



ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

The Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck Surgeons of Thailand

ปีที่ 25 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2567

Vol 25 No. 1 January – June 2024

ISSN: 0857-2321



Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery

วารสาร หู คอ จมูกและใบหน้า



<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/rcotj>

credit picture



วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า

เจ้าของ

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

บรรณาธิการ

ผศ.นพ.ฐิธิช ประณีตวาทกุล¹

รองบรรณาธิการ

รศ.ดร.นพ.ภาธร ภิรมย์ไชย²

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ไวพจน์ จันทน์วิเมลียง³

รศ.พญ.นันทิกการ สันสุวรรณ⁴

รศ.นพ.วิรัช เกียรติศรีสกุล⁵

รศ.ดร.นพ.ภาธร ภิรมย์ไชย⁶

ผศ.นพ.เจษฎา กาญจนอัมพร⁷

ผศ.พญ.จรินทร์รัตน์ สิริรัฐวรรณ⁸

ผศ.นพ.ศรัณย์ ประกายรุ่งทอง⁹

ผศ.พญ.กังสดาล ต้นจรรักษ์¹⁰

ผศ.นพ. พลพร อภิวัฒน์เสวี¹¹

พ.อ.หญิง อุศนา พรหมโยธิน¹²

น.ท.หญิง พญ.สาธิตี งามสง่า¹³

นพ.วิรัช จิตสุทธิภากร¹⁴

สำนักงาน

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี

กรุงเทพมหานคร 10400

เบอร์โทร 02-201-1515 , 02-201-1525 โทรสาร 02-354-7293

E-mail address: editorthaijournal@gmail.com

¹: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี / Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol University

²: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น / Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Khonkaen University

³: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ / Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Thammasat University

⁴: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ / Department of Otolaryngology , Faculty of Medicine ,Chiang Mai university

⁵: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ / Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

⁶: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น / Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁷: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย / Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Chulalongkorn University

⁸: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ / Faculty of Medicine Srinakharinwirot University

⁹: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล / Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

¹⁰: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี / Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol University

¹¹: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล มหาวชิราลงกรณ / Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

¹²: ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า / Department of Otolaryngology, Phramongkutklao Hospital of the Royal Thai Army

¹³: กองโสต ศอ นาสิกกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ / Department of Otolaryngology, Bhumibol Adulyadej Hospital

¹⁴: ศูนย์การแพทย์เฉพาะทาง โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี / Department of Otolaryngology ,Rajavithi Hospital



Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery

The Royal College of Otolaryngologists-Head and Neck
Surgeons of Thailand

Editor in chief

Phurich Praneetvatakul¹

Associate Editors

Patorn Piromchai²

Editorial staff

Waiphot Chanvimalueng³

Nuntigar Sonswan⁴

Virat Kirtsreesakul⁵

Patorn Piromchai⁶

Jesada Kanjanaumporn⁷

Jarinratn Sirirattawan⁸

Sarun Prakairunghong⁹

Kangsadarn Tanjararak¹⁰

Polporn Apiwattanasawee¹¹

Ussana Promyothin¹²

Satanee Ngamsanga¹³

Wirach Chitsuthipakorn¹⁴

Office

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Tel. 02-201-1515, 02-201-1525; FAX 02-354-7293

E-mail address: editorthaientjournal@gmail.com

¹ : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol University

² : Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Khonkaen University

³ : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Thammasat University

⁴ : Department of Otolaryngology , Faculty of Medicine ,Chiang Mai university

⁵ : Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

⁶ : Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

⁷ : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Chulalongkorn University

⁸ : Faculty of Medicine Srinakharinwirot University

⁹ : Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

¹⁰ : Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital , Mahidol

¹¹ : Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

¹² : Department of Otolaryngology, Phramongkutklo Hospital of the Royal Thai Army University

¹³ : Department of Otolaryngology, Bhumibol Adulyadej Hospital

¹⁴ : Department of Otolaryngology ,Rajavithi Hospital

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นการส่งท้ายก่อนการขอรับการประเมินเพื่อยกระดับวารสารของราชวิทยาลัยของเราให้เลื่อนสู่ระดับสอง ซึ่งกองบรรณาธิการขอขอบคุณท่านสมาชิกราชวิทยาลัย โสต ศอ นาสิกวิทยาทุกท่านจากทุกภาคส่วนที่ช่วยกันส่งบทความ งานวิจัยมาลงตีพิมพ์ รวมถึงทีมงานนักวิชาการต่างๆที่เป็นผู้ทบทวน ตรวจสอบ กำกับคุณภาพของงานวิจัย บทความให้มีมาตรฐานสากล และมีผลการดำเนินงานที่ดีออกมาได้อย่างต่อเนื่องรวมถึงทีมงานback office ที่เข้มแข็งในการประสานงานและผลิตรูปเล่มวารสารให้ออกมาได้อย่างเรียบร้อยสวยงาม ทางกองบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่าคงได้รับการสนับสนุน เช่นนี้ มากยิ่งขึ้นไปภายหน้าเพื่อให้วารสารของราชวิทยาลัยเป็นที่พึ่งในด้านวิชาการที่สำคัญของสมาชิกราชวิทยาลัยในทุกระดับและสามารถเผยแพร่สู่ระดับสากลได้ในอนาคตอันใกล้

ผาเก็บตะวันเป็นภาพที่นำมาขึ้นปกวารสารฉบับนี้ได้รับความอนุเคราะห์จากคุณ bu buebue ให้นำมาเผยแพร่ เป็นภาพแหล่งท่องเที่ยวหนึ่งที่สำคัญ ในพื้นที่ป่าห้วยลานที่เป็นประเด็นร้อนในสังคมปัจจุบันหากมีพระอาทิตย์แต่ไม่มีผืนป่าบนโลก ความร้อนคงแผดเผาทุกสรรพสิ่ง ป่าทำหน้าที่บ้านปกคลุมผืนดิน เป็นแหล่งที่พักอาศัยของสัตว์ป่านานาชนิดเป็นต้นกำเนิดพืชพรรณต่างๆให้มนุษย์ได้ทำประโยชน์และที่สำคัญกับภูมิอากาศของโลกในยามนี้คือการดูดซับคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดจากกิจกรรมต่างๆที่มนุษย์สร้างขึ้นไม่ให้มีมากเกินไปซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญในการลดภาวะโลกร้อนเราควรช่วยกันอนุรักษ์ผืนป่าไว้ให้กับลูกหลานของเราและเป็นกระบอกเสียงแทนสัตว์ป่าทั้งหลายที่ไม่สามารถมาประท้วงมนุษย์ถึงการบุกรุกทำลายผืนป่าที่เหมือนเป็นบ้านของสัตว์ป่าเหล่านั้น

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ภูริช ประณีตวงศ์กุล

บรรณาธิการ

วารสารหู คอ จมูกและใบหน้า (ไทย)
Thai Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery
of Thailand

Original Article

หน้า

Efficacy of rubber tube drain versus Penrose drain to decrease hospital stay in Ludwig's angina with upper airway obstruction

3

Panuchporn Pluksa M.D.¹, Patorn Piromchai M.D.^{2,*}

ผลของการใช้กล้องไกล์อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนเพื่อระบุขอบเขตรอยโรคปฐมภูมิระหว่างการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอในช่องปากในโรงพยาบาลราชวิถี
รจนา ญาณสมบูรณ์ พ.บ.,¹ สมจินต์ จินดาวิจักษ์ณ์ พ.บ.¹

15

อุบัติการณ์การเกิดการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่าง

23

กฤตยา เลิศนาคร พ.บ.¹

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเจาะคอในมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามที่รักษาด้วยรังสีรักษาหรือรวมกับเคมีบำบัด

33

ณภรณ์ สุกแสงปัญญา, พ.บ.*

ความแม่นยำของการตรวจภาวะการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง Near-infrared Spectroscopy หลังการผ่าตัดเนื้องอกศีรษะและลำคอร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือด

47

ณัฐชนนท์ ปัญญา พ.บ.¹, สมจินต์ จินดาวิจักษ์ณ์ พ.บ.¹

Efficacy of rubber tube drain versus Penrose drain to decrease hospital stay in Ludwig's angina with upper airway obstruction

Panuchporn Pluksa M.D.¹, Patorn Piromchai M.D.^{2*}

Abstract

Background: Ludwig's angina is a life-threatening rapid progressive cellulitis resulting in upper airway obstruction and death. Standard management includes securing the airway and surgical decompression. A rubber tube (irrigating drain) or Penrose drain is commonly placed in surgical wounds to facilitate fluid drainage and reduce pressure.

Objective: The objective of this study was to compare the efficacy of rubber tube drain versus Penrose drain in terms of hospital stay in Ludwig's angina with upper airway obstruction patients.

Methods: This retrospective cohort study included the patients who were admitted to the Otolaryngology Department, Khon Kaen Hospital, Thailand with Ludwig's angina with upper airway compromise from January 2013 to August 2023. The demographic data, airway management received, type of drain, and length of hospital stay were collected.

Results: 131 patients were included in this study. The rubber tube drain was placed in 60 patients while 71 patients were placed with Penrose drain in the surgical site. There was no statistically significant difference in age, sex, underlying diseases, cause of infection, duration of symptoms, and type of airway management between groups ($p > 0.05$). The mean length of hospital stay in the rubber drain group was 5.57 ± 2.42 days while the mean length of hospital stay in the Penrose drain group was 6.83 ± 3.16 days (mean difference 1.26 days, 95% CI 0.28 to 2.25, $p = 0.012$). There was no difference in terms of re-operation and re-intubation between groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Rubber tube drain can reduce the duration of hospital stay in Ludwig's angina with upper airway compromise patients better than Penrose drain.

Keywords: Ludwig's angina, airway obstruction, drain, hospital stay

1- Department of Otolaryngology, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen, Thailand

2- Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

* - Corresponding author : Patorn Piromchai, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand Phone: +66-815-444-463 Email: patorn@gmail.com

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของสายระบายแบบท่อยางชนิดแข็ง (rubber tube drain) และแบบท่อยางชนิดอ่อนนุ่ม (Penrose drain) ในการลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคคุดคู้ (Ludwig's angina) ที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน

ภานุพร พลฤกษ์ พ.บ.¹, ภาธร ภิรมย์ไชย พ.บ.^{2,*}

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคคุดคู้ (Ludwig's angina) เป็นการอักเสบติดเชื้อรุนแรงช่วงคางและลำคอก่อให้เกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งสามารถทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ การรักษามาตรฐานของโรคคุดคู้ คือ การแก้ไขภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน เช่น ใส่ท่อช่วยหายใจ และผ่าตัดกรีดเปิดเนื้อเยื่อเพื่อระบายความดัน หลังการผ่าตัด แพทย์มักใส่สายระบายแบบท่อยางชนิดแข็ง (rubber tube drain) หรือแบบท่อยางชนิดอ่อนนุ่ม (Penrose drain) เพื่อช่วยระบายน้ำเหลืองและลดความดันภายในเนื้อเยื่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของสายระบายแบบท่อยางชนิดแข็งและแบบท่อยางชนิดอ่อนนุ่ม ในการลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคคุดคู้ที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน

วิธีการ: ผู้วิจัยได้ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษากลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลขอนแก่น ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคุดคู้ที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน ระหว่างเดือนมกราคม 2566 ถึงเดือนสิงหาคม 2566 ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลพื้นฐาน การแก้ไขภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน ชนิดของสายระบาย และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จำนวนทั้งสิ้น 131 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ใส่สายระบายแบบท่อยางชนิดแข็งจำนวน 60 คน และเป็นผู้ป่วยที่ได้ใส่สายระบายแบบท่อยางชนิดอ่อนนุ่ม จำนวน 71 คน ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มในเรื่องของอายุ เพศ โรคประจำตัว สาเหตุของการติดเชื้อ ระยะเวลาที่มีอาการ และการแก้ไขภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน ($p > 0.05$) ระยะเวลาเฉลี่ยในการนอนโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้ใส่สายระบายแบบท่อยางชนิดแข็งเท่ากับ 5.57 ± 2.42 วัน ส่วนกลุ่มที่ได้ใส่สายระบายแบบท่อยางชนิดอ่อนนุ่มมีระยะเวลาเฉลี่ยในการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 6.83 ± 3.16 วัน (แตกต่างเฉลี่ย 1.26 วัน, ร้อยละ 95 CI 0.28 - 2.25, $p = 0.012$) ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างในการผ่าตัดซ้ำ และการใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ ($p > 0.05$)

