ่าตัดเพื่อลดขนาดเนื้องอก (tumor debulking) ในระยะหลังมีการใช้ยาเพื่อลดขนาดของเนื้องอกลง ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม GnRH agonist, aromatase inhibitor และ SERM (selective estrogen receptor modulators) ก็พบว่าได้ผลดี^{18,19,20}

การเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกมดลูก²¹

อาจมีการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกมดลูก อันเนื่องจากการเสื่อม (degenerative change) เพราะขาดเลือดไปเลี้ยงหรือการติดเชื้อที่พบได้บ่อยๆ คือ

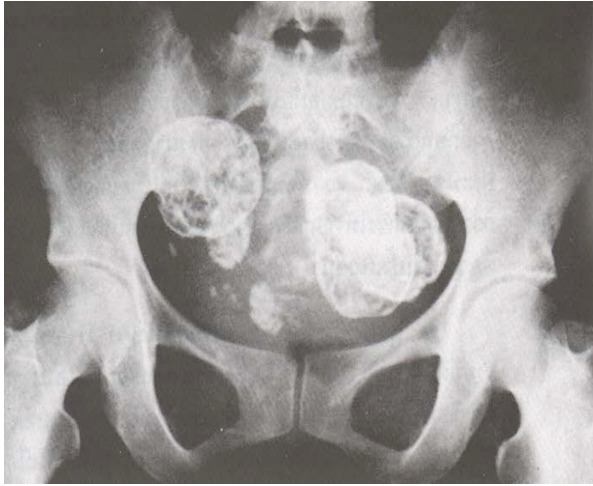
1) Hyaline degeneration เป็นการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด คือ พบได้ร้อยละ 60 มักไม่มีอาการทางคลินิก จะพบและวินิจฉัยเมื่อได้ทำการผ่าตัด และปรากฏลักษณะทางพยาธิวิทยา

2) Cystic degeneration พบได้ประมาณร้อยละ 4 เป็นการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการเสื่อม แล้วกลายเป็นถุงน้ำภายในก้อนเนื้องอก ไม่ค่อยมีอาการทางคลินิกเช่นกัน จากการตรวจภายใน จะพบก้อนเนื้องอกที่มีลักษณะนุ่ม



รูปที่ 6 cystic degeneration

3) Calcified degeneration พบในรายที่มี ไปเกาะที่ก้อนเนื้อออก ทำให้มีลักษณะแข็งเหมือน ก้อนเนื้อออกเป็นเวลานาน และมีเกลือแคลเซียม หิน สามารถตรวจพบโดยการถ่ายภาพเอ็กซเรย์



ภาพถ่ายรังสีแสดงการมีหินปูนจับ อย่างมากของเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกก่อนขนาด ใหญ่ (จาก Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, eds. Danforth's obstetrics and gynecology. 7th ed. Philadelphia : JB Lippincott, 1994:934.)

รูปที่ 7 Calcified degeneration

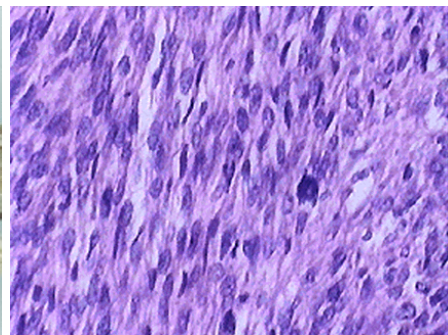
4) Necrosis สาเหตุเนื่องจากการ รบกวนต่อหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนเนื้อออก ทำให้มีเลือดออกในก้อนเนื้อออก ก้อนที่มี necrosis มีลักษณะนุ่ม สีแดงคล้ายเนื้อวุ้น เรียกว่า red or carneous degeneration มักพบขณะตั้งครรภ์ หรือในระยะหลังคลอด ทำให้มีอาการปวดท้อง มี ไข้ และถ้าตรวจเลือดจะพบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นคล้ายภาวะการติดเชื้อ

การเสื่อมสภาพชนิดนี้จะต้องแยกจาก สาเหตุของ acute abdomen อื่นๆ ถ้าวินิจฉัยได้ว่า

เป็น necrosis ก็รักษาตามอาการ ส่วนใหญ่อาการ จะดีขึ้นภายใน 2-3 วัน โดยมักตอบสนองกับการ รักษาด้วยยา NSAIDs

5) Infection อาจพบมีการอักเสบจากการ ติดเชื้อของก้อนเนื้อออกมดลูกได้ โดยเฉพาะชนิด submucous ที่ยื่นออกมาในช่องคลอด

6) Sarcomatous change พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 0.5-1.0 มักเกิดตรงกลางก้อนเนื้อ ออก การพยากรณ์โรคของ sarcomatous change ในก้อนเนื้อออกมดลูก โดยทั่วไปค่อนข้างดี

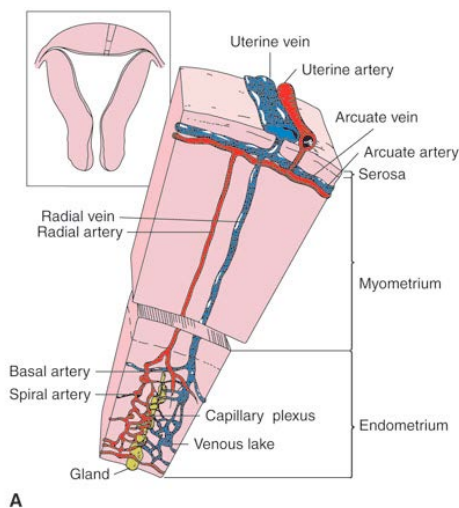


รูปที่ 8 Sarcomatous change ตำแหน่งลูกศรสีขาว, ภาพทางขวา แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยา

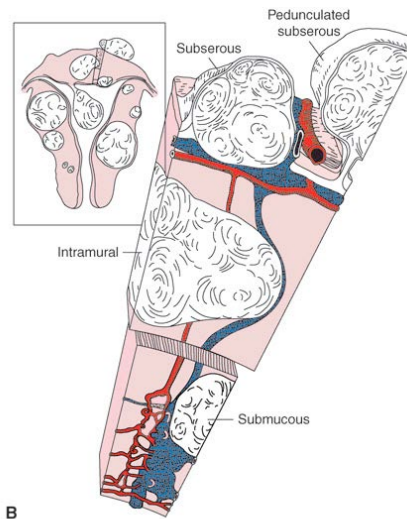
อาการและอาการแสดง

ร้อยละ 50 มักไม่มีอาการ ในกลุ่มที่มีอาการ มักจะพบแพทย์ด้วยเรื่องเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด และอาการปวด ซึ่งโดยทั่ว ๆ ไปมักจะพบว่ายิ่งเนื้องอกมีขนาดที่ใหญ่ขึ้นก็มักจะมีอาการมากขึ้น²²

1) เลือดระดูออกผิดปกติ พบได้บ่อยที่สุด และลักษณะจะเป็นแบบออกมาก และนานผิดปกติ



Source: Schorge JO, Schaffer JJ, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG: Williams Gynecology: <http://www.accessmedicine.com>



Source: Schorge JO, Schaffer JJ, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG: Williams Gynecology: <http://www.accessmedicine.com>

รูปที่ 9 ทางซ้าย แสดงภาพปกติของการไหลเวียนเลือดในมดลูก ส่วนทางขวา แสดงการไหลเวียนเลือดที่ถูกขัดขวางโดยก้อนเนื้องอก ทำให้เกิดการคั่งของเลือด

การที่มี vasoactive growth factor ที่ผิดปกติในบริเวณเนื้องอกมดลูก ก็เป็นส่วนที่เสริมให้เกิด vasodilation เพิ่มขึ้นอีกด้วย เมื่อเวลาที่มีระดู ก็จะมีการแตกของเส้นเลือดดำที่คั่งและขยายตัว จึงทำให้ปริมาณเลือดออกมาก นอกจากนี้ การมีพื้นที่ของเยื่อโพรงมดลูกที่เพิ่มขึ้นเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนก็อาจมีส่วนในการทำให้มีเลือดออกมากกว่าปกติด้วย ส่วนในผู้ป่วยที่มีเลือดออกผิดปกติ และมีลักษณะกะปริดกะปรอย (metorrhagia) โดยเฉพาะในหญิงอายุมากกว่า 35 ปี, อ้วน

ปกติ (menorrhagia) สาเหตุของการเกิดน่าจะเกิดจากก่อนเนื้องอกกดทับการไหลเวียนของหลอดเลือด โดยเฉพาะหลอดเลือดดำ ทำให้มีการขยายตัวของเส้นเลือดดำภายใน myometrium และ endometrium ดังนั้น intramural และ subserous myoma ก็อาจทำให้มีอาการของ menorrhagia ได้ เช่นเดียวกับพวกที่เป็น submucous myoma²³

