



วารสาร หู คอ จมูก และไพบูลย์(ไทย)

เจ้าของ

ราชวิทยาลัย โสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

คณะกรรมการบริหาร

ภักดี สรรค์นิกร (ประธาน)	วิจิต ชิวเรื่องโรจน์	กรีทา ม่วงทอง	รณยุทธ บุญชู
ทรงพร วาณิชเสนี	จิระสุข จงกลวัฒนา	ชัยรัตน์ นิรันดร์ตัน	ชลธิศ ลินรัชตานันท์
เอียรชัย ภัทรสกุลชัย	พิรพันธุ์ เจริญชาติ	ภาคภูมิ สุปัญญา	มานิตย์ ศัตรูลี
วันดี ไช่มุกต์	ศัลยเวทย์ เลชะกุล	ธีรพร รัตนเอนกชัย	สมศักดิ์ จันทศรี
อมรรวรรณ นิลสุวรรณ	ศิริพรชัย ศุภนคร	ฉวีวรรณ บุญนาค	เอื้อชาติ กาญจนพิทักษ์

บรรณาธิการ

ม.ล.กรเกียรติ์ สนิทวงศ์¹

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ณปฏล ตั้งจาดูรณศิริ ²	ภาณินี จารุศรีพันธุ์ ¹	วรวรรณ ระหว่างบ้าน ¹
----------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------

กองบรรณาธิการ

ศิริพรชัย ศุภนคร ¹	จาริก หาญประเสริฐพงษ์ ²	ปริญญ์ จารุจินดา ³	ภัทรวุฒิ วัฒนศัพท์ ⁴
ไวพจน์ จันทวิมล ⁵	จงรักษ์ พรหมใจรักษ์ ⁶	ชัยรัตน์ นิรันดร์ตัน ⁷	สุทธิพล อริยะสภิตย์ ⁸
บุญสาม รุ่งภูวภัทร ⁹	กิตติ จันทพัฒนา ¹⁰	ดาวิณ ยาวพลกุล ¹¹	อาชวินทร์ ต้นไพจิตร ¹²

สำนักงาน

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร. 02-256-4103; โทรสาร 02-252-7787

E-mail address: editorthaijournal@gmail.com

¹ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย / Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Chulalongkorn University

² : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ / Department of Otolaryngology, Faculty of medicine, Chiang Mai university

³ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า / Department of Otolaryngology, Phramongkutklo Hospital of the Royal Thai Army

⁴ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น / Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Khonkaen University

⁵ : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ / Department of Otolaryngology, Thammasat University

⁶ : กองโสต ศอ นาสิกกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช / Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok

⁷ : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ / Faculty of Medicine Srinakharinwirot University

⁸ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลวชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช / Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

⁹ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี / Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

¹⁰ : ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ / Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

¹¹ : ศูนย์การแพทย์เฉพาะทาง โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี / Department of Otolaryngology, Rajavithi Hospital

¹² : ภาควิชาโสต ศอ นาสิก วิทยาลัยแพทยศาสตร์ศรีราชพยาบาล / Department of Otrhinolaryngology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

Thai Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
The Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck
Surgeons of Thailand

Management Team

Phakdee Sannikorn (President)
Ronayooth Boonchoo
Auerchart Kanjanapitak
Chairat Niruntarat
Pakpoom Supiyaphun
Siripornchai Supanakorn
Thienchai Pattarasakulchai

Wichit Cheewaruangroj
Songporn Vanichsene
Cheerasook Chongkolwatana
Choladhis Sinrachtanant
Manit Satrulee
Somsak Chandhasri
Wandee Khaimook

Greetha Mounthong
Amornwan Nilsuwan
Chaweewan Bunnag
Peerapun Charoenchasri
Salyaveth Lekagul
Theeraporn Ratanaakechai

Editor

M.L.Kornkiat Snidvongs¹

Assistant Editors

Napadon Tangjaturonrasme¹

Paninee Charusripan¹

Worawat Rawangban¹

Board of Editors

Archwin Tanphaichitr¹²
Davin Yavapolkul¹¹
kitti Jantharapattana¹⁰
Siripornchai Supanakorn¹

Boonsam Roongpuvapaht⁹
Jaruk Hanprasertpong²
Patravoot Vatanasapt⁴
Sutthiphol Ariyasathitman⁸

Chairat Neruntarat⁷
Junrak Phromchairak⁶
Pariyanan Jaruchinda³
Waiphot Chanvimalueng⁵

Office

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand
Tel. 02256-4103; FAX 02252-7787
E-mail address: editorthaientjournal@gmail.com

คำแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ

นโยบาย

วารสารหู คอ จมูกและไพบุหน้า เป็นวารสารราย 6 เดือน เผยแพร่ในเดือนเมษายนและเดือนตุลาคมของทุกปี ยินดีต้อนรับพิจารณาบทความทั้งจากสาขาวิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา และสาขาวิชาอื่นที่มีความสัมพันธ์กันทางวิชาการ บทความต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ **ทุกบทความต้องมีบทคัดย่อ (abstract)** ทั้งนี้ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษพิมพ์แยกหน้า

ต้นฉบับให้ส่งเป็นเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ microsoft word และรูปภาพอิเล็กทรอนิกส์ (ไม่รับ pdf) พิมพ์เว้น 2 ระยะบรรทัด และจัดให้มีเนื้อที่ว่างแต่ละข้าง 2.5 ซม. ที่มุมบนซ้ายของแต่ละหน้าพิมพ์ ใส่ชื่อผู้เขียนหลัก (ยกเว้นหน้าแรก) ที่มุมบนขวา ใส่ชื่อเรื่องย่อและใส่เลขหน้ากำกับไว้ตรงกลาง โดยให้อยู่เหนือสุดของหน้าพิมพ์

การเขียนต้นฉบับภาษาไทย ควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ให้ทับศัพท์เฉพาะคำที่ไม่มีคำแปลหรือคำเฉพาะ หรือคำที่แปลแล้วความหมายอาจคลาดเคลื่อน ในกรณีหลังอาจแปลแล้วมีคำภาษาอังกฤษกำกับไว้ในวงเล็บ

การวิจัยที่เป็นการทดลองในคนหรือสัตว์ควรผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของสถาบันนั้นๆ (หากมี) โดยระบุไว้ในเนื้อเรื่องด้วย

ลิขสิทธิ์

ต้นฉบับที่ส่งมาพิจารณาถึงวารสารหู คอ จมูก และไพบุหน้า จะต้องไม่อยู่ในการพิจารณาของวารสารอื่น ในขณะเดียวกันต้นฉบับที่จะส่งมาจะผ่านการอ่านโดยผู้ทรงคุณวุฒิสองท่าน จากนั้นบรรณาธิการจะส่งความเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิทั้งสองกลับไปให้ผู้นิพนธ์ตรวจสอบแก้ไขอีกครั้ง หากผู้นิพนธ์ไม่เห็นด้วยในความเห็นบางประเด็นของผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้นิพนธ์อาจไม่ปรับแก้ไข ในประเด็นนั้นก็แค่ต้องเขียนเหตุผลชี้แจงกลับมาโดยมีการอ้างอิงหลักฐานเชิงประจักษ์ ต้นฉบับที่ผ่านการพิจารณาให้ลงตีพิมพ์ถือเป็นสมบัติของวารสารหู คอ จมูกและไพบุหน้า ไม่อาจนำไปลงตีพิมพ์ที่อื่นโดยไม่ได้รับอนุญาต

ตารางแผนภูมิ รูปภาพ หรือข้อความเกิน 100 คำที่คัดลอกมาจากบทความของผู้อื่น จะต้องมีการยินยอมจากผู้เขียนหรือผู้ทรงลิขสิทธิ์นั้นๆ และให้ระบุกำกับไว้ในเนื้อเรื่องด้วย

ชนิดของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ ควรจะเรียงลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทนำ เหตุผลที่ทำการศึกษา รวมทั้งวัตถุประสงค์ วัสดุ (หรือผู้ป่วย) วิธีการ ผล บทวิจารณ์ และสรุป

รายงานผู้ป่วย ควรประกอบด้วย บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น และสรุป

บทความปริทัศน์ ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ใหม่ รวบรวมสิ่งตรงพบใหม่ หรือเรื่องที่ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่นำมาเขียน บทวิจารณ์และเอกสารอ้างอิงที่ทันสมัย

ย่อวารสาร อาจย่อจากบทความภาษาต่างประเทศ หรือภาษาไทยที่ตีพิมพ์ไม่นานนัก และอาจเติมบทวิจารณ์ของผู้ย่อหรือผู้ทรงคุณวุฒิด้วย

การเตรียมต้นฉบับ (Manuscript)

ให้เรียงลำดับดังนี้

หน้าแรก-หัวเรื่อง (Title page) ประกอบด้วย ชื่อเรื่องเต็ม ชื่อเรื่องย่อ ชื่อ นามสกุล ตำแหน่ง สถาบันของผู้เขียนทุกท่าน ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และอิเล็กทรอนิกส์เมลล์ (ถ้ามี) ของผู้เขียนที่จะใช้สำหรับติดต่อกับบรรณาธิการ หากเรื่องที่เขียนเคยนำเสนอในที่ประชุมมาก่อน ให้ระบุชื่อของการประชุม สถานที่ และวันที่ที่นำเสนอ หากงานวิจัยได้รับทุนสนับสนุน โปรดระบุแหล่งทุน

บทคัดย่อ (Abstract) ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ เนื้อหาไม่ควรเกิน 200 คำ ประกอบด้วยวัตถุประสงค์ของการศึกษา วัสดุและวิธีการศึกษา ผลการศึกษาและบทสรุปอย่างสั้น แต่ได้ใจความ

คำสำคัญ (Key words) ใต้บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ให้ระบุคำสำคัญได้ไม่เกิน 10 คำ คำหรือวลีที่ใช้ควรเป็นมาตรฐานเดียวกับ Index Medicus สำหรับบทคัดย่อภาษาไทย ไม่จำเป็นต้องมีคำสำคัญ

เนื้อเรื่อง (Text) เขียนตามลำดับหัวข้อ ดังนี้

- บทนำบอกเหตุผลหรือวัตถุประสงค์
- วัสดุหรือผู้ป่วย วิธีการศึกษา
- ผลการศึกษา
- บทวิจารณ์ ควรเน้นการวิเคราะห์ในการศึกษาของผู้เขียน
- สรุป

การใช้อักษรย่อ ถ้าเป็นภาษาอังกฤษ ให้ใช้ตัวใหญ่และต้องมีคำเต็มมาก่อนในครั้งแรกที่ใช้ ยกเว้นมาตรฐานที่เป็นสากล

มาตรวัด ใช้ระบบ metric เท่านั้น

ชื่อยา ควรใช้ชื่อทางเคมี ไม่ควรใช้ชื่อทางการค้า

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement) กล่าวถึงผู้ที่มีส่วนช่วยสนับสนุนงาน แต่ไม่มีชื่อเป็นผู้ร่วมเขียน หากเป็นนักสถิติให้ระบุปริญญาด้วย

เอกสารอ้างอิง (Reference) ใช้รูปแบบ Vancouver ทุกรายการต้องมีการใช้อ้างอิงในเนื้อเรื่องโดยเรียงลำดับหมายเลขตามการใช้ ต้องได้รับการตีพิมพ์มาแล้ว หรือรอลงตีพิมพ์ ในกรณีหลัง ตอนท้ายให้ระบุชื่อในวารสาร และคำในวงเล็บ (รอลงตีพิมพ์) หรือ (in press)

การอ้างอิงงานที่ไม่ได้ลงตีพิมพ์ อาจทำได้โดยใส่ชื่อเจ้าของงานไว้ในเนื้อเรื่องและกำกับในวงเล็บว่า (ไม่ได้ตีพิมพ์) ห้ามมิให้ไปรวมอยู่ในลำดับของเอกสารอ้างอิง

สำหรับเอกสารอ้างอิงที่ใช้ชื่อภาษาไทย ให้ระบุชื่อของผู้เขียน ตามด้วยนามสกุล ส่วนชื่อภาษาอังกฤษ ใช้นามสกุลของผู้เขียน ตามด้วยอักษรย่อของชื่อต้น และชื่อกลาง ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคน ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรก แล้วตามด้วยคำว่า et al (สำหรับภาษาไทย ใช้คำว่า “และคณะ”)

ชื่อวารสารภาษาอังกฤษ ใช้ชื่อย่อวารสารตามที่กำหนดอยู่ใน Index Medicus ฉบับ List of journals indexed in index Medicus วารสารภาษาไทยให้ใช้ชื่อเต็ม

สำหรับวารสาร Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery ให้ใช้ชื่อย่อว่า Thai J Otolaryngol Head Neck Surg

ตารางหรือแผนภูมิ (Table) ให้พิมพ์แยกเป็นอีกหน้าต่างหากแยกจากตัวเนื้อเรื่อง รายละเอียดในตารางไม่ควรปรากฏซ้ำซ้อนอยู่ในเนื้อเรื่อง ให้ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของเนื้อเรื่อง

รูป (Figure) ควรเป็นรูปถ่ายคุณภาพสูง ให้ส่งรูปในรูปแบบไฟล์รูปภาพ (jpeg/tif/giff) หากต้องการให้ตีพิมพ์เป็นรูปสี ผู้เขียนต้องออกค่าใช้จ่ายเองในอัตราที่ทางสำนักพิมพ์กำหนด ไม่รับรูปในไฟล์ word/power point

รูปใบหน้าผู้ป่วยที่เห็นชัดเจนต้องปิดตา หรือมีหนังสือยินยอมจากผู้ป่วยแนบมาด้วย

คำอธิบายรูป (Figure Legends) รูปทุกรูปต้องมีคำอธิบายรูปโดยพิมพ์แยกเป็นอีกหนึ่งหน้าต่างหากแยกจากตัวเนื้อเรื่อง ข้ออธิบายรูปไม่ควรปรากฏซ้ำซ้อนอยู่ในเนื้อเรื่อง รูปที่ถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ ต้องระบุกำลังขยายและสีที่ใช้ย้อม

ตัวอย่าง

1. ผู้แต่งไม่เกิน 6 คน

Parrish RW, Banks J Fennerty AG. Tracheal obstruction presenting as asthma. Postgrad Med J 1983; 59: 775-8

2. ผู้แต่งเกิน 6 คน

Monsomn JP, Koioos G, Toms GC, et al. Relationship between retinopathy and glycemic control in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes. J R Soc Med 1986; 76: 274-6

3. หนังสือ

Marzulli FN, Maibach HI. Dermatoxicology. 4th ed New York: Hemisphere 1991: 803-14

4. บทในหนังสือ

Andrews JE, Silvers DN, Latters R. Markell cell carcinoma. In: Friedman RJ, Rigal DS, Kopf AW, et al. eds. Cancer of the Skin. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 288

วารสารนี้เป็นของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย เนื้อหาของบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสาร หอ จมูกและใบหน้าที่ถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น

เพื่อความถูกต้อง อันจะนำไปสู่การตีพิมพ์ที่รวดเร็วขึ้น ขอให้ผู้เขียนตรวจสอบความสมบูรณ์ของเอกสารก่อนส่งไปพิจารณา ตามรายการ ดังนี้

1. จัดหมายถึงบรรณาธิการ

2. เนื้อเรื่อง

- หน้าแรก-หัวเรื่อง
- บทคัดย่อ
- เนื้อเรื่อง
- กิตติกรรมประกาศ
- เอกสารอ้างอิง

3. หนังสือยินยอมจากผู้ป่วย (ถ้ามี)

4. ตาราง

5. รูป

6. คำอธิบายรูป

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับที่เป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์ (ไม่รับต้นฉบับที่เป็นฉบับพิมพ์) พร้อมทั้งจัดหมายถึงบรรณาธิการเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ ซึ่งเป็นไฟล์อิเล็กทรอนิกส์เช่นกัน โดย upload ไฟล์ของท่านผ่านทางเว็บไซต์ของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย www.rcot.org ซึ่งจะมี icon วารสาร หอ จมูก และใบหน้าที่ปรากฏอยู่สำหรับดำเนินการได้ หลังจากท่านได้ส่งบทความของท่านมาที่บรรณาธิการสำเร็จแล้ว หากท่านประสงค์จะติดต่อบรรณาธิการ ขอให้ท่านติดต่อบรรณาธิการผ่านทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ editorthaientjournal@gmail.com

Information for Authors

THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY invites submission of clinical and experimental papers. Cultural and historical topics pertinent to otolaryngology and related fields are also publishable. Original articles are welcome from any part of the world and should be sent to the Editor. They will be reviewed and either accepted for publication or returned. Authors should look carefully through these notes and some articles in the Journal as guides. If these are followed, fewer problems will arise and the publication of their articles will be facilitated. Manuscripts should be prepared as described in the following instructions and mailed to **editorthaientjournal@gmail.com**

The instructions conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Ann Int Med 1982;96:766-70.)

Preparation of manuscript Type manuscript on A4-sized page, with all margins of at least 2.5 cm. Use double spacing throughout, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, and legends for illustrations. Begin each of the following sections on separate pages: title page, abstract and key words, text, acknowledgement, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Type the page number in the upper middle of each page.

Title page The title page should contain (1) the title of the article, which should be concise but informative; (2) a short running head or footline of no more than 40 characters (count letters and spaces) placed at the foot of the title page and identified; (3) first name, middle initial, and last name of each author (s), with highest academic degree (s); (4) name of department (s) and institution (s) to which the work should be attributed; (5) disclaimers, if any; (6) name and address of author responsible for correspondence regarding the manuscript; (7) name and address of author to whom requests for reprints should be addressed, or statement that reprints will not be available from the author; (8) the source (s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these.

Abstract An informative abstract of not more than 200 words in both languages must accompany each manuscript; it should be suitable for use by abstracting journals and include data on the problem, method and materials, results, conclusion. Emphasize new and important aspects of the study or observations. Use only approved abbreviations. Uninformative abstracts (e.g. "the data will be discussed") are unacceptable.

Key words Below the abstract, provide no more than ten key words or short phrases that may be published with the abstract and that will assist indexers in cross-indexing your articles. Use terms from the Medical Subject Headings list from Index Medicus whenever possible.

Introduction Acquaint the readers with the problem and with the findings of others. Quote the most pertinent papers. It is not necessary to include all the background literature. State clearly the nature and purpose of the work.

Materials and Methods Explain clearly yet concisely your clinical, technical or experimental procedures. Previously published methods should be cited only in appropriate references.

Results Describe your findings without comment. Include a concise textual description of the data presented in tables, charts and figures.

Discussion Comment on your results and relate them to those of other authors. Define their significance for experimental research or clinical practice. Arguments must be well founded.

Reference Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by arabic numerals (Vancouver reference). References cited only in tables or in legends to figures should be numbered according to a sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration.

Use the form of references adopted by the US National library of Medicine and used in Index Medicus. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. Personal communications, unpublished data or articles published without peer review, including materials appearing in programs of meeting or in organizational publications, should not be included. Authors are responsible for the accuracy of their references. Format and punctuation is shown in the following examples.

1) Standard journal article (list all authors when six or less; when seven or more , list only first three and add et al.).

Sutherland DE, Simmons RL, Howard RJ, and Najarian JS. Intracapsular technique of transplant nephrectomy. Surg Gynecol Obstet 1978;146:951-2.

2) Corporate author

International Streering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Br Med J 1979;1:532-5.

O'Connor M, Woodford FP. Writing Scientific Papers in English ,an ELSE-Ciba Foundation Guide for Authors. London; Pitmen Medical, 1978.

3) Chapter in book

Parks AG. The rectum. In Sabiston DC, ed. Davis- Christopher Textbook of Surgery, 10 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1972;989-1002.

Table Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicated, the text. Since the purpose of a table is to compare and classify related, the data should be logically organized. Type each table on a separate sheet; remember to double space. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes, all nonstandard abbreviations that are used in each table. Omit international horizontal and vertical rules. Cite each table in the text in consecutive order. If you use data from another published or unpublished source , obtain permission and acknowledge fully.

Illustrations Use only those illustrations that clarify and increase understanding of the text. All illustrations must be numbered and cited in the text. All illustrations must submission in separated files with figure number. Typewritten of freehand lettering is not acceptable.

Legends for illustrations Type legends for illustrations double spaced, starting on a separate page with arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustration, identify and explain each clearly in legend. Explain internal scale and identify method of staining in photomicrographs.

Patient confidentiality Where illustrations must include recognizable individuals, living or dead and of whatever age, great care must be taken to ensure that consent for publication has been given. If identifiable features are not essential to the illustration, please indicate where the illustration can be cropped. In cases where consent has not been obtained and recognisable features may appear, it will be necessary to retouch the illustration to mask the eyes or otherwise render the individual officially unrecognisable.