สรุป: สายระบายแบบท่อยางชนิดแข็งสามารถลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคคุดคู้ที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนได้ดีกว่าสายระบายแบบท่อยางชนิดอ่อนนุ่ม

คำสำคัญ: โรคคุดคู้ ภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน สายระบาย ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

1- แผนกโสต ศอ นาสิกวิทยา โรงพยาบาลขอนแก่น ประเทศไทย

2- ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย

* - Corresponding author : รศ.นพ.ภาธร ภิรมย์ไชย ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย

เบอร์โทร: +66-815-444-463 อีเมล: patorn@gmail.com

Background

Ludwig's angina is a life-threatening condition present with diffuse cellulitis of the neck, submandibular space, and sublingual space.^{1,2} The inflammation spreads rapidly to the surrounding tissues along the fascial plane leading to severe upper airway obstruction. Delays in treatment usually lead to a high mortality.³ Reviews of deep neck space infections have estimated the incidence of Ludwig's angina was between 4-8%.^{4,5}

The initial site of infection is commonly caused by odontogenic infections in 70 to 90 percent of cases.^{6,7} The other causes of infection include submandibular sialadenitis, sialolithiasis,⁸ peritonsillar abscesses, parapharyngeal abscesses,⁹ mandibular trauma, and sublingual injury.³

The diagnosis of Ludwig's angina was based on clinical evaluation. Patients often present with fever, swelling, and tenderness of the neck at submental space and submandibular space bilaterally, swelling of the floor of the mouth, and elevation of the tongue supero-posteriorly leading to upper airway obstruction within 12-24 hours.³

The standard management included securing the airway and surgical decompression. Airway protection is the most important part.¹⁰ In patients present with upper airway obstruction, flexible

nasotracheal intubation by an experienced physician is recommended, if not possible, a cricothyrotomy or tracheostomy should be performed.¹¹

The surgical decompression of the neck space and the placement of a rubber tube (irrigating drain) or Penrose drain in surgical wounds can facilitate fluid drainage and reduce pressure in the neck space.¹²⁻¹⁴

Penrose drain and rubber tube drain were passive drains, which rely on gravity to draw fluid out of the wound. Penrose drains are composed of soft latex and are flattened tubes of variable diameter (0.25–1 inch). Both drains are readily available, easy to use, and cheap, making them a popular choice. The advantage of a rubber tube drain over a Penrose drain is that the tube does not collapse allowing the fluid and pressure to release from the surgical area more easily. On the other hand, the Penrose drain is softer and gentler to the soft tissue than the rubber tube drain.¹⁵ Using of drain usually depends on the surgeon's preference and experience.

To our knowledge, this is the first study comparing the rubber tube drain versus the Penrose drain in Ludwig's angina patients. The objective of this study was to compare the efficacy of rubber tube drain versus Penrose drain in terms of hospital stay in Ludwig's angina with upper airway obstruction patients.

Methods

Study design and setting

We conducted the retrospective Cohort study comparing the rubber tube drain versus the Penrose drain used in Ludwig's angina with upper airway compromise patients. We collected the data from the Otorhinolaryngology Department, Khon Kaen Hospital, Thailand from January 2013 to August 2023.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were Ludwig's angina patients who had upper airway compromise. The exclusion criteria were the patients who could not trace medical records and who were diagnosed with pulmonary diseases.

Data Collection

Information retrieved from the patient's admission records included gender, age, underlying diseases, cause of infection, duration of symptoms before admission, type of surgical drain, white blood cell count, antibiotics received, duration of hospital stay, duration of intubation, type of airway intubation, re-intubation, re-operation, complications, pus culture, and sensitivity results.

Definition of airway compromise

The definition of airway compromise was defined as patients with respiratory distress, rapid breathing,

respiratory rate greater than 20 breaths per minute, oxygen saturation less than 95%, inability to lie down, and stridor.

Treatment procedures

All patients were given broad-spectrum intravenous antibiotics. Airway management was performed by anesthesiologists either by awake video laryngoscopy endotracheal intubation or flexible nasotracheal intubation. In the patients who had severe upper airway obstruction, awake tracheostomy was performed by the otolaryngologist.

The surgical decompression was performed under general anesthesia in the operating room. A horizontal submandibular incision was made around 2 fingerbreadths under the angle of the mandible. The blunt dissection was performed to enter the submandibular space on both sides followed by dissection through the mylohyoid muscle to enter the sublingual space.

Irrigated the wound with normal saline and hydrogen peroxide, then stopped the bleeding with electrocautery. The drain was inserted into the neck space. The choice of drain was dependent on the experience of the physician.

After the operation, the wound was dressed and irrigated with normal saline 1-2 times per day according to the amount of discharge from the wound.

Extubation criteria

The patient was evaluated with a cuff leak test before removing the endotracheal or nasotracheal tube. In tracheostomy patients, a fiberoptic laryngoscopy by an otolaryngologist was performed to confirm that there was no swelling of the upper airway before a tracheostomy tube removal.

Discharge criteria

The patient will be discharged from the hospital if the patient has improved in both signs and symptoms including improvement of pain score, no fever, and no pus or drainage oozing from the surgical wound.

Statistical Analysis

A statistical analysis was conducted using Stata (version 9, Stata Corp LP, Texas, USA). Continuous variables were analyzed using the unpaired t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables vs. Pearson's chi-square test for categorical variables, as appropriate. For all tests, $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Ethics

Approval was sought from the Khon Kaen Hospital Ethics Committee for Human Research before initiating the study (ID: KEXP66053). As this was a retrospective

study, the need for informed consent was waived by the ethics review board.

Results

We included 131 patients with Ludwig's angina who had upper airway obstruction in this study. There were 77 males (58.78%) and 54 females (41.22%). The mean age of the patients was 51.03 years (ranging from 4 to 81 years). The underlying diseases were found in 63 (48.09%) patients including 38 (29.01%) patients with diabetes mellitus, 38 (29.01%) patients with hypertension, and 12 (9.16%) patients with chronic kidney failure.

The most common causes of Ludwig's angina were odontogenic infection (70.9%) and tonsillitis (3.82%). The average duration of symptoms was 3.35 days. Most patients had white blood cell counts greater than $10,000 \text{ cells/mm}^3$ (89.31%).

All patients were given the initial empirical antibiotic treatment to cover common pathogens including ceftriaxone and clindamycin, ceftazidime and clindamycin, amoxicillin clavulanate or ampicillin-sulbactam, metronidazole and piperacillin/tazobactam. To secure the airway, 103 cases received endotracheal intubation (78.63%), 25 cases received nasotracheal intubation (19.08%), and 3 cases underwent tracheostomy (2.29%). (Table 1)

Table 1: Demographic data

	Rubber tube drain (n=60)	Penrose drain (n=71)	p-value
Sex (n, percent)			
- Male	37 (61.67)	40 (56.34)	0.537
- Female	23 (38.33)	31 (43.66)	
Age (mean, SD)	52.78 (18.50)	49.55 (19.33)	0.332
Underlying disease (n, percent)			
- Diabetes mellitus	25 (41.67)	13 (18.31)	0.003*
- Chronic kidney disease	9 (15)	3 (4.23)	0.033*
- Hypertension	20 (33.33)	18 (25.35)	0.316
Causes (n, percent)			
- Odontogenic infection	42 (70)	51 (71.83)	0.818
- Foreign body	2 (3.33)	0 (0)	0.208
- Trauma	1 (1.67)	2 (2.82)	>0.999
- Tonsillitis	2 (3.33)	3 (4.23)	>0.999
- Sialadenitis	1 (1.67)	1 (1.41)	>0.999
- Idiopathic	12 (20)	14 (19.72)	0.968
Duration of symptom (days)	3.27 (1.74)	3.41 (1.46)	0.617
White blood cell count (n, percent)			
- < 4,000 cell/mm ³	2 (3.33)	1 (1.41)	0.648
- 4,000 – 10,000 cell/mm ³	4 (6.67)	7 (9.86)	
- > 10,000 cell/mm ³	54 (90)	63 (88.73)	
Type of airway intubation (n, percent)			
- Endotracheal tube	46 (76.67)	57 (80.28)	0.799
- Nasotracheal tube	12 (20)	13 (18.31)	
- Tracheostomy tube	2 (3.33)	1 (1.41)	

* - Statistically significant difference

The average length of hospital stay for all patients was 6.25 days, and the average duration of intubation for all patients was 2.29 days. The rubber tube drain group had an average hospital stay of 5.57 days while the Penrose drain group

had an average hospital stay of 6.83 days (mean difference -1.26, 95% CI -2.25 to -0.28, $p = 0.012$). There was no difference in length of intubation between groups ($p = 0.717$). (Table 2)

Table 2: Length of hospital stay and duration of intubation

	Rubber tube drain (n=60)	Penrose drain (n=71)	Mean difference (95% CI)	<i>p</i> -value
Length of stay	5.57 (2.42)	6.83 (3.16)	-1.26 (-2.25 to -0.28)	0.012*
Length of intubation	2.35 (1.65)	2.24 (1.80)	0.11 (-0.49 to 0.71)	0.717

* - Statistically significant difference

A total of 113 cases (86.26%) were submitted for bacterial culture. The most common organisms were *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, and *Staphylococcus spp.* There was no difference in culture results between groups ($p > 0.05$).

3 (2.29%) patients required re-intubation, 9 (6.87%) patients needed re-operation, and 16 (12.21%) patients had other complications. There was no difference in complications between groups ($p > 0.05$). (Table 3)

Table 3: Complications

	Rubber tube drain (n=60)	Penrose drain (n=71)	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Re-operation	3 (5)	6 (8.45)	0.57 (0.14 to 2.38)	0.442
Re-intubation	0 (0)	3 (4.23)	0.16 (0.01 to 3.20)	0.231
Hypoxic arrest	0 (0.00)	1 (1.41)	0.39 (0.02 to 9.71)	0.565

Post-operation bleeding	1 (1.67)	0 (0.00)	3.61 (0.14 to 90.15)	0.435
Sepsis	2 (3.33)	6 (8.45)	0.37 (0.17 to 1.92)	0.239
Mediastinitis	0 (0.00)	1 (1.41)	0.39 (0.02 to 9.71)	0.565
Septic shock	2 (3.33)	3 (4.23)	0.778 (0.13 to 4.84)	0.791

Discussion

Ludwig's angina is a condition with a high mortality rate. The patients commonly died from upper airway obstruction. In the era before antibiotics were widely used, the mortality rate was more than 50%. The mortality rate was reduced to 8% after antibiotics and early surgical decompression were the common treatment.¹⁶⁻¹⁸

The endotracheal intubation was the recommended approach to correct the upper airway obstruction. Flexible nasotracheal intubation is the favored method of intubation.¹⁹ Intravenous antibiotics that cover oral pathogens were recommended. Early surgical decompression of the submandibular space and sublingual space can reduce the severity of upper airway obstruction.¹² Surgical decompression on the floor of the mouth is not recommended, one study showed that the procedure increased intubation time and hospital stay.²⁰ In this study, all patients were treated with urgent surgical decompression using the external

approach, horizontal submandibular incision, to decompress submandibular space and sublingual space on both sides.

According to this study, the average age of the patients was 51.03 years which was similar to a study by Rakes et al. with an average age of 45 years,²¹ and a study by Botha et al. with an average age of 40.3 years.²²

We found that the patients with Ludwig's angina had male to female ratio of 1.4:1 which was similar to a study by Rakes et al. that found the male to female ratio of 1.6:1.²¹ However, one study found that Ludwig's angina was more common in female with the ratio of male to female of 1:1.14.²³

The cause of Ludwig's angina from odontogenic infection accounts for 70 to 90%.^{6,7} In this study, we found the odontogenic infection in 70.99% of cases. The average onset of symptoms to treatment is 3.35 days, and delayed admission leads to higher morbidity and mortality. Most patients (89.31%) have leukocytosis, indicating severe infection.

Broad-spectrum empirical intravenous antibiotics are recommended in all patients, covering common pathogens including aerobic, anaerobic, and oral microflora. The recommended empirical antibiotics included ampicillin-sulbactam, ceftriaxone with metronidazole, or clindamycin. In immunocompromised

This study initially used broad-spectrum empirical intravenous antibiotics and changed afterward according to the culture and sensitivity results. The antibiotics that were mainly given in this study were third-generation cephalosporin with clindamycin.