และหรือมีโรคของเมตะบอลิซึม เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ฯลฯ ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยอย่างละเอียด เพราะอาจจะเกิดจากพยาธิสภาพอื่นที่ไม่ใช่เนื้องอกมดลูก เช่นอาจเป็นมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก หรืออาจพบเป็น endometrial polyp จึงแนะนำให้มีการตรวจชิ้นเนื้อ โดยการทำ endometrial biopsy หรือทำ fractional uterine curettage ก่อนที่จะดำเนินการรักษาต่อไป

2) อาการปวด พบได้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีเนื้องอกมดลูก²⁴ อาการปวดอาจเกิด

จากการเพิ่ม activity ของกล้ามเนื้อมดลูก ส่วนใหญ่มักพบว่าเป็นแบบเฉียบพลัน ซึ่งมักเกิดจากการเสื่อม (degeneration) การบิดตัวของ subserous myoma หรือ prolapsed submucous myoma อาการปวดเรื้อรังมักไม่พบบ่อย หากมีอาการปวดเรื้อรังควรวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นด้วยคือ adenomyosis การอักเสบในอุ้งเชิงกราน และภาวะ endometriosis ที่พบร่วมกับ myoma uteri แม้ว่าอาการปวดระดู (dysmenorrhea) จะพบได้ค่อนข้างบ่อย แต่จากการศึกษาใน population-based พบว่า ผู้หญิงที่มีเนื้องอกมดลูกมักจะมีอาการของ dyspareunia และ noncyclic pelvic pain มากกว่าที่จะมี dysmenorrhea²⁵

3) Pelvic discomfort and pressure symptom อาการเกิดจากก้อนเนื้องอกหรือขนาดมดลูกที่ใหญ่ขึ้น ไปกดเบียดอวัยวะข้างเคียง ทำให้มีอาการปวดต่างๆ ปัสสาวะบ่อย หรืออาการท้องผูก การกดของก้อนเนื้องอกมดลูก ต่อท่อไต จนทำให้อุดตันหรือเกิด hydronephrosis แม้ว่าจะเกิดขึ้นได้แต่พบได้น้อยมาก¹¹

4) ภาวะมีบุตรยาก และการแท้งบุตร

พบว่า myoma uteri เป็นสาเหตุหลักของภาวะมีบุตรยากเพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้น ในภาวะเช่นนี้ก็คือ ก้อนเนื้องอก ทำให้ท่อรังไข่อุดตัน หรือทำให้โพรงมดลูกมีรูปร่างผิดปกติมากจนรบกวนการเคลื่อนและการฝังตัวของตัวอ่อน และที่สำคัญคือ การที่ myoma uteri สัมพันธ์กับการมีการอักเสบของเยื่อโพรงมดลูก และมีการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือด ซึ่งอาจจะขัดขวางกระบวนการฝังตัวของตัวอ่อน²⁶

แม้ว่า myoma uteri จะไม่ใช่สาเหตุหลักของภาวะมีบุตรยาก แต่ก็พบความสัมพันธ์ของการมี submucous myoma กับ subinfertility มี

รายงานพบว่าความสามารถในการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ใน submucous myoma ที่นำมาทำ myomectomy²⁷ ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะ subinfertility กับ intramural และ subserous myoma ที่ไม่ทำให้โพรงมดลูกผิดปกติ

ในผู้ที่แท้งบุตรอาจพบมี myoma uteri ได้ แต่ก็ไม่มีหลักฐานที่ยืนยันชัดเจนว่า myoma uteri เป็นสาเหตุของการแท้งบุตร แม้ว่าจะมีรายงานการผ่าตัด resection ของ myoma uteri แล้วทำให้อัตราการแท้งบุตรลดลงก็ตาม

5) อาการทางคลินิกอื่นๆ

- Myomatous erythrocytosis syndrome²⁸

เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ erythropoietin ที่สร้างจากไต และจากเนื้องอกมดลูก หลังตัดมดลูกแล้วเม็ดเลือดแดงก็กลับสู่ภาวะปกติ

- Pseudo – Meigs syndrome¹¹ อาการคล้ายกับใน Meigs syndrome (ascites and pleural effusion with benign ovarian fibroma) มักพบมี large, cystic myoma ร่วมกับพบมี ascites และ pleural effusion สาเหตุคาดว่าเกิดจากความไม่สมดุลของ arterial supply กับ venous และ lymphatic drainage หลังทำการผ่าตัดมดลูกแล้ว ascites และ pleural effusion ก็ลดลง

การวินิจฉัย

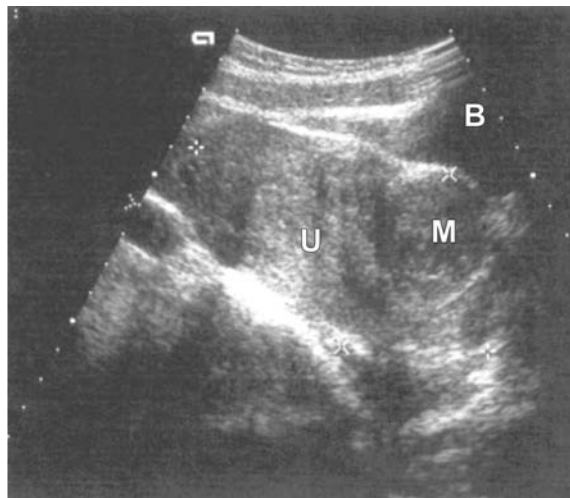
1. จากประวัติและอาการของผู้ป่วยเรื่องเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด อาการปวดท้องน้อย และส่วนน้อย คือการมีบุตรยาก ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะวินิจฉัยได้จากการตรวจร่างกายประจำปี ซึ่งไม่มีอาการผิดปกติแต่อย่างใด

2. การตรวจร่างกายและการตรวจภายในพบว่ามีความแน่นๆ เมื่อมดลูกมีขนาดตั้งแต่ 12

สปีดาร์⁴ ขึ้นไป (มดลูกมีน้ำหนักประมาณ 300 กรัม) การตรวจภายในสามารถบอกลักษณะและขนาดของก้อนได้ โดยมักจะเทียบกับขนาดมดลูกเมื่อมีการตั้งครรภ์ นอกจากนั้นการตรวจภายในก็อาจทำให้พบก้อนเนื้องอกที่โผล่ออกทางปากช่องคลอด (Prolapsed submucous myoma) ซึ่งให้การวินิจฉัยได้

3. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง อาจจะเป็นการตรวจทางหน้าท้อง หรือทางช่องคลอด ที่อาจจะได้ภาพที่ชัดเจนขึ้น การตรวจนอกจากจะให้การวินิจฉัยได้แล้ว ยังสามารถบอกตำแหน่งและชนิดของ myoma uteri ได้อีกด้วย ลักษณะที่เห็นอาจพบแตกต่างกันได้ คือเป็นได้ทั้ง hypoechoic

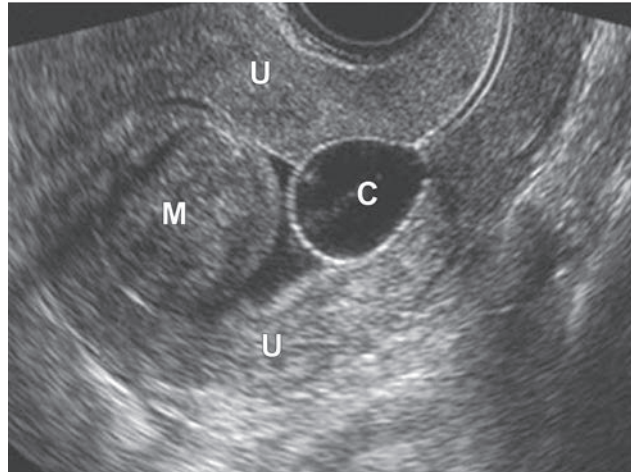
จนถึง hyperechoic ขึ้นกับสัดส่วนของกล้ามเนื้อเรียบกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (ratio of smooth muscle to connective tissue) และอาจเกี่ยวกับการเกิด degeneration ด้วย¹¹ เช่น cystic degeneration หรือ calcification ข้อดีของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง คือ ราคาถูก ปลอดภัย โดยเฉพาะ เมื่อจะตรวจในรายที่ตั้งครรภ์ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมีประสิทธิภาพ เทียบกับการตรวจด้วยเครื่อง MRI ในการวินิจฉัยโรค²⁹ แต่ดีกว่า MRI ในเรื่อง ความถูกต้อง เมื่อจะกำหนดตำแหน่ง (mapping) ของก้อนเนื้องอก โดยเฉพาะถ้ามดลูกมีขนาดโต ขนาดมากกว่า 375 มิลลิเมตร หรือที่มี myoma uteri มากกว่า 4 ก้อนขึ้นไป¹¹