Check list. Please check each item of the following check-list before mailing your manuscript.

- 1) Letter of submission.
- 2) Author's Declaration. (for article written in English only)
- 3) Manuscript arranged in the following order:
 - Title page [title, running head, author (s) with highest academic degree (s), department (s) or institution (s), disclaimer, name (s) and address (es) for correspondence and reprints, source (s) of support]
 - Abstract and Key words
 - Text (introduction, materials and methods, results, discussion)
 - References listed consecutively
 - Tables
 - Illustrations (properly labeled)
 - Legends for illustrations.
- 4) Statistical review.
- 5) Supplementary material (e.g. permission to reproduce published material).

Author's Declaration All manuscripts must be accompanied by the following statement, signed by each author: in consideration of THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY taking action in reviewing and editing my (our) submission, the undersigned author(s) hereby transfers, assigns, or otherwise conveys all copyright ownership to THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY in the event that the same work be published by THAI JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY. The author (s) warrants that the articles is original, is not under consideration by any other journal and has not previously been published. Furthermore, he (they) warrant (s) that all investigations reported in his (their) publication were conducted in conformity with the Recommendations from the Declaration of Helsinki and the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (Signed)

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า (ไทย)
Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery
of Thailand

สารบัญ

	หน้า
คำแนะนำในการเตรียมต้นฉบับ	III
Information to Authors	VI
บทบรรณาธิการ	2
รายงานการผ่าตัด nasopharyngeal angiofibroma โดย endoscopic approach บุญชัย พิริยกิจกำจร, พ.บ.	3
Approach to cancer of unknown primary ณปฎล ตั้งจาดูรณศิริ, พ.บ.	10
ประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกการิงโกสโคปช่วยนำทาง ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ชศยา มงคลถาวรชัย พ.บ., สุภาภรณ์ ศรีรัมย์โพธิ์ทอง พ.บ., พัชรพร แซ่เขียว พ.บ., เบญมาศ พระธานี Ph.D.	27
การรั่วไหลของท่อน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ พิชชาพร ธนาพงศธร, พ.บ.	36

บทบรรณาธิการ

สวัสดีครับอาจารย์ เพื่อนๆ พี่น้องชาวโสต คอ นาสิกวิทยาทุกท่านครับ วารสารหู คอ จมูกและใบหน้าฉบับนี้เป็นฉบับที่สองของปี 2558 ประจำเดือนธันวาคมครับ ปัจจุบันนี้เราปรับเวลาในการออกวารสารใหม่โดยวารสารจะตีพิมพ์ปีละ 2 ครั้งนะครับ คาดว่าจะตีพิมพ์ในช่วงเวลาที่มีการประชุมประจำปีของราชวิทยาลัยโสต คอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทยซึ่งมีการประชุมปีละ 2 ครั้งของทุกปีครับ

สำหรับบทความในวารสารฉบับนี้ประกอบด้วยกรายงานผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้ป่วยเด็กมาพบแพทย์ด้วยอาการก้อนเนื้องอกในจมูกและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น juvenile nasopharyngeal angiofibroma ซึ่งเนื้องอกชนิดนี้มีจุดกำเนิดและตำแหน่งที่ก้อนลูกกลมอยู่ในบริเวณ pterygopalatine fossa ผู้นิพนธ์ได้ใช้วิธีผ่าตัดโดยเอนโดสโคปซึ่งประสบความสำเร็จและต้องการรายงานผู้ป่วยเพื่อการแลกเปลี่ยนเรียนรู้

บทความเรื่องต่อไปเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วย cancer of unknown primary ซึ่งผู้นิพนธ์ได้รวบรวมเนื้อหาโดยอ้างอิงจากการศึกษาที่มีคุณภาพถึง 63 เรื่อง บทความเรื่องนี้จึงมีประโยชน์แก่ผู้อ่านเป็นอย่างมากเพราะ cancer of unknown primary เป็นโรคที่โสต คอ นาสิกแพทย์ทุกคนจะต้องเคยพบเจอ และมีหลายประเด็นที่เป็นจุด controversy อาจารย์แต่ละสถาบันและตำราแต่ละเล่มก็มีความคิดความเห็นที่หลากหลาย และบางประเด็นก็มีข้อมูลเพิ่มเติมมากขึ้นทำให้ปัจจุบันมีข้อแนะนำที่แตกต่างไปจากเดิม

นอกจากนี้เรายังมีบทความเรื่องการรั่วไหลของท่อน้ำเหลืองตามหลังการผ่าตัดบริเวณลำคอ ซึ่งประเด็นเรื่องการรั่วไหลของท่อน้ำเหลืองก็เป็นเรื่องที่โสต คอ นาสิกแพทย์ทุกคนจะต้องเคยพบเช่นเดียวกัน ที่น่าสนใจคือแนวทางการรักษาเรื่องนี้ยังไม่มีคำตอบชัดเจน และยังมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนอยู่ตลอดเวลา ยกตัวอย่างเช่น การเย็บท่อน้ำเหลืองขณะผ่าตัด, การเลือกชนิดอาหาร การให้ medium chain triglyceride หรือการให้ยาเสริมการรักษาต่างๆ เป็นต้น

บทความเรื่องสุดท้ายเป็นงานวิจัยเรื่องประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัมท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ ออปติคาลริงโกสโคปช่วยนำทางในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 20 ราย ผลการศึกษาพบว่าการรักษาวิธีนี้เป็นทางเลือกที่น่าสนใจ ผู้ป่วยมีคุณภาพเสียงดีขึ้นและไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง โดยภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้ ได้แก่ อาการปวดเหมือนมีลมแทรก อาการปวดบริเวณที่ฉีดยาเสียงพูดเบาลง และอาการสำลัก

ฉบับนี้วารสารยังคงมีบทความดีดีไว้ให้อ่านมากมายเช่นเดิม วารสารนี้เป็นของพวกเราสมาชิกราชวิทยาลัยโสต คอ นาสิกแพทย์ ดังนั้นมาช่วยกันส่งบทความดีๆ เข้ามานะครับ พบกันใหม่ฉบับหน้าครับ

พ.ศ. ๒๕๕๘-๕๙ ธันวาคม ๒๕๕๘

ม.ล.กรเกียรติ์ สนิทวงศ์

บรรณาธิการ

รายงานการผ่าตัด nasopharyngeal angiofibroma โดย endoscopic approach

บุญชัย พิริยกิจกำจร, พ.บ.

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 9 ปีมีอาการคัดจมูกด้านขวาและเลือดกำเดาไหลปริมาณมาก ตรวจพบก้อนในจมูกข้างขวา ทำ CT scan พบเป็น hypervascular mass involved right pterygopalatine fossa ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น nasopharyngeal angiofibroma ก่อนผ่าตัดผู้ป่วยได้ทำ angiography และ reoperative embolization จากนั้นทำการผ่าตัดโดย endoscopic approach สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกมาได้สำเร็จ และไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น

Case report : JNA resection via endoscopic approach

Abstract

A 9-year old boy presented with right nasal obstruction and severe epistaxis. Telescopy showed a mass in right nasal cavity. CT scan revealed a hypervascular mass extended to right pterygopalatine fossa and diagnosis was nasopharyngeal angiofibroma. He had preoperative angiography and embolization prior to surgery. The excision was performed under endoscopic approach and tumor was removed successfully without any complications.

คำนำ

Nasopharyngeal angiofibroma จัดเป็นเนื้องอกที่มีหลอดเลือดมาเลี้ยงหลายแขนง พบประมาณร้อยละ 0.05 ของเนื้องอกบริเวณศีรษะและลำคอ⁽¹⁾ ซึ่งพบในเพศชายเท่านั้น อาการทางคลินิกของผู้ป่วยมักจะมาด้วยเลือดกำเดาออกและมีอาการคัดแน่นจมูกข้างเดียว บางครั้งอาจมีอาการของไซนัสอักเสบเรื้อรัง angiofibroma จะมีการโตไปตามเพดานของ choana จนถึงขอบบนของ septum จากนั้นจะขยายไปยัง nasal cavity และ nasopharynx นอกจากนี้ angiofibroma สามารถขยายตัวไปในส่วนของ pterygopalatine fossa, infratemporal fossa, temporal fossa และ orbit แม้กระทั่งเข้าไปยังเนื้อสมองได้⁽²⁾

การรักษาที่ยอมรับกันในปัจจุบันคือการผ่าตัด ซึ่งมีหลากหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็น transpalatal, transantral, lateral rhinotomy, midfacial degloving, maxillary swing, transzygomatic, transmandibular, transhyoid, หรือ craniofacial resection ซึ่งขึ้นกับขอบเขตของเนื้องอกที่ทำการผ่าตัด⁽²⁾ จนกระทั่งมีการนำ endoscopic approach มาใช้ในปี 1996 โดย Kamel⁽³⁾ และรายงานผลการผ่าตัดเป็นที่น่าพอใจ จึงเริ่มมีการใช้ endoscopic approach กับเนื้องอกชนิดนี้เพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน

ในรายงานผู้ป่วยฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยเด็กที่ถูกส่งต่อจากโรงพยาบาลจังหวัดเพื่อมารับการรักษา โดยผู้เขียนเลือกวิธีการผ่าตัด endoscopic approach ซึ่งเป็นครั้งแรกของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่ใช้วิธีการผ่าตัดแบบนี้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 9 ปี มีประวัติคัดแน่นจมูกขวา ร่วมกับมีเลือดกำเดาออกปริมาณมาก เป็นๆหายๆ มา 2 ปี อาการเป็นมาเรื่อยๆ จนรบกวนการนอน มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับ บิดาพาไปตรวจที่โรงพยาบาลจังหวัด พบเป็นเนื้องอกขนาดใหญ่ในรูจมูกข้างขวา (รูปที่ 1) จึงส่งตัวมารับการรักษาต่อ

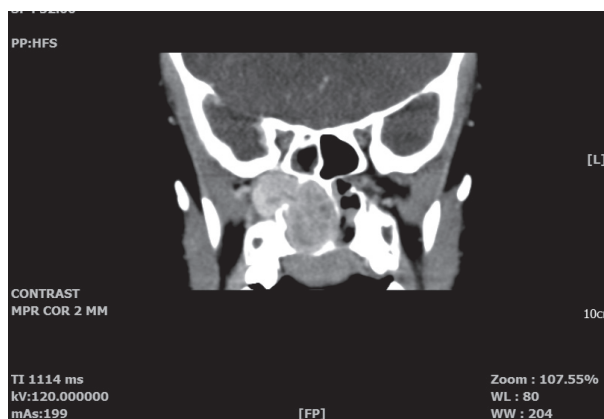


รูปที่ 1 แสดงลักษณะก้อนในรูจมูกด้านขวา

ผู้ป่วยได้รับการทำ CT scan พบ hypervascular tumor ในจมูกด้านขวา ต้นส่วนของ maxillary sinus ไปทางด้านหน้า และตัวเนื้องอก extend เข้าไปใน pterygopalatine fossa ซึ่งจัดเป็น stage IIB ตาม Radkowski classification⁽⁴⁾ (ตารางที่ 1 และรูปที่ 2)

ตารางที่ 1 Staging systems of nasopharyngeal angiofibroma ตาม Radkowski *et al.*

IA	Limited to the nose or nasopharynx
IB	Same as IA but with extension into one or more paranasal sinuses
IIA	Minimal extension through the sphenopalatine foramen, into and including a minimal part of the medialmost part of the pterygomaxillary fossa
IIB	Full occupation of the pterygomaxillary fossa, displacing the posterior wall of maxillary antrum forward. Lateral or anterior displacement of branches of the maxillary artery. Superior extension may occur, eroding orbital bones
IIC	Extension through the pterygomaxillary fossa into the cheek and temporal fossa or posterior to pterygoid plates
IIIA	Erosion of skull base — minimal intracranial extension
IIIB	Erosion of skull base — extensive intracranial extension with or without cavernous sinus

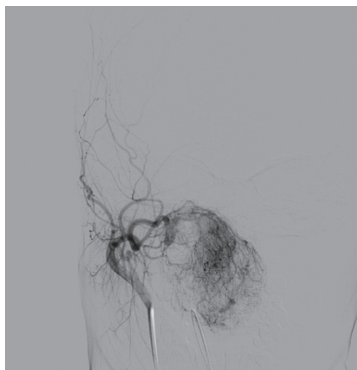


รูปที่ 2 แสดง CT scan ในท่า axial และ coronal พบ tumor extend ไป posterior choana และ posterior oropharynx, involved right pterygopalatine fossa, right sphenopalatine foramen and right foramen rotundum

ด้วยประวัติ อาการและอาการแสดง รวมถึงข้อมูลจาก CT scan ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น nasopharyngeal angiofibroma และได้รับการอธิบายถึงวิธีการผ่าตัด รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นทั้งในช่วงผ่าตัดและหลังผ่าตัด

ก่อนเข้ารับการผ่าตัด ผู้ป่วยถูกส่งตัวไปยังภาควิหารังสีร่วมรักษา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เพื่อทำ angiography และ preoperative embolization (**รูปที่ 3**)

บุญชัย พิริยกิจกำจร



รูปที่ 3 แสดงภาพ angiography พบ feeding vessel จาก sphenopalatine branches of distal internal maxillary artery และ superior pharyngeal branches of right ascending pharyngeal artery

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดด้วยวิธี endoscopic approach ในระหว่างผ่าตัด ใช้ tampon ชุบ vasoconstrictor (adrenalin 1/100000) วางรอบๆ เนื้องอกเพื่อให้ได้ blood less field ตามวิธีของ Mohammadi⁽⁵⁾ รวมถึงใช้ monopolar cautery with suction ในการตัดดูและห้ามเลือด แยกก้อนเนื้องอกออกจากเนื้อเยื่อข้างเคียงจนกระทั่งสามารถผ่าตัดถึง feeding vessel จากนั้นทำการตัดและ cauterize แล้วดันก้อนเนื้องอกไปยัง oropharynx เพื่อนำเนื้องอกออกทางปาก (**รูปที่ 4**) ใช้เวลาในการผ่าตัดประมาณ 2 ชั่วโมง เสียเลือดระหว่างผ่าตัด 350 มิลลิลิตร



รูปที่ 4 แสดง angiofibroma ขนาด 4.5 x 5 ซม³

หลังผ่าตัดสามารถนำ nasal packing ออกใน 2 วัน และผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล 3 วัน โดยไม่มีผลข้างเคียงใดๆ ผลทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็น angiofibroma (**รูปที่ 5**)



รูปที่ 5 pathological section แสดง abnormal vessel แทรกกระหว่าง bland ของ fibrous tissue

อภิปรายผล

Nasopharyngeal angiofibroma เป็นเนื้องอกที่ยังสร้างความสนใจในการวางแผนผ่าตัดให้กับโสตศอนาสิกแพทย์ เนื่องจากเป็นเนื้องอกที่พบได้น้อย มีหลอดเลือดมาเลี้ยงเป็นจำนวนมาก รวมถึงอยู่ในตำแหน่งที่การผ่าตัดเข้าถึงได้ยาก อย่างไรก็ตาม เมื่อวิวัฒนาการการผ่าตัดได้นำ endoscope มาใช้ในการผ่าตัด angiofibroma ทำให้สามารถมองเห็นเนื้องอกได้ชัดเจนมากขึ้น การผ่าตัดวิธีนี้จึงเป็นที่ยอมรับ ไม่ว่าจะเป็นการใช้ endoscopic approach เพียงอย่างเดียว หรือใช้เป็น endoscopic-assisted ก็ตาม ทั้งนี้ขึ้นกับ staging ของเนื้องอก ความพร้อมของเครื่องมือ และประสบการณ์ของแพทย์และทีมผ่าตัด⁽⁶⁾

ประเด็นของข้อจำกัดในการใช้ endoscopic approach ยังเป็นที่ถกเถียงกัน Wormald ผ่าตัด angiofibroma โดย endoscopic approach จำนวน 7 ราย ตั้งแต่ stage I ถึง stage IIc พบว่า ใช้เวลา

การผ่าตัดไม่ต่างจาก endoscopic sinus procedure และสรุปว่า angiofibroma ที่อยู่ใน nasal cavity, sinus และ pterygopalatine fossa สามารถผ่าตัดด้วย endoscopy ได้⁽⁷⁾ ขณะเดียวกัน เนื้องอกที่ extend ไป lateral infratemporal fossa, parasellar region, orbital apex และ cavernous sinus ถือเป็นข้อจำกัดของ endoscopic approach⁽⁸⁾

Nicolai ทำการศึกษาประสิทธิภาพในการผ่าตัด angiofibroma ที่มีขนาดเล็กและขนาดกลางโดยใช้ endoscopic approach ในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย พบว่ามีความปลอดภัยแต่ไม่เหมาะสมกับเนื้องอกที่มี extensive involvement of infratemporal fossa และ cavernous sinus ซึ่งควรใช้ external approach มากกว่า⁽⁹⁾ เช่นเดียวกับ Onerci ทำการผ่าตัดด้วย endoscopic approach ในผู้ป่วย 12 ราย และบางรายมี minimal intracranial extension พบว่า สามารถผ่าตัดด้วย endoscopy ได้ ขณะที่กรณีมี extensive intracranial extension ไปยัง middle cranial fossa หรือ extend ไปทาง lateral ถึง cavernous sinus หรือ optic nerve ควรผ่าตัดด้วยการ combine external and endoscopic approach หรือรักษาด้วยรังสีรักษาจะดีกว่า⁽¹⁰⁾ ซึ่งโดยปกติแล้ว ขนาดก้อนไม่ได้เป็นปัจจัยในการเลือกทำ endoscopic approach แต่จะใช้ staging หรือขอบเขตของก้อนว่ากระจายไปถึงบริเวณใด รวมถึงความชำนาญของแพทย์ผู้ผ่าตัดในการใช้ endoscopic approach

ในระยะหลัง เริ่มมีการนำอุปกรณ์ช่วยผ่าตัดมาใช้ร่วมกับ endoscopic approach โดยเฉพาะ coblation โดย Ye รายงานว่า ใช้ coblation ในการผ่าตัด angiofibroma เป็นครั้งแรก ซึ่งเลือกกระยะที่เนื้องอกยังมีขนาดเล็ก (Fisch class I) พบว่าใช้เวลาในการผ่าตัดสั้นกว่าการผ่าตัดปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹¹⁾ จากนั้น Pierson ได้รายงานการใช้ coblation ในการผ่าตัด advanced nasopharyngeal angiofibroma 2 ราย (Radkowski stage IIIb) แม้ว่าจะไม่สามารถผ่าตัด

เนื้องอกออกได้หมดเนื่องจากมี intracranial extension แต่ช่วยลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดได้ดีและบรรเทาอาการให้กับผู้ป่วยได้⁽¹²⁾ นอกจากนี้ Cannon และ Ruiz ได้รายงานการผ่าตัดโดยใช้ coblation เช่นเดียวกัน และพบว่าช่วยลดปริมาณการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดลงได้ และในบางกรณี ไม่จำเป็นต้องใช้ preoperative embolization^{(13) (14)} อย่างไรก็ตามในการทบทวนงานวิจัยส่วนใหญ่แล้ว การทำ preoperative embolization ยังแนะนำให้ทำ และในมุมมองของผู้นิพนธ์คิดว่ายังมีความจำเป็น เนื่องจาก เราจะได้ทราบถึง feeding vessel ว่ามีกี่เส้น มาจากบริเวณใดบ้างจะได้วางแผนการผ่าตัด และการทำ embolization อาจช่วยลดปริมาณเลือดที่ออกในระหว่างผ่าตัดได้ ทั้งนี้คงอาศัยการทบทวนงานวิจัยเปรียบเทียบระหว่างการทำ และไม่ทำ preoperative embolization ในอนาคต

การผ่าตัดผู้ป่วยรายนี้ ถือเป็นการผ่าตัดด้วย endoscopic approach รายแรกของโรงพยาบาลหาดใหญ่ โดยเนื้องอกเป็นระยะกลางค่อนข้าง locally advance ซึ่งพบว่าการผ่าตัดได้ผลดี สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกมาได้ ไม่เกิดผลข้างเคียง ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลสั้นซึ่งแพทย์ควรเข้าใจ anatomy ใน nasal cavity และสามารถหาความสัมพันธ์ของอวัยวะสำคัญข้างเคียง เช่น optic nerve, carotid artery กับตัวเนื้องอกให้ได้ จากนั้นจึงวางแผนการผ่าตัดโดยประเมินความชำนาญของตนเอง ส่วนระหว่างการผ่าตัด ควรใช้ความประณีต พยายามอย่าทำให้เกิดการฉีกขาดของเนื้องอก ผู้นิพนธ์ใช้เทคนิคที่ของ Mohammadi ตามที่อธิบายในเอกสาร คือใช้ tampon ชู vasoconstrictor วางรอบๆก้อน ช่วยซับเลือด พบว่าได้ผลดี ทำให้เกิดลักษณะ blood less field (ไม่แนะนำการใช้ microdebrider เนื่องจากจะทำให้เนื้องอกขาดออกจากกันและเลือดจะออกมากขึ้น) จากนั้นใช้ electrocautery เพื่อจี้ตัดเนื้องอกไปทางด้านหลังและหา feeding vessel เพื่อทำการจี้ตัดหรือคลิป ก็จะสามารถนำก้อนออกได้ อย่างไรก็ตาม ยังต้องติดตามอาการของผู้ป่วยต่อไปว่า มีโอกาสที่เนื้องอกจะโตซ้ำอีกหรือไม่