According to this study, common pathogens found including *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, and *Staphylococcus spp.*, which were similar to a review by Brook I., who found that *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, and *Actinomyces* were the most common organisms.²⁴

Flexible nasotracheal intubation was recommended in patients with airway compromise. Cricothyrotomy or tracheostomy was suggested in patients who had severe upper airway obstruction.¹⁶ In this study, upper airway obstruction was corrected with flexible nasotracheal intubation in 25 cases, 103 cases with videolaryngoscope endotracheal intubation by anesthesiologists, and 3 cases with tracheostomy by otolaryngologists.

The main complication of Ludwig's angina is upper airway obstruction, which is considered a life-threatening complication.

patients, recommended antibiotics included cefepime with metronidazole, imipenem, meropenem, or piperacillin-tazobactam. For additional coverage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* patients, vancomycin or linezolid were recommended.¹²

Other complications included acute respiratory distress syndrome, necrotizing fasciitis, disseminated intravascular coagulation, sepsis, and multiple organ failure.²⁵⁻²⁷ In this study, we included 131 patients with obstructive airway conditions. Other complications included sepsis, septic shock, mediastinitis, and hypoxic arrest.

The average hospital stay in patients with Ludwig's angina ranged from 5 to 8 days,^{27,28} which was comparable to this study that had an average hospital stay of 6.25 days. Berlance, et al. found the average hospital stay in patients with Ludwig's angina was 8.07 days, patients with the corrugated drain (non-irrigating drain) group had a longer hospital stay than the open tube drain (irrigating drain group) with no statistically significant difference ($p > 0.05$).²⁸ Bouloux, et al. also found no difference in the length of hospital stay in odontogenic infection patients between irrigating and non-irrigating drains used.²⁹ In this study, the patients with the Penrose drain group had a length of hospital stay of 6.83 days while the patients with the rubber tube drain group had a length of hospital stay of 5.57 days, there was a statistically significant difference ($p = 0.012$).

In this study, there was no difference in the duration of intubation in both groups of patients. There was no study that compared the Penrose drain and rubber tube drain for this outcome. We also found that the re-intubation rate was higher in the Penrose drain group. Although there was no statistically significant difference between groups, it may be possible to infer that rubber tube drain reduces airway swelling better than Penrose drain.

The re-operation rates in patients who had a persistent high-grade fever and marked swelling of the submandibular or sublingual area were no different between groups. This result is similar to the study by Bouloux, et al.²⁹

To our knowledge, this is the first study comparing the rubber tube drain versus the Penrose drain in Ludwig's angina patients. The limitation of this study included the nature of the retrospective studies which may result in a lack of completeness of the data.

Conclusions

Rubber tube drain can reduce the duration of hospital stay in Ludwig's angina with upper airway compromise patients better than Penrose drain.

Acknowledgment

We would like to thank everyone who participated in this study.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest.

Data availability statement

Not applicable.

Ethics statement

Approval was sought from the Khon Kaen Hospital Ethics Committee for Human Research before initiating the study (ID: KEXP66053).

Funding source

None.

Author contributions

P a n u c h p o r n P l u k s a conceptualized, designed, and supervised the study, data collection, performed data analysis, interpreted results, and drafted the manuscript. **P a t o r n P i r o m c h a i** conceptualized, designed, and supervised the study, performed data analysis, interpreted results, and drafted the manuscript. All authors contributed to the interpretation and discussion of the results and read and approved the final manuscript.

References

1. Greenberg SL, Huang J, Chang RS, Ananda SN. Surgical management of Ludwig's angina. ANZ J Surg 2007; 77:540-543.

2. Suetrong S, Reechaipichitkul W, Chainansamit S, Piromchai P. Deep Neck infection in adults: Factors associated with complicated treatment outcomes. *J Med Assoc Thail* 2017; 100:S179-S188.
3. Braimah RO, Taiwo AO, Ibikunle AA. Ludwig's angina: Analysis of 28 cases seen and managed in Sokoto, Northwest Nigeria. *Saudi Surgical Journal* 2016; 4:77.
4. Srirompotong S, Art-Smart T. Ludwig's angina: a clinical review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260:401-403.
5. Eftekharian A, Roozbahany NA, Vaezeafshar R, Narimani N. Deep neck infections: a retrospective review of 112 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:273-277.
6. Bross-Soriano D, Arrieta-Gomez JR, Prado-Calleros H, Schimelmiz-Idi J, Jorba-Basave S. Management of Ludwig's angina with small neck incisions: 18 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:712-717.
7. Balasubramanian S, Elavenil P, Shanmugasundaram S, Himarani J, Raja VK. Ludwig's angina: A case report and review of management. *SRM Journal of Research in Dental Sciences* 2014; 5:211.
8. Honrado CP, Lam SM, Karen M. Bilateral submandibular gland infection presenting as Ludwig's angina: first report of a case. *Ear Nose Throat J* 2001; 80:217-218, 222-213.
9. Wong TY. A nationwide survey of deaths from oral and maxillofacial infections: the Taiwanese experience. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57:1297-1299; discussion 1300.
10. Barakate MS, Jensen MJ, Hemli JM, Graham AR. Ludwig's angina: report of a case and review of management issues. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:453-456.
11. Ovassapian A, Tuncbilek M, Weitzel EK, Joshi CW. Airway management in adult patients with deep neck infections: a case series and review of the literature. *Anesth Analg* 2005; 100:585-589.
12. Bridwell R, Gottlieb M, Koyfman A, Long B. Diagnosis and management of Ludwig's angina: An evidence-based review. *Am J Emerg Med* 2021; 41:1-5.
13. Kumar S, Ambikavathy M. Ludwig's angina: Report of 40 cases and review of current concepts in emergency management in a rural tertiary facility teaching hospital. *International Journal of Head and Neck Surgery* 2012; 8:11-14.
14. Edetanlen BE, Saheeb BD. Comparison of Outcomes in Conservative versus Surgical Treatments for Ludwig's Angina. *Med Princ Pract* 2018; 27:362-366.

15. Auer JA, Stick JA. Equine Surgery-E-Book: Equine Surgery-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2018.
16. Candamourty R, Venkatachalam S, Babu MR, Kumar GS. Ludwig's Angina - An emergency: A case report with literature review. J Nat Sci Biol Med 2012; 3:206-208.
17. Pak S, Cha D, Meyer C, Dee C, Fershko A. Ludwig's Angina. Cureus 2017; 9:e1588.
18. Kao J-K, Yang S-C. Ludwig's angina in children. Journal of Acute Medicine 2011; 1:23-26.
19. An J, Madeo J, Singhal M. Ludwig Angina *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2023.
20. Rowe DP, Ollapallil J. Does surgical decompression in Ludwig's angina decrease hospital length of stay? ANZ J Surg 2011; 81:168-171.
21. Rakesh BS, Bharathi MB, Debayan D, Thanzeem U. Ludwig's Angina: Analysing Clinical Profile and Microbiology with Antibiotic Sensitivities at a Tertiary Care Hospital. Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences 2021; 22:1-4.
22. Botha A, Jacobs F, Postma C. Retrospective analysis of etiology and comorbid diseases associated with Ludwig's Angina. Ann Maxillofac Surg 2015; 5:168-173.
23. Kumar RA, John NM, Subbegowda SH. Ludwig's Angina: A Study on Etiology and Factors affecting the Prognosis and Management. An International Journal of Otorhinolaryngology Clinics 2018; 10:47-51.
24. Brook I. Microbiology and principles of antimicrobial therapy for head and neck infections. Infect Dis Clin North Am 2007; 21:355-391, vi.
25. Saifelddeen K, Evans R. Ludwig's angina. Emerg Med J 2004; 21:242-243.
26. Miah MR, Ali AS. Ludwig's angina. Br Dent J 2020; 229:268.
27. Kamala K, Sankethguddad S, Sujith S. Ludwig's Angina: Emergency Treatment. J Health Sci Res 2017; 8:46-48.
28. Benlance EE, Esezobor EP. Efficacy of Corrugated Rubber and Plastic Tube Drains in the Management of Ludwig's Angina-a Retrospective Comparative Study 2019.
29. Bouloux GF, Wallace J, Xue W. Irrigating drains for severe odontogenic infections do not improve outcome. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2013; 71:42-46.

ผลของการใช้กล้องไกล์อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนเพื่อระบุขอบเขตรอยโรคปฐมภูมิระหว่างการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งสะสมในช่องปากในโรงพยาบาลราชวิถี

รจนา ญาณสมบูรณ์ พ.บ.,¹ สมจินต์ จินดาวิจักษ์ณ์ พ.บ.¹

บทนำ : การรักษาหลักของมะเร็งสะสมในช่องปากคือการตัดก้อนมะเร็งออก โดยระยะห่างของขอบก้อนมะเร็งกับเยื่อบุปกติทุกด้านต้องกว้างเพียงพอ เพื่อลดการเกิดกลับซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีพ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา : เพื่อเปรียบเทียบขอบก้อนมะเร็งจากเยื่อบุปกติจากการตรวจทางพยาธิ ระหว่างการผ่าตัดที่ใช้กล้องไกล์อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสารอินโดไซยานินกรีน กับวิธีผ่าตัดแบบเดิมและเพื่อประเมินประสิทธิภาพของเครื่องมือ

วิธีการวิจัย : เป็นการศึกษาเชิงทดลองในผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุช่องปากชนิดสะสมโดยฉีดสารอินโดไซยานินกรีนก่อนทำผ่าตัด 6-8 ชั่วโมง และใช้กล้องไกล์อินฟราเรดในการตรวจดูก้อนมะเร็งและส่วนที่เหลืจากการผ่าตัดในช่องปาก โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม 2565 ถึง พฤศจิกายน 2566 และเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ผ่าตัดแบบเดิมคือแพทย์ผ่าตัดตัดก้อนมะเร็งเป็นผู้นำกำหนดระยะห่างของขอบมะเร็งกับเยื่อบุปกติระยะเวลาช่วงมกราคม 2563 ถึง มกราคม 2564

ผลการศึกษา : ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนร่วมกับการใช้กล้องไกล์อินฟราเรด จำนวน 30 ราย และ รวบรวมเวชระเบียนย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดปกติ จำนวน 120 ราย พบว่าผลการตรวจทางพยาธิของขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.325$) โดยค่าความไวและความจำเพาะของเครื่องมือในการบ่งชี้เซลล์มะเร็งที่ขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติคือ ร้อยละ 100 และ ร้อยละ 30.8 ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา : การผ่าตัดที่ใช้กล้องไกล์อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนเป็นเครื่องมือมีความไวสูง แต่ความจำเพาะต่ำ และผลของขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติของชิ้นเนื้อผ่าตัดของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ : มะเร็งช่องปาก ระยะขอบของเซลล์มะเร็ง สารอินโดไซยานินกรีน กล้องไกล์อินฟราเรด

¹กลุ่มศูนย์การแพทย์เฉพาะทางด้านโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี

Result of tumor margin from squamous cell carcinoma oral cancer surgery by indocyanine green injection with near infrared spectroscopy in Rajavithi Hospital

Rojana Yansomboon, MD¹, Somjin Chindavijak, MD¹

Background: Mainstay treatment of oral cavity squamous cell carcinoma is wide excision the tumor with adequate margin for decrease local recurrence and increase survival.

Objective: To compare tumor margin in pathology from tumor surgery by near infra-red spectroscopy (NIR spectroscopy) combine with indocyanine green (ICG) intravenous injection group with the conventional group . And to estimate efficacy of the tool.

Method: This is a Quasi-Experimental study of surgical treatment in squamous cell carcinoma of oral cancer by ICG injection 6-8 hrs before surgery with intraoperative NIR spectroscopy examined the tumor and tumor bed during January 2023 to November 2024 . And retrospective data collection of oral cancer patients surgery by conventional method which surgeon controlled the tumor margin during January 2020 and November 2023.

Result. 30 patients were performed surgery with NIR spectroscopy combine with ICG and 120 patient records of conventional method surgery were reviewed. The pathological report of surgical margin between the tool and the conventional method demonstrated no statistically significant difference ($p = 0.325$) .The sensitivity and specificity of this tool for positive margin were 100 percent and 30.8 percent respectively.

Conclusions: The NIR spectroscopy combined with ICG injection method for surgical margin is high sensitivity but low specificity. The studied results of the tumor margin of both groups do not statistically significant difference.