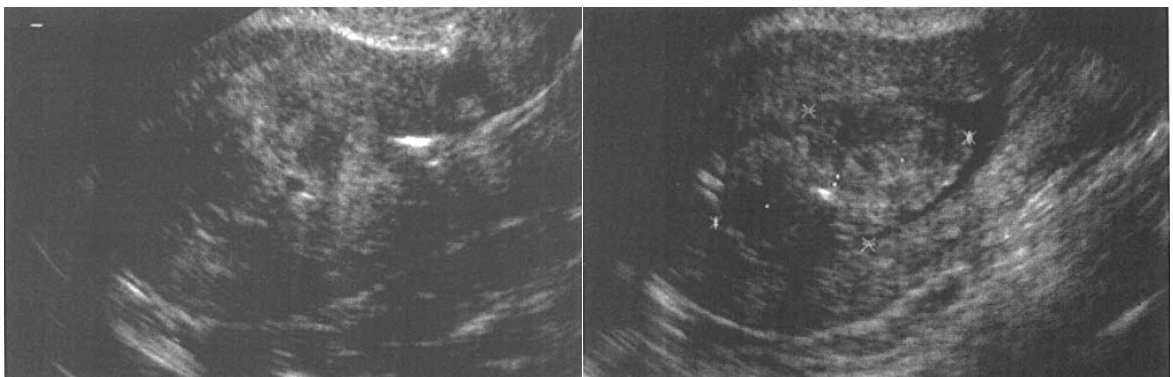
รูปที่ 10 ภาพจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง B = bladder, U = uterus, M = myoma

4. Sonohysterography or Saline Infusion Sonography (SIS) คือการฉีด normal saline เข้าไปในโพรงมดลูก ระหว่างการทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง โดยเฉพาะถ้าเป็นการตรวจ

คลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เป็นการเพิ่ม sensitivity ถึงร้อยละ 90 และ เพิ่ม specificity เป็นร้อยละ 93 ในการตรวจหาเนื้องอกที่อยู่ในโพรงมดลูก โดยเฉพาะ submucous myoma



รูปที่ 11 ภาพการตรวจ Saline Infusion Sonography (SIS) ; C = catheter balloon, M = submucous myoma, U = uterus



รูปที่ 12 ภาพการตรวจ Saline Infusion Sonography (SIS) ภาพทางขวาเป็นภาพหลังฉีด normal saline

5. Magnetic Resonance Imaging (MRI) มีการศึกษา double – blind เปรียบเทียบระหว่างการตรวจ MRI กับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด เพื่อกำหนดขอบเขตของก้อนเนื้ออกมดลูก (mapping) ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกในโรคที่ไม่ใช่ มะเร็ง พบว่า sensitivity และ specificity ของ MRI

คือ 0.99 และ 0.86 เทียบกับ การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด คือ 0.99 และ 0.91²⁹ ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการทำ MRI จึงเหมาะเพียงการวางแผนการรักษาในกรณีที่ไม่สามารถหาข้อสรุปได้ จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง หรือสงสัยภาวะ adenomyosis เท่านั้น



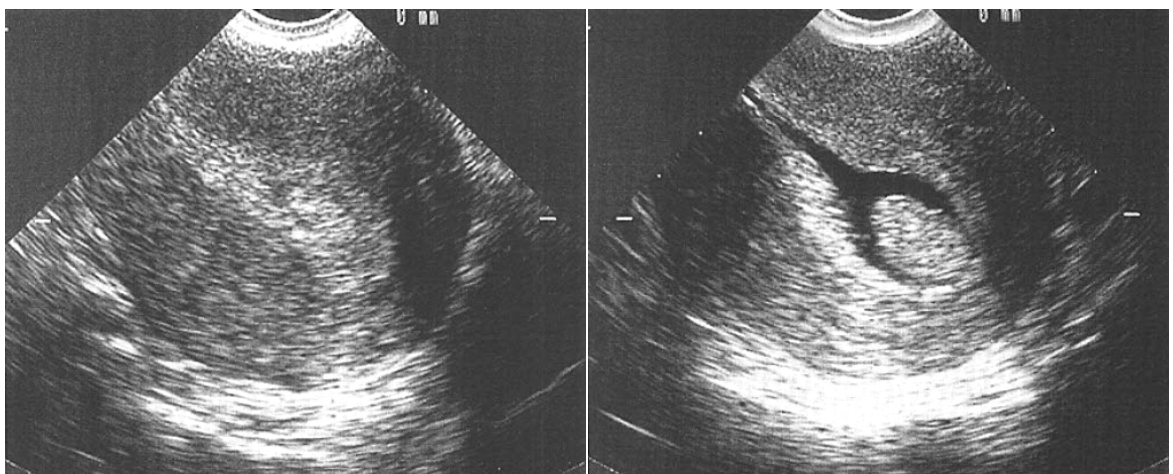
รูปที่ 13 ภาพจากการตรวจ Magnetic Resonance Imaging (MRI) ; * คือ myoma uteri, ลูกศรชี้ คือ endometrium

การวินิจฉัยแยกโรค

1. Endometrial polyp (overgrowth of endometrium)

การทำ transvaginal ultrasound ช่วง mid

cycle จะสามารถสังเกตก่อนเห็นได้ชัดเจนมากขึ้น โดยเห็น echogenic polyp แยกจาก central line ของ endometrium ที่มีลักษณะ hypoechoic trilaminar ได้



รูปที่ 14 ภาพการตรวจ Saline Infusion Sonography (SIS) ส่วนภาพทางขวา พบ endometrial polyp อย่างชัดเจนหลังฉีด normal saline



รูปที่ 15 endometrial polyp ที่ไพล่ออกจากปากมดลูก

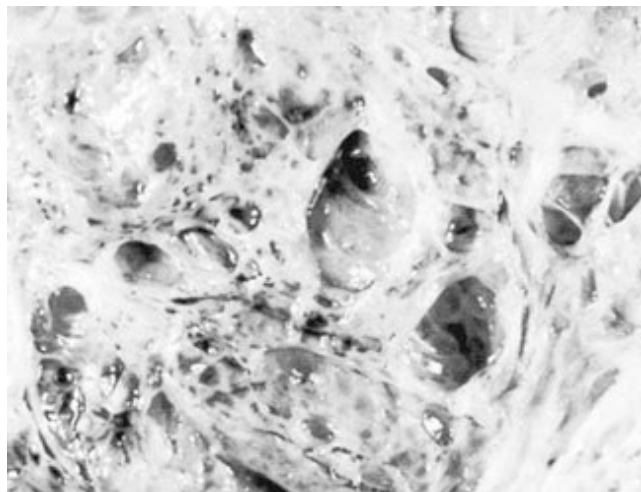
2. Endometrial Carcinoma

ตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง จะพบว่าเยื่อโพรงมดลูกหนา อาจพบ fluid ใน uterine cavity หรือพบการแทรกตัวของ endometrium เข้าไปใน myometrium วินิจฉัยโรคจะต้องทำ endometrial biopsy

เข้าไปในกล้ามเนื้อ การตรวจมักพบมดลูกโตเป็นแบบ globular shaped การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง จะพบก้อนมดลูกกลมโต โดยไม่เห็นขอบเขตของก้อนเนื้อที่ชัดเจน อาจพบลักษณะ cyst ขนาดเล็กๆ (ซึ่งก็คือ endometrial gland)

3. Adenomyosis

คือการที่เนื้อ endometrium แทรก



รูปที่ 16 adenomyosis

4. Dysfunctional uterine bleeding (DUB)

เป็นภาวะที่มีเลือดออกผิดปกติ จากโพรงมดลูก มักเกี่ยวกับเนื่องจากภาวะไม่มีไข่ตก มักพบในสตรีวัยรุ่น และในวัยใกล้หมดระดู

5. Endometriosis or endometriotic cyst

6. Ovarian tumor

7. Pelvic inflammatory disease

8. Cervical lesion

9. Pregnancy

10. Leiomyosarcoma

ผู้ป่วยมาด้วยก้อนในช่องท้องที่โตเร็ว และมีเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด มักพบในสตรีสูงวัย การได้ผลเนื้ออาจได้จากการทำ ultrasound – guided biopsy, จากการส่องกล้องตรวจในช่องท้อง หรือจากการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง จะเป็นการยืนยันการวินิจฉัย leiomyosarcoma ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการวินิจฉัยก่อนด้วยวิธีอื่นนอกจากการผ่าตัดดังกล่าว

การรักษา

หลักเกณฑ์และแนวทางการรักษา myoma uteri คือ

1. เป้าหมายของการรักษา คือ

- เพื่อรักษาหรือบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องมาจากก้อนเนื้อออกมดลูก

- เพื่อลดขนาดของก้อนเนื้อออก

- เพื่อ improve pregnancy outcome

ในผู้ที่ยังต้องการมีบุตร

2. รูปแบบวิธีการรักษาขึ้นกับ

- อาการของผู้ป่วย

- ตำแหน่ง จำนวน และขนาดของก้อน

เนื้อออก

- ความต้องการมีบุตรของผู้ป่วย

3. Medical therapy สำหรับในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ที่มีอาการเนื่องจากก้อนเนื้อออกมดลูก

จุดหมายคือเพื่อเป็นการปรับระดับฮอร์โมนหรือเพื่อลดขนาดของก้อนก่อนผ่าตัด ประกอบด้วย

- Gonadotropin-releasing hormone (GnRH analogs)