สรุป

Nasopharyngeal angiofibroma เป็นเนื้องอกที่มีหลอดเลือดมาเลี้ยงเป็นจำนวนมาก ยังเป็นสิ่งท้าทายต่อการรักษา การผ่าตัดมีความหลากหลาย การใช้ endoscopic approach เป็นทางเลือกในการผ่าตัดที่ได้ผลดี โดยเฉพาะในเนื้องอกที่มีขนาดเล็กถึงขนาดกลาง ทั้งนี้ขึ้นกับประสบการณ์ของแพทย์ในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

อ้างอิง

1. Herman P LG, Chapot R,. Long-term follow-up of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: analysis of recurrences. Laryngoscope. 1999;140-7.
2. Gupta A K RMG, Gupta A K. Endoscopic approach to juvenile nasopharyngeal angiofibroma: our experience at a tertiary care centre. The Journal of Laryngology & Otology. 2008;122:1185-9.
3. RH K. Transnasal endoscopic surgery in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. J Laryngol Otol. 1996;110:962-8.
4. Radkowski D, McGill T, Healy GB. Angiofibroma. Changes in staging and treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;122:122-9.
5. Ardehali M M SSH, Bakhshae M,. An Effective Technique for Endoscopic Resection of Advanced Stage Angiofibroma. Iranian Journal of Otorhinolaryngology. 2014;26:25-30.
6. Roger G HPTB, Froehlich P,. Exclusively Endoscopic Removal of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:928-35.
7. Wormald P J HAV. Endoscopic removal of juvenile angiofibroma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:684-91.
8. Douglas R WPJ. Endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma: where are the limits? Current Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;14:1-5.
9. Nicolai P BM, Tomenzoli D,. Endoscopic Surgery for Juvenile Angiofibroma: When and How. Laryngoscope. 2003;113:775-82.
10. Onerci T M YOT, Ogretmenoglu O,. Endoscopic surgery in treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2003;67:1219-25.
11. Ye L ZX, Li J,. Coblation-assisted endonasal endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. The Journal of Laryngology&Otology. 2011;125:940-4.
12. Pierson B PR, Digoy P,. Endoscopic coblation for the treatment of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Ear Nose Throat journal. 2012;91:432-8.
13. Cannon D E PDM, Loehrl T A,. Use of Coblation in Resection of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. Annals of Otolaryngology & Laryngology. 2013;122:353-7.
14. Ruiz J W S-VS, Tessema B,. Coblation assisted endoscopic juvenile nasopharyngeal angiofibroma resection. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2012;76:439-42.

Approach to cancer of unknown primary

ณปฏล ตั้งจตุรนต์ศรีศรี, พ.บ.

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Definition

Cancer of unknown primary (CUP) เป็นคำเรียกกลุ่มผู้ป่วยที่มี histology ยืนยันว่าเป็น cancer ซึ่งเกิดจากการแพร่กระจายมาจากตำแหน่งอื่นๆ จะเป็น hematogenous หรือ lymphatic ก็ได้ ร่วมกับแพทย์ยังไม่พบที่มาของ cancer นั้นๆ หลังจากได้มีการตรวจที่เหมาะสมแล้ว ทั้งการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจวินิจฉัยที่สามารถทำได้⁽¹⁾

Epidemiology

อุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าว พบได้ร้อยละ 3-5 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด⁽²⁾ และสามารถพบได้ในหลายตำแหน่งทั่วทั้งร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นที่ต่อมน้ำเหลืองตำแหน่งต่างๆ, lung, bone, brain, liver, etc. หากพิจารณาเฉพาะในส่วน of cervical lymph node metastasis จะมีอุบัติการณ์ร้อยละ 3-5 ของ overall head neck malignancies⁽³⁾ เช่นเดียวกัน พบมากในช่วงอายุ 50-60 ปี และร้อยละ 80 เป็นผู้ป่วยเพศชาย คาดว่าเกิดจาก higher exposure กับการบริโภค alcohol & tobacco ลักษณะทาง histology มากกว่าร้อยละ 70 เป็น squamous cell carcinoma ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่มี favorable prognostic classification [Table 1] เมื่อเปรียบเทียบกับ CUP ทั้งหมด⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม สามารถพบ cell type อื่นๆ ได้ด้วย เช่น adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma (ถ้าดู overall CUP adenocarcinoma จะพบได้บ่อยที่สุด อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 60) ทั้งนี้กลุ่ม lineage อื่นๆ เช่น sarcoma, melanoma หรือ lymphoma โดยมากจะไม่นับว่าเป็น CUP

ถึงแม้จะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ รวมทั้งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยเทคนิคต่างๆ ผู้ป่วยเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นที่จะพบ primary⁽⁵⁻⁷⁾

ณปฏกุล ตั้งจาดุรณดร์ดร์ดมี

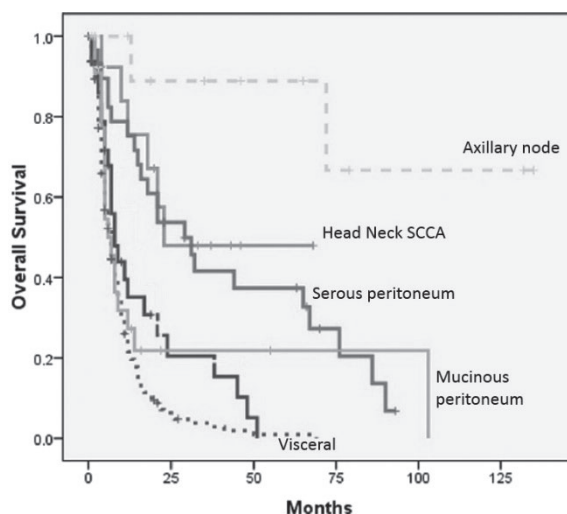


Figure 1: Overall Survival by CUP Subgroups⁽⁸⁾

Table 1: Prognostic factor of Carcinoma Unknown Primary⁽⁴⁾

Favorable subset
- Women with papillary adenocarcinoma of the peritoneal cavity - Women with adenocarcinoma involving the axillary lymph nodes - Poorly differentiated carcinoma with midline distribution - Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma - Squamous-cell carcinoma involving cervical lymph nodes - Adenocarcinoma with a colon-cancer profile (CK20+, CK7-, CDX2+) - Men with blastic bone metastases and elevated prostate-specific antigen (adenocarcinoma) - Isolated inguinal adenopathy (squamous carcinoma) - Patients with one small, potentially resectable tumor
Unfavorable subset
- Adenocarcinoma metastatic to the liver or other organs - Non-papillary malignant ascites (adenocarcinoma) - Multiple cerebral metastases (adenocarcinoma or squamous carcinoma) - Several lung or pleural metastases (adenocarcinoma) - Multiple metastatic lytic bone disease (adenocarcinoma) - Squamous-cell carcinoma of the abdomino-pelvic cavity

Biology of CUP

แนวคิดของ CUP นั้น ปัจจุบันแบ่งได้ออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกยังคงมองว่าเป็นการดำเนินโรคของมะเร็ง ที่มี regional/distant metastasis แล้ว เพียงแต่ยังตรวจหา primary ไม่พบเท่านั้น (primary tumor อาจมีขนาดเล็ก และตรวจพบได้ยาก จึงมา presentation ด้วย CUP) ซึ่งในกลไกนี้ ตัว tumor biology-natural history และ pathogenesis จะเหมือนกับตัวโรคทั่วไป ส่วนอีกแนวคิดหนึ่ง ตั้งข้อสงสัยว่า CUP นั้นอาจเป็นโรคอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งแยกออกไปต่างหาก ด้วยเหตุผลที่ว่า

- การที่ metastasis cell พบว่ามี genetic instability เช่น aneuploidy, oncogene หรือ suppressor gene mutation เช่น ras/bcl-2/P53/EGFR ในความถี่ที่ต่างออกไปจาก malignancies ทั่วไป
- เชื่อว่า primary tumor ยังมีขนาดเล็ก และเป็น non-aggressive ทำให้โตช้าๆ และยังไม่พบ แต่ได้เกิด event บางประการ ที่ทำให้มีเซลล์กลุ่มหนึ่งในนั้นมี mutation ไปในทิศทางที่ more aggressive เกิด metastasis phenotype และมี early metastasis อย่างรวดเร็ว จึงมา present ด้วย CUP⁽⁹⁾
- Primary tumor ถูก negative feedback loop จาก metastasis tumor ทำให้ไม่โต หรือ อาจเกิดการ involution ไป ทำให้ไม่มี primary site หลงเหลืออยู่ในท้ายที่สุด^(10,11)
- ลักษณะประวัติที่มาด้วย duration ที่สั้น มี incidence multiple metastasis สูงตั้งแต่แรกพบ รวมทั้ง pattern metastasis ที่ไม่เหมือนปกติ⁽¹⁰⁾

แต่ทั้งนี้ ยังไม่มี evidence เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าแนวคิดใดมีน้ำหนักมากกว่ากัน

Diagnostic work-up

ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วย painless growing neck mass อาการอื่นๆ ขึ้นกับตำแหน่งของ primary เช่น dysphagia, odynophagia, epistaxis เป็นต้น โดยมาก มักเป็น unilateral cervical lymphadenopathy แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยจะมี bilateral neck node enlargement และร้อยละ 15 ของผู้ป่วยจะมี multiple unilateral neck node enlargement ได้⁽¹²⁾ แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ มีขั้นตอนประกอบด้วย

1. Histopathology diagnosis
2. Primary identification (+ metastasis evaluation)
3. Treatment options

ในที่นี้ สิ่งที่จะกล่าวถึงเป็นข้อมูลของ cell type **CUP ชนิด Squamous cell carcinoma** หากการตรวจพบว่า เป็น cell type อื่น เช่น adenocarcinoma, small cell cancer, etc. แนวทางการ approach รวมถึงการรักษาอาจจะต่างออกไปได้ ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป

Histology Diagnosis

โดยนิยาม การจะวินิจฉัยว่าเป็น CUP นั้น ต้องมีการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็น malignancy ในปัจจุบันนิยมใช้เทคนิค Fine needle aspiration ซึ่งให้ความแม่นยำสูงและ minimal invasive โดยผู้ป่วยจะมาด้วย palpable cervical lymphadenopathy อยู่แล้ว ทำให้การเจาะทำได้ง่ายโดยไม่ต้องพึ่ง ultrasound-guided aspiration เหมือนกรณี thyroid nodule เว้นแต่ตัวก้อนมีลักษณะที่เป็น cystic-solid mass อาจจำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อในส่วน of cystic wall

ณปฏล ตั้งจาดรณดร์คมี

หรือ solid part การทำ open biopsy ยังไม่แนะนำให้ทำเป็น first-line เว้นแต่กรณีที่ไม่ได้ผลจาก multiple FNA หรือสงสัยโรคในกลุ่ม lymphoma เท่านั้น ประเด็นในเรื่องของผลเสียจากการ open biopsy ที่มีต่อ survival หรือ recurrence rate นั้น อดีตที่ผ่านมา *Mcguirt et al*⁽¹³⁾ พบว่าผู้ที่ open biopsy แล้วตามด้วย neck dissection จะมีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น Flap necrosis ที่มากกว่า มี local recurrence & distant metastasis ที่สูงกว่า ซึ่งคล้ายกลุ่มผู้ป่วยของ *Ikedo et al*⁽¹⁴⁾, *Mack et al*⁽¹⁵⁾ จึงแนะนำให้ทำการผ่าตัด และตามด้วยฉายแสงทุกรายเพื่อให้ได้ 95% neck disease control อย่างไรก็ตาม เมื่อรวบรวมผู้ป่วยมากขึ้น *Ellis et al*⁽¹⁶⁾ รายงานผู้ป่วย 508 รายที่ทำ open biopsy ก่อนเข้ารับการรักษาด้วย radical radiation พบว่า open biopsy ไม่มีผลต่อ disease control, survival และ distant metastasis ; *Robbins et al*⁽¹⁷⁾ รายงานผู้ป่วย 102 รายที่ทำ open biopsy ก่อนเข้าสู่อการรักษาในช่วงเวลา 10 ปี พบว่า ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด อุบัติการณ์ของ neck recurrence & distant metastasis นั้นไม่ต่างกับกลุ่มควบคุม; *Colletier et al*⁽¹⁸⁾ retrospective ผู้ป่วย 136 ราย และพบว่า excisional biopsy ไม่มีผลต่อ relapse เช่นกันหากได้รับการฉายแสงต่ออย่างถูกต้อง ดังนั้นจากข้อมูลที่มี แม้ว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยด้วยการทำ open biopsy แต่หากได้รับการรักษาที่ neck อย่างเหมาะสม (ไม่ว่าจะเป็นการฉายแสงหรือการผ่าตัด neck dissection) ก็ไม่ถือว่าเป็น bad prognostic factor

Histology ที่พบบ่อยที่สุดคือ squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, undifferentiated carcinoma, และ cell type อื่นๆ ตามลำดับ^(19, 20)

นอกเหนือจากการวินิจฉัยแล้ว ลักษณะทาง

histology ยังจะช่วยในการมองหาคำแหน่งของ primary ได้ด้วย โดยพิจารณาจาก

Histological characters

- Human papilloma virus (HPV): แนวโน้มของ HPV-related head and neck cancer เป็นที่กล่าวถึงอย่างมากในช่วงห้าปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยสามารถมาด้วยอาการแสดงที่เข้าได้กับ CUP โดยเฉพาะ oropharyngeal cancer ที่จะมี cystic หรือ cystic-solid cervical node metastasis ทำให้มีประวัติก้อนที่คอโตในเวลาอันสั้น ไม่มีประวัติการบริโภคแอลกอฮอล์ และไม่สูบบุหรี่ ร่วมกับการตรวจที่ Base of tongue และ Tonsil ที่ยังมีข้อจำกัดทำให้ตรวจไม่เจอ ดังนั้นการพบ evidence HPV infection ใน neck specimen เช่น HPV+ ด้วย In-situ hybridization จะเพิ่มความน่าจะเป็นที่จะมี primary บริเวณ oropharyngeal area^(21, 22) โดยเฉพาะการพบ HPV ที่เป็น high risk type (type 16 & 18) ส่วนการใช้ surrogate marker P16 นั้นข้อมูลยังขัดแย้งกัน บางรายงานพบว่าความแม่นยำยังไม่เพียงพอ⁽²³⁾ รวมทั้งมีรายงานว่าสามารถพบ positive P16 marker ใน branchial cleft cyst หรือ tumor อื่นๆ ในกลุ่ม small cell carcinoma, sinonasal undifferentiated carcinoma และ aggressive basaloid SCCA ได้ด้วย ส่วนบางรายงานกลับพบว่ามีความสัมพันธ์ที่ต่ำระหว่าง P16 และ HPV in-situ-hybridization⁽²²⁾ ในประเทศไทย p16 surrogate marker นั้นดูจะไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับ HPV infection เหมือนกับที่พบในต่างประเทศ การนำมาใช้จึงมีข้อจำกัด

Table 2: HPV and p16 in different subsites⁽²²⁾

	HPV+		HPV-	
	p16+	p16-	p16+	p16-
Oral cavity	0	0	0	35
Oropharynx	22	0	4	6
Larynx/Hypopharynx	1	0	1	24

- Epstein-Barr Virus (EBV); เป็นที่ชัดเจน ว่า EBV นั้นมีความสัมพันธ์กับ nasopharyngeal cancer โดยเฉพาะ non-keratinizing & undifferentiated type⁽²⁴⁾ ประเทศไทยจัดเป็น endemic area ที่มีอุบัติการณ์ของ NPC ชนิดดังกล่าวสูง การตรวจพบ EBV ใน cervical lymph node ไม่ว่าจะเป็นการตรวจด้วยเทคนิค PCR เพื่อหา EBV DNA หรือ EBV-Encoded small RNA (EBER) ISH⁽²⁵⁾ จะเพิ่มความเป็นไปได้ของ primary nasopharyngeal cancer
- IHC
 - Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) ; พบได้ใน primary จาก thyroid gland และ Lung
 - Estrogen Receptor ; Breast cancer
 - Thyroglobulin ;Thyroid gland
 - Alpha fetoprotein ; Hepatocellular carcinoma
 - Prostate-specific antigen (PSA) ; prostate

- Adenocarcinoma; ส่วนมากจะเป็นการแพร่กระจายมาจากตำแหน่งอื่นๆ ใต้ต่อกระดูก clavicle ในส่วนของ head & neck area นั้น อาจมี primary มาจากกลุ่ม salivary gland, thyroid หรือ parathyroid gland

Locations

ตำแหน่งหรือ level of neck ที่ปรากฏ จะช่วยได้โดย

- Upper neck (level II-III or above) ; มักจะอยู่ใน upper aerodigestive tract
- Parotid region ; scalp หรือ temporal bone area
- Lower neck (supraclavicular) ; distant metastasis มาจาก organ อื่นๆ เช่น lung, breast, liver, colon

ดังนั้นโดยทั่วไป การมี adenopathy ที่ upper neck จะมีการพยากรณ์โรคดีกว่า lower neck⁽¹⁹⁾ หรือ supraclavicular area (เพราะมักจะเป็น regional metastasis มิใช่ distant metastasis นั่นเอง)

ณปฏกุล ตั้งจาดูรณตรีศรี

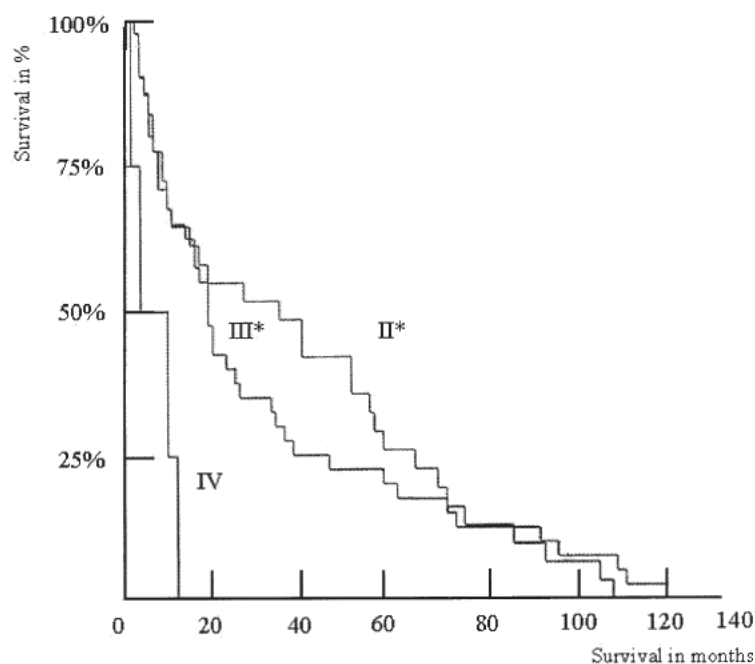


Figure 2: Survival and neck node subsites (levels II and III, * $P < 0.05$ vs. level IV)