Keywords: Surgical margin, Indocyanine green, Near-infrared fluorescence imaging, Oral cancer

¹Center of excellent in otolaryngology Head & Neck Surgery, Rajavithi hospital Ministry of Health, Bangkok, Thailand

บทนำ

อุบัติการณ์มะเร็งช่องปากในประเทศไทยคือ 5.5 : 100,000 ในเพศชาย และ 4.3 : 100,000 ในเพศหญิง¹ ความชุกของมะเร็งในส่วนนี้คิดเป็นร้อยละ 25 ของมะเร็งศีรษะและลำคอทั้งหมด การรักษาหลักของมะเร็งชนิดนี้คือการผ่าตัดโดยขอบของก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติทุกด้านมากกว่า 0.5 เซนติเมตรทุกด้าน หากผลการผ่าตัดพบว่ามีขอบก้อนมะเร็งในด้านใดด้านหนึ่งน้อยกว่า 0.5 เซนติเมตรจะทำให้มีโอกาสเกิดโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 28² รวมถึงอาจต้องใช้เคมีบำบัดร่วมด้วย ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากมักมาพบแพทย์เมื่อโรคมะเร็งลุกลาม ทำให้การผ่าตัดมะเร็งชนิดนี้ทำได้ยากและพบว่ามีปัญหาของขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติมักจะไม่ได้ตามเป้าหมายส่งผลให้พบการกลับเป็นซ้ำ มีการรายงานการใช้กล้องอินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีนในการผ่าตัดมะเร็งศีรษะและคอ³⁻⁵ รวมทั้งมีการรายงานการนำมาใช้ในการผ่าตัดมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้⁶⁻⁹ โดยสารอินโดไซยานินกรีนจะจับอยู่ที่เซลล์มะเร็งเพื่อให้สามารถระบุขอบของก้อนมะเร็งได้ชัดเจนด้วยกล้องใกล้อินฟราเรด ซึ่งจะเห็นแตกต่างกับเนื้อเยื่อปกติ ทำให้สามารถตัดก้อนมะเร็งออกได้โดยมีขอบของเยื่อบุปกติล้อมรอบก้อนมะเร็งได้เพียงพอในการตัดก้อนมะเร็งออกได้ทั้งหมด ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาวิธีการผ่าตัดโดยใช้กล้องใกล้อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีนมาใช้ในการระบุขอบก้อนมะเร็งช่องปากถึงเยื่อบุปกติในโรงพยาบาลราชวิถี

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติของชิ้นเนื้อผ่าตัดในผู้ป่วยที่ใช้กล้องอินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีนกับวิธีผ่าตัด

แบบเดิม คือการผ่าตัดโดยแพทย์ผู้ผ่าตัดเป็นผู้กำหนดระยะขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติ และเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของเครื่องมือดังกล่าวในการระบุขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติ

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาเชิงทดลอง โดยเก็บข้อมูลแบบ Retro-Propective จากผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่ได้รับการผ่าตัดในแผนกโสต คอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี โดยกลุ่มที่ใช้กล้องใกล้อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีนเก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม 2565 ถึง พฤศจิกายน 2566 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบเดิมที่แพทย์ผ่าตัดกำหนดระยะขอบของมะเร็งถึงเยื่อบุปกติ เก็บข้อมูลตั้งแต่ มกราคม 2563 ถึง มกราคม 2564

ขั้นตอนในกลุ่มการใช้กล้องใกล้อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีน คือ ฉีดอินโดไซยานินกรีนปริมาณ 0.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำที่บริเวณแขน ก่อนเวลาทำการผ่าตัด 6-8 ชั่วโมง หลังฉีดผู้ป่วยจะได้รับการสังเกตอาการ และวัดสัญญาณชีพเป็นเวลา 30 นาทีนับตั้งแต่หลังฉีดสาร และ จะได้รับการสอบถามความผิดปกติหรือมีอาการข้างเคียงที่อาจเกิดจากการฉีดสาร ที่ 30 นาที ,1 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมงหลังได้รับสาร ขณะทำการผ่าตัด จะใช้กล้องใกล้อินฟราเรด (Storz Image1 STMRubina, Opal1 NIR/ICG) ส่องดูบริเวณก้อนมะเร็งทุกด้าน โดยให้เวลาในการใช้กล้องประมาณ 5 ถึง 20 นาทีเพื่อสามารถเห็นขอบก้อนมะเร็งก่อนตัด และหลังจากตัดรอยโรคออกไปจะใช้กล้องเพื่อส่องดูการหลงเหลือของสารที่บริเวณเดิมที่ตัดมะเร็งออกไป รวมถึงส่องที่ชิ้นเนื้อมะเร็งที่ถูกตัดออกมาเพื่อดูว่ามีขอบด้านใดที่มีสารดังกล่าวติดที่ขอบหรือไม่ และบันทึกภาพเก็บไว้ผู้ป่วยมะเร็งช่องปากชนิดสะสมความสัที่อายุ 18 ปีขึ้นไป

สามารถเข้าร่วมได้ และหากมีประวัติแพ้สารไอโอดีน เป็นโรคตับ โรคไต ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร หรือเคยมี ประวัติการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ประวัติการฉายรังสี มะเร็งศีรษะและลำคอ จะไม่สามารถเข้าร่วมได้ ผู้ป่วยแต่ละรายจดบันทึก เพศ อายุ ตำแหน่งมะเร็ง ระยะมะเร็ง การรายงานทางพยาธิวิทยา ได้แก่ ขอบ ก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติแต่ละด้าน cell differentiation lymphovascular invasion, perineural invasion

ขั้นตอนการศึกษาย้อนหลัง โดยจดบันทึก จากประวัติผู้ป่วยมะเร็งช่องปากผ่าตัดในช่วง มกราคม 2563 ถึง มกราคม 2564 โดยบันทึก เช่นเดียวกับกลุ่มศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่เป็น Categorical data รายงาน ด้วยจำนวน ร้อยละ ข้อมูลที่เป็น Continuous data รายงานด้วย Mean การวิเคราะห์ความแม่นยำและความเที่ยงตรงของเครื่องมือ Sensitivity, Specificity, ค่าทำนายผลบวก (PPV) และค่าทำนายผลลบ (NPV)

การเปรียบเทียบข้อมูลใช้ Chi-square test, Fishers' exact test และ Student t-test และ รายงานความเสี่ยงด้วย OR (ร้อยละ 95 CI) กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

การแปลผลทางพยาธิ หากพบเซลล์มะเร็งที่ ขอบด้านใดด้านหนึ่งของก้อนมะเร็งที่ตัดออกมา ถือ ว่าเป็น positive margin

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์คัดเข้าร่วมทั้งหมด 150 คน ในกลุ่มกลุ่มที่ได้รับการฉีดสารอินโดไซยานีน กรีนร่วมกับกล้องไกล์อินฟราเรด เข้าตามเกณฑ์คัด

เข้าร่วมทั้งหมด 30 คน และกลุ่มที่ได้รับการรักษา แบบเดิม 120 คน ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากร ของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา

	ICG group, n=30 (%)	conventional group, n=120 (%)	p-value
Age (Mean $\pm$ SD) (years)	56.9 $\pm$ 13.7	56.9 $\pm$ 12.3	0.992
Sex			0.595
Male	22 (73.3)	82 (68.3)	
Female	8 (26.7)	38 (31.7)	
Pathologic T staging			0.606
I	3 (10)	8 (6.7)	
II	6 (20)	22 (18.3)	
III	7 (23.3)	19 (15.8)	
IV	14 (46.7)	71 (59.2)	
TNM staging			0.209
Early stage (I-II)	8 (26.7)	20 (16.7)	
Advance (III-IV)	22 (73.3)	100 (83.3)	
Subsite			0.218
Lip	1 (3.3)	3 (2.5)	
Oral tongue	18 (60)	72 (60)	
Floor of mouth	4 (13.3)	24 (20)	
Buccal	2 (6.7)	12 (10)	
Alveolar ridge	2 (6.7)	6 (5)	
Retromolar trigone	2 (6.7)	0 (0)	
Hard palate	1 (3.3)	3 (2.5)	
Cell differentiation			0.571
well	10 (33.3)	50 (41.7)	
moderately	17 (56.7)	63 (52.5)	
poorly	3 (10)	7 (5.8)	
Lymphovascular invasion			0.934
Negative	13 (43.3)	53 (44.2)	
Positive	17 (56.7)	67 (55.8)	
Perineural invasion			0.142
Negative	11 (36.7)	62 (51.7)	
Positive	19 (63.3)	58 (48.3)	

ผลการเปรียบเทียบระยะขอบก้อนมะเร็งถึงเยื่อบุปกติ พบว่ากลุ่ม positive margin และ negative margin ระหว่างกลุ่มที่ใช้กล้องใกล้อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีน และกลุ่มผ่าตัดแบบเดิม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.352$) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบขอบก้อนมะเร็งกับเยื่อบุปกติ ในผู้ป่วยที่ใช้กล้องใกล้อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีน กับ การผ่าตัดแบบเดิม

Characteristics	ICG group, n=30 (%)	Conventional group, n=120 (%)	p-value
Margin status			0.352
Negative	26 (86.7)	95 (79.2)	
Positive	4 (13.3)	25 (20.8)	

ประสิทธิภาพของการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนร่วมกับการใช้กล้องใกล้อินฟราเรด พบว่า sensitivity เท่ากับร้อยละ 100 (ร้อยละ 95 CI, ร้อยละ 39.8-100), Specificity เท่ากับร้อยละ 30.8 (ร้อยละ 95 CI, ร้อยละ 14.3-51.8), Positive predictive value เท่ากับ ร้อยละ 18.2 (ร้อยละ 95 CI, ร้อยละ 14.7-22.3) และ Negative predictive value เท่ากับ ร้อยละ 100 (ร้อยละ 95 CI, ร้อยละ 63.1- 100) โดยมี Accuracy ของการติตสารอินโดไซยานินกรีนที่ขอบของเนื้อเยื่อต่อการมีเซลล์มะเร็งที่ขอบเนื้อเยื่อ เท่ากับ ร้อยละ 40 (ร้อยละ 95 CI, ร้อยละ 22.7-59.4) ดังตารางที่ 3

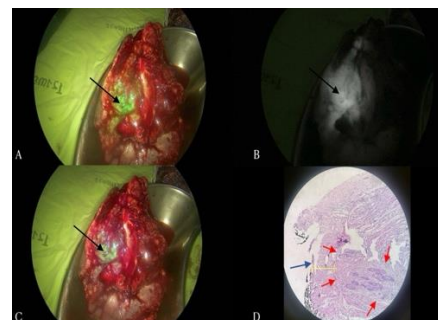
ตารางที่ 3 ตารางแสดงประสิทธิภาพของการผ่าตัดโดยใช้กล้องใกล้อินฟราเรดร่วมกับการฉีดสีอินโดไซยานินกรีนในการระบุขอบก้อนมะเร็ง

		Pathology n (%)	
		Positive margin	Negative margin
ICG n (%)	ICG at margin 22 (73.3)	4 (100)	18 (69.3)
	No ICG at margin 8 (26.7)	0 (0)	8 (30.7)
Total n (%)		26 (86.7)	4 (13.3)
Sensitivity		100 (39.8-100)	
Specificity		30.8 (14.3-51.8)	
Positive predictive value		18.2 (14.7-22.3)	
Negative predictive value		100 (63.1-100)	
Accuracy		40 (22.7-59.4)	

Sensitivity, Specificity, PPV, NPV and Accuracy are represented as % (95% CI)

ภาพที่ 1

แสดงผลภาพถ่ายการติตสารอินโดไซยานินกรีนของเนื้อเยื่อภายใต้กล้องใกล้อินฟราเรด ระหว่างผ่าตัดเปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา



แผนภาพแสดงการคงเหลือของสาร ICG ในรอยโรคปฐมภูมิ ใน Overlay mode (A), monochromatic mode (B), intensity mode(C)

และภาพขอบเขตเนื้อเยื่อทางพยาธิ (D) โดยมีขอบเนื้อเยื่อปกติ (ลูกศรสีน้ำเงิน) และขอบเนื้อเยื่อมะเร็ง (ลูกศรสีแดง) margin <0.1 cm (สัญลักษณ์สีเหลือง) โดยใช้สีย้อม Hematoxylin-eosin (H&E) ร่วมกับกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 10 เท่า