- Raloxifene

- Mifepristone

- Progestins

- Danazol

4. Surgical therapy ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด คือ

- Menorrhagia ที่ไม่ตอบสนองต่อ medical therapy

- Suspected malignancy

- ก้อนโตขึ้นหลังหมดระดูแล้ว

- Submucous myoma กับปัญหา recurrent abortion หรือปัญหาการมีบุตรยาก

- Intramural กับปัญหาการมีบุตรยาก (ต้องพิจารณาเป็นรายๆ โดยเฉพาะในรายที่ทำให้โพรงมดลูกผิดรูปมาก หรืออุดตันท่อรังไข่)

- ปัสสาวะบ่อย หรือปัสสาวะคั่ง เนื่องจากก้อนเนื้อออกกดเบียดต้นกระเพาะปัสสาวะ หรือท่อปัสสาวะ ซึ่งรบกวนต่อคุณภาพการดำเนินชีวิตที่ดี

รูปแบบการรักษาโดยการผ่าตัด ประกอบด้วย

• Hysterectomy

• Myomectomy

ซึ่งอาจกระทำได้ โดย Exploratory Laparotomy, laparoscopy และ hysteroscopy

แล้วแต่ปัจจัยของโรค ความชำนาญของแพทย์ และความพร้อมของสถาบัน Special procedure อื่นๆ เช่น

- Uterine artery embolization (UAE)
- Myolysis
- Endometrial ablation
- MRI – guided ultrasound surgery

I. Medications

1) GnRH analogs

ข้อบ่งใช้ : เพื่อลดขนาดของเนื้องอกก่อนผ่าตัด เพื่อลดขนาดของมดลูกและลดอาการอันเนื่องมาจากเนื้องอกมดลูก ในหญิงที่ใกล้หมดระดูแล้ว

Dose : Leuprolide (Enantone®)

3.75 mg. intramuscular เดือนละครั้ง

11.25 mg. intramuscular ทุก 3 เดือน

: Triptorelin embonate (Diphereline®)

3.75 mg. intramuscular เดือนละครั้ง

11.25 mg. intramuscular ทุก 3 เดือน

: Goserelin

3.6 mg. subcutaneous ที่ผนังหน้า

ท้องด้านบนทุก 28 วัน

: Nafarelin

400 µg./d intranasal ในเวลา 3-6 เดือน

ข้อห้าม

- แพ้ยา (hypersensitivity ต่อ GnRHa)
- Lactation (nafarelin)
- Pregnancy
- Vaginal bleeding (nafarelin)

GnRHa จะทำให้เกิดภาวะ hypoestrogenism ขึ้นจะทำให้ลดขนาดของ myoma ได้ร้อยละ 30-50 ของปริมาตร และทำให้อาการต่างๆ เช่น เลือดออกจากช่องคลอด และอาการปวดในอุ้ง

เชิงกรานลดลงใน 3 เดือนของการรักษา ถ้าใช้ก่อนการผ่าตัดจะมีประโยชน์ในการลดระยะเวลา และการเสียเลือดจากการผ่าตัด³⁰ แต่การให้ GnRHa ร่วมกับ Tibolone ไม่ได้ให้ผลดีไปกว่าการให้ GnRHa เพียงลำพัง³¹ นอกจากนี้การลดขนาดของก้อนเนื้องอกจะทำให้สามารถผ่าตัดก้อนออกด้วยแผล Pfannenstiel ซึ่งมีผลดีทางด้านความสวยงาม หรืออาจจะทำ vaginal hysterectomy ได้ แต่การให้ GnRHa เพื่อการรักษาแบบประคับประคองในระยะยาวก็จะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงจากการของการหมดระดูเช่นเดียวกับในสตรีวัยทอง เช่น อาการร้อนวูบวาบ เรื่องกระดูกพรุน โดยส่วนมากจึงจำกัดการใช้ในสตรีวัยใกล้หมดระดู เพราะเมื่อหยุดยา GnRHa ก้อนเนื้องอกก็จะกลับมีขนาดโตขึ้นมาได้อีก ดังนั้นถ้าใช้ GnRHa เพื่อ preserve fertility จึงต้องพิจารณากระบวนการรักษาในระยะต่อมาเป็นสำคัญ

2) Raloxifene®

เป็น SERM คือ selective estrogen receptor modulators ออกฤทธิ์ทั้ง estrogen agonist และ antagonist แม้ว่าจะไม่ถูกผลิตมาเพื่อจุดประสงค์ของการรักษาเนื้องอกมดลูก แต่ Raloxifene ก็ลดขนาดของเนื้องอกมดลูก และลดปริมาณเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอดได้³² แม้ว่าจะมีความขัดแย้งอยู่บ้างในบางรายงานก็ตาม³³ การให้ Raloxifene ในสตรีวัยทองเพื่อลดขนาดของเนื้องอกมดลูกน่าจะได้ประโยชน์ทั้งเรื่องลดขนาดของก้อน และในเรื่องผลต่อกระดูก รวมทั้งลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย อย่างไรก็ตาม การให้ยาในหญิงก่อนวัยหมดระดู อาจจะต้องเพิ่มยาขึ้นอีก มีรายงานการใช้ Raloxifene ขนาด 180 mg ต่อวันพบว่าลดขนาดของเนื้องอกมดลูกได้ดี³⁴

ข้อบ่งใช้ : ลดขนาดของ myoma uteri และลดเลือดออก

Dose : 60 mg./วัน

ข้อห้าม : Lactation

Pregnancy

Thromboembolism

3) Mifepristone (RU 486) (Mifegyn® and Mifeprex®)

เป็นสารสังเคราะห์ steroid ออกฤทธิ์เป็น progesterone receptor antagonist

ข้อบ่งใช้ : เพื่อการแท้งบุตร

: ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน

: Cushing's syndrome ของรายที่ติดต่อการรักษา

: เพื่อการรักษา myoma uteri ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น

Dose : 5 - 10 mg./วัน orally

Mifepristone จะลดขนาดของ myoma uteri ได้ประมาณร้อยละ 50 ของปริมาตร คือมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการใช้ GnRHa มีรายงานการใช้ยาในขนาด 10 mg/วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี ในการรักษาเนื้องอกมดลูกแบบประคับประคอง พบว่าได้ผลดี แต่จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด endometrial hyperplasia แต่ก็ไม่มีรายใดที่แสดงลักษณะ cytologic atypia เลย³⁵

4) Progestins

ข้อบ่งใช้ - Medroxyprogesterone acetate (MPA) ลดขนาดมดลูกและปริมาณเลือดออก

- Levonorgestrel – releasing intra-uterine device (IUD) ลดปริมาณเลือดออกมาก

Dose - MPA 150 mg. intramuscular ทุก 1 เดือน

- Levonorgestrel IUD ทุก 5 ปี

ยาและ IUD ดังกล่าวนอกจากมีฤทธิ์ในการคุมกำเนิดแล้วยังทำให้ผู้ป่วยที่มี เนื้องอกมดลูกมีอาการดีขึ้น จากปริมาณเลือดออกที่ออกน้อยลง โดยเฉพาะจาก Levonorgestrel-IUD ส่วนประสิทธิภาพของ MPA ในการรักษาอาการจาก myoma uteri คงจะต้องมีการประเมินผลในการศึกษากลุ่มใหญ่ (large randomized control trial) จึงจะสามารถสรุปผลดีจากการใช้ได้แน่ชัดขึ้น ข้อด้อยของการใช้ progestin คือ เมื่อหยุดใช้ยา (หรือ IUD) ก็จะกลับมามีอาการใหม่ได้ แต่ข้อเด่นก็คือ ยังคง preserve fertility ไว้ได้

5) Danazol

เป็น modified testosterone (17 α – ethinyl testosterone)

ข้อบ่งใช้ : เพื่อลดขนาดของก้อนเนื้องอก และลดปริมาณเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด

Dose : 100-400 mg/วัน orally

การให้ Danazol เป็นระยะเวลา 4-6 เดือน จะทำให้ไม่มีระดู ขนาดของมดลูกและก้อนเนื้องอก จะลดลงประมาณหนึ่งในสาม จากข้อมูลการศึกษา Cochrane 2009 ไม่สามารถสรุปผลของ danazol ต่อเนื้องอกมดลูกได้ เพราะไม่มีข้อมูลที่ดีและมากพอที่จะสรุปได้ แต่จากข้อมูล Cochrane 2007 ที่ศึกษาเรื่องการใช้ danazol พบว่าสามารถลดปริมาณเลือดระดูได้ดีกว่าทั้งยาหลอก ยากลุ่ม progestin ยาในกลุ่ม NSAID และยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม ข้อด้อยของ danazol คือฤทธิ์ androgenic effect เช่น สิว ขน และเสียงแหบ (แบบผู้ชาย) และการใช้เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิด irreversible effect ได้ จึงควรระมัดระวังและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยด้วย

II. Non – drug treatment

Surgery - Hysterectomy

จุดมุ่งหมายคือตัดมดลูกทั้งหมดออก อาจจะเป็นทาง laparotomy, laparoscopy หรือผ่าตัดทางช่องคลอดได้