Primary identification

ผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่คอควรได้รับการตรวจทาง โสต คอ นสิก อย่างละเอียด และครอบคลุมทั้ง skin ในบริเวณ scalp รวมไปถึง mucosal baring area ทั้งหมดของ upper aero-digestive tract โดยมีเป้าหมาย เพื่อหาตำแหน่งที่จะเป็น primary ซึ่งจะทำให้การรักษา มีความจำเพาะและเหมาะสมกับตัวโรคที่แท้จริง *Issing et al*⁽¹⁹⁾ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พบ primary site นั้นจะมีการพยากรณ์โรคและ overall survival ที่แย่กว่าผู้ที่ไม่พบ ซึ่งต่างกับ *Davis et al*⁽²⁶⁾ ที่กล่าวว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พบ primary site นั้นจะมีการพยากรณ์โรคและ overall survival ที่ดีกว่า มีข้อสังเกตว่า primary ที่หาพบจากรายงานดังกล่าวส่วนใหญ่เป็น HPV positive oropharyngeal cancer ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

squamous cell carcinoma ที่ตำแหน่งอื่นๆ อยู่แล้ว⁽²⁷⁾ จึงอาจทำให้ตัวเลขที่ออกมาต่างกัน, จากข้อมูลในอดีต ตำแหน่ง ที่มีอุบัติการณ์สูงประกอบด้วย Nasopharynx, Base of tongue, Palatine tonsil และ Hypopharynx จึงจำเป็นต้องพึงเล็งในตำแหน่งดังกล่าวมากเป็นพิเศษ ในปัจจุบัน ความก้าวหน้าทางระบบ optic ทำให้มีเครื่องมือในการตรวจที่คุณภาพดีขึ้น ราคาลดลง และมีใช้แพร่หลายมากขึ้น ทำให้ตำแหน่งที่เคยมองเห็นได้ยาก ในอดีตเช่น nasopharynx / hypopharynx จะตรวจพบ primary ได้ง่ายกว่าเดิม สอดคล้องกับอุบัติการณ์ของ unknown primary ในช่วงหลังที่โดยมากจะเป็น Base of tongue หรือ Tonsil มากกว่าด้วยข้อจำกัดของ ลักษณะตามกายวิภาคฯ ที่เป็นซอก และ ตัวโรคที่เนื้องอก จะเป็น submucosal disease

Table 3 : Scope of history taking in CUP

History	
<i>Clinical</i>	Otalgia (possibly referred) Epistaxis Trismus Dysphagia Odynophagia Dysarthria Globus sensation Hoarseness Dyspnea Hemoptysis Weight loss or other constitutional symptoms
<i>Past medical</i>	Previous malignancies Previous radiation exposure
<i>Social</i>	Alcohol and Tobacco consumption Betel nuts
<i>Family</i>	Malignancies in family

นอกเหนือจากการดูลักษณะของ mucosa แล้ว แพทย์ควรใช้การคลำในตำแหน่งที่เข้าถึงได้ด้วย บ่อยครั้งที่ lesion นั้นเป็น submucosal lesion ซึ่งจะพบความรู้สึกผิดปกติได้จากการคลำ หรือตำแหน่งที่ตรวจแล้ว มี easy contact bleeding ง่ายกว่าปกติ ให้เพิ่มความสนใจในตำแหน่งดังกล่าวเป็นพิเศษด้วย ทั้งนี้การตรวจร่างกายและการตรวจ Evaluation under anesthesia (EUA) จะช่วยให้พบ primary ได้ประมาณร้อยละ 50⁽²⁸⁾

การตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาใน CUP มีจุดมุ่งหมายคือ

1. ประเมิน extension ของ disease ที่ neck
2. Primary site identification
3. Distant metastasis evaluation

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจใดที่ให้ผลดีเลิศทั้งสาม

ประการ ทั้งนี้ ช้อแนะนำโดยทั่วไปคือการตรวจเพิ่มเติมควรทำให้เสร็จสิ้น ก่อนที่จะเข้าสู่ขั้นตอนการ EUA หากพบตำแหน่งที่สงสัย แพทย์จะทำการตัดชิ้นเนื้อหรือเพ่งเล็งที่ตำแหน่งดังกล่าวมากขึ้น รวมทั้งลดโอกาสที่จะเกิด false positive ที่เกิดจาก local tissue inflammation/tissue trauma หากมีการตัดชิ้นเนื้อก่อนตรวจทางรังสีวิทยาได้ด้วย

Ultrasonography : เมื่อพิจารณาจากจุดมุ่งหมายของการตรวจที่ต้องการจะพบว่า ultra-sonography จะไม่มีประโยชน์นัก อาจจะช่วยในประเมิน character ของก้อนได้บ้าง แต่ไม่สามารถช่วยได้ในด้านอื่นๆ เลย เพราะไม่สามารถให้ข้อมูลในส่วน of muscular disease ใดๆได้ อาจมีที่ใช้เล็กน้อยในแง่เพิ่ม yield ของ diagnostic FNA เมื่อก้อนเป็น cystic, cystic-solid mass

ณปฏล ตั้งจาตุรณตรีศรี

Chest Radiography : ช่วยในการ screening pulmonary lesion ได้ โดยทั่วไปจะมองเห็นขนาด lesion เมื่อก้อนโตอย่างน้อย 9 มิลลิเมตร⁽²⁹⁾ แนะนำให้ส่งเมื่อมีความน่าจะเป็นของ lung cancer (เช่น มี pulmonary symptom, มีประวัติ heavy smoking, cell type เข้าได้, ย้อม positive TTF-1, lower neck lymphadenopathy) หรือต้องการ rule out lung metastasis

CT / MRI with contrast : เป็น structural imaging ที่ครอบคลุมถึงความผิดปกติของโครงสร้างอย่างน้อยจึงควร cover ตั้งแต่ nasopharynx ลงมาถึง clavicle หรือ skull base จนถึง upper chest เพื่อให้เห็นส่วนที่อาจจะเป็น primary ได้ทั้งหมด CT ยังถือเป็นหลักเนื่องจากหาได้ง่าย ระยะเวลาในการตรวจสั้น และราคาถูกกว่า MRI ที่มีข้อเด่นกว่าเล็กน้อยในการมอง mucosal/infiltrative lesion, *Muraki et al*⁽³⁰⁾ รายงานโอกาสในการตรวจพบด้วย CT scan อยู่ที่ร้อยละ 15-20 ซึ่งมีข้อสังเกตว่า sample size มีเพียง 17 รายเท่านั้น และ เป็น study ตั้งแต่ปี 1984 ที่ตัวเครื่องอาจให้

คุณภาพของรูปต่างจากในปัจจุบัน *Regelink et al*⁽³¹⁾ ทำการศึกษาในปี 2002 กับกลุ่มตัวอย่าง 50 ราย พบว่า CT หรือ MRI ให้ detection rate อยู่ที่ร้อยละ 29 *Yasui et al*⁽³²⁾ กล่าวว่าพบ cystic node metastasis อาจจะช่วยบ่งว่าเป็น HPV-related primary (tonsil or base of tongue) โดย cystic node จะมี odd ratio (OR) = 6.2 ที่จะมี HPV positive เมื่อเปรียบเทียบกับ necrotic/solid node, หากพบ abnormal retropharyngeal node ร่วมด้วย ให้พึงเล็งหา primary ที่ Nasopharynx เป็นพิเศษ⁽¹²⁾

PET/CT : ด้วยหลักการของ functional imaging จึงมีการนำมาใช้เพื่อหาตำแหน่งที่มี metabolic activity สูงขึ้นกว่าปกติ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติความละเอียดของ PET/CT อยู่ที่ขนาดมากกว่า 5 mm และการที่มี physiologic activity ในตำแหน่งของศีรษะและคอที่ Waldayer's ring รวมทั้ง salivary gland ด้วย ทำให้การประเมินจุดที่ต้องการ คือ Base of tongue และ Palatine tonsil ทำได้ยาก⁽³³⁾ มีหลายรายงานที่กล่าวถึง detection rate รวมทั้ง Meta-analysis ดังตาราง

Table 4 : FDG-PET Detection rate

Authors	Year	Detection rate (%)
<i>Safa et al</i> ⁽³⁴⁾	1999	21
<i>Greven et al</i> ⁽³⁵⁾	1999	8
<i>Bohuslavizki et al</i> ⁽³⁶⁾	2000	38
<i>Jungehulsing et al</i> ⁽³⁷⁾	2000	26
<i>Rades et al</i> ⁽³⁸⁾	2001	43
<i>Regelink et al</i> ⁽³¹⁾	2002	32
<i>Johansen et al</i> ⁽³⁹⁾	2002	24
<i>Stoeckli et al</i> ⁽⁴⁰⁾	2003	28
<i>Rusthoven et al</i> ^{(41)*}	2004	24.5
<i>Kwee et al</i> ^{(42)*}	2009	37
<i>Al-Ibraheem</i> ^{(43)*}	2009	28.3
* = Meta-Analysis		

จากรายงาน จะสังเกตได้ว่าอัตราการตรวจพบ primary ของ FDG-PET นั้น ไม่ได้สูงกว่า conventional imaging (CT or MRI) มากนัก ตำแหน่งที่มักจะมี false positive ได้มาก คือ Base of tongue หรือ Tonsil⁽⁴¹⁾ ทำให้ยังไม่สามารถนำมาใช้ทดแทนการทำ EUA ได้^(44, 45) อย่างไรก็ตาม จะได้ประโยชน์จากการทำ FDG-PET ในด้านการประเมิน whole body ว่ามี distant metastasis ไปที่ organ อื่น หรือเป็น distant primary มาจากตำแหน่งอื่นๆ ที่ไม่ได้อยู่ใน field ของ conventional imaging ความคุ้มค่าในประเด็นดังกล่าว แพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป รวมถึงในกรณีที่มี more advance disease เช่น N3 การทำ PET/CT อาจดูไม่คุ้มค่าเนื่องจาก worse prognosis⁽⁴⁶⁾ ทำแล้วไม่ได้เปลี่ยน management และไม่เพิ่ม survival เป็นต้น

Examination under anesthesia (EUA) :

มีจุดมุ่งหมายเพื่อหา primary ตาม mucosa ของ aerodigestive tract ในอดีตนั้นจะประกอบด้วยการทำ nasopharyngoscope, laryngoscope, bronchoscope และ esophagoscope เพื่อให้ครอบคลุมบริเวณที่อุบัติการณ์ของ cancer สูงและตรวจได้ลำบากด้วยเครื่องมือในแผนกผู้ป่วยนอก ปัจจุบัน อุปกรณ์ต่างๆ มีความก้าวหน้ามากขึ้น การส่อง nasopharyngoscope สามารถทำได้ตั้งแต่ out-patient clinic และการส่อง bronchoscope นั้นพบว่าไม่มีความจำเป็น หาก chest radiography อยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่มีอาการที่สงสัย bronchogenic cancer เนื่องจากจะพบได้เฉพาะ tumor ที่เป็น intraluminal เท่านั้น และไม่สามารถ total exclusion lung cancer อยู่ดี ทำให้มักจะเหลือเพียง laryngoscope และ esophagoscope เท่านั้น รวมทั้งควรพิจารณาตำแหน่งต้องสงสัยที่พบจากการตรวจทางรังสีด้วย พบว่าหากมี suspicious imaging finding + suspicious positive examination จะมีโอกาสตรวจพบ primary ในตำแหน่งดังกล่าวได้ถึงร้อยละ 50-70^(5, 47)

Transnasal esophagoscope (TNE) เป็นการใช้เครื่องมือขนาดเล็กทำการส่องตรวจหลอดอาหารผ่านทางจมูก ทำได้รวดเร็วโดยไม่ต้องวางยาสลบ ทำได้ง่าย และ success rate เกือบ 100% สามารถนำมาใช้ในการ screening หา second primary ใน esophagus⁽⁴⁸⁾ กับกลุ่ม head neck cancer ได้ดี สามารถใช้ร่วมกับ image processing ต่างๆ หรือ wavelength absorption (narrow band imaging) เพื่อให้มองเห็นตำแหน่งที่ต้องสงสัยได้ชัดเจนมากขึ้น สามารถนำมาใช้ทดแทนการทำ standard panendoscope ได้⁽⁴⁹⁾ สำหรับในกลุ่ม unknown primary นั้นยังไม่พบ report in case series การนำไปใช้ทางคลินิกสามารถเป็นทางเลือกหนึ่งในการ screening โดยเฉพาะผู้ป่วยที่น่าสงสัยว่าจะมี esophageal lesion เช่น dysphagia, lower cervical lymphadenopathy เป็นต้น ทั้งนี้ ตำแหน่งของ post-cricoid / upper esophagus อาจมองเห็นได้ยากจากการทำ TNE กรณีที่มีความเสี่ยงมาก ควรประเมินซ้ำด้วย rigid esophagoscope ขณะทำ EUA

Narrow band imaging (NBI) เป็นทางเลือกเสริมที่ใช้เทคนิคทางการปรับแต่งภาพและสี โดยใช้ลำแสงที่มีความยาวคลื่นแตกต่างกัน เพื่อให้มองเห็นลักษณะของเส้นเลือดบนพื้นผิวได้ชัดเจนมากขึ้น พบว่าการใช้ NBI จะช่วยในการค้นพบตำแหน่งตั้งต้นของมะเร็งได้ดีกว่าการส่องตรวจด้วยแสงขาวปกติ (white light)⁽⁵⁰⁾

Random biopsy & Role of Tonsillectomy:

หากการตรวจ EUA ไม่พบสิ่งผิดปกติที่ต้องสงสัย ในอดีตแนะนำให้ทำการ random หรือ blind biopsy ที่ตำแหน่ง nasopharynx, base of tongue, tonsil และ pyriform ซึ่งพิจารณาตาม incidence ดังที่ได้กล่าวไป ปัจจุบันนั้นโอกาสที่จะมี nasopharyngeal cancer และ pyriform cancer ช่อน้อยโดยไม่พบความผิดปกติใดๆ เลย จากทั้งการตรวจร่างกายและภาพถ่ายทางรังสีวิทยาเป็นไปได้อย่างมาก จึงเหลือคำแนะนำให้ทำเพียงสองตำแหน่ง คือ Base of tongue และ Tonsil เท่านั้น

ณปฏล ตั้งจตุรนต์รัศมี

ในสองตำแหน่งดังกล่าว natural history มีลักษณะเป็น submucosal & deep infiltration ได้บ่อย การ punch biopsy อาจทำให้ตรวจไม่พบ จึงมีคำแนะนำ

ให้ทำ ipsilateral tonsillectomy หากยังมี tonsil หรือ มี soft tissue ที่ tonsillar fossa เพียงพอให้ตัดได้ โอกาสตรวจพบ primary จากการทำ tonsillectomy คือ

Author	N	Positive CA Tonsill	%	Note
Haas et al ⁽⁵¹⁾	57	6	10.5	Ipsilateral tonsil Study include only upper & middle neck node cases
Randall et al ⁽⁵²⁾	34	6	17.6	Ipsilateral tonsil
Cianchetti et al ⁽⁴⁷⁾	236	59	25	3 case two-synchronous primary (tonsil – BOT, tonsil – pyriform, Bilateral tonsil)
Lapeyre et al ⁽⁵³⁾	87	23	26	Tonsillectomy + Neck dissection
Righi et al ⁽⁵⁴⁾	19	6	31.5	Ipsilateral tonsil
McQuone et al ⁽⁵⁵⁾	23	9	39	One patient positive cancer on both tonsil

ในกรณีของ contralateral tonsillectomy นั้น หากดูจากข้อมูลในอดีต⁽⁵⁶⁾ จะพบว่าในตำแหน่งของ oropharynx นั้น มีโอกาสที่จะมี contralateral metastasis ได้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 14 รวมทั้งมีรายงานผู้ป่วยของ Koch et al⁽⁵⁷⁾ ได้รวบรวมผู้ป่วย carcinoma unknown primary 41 ราย พบว่า 16 รายเป็น primary ที่ oropharynx ซึ่งมี 2 รายเป็น bilateral synchronous tonsillar cancer และอีกสองรายพบเป็น contralateral tonsillar cancer จากรายงานดังกล่าว ได้ประมาณโอกาสที่จะพบ positive contralateral tonsillar lesion ได้ประมาณร้อยละ 10 และแนะนำให้ทำ bilateral tonsillectomy ใน CUP ทุกรายที่ไม่พบความผิดปกติจาก EUA Durmus et al⁽⁵⁸⁾ ได้พบอุบัติการณ์ 10% bilateral tonsillar cancer เช่นกัน ประโยชน์อื่นๆ ของการตัดทั้งสองข้างคือจะทำให้การ follow up ทำได้ง่ายขึ้น เพราะจะมี normal symmetrical tonsillar fossa เป็น baseline รวมทั้ง Hauswald et al⁽⁵⁹⁾ พบว่าในกลุ่มที่เป็น N2/N3 disease การทำ bilateral tonsillectomy จะช่วยเพิ่ม survival ขึ้นอย่าง

มีนัยสำคัญ ดังนั้นเมื่อเทียบข้อดีกับ morbidity จากการ ทำ bilateral tonsillectomy ที่มีไม่มาก, operative time & cost ที่ไม่ได้เพิ่มขึ้นมาก แนวทางดังกล่าวจึง น่าสนใจ

นอกเหนือจากการตรวจ EUA ด้วยตาเปล่า แพทย์สามารถเพิ่มโอกาสในการตรวจพบ primary ได้ ด้วยการใช้เครื่องมือที่มีกำลังขยายเข้ามาช่วย เช่น Microscope/Endoscope ; Karni et al⁽⁶⁰⁾ รวบรวม case series CUP 30 ราย โดยเลือกเฉพาะในรายที่ การตรวจร่างกายและการตรวจทางรังสีวิทยาไม่พบ ความผิดปกติ เปรียบเทียบระหว่าง Naked-eye EUA กับ Microscope/Endoscope + CO₂ laser EUA ผลพบว่า detection primary rate อยู่ที่ 25% (3 of 12) และ 94% (17 of 18) ตามลำดับ โดยตำแหน่งที่พบ มากที่สุด คือ Base of tongue ตามมาด้วย Tonsil, ตัวอย่างของ mucosal abnormalities จาก microscope คือ mucosa สีซีด / raise lesion / friability / prominent mucosa

Transoral Robotic Surgery (TORS) ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ประโยชน์ของเครื่องมือที่มีกำลังขยายเข้ามาช่วยในการตรวจประเมิน หลายรายงาน^(58, 61, 62) พบว่าสามารถทำให้พบ primary ได้มากขึ้น ทั้งนี้ ในรายที่ตรวจไม่พบตำแหน่งผิดปกติ จะทำ Robotic-assisted tonsillectomy & Base of tongue resection ไปเลย เพื่อเอา tissue en-bloc ออกไปตรวจโดยเชื่อว่าจะมีโอกาสพบ primary มากกว่าการตัดเฉพาะตำแหน่งที่มี abnormal mucosa เหมือนในกรณี Microscope/Endoscope EUA หรือ direct biopsy

มีข้อพึงสังเกตในทั้งสองเทคนิค ดังต่อไปนี้

- เมื่อดูใน case series ทั้ง Microscope/Endoscope EUA และ TORS ใน CUP จะเห็นว่า แนวโน้มจะเป็น HPV-related oropharyngeal cancer ซึ่งจะต่างกับลักษณะของผู้ป่วยที่พบในประเทศไทย หากนำมาใช้ความคุ้มค่า และโอกาสของการตรวจพบ primary อาจจะไม่เท่ากับที่เห็นในรายงานก็เป็นได้
- ข้อดี/ข้อได้เปรียบของการใช้ Microscope/Endoscope EUA หรือ TORS ที่เห็นได้ชัดเจน คือหากสามารถตรวจพบ primary จะมีโอกาสที่จะทำการรักษาไปได้เลยใน setting เดียว ไม่ว่าจะใช้ CO₂ laser หรือ Robotic excision ร่วมกับการทำ neck dissection ทำให้ลดขั้นตอนในการรักษาลง และในบางกรณี

จะสามารถทำให้ใช้เพียง single modality ได้โดยไม่จำเป็นต้องมี radiation/chemotherapy ตามมา (ทั้งนี้ต้องพิจารณาร่วมกับผลพยาธิวิทยาด้วย), Byrd *et al*⁽⁶³⁾ ได้ cost-effective analysis พบว่าเมื่อพิจารณาแบบ The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ในการทำ Simultaneous EUA+TORS จะมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าผู้ที่ EUA แล้วหากพบ primary ค่อยมาทำ sequential TORS อยู่ประมาณ 3,000\$ แต่ทั้งนี้ ค่าใช้จ่ายยังสูงกว่า classical EUA+tonsillectomy อยู่ประมาณ 5,500\$ ซึ่งในทางปฏิบัติจะต้องนำมาพิจารณาด้วย

Protocol	ICER (\$)
Classical EUA/Tonsillectomy	0
Simultaneous EUA/TORS	5774
Sequential EUA/TORS	8619

- ให้พึงระวังตำแหน่งของ base of tongue เนื่องจากว่าสามารถพบ contralateral nodal metastasis ได้เพราะเป็น midline & small structure ดังนั้น เมื่อทำการตัดในลักษณะของ blind excision (normal mucosa in examination) แนะนำให้ตัด lingual tonsil ข้าม midline ไปด้านตรงข้ามประมาณ 0.5-1 cm. ด้วย⁽⁶⁰⁾

ณปฏกุล ตั้งจาทูรณศิริศรี

อ้างอิง

1. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Critical reviews in oncology/hematology. 2009 Mar;69(3):271-8. PubMed PMID: 18977667.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European journal of cancer. 2003 Sep;39(14):1990-2005. PubMed PMID: 12957453.
3. Mahoney EJ, Spiegel JH. Evaluation and management of malignant cervical lymphadenopathy with an unknown primary tumor. Otolaryngologic clinics of North America. 2005 Feb;38(1):87-97, viii-ix. PubMed PMID: 15649501.
4. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet. 2012 Apr 14; 379(9824):1428-35. PubMed PMID: 22414598.
5. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer treatment reviews. 2004 Apr;30(2): 153-64. PubMed PMID: 15023433.
6. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. American journal of otolaryngology. 2001 Jul-Aug;22(4):261-7. PubMed PMID: 11464323.
7. Guntinas-Lichius O, Peter Klussmann J, Dinh S, Dinh M, Schmidt M, Semrau R, et al. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. Acta oto-laryngologica. 2006 May;126(5):536-44. PubMed PMID: 16698706.
8. Petrakis D, Pentheroudakis G, Voulgaris E, Pavlidis N. Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature. Cancer treatment reviews. 2013 Nov;39(7):701-8. PubMed PMID: 23566573.
9. Bell CW, Pathak S, Frost P. Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression. Cancer research. 1989 Aug 1;49(15):4311-5. PubMed PMID: 2743318.
10. van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003 Feb;14(2):191-6. PubMed PMID: 12562643.
11. Yuhas JM, Pazmino NH. Inhibition of subcutaneously growing line 1 carcinomas due to metastatic spread. Cancer research. 1974 Aug;34(8):2005-10. PubMed PMID: 4366938.
12. Donta TS, Smoker WR. Head and neck cancer: carcinoma of unknown primary. Topics in magnetic resonance imaging : TMRI. 2007 Aug;18(4):281-92. PubMed PMID: 17893593.
13. McGuirt WF, McCabe BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. The Laryngoscope. 1978 Apr;88(4):594-7. PubMed PMID: 642657.