อภิปรายผล

หลักการของการตัดก้อนมะเร็งเพื่อให้ได้ผลในการควบคุมโรคคือการตัดก้อนมะเร็งโดยไม่มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่โดยแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดจะตัดให้มีขอบก้อนมะเร็งโดยมีเนื้อเยื่อปกติล้อมรอบ 1-1.5 เซนติเมตรโดยการมองเห็นขอบของก้อนมะเร็งร่วมกับการคลำเพื่อให้ผลทางพยาธิวิทยาไม่พบเซลล์มะเร็งในระยะ 5 มิลลิเมตรจากขอบของเนื้อเยื่อปกติซึ่งถือว่าการรายงานที่บ่งชี้ว่าการตัดก้อนมะเร็งได้ทั้งหมดโดยไม่เหลือมะเร็งอยู่ตามมาตรฐาน National Comprehensive Cancer Network 2024¹⁰ ความพยายามในการหาวิธีตัดก้อนมะเร็งออกได้หมด โดยแพทย์ผ่าตัดเป็นผู้ตัดก้อนมะเร็งออกโดยมีเยื่อปกติล้อมรอบ มีการใช้ Frozen section ในการควบคุมการตัดก้อนมะเร็งออกโดยตรวจจากก้อนมะเร็งหรือการตรวจจากแผลผ่าตัดเพื่อตรวจสอบว่าไม่มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ วิธีนี้ต้องใช้เวลาในการตรวจและยังมีปัญหาของการตัดเพิ่มเมื่อตรวจพบว่ามีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ การผ่าตัดมะเร็งที่มีการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนฉีดทางหลอดเลือดดำมีหลักการที่สารนี้จับกับโปรตีนในซีรัม และจะอยู่ในก้อนมะเร็งจากการที่มะเร็งมี Enhanced permeability and retention effect (EPR)^{11,12} ทำให้เกิดมีการทำงานของระบบน้ำเหลืองผิดปกติส่งผลให้สารอินโดไซยานินกรีนรั่วออกมาสะสมอยู่ในมะเร็งและสะท้อน fluorescence ที่มีความยาวคลื่นใกล้อินฟราเรด ซึ่งสามารถตรวจจับได้ด้วยกล้องใกล้อินฟราเรด จึงทำให้สามารถเห็นก้อนมะเร็งได้แตกต่างจากเยื่อปกติซึ่งจะช่วยให้การตัด

ก้อนมะเร็งออกได้หมด โดยสารอินโดไซยานินกรีนได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาถึงความปลอดภัยในการนำมาใช้และเป็นยาที่มีในโรงพยาบาล

การศึกษานี้พบว่าผลขอบของมะเร็งถึงเยื่อปกติในกลุ่มที่ฉีดสารอินโดไซยานินกรีนร่วมกับการใช้กล้องใกล้อินฟราเรดไม่แตกต่างจากการผ่าตัดแบบเดิม ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยของ Zhuhao Wu และคณะ⁵ ที่วัดผลระหว่างกลุ่มที่ใช้อินโดไซยานินกรีนร่วมกับกล้องใกล้อินฟราเรด เพื่อช่วยระบุขอบเขตในการผ่าตัดพบ Positive margin ร้อยละ 0.78 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้สารดังกล่าวร้อยละ 6.25 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยการศึกษาของ Zhuhao Wu ศึกษาในผู้ป่วย 29 คนที่เป็นระยะลุกลามโดยฉีดสารอินโดไซยานินกรีน 0.75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ก่อนผ่าตัด 10 ชั่วโมง ซึ่งเวลามากกว่าการศึกษานี้ ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาของ Jiongru Pan และคณะ 2020¹³ ฉีดสารอินโดไซยานินกรีน 6-8 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น T2 ร้อยละ 60 และเป็น T4 ร้อยละ 15 ซึ่งรายงานโดยไม่ได้มีกลุ่มเปรียบเทียบแต่รายงานว่าการผ่าตัดมีความผิดปกติของภาพในกล้องใกล้อินฟราเรดในบริเวณที่ตัดมะเร็งออกไป 4 คน และมี 2 คนในกลุ่มนี้ที่มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่จากการตรวจทางพยาธิวิทยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Yokoyama และคณะ 2013¹⁴ ศึกษาเรื่องการติดสีของเนื้อเยื่อมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอโดยฉีดสารอินโดไซยานินกรีนและบันทึกภาพด้วยกล้องใกล้อินฟราเรด พบว่าความแตกต่างของการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนระหว่างเนื้อเยื่อมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติมากที่สุดอยู่ที่เวลา 30 ถึง 60 นาทีหลังฉีดและให้ความเห็นว่าควรทำผ่าตัดในช่วง 30 นาทีถึง 2 ชั่วโมงหลังฉีด ในการศึกษาของผู้วิจัยได้มีการกำหนดให้ฉีดสารอินโดไซยานินกรีนอยู่ในระยะเวลา 6-8 ชั่วโมง ซึ่งเมื่อจับเวลาจริงพบว่ามี

ระยะเวลาระหว่างการฉีดสารอินโดไซยานินกรีนไปจนถึงการใช้กล้องกล้องอินฟราเรดอยู่ที่ 5 ชั่วโมงครึ่งถึง 12 ชั่วโมง โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 7 ชั่วโมง ผู้วิจัยสังเกตว่าในรายที่ระยะเวลาระหว่างฉีดสารดังกล่าวไปจนถึงการใช้กล้องที่มีระยะเวลานาน เช่นรายที่ใช้เวลา 11-12 ชั่วโมงพบว่าการติดสารอินโดไซยานินกรีนของเนื้อเยื่อปกติและมะเร็งมีความใกล้เคียงกัน ซึ่งระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัดเพื่อให้เห็นความแตกต่างมากที่สุดของมะเร็งกับเยื่อปกติยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป การศึกษาประสิทธิภาพของวิธีนี้ในการระบุขอบก่อนมะเร็งพบว่ามีค่าความไวสูงแต่ค่าความจำเพาะต่ำ ซึ่งน่าจะเป็นจากการที่สารอินโดไซยานินกรีนไม่ได้จำเพาะต่อมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง และการที่มีการอักเสบรอบก่อนมะเร็งก็อาจทำให้เกิดการรั่วของสารอินโดไซยานินกรีนสะสมอยู่ได้ อย่างไรก็ตามแนวคิดของวิธีการผ่าตัดที่เป็น intraoperative image guide ที่จะนำมาทดแทนการผ่าตัดโดยการวัดระยะห่างของเนื้อเยื่อปกติกับขอบของมะเร็ง หรือการใช้ frozen section มีความเป็นไปได้ ซึ่งวิธีการนี้จะช่วยลดระยะเวลารอผลการตรวจเซลล์มะเร็งที่อาจเหลืออยู่ในระหว่างการผ่าตัด และทำให้มีเซลล์มะเร็งเหลืออยู่ในผู้ป่วยลดน้อยลงโดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากระยะลุกลาม ซึ่งมีการศึกษาของ Rosenthal E¹⁵ ที่กำลังมีการศึกษา Panitumumab-IRDye800CW แทนการใช้สารอินโดไซยานินกรีน ซึ่งอาจจะสามารถจับกับเซลล์มะเร็งสะสมได้จำเพาะกว่านำมาใช้ได้ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบริษัทโกสินทร์เวชภัณฑ์ จำกัด และเจ้าหน้าที่ ที่ให้ความอนุเคราะห์เครื่องมือ รวมทั้งเจ้าหน้าที่กลุ่มงานวิจัยและเทคโนโลยีที่ทำงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Tantipawasasin S, Sirikul W, Tantipawasasin P. The Long-Term survival in Surgically-Resected Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: 12-years Retrospective Study. Chonburi Hospital Journal. 2021; 43: 205-36.
2. Tasche KK, Buchakjian MR, Pagedar NA, Sperry SM. Definition of “close margin” in oral cancer surgery and association of margin distance with local recurrence rate. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 143(12): 1166–72.
3. Ravin ED, Venkatesh S, Harmsen S, Husson MA, Rajasekaran K, et al. Indocyanin green fluorescence-guided surgery in head and neck cancer : A systematic review. Am J Otolaryngol;2022 Sep-Oct ;43(5): 103570.
4. Stubbs VC, Jaffa S, Rajasekaran K, Canada SB, Shanti R , Newman JG ,et al . Intraoperative Imaging with second window indocyanin green for head and neck lesions and regional metastasis . Otolaryngology -Head and neck surgery ; April 2019 :161(3).
5. Zhuhao W, Yingchun D, Yuxin W. Clinical application of indocyanine green fluorescence navigation technology to determine the safe margin of advanced oral squamous

- cell carcinoma. *Gland Surgery*. 2022; 11(2): 352-7.
6. Eun-Gyeong L, Seok-Ki K, Jai HH. Surgical outcomes of localization using indocyanine green fluorescence in breast conserving surgery: a prospective study. *Scientific Reports. Nature portfolio*. 2021; 11: 9997.
7. Okusanya OT, Holt D, Heitjan D, Deshpande C, Venegas O, Singhal S , et al . Intraoperative Near-Infrared Imaging Can Identify Pulmonary Nodules. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1223-1230.
8. Wang X, Teh CSC, Ishizawa T, Aoki T, Cavallucci D, Kokudo N, et al . Consensus Guidelines for the Use of Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery . *Ann Surg* 2021; 274:97-106.
9. Liberals G, Bourgeois P, Larsimont D , Moreau M , Donckier V, Ishizawa T. Indocyanini green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastasis colorectal cancer : A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017 ;43(9): 1656-1667.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology , Head and Neck Cancer . Version 4. 2024-May1, 2024 . SURG-A 4 of 8.
11. Maeda H, Wu JY, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release*. 2000; 65:271-284.
12. Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. *Adv Enzym Regul*. 2001;41:189-207.
13. Jiongru P, Han D, Shiqi H. Real-time surveillance of surgical margins via ICG-based near-infrared fluorescence imaging in patients with OSCC. *World Journal of Surgical Oncology*.2020; 18: 96-103.
14. Yokoyama J, Fukimaki M, Ohba S, Anzai T, Yoshii R, Ito S et al. A feasibility study of NIR fluorescent image-guided surgery in head and neck cancer based on the assessment of optimum surgical time as revealed through dynamic imaging. *OncoTargets and Therapy*. 2013; 6: 325-330.
15. Krishnan G, Nishio N, Kapoor S, Pei J, Freeman L, Rosenthal EL. Fluorescent molecular imaging can improve intraoperative sentinel margin detection in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Nuclear medicine* ; 2 0 2 2 a s d o i : 10.2967/jnumed.121.262235.

อุบัติการณ์การเกิดการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่าง

กฤตยา เลิศนาคร พ.บ.¹

บทคัดย่อ

การวางแผนการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมกับกล่องเสียงออกทั้งหมดในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างในกรณีที่ไม่ได้เห็นการลุกลามมายังเนื้อต่อมชัดเจนยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงแนวทางการรักษาว่าควรผ่าตัดออกเพียงข้างเดียวหรือผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ที่พบการเกิดการลุกลามของมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างมายังต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดเพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนการรักษา

รูปแบบการศึกษา : การศึกษาแบบย้อนหลัง

ผู้ป่วยและวิธีการ : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างที่ได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราช ตั้งแต่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 ตุลาคม 2565 โดยทบทวนเวชระเบียน ผลทางพยาธิวิทยาร่วมกับผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์นำข้อมูลมาวิเคราะห์การพบการลุกลามมาต่อมไทรอยด์ การเกิดการเป็นซ้ำและอัตราการรอดชีวิตรวมถึงภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดในช่วงที่ทำการศึกษามีทั้งหมด 25 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด 20 ราย และผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดภายหลังการฉายแสงและเคมีบำบัด 5 ราย โดยในส่วนของ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมได้ทำผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียวกับเนื้องอก 13 ราย และทำการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมด 12 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายที่ทำผ่าตัดไม่พบมีการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมไทรอยด์ แม้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนผ่าตัดพบมีการลุกลามของเนื้องอกไปที่กระดูกอ่อนไทรอยด์มากถึง ร้อยละ 44 แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ไม่พบว่าผลทางพยาธิวิทยามีการลุกลามมาถึงต่อมไทรอยด์ สำหรับผลการศึกษานี้อัตราหายจากโรคเฉลี่ย 3.50 ปี และอัตราตายโดยปลอดโรคเฉลี่ย 3.31 ปี โดยไม่ได้ขึ้นกับการพบการลุกลามมาที่กระดูกอ่อนไทรอยด์

สรุป : การพบการลุกลามของมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างมายังต่อมไทรอยด์พบได้ไม่บ่อย การพิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมข้างเดียวกับรอยโรคหรือผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดแต่มีโอกาสดังกล่าวจะแคลเซียมในเลือดต่ำและภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ การวางแผนการรักษาจึงขึ้นกับการตรวจพบจากการตรวจร่างกาย การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนการผ่าตัด การอธิบายผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัดให้ผู้ป่วยเข้าใจ และยินยอมรับการผ่าตัดรักษาเป็นสิ่งสำคัญ

คำสำคัญ : การผ่าตัดต่อมไทรอยด์, การผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด, ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

¹นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ แผนกโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราช email: lekdoct@gmail.com

The incident of thyroid gland invasion in carcinoma larynx and hypopharynx

Kittaya Lertnakorn M.D.¹

Introduction : Intraoperative management of thyroid gland in laryngeal and hypopharyngeal cancer is controversial.