แนะนำให้ผ่าตัดในกรณีที่ก้อนใหญ่มีน้ำหนักมากกว่า 500 กรัม การให้ GnRHa ก่อนผ่าตัดจะลดขนาดลงทำให้ผ่าตัดง่ายขึ้น เสียเลือดน้อยลง และอาจทำให้สามารถผ่าตัดทางช่องคลอด หรือโดย laparoscopy ได้ การผ่าตัดทางช่องคลอดมีข้อดีคือเสียเลือดน้อย ถ้าใส่กลับมามีหน้าที่ปกติได้เร็วหลังผ่าตัด และความต้องการยาปฏิชีวนะน้อย ส่วนการทำการผ่าตัดโดย laparoscopy มีข้อดีคืออาการปวดน้อย ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็ว และระยะเวลาพักในโรงพยาบาลสั้น อย่างไรก็ตามในกรณีที่ขนาดมดลูกเล็กกว่า 16 สัปดาห์แล้ว การผ่าตัด

มดลูกโดย laparoscopy ไม่ได้มีข้อดีไปกว่าการผ่าตัดทางช่องคลอด^{36,37}

Surgery – Myomectomy

จุดมุ่งหมายคือการตัดเอาเฉพาะส่วนเนื้องอกออก เหลือส่วนที่เป็นมดลูกเอาไว้ เพื่อผลเรื่องการมีบุตร หรือในสตรีที่ยังต้องการคงตัวมดลูกเอาไว้ สามารถทำได้ทาง laparotomy, laparoscopy และ hysteroscopy

การผ่าตัด myomectomy มีโอกาสที่จะเกิดเป็นซ้ำได้ประมาณร้อยละ 10 ในระยะเวลา 5 ปี การผ่าตัดทางหน้าท้อง (laparotomy) เป็นข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มี multiple myoma หรือขนาดของเนื้องอกใหญ่เกินกว่า 15 เซนติเมตรหลังผ่าตัดก็ยังมีโอกาสที่จะเกิดพังผืดขึ้นได้ ปริมาณเลือดที่เสียจากการผ่าตัด myomectomy มักจะสูงกว่าการผ่าตัดมดลูก



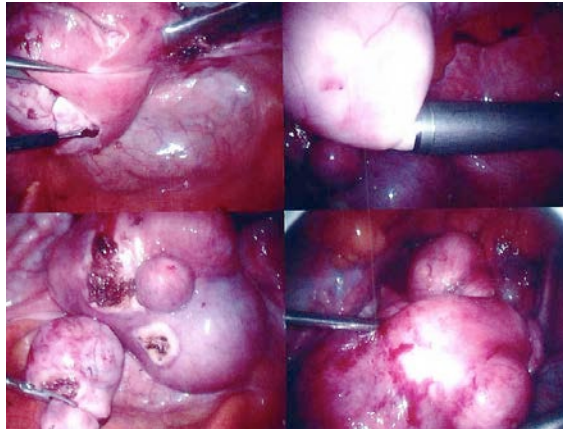
รูปที่ 17 Laparotomy myomectomy

Laparoscopic myomectomy มีข้อเด่นกว่าในเรื่องการเกิดพังผืดน้อยกว่า อาการปวดหลังผ่าตัดน้อยกว่า ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็วกว่าการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง แต่ก็มีข้อจำกัดที่ขนาดของก้อนควรเป็น subserous หรือ intramural myoma ที่

จำนวนไม่มาก บางตำราว่าไม่ควรเกิน 5 ก้อน และขนาดไม่ควรใหญ่กว่าอายุครรภ์ 18 สัปดาห์ แต่ข้อด้อยก็คือความแข็งแรงของผนังมดลูกภายหลังการเย็บ ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับทักษะของแพทย์ผู้ผ่าตัด และการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมด้วย มี

รายงานบางส่วนอ้างถึงการปรีของแผลมดลูกที่ทำ myomectomy เมื่อผู้ป่วยตั้งครรภ์และคลอดบุตร ขณะที่บางรายงานก็ไม่ได้กล่าวถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น³⁸ ส่วนอัตราการตั้งครรภ์หลังทำ myomec-

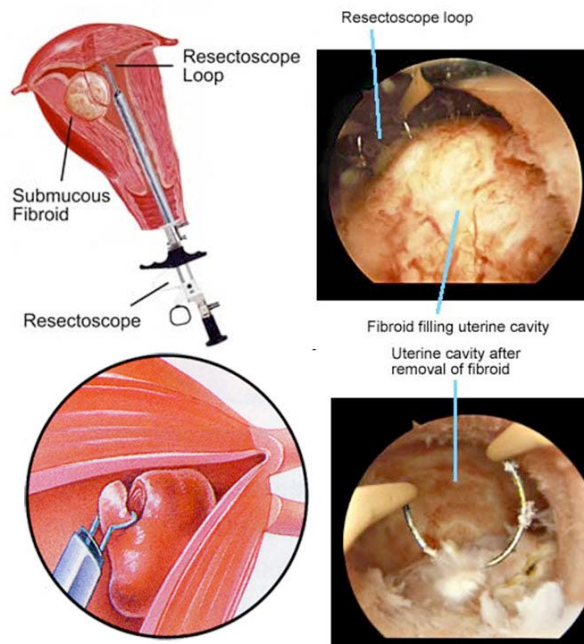
tomy ระหว่าง laparotomy และ laparoscopy พบว่าไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งอัตราการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด การผ่าท้องคลอด ก็ไม่แตกต่างกัน³⁸



รูปที่ 18 Laparoscopic myomectomy

ส่วนการทำ hysteroscopic myomectomy ถือเป็น minimally invasive สามารถทำเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้คือสามารถกลับบ้านได้เลยหลังทำ มักเป็น submucous myoma ที่ขนาดน้อยกว่า

5 เซนติเมตร พบรายงานการตั้งครรภ์หลังผ่าตัดสูงถึงเกือบร้อยละ 75 ขณะที่อาจมีพังผืดเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 10³⁹

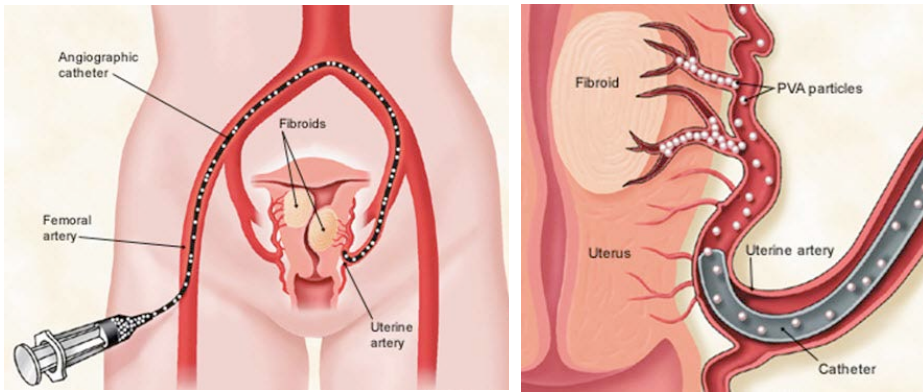


รูปที่ 19 Hysteroscopic myomectomy ใน submucous myoma

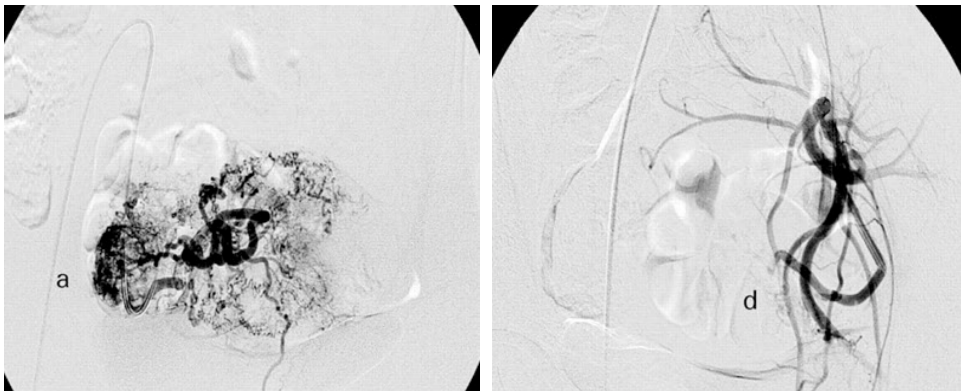
Special Procedure – Uterine Artery Embolization (UAE)

ถือเป็น minimally invasive procedure

เป็นการฉีดสารจำพวก PVA (polyvinyl alcohol) ขนาด 500 μm ไปทำให้เกิดการอุดตันที่ uterine artery เพื่อให้เนื้องอกขาดเลือดและตายไป



รูปที่ 20 Uterine Artery Embolization (UAE)



รูปที่ 21 Uterine Artery Embolization (UAE)



รูปที่ 22 ขนาดของเนื้องอก ก่อน และหลังทำ Uterine Artery Embolization (UAE)

ข้อบ่งชี้ จะทำในสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดใหญ่ และไม่ต้องการเก็บมดลูกไว้เพื่อการมีบุตร โดยการทำ UAE จะทำให้ขนาดเนื้องอกลดลง ทำให้ลดอาการอื่นเนื่องจากก้อนเนื้องอกออกไปกีดเบียดได้

จากการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการทำ uterine artery embolization (UAE) ในระยะเวลา 5 ปี พบว่ายังคงควบคุมอาการได้ถึงร้อยละ 75 เมื่อเทียบระหว่าง UAE กับ hysterectomy แล้ว จะพบว่า hysterectomy ดีกว่าในเรื่องของการลดอาการปวดท้องน้อย⁴⁰ ส่วน UAE มีข้อดีกว่า hysterectomy และ myomectomy ที่ผู้ป่วยฟื้นตัวเร็วกว่า พักในโรงพยาบาลน้อยกว่า กลับไปทำงานได้เร็วกว่า และพบผลข้างเคียงน้อยกว่าการผ่าตัด⁴¹

ข้อมูลจาก Cochrane 2006⁴² พบว่าการรักษาด้วย UAE สามารถลดขนาดเนื้องอกลงร้อยละ 30-46 และรักษาเนื้องอกมดลูกที่มีหลายก้อนได้พร้อมกัน ลดอัตราการผ่าตัด ลดค่าใช้จ่ายในการผ่าตัด และลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด ผลต่อการตั้งครรภ์ พบว่าร้อยละ 58.9 สามารถตั้งครรภ์ได้หลังจากทำ UAE แล้ว แต่พบว่าร้อยละ 30.4 มีภาวะแท้ง, ร้อยละ 18.2 มีการคลอดก่อนกำหนด, ร้อยละ 72.7 ได้รับการผ่าตัดคลอด และร้อยละ 18.2 มีปัญหาตกเลือดหลังคลอด⁴³

นอกจากนี้ ยังมีรายงานที่อ้างถึงการทำ UAE ว่าทำให้เกิด premature menopause โดยให้เหตุผลว่าสารที่ฉีดเข้าไปทำให้เกิดการอุดตันของ ovarian blood flow⁴⁰

ข้อบ่งห้ามในการทำ UAE ได้แก่ active infection, pedunculated myoma, multiple submucous myoma, ก้อนใหญ่กว่า 8 เซนติเมตร,

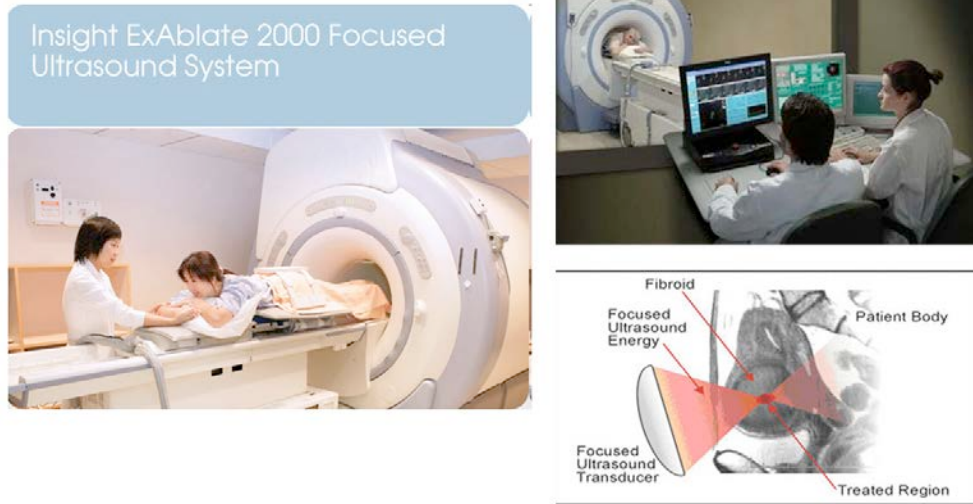
pregnancy, pelvic malignancy, coagulopathy และในผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตรอยู่

Special Procedure – Myolysis

เป็นการใช้กระแสไฟฟ้า ความร้อน หรือคลื่นความถี่สูง ในการทำลายก้อนเนื้องอกมดลูกโดยก่อให้เกิดการขาดเลือดในก้อนเนื้องอก มักจะทำในหญิงที่อายุมากกว่า 40 ปี และไม่ได้ต้องการมีบุตรอีก รวมทั้งไม่ต้องการจะตัดมดลูกในอนาคต แม้ว่าประสบความสำเร็จในการลดอาการอื่นเนื่องจากก้อนเนื้องอกมดลูกได้ แต่ก็มีรายงานเรื่องการเกิดพังผืดระหว่างมดลูกกับลำไส้ถึงร้อยละ 10-50 และมีรายงานเรื่องการแตกของมดลูกในขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นจะต้องรอผลการสังเกตในระยะยาว เพื่อประเมินความเหมาะสมในการนำมารักษาในผู้ป่วยอีกที

Special Procedure—Endometrial ablation

เป็นการทำลายผนัง endometrium ด้วยความร้อนและการตัดออกด้วย thermal balloons, cryogenic devices และ bipolar electrode มักได้ผลดี เมื่อรักษา intramural myoma ที่มีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร ไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีที่ยังต้องการมีบุตร ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกแบบ menorrhagia เนื่องจาก ในรายที่เป็น submucous myoma มักจะประสบความสำเร็จน้อยกว่าในรายที่เป็น intramural myoma



MR guided focused ultrasound uses a combination of high-intensity ultrasound waves and Magnetic Resonance Imaging (MRI) to simultaneously image, treat and ablate soft tissue.

รูปที่ 23 MRI – guided focused ultrasound (MRgFUS)

Special Procedure

- MRI-guided ultrasound surgery
- MRI-guided focused ultrasound

(MRgFUS)

เป็นการสร้างตำแหน่งแผนที่ด้วยเครื่อง MRI แล้วใช้คลื่นเสียงความถี่สูง ในการทำให้เกิดความร้อนไปทำลายเซลล์เนื้องอกทำให้เนื้องอกเสื่อมสลายไป เทคนิคนี้ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ว่าปลอดภัย ข้อดีคือผู้ป่วยไม่ต้องผ่าตัด ผื่นตัวได้เร็ว ไม่ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล มักทำในสตรีที่ยังคงต้องการจะมีบุตรต่อไปในอนาคต อย่างไรก็ดีมีรายงานเรื่องผลกระทบจากความร้อนที่เกิดกับกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ ประมาณร้อยละ 5 และพบผู้ป่วยมีแผลพุพองเกิดขึ้นจากความร้อนดังกล่าวได้ประปราย เนื่องจากยังเป็นวิธีการใหม่ คงจะต้องรอเวลารวบรวมข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ข้อดีและข้อเสียสักระยะหนึ่ง

การตรวจติดตามผล

- สตรีที่ตรวจพบว่ามีเนื้องอกมดลูกแต่ไม่มีอาการผิดปกติ ควรให้คำแนะนำให้กลับมาพบแพทย์เมื่อมีอาการผิดปกติ ยังไม่มีหลักฐานยืนยันที่จะสนับสนุนเรื่องการมาตรวจอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะๆ เพื่อเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงมะเร็งของเนื้องอกมดลูก

- หลังหมดระดูแล้ว ก่อนเนื้องอกมดลูกควรจะเล็กลง รวมทั้งอาการต่างๆ อันเนื่องจากก้อนเนื้องอกก็จะลดลงไปด้วย

- ก่อนเนื้องอกมีโอกาสที่จะกลับโตขึ้นได้ หลังการรักษาแบบประคับประคอง แต่ recurrent rate จะต่ำในกลุ่มที่เป็นก้อนเนื้องอกเดี่ยวๆ ในพวกที่มดลูกขนาดเล็ก และในกลุ่มที่ตั้งครรภ์ได้

พยากรณ์โรค

- Myoma uteri เป็น Benign tumor โอกาสเป็น malignancy พบน้อยมาก

- asymptomatic myoma uteri ไม่มีผลต่อ morbidity และ mortality

- หลังหมดระดู ก้อนเนื้อองกมดลูกจะมีขนาดเล็กลง

ภาวะแทรกซ้อน

1) Iron – deficiency anemia

อาจเป็นผลจากเลือดออกผิดปกติ (menorrhagia)

2) Infertility

เมื่อตัดเอาปัจจัยอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องออกไปแล้ว พบว่าเนื้องอกมดลูกเป็นสาเหตุของภาวะมีบุตรยากเพียงร้อยละ 2 – 3 เท่านั้น ดังนั้น ควรหาสาเหตุของภาวะมีบุตรยากจากสาเหตุอื่นเสียก่อนที่จะเริ่มรักษาเนื้องอกมดลูก

ภาวะมีบุตรยาก อาจเกี่ยวกับตำแหน่งของเนื้องอกมดลูก

- Submucous myoma ลด fertility rate มากกว่า Intramural myoma

- Subserous myoma ไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์

3) Ureteral obstruction

เนื้องอกมดลูกอาจกดเบียดตันท่อไต ทำให้ hydronephrosis และมีการคั่งของของเสีย พบ BUN, Cr เพิ่มขึ้น การตัดมดลูกเป็นการรักษาที่ได้ผลเร็ว