Approach to Cancer of Unknown Primary

14. Ikeda Y, Kubota A, Furukawa M, Tsukuda M. [Cervical lymph node metastasis from an unknown primary tumor]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho*. 2000 May;103(5):524-8. PubMed PMID: 10853340.
15. Mack Y, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Squamous cell carcinoma of the head and neck: management after excisional biopsy of a solitary metastatic neck node. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993 Mar 15;25(4):619-22. PubMed PMID: 8454479.
16. Ellis ER, Mendenhall WM, Rao PV, McCarty PJ, Parsons JT, Stringer SP, et al. Incisional or excisional neck-node biopsy before definitive radiotherapy, alone or followed by neck dissection. *Head & neck*. 1991 May-Jun; 13(3):177-83. PubMed PMID: 2037468.
17. Robbins KT, Cole R, Marvel J, Fields R, Wolf P, Goepfert H. The violated neck: cervical node biopsy prior to definitive treatment. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1986 Jun;94(5):605-10. PubMed PMID: 3088524.
18. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head & neck*. 1998 Dec;20(8): 674-81. PubMed PMID: 9790287.
19. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2003 Sep;260(8):436-43. PubMed PMID: 12684829.
20. Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1998 Oct;49(1): 33-40. PubMed PMID: 9886695.
21. Zhang MQ, El-Mofty SK, Davila RM. Detection of human papillomavirus-related squamous cell carcinoma cytologically and by in situ hybridization in fine-needle aspiration biopsies of cervical metastasis: a tool for identifying the site of an occult head and neck primary. *Cancer*. 2008 Apr 25;114(2): 118-23. PubMed PMID: 18300234.
22. El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head and neck pathology*. 2008 Sep;2(3):163-8. PubMed PMID: 20614311. Pubmed Central PMCID: 2807564.
23. Krane JF. Role of cytology in the diagnosis and management of HPV-associated head and neck carcinoma. *Acta cytologica*. 2013;57(2):117-26. PubMed PMID: 23406782.

ณปฏกุล ตั้งจาดุรณดร์ดร์คมี

24. Song C, Yang S. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. Pakistan journal of medical sciences. 2013 May;29(3):885-90. PubMed PMID: 24353651. Pubmed Central PMCID: 3809314.
25. Nakao K, Yuge T, Mochiki M, Nibu K, Sugawara M. Detection of Epstein-Barr virus in metastatic lymph nodes of patients with nasopharyngeal carcinoma and a primary unknown carcinoma. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2003 Mar;129(3):338-40. PubMed PMID: 12622545.
26. Davis KS, Byrd JK, Mehta V, Chiosea SI, Kim S, Ferris RL, et al. Occult Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Utility of Discovering Primary Lesions. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2014 May 8;151(2):272-8. PubMed PMID: 24812081.
27. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. The New England journal of medicine. 2010 Jul 1;363(1):24-35. PubMed PMID: 20530316. Pubmed Central PMCID: 2943767.
28. Jones AS, Cook JA, Phillips DE, Roland NR. Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. Cancer. 1993 Sep 1;72(5):1756-61. PubMed PMID: 8348505.
29. Muhm JR, Miller WE, Fontana RS, Sanderson DR, Uhlenhopp MA. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. Radiology. 1983 Sep;148(3):609-15. PubMed PMID: 6308709.
30. Muraki AS, Mancuso AA, Harnsberger HR. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. Radiology. 1984 Sep;152(3):749-53. PubMed PMID: 6463256.
31. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruim J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2002 Aug;29(8):1024-30. PubMed PMID: 12173016.
32. Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S, et al. Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. PloS one. 2014;9(4):e95364. PubMed PMID: 24752007. Pubmed Central PMCID: 3994055.
33. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of 18F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. Cancer epidemiology. 2012 Oct;36(5):470-5. PubMed PMID: 22504050.
34. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. The cancer journal from Scientific American. 1999 Jul-Aug;5(4):214-8. PubMed PMID: 10439166.

Approach to Cancer of Unknown Primary

35. Greven KM, Keyes JW, Jr., Williams DW, 3rd, McGuirt WF, Joyce WT, 3rd. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer*. 1999 Jul 1;86(1):114-8. PubMed PMID: 10391570.
36. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2000 May;41(5):816-22. PubMed PMID: 10809197.
37. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Sep; 123(3):294-301. PubMed PMID: 10964310.
38. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001 Nov;12(11):1605-9. PubMed PMID: 11822762.
39. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *The Laryngoscope*. 2002 Nov;112(11):2009-14. PubMed PMID: 12439171.
40. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 Mar;30(3):411-6. PubMed PMID: 12634970.
41. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004 Dec 1;101(11):2641-9. PubMed PMID: 15517576.
42. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2009 Mar;19(3):731-44. PubMed PMID: 18925401. Pubmed Central PMCID: 2816234.
43. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *Journal of oncology*. 2009;2009:208725. PubMed PMID: 19707528. Pubmed Central PMCID: 2730473.

ณปฏล ตั้งจาดุนตร์คีมี

44. Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, Gollub F, Wellsted D, Goodchild K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers--an audit and review of published studies. *Clinical oncology*. 2012 Apr;24(3): 190-5. PubMed PMID: 22183080.
45. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head & neck*. 2008 Jan;30(1):28-34. PubMed PMID: 17657782.
46. Smith KA, Dort JC, Hall SF, Rudmik L. Cost-effectiveness of positron emission tomography-CT in the evaluation of cancer of unknown primary of the head and neck. *Head & neck*. 2014 Jul 2. PubMed PMID: 24989937.
47. Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *The Laryngoscope*. 2009 Dec; 119(12):2348-54. PubMed PMID: 19718744.
48. Su YY, Fang FM, Chuang HC, Luo SD, Chien CY. Detection of metachronous esophageal squamous carcinoma in patients with head and neck cancer with use of transnasal esophagoscopy. *Head & neck*. 2010 Jun;32(6):780-5. PubMed PMID: 19890910.
49. Postma GN, Bach KK, Belafsky PC, Koufman JA. The role of transnasal esophagoscopy in head and neck oncology. *The Laryngoscope*. 2002 Dec;112(12):2242-3. PubMed PMID: 12461347.
50. Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S, et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010 Jun;40(6):537-41. PubMed PMID: 20133336. Pubmed Central PMCID: 2877610.
51. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2002 Jul;259(6):325-33. PubMed PMID: 12115082.
52. Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000 Jan;122(1):52-5. PubMed PMID: 10629482.
53. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 Sep 1;39(2):291-6. PubMed PMID: 9308930.
54. Righi PD, Sofferman RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. *The Laryngoscope*. 1995 May;105(5 Pt 1):548-50. PubMed PMID: 7760677.

Approach to Cancer of Unknown Primary

55. McQuone SJ, Eisele DW, Lee DJ, Westra WH, Koch WM. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *The Laryngoscope*. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1605-10. PubMed PMID: 9818813.
56. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972 Jun;29(6):1446-9. PubMed PMID: 5031238.
57. Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001 Mar;124(3):331-3. PubMed PMID: 11241001.
58. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, Agrawal A, Teknos TN, Ozer E. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. *Head & neck*. 2014 Jun;36(6):848-52. PubMed PMID: 23720223.
59. Hauswald H, Lindel K, Rochet N, Debus J, Harms W. Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2008 Mar;184(3):150-6. PubMed PMID: 18330511.
60. Karni RJ, Rich JT, Sinha P, Haughey BH. Transoral laser microsurgery: a new approach for unknown primaries of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2011 Jun;121(6):1194-201. PubMed PMID: 21495044.
61. Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris RL, Nance M, et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. *The Laryngoscope*. 2013 Jan;123(1):146-51. PubMed PMID: 23154813.
62. Patel SA, Magnuson JS, Holsinger FC, Karni RJ, Richmon JD, Gross ND, et al. Robotic surgery for primary head and neck squamous cell carcinoma of unknown site. *JAMA otolaryngology--head & neck surgery*. 2013 Nov;139(11):1203-11. PubMed PMID: 24136446.
63. Byrd JK, Smith KJ, de Almeida JR, Albergotti WG, Davis KS, Kim SW, et al. Transoral Robotic Surgery and the Unknown Primary: A Cost-Effectiveness Analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014 Mar 11;150(6):976-82. PubMed PMID: 24618502. Pubmed Central PMCID: 4167971.

ประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคป ช่วยนำทาง ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุก ชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ชศยา มงคลถาวรชัย พ.บ., สุภาภรณ์ ศรีธัมพรโพธิ์ทอง พ.บ., พัชรพร แซ่เซียว พ.บ., เบญมาศ พระธานี Ph.D.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปเป็นตัวช่วยนำทางในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ (Adductor Spasmodic Dysphonia; Adductor SD)

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติในคลินิกโรคสายเสียง แผนกโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2552 ถึง 31 พฤษภาคม 2555 จำนวนทั้งสิ้น 20 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินเข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปเป็นตัวช่วยนำทาง โดยเก็บข้อมูลประเมินคุณภาพเสียงก่อนทำการรักษาประมาณ 1 ชั่วโมงและหลังการรักษาก่อนเป็นเวลา 4 สัปดาห์ รวมถึงศึกษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้หลังการฉีดยาโดยให้ผู้ป่วยประเมินตนเองด้วย Visual analogue scale (VAS) ร่วมกับการประเมินด้วยการฟังคุณลักษณะของเสียง (GIRBAS; Grade, Instability, Roughness, Breathiness, Asthenic, Strain) และประเมินด้วยเครื่อง Computerized speech lab (CSL)

ผลการศึกษา : หลังการรักษา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีคุณภาพเสียงดีขึ้น โดยพบว่าคะแนนการประเมินตนเองด้วย Visual analogue scale (VAS) มีค่าเฉลี่ยของคะแนนประเมินตนเองเพิ่มขึ้น (Mean difference = 2.73) (p -value < 0.001, 95%CI 1.81, 3.65) และประเมินด้วยการฟังคุณลักษณะของเสียง (GIRBAS) พบมีค่าเฉลี่ยของคะแนนตัวชี้วัดของเสียงผิดปกติลดลง (Mean difference = 3.33) (p -value = 0.004, 95% CI 1.25, 5.41) อย่างไรก็ตามเมื่อประเมินด้วยเครื่อง CSL พบว่าคุณภาพเสียงดีขึ้นเมื่อใช้ค่า Jitter (Mean difference = 1.23) (p -value = 0.026, 95%CI 0.16, 2.29) สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการพูดเหมือนมีลมแทรก (ร้อยละ 40) รองลงมา ได้แก่ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 30) เสียงพูดเบาลง (ร้อยละ 30) และอาการสั่น (ร้อยละ 25) ตามลำดับ

สรุป: การศึกษาประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปเป็นตัวช่วยนำทาง ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ พบว่า จากการประเมินด้วยตนเอง (VAS) การประเมินด้วยการฟังลักษณะของเสียง (GIRBAS) และการประเมินด้วยเครื่องมือ (CSL:Jitter) บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีคุณภาพเสียงดีขึ้นและไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง วิธีการรักษา ดังกล่าวจึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจอีกทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ

คำสำคัญ : โรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุก, โบทูลินัม ท็อกซิน, ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคป

ประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทาง
ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

Effectiveness of fiberoptic-laryngoscopy as a guide for botulinum toxin injection in patients with adductor spasmodic dysphonia at Srinagarind Hospital

Khasaya Mongkolthawornchai, MD., Supaporn Srirompotong, MD., Patchareeporn Saeseow, MD., Benjamas Prathanee, Ph.D.

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness and adverse effects of using fiberoptic laryngoscopic guide for botulinum toxin injection in patients with adductor spasmodic dysphonia.

Methods: The retrospective review of patients with adductor spasmodic dysphonia attending Voice Clinic at Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, from 1st June 2009 to 31st May 2012. Twenty patients with adductor spasmodic dysphonia were injected with botulinum toxin into the thyroarytenoid muscle under fiberoptic laryngoscopic guide. The voice quality was evaluated at one hour before the injection and at 4-week after. The adverse effects were also evaluated using Visual analogue scale (VAS), GIRBAS (Grade, Instability, Roughness, Breathiness, Asthenic, Strain) and Computerized speech lab (CSL) at the same time.

Results: After 4 weeks of botulinum toxin injection, the voice quality of patients was improved. The VAS was found significantly increased (Mean difference = 2.73) (p-value < 0.001, 95%CI 1.81-3.65). Likewise, the GIRBAS significantly decreased (Mean difference = 3.33) (p-value = 0.004, 95%CI 1.25, 5.41) and CSL (Jitter) also significantly increased (Mean difference = 1.23) (p-value = 0.026, 95%CI 0.16, 2.29). The most common adverse effects was breathiness (40%), followed by local pain (30%), decrease loudness (30%) and choking (25%).

Conclusions: The voice quality of patients with adductor spasmodic dysphonia after fiberoptic laryngoscopic guide for botulinum toxin injection were improved by self assessment with VAS, perceptual evaluation with GIRBAS, and also with CSL (Jitter). There was no serious complication after the injection. This approach is a potentially effective and practical option for treating patients with adductor spasmodic dysphonia.

Keywords: Adductor spasmodic dysphonia, Botulinum toxin injection, Fiberoptic laryngoscope

บทนำ

โรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุก (spasmodic dysphonia : SD) เป็นโรคเกี่ยวกับความผิดปกติของการควบคุมการทำงานของกล่องเสียงทำให้กล้ามเนื้อกล่องเสียงทำงานผิดปกติขณะเปล่งเสียง ผู้ป่วยมีอาการพูดลำบาก เสียงสั่น พูดเกร็ง แค้นเสียง บางครั้งมีเสียงแหบ เสียงคล้ายลมแทรกโดยทั่วไปอาการมักเกิดขณะพูด การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของกล้ามเนื้อกล่องเสียงอาจเป็นชนิดที่กล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่ในการปิดกล่องเสียงผิดปกติ (adductor SD) หรือชนิดที่กล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่ในการเปิดกล่องเสียงผิดปกติ (abductor SD) หรือ ผิดปกติทั้งสองแบบร่วมกัน (mixed SD) ชนิดที่พบบ่อยที่สุดจะเป็นชนิดที่สายเสียงที่ทำหน้าที่ในการปิดกล่องเสียงผิดปกติ (adductor SD) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 80 ของทั้งหมด โดยเฉลี่ยจะพบว่าอาการแรกเริ่มของโรคมักเกิดในช่วงอายุประมาณ 40 ปี พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับประวัติทางครอบครัว ถึงร้อยละ 12⁽¹⁾ สำหรับแนวทางการรักษาโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกมีทั้งการฝึกพูดเพียงอย่างเดียว ซึ่งได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจเท่าใดนัก⁽²⁻³⁾ และการฝึกพูดรวมกับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน ซึ่งพบว่าช่วยเพิ่มคุณภาพเสียงและเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาให้ยาวนานยิ่งขึ้น⁽⁴⁻⁵⁾ ในปัจจุบันพบว่า การรักษาที่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ และถือเป็นมาตรฐานในการรักษา ได้แก่ การรักษาโดยการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อกล่องเสียง⁽¹⁾ โดยจะฉีดเข้ากล้ามเนื้อ thyroarytenoid ใน adductor SD และเข้ากล้ามเนื้อ posterior cricoarytenoid ใน abductor SD โบทูลินัมท็อกซินเป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ที่บริเวณ motor end plate ของกล้ามเนื้อส่งผลให้เกิดภาวะเป็นอัมพาตชั่วคราวของกล้ามเนื้อดังกล่าวหลังจากถูกฉีดเข้าไปในกล้ามเนื้อ⁽⁶⁻⁷⁾

เทคนิคการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อกล่องเสียงมีหลากหลายรูปแบบ ได้แก่ การใช้เครื่อง Electromyography (EMG) ช่วยนำทาง⁽⁸⁾ การใช้

ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทาง⁽⁹⁻¹⁰⁾ รวมทั้งการใช้ point-touch technique⁽¹²⁾ ซึ่งวิธีที่เป็นมาตรฐานได้รับการยอมรับและใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่ การใช้เครื่อง EMG ช่วยนำทางซึ่งได้ผลการรักษาสูงถึงร้อยละ 94.4 และมีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง EMG กับ Non-EMG guided technique พบว่าผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹³⁾ และพบว่า การใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทางก็ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยเช่นกัน⁽¹⁰⁾

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษาโดยวิธีฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อกล่องเสียงโดยใช้เครื่อง EMG ช่วยนำทางนั้นพบว่า ผู้ป่วยอาจมีภาวะพูดเสียงลมแทรกร้อยละ 68 และสำลักน้ำเล็กน้อยร้อยละ 56⁽¹⁴⁾ ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการฉีดโบทูลินัมท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อกล่องเสียงโดยไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทางนั้นพบว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะกลืนของเหลวลำบากเล็กน้อยร้อยละ 75 และพูดเสียงลมแทรกและ/หรือพูดเสียงเบาลงร้อยละ 66.7⁽¹¹⁾

เนื่องจากเครื่อง EMG ไม่ได้มีใช้อย่างแพร่หลายทั่วไปในทุกโรงพยาบาล โดยเฉพาะในแผนกโสต ศอ นาสิก จึงถือเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งในการรักษาโรค SD ดังนั้นหากพบว่าผลการรักษาโดยใช้เครื่อง EMG ช่วยนำทาง หรือการใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทางได้ผลเป็นที่น่าพอใจและก็น่าจะเป็นอีกวิธีหนึ่งที่เหมาะสมในการรักษาโรค SD เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่มีใช้ทั่วไปในห้องตรวจโสต ศอ นาสิกเกือบทุกโรงพยาบาลที่มีแพทย์หู คอ จมูก

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัมท็อกซินเข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปเป็น ตัวช่วยนำทาง ในการรักษาภาวะเสียงผิดปกติในผู้ป่วย adductor SD

ประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทาง
ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงจากการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปเป็นตัวช่วยนำทาง ในผู้ป่วย adductor SD

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ Cohort โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น adductor spasmodic dysphonia ในคลินิกโรคสายเสียง แผนกโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2552 ถึง 31 พฤษภาคม 2555 จำนวนทั้งสิ้น 20 ราย งานวิจัยนี้ ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ในมนุษยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE551415 ได้ค้นประวัติผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย adductor SD และได้รับการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน โดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปช่วยนำทางในคลินิกโรคสายเสียง แผนกโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยค้นจากเวชระเบียนและแบบบันทึกประวัติการรักษาในคลินิกโรคสายเสียง แผนกโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ นำข้อมูลมารวบรวมในแบบบันทึกข้อมูล และนำข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์ ผลการรักษา

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าในการศึกษา (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย adductor SD และได้รับการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปช่วยนำทาง และมาติดตามผลการรักษา 1 ครั้ง ณ เวลา 1 เดือนหลังการรักษา และได้รับการตรวจประเมินคุณภาพเสียงโดยใช้เครื่อง Computerized speech lab ทั้งก่อนและหลังการรักษา ส่วนเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่มีผลการตรวจประเมินคุณภาพเสียง โดยใช้เครื่อง computerized speech lab