Purpose : The object of this study were to determine the incidence of thyroid gland invasion in patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma submitted to total laryngectomy.

Study design : Retrospective chart review

Method : Retrospective case series with chart review, from 1 September 2014 to 31 October 2022 was undertaken in Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital. 26 patients who underwent surgery for carcinoma larynx and hypopharynx. Surgical specimens were examined to determine the incident of thyroid gland invasion and radiological assessment was done. The recurrent rate and the survival in patients with and without thyroid gland invasion were also analyzed.

Results : In all 25 patients underwent total laryngectomy (20 cases were treated with primary laryngectomy and 5 cases were treated with salvage laryngectomy). Hemithyroidectomy was performed in 13 patients and the total thyroidectomy was performed in 12 patients. The overall frequency of invasion of the thyroid gland was zero. In spite of thyroid cartilage invasion in 44% of cases were detected in the preoperative radiological imaging, none case demonstrated microscopic thyroid gland invasion. The result indicated that overall survival rate was 3.50 years and recurrent rate was 3.31 years. There was no significant in overall survival between patients with or without thyroid cartilage invasion by radiographic imaging.

Conclusion : Invasion of thyroid gland by laryngeal and hypopharyngeal cancer is uncommon. Unnecessary thyroidectomy lead to hypothyroidism and hypoparathyroidism. We would like to suggest that thyroid gland need not be removed in all laryngectomy, unless there is advanced disease with thyroid cartilage invasion and gross thyroid gland involvement. This can save the patients from the burnt of unnecessary morbid hypothyroid and hypoparathyroidism.

Keywords : thyroidectomy, total laryngectomy, hypothyroidism

¹Department of otolaryngology Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital, Nakhon Si Thammarat 80000, Thailand;
Email: lekdoct@gmail.com

บทนำ

มะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างเป็นมะเร็งของแพทย์โสต ศอ นาสิก ที่พบไม่บ่อยเท่ากับมะเร็งช่องปาก แต่การผ่าตัดรักษามีผลต่อภาวะทุพพลภาพ จากการสำรวจโดยสมาคมโรคมะเร็งแห่งประเทศไทย (American Cancer Society) อุบัติการณ์ของโรครปี 2024 อยู่ที่ 12,650 ราย สำหรับมะเร็งกล่องเสียง และ 2,000 – 4,000 ราย สำหรับมะเร็งช่องคอส่วนล่าง ตามลำดับสำหรับประเทศไทย ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี 2565 พบผู้ป่วยรายใหม่ของมะเร็งกล่องเสียงในเพศชาย 32 ราย มะเร็งช่องคอส่วนล่าง 18 ราย โดยพบมากในช่วงอายุ 50-70 ปี ส่วนผู้ป่วยรายใหม่ของมะเร็งกล่องเสียงในเพศหญิงพบ 2 ราย และมะเร็งช่องคอส่วนล่างพบ 2 ราย โดยพบในช่วงอายุ 60-65 ปี ถึงแม้ว่าพบได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญสำหรับแพทย์โสต ศอ นาสิก ในการวางแผนการรักษา ซึ่งแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างนั้นมีการให้การฉายแสงและหรือเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยในระยะที่ 1 และ 2 เพื่อรักษากล่องเสียงให้ผู้ป่วยสามารถพูดสื่อสารได้ แต่ในบางรายที่มีการลุกลามของโรคมักจนกลายเป็นระยะที่ 3 และ 4 อาจจะต้องเลือกวิธีการรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายแสงก่อน หรือเลือกที่จะผ่าตัดได้เลยตามความเหมาะสม แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการฉายแสงและเคมีบำบัด จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดรักษานั้น ซึ่งการผ่าตัดรักษามะเร็งกล่องเสียงมีทั้งชนิดที่ผ่าตัดกล่องเสียงออกบางส่วนเพื่อให้ผู้ป่วยพูดได้ แต่บางรายโรคลุกลามมากต้องผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด ต่อมาไทรอยด์เป็นอวัยวะที่อยู่ติดกับกระดูกกล่องเสียงด้านหน้าบางรายก้อนเนื้ออาจมีการลุกลามมาถึงเนื้อต่อม การวางแผนการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดจึงมีการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกไปร่วมด้วย แต่ยังไม่มีการข้อสรุปที่ชัดเจนว่าในกรณีที่ไม่ได้เห็นการลุกลามมายังเนื้อต่อมชัดเจน ควรวางแผนการผ่าตัด

ไทรอยด์ออกข้างเดียวกับเนื้องอก หรือจำเป็นต้องผ่าตัดออกทั้งสองข้าง อาจทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาฮอร์โมนไทรอยด์ชดเชยตลอดชีวิตและอาจมีภาวะแทรกซ้อนจากพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำร่วมด้วย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ที่พบการเกิดการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างที่ได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดเพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาการผ่าตัดไทรอยด์ร่วมกับการตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด

ผู้ป่วยและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างที่ได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราช ตั้งแต่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 ตุลาคม 2565 โดยการทบทวนเวชระเบียนและผลชิ้นทางพยาธิร่วมกับผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยคือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการผ่าตัดรักษามะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างโดยการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ตัดต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียว กับผู้ป่วยกลุ่มที่ตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งสองข้าง และทบทวนผลทางพยาธิร่วมกับผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนได้รับการวางแผนการรักษา และนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ โดยกำหนดตัวแปรต้น คือ ตำแหน่งของโรค ระยะของโรค การลุกลามมายังต่อมน้ำเหลือง ชนิดของผลชิ้นเนื้อ วิธีการรักษา การพบการลุกลามไปยังกระดูกกล่องเสียงและต่อมไทรอยด์ และกำหนดตัวแปรตาม คือ ความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดโดยปลอดโรคมะเร็ง (Disease free survival), อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังผ่าตัด (Overall survival) รวมถึงภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา คำนวณโดยสถิติด้านความถี่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ และการวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงอนุมาน ค่าสหสัมพันธ์ใช้วิธี Spearman Correlation Analysis กำหนดค่า *p*-value ที่มีนัยสำคัญอยู่ที่ <0.05 การคำนวณค่า Overall Survival (OS) และค่า Disease Free Survival (DFS) ใช้วิธี Kaplan-Meier analysis ทั้งนี้การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดวิเคราะห์จากโปรแกรม IBM SPSS v.27 โดยกำหนดระยะเวลาเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2557 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2565

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดในช่วงที่ทำการศึกษามีทั้งหมด 26 ราย แต่มีผู้ป่วย

1 รายที่เป็นมะเร็งช่องคอส่วนล่างไม่ได้ทำผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมจึงเหลือผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมดเพียง 25 ราย โดยเป็นเพศชาย 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 96 และมีเพศหญิงเพียง 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 4 จากการศึกษาข้อมูลพบว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งกล่องเสียง 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 84 ที่เหลืออีก 4 ราย ผู้ป่วยเป็นมะเร็งช่องคอส่วนล่าง คิดเป็นร้อยละ 16 แบ่งตามตำแหน่งและการลุกลามของโรคดังตารางที่ 1 ทั้งนี้มีผู้ป่วยที่เป็นระยะ T1 และ T2 จำนวน 10 ราย ได้รับการพิจารณาผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดเนื่องจากมีผู้ป่วย 6 ราย เลือกวิธีการรักษาโดยการผ่าตัดแทนการฉายแสง ผู้ป่วย 2 รายเป็นการผ่าตัดแบบ Salvage Surgery ผู้ป่วย 1 รายมีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วยผู้ป่วยจึงเลือกวิธีการรักษาโดยการผ่าตัด และผู้ป่วยรายสุดท้ายผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบว่ามีอาการลุกลามมาที่กระดูกอ่อนไทรอยด์ ผู้ป่วยจึงเลือกการผ่าตัด

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

คุณลักษณะ		ทั้งหมด	ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียว		ผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้ง 2 ข้าง		P-Value
		จำนวน (คน)	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
เพศ	ชาย	24	12	92.31	12	100.00	
	หญิง	1	1	7.69	0	0.00	
อายุ	น้อยกว่า 60 ปี	12	6	46.15	6	50.00	
	60 - 70 ปี	9	4	30.77	5	41.67	
	มากกว่า 70 ปี	4	3	23.08	1	8.33	
โรค	มะเร็งคอหอยส่วนล่าง	4	4	30.77	0	0.00	
	มะเร็งกล่องเสียง	21	9	69.23	12	100.00	
ตำแหน่ง	Glottic	21	9	69.23	12	100.00	0.04
	Supra Glottic	10	7	53.85	3	25.00	0.15
	Sub Glottic	16	6	46.15	10	83.33	0.06
	Pyriformfossa	5	5	38.46	0	0.00	0.02
	Ant Com	10	4	30.77	6	50.00	0.35
ชนิดของเซลล์มะเร็ง							
	WD SCCA	9	2	15.38	7	58.33	0.03

	MD SCCA	14	9	69.23	5	41.67	0.18
	PD SCCA	2	2	15.38	0	0.00	0.17
ระยะ T	T1	1	0	0.00	1	8.33	0.31
	T2	9	6	46.15	3	25.00	0.29
	T3	10	5	38.46	5	41.67	0.83
	T4	5	2	15.38	3	25.00	0.26
ระยะ N	N0	23	13	100.00	10	83.33	0.14
	N1	2	0	0.00	2	16.67	0.14
	N2	0	0	0.00	0	0.00	
	N3	0	0	0.00	0	0.00	
ระยะ M	M0	25	13	100.00	12	100.00	
Thyroid Cartilage Involvement							
	พบ	11	2	15.38	9	75.00	
	ไม่พบ	14	11	84.62	3	25.00	
ภาวะแทรกซ้อนแคลเซียมต่ำ							<0.001
	พบ	13	2	15.38	11	91.67	
	ไม่พบ	12	11	84.62	1	8.33	
ภาวะแทรกซ้อนฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ							
	พบ	12	0	0.00	12	100.00	
	ไม่พบ	13	13	100.00	0	0.00	

สำหรับวิธีการรักษานั้นเป็นการรักษาโดยการผ่าตัด
กล่องเสียงออกทั้งหมด 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 80
และรักษาโดยการผ่าตัดกล่องเสียงออกในภายหลัง
หลังจากที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับฉายแสงมาก่อน
จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ในส่วนของการ
ผ่าตัดไทรอยด์มีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องผ่าตัดต่อม
ไทรอยด์ออกทั้งสองข้างร่วมกับผ่าตัดกล่องเสียงออก
ทั้งหมด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 48 ผู้ป่วยที่ผ่าตัด
ต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียวร่วมกับผ่าตัดกล่องออก
ทั้งหมด 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 52 และจากผล
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนผ่าตัด พบมีการลุกลาม
ของเนื้องอกไปยังกระดูกอ่อนไทรอยด์ (Thyroid
cartilage) 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 44 ดังตารางที่

ผู้ป่วยรายแรกเป็นผู้ป่วยที่มาทำผ่าตัดหลังได้รับ
การรักษาโดยการฉายแสงมาก่อน แล้วค่อยมา

1 โดยเป็นผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออก
ทั้งสองข้างจำนวน 9 ราย ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายได้
รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกเพียงข้างเดียวกับ
รอยโรค สำหรับผู้ป่วยที่เหลืออีก 14 ราย คิดเป็น
ร้อยละ 56 ไม่พบว่าการลุกลามไปยังกระดูกอ่อน
ไทรอยด์ หากแบ่งผู้ป่วยทั้ง 14 รายตามการผ่าตัด
ต่อมไทรอยด์พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อม
ไทรอยด์ออกข้างเดียวกับข้างที่เป็นรอยโรคใน
กล่องเสียง 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 79 ของผู้ป่วย
ในกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยที่เหลืออีก 3 ราย ได้รับการ
ผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้งสองข้าง คิดเป็นร้อยละ 21
ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ โดยผู้ป่วยทั้ง 3 ราย มีความ
จำเป็นที่จะต้องผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้งสองข้างดังนี้