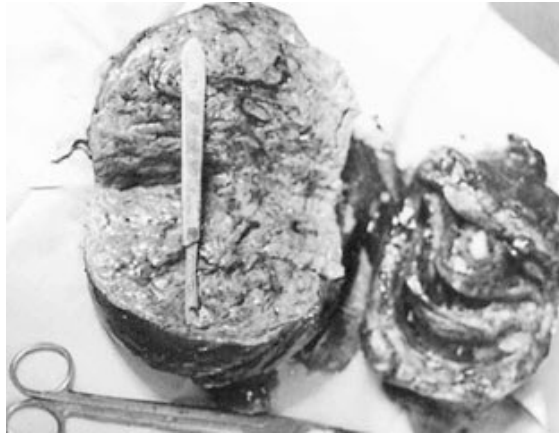
4) เนื้องอกมดลูก กับการตั้งครรภ์

พบประมาณร้อยละ 4 – 5 ของหญิงที่ได้ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงก่อนคลอด การ

โตขึ้นอย่างรวดเร็วของก้อนเนื้อองกมดลูก จะเพิ่มการหดตัวของมดลูก เพิ่มโอกาสที่จะแท้งบุตรได้ แม้ว่าจากการศึกษาส่วนใหญ่จะพบว่าร้อยละ 80 เนื้องอกมดลูกมีขนาดคงที่หรือลดลงขณะตั้งครรภ์⁴⁴ ความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ขึ้นกับขนาด จำนวน ตำแหน่งของเนื้องอกมดลูก และตำแหน่งที่รุกรานไปเกาะ ถ้ารุกรานเกาะใกล้หรือเกาะบนเนื้องอกมดลูก ก็อาจเพิ่มความเสี่ยงของการแท้งบุตร การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด ภาวะน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ และทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์⁴⁵ ขณะที่ถ้าเนื้องอกมดลูกอยู่ในส่วน lower segment อาจทำให้ทารกอยู่ในท่าที่ผิดปกติ เพิ่มการผ่าตัดคลอดบุตร และเพิ่มโอกาสของการตกเลือดหลังคลอดบุตร⁴⁵

ภาวะ red หรือ carneous degeneration พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีเนื้องอกมดลูก เกิดจากการขาดเลือดของก้อนเนื้องอกทำให้มีอาการปวด การรักษาเป็นแบบประคับประคอง โดยให้พัก ให้สารน้ำ และยาแก้ปวด บางครั้งอาจต้องให้ยาแก้ปวดในกลุ่ม narcotic ร่วมด้วย

ไม่ควรตัดเนื้องอกมดลูกในขณะตั้งครรภ์ เพราะมีความเสี่ยงสูงที่จะควบคุมเรื่องเลือดออกได้ยาก ยกเว้นก้อนเนื้องอกที่มีอาการและเป็นชนิด subserous ที่ขั้วมีขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร ที่อาจจะเสี่ยงน้อยลง⁴⁶



รูปที่ 24 red or carneous degeneration ตัวเนื้องอกจะมีสีแดงคล้ำขึ้นกว่าเนื้องอกปกติ

5) Acute bleeding

สตรีที่มีเนื้องอกมดลูกมักไม่มีอาการเลือดออกเฉียบพลันที่ทำให้เกิดอันตรายต่อชีวิต มีรายงานน้อยมากเกี่ยวกับเนื้องอกมดลูกที่มีภาวะเลือดออกเฉียบพลัน⁴ ซึ่งถ้าพบก็พิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคองด้วยฮอร์โมน estrogen, การส่องกล้องตรวจในโพรงมดลูก (hysteroscopy) หรือการถ่างขยายปากมดลูก และขูดมดลูก (dilatation and curettage) รวมถึงการตัดมดลูก อาจมีความจำเป็นในบางราย การพิจารณาให้ GnRHa ในการรักษาในช่วงแรกอาจจะมีเลือดออกมากได้ ในประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่า การให้ oral combined contraceptive pills ก็ยังได้ผลอยู่บ้าง ในการควบคุมเรื่องเลือดออกมากผิดปกติ

6) เนื้องอกมดลูกในสตรีวัยหมดระดู

เนื้องอกมดลูกมักจะมีขนาดเล็กลงครึ่งหนึ่งของขนาดเดิม เมื่อเข้าวัยหมดระดูแล้ว⁴ การให้ฮอร์โมนทดแทน โดยเฉพาะการให้ estrogen ทางผิวหนัง ทำให้ก้อนเนื้องอกมีขนาดโตขึ้น อย่างไรก็ตาม ขนาดที่โตขึ้นนั้นไม่ได้ทำให้เกิดอาการทางคลินิกแก่ผู้ป่วย⁴⁷ มีการศึกษาพบว่า เมื่อให้ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู จะทำให้ก้อนเนื้องอกมีขนาดโตขึ้นใน 2 ปีแรก แต่เมื่อให้ต่อไปจะมี

ขนาดลดลงในปีที่ 3⁴⁸

7) เนื้องอกมดลูกกับการเป็นมะเร็ง

Uterine sarcoma พบได้น้อยมาก ประมาณ 1.7 ต่อสตรี 100,000 คน⁴⁹ ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี sarcoma พบได้ร้อยละ 1.2–6 ของมะเร็งมดลูกทั้งหมด โดยพบเป็น leiomyosarcoma เพียงหนึ่งในสี่เท่านั้น และเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เป็น leiomyosarcoma มีอายุระหว่าง 41 – 50 ปี ผู้ป่วยจะมาด้วยการมีเลือดออกผิดปกติ (ร้อยละ 50) อาการปวด ท้องโตขึ้น หรือตกขาวผิดปกติ⁵⁰ ก้อนมดลูกที่ขนาดใหญ่ขึ้นในวัยหมดระดู ต้องนึกถึง leiomyosarcoma มากกว่า leiomyoma โดยที่ก้อนเนื้องอกมักมีลักษณะนุ่ม เนื่องจาก degeneration ทำให้มีเนื้อตายและเลือดออกภายในก้อน และก้อนเนื้องอกมักแทรกซึมเข้าสู่เนื้อมดลูก ทำให้ไม่สามารถบอขอบเขตของก้อนได้ชัดเจน ซึ่งแตกต่างจากที่พบใน leiomyoma

การวินิจฉัย leiomyosarcoma ก่อนผ่าตัดทำได้ยาก ทั้งนี้เนื่องจากการตรวจมะเร็งปากมดลูก การขูดมดลูก การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง รวมทั้ง color Doppler ยังไม่ได้ผลที่แน่นอน⁵⁰ มีรายงานการใช้ MRI ในการตรวจเพื่อแยกระหว่าง

leiomyoma กับ leiomyosarcoma โดยในรายที่ไม่พบขอบเขตชัดเจนของเนื้องอกมดลูก ควรจะสงสัยว่าอาจจะเป็นมะเร็งได้⁵¹

การวินิจฉัย leiomyosarcoma ในระหว่างการผ่าตัดหรือหลังผ่าตัด ควรปรึกษา oncologist เกี่ยวกับแผนการรักษา ไม่มีหลักฐานสนับสนุนให้ทำ biopsy ในเนื้องอกมดลูกทุกราย และไม่พบประโยชน์ของการทำ frozen section เพื่อวินิจฉัยในขณะผ่าตัด⁵² พบว่ามีการกระจายไปที่ปีกมดลูกได้⁵⁰ แต่การตัดปีกมดลูกในสตรีที่อายุน้อยจะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป การรักษามาตรฐานในกรณีที่เป็น leiomyosarcoma คือ การตัดมดลูก และปีกมดลูกทั้งสองข้าง แต่ leiomyosarcoma มักมีการกระจายทางกระแสโลหิต พบอุบัติการณ์การกระจายไปต่อมน้ำเหลืองในขณะที่ทำผ่าตัดได้น้อยกว่าร้อยละ 5⁵⁰ ไม่พบว่าการทำผ่าตัด lymphadenectomy จะมีผลต่อการอยู่รอด⁵⁰ ในปัจจุบันอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยที่เป็นโรคในระยะที่ 1 มีเพียงร้อยละ 50 แม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างดี⁵⁰

เนื่องจากโอกาสพบ leiomyosarcoma มีน้อยมาก อาจพบได้โดยบังเอิญ 1 ใน 2,000 รายของการตัดมดลูก ขณะที่อัตราการตายจากการผ่าตัดมดลูกประมาณ 1-1.6 ต่อ 1,000 ราย ดังนั้นไม่ควรนำเอาโอกาสการเป็นมะเร็งมาเป็นข้อบ่งชี้ของการตัดมดลูก หรือการตัดเนื้องอกมดลูก (myomectomy)⁵³

บทสรุป - Take Home Message⁴

1) อาจพบ myoma uteri ได้ถึงร้อยละ 70 – 80 ด้วยวิธีการตรวจที่ทันสมัย แต่จะพบได้ ในทางคลินิกประมาณร้อยละ 30 และส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด