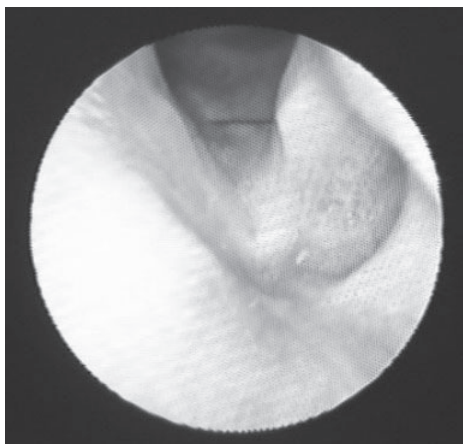
เทคนิคการทำหัตถการ ผู้ป่วยได้รับการพ่นยาชา 2% xylocaine และ 3% ephedrine ในจมูก ร่วมกับ ฟัน 10% xylocaine ที่บริเวณช่องคอและโคนลิ้น จากนั้นจัดให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย แหงนหน้า โดยใช้หมอนหนุนใต้ไหล่และคอ คลำตำแหน่ง thyroid และ cricoid cartilage เพื่อหาตำแหน่ง cricothyroid membrane จากนั้นให้ฉีดยาชาด้วย 0.3 มิลลิลิตรของ 2% xylocaine ที่ผสม adrenaline ในตำแหน่งที่จะฉีดยาและให้ฉีดยาชาเข้าไปในทางเดินหายใจประมาณ 0.5 มิลลิลิตร เพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยไอขณะที่กำลังฉีดยา หลังฉีดยาให้ผู้ป่วยไอและกระแอมเพื่อให้ยากระจายไปเคลือบเยื่อปอดทางเดินหายใจ ให้ใช้ fiberoptic laryngoscope ส่องผ่านทางจมุกลงไปจนเห็นสายเสียงชัดเจน (รูปที่ 1) และใช้เข็มฉีดยาที่บรรจุโบทูลินัมท็อกซิน 10 ยูนิตที่ต่อกับเข็มเบอร์ 25 ยาว 1.5 นิ้วแทงเข็มผ่านทาง cricothyroid membrane มองดูปลายเข็มผ่านทางจอทีวี (รูปที่ 2) เมื่อแทงเข็มเข้าไปในกล้ามเนื้อ thyroarytenoid ข้างใดข้างหนึ่ง แล้วจึงทำการฉีดยา โดยจะฉีดยาเพียงข้างเดียว

รูปที่ 1 แสดงภาพรวมเทคนิคการทำหัตถการ



ชศยา มงคลถาวรชัย สุภาภรณ์ ศรีร่มโพธิ์ทอง พัทธีพร แซ่เขียว เบญจมาศ พระธานี

รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งของเข็มที่สามารถมองเห็นได้ ผ่านทาง fiberoptic laryngoscope



สำหรับการวัดประเมินผลการรักษาจะใช้เป็นแบบบันทึกข้อมูล โดยให้ผู้ป่วยประเมินความพึงพอใจในคุณภาพเสียงเป็น VAS (Visual analogue scale) ประเมินด้วยเครื่อง CSL (Computerized speech lab) รวมถึงประเมินด้วยการฟังคุณลักษณะเสียง ซึ่งจะมีค่าตัวแปรที่นำมาใช้ประเมินได้แก่ **MPT (Maximum Phonation Time)** , **F0 (fundamental frequency)**, **Shimmer**, **Jitter**, **GIRBAS** (G=grade, I=instability, R=roughness, B=breathiness, A=asthenic, S=strain) โดยแต่ละตัวแปรมีค่าคะแนนดังนี้ 0=ปกติ, 1=น้อย, 2 = ปานกลาง, 3= รุนแรง ค่า GIRBAS เป็นค่าคะแนนรวมของแต่ละตัวแปร

ข้อมูลที่ได้บันทึกในแบบสอบถามจะได้รับการแปลงเป็นรหัสบันทึกเพื่อป้อนลงฐานข้อมูล คอมพิวเตอร์เพื่อนำไปวิเคราะห์โดยใช้สถิติ paired t-test โดยเพื่อทดสอบความแตกต่างของ VAS (Visual analogue scale), F_0 (Fundamental frequency), MPT (Maximal phonation time), Shimmer, Jitter และ GIRBAS เปรียบเทียบก่อนและหลังการฉีด โบทูลินั่ม ท็อกซินเข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปช่วยนำทาง โดยใช้โปรแกรม STATA version 10.0 ในการวิเคราะห์

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น adductor SD และได้รับการฉีดโบทูลินั่ม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียง โดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปช่วยนำทางในคลินิกโรคสายเสียง 20 ราย (**ตารางที่ 1**)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐาน

ลักษณะประชากร	ค่าต่างๆ
อายุเฉลี่ย (ปี)	48.85
เพศ	1 (5%)
ชาย (ราย)	19 (95%)
หญิง (ราย)	15 (75%)
ลักษณะอาการเริ่มแรก (ราย)	1 (5%)
เป็นซ้ำๆ	4 (20%)
เป็นทันทีทันใด	18 (90%)
เป็นๆ หายๆ	15 (75%)
อาการที่เป็น (ราย)	4 (20%)
พูดลำบาก ต้องเค้นเสียง	2 (10%)
พูดแล้วเสียงหาย	5 (25%)
พูดแล้วกลายเป็นเสียงกระซิบ	16 (80%)
พูดมีเสียงลมแทรก	3 (15%)
พูดเสียงเบาลง	3 (15%)
พูดเสียงลั่น	
พูดไม่มีเสียง	
หายใจลำบากและมีเสียงดัง	

สำหรับผลการรักษาหลังฉีดโบทูลินั่ม ท็อกซินเข้ากล้ามเนื้อกล่องเสียง โดยใช้ไฟเบอร์ออปติก ลาริงโกสโคปช่วยนำทางหลังการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยมีเสียงพูดที่ดีขึ้นตามผลการประเมินก่อนและหลังการฉีด 1 เดือน (**ตารางที่ 2**)

ประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินั่ม ที่ออกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกการิงโกสโคปช่วยนำทาง
ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษา

Parameters	Pre-injection	Post-injection (4 wks)	Mean difference	95%CI*	p-value*
	Mean (SD)	Mean (SD)			
F0	182.34 (70.14)	199.19 (36.31)	16.85	(-15.31, 49.63)	0.283
VAS	4.13 (1.55)	6.86 (1.98)	2.73	(1.81, 3.65)	< 0.001
Jitter	2.31 (1.72)	3.54 (2.49)	1.23	(0.16, 2.29)	0.026
Shimmer	6.19 (4.42)	7.96 (5.91)	1.77	(-0.63, 4.16)	0.139
MPT	9.34 (5.13)	10.71 (6.18)	1.37	(-3.17, -0.43)	0.129
GIRBAS	11.53 (2.45)	8.20 (4.01)	-3.33	(1.25, 5.41)	0.004

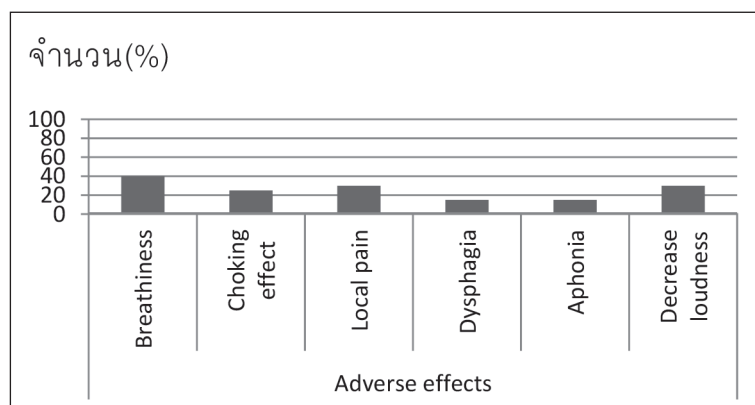
หมายเหตุ: Fo, fundamental frequency; VAS, visual analogue scale; MPT, maximum phonation time
GIRBAS: G=grade, I=instability, R=roughness, B=breathiness, A=asthenic, S=strain

*ใช้สถิติ Paired t-test

สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากการ
ฉีดโบทูลินั่ม ที่ออกซิน พบว่าส่วนใหญ่มีอาการพูดเสียง
เหมือนมีลมแทรก ร้องลงมาได้แก่ อาการปวดบริเวณที่

ฉีดยา, เสียงพูดเบาลงและสั่นตามลำดับ (ดังแสดงใน
แผนภูมิที่ 1)

กราฟที่ 1 ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้หลังฉีดยา



บทวิจารณ์

โรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกมีทางเลือกในการรักษาหลายรูปแบบ ในอดีตใช้การฝึกพูดเป็นการรักษาหลักซึ่ง ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจเท่าใดนัก^(2, 3) การฝึกพูดรวมกับการรักษาด้วยยาจะทำให้คุณภาพเสียงดีขึ้นและผลของยาคงอยู่ได้นานยิ่งขึ้น^(4, 5) อย่างไรก็ตาม การรักษาที่ถือว่าเป็นการรักษาหลักที่ได้รับการยอมรับว่าได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจก็คือ การรักษาโดยการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียง^(3, 10) ซึ่งมีวิธีการฉีดหลากหลายรูปแบบแต่วิธีที่เป็นมาตรฐาน ได้แก่ การฉีดโดยใช้เครื่องมือ EMG ช่วยนำทาง⁽¹⁵⁾

อย่างไรก็ตาม เครื่อง EMG ยังไม่ได้มีใช้อย่างแพร่หลายทั่วปดงั้นในคลินิกโรคสายเสียง ห้องตรวจโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จึงมีการขอความร่วมมือจากห้องตรวจเวชศาสตร์ฟื้นฟูในการใช้เครื่องมือ EMG ช่วยนำทางสำหรับการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียง ซึ่งในบางครั้งพบปัญหาในการทำงาน เช่น เข็มฉีดยอดตันทำให้ต้องเปลี่ยนอยู่บ่อยๆ เข็มมีจำนวนจำกัด เครื่องทำงานขัดข้องทำให้เป็นอุปสรรคในการทำกรักษา

จากการศึกษาของ Rhew และคณะ⁽¹¹⁾ พบว่า การใช้ไฟเบอร์ออปติกการิงโกสโคปช่วยนำทางในการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เข้ากล้ามเนื้อสายเสียง โดยอุปกรณ์ฉีดติดกับตัวไฟเบอร์ออปติกการิงโกสโคปก็ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพดี และปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยเช่นกัน จึงเป็นที่มาของการเก็บข้อมูลย้อนหลังในงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาผลการรักษาโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกการิงโกสโคปช่วยนำทาง โดยมีเทคนิคใช้เข็มฉีดยาจากผิวหนังด้านนอกพบว่าผลการรักษาหลังฉีดยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ซึ่งให้ผู้ป่วยประเมินคุณภาพเสียงตนเองโดยใช้ visual analogue scale (VAS) พบว่า ค่าคะแนนเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติรวมถึงการประเมินคุณภาพเสียงผู้ป่วยด้วย GIBBAS พบว่ามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งบ่งบอกถึงคุณภาพเสียงที่ดีขึ้น

อย่างไรก็ตามได้มีการประเมินคุณภาพเสียงโดยใช้เครื่อง Computerized speech lab (CSL) พบว่า มีค่า Jitter เพียงตัวเดียวที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าหลังการรักษาด้วยการฉีดโบทูลินัม ท็อกซิน เส้นเสียงมีความยืดหยุ่นในการสั่นได้มากขึ้น สำหรับคุณลักษณะของเสียง (parameter) อื่น ได้แก่ Fo, MPT, Shimmer พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น ซึ่งบ่งบอกถึงคุณภาพเสียงที่ดีขึ้นแต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติทั้งนี้อาจเป็นจากจำนวนตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้มีขนาดจำกัดทำให้เห็นความแตกต่างไม่ชัดเจนมาก ซึ่งเป็นข้อแนะนำให้มีการเพิ่มจำนวนตัวอย่างในการศึกษาในครั้งต่อไป นอกจากนี้การทำการตัดการดังกล่าวสามารถทำได้โดยแพทย์หู คอ จมูก ทั่วไป และในทุกโรงพยาบาลจังหวัดก็มีอุปกรณ์นี้ โดยใช้ระยะเวลาในการฉีดยาประมาณ 5-10 นาทีต่อราย

สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น อาการหายใจเสียงดัง ภาวะทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน พบเพียงอาการพูดเหมือนมีลมรั่ว ปวดบริเวณที่ฉีดยา พูดเสียงเบาลง ลำคเล็กน้อยเป็นต้น แต่อาการทั้งหมดเป็นเพียงเล็กน้อย และเป็นอยู่ชั่วคราว โดยอาการมักจะดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น อาจเกิดจากปริมาณยาโบทูลินัม ท็อกซินที่มากเกินไป กล่าวคือ ในการฉีดครั้งแรกจะเริ่มฉีดที่ 10 ยูนิต เนื่องจากการฉีดยานี้มีความแม่นยำสูง ดังนั้นถ้าลดปริมาณยาที่ฉีดลงเหลือประมาณ 5-8 ยูนิตอาจทำให้ลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้

เทคนิคการฉีดยาโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกการิงโกสโคปช่วยนำทางนี้สามารถทำได้รวดเร็ว ร่วมกับอุปกรณ์นี้มักจะมีในห้องตรวจหู คอ จมูกทั่วไปในโรงพยาบาลซึ่งถือเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุก นอกเหนือจากการฉีดโดยใช้เครื่องมือ EMG นำทาง หรือ point touch technique และรวมกับการฝึกพูด น่าจะทำให้ผลการรักษาเป็นที่น่าสนใจมากขึ้น

ประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปช่วยนำทาง
ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อกล่องเสียงเกร็งกระตุกชนิดสายเสียงปิดผิดปกติ ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยนี้อาจมีข้อจำกัดบางประการกล่าวคือ เป็นการเก็บข้อมูลศึกษาย้อนหลังซึ่งพบว่าข้อมูลบางอย่างไม่สามารถหามาได้ครบถ้วนสมบูรณ์ทั้งหมด อีกทั้งอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้ยังเป็นไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปรุ่นเก่า อาจส่งผลต่อประสิทธิผลของการรักษา ดังนั้นในโอกาสต่อไปอาจพิจารณาเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าและใช้อุปกรณ์ทันสมัยที่มีความคมชัดมากขึ้นจะทำให้การศึกษาวิจัยมีความน่าเชื่อถือและสามารถนำไปใช้ได้ในอนาคต

สรุปผลการศึกษา

การศึกษาประสิทธิผลของการฉีดโบทูลินัม ท็อกซินเข้ากล้ามเนื้อสายเสียงโดยใช้ไฟเบอร์ออปติกลาริงโกสโคปเป็นตัวช่วยนำทาง ในผู้ป่วย adductor SD พบว่าจากการประเมินด้วยตนเอง(VAS) การประเมินด้วยการฟังลักษณะของเสียง (GIRBAS) และการประเมินด้วยเครื่องมือ (CSL:Jitter) บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีคุณภาพเสียงดีขึ้นและไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง วิธีการรักษา ดังกล่าวจึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจอีกทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย adductor SD

กิตติกรรมประกาศ

ทางคณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณแก้วใจ เทพสุธรรมรัตน์ (วท.บ., สส.ม.) ที่ได้ให้คำปรึกษาด้านการวิเคราะห์ข้อมูลผลการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. Laryngoscope 1998; 108:1435-41.
2. Boone D, McFarlane S. The Voice and voice therapy. Boston: Allyn & Bacon, 2000.

3. Cannito M. Neurological aspects of spasmodic dysphonia. In: Vogel D, Cannito M editor(s). Treating Disordered Speech Motor Control. Austin: Pro-Ed, 2001.
4. Murry T, Woodson GE. Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy. J Voice 1995; 9:460-5.
5. Stemple J. Voice therapy: clinical studies. San Diego: Singular, 2000.
6. Kendall KA, Leonard RJ. Interarytenoid muscle botox injection for treatment of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremor. J Voice 2011; 25:114-9.
7. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. Laryngoscope 2001; 111:218-26.
8. Langeveld TP, Drost HA, Baatenburg de Jong RJ. Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia. Annal Otol Rhinol Laryngol 1998; 107:280-4.
9. Casserly P, Timon C. Botulinum toxin A injection under electromyographic guidance for treatment of spasmodic dysphonia. J Laryngol Otol 2008; 122, 52-6.
10. Bielamowicz S, Squire S, Bidus K, Ludlow CL. Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia. Annal Otol Rhinol Laryngol 2001; 110:406-12.
11. Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL. Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111:787-94.

ชศยา มงคลถาวรชัย สุภาภรณ์ ศรีร่มโพธิ์ทอง พัชรินทร์ แซ่เขียว เบญมาศ พระธานี

12. Morzaria S, Damrose EJ. The point-touch technique for botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia: quality of life assessment. J Laryngol Otol 2011; 125:714-8.
13. Fulmer SL, Meratiah, Blumin JH. Efficacy of laryngeal botulinum toxin injection: comparison of two techniques. Laryngoscope 2011; 121: 1924-8.
14. Srirompotong S, Saeseow P, Taweesaengsuksakul R, Kharmwan S, Srirompotong S. Botulinum toxin injection for treatment of spasmodic dysphonia: experience at Srinagarind Hospital. J Med Assoc Thai 2006; 89: 2077-80.
15. Sulica L, Blitzler A. Botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia. Oper Tech in Otolaryngol 2004; 15: 76-80.

การรั่วไหลของท่อน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ

พิชชาพร ธนาพงศธร, พ.บ.*

Introduction

Chyle leakage หรือการรั่วไหลของท่อน้ำเหลือง เป็นภาวะแทรกซ้อนตามหลังการผ่าตัดบริเวณลำคอ ที่พบได้ไม่บ่อย แต่ทำให้เกิดปัญหาตามมาต่อผู้ป่วยได้มากมาย เช่น แผลไม่หาย ติดเชื้อ การรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น หรือเสียชีวิต และกระทั่งปัจจุบัน ก็ยังไม่มีแนวทางการรักษา (guideline management) ที่ชัดเจน การเย็บท่อน้ำเหลืองขณะผ่าตัด, การเลือก ชนิดอาหาร, การให้ medium chain triglyceride หรือการให้ยาเสริมการรักษาต่างๆ ยังเป็นประเด็นที่มี

การพัฒนา และค้นคว้าข้อดีข้อเสียกันจนถึงปัจจุบัน

Incidence

สาเหตุส่วนใหญ่ยังเกิดจาก non-iatrogenic โรคที่ พบ chyle leakage ร่วมด้วยมากที่สุดคือ lymphoma (ร้อยละ 60) ส่วนสาเหตุที่เกิดตามหลังการผ่าตัด เช่น ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (radical neck dissection) พบได้น้อยประมาณร้อยละ 1-2.5^(5,6) ส่วนใหญ่ เกิดด้านซ้าย แต่พบว่าเกิดด้านขวาได้ถึงร้อยละ 25

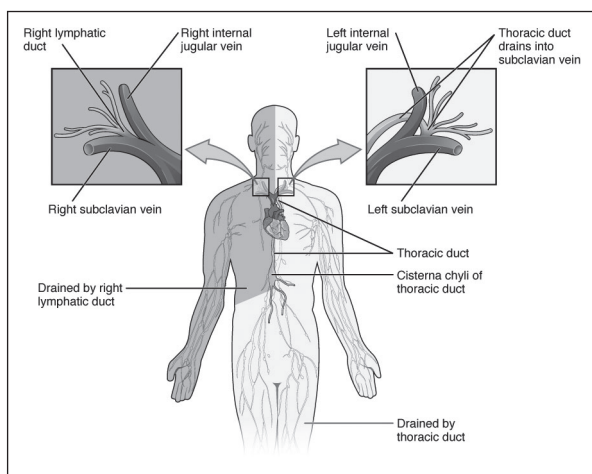
Table 1 สาเหตุของ chyle leakage

- Primary
 - Congenital lymphangiectasia
- Secondary
 - Malignancy ex. Lymphoma
 - Postoperative complications
 - Radical neck dissection
 - Esophagectomy
 - Penetrating trauma to chest
 - Cirrhosis
 - Lymphangiotelomyomatosis

Anatomy & variation^(1,2,14)