ผ่าตัดกล่องเสียงออกในภายหลัง เนื่องจากพบว่า
เป็นก้อนเนื้องอกทั้งสองข้างของเส้นเสียง ส่วน

ผู้ป่วยรายที่สองเป็นผู้ป่วยที่มีก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอโตร่วมด้วย ได้ทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่คอออกพร้อมกับผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้งหมด และผู้ป่วยรายสุดท้ายเป็นเนื้องอกที่เป็นทั้งสองข้างของเส้นเสียงมาถึงยังรอยต่อด้านหน้ากล่องเสียง (Anterior commissure) โดยผลทางพยาธิพบว่าในผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกนั้นไม่พบมีการลุกลามไปยังต่อมไทรอยด์

สำหรับภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดภาวะ Parathyroid Hormone ต่ำ จากการติดตามผลแคลเซียมหลังผ่าตัด พบว่าผู้ป่วย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 52 มีภาวะแคลเซียมต่ำหลังผ่าตัด ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้ง 2 ข้าง จำนวน 11 ราย ส่วนที่เหลืออีก 2 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียวกับเนื้องอก แต่เกิดภาวะแคลเซียมต่ำเนื่องจาก ผู้ป่วยรายแรกได้รับการผ่าตัดหลังจากการฉายแสงมาก่อน และผู้ป่วยอีกรายเป็นการเกิดแคลเซียมต่ำ หลังจากผู้ป่วยได้รับการฉายแสงและ

ติดตามผลการรักษาโดยการตรวจเลือดหลังการฉายแสง จึงทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วยได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยทั้ง 13 ราย เป็นภาวะแคลเซียมต่ำแบบถาวร ส่วนภาวะ Thyroid Hormone ต่ำ ผู้ป่วยทั้ง 12 รายที่ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียวไม่จำเป็นต้องกินฮอร์โมนทดแทน

หากพิจารณาตามตำแหน่งของเนื้องอกในการวางแผนผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียวหรือทั้งสองข้างจากตารางที่ 1 พบว่า เนื้องอกที่ตำแหน่ง glottic และ Pyriform fossa มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับเนื้องอกในตำแหน่งอื่น แต่สำหรับความสัมพันธ์ที่พบการลุกลามแยกตามตำแหน่งของเนื้องอกที่มีผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ว่ามีการลุกลามมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์พบว่าเนื้องอกที่มีลุกลามมายัง Anterior commissure มีความสัมพันธ์กับการพบการลุกลามมาจากกระดูกอ่อนไทรอยด์อย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลพยาธิไม่พบมีการลุกลามมายังต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยทุกราย ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงตำแหน่งของเนื้องอกและการลุกลามมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์

Site of Tumour	จำนวนที่พบ	Thyroid Cartilage Involvement	ร้อยละ	p-value
Glottic	21	10	47.62	0.77
Supraglottic	10	4	40.00	0.64
Subglottic	16	9	56.25	0.21
Pyriform sinus	5	1	20.00	0.11
Anterior commissure	10	8	80.00	0.00

วิจารณ์

ผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างที่มีความจำเป็นในการรักษาโดยการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด แม้ว่าปัจจุบันการรักษามะเร็งกล่องเสียงมีการให้การฉายแสงและเคมีบำบัดร่วมเพื่อเก็บกล่องเสียงไว้ แต่บางรายก็ยังคงมีความจำเป็นต้องมารับการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมด รวมถึง

ผู้ป่วยบางรายที่ปฏิเสธการเลือกวิธีการรักษาโดยการฉายแสงก่อน การวางแผนการรักษามีความสำคัญเพื่อให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดให้ได้มากที่สุด นอกจากการประเมินการลุกลามของเนื้องอกที่มายังอวัยวะใกล้เคียงได้แก่ กระดูกอ่อนของกล่องเสียง ต่อมไทรอยด์ หลอดอาหาร โคนลิ้นต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ

โดยการตรวจร่างกายจากการส่องกล้องประเมิน ก่อนการผ่าตัด ยังมีการตรวจร่วมโดยอาศัยการ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อดูการลุกลามของโรค จากการศีกษาของ Jiaxuan Xie และคณะ¹ พบว่า ตำแหน่งของมะเร็งที่มีผลต่อ thyroid gland invasion ประกอบด้วย T4 Stage tumors, subglottic extension, thyroid cartilage invasion และ primary subglottic cancer แต่ จำนวนผู้ป่วยที่ศีกษาในการศีกษานี้มีเพียง 25 ราย ทำให้ผลการศีกษาไม่สอดคล้องกับการศีกษา ข้างต้น

สำหรับการพิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกเพียง ข้างเดียว ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งสองข้าง หรือ สามารถเก็บต่อมไทรอยด์ไว้นั้นขึ้นอยู่กับ การลุกลามของโรค เนื่องจากต่อมไทรอยด์เป็นอวัยวะ ที่ติดกับกล่องเสียงสามารถเกิดการลุกลามมายัง ต่อมน้ำไทรอยด์โดยตรง หรือจากทางการกระจายผ่านทาง ระบบน้ำเหลือง หรือทางระบบเลือดโดยเฉพาะ มะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างในระยะ ลุกลาม จากการศีกษาของ Brennan et al² พบมี การลุกลามของมะเร็งกล่องเสียงมายังต่อมไทรอยด์ ร้อยละ 90 ที่พบเป็นการลุกลามแบบโดยตรง ส่วน อีกร้อยละ 10 เป็นการลุกลามมาทางต่อมน้ำเหลือง โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี พบการเกิดการเป็นซ้ำหลังรักษาภายใน 10 เดือน โดยการลุกลามของเนื้องอกที่มายังต่อม ไทรอยด์นั้นมักผ่านทางด้านหน้าของกระดูกกล่อง เสียง (Anterior commissure) และลุกลามผ่าน เยื่อหุ้มกระดูกอ่อนเข้ามายังเนื้อต่อมไทรอยด์ การ พบการลุกลามของมะเร็งกล่องเสียงมาต่อม ไทรอยด์จากการศีกษาของ R. Kumar และคณะ³ ได้ทำการศีกษา meta-analysis พบมีการลุกลาม มาที่ต่อมไทรอยด์ได้ร้อยละ 10 โดยเฉพาะเนื้องอก ที่ลุกลามมายัง subglottic

การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทำให้เกิด ภาวะแทรกซ้อนจาก Parathyroid hormone ต่ำ ส่งผลให้แคลเซียมต่ำและภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ โดยจากการศีกษาของ Lo Galbo และคณะ⁴ ได้ รายงานการพบภาวะไทรอยด์ต่ำร้อยละ 78 หลัง ติดตามการรักษามะเร็งกล่องเสียง 5 ปี ในผู้ป่วยที่

ผ่าตัดกล่องเสียงร่วมกับไทรอยด์ออก และพบว่ามี ร้อยละ 4.3 ที่ผลทางพยาธิพบมีการลุกลามของ มะเร็งมายังต่อมไทรอยด์โดยมีเพียง 1 รายที่พบนั้น เป็นเนื้องอกของใต้เส้นเสียง (Primary subglottic cancer) ส่วนรายอื่นที่พบเป็นเนื้องอกระยะ ลุกลามมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์ และพบว่ามี ความสัมพันธ์กับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และเส้นประสาทใกล้เคียง (Angiolymphatic or perineural invasion) ซึ่งทำให้สนับสนุนว่าการ ลุกลามมายังต่อมไทรอยด์จะพบในกรณีที่เห็นว่ามี การกระจายมาเนื้อต่อมไทรอยด์โดยตรง เช่นเดียวกับการศีกษาของ Hadi A. และคณะ⁵ ที่ พบการลุกลามมาต่อมไทรอยด์ในกรณีที่ เป็นเนื้องอกที่มาจากใต้เส้นเสียงและไปยังใต้เส้นเสียง (Transglottic or subglottic) ที่มากกว่า 10 มิลลิเมตร โดย Biel and Maisel⁶ พบว่า ร้อยละ 70 ของเนื้องอกที่กล่องเสียงที่ลุกลามมาที่ต่อม ไทรอยด์มีการลุกลามมาใต้เส้นเสียงมากกว่า 1.5 เซนติเมตร โดยสาเหตุที่เนื้องอกที่ใต้เส้นเสียงลาม มาต่อมไทรอยด์ผ่านมาทาง Paraglottic space หรือผ่านช่องระหว่างหลอดลม (Tracheal ring) หรือผ่านทางน้ำเหลืองโดยตรง สำหรับเนื้องอกที่ เป็นตลอดทั้งกล่องเสียง (Transglottic lesion) ซึ่ง เป็นการลุกลามทาง Paraglottic Space involvement จึงมักพบการลุกลามไปนอกกล่อง เสียง (Extralaryngeal spread) ดังเช่นการศีกษา ของ Mourad และคณะ⁷ ที่พบ 5 ใน 7 ราย ส่วน การศีกษาของ Harrison⁸ พบผู้ป่วย 12 จาก 47 รายที่มีการลุกลามเนื้องอกมาที่กระดูกอ่อน ไทรอยด์จากการเอกซเรย์แต่มีเพียง 1 ใน 12 ราย ที่ผลทางพยาธิพบมีการลุกลามมาที่ต่อมไทรอยด์ โดยเป็นผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกแบบ Advance transglottic carcinoma ในการศีกษานี้เป็น การศีกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกล่อง เสียงออกทั้งหมดในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงและช่อง คอส่วนล่างของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย นครศรีธรรมราชตั้งแต่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 ตุลาคม 2565 โดยการทบทวนเวชระเบียน ผลทาง พยาธิ และผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีผู้ป่วยทั้งหมด 25 ราย

เป็นผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง 21 ราย ผู้ป่วยช่องคอส่วนล่าง 4 ราย ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดกล่องเสียงออกทั้งหมดหลังการฉายแสงและเคมีบำบัด 5 ราย (Salvage surgery) และได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงก่อน 20 ราย (Primary surgery) ส่วนผู้ป่วยรายที่มีผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบมีการลุกลามมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์ 12 ราย ไม่ได้พิจารณา

ตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งหมดสองรายแต่เป็นการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียวเนื่องจากรายแรกเนื้องอกไม่ได้ลุกลามไปยังกล่องเสียงอีกข้าง ส่วนรายที่สองเป็นเนื้องอกของ Pyriform sinus จากการส่องกล้องไม่พบการลุกลามมาที่เส้นเสียงจึงผ่าตัดแบบเก็บไทรอยด์ไว้

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาและผลการรักษา

แนวทางรักษา	จำนวนผู้ป่วย (คน)		อัตราการรอดโดยปลอดโรค (DFS)		อัตราการรอดชีวิต (OS)	
	ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียว	ผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้ง 2 ข้าง	ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียว	ผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้ง 2 ข้าง	ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียว	ผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้ง 2 ข้าง
Pri SX	3	2	3.70	4.00	4.25	4.00
SX + RT	4	4	1.98	1.49	2.25	1.88
SX + CCRT	4	3	6.75	3.87	6.75	4.00
Sal SX	2	3	1.63	2.67	1.63	2.67

จากตารางที่ 3 พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียวมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 4.00 ปี และอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรค 3.79 ปี และในกลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดไทรอยด์ออกทั้งสองข้างมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 2.96 ปี และอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรค 2.80 ปี ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันแต่ขึ้นอยู่กับระยะของโรค การตอบสนองต่อการรักษา สอดคล้องกับการศึกษาของ May El-Sebai Ali และคณะ⁹

จากการศึกษาของ Elizabeth Mathew Lyle และคณะ¹⁰ พบการลุกลามของมะเร็งได้เส้นเสียงมายังต่อมไทรอยด์ ร้อยละ 28.57 และพบการลุกลามของมะเร็งเส้นเสียงมายังต่อมไทรอยด์โดยเฉพาะในรายที่มีการอัมพาตของเส้นเสียงและเนื้องอกลามมายังได้เส้นเสียงร้อยละ 22.37 จึงแนะนำให้ผ่าตัดไทรอยด์ข้างเดียวกับรอยโรคที่เนื้องอกลุกลามลงมามากกว่า 15 มิลลิเมตร เช่นเดียวกับการศึกษาของ Sparano และคณะ¹¹