2) การรักษาด้วยยา ควรพิจารณาตามความต้องการของผู้ป่วย จุดมุ่งหมายคือเพื่อลดอาการของก้อนเนื้องอกมดลูก แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายและผลข้างเคียงในระยะยาวด้วย

3) การตัดมดลูก ในรายเนื้องอกมดลูกที่มีอาการในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการมีบุตรแล้ว หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา เป็นวิธีที่เหมาะสมและผู้ป่วยพึงพอใจ⁴

4) Hysteroscopic myomectomy เหมาะกับการผ่าตัด submucous และ intramural myoma ที่มีอาการ และจะเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ในผู้ที่มีบุตรยาก ที่มีสาเหตุจากเนื้องอกมดลูก

5) การทำ Myolysis อาจเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาด้วยการผ่าตัด สำหรับผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกมดลูกชนิด intramural และ subserous ที่ต้องการเก็บมดลูกไว้ แต่ไม่ได้ต้องการมีบุตรอีก⁴

6) Uterine artery embolization อาจเป็นวิธีการหนึ่งในการรักษาเนื้องอกมดลูกที่มีอาการในสตรีที่ยังต้องการเก็บมดลูกไว้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนนักเกี่ยวกับประสิทธิภาพภาวะการเจริญพันธุ์ และผลของการรักษาในระยะยาว

7) การพบเนื้องอกมดลูกขณะตั้งครรภ์ ไม่เป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด เว้นแต่สตรีนั้นเคยมีภาวะแทรกซ้อนจากเนื้องอกมดลูกนั้นในขณะตั้งครรภ์ครั้งก่อน จึงให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป

8) เนื้องอกมดลูกที่มีเลือดออกเฉียบพลันพบได้น้อย สามารถให้การรักษาแบบประคับประคอง ด้วยฮอร์โมน estrogen, hysteroscopy หรือ uterine curettage

9) Hormonal replacement therapy ในสตรีวัยทอง อาจทำให้เนื้องอกมดลูกโตขึ้นได้ แต่ก็จะไม่มีอาการทางคลินิก ถ้าสตรีวัยทองที่มีเนื้อ

งอกมดลูก มีเลือดออกผิดปกติให้ตรวจวินิจฉัยด้วยการทำ endometrial sampling หรือ fractional uterine curettage เพื่อให้ได้ผลเนื้อทางพยาธิวิทยาก่อนการรักษา เช่นเดียวกับสตรีที่ไม่มีเนื้องอก

10) ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนการรักษา ด้วยการตัดมดลูกในผู้ป่วยเนื้องอกมดลูกที่ไม่มีอาการ ด้วยสาเหตุที่ว่า “เนื้องอกนี้อาจเป็นมะเร็งได้”

เอกสารอ้างอิง

1. Muto MG, Friedman AJ. The uterine corpus. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, editors. Kistner's Gynecology-Principle and Practice. 6th ed. St.Louis : Mosby-Year Book ; 1995. p 137-65.
2. กมล สังขวาสี, นคร ศิริทรัพย์. เนื้องอกและมะเร็งตัวมดลูก. ใน: สุจิต ผ่องสวัสดิ์, ศุภวัฒน์ ชูติวงศ์, ดำรง เจริญประยูร, สุทัศน์ กลกิจ โกวินท์, บรรณาธิการ. นรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 2 . กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2533. หน้า 223 – 37.
3. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyoma : Etiology, symptomatology and management. Fertil Steril 1981;6:433-45.
4. นเรศร สุขเจริญ. เนื้องอกมดลูก = myoma uteri. ใน: สมชัย นิรุตติศาสตร์,บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติทางสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ:บริษัทคอนเซ็ปท์ เมดิคอล จำกัด; 2552. หน้า 93-111.
5. Thompson JD, Rock JA. Leiomyomata Uteri and Myomectomy. In: Thomson JD, Rock JA, Editor. Te Linde's operative gynecology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p731-70.
6. Cramer SF, Patel A . The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol 1990; 90:435-8.
7. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High Cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white woman: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol 2003;188:100-7.
8. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer. 1994;11:1-6.
9. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. Fertil Steril.1998 ;69:232-5.
10. Bulun SE , Simpson ER ,Word RA . Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:736-43.
11. Schorge JO, Shaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Hoffman BL, Cunningham FG. William gynecology. New York: McGraw – Hill; 2008.

12. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004 ;11:214-22.
13. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992;79:430-3.
14. Lumbiganon P, Rugsapao S, Phandhu – Fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case--control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:909-14.
15. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618-25.
16. ชันยารัตน์ วงศ์วานนุรักษ์, สุธี สังขรัตน์. โรคเนื้องอกมดลูกที่ไม่ใช่มะเร็ง. ใน: วีรศักดิ์ วงศ์ถิรพร, มณี รัตนไชยานนท์, ประสงค์ ตันมหาสมุทร, มงคล เบญจาทิบาล, ไอริน เรืองขจร, บรรณาธิการ. ตำรานรีเวชวิทยา. ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ :บริษัท พี.เอ. ลิฟวิ่ง จำกัด; 2554. หน้า 143-54.
17. Goldstein DP, de Chohnoky C, Emans SJ, Leventhal JM . Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1989; 24:251-6.
18. Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Mayerhofer K, Grunberger W. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. *Anti cancer Res*. 2002 ; 22:1881-3.
19. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3183-8.
20. Sobiczewski P, Bidziński M, Radziszewski J, Panek G, Olszewski W, Tacikowska M. Disseminated peritoneal leiomyomatosis – case report and literature review . *Ginekolog Pol* 2004; 75:215-20.
21. พงษ์เกษม วรเศรษฐ์สิน, เรืองศักดิ์ เลิศขจรสุข, นครินทร์ ศิริทรัพย์. เนื้องอกและมะเร็งของมดลูก. ใน : สมชัย นิรุตติศาสตร์, นเรศร สุขเจริญ, สุรางค์ ตริรัตน์ชาติ, วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ, วิสันต์ เสรีภาพวงศ์. บรรณาธิการ. ตำรานรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ:โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2547. หน้า 206-19.
22. Cramer SF, Patel A . The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin pathol* 1990;94:435-8.
23. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata . *Obstet Gynecol* 2003 ;101:431-7.
24. Hutchins FL Jr . Uterine fibroids. Diagnosis and indications for treatment.

- Obstet Gynecol Clin North Am 1995 ; 22 : 659-65.
25. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroid and Gynecologic pain symptoms in a population – based study. *Fertil Steril*. 2003 ;80:1488-94.
 26. American society for reproductive medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 1) : S111-6.
 27. Garcia CR, Tureck RW. Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril* 1984;42:16-9.
 28. Yokoyama Y, Shinohara A, Hirokawa M, Maeda N. Erythrocytosis due to an erythropoietin-producing large uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:179-83.
 29. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:409-15.
 30. Zullo F, Pellicano M, De Stefano R, Zupi E, Mastrantonio P. A prospective randomized study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy: efficacy and ultrasonographic predictors. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jan;178(1 Pt 1) :108-12.
 31. Palomba S, Morelli M, Noia R, et al. Short – term administration of tibolone plus GnRH analog before laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002, 9(2) : 170 – 4.
 32. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2001;76(1):38-43.
 33. Lingxia X, Taixiang W, Xiaoyan C. Selective estrogen receptor molulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4) : CD 005287.
 34. Jirecek S , Lee A, Pavo I, Gans G , Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevent the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 132 – 6.
 35. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005 May-Jun;12(3):227-33.
 36. Nieboer TE, Johson N, Lethaby A, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 : CD 003677.
 37. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus vaginal hysterectomy for enlarged uterus. *JSLs*. 2008 Jul-Sep;12(3):246-51.
 38. Seraechioli R, Rossi S, Govoni F, et

- al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod.* 2000 Dec;15(12):2663-8.
39. Polena V, Mergui JL, Perrot N, Poncelet C, Barranger E, Uzan S. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Feb;130(2):232-7. Epub 2006 Mar 10.
40. Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Benenati JF. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):22-31.
41. Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. *Fertil Steril.* 2006 Jan;85(1):14-21.
42. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD 005073.
43. Walker WJ, McDowell SJ. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies . *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Nov;195(5):1266-71.
44. Muram D, Gillieson M, Walters JH . Myomas of the uterus in pregnancy : ultrasonographic follow – up. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138(1):16-9.
45. Phelan JP. Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22:801-5
46. Burton C,Grimes DA, March CM. Surgical management of leiomyomata during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:97-101.
47. Ang Wc,Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric* 2001; 4(4):284-92.
48. Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Kuo CH, Tsai EM. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women--a 3-year study. *Maturitas.* 2002 Sep 30;43(1):35-9.
49. Disaia PJ , Cresman WT. *Clinical gynecologic oncology.* 6th ed .St. Louis:C.V. Mosby ; 2002.
50. Kanpp RC, Berkowitz RS. Editors. *Gynecologic oncology.* 2nd ed. New York : Mc Graw – hill, Inc.;1993.
51. Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertil Steril* 1998;70(3): 580-7.
52. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for

presumed uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1990;162(4):968-74.

53. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol. 1994;83(3):414-8.