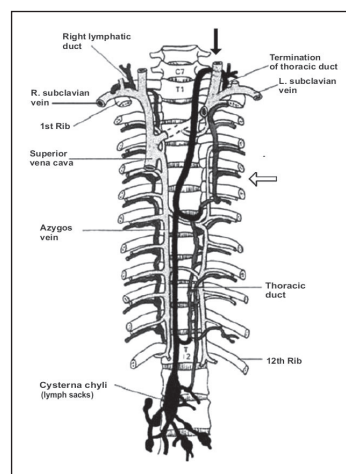
ท่อน้ำเหลือง thoracic duct เป็นท่อน้ำเหลืองขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกาย ยาวประมาณ 45 ซม. เส้นผ่านศูนย์กลาง 2-5 มม. ผนังบาง รับน้ำเหลืองจากทั่วร่างกาย รวมไปถึงทางเดินอาหาร ยกเว้นศีรษะขา, ลำคอขวา, หน้าอกและแขนขวา จะไปทาง right lymphatic duct แทน (รูปที่ 1)

Thoracic duct ต่อมาจาก cisterna chyli



รูปที่ 1 Drainage of lymphatic system

(ซึ่งเป็นถุงน้ำเหลือง รับน้ำเหลืองจากขา 2 ข้าง, ท้อง และอกส่วนล่าง ขนาดถุง 2-5 ซม. อยู่บริเวณ L1-L2 ด้านขวาต่อ aorta และหลังต่อ diaphragmatic crus) โดย thoracic duct จะวิ่งเข้าสู่ลำตัวส่วนบนขนานไปกับ anterior surface of vertebra โดยมี aorta อยู่ด้านซ้ายและ azygos vein อยู่ด้านขวาเสมอ ซึ่งลักษณะทางกายวิภาคนี้ ใช้เป็นจุดสำคัญในการทำผ่าตัด อด หรือผูกท่อน้ำเหลือง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 Anatomy of thoracic duct

Arch & Termination of thoracic duct

มีความหลากหลายดังนี้

- ตำแหน่ง arch หรือส่วนที่โค้งงอที่สุดบริเวณลำคอ มักจะอยู่บริเวณ 3.5 ซม. เหนือ sternal notch หรือ 2.5 ซม. ใต้ต่อ cricoid cartilage และอยู่ห่างจาก midline 3.5 ซม.
- ตำแหน่ง terminate หรือจุดสิ้นสุดของท่อน้ำเหลือง
 - ร้อยละ 75-92 ไปสิ้นสุดที่ลำคอด้านซ้าย และน้อยกว่าร้อยละ 5 ไปสิ้นสุดที่ลำคอด้านขวา, บางคนท่อน้ำเหลืองแตกแขนงไปทั้ง 2 ข้างลำคอ

- ร้อยละ 66 ท่อน้ำเหลืองจะแตกแขนงออกเป็นท่อเล็กๆ ก่อนรวมกันเป็น 1 short common duct แขนงเข้า vein
- ที่เหลือาจแตกออกเป็นแขนงเล็กๆ แขนงเข้า vein หลายๆ ตำแหน่ง หรือไม่แตกแขนงเลยก็ได้
- จุดเชื่อมต่อท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือดดำ (lymphovenous junction) ส่วนใหญ่ท่อน้ำเหลืองจะต่อเข้ากับ jugulosubclavian angle หรือเข้า internal jugular vein โดยตรง

Lymphatic system & Chyle composition⁽⁵⁾

หน้าที่ของน้ำเหลือง คือขนส่งไขมัน รวมไปถึงสารอาหารอื่นๆ เช่น วิตามิน โปรตีน ที่ได้จากการดูดซึมจากลำไส้ ก่อนจะส่งเข้าเส้นเลือดดำและนำไปสร้างเป็นพลังงานให้แก่เซลล์ต่างๆ ของร่างกาย นอกจากนั้นยังมีส่วนประกอบของเม็ดเลือดขาวและสารภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย

ส่วนประกอบของน้ำเหลือง^(5,23)

- Fat (5-30gm/L, triglyceride 70%) + protein (20-30gm/L) + electrolyte + other substance (ใกล้เคียงกับplasma) + Lymphocyte (ส่วนใหญ่เป็นชนิด T-cell)
- น้ำเหลืองให้พลังงาน 200 กิโลแคลอรีต่อลิตร
- Thoracic duct มีปริมาณน้ำเหลืองผ่านประมาณ 2-4 ลิตรต่อวัน

จะเห็นได้ว่าหากเกิดภาวะน้ำเหลืองรั่วไหล ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงทั้งภาวะขาดสารอาหาร เกลือแร่ และพลังงานรวมถึงเสี่ยงต่อการติดเชื้ออีกด้วย

ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณน้ำเหลือง

ปัจจุบันมีการวิจัยพบว่ามีปัจจัยอื่นนอกจากการรับประทานไขมันที่ทำให้ให้น้ำเหลืองมีปริมาณเพิ่มขึ้น ทั้งการเพิ่มความดันในช่องท้อง การไอ จาม เบ่ง, การเพิ่มเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะออกกำลังกายร่างกายส่วนบน ที่สำคัญคือ พบว่าการรับประทานอาหารใดๆ ที่กระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ แม้กระทั่งน้ำเปล่า สามารถทำให้ปริมาณน้ำเหลืองเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 20^(5,6,23)

Prevention of chyle leakage**ก่อนผ่าตัด**

แนะนำให้ประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดน้ำเหลืองรั่วไหลตั้งแต่ก่อนผ่าตัด โดยมักเกิดในผู้ป่วยกลุ่ม poor

nutritional status, immunocompromise host, previous radiation, enlarged lymph node เป็นต้น ส่วนการให้ยาก่อนผ่าตัด ปัจจุบันยังไม่มียาหรือวิธีใดในการป้องกันการเกิดน้ำเหลืองรั่วไหล มีรายงานว่า การงดอาหารก่อนผ่าตัด (NPO) ทำให้ chyle flow ลดลงได้ต่ำถึง 10-15ml/h⁽¹³⁾ ซึ่งช่วยลดการรั่วไหลของน้ำเหลืองได้

ขั้นตอนการผ่าตัด

ในเมื่อการรั่วไหลของน้ำเหลืองทำให้เกิดผลเสียตามมาหลายประการ บางสถาบันจึงมีการศึกษาผลของการผูกตัดท่อน้ำเหลืองก่อนที่จะมีการรั่วไหล (prophylaxis ligation) รายงานในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด esophagectomy แบ่งกลุ่มหนึ่งทำ prophylaxis ligation thoracic duct และอีกกลุ่มไม่ทำ พบว่าในกลุ่มที่ทำมี chyle leakage post-op สูงกว่าถึงร้อยละ 16⁽³²⁾ โดยพบในกลุ่ม mass ligation มากกว่ากลุ่ม directly clip จึงไม่แนะนำให้ทำ prophylaxis ligation of thoracic duct และควรผ่าตัดด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะบริเวณต่อมน้ำเหลือง level IV & VI

นอกจากนี้ การใช้อุปกรณ์พวก vascular sealing ไม่ได้ลดอัตราการรั่วของน้ำเหลืองไปกว่าการใช้อุปกรณ์ผ่าตัดทั่วไป⁽⁷⁾ และเมื่อสิ้นสุดการผ่าตัดในบริเวณที่ใกล้เคียงกับท่อน้ำเหลือง แนะนำให้ตรวจสอบการรั่วของน้ำเหลืองทุกครั้ง โดยจัดทำ trendelenburg และทำ valsava maneuver (บีบ Ambu bag เพื่อเพิ่ม intra thoracic pressure)

หากมีการรั่วไหลของน้ำเหลืองระหว่างผ่าตัด วิธีแก้ไขที่ง่ายและได้รับความนิยมมาก คือ การเย็บคร่อม (oversewing) หรือตัดผูก (ligation) ด้วย non-absorbable suture/clip แต่ด้วยลักษณะทางกายวิภาคที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลและพนักท่อน้ำเหลืองที่บาง มีรายงานพบว่ายิงเย็บหรือตัดผูกเดี่ยวๆ ยังมีโอกาสเกิด chyle leakage ที่มากขึ้น^(8,14)

ปัจจุบันมีรายงานการใช้ local muscle flap + fibrin glue^(7,14) เป็น adjunctive management และพบว่าได้ผลดีในการควบคุม leakage แต่ไม่มีรายงานใด ยืนยันว่าวิธีการใดดีที่สุด

ตัวอย่าง adjunctive management

Local flap : omohyoid muscle, pectoralis major muscle, median scalenous muscle, fat graft, clavicular periosteal flap

Material: cellulose, fibrin glue, mesh, sclerosing agent ,tissue patchTM

การดูแลหลังผ่าตัด

ควรเพิ่มการสังเกตในผู้ป่วยที่มีการรั่วไหลของ น้ำเหลืองระหว่างการผ่าตัด เพราะแม้จะเย็บซ่อมแล้ว แต่มีรายงานการพบน้ำเหลืองรั่วไหลซ้ำภายหลังการผ่าตัด ได้สูงถึงร้อยละ 75⁽³³⁾ ลักษณะที่ต้องสังเกต มีดังนี้

1. น้ำเหลืองที่ออกจากสายระบายกลายเป็นสีขาว เหมือนน้ำมัน เป็น pathognomonic sign แท้จริงแล้ว พบได้แค่ประมาณร้อยละ 44 จึงต้องสังเกตจาก sign อื่นๆ เพิ่มเติมด้วยเสมอ

2. Skin sign : tender, red, sensitive skin, or hardened เป็น early sign ก่อนจะเริ่ม form lymphocele⁽⁷⁾

3. Drainage volume เป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ ที่ช่วย บอกว่ามี chyle fistula (CF) หรือไม่ แต่ไม่ใช่ตัวบ่งชี้ ที่บอกอาการได้เร็วที่สุด มีการศึกษาเทียบปริมาณ drain ในกลุ่มที่มี chyle fistula และ ไม่มี chyle fistula พบว่าปริมาณ drain โดยรวมในกลุ่ม CF มากกว่า แต่ในช่วงแรก drain ในกลุ่ม CF และ non CF ไม่ต่างกัน⁽³⁴⁾

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ : จากการศึกษา เดียวกัน ในปี 2002 ค้นพบว่า การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่สามารถ detect CF ได้เร็วที่สุด ตั้งแต่ postoperative

day 1 คือ triglyceride & cholesterol โดยในรายที่มี CF จะตรวจพบ triglyceride (TG) & cholesterol ใน drainage fluid มากกว่าใน serum⁽³⁴⁾ นอกจากนี้ ยังสามารถแปลผลการรั่วไหลของน้ำเหลืองด้วยค่า lab จาก fluid ได้ดังนี้

- Fluid TG >110 mg/dl → Diagnose CF^[5]
- Fluid TG 50-110 mg/dl → Equivocal

แนะนำให้ส่งตรวจเพิ่มเติม คือ lipoprotein analysis ในรายที่มี chyle fistula จะพบ chylomicron มากกว่าร้อยละ 4^(10,14)

- Fluid TG <50 mg/dl → chyle leakage can be rule out ยกเว้น severe malnutrition, long fasting
- Presumptive test หากไม่สามารถส่งตรวจได้ อาจลองให้ผู้ป่วย NPO ถ้าเป็น น้ำเหลืองรั่วไหลจริงจะพบว่าสายระบายออก ลดลง

5. Imaging

- High resolution ultrasound (U/S): วิธีนี้ สามารถเห็น terminal part thoracic duct ได้ โดยดู flow ที่เข้าสู่ venous system และวัดขนาด duct ได้ (ปกติ เส้นผ่านศูนย์กลาง 2.5 mm) แต่ไม่สามารถระบุจุดรั่วไหลได้ชัดเจน เพิ่งมีรายงานการใช้ U/S เพียง 1 รายสำหรับ cervical thoracic duct leakage ส่วนใหญ่จะใช้ในกรณี lymphatic obstruction มากกว่า⁽³⁵⁾
- CT: เช่นเดียวกับ U/S คือไม่สามารถเห็นจุดรั่วไหลได้ชัดเจน เว้นจะมีการฉีดสีใน lymphatic system
- Contrast MR lymphangiography with gadobenate dimeglumine⁽³³⁾ : วิธีนี้

การรั่วไหลของท่อน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ

สามารถดู lymph flow และ anatomy ได้ตลอดทางเช่นกัน แต่เห็นรายละเอียด จุดรั่วไหลไม่ชัด มักใช้ใน lymphedema มากกว่า

- Lymphangiography⁽⁸⁾: invasive แต่ได้ผลดี บอกตำแหน่งรั่วไหลได้ ข้อดีคือสามารถทำคู่ไปกับการ embolization ได้เลย มีรายงานทั้งใน case cervical lymphocele และ chylothorax โดยการฉีดสีทำได้ 3 ตำแหน่งขึ้นกับ anatomy และ ตำแหน่ง leakage
 - Standard pedal : ใช้ methylene blue ฉีดที่ 1st and 3rd interdigital space ของเท้าแต่ละข้าง จากนั้นกรีดเปิดที่ 1st metacarpal space เพื่อหา lymphatic duct จากนั้นจึงฉีด lipiodol ultrafluid 1ml/10kg ไปแต่ละข้าง
 - ฉีดผ่าน interdigital webs ของมือหรือเท้า
 - ฉีดเข้า right upper limb โดยใช้ U/S เมื่อสงสัย right lymphatic duct leakage
- Lymphoscintigraphy (Tc -99m albumin nanocolloid labelled filtered sulphur colloid with gamma camera)⁽³⁰⁾ เป็นวิธีใหม่ เริ่มใช้ในผู้ป่วย post axillary lymph node dissection with chyle leakage โดยฉีดเข้าทาง 2nd web space of left hand ซึ่งได้ผลดีในการหาจุด leak เมื่อใช้ร่วมกับ CT (SPECT/CT)
 - รายงานล่าสุด ปี 2012 ใช้ในผู้ป่วย papillary thyroid cancer หลังผ่าตัด total thyroidectomy and lateral neck dissection แล้วมีการรั่วไหลของ

น้ำเหลืองหลังการผ่าตัด แพทย์ใช้วิธี Lymphoscintigraphy สามารถตรวจพบจุดรั่วไหลของน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ ด้านซ้าย และสามารถดูดระบายน้ำเหลืองออกผ่านทางผิวหนัง (aspirate) ได้ และยืนยันว่าเป็นน้ำเหลืองจริงจากการตรวจพบสารรังสีในน้ำเหลืองนั้น⁽⁴¹⁾

Complication of chyle leakage

- Local: dermal irritation, erythema, dehiscence of skin flaps
- Adjacent organ: great vessel compromise, carotid blowout, chylothorax
- Electrolyte imbalance มักเริ่มพบที่ day 11 ขึ้นไป⁽⁸⁾
- Hypoalbuminemia
- Lymphocytopenia เกิดจาก T-cell depletion มีรายงานว่าเพิ่ม risk septicemia ที่ day 8 ขึ้นไป^(4,10)
- Delay post-op RT

Management

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษา chyle leakage ที่แน่ชัด แต่โดยรวม สามารถแบ่งการรักษาได้เป็น 3 วิธีดังนี้

1. Conservative treatment
2. Intervention
3. Surgical treatment

โดยทั่วไปการเลือกใช้การรักษาวิธีใด ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น host, type of surgery, doctor's experiences & preference แต่เกณฑ์แบ่งที่นิยมใช้มากที่สุด คือ ปริมาณ drainage โดยแบ่งเป็น low output และ high output โดยตัวเลข cut point ต่างกันไปในแต่ละรายงาน แต่โดยส่วนใหญ่จะนับเป็น high

output เมื่อปริมาณ drainage มากกว่า 1 ลิตรต่อวัน เนื่องจากมีแนวโน้มสูงที่จะ failed conservative Treatment^(4,5,10)

Conservative treatment

ควรใช้เป็นการรักษาแรก Hans H. child^{24x} พบว่าโดยทั่วไป success rate of conservative treatment อยู่ที่ร้อยละ 16-75 และน้อยลงเรื่อยๆ เมื่อ drainage มากกว่า 1 ลิตรต่อวัน หลายสถาบันจึงแนะนำให้ใช้วิธีนี้เมื่อ

- Low output (น้อยกว่า 1 ลิตรต่อวัน)
- No local wound complication

เมื่อใช้วิธีนี้ ท่อน้ำเหลืองควรจะค่อยๆ ลดลงและปิดได้เองใน 7-14 วัน (อาจใช้เวลามากกว่านี้ในเด็ก)

1. Local pressure dressing คือ การทำแผลโดยการเพิ่มแรงกดในการปิดแผล เพื่อหวังให้น้ำเหลืองไหลออกได้ลดลง การศึกษาในปี 1975⁽³³⁾ ให้ off Radivac drain และเปลี่ยนเป็น penrose drain ก่อนการ pressure dressing แต่ปัจจุบันการศึกษาลส่วนใหญ่แนะนำให้ทำ pressure dressing โดยไม่ต้อง off Radivac drain เดิม เพื่อให้ง่ายต่อการบันทึกปริมาณ drain และเชื่อว่า negative pressure ยังช่วยลด collection และ ลด wound irritate ได้⁽¹⁸⁾

ข้อดี : สามารถทำได้ง่ายด้วยอุปกรณ์ทำแผลทั่วไป, ทำได้ข้างเตียงโดยผู้ป่วยไม่ต้องดมยาสลบ, non-invasive technique

ข้อเสีย : มักได้ผลการรักษาไม่ดีนักและใช้เวลานาน เนื่องจากฐานแผลเป็น soft tissue ไม่แข็งแรงพอที่จะมีแรงต้านแรงกด ไม่ทราบแรงกดที่แน่นอน และไม่แนะนำให้ทำในคนไข้ที่มี locoregional flap จะเพิ่ม risk flap necrosis⁽¹¹⁾

2. Nutrition management จุดประสงค์เพื่อลดปริมาณน้ำเหลืองที่จะผ่านจุดที่รั่ว ป้องกันภาวะขาด

อาหารและพลังงาน, ทดแทนน้ำ, เกลือแร่ และพลังงานที่สูญเสียไปโดยไขมันยังคงเป็นอาหารหลักที่มีผลต่อปริมาณน้ำเหลือง

ไขมันในอาหารทั่วไปจะประกอบด้วย long chain fatty acid เป็นหลัก เมื่อเข้าทางเดินอาหารจะกลายเป็น long chain triglyceride (LCT) ดูดซึมจากลำไส้เข้าสู่ท่อน้ำเหลืองเป็นส่วนใหญ่ จากนั้นลำเลียงผ่าน thoracic duct เข้าหลอดเลือดดำแล้วส่งไปยังหัวใจ สูดซึมไปให้พลังงานทั่วร่างกายต่อไป แต่สำหรับ medium chain fatty acid เมื่อกลายเป็น median chain triglyceride (MCT) แล้วจะถูกดูดซึมจากลำไส้แล้วส่งไปยังตับ เพื่อก่อให้เกิดพลังงานโดยตรง มีแค่บางส่วนผ่านไปยัง thoracic duct (<1%)

โดยหลักฐานดังกล่าว จึงมีความเชื่อว่า หากต้องการลด chyle flow จึงต้องใช้ MCT diet หรือ fat-free diet แทนอาหารทั่วไปในการรักษาคนไข้ chyle leakage ทั้งนี้ MCT diet มีข้อได้เปรียบ fat-free diet ในแง่ของพลังงาน ที่ยังคงได้รับพลังงานจาก fat 9 calories/g อยู่

ตัวอย่างอาหาร

MCT diet เป็นอาหารที่ได้จากการสังเคราะห์เท่านั้น พบมากในน้ำมันมะพร้าวสกัดประกอบด้วย caproic + caprylic + capric + lauric acid โดย MCT oil มีทั้งชนิดรับประทาน เป็นน้ำมันเปล่าๆ ผสมกับอาหาร fat free diet หรือเป็นอาหารสำเร็จรูป MCT containing low fat enteral formula เช่น PORTAGEN, PERATIVE, PEPTAMEN AF ซึ่งแต่ละชนิดก็จะให้พลังงานและปริมาณ MCT ที่ต่างกันไป

Fat-free diet อาหาร fat-free คืออาหารที่มีไขมันน้อยกว่า 0.5 gm/serving เช่น ผัก ผลไม้ ยกเว้นอะโวคาโด มะพร้าว มะกอก รวมทั้งอาหารที่ได้จากการผลิตให้เป็น fat-free เช่น ขนมปัง มายองเนส เยลลี่ เป็นต้น โดย fat free ไม่จำเป็นต้อง sugar free

การรื้อไหลของท่อน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ

นอกเหนือจาก enteral feeding (MCT, fat-free diet) แล้ว แหล่งพลังงานยังสามารถได้จาก

parenteral ผ่านทางหลอดเลือดดำ ซึ่งสามารถใช้ improve nutrition ให้ผู้ป่วยได้เช่นเดียวกัน

Table 2 ตารางชนิดอาหารแบบ parenteral (TPN, PPN)

peripheralline	Central line (Subclavian, IJV)
<700-900 mOsm, ไม่ควรให้เกิน 2 week thrombophlebitis	>900 mOsm
Olicinomel N4 600Kcal/L, 1000/1500/2000 ml 1,203 bath (1.5L), 1356 bath (2L) With 20% intralipid Without vitamin & trace element Dose < 40ml/kg/d IV rate < 3ml/kg/hr >2 yr old	Olicinomel N6, 7, 8 1200Kcal/L, 1000/1500/2000 ml 1,532 bath (1.5L), 1874 bath (2L) With 20% intralipid Without vitamin & trace element Dose < 36ml/kg/d IV rate < 1.5 ml/kg/hr >2 yr old
Kabiven peripheral 1400 Kcal, 1920 ml 1,602 bath With 20% intralipid Without vitamin & trace element Same does /rate olicinomel	Kabiven 1900Kcal, 2053ml 1,768 bath With 20% intralipid Without vitamin & trace element Same dose /rate olicinomel
GE I + 5% amiparen 500Kcal, 600+500 ml 194+376 bath (10% dextrose + electrolyte + amino acid)	GE II + 10% amiparen 900Kcal, 600+500 ml 194+376 bath (29% dextrose + electrolyte + amino acid)

การเลือกชนิดอาหาร

ในแง่ของการทดแทนพลังงานที่เสียไปและ
ป้องกันการขาดสารอาหาร

Wilmer Ramos ทำการศึกษา พบว่าผู้ป่วย

ในกลุ่ม enteral มีน้ำหนักตัวพอๆ กับเดิม แต่มี serum albumin และ transferrin ที่ต่ำลงกว่าก่อนรักษา เทียบกับ กลุ่มที่ได้ TPN ที่ไม่ต่างกันทั้งก่อนและหลังรักษา⁽¹²⁾

Table3 ตารางเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของอาหารแต่ละชนิด

ENTERAL ^[5,11]	PARENTERAL
• ผู้ป่วยต้องสามารถรับประทานทางปากได้และควรมีภาวะทางโภชนาการที่ดีอยู่เดิม • ต้องรับประทานปริมาณมาก เพื่อให้ได้สารอาหารและพลังงานเพียงพอ • ควรเสริม fat-soluble vitamins และ essential fatty acid ที่สูญเสียไปทางน้ำเหลืองที่รั่วทุก 1-3 ลิตรต่อวัน • สำหรับ MCT diet มีข้อเสียเพิ่มเติม คือ bad taste, steatorrhea, abdominal cramp, metabolic ketoacidosis และราคาสูงกว่าอาหารทั่วไป	• ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่ม chyle leakage ปกติใช้ในผู้ป่วยระบบทางเดินอาหาร • เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา (แต่บางรายอาจลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้)⁽¹²⁾ • เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อและ venous thrombosis ทั้งการใช้ Intravenous lipid emulsion และ Intravenous parenteral nutrition

ในแง่ของการลดปริมาณน้ำเหลือง

Gordon et al⁽⁹⁾ ทำวิจัยเปรียบเทียบ fat free diet กับ TPN พบว่า TPN ให้ผลดีกว่าในแง่การปิดของท่อน้ำเหลือง^(9,11,12) และทำให้การควบคุมพลังงานปริมาณอาหารทำได้คงที่มากกว่า

มีหลายการศึกษาแนะนำว่าควรเริ่มให้ TPN เมื่อ drain มากกว่า 1 ลิตรต่อวัน (มีบางการศึกษาแนะนำเมื่อมากกว่า 0.5 ลิตรต่อวัน เป็นเวลามากกว่า 4 วัน) และน้ำเหลืองมักจะเริ่มลดลงภายใน 3-5 วันหลังให้ TPN และควรให้ต่อไปจนกว่าน้ำเหลืองจะลดลง น้อยกว่า 10 มล. ต่อวัน หรือค่อยๆ เปลี่ยนกลับเป็น fat-free, MCT diet จนกว่าจะหายสนิท⁽¹⁰⁾

รายงานล่าสุดใน practical gastroenterology 2011 พบว่า enteral (fat-free, MCT diet) ยังใช้ได้ผลในการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ โดยเฉพาะเมื่อ drain น้อยกว่า 1 ลิตรต่อวัน และมีบางรายงานว่าสามารถเริ่มทาน low fat diet ได้เมื่อ drain น้อยกว่า 0.5 ลิตร

ต่อวัน⁽⁵⁾

ปัจจุบันมีหลายรายงานพบว่า การทาน MCT ไม่ได้ผลดีในการลดปริมาณน้ำเหลืองไปกว่าอาหารอื่นๆ

Gastroenterology 1989^[9] รายงานว่า MCT ถูกดูดซึมผ่านทางน้ำเหลืองน้อยกว่าร้อยละ 1^[Gastroenterology 1989] แต่ในปี 2011 Jensen et al ตรวจพบ MCT ใน lymphatic duct จากกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานแต่ MCT diet^(5,6,11) และ Gordon L. et al⁽⁹⁾ นำน้ำเหลืองของคนไข้มาตรวจ TG หลังการทาน MCT diet เทียบกับเมื่อทาน low fat diet พบว่ามีปริมาณพอๆ กัน (แต่พบน้อยในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ TPN)

หลายรายงานลงความเห็นว่า MCT ให้ประสิทธิภาพในการรักษาหลากหลาย เพราะมีหลายปัจจัยที่ทำให้ปริมาณน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น เช่น การทานอาหารใดๆ แม้กระทั่งน้ำเปล่า ก็เพิ่มปริมาณน้ำเหลืองได้ และร่างกายเรามี endogenous triglyceride ซึ่งแม้ว่าจะ NPO ก็ยังพบ triglyceride ในน้ำเหลือง

การรั่วไหลของท่อน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ

3. Medication : *Somatostatin*^(4,5,11), *Octreotide*, *Sandostatin* (somatostatin analog) ออกฤทธิ์หลักๆ ที่ 3 กลไก

- ยับยั้ง growth hormone, glucagon, insulin
- ลดการหลั่ง gastrin, motilin, secretin pancreatic juice
- ลด splanchnic blood flow & hepatic venous pressure

ยานี้มักใช้เป็นการรักษาเสริม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดในแง่ของการเริ่มให้ยา และระยะเวลาการให้ โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 50-200 mcg SC วันละ 3 ครั้ง และยังไม่มียารายงานว่าพบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา

การศึกษาล่าสุดปี 2015⁽³⁷⁾ ศึกษาในผู้ป่วย 19 ราย postoperative Lt MRND, RND with chylous fistula ที่ failed conservative treatment (pressure dressing, suction drainage & MCT diet) นำมาทดลองให้ Octreotide 100 mcg SC t.i.d. พบว่ารายที่เดิม drain ออกน้อยกว่า 0.5L/d หายใน 5 วัน และรายที่เดิม drain ออกมากกว่า 0.5L/d หายใน 7 วัน

Intervention

ไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนว่าเมื่อไรถึงต้องทำ intervention แต่พบว่ารายงานส่วนใหญ่จะเลือกวิธีนี้เมื่อ failed conservative และ drain มากกว่า 1 ลิตรต่อวัน โดยมีวิธีการ ดังนี้

1. Percutaneous lymphangiography-guided canulation with embolization of the thoracic duct: เป็นการฉีดสีในท่อน้ำเหลือง โดยทำผ่าน cysterna chyli หรือ lumbar lymphatic แล้วใช้สารพวก cyanoacrylate, lipiodol หรือ coil เข้าไปอุดก่อนถึงรอยรั่ว มีรายงานใช้ในทั้ง cervical chyle leakage และ chylothorax

การศึกษาที่จำนวนผู้ป่วยมากที่สุดทำโดย Itkin et al ศึกษาผู้ป่วย chylothorax 109 คน⁽¹¹⁾ พบว่ามี success rate ร้อยละ 90, Complication ร้อยละ 3 (chronic leg swelling, chronic diarrhea)^(4,11)

2. Sclerosing agent

- *Tetracyclin* : มีทั้งการใช้ร่วมกับ open drainage แล้วฉีด 100 mg IM วันละ 4 ครั้ง (ฉีดในกล้ามเนื้อบริเวณคอ) และการฉีดเพิ่มไปยังฐานแผล บริเวณ supra-clavicular area โดยไม่เปิดระบายเพิ่ม โดยฉีดครั้งละ 250-500 mg 1-2 ครั้ง พบว่าเฉพาะในกลุ่ม low output drainage ได้ผลดีในการรักษา^(10,27) แต่พบว่าบางรายมีผลข้างเคียงเป็น neurotoxic (phrenic n. paralysis)⁽³⁷⁾ ปัจจุบันจึงไม่นิยมใช้วิธีนี้
- *Povidone-iodine*⁽²⁶⁾ : มีรายงาน 1 ราย ใช้ 30 ml of 10% povidone-iodine ในการล้างแผลผ่านสาย catheter โดยปิดสายไว้ 30 นาที วันละ 2 ครั้ง พบว่า chyle leakages ลดลงใน 31 วัน
- *OK-432*⁽²⁴⁾ (Picibanil, Chungai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan) : เป็นยาสังเคราะห์ผลิตในญี่ปุ่น (mixture of low-virulence group A *Streptococcus pyogenes* with penicillin G potassium) เดิมใช้เป็น immunotherapy รักษา มะเร็ง ปัจจุบันนำมาใช้รักษา cystic lesion รวมถึง lymphangioma และมีรายงานใช้ใน delayed chylous lymphocele 4 ราย พบว่าได้ผลดีทุกราย

Surgery

จากรายงาน case series ปี 1975 แนะนำให้ผ่าตัดเมื่อ drain มากกว่า 0.5 ลิตรต่อวัน เป็นเวลา มากกว่า 4 วัน⁽³³⁾ แต่ปัจจุบันการศึกษาส่วนใหญ่แนะนำ

ให้ผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยรักษาด้วย conservative treatment แล้ว drain ยังมากกว่า 1 ลิตรต่อวัน หรือใน neonate drain มากกว่า 100 ml/kg/d, หรือ drain persists นานกว่า 2 สัปดาห์, หรือมี complication

โดยมีวิธีการดังต่อไปนี้

1. Re-exploration เป็นการเปิดแผลใหม่เพื่อซ่อมรอยรั่ว ด้วยวิธีการเช่นเดียวกับการซ่อมรอยรั่วขณะผ่าตัด เช่น oversewing, fibrin glue, muscle flap, vicryl mesh โดยแนะนำให้มีการ feed milk หรือ olive oil 6-8oz ในช่วง 3-4 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด^(5,6) เพื่อให้ chyle มีสี และพบรอยรั่วได้ชัดเจนขึ้น Graunn-laugsson et al แนะนำให้ early re-exploration เมื่อ⁽¹⁰⁾

1. Chyle leakage more than 500ml/d with previous intraoperative ligature failure
2. Severe metabolic/nutritional complication
3. Coexisting chylothorax with respiratory complication
4. Low output with long duration (more than 14 days)

2. Vacuum drainage^(10,11) เริ่มมีการใช้ตั้งแต่ 1997 หลักการคือใช้ negative pressure ที่คงที่ ดูดให้ collection ลดลง ทำให้การ irritate แผลลดลง, แผลหดตัวเร็ว, granulation โตได้ดีขึ้นและมีเลือดมาเลี้ยงแผลมากขึ้น รวมถึงลดอัตราการทำแผลที่ยู้งยาก ลดความเจ็บปวดจากการทำแผลได้ด้วย ปี 2012 Kadota et al⁽¹⁸⁾ รายงานผู้ป่วย recurrent CA tongue ที่ได้รับการผ่าตัด bilateral neck dissection with microsurgical anastomosis with rectus abdominis flap and suction drainage placed พบว่า หลังผ่าตัด

มี right cervical chyle leakage 300/d x 6 days โดยผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ conservative treatment และไม่ได้ทำ compression dressing เนื่องจากมี anastomosis แพทย์ได้ทำ negative pressure wound dressing โดยใช้ nasogastric tube No.14 ตัดเป็นรูเล็กๆ หลายๆ รู นำผ้าก๊อชหุ้มปลายสาย แล้วใส่ลงในแผล ปิดด้วยฟิล์มสุญญากาศ แล้วต่อเข้ากับเครื่องดูดแบบ low pressure (-50mmHg) และเปลี่ยนแผลทุกๆ 2 วัน พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีมาก สายระบายลดลงตั้งแต่วันแรก และหมดภายใน 6 วัน

3. Thoracic duct ligation^(25,29) โดยการ open thoracostomy หรือ video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) โดยอาจทำเป็น definite treatment คือ identified thoracic duct แล้ว clip หรือแค่ทำ en masse ligation ก็ได้เนื่องจาก thoracic duct มี variation มาก และบางใส เล็ก identified ไม่ชัด บางรายงานจึงแนะนำให้ clip บริเวณ prevertebra ระหว่าง aortic และ azygos vein ไปเลย โดยรวมมี success rate ร้อยละ 95 ทั้งนี้ร่างกายต้องสามารถมี lymphatic collateral ที่ดี เพื่อลด complication chylothorax⁽⁹⁾ หลัง clip (complication upto 38%, mortality upto 25%)⁽⁴⁾ ล่าสุดปี 2014 สหราชอาณาจักร อังกฤษ รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการทำ transabdominal laparoscopic thoracic duct ligation พบว่าไม่มี postoperative complication และความเสี่ยงที่จะมี complication ต่ำกว่า thoracoscopic⁽³⁸⁾

4. Chylovenous anastomosis⁽¹¹⁾ ทำโดยใช้ microscope และ ฉีดสี blue dye เข้าไปที่ thoracic duct ทั้งก่อนและหลังการเย็บ re-anastomosis to internal jugular vein หรือ external jugular vein เพื่อให้เย็บง่ายขึ้น แต่ก็ยังมีความเสี่ยงต่อการรั่วซ้ำได้

อ้างอิง

1. Chen E, Itkin M. Thoracic Duct Embolization for Chylous Leaks. *Seminars in Interventional Radiology* 2011; 28(1): 63-74. doi:10.1055/s-0031-1273941.
2. Kinnaert P. Anatomical variations of the cervical portion of the thoracic duct in man. *Journal of Anatomy*. 1973; 115 (Pt 1):45-52.
3. Ammar, K., et al., Anatomic landmarks for the cervical portion of the thoracic duct. *Neurosurgery* 2003; 53(6): 1385-7; discussion 1387-8.
4. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment Options in Patients With Chylothorax. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; 110(48): 819-826. doi:10.3238/arztebl.2013.0819.
5. McCray, Stacey, and Carol Rees Parrish. "Nutritional management of chyle leaks: an update." *Pract Gastroenterol* 2011; 94 : 12-32.
6. McCray, Stacey, and C. R. Parrish. "When chyle leaks: Nutrition management options." *Practical Gastroenterology* 2004; 60-77.
7. Laccourreye, O., et al., Prevention and cure of lymphorrhea and lymphocele after cervical lymph-node surgery. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013; 130(4): 229-32.
8. Brennan, P.A., et al., The contemporary management of chyle leak following cervical thoracic duct damage. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(3): 197-201
9. Jensen, G.L., et al., Dietary modification of chyle composition in chylothorax. *Gastroenterology* 1989; 97(3): 761-5.
10. LT Lee, CK Poon, CS Cheng, Management of chylous leakage following neck dissection- *Journal of Dental Sciences* 2008
11. Campisi, C.C., et al., Evolution of chylous fistula management after neck dissection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21(2): 150-6.
12. JPEN J Parenter Enteral Nutr September 1986; 10(5): 519-21
13. Morris, S.A. and S.J. Taylor, Peripheral parenteral nutrition in a case of chyle leak following neck dissection. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17(2): 153-5.
14. Gregor, R.T., Management of chyle fistulization in association with neck dissection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(3): 434-9.
15. Muthusami, J.C., et al., Persistent chyle leak following radical neck dissection: a solution that can be the solution. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87(5): 379.
16. Benedix, F., et al., Successful conservative treatment of chylothorax following oesophagectomy - a clinical algorithm. *S Afr J Surg* 2010; 48(3): 86-8.
17. Stager, V., L. Le, and R.E. Wood, Postoperative chylothorax successfully treated using conservative strategies. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010; 23(2): 134-8.
18. Kadota, H., Y. Kakiuchi, and T. Yoshida, Management of chylous fistula after neck dissection using negative-pressure wound therapy: A preliminary report. *Laryngoscope* 2012; 122(5): 997-9.

19. Barili, F., et al., Administration of octreotide for management of postoperative high-flow chylothorax. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(1): 90-2.
20. Buettiker, V., et al., Somatostatin: a new therapeutic option for the treatment of chylothorax. *Intensive Care Med* 2001; 27(6): 1083-6.
21. Collard, J.M., et al., Conservative treatment of postsurgical lymphatic leaks with somatostatin-14. *Chest* 2000; 117(3): 902-5.
22. Valentine, C.N., R. Barresi, and R.A. Prinz, Somatostatin analog treatment of a cervical thoracic duct fistula. *Head Neck* 2002; 24(8): 810-3.
23. Nussenbaum, B., J.H. Liu, and R.J. Sinard, Systematic management of chyle fistula: the Southwestern experience and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(1): 31-8.
24. Roh, J.L. and C.I. Park, OK-432 sclerotherapy of cervical chylous lymphocele after neck dissection. *Laryngoscope* 2008; 118(6): 999-1002.
25. Abdel-Galil, K., R. Milton, and J. McCaul, High output chyle leak after neck surgery: the role of video-assisted thoracoscopic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47(6): 478-80.
26. Seelig, M.H., P.J. Klingler, and W.A. Oldenburg, Treatment of a postoperative cervical chylous lymphocele by percutaneous sclerosing with povidone-iodine. *J Vasc Surg* 1998; 27(6): 1148-51.
27. Metson, R., D. Alessi, and T.C. Calcaterra, Tetracycline sclerotherapy for chylous fistula following neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112(6): 651-3.
28. Vrouenraets, B.C., J.F. Thompson, and W.H. McCarthy, Treatment of large, persistent lymphocoeles using an argon beam coagulator and talc. *Aust N Z J Surg* 1998; 68(10): 743-4.
29. Van Natta, T.L., et al., Thoracoscopic thoracic duct ligation for persistent cervical chyle leak: utility of immediate pathologic confirmation. *JSLs* 2009; 13(3): 430-2.
30. Thang, S.P., A.K. Tong, and D.C. Ng, Postmastectomy/Axillary Node Dissection Chyloma: The Additional Value of SPECT/CT Lymphoscintigraphy. *J Breast Cancer* 2014; 17(3): 291-4.
31. Wechselberger, G., T. Schoeller, and A. Otto, Treatment of chronic thoracic duct fistula with the sternocleidomastoid muscle flap. *Am J Surg* 1998; 176(5): 471
32. Yifan Zheng, Abraham Lebenthal, Jon O Wee, Prophylactic mass ligation of the thoracic duct during esophagectomy is associated with a higher rate of chylothorax than explicit identification and ligation of the thoracic duct 2015. *Annual Meeting Program*
33. Crumley, R.L. and J.D. Smith, Postoperative chylous fistula prevention and management. *Laryngoscope* 1976; 86(6): 804-13.
34. Erisen, L., H. Coskun, and O. Basut, Objective and early diagnosis of chylous fistula in the postoperative period. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(2): 172-5.

35. Seeger, M., et al., Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging. Radiology 2009; 252(3): 897-904.
36. Deso, S., et al., Lymphangiography in the diagnosis and localization of various chyle leaks. Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35(1): 117-26.8
37. Jain, A., et al., A prospective study on the role of Octreotide in management of chyle fistula neck. Laryngoscope 2015.
38. Foxton, C.R., et al., Response to 'Thorascopic ligation of the thoracic duct complex in the treatment for high-volume chyle leak following modified radical neck dissection: safe, feasible, but underutilized' (Volume 39, Issue 1, pages 73-74, 2014). Clin Otolaryngol 2015; 40(1): 68.
39. Rammal, A., et al., Chyle leak: a rare complication post-hemithyroidectomy. case report and review of literature. Otolaryngol Pol 2014; 68(4): 204-7.
40. Cheng, L., C.K. Lau, and G. Parker, Use of TissuePatch sealant film in the management of chyle leak in major neck surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2014; 52(1): 87-9.
41. Al-Suqri, B. and J. Dutton, Iatrogenic chyloma in the neck: lymphoscintigraphic findings. Clin Nucl Med 2012; 37(11): 1126-8.
42. Blythe, J.N., et al., Use of N-butyl-2-cyanoacrylate tissue glue in thoracic duct injury during neck dissection surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2011; 49(6): 486-7.
43. Ilczyszyn, A., H. Ridha, and A.J. Durrani, Management of chyle leak post neck dissection: a case report and literature review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011; 64(9): e223-30.
44. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi., Diagnosis of peripheral lymph circulation disorders with contrast MR lymphangiography 2010 May; 26(3):190-4.