แนะนำให้ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกข้างเดียวกับรอยโรคที่พบมีการลุกลามของเนื้องอกมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์ สำหรับการศึกษาผู้ป่วยที่พิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกเนื่องจากมีผลเอกซเรย์มีการลุกลามมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์แต่ผลทางพยาธิไม่พบมีการลุกลามมายังเนื้อต่อมไทรอยด์และยังพิจารณาตัดเนื้อไทรอยด์ออกทั้งหมดในรายที่เนื้องอกลุกลามมายังด้านหน้าของเส้นเสียงและลุกลามไปยังด้านตรงข้าม แต่ผลทางพยาธิก็ไม่พบมะเร็งลุกลามมายังเนื้อต่อมไทรอยด์เช่นกัน

กรณีที่ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วยถึงความจำเป็นในการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกจากการศึกษาของ Surendra Singh Baghel และคณะ¹² พบว่าการพบเนื้องอกที่ลุกลามมาต่อมไทรอยด์จะพบในกรณีที่ระยะของโรคเป็น T4 มากถึงร้อยละ 81.18 รองลงมาพบในระยะ T3 ร้อยละ 18.18 แต่ไม่ขึ้นกับจำนวนที่พบต่อมน้ำเหลืองโต

สำหรับการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายที่พบมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตได้รับการรักษาโดยผ่าตัดน้ำเหลืองที่คอออกพร้อมกับผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกพบว่าไม่พบการลุกลามของเนื้องอกมายังต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงไม่สัมพันธ์กับต่อมน้ำเหลืองที่คอโตแต่สัมพันธ์กับระยะของโรค (T Stage)

เมื่อพิจารณาตามการลุกลามของโรคในการศึกษาของ Hadi A Hakami และคณะ⁵ แนะนำให้ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในกรณีที่พบเนื้องอกลุกลามมาตลอดเส้นเสียง (Transglottic Tumor) และได้เส้นเสียงลงไปมากกว่า 10 มิลลิเมตร แต่จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายที่พบการลุกลามตลอดเส้นเสียงมาได้เส้นเสียง และผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบมีการลุกลามมายังกระดูกอ่อนไทรอยด์ แต่จากผลทางพยาธิไม่พบมีการลุกลามของเนื้องอกมายังต่อมไทรอยด์

หากพิจารณาด้านชนิดของเนื้องอกทั้ง 3 ชนิด คือ Well differentiated squamous carcinoma, Mod differentiated SCCA และ Poorly differentiated SCCA ในการศึกษานี้ ทุกรายไม่พบมีการลุกลามไปยังต่อมไทรอยด์แต่ขึ้นกับระยะของโรค T stage ดังการศึกษาของ Mendelson และคณะ¹³ ที่พบการลุกลามในระยะ T4 โดยไม่ขึ้นกับชนิดของชิ้นเนื้อ

สำหรับผลการศึกษานี้ อัตราการหายจากโรค (OS) และ อัตราการหายโดยปลอดโรค (DFS) เฉลี่ย 3.50 ปี และ 3.31 ปี ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี OS และ DFS นานที่สุด 9 ปี เป็นผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงลามมาได้เส้นเสียงได้ผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งสองข้างเนื่องจากผลเอกซเรย์มีการลุกลามมาที่กระดูกกล่องเสียงผลพยาธิไม่มีการลุกลามมาต่อมไทรอยด์และอีกรายเป็นผู้ป่วยเนื้องอกตลอดเส้นเสียง (Transglottic) มาได้เส้นเสียง 1.3 เซนติเมตร ผลพยาธิลุกลามมากระดูกอ่อนไทรอยด์แต่ไม่ได้ลุกลามมาที่ต่อมไทรอยด์ และพบ

ผู้ป่วยที่มีอัตราหายจากโรคและปลอดโรคน้อยสุด 0.25 ปี เป็นผู้ป่วยช่องคอส่วนล่างได้ผ่าตัดกล่องเสียงหลังจากได้รับการฉายแสงและเคมีบำบัดมาก่อนหน้าแล้วแต่เนื้องอกยังมีการลุกลาม ผลพยาธิไม่พบมีการลุกลามมาต่อมไทรอยด์ซึ่งไม่สัมพันธ์กับการการลุกลามมาต่อมไทรอยด์ และไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ผ่าตัดไทรอยด์ออกข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง ดังการศึกษาของ Patrick Sheahan¹⁴ พบว่าการพยากรณ์โรคขึ้นกับระยะของโรค การวางแผนรักษาการตอบสนองต่อการฉายแสงและเคมีบำบัด ซึ่งการพบการลุกลามมาต่อมไทรอยด์น้อย และมักพบโดยบังเอิญจากผลรายงานทางพยาธิ

สรุป

การลุกลามของมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอส่วนล่างมายังต่อมไทรอยด์พบได้ไม่บ่อย การพิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ร่วมข้างเดียวกับรอยโรค ในกรณีที่พบมีการลุกลามมาได้เส้นเสียง หรือลุกลามมากระดูกอ่อนไทรอยด์ หรือพิจารณาผ่าตัดต่อมไทรอยด์ออกทั้งสองข้าง กรณีที่เนื้องอกลุกลามกล่องเสียงทั้งสองข้างร่วมกับลุกลามมากระดูกอ่อนไทรอยด์แต่มีโอกาสดังเกิด Parathyroid Hormone ต่ำ ส่งผลให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และต้องกินยาแคลเซียมและฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนตลอด การวางแผนการรักษาขึ้นกับการตรวจพบจากการส่องกล้อง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ก่อนการผ่าตัด การอธิบายผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัดให้ผู้ป่วยเข้าใจและยินยอมรับการรักษาเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้การหายขาดจากโรคและมีคุณภาพชีวิตที่ดี ทั้งนี้ อัตราการหายโดยปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตขึ้นกับระยะของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาเป็นสิ่งสำคัญ

อ้างอิง

1. Jiaxuan Xie, et al. Thyroid gland invasion in total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*.2022 Mar;99:106262.
2. Brennan JA .,Meyer AD.,Jasen BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. *Laryngoscope*.1991;101:929-934.
3. Kumar R,et al.Thyroid gland invasion in total laryngectomy and total laryngopharyngectomy : A systematic review and meta-analysis of the English literature. *Clin Otolaryngo*.2013 Oct;38(5):372-8.
4. Lo Galbo.,Micheau C.,Lubowski B. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract associated with well-differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Laryngoscope*.1991;101:421-424.
5. Hadi A. Al-Hakami. The incidence of thyroid gland invasion in advanced laryngeal squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*.2021 Sep-Oct ;87(5):533-537.
6. Biel M.A. Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. *Am j Surg*.1985;150:435-439.
7. Mourad M. Management of the thyroid gland during total laryngectomy in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* .2015;125:1835-1838.
8. Harrison D.F. The pathology and management of subglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80:6-12.
9. El-Sebai Ali M,et al .Routine thyroidectomy with total laryngectomy: Is it really indicated? A randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Jan 31;74:103309.
10. Elizabeth Mathew Lyle.,Vijay Jagad santhosh.,Kumar Nochikattil. Thyroid gland involvement in carcinoma larynx and hypopharynx-predictive factors and prognostic significance. *Journal of clinical & diagnostic research* 2016 Feb 1.
11. Sparano A.,Chernock R.,Laccourreye O. Predictor of thyroid gland invasion in glottic squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*.2005;115(7):1247-50.
12. Surenda Singh Baghel. Multiple malignancies in patients with head and neck cancer. *Am J Surg*.1965;110:537-541.
13. Mandelson A.A. Thyroid gland management in total laryngectomy:metaanalysis and surgical recommendations. *Otolaryngol Head Neck Surg*.2009;140:298-305.
14. Patrick Sheahan M.D.F.R.C.S.I. Management of Advanced Laryngeal Cancer. *Rambam Maimonides Med J*.2014 Apr;5(2):e0015.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเจาะคอในมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามที่รักษาด้วยรังสีรักษาหรือร่วมกับเคมีบำบัด

ณภรณ์ สุกแสงปัญญา, พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเจาะคอในมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามที่เข้ารับการรักษารังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort analytic study ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2565 ในผู้ป่วยมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่ทั้งหมด 131 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด วิเคราะห์อัตราการรอดจากการเจาะคอโดยใช้ survival curve ด้วยวิธีของ Kaplan-Meier สถิติทดสอบโดย Log-rank test วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ 1-year tracheostomy-free ด้วย cox regression analysis แสดงผลด้วยค่า Hazard ratio และ 95% confidence interval

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยทั้งหมด 131 ราย ได้รับการเจาะคอ 34 ราย (ร้อยละ 25.95) มีการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 91.1 คนในระยะเวลา 1 ปี อัตราการเจาะคออยู่ที่ร้อยละ 3.1 เมื่อติดตามไปในระยะเวลา 1 ปี เป็นผู้ชาย 122 ราย (ร้อยละ 93.1) สูบบุหรี่ 93 ราย (ร้อยละ 70.9) และเป็นตำแหน่ง pyriform sinus 102 ราย (ร้อยละ 77.8) การไม่ขยับของสายเสียงมีโอกาสเจาะคอสูงถึง 46.69 เท่า (ร้อยละ 95 CI 6.27-347.47; $p < 0.001$) การใส่สายให้อาหารขณะรับการรักษา 4.44 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.83-10.77; $p < 0.001$) และการฉายรังสีแบบประคับประคอง 3.6 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.07-12.17; $p = 0.039$) อัตราการรอดจากการเจาะคอที่ 1 ปีอยู่ที่ร้อยละ 64.3 และหลังจาก 8 เดือนพบว่าอัตราการเจาะคอเพิ่มขึ้น

สรุป : มะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามที่รักษาด้วยรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด พบอัตราการรอดจากการเจาะคอที่ 1 ปี ร้อยละ 64.3 โดยแนวโน้มมีการเจาะคอเพิ่มขึ้นหลังจาก 8 เดือน ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเจาะคอ ได้แก่ การไม่ขยับของสายเสียง การใส่สายให้อาหาร และการรักษารังสีแบบประคับประคอง มีโอกาสเจาะคอบ่อยขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: มะเร็งช่องคอส่วนล่าง การฟัฟฟการเจาะคอ

*ตำแหน่งนายแพทย์ชำนาญการพิเศษ ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 40 ถนนช้างเผือก ตำบลในเมือง อำเภอเมือง นครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา 30000 โทร 044-235671, 099-4636645 email: Phornsilp@gmail.com

Associated factors for tracheostomy dependence in advanced hypopharyngeal cancer with (chemo) radiation

Naphorn Suksangpanya, M.D.*

Abstract

Objective: To study and compare factors associated with tracheostomy in locally advanced hypopharyngeal cancer patients treated with radiation therapy or concurrent chemoradiotherapy

Study design: This is a retrospective cohort analytic study conducted at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital from January 1, 2010, to December 31, 2022. A total of 131 patients with locally advanced hypopharyngeal cancer who underwent radiation therapy or concurrent chemoradiotherapy were included. The survival rate after tracheostomy was analyzed using Kaplan-Meier survival curves and Log-rank tests. Factors associated with the 1-year tracheostomy-free rate were analyzed using Cox regression analysis, presenting Hazard ratios and 95% confidence intervals.

Results: Among the 131 patients, 34 (25.95%) required tracheostomy. The average patient follow-up is 91.1 individuals over one year. The tracheostomy rate is 3.1% during the 1-year follow-up period. The majority were male (93.1%), smokers (70.9%), and had tumors located in the pyriform sinus (77.8%). Factors significantly associated with tracheostomy included vocal cord immobility (adjusted hazard ratio 46.69, 95% CI 6.27-347.47; $p < 0.001$), feeding tubes insertion during treatment (adjusted hazard ratio 4.44, 95% CI 1.83-10.77; $p < 0.001$), and palliative radiation therapy (adjusted hazard ratio 3.6, 95% CI 1.07-12.17; $p = 0.039$). The 1-year survival tracheostomy-free rate was 64.3%, with an increasing trend in tracheostomy rate observed after 8 months.

Conclusion: In locally advanced hypopharyngeal cancer treated with radiation therapy or concurrent chemoradiotherapy, the 1-year tracheostomy-free rate was 64.3%, with an increasing trend in tracheostomy rates observed after 8 months. Factors significantly associated with tracheostomy included vocal cord immobility, feeding tube insertion during treatment, and palliative radiation therapy, indicating statistically significant increase in tracheostomy risk.

Keywords: Malignant neoplasm of hypopharynx, tracheostomy dependence

* Medical doctor, Senior professional level. Department of Otolaryngology Maharat Nakhornratchasima Hospital,
email: Phornsilp@gmail.com

บทนำ

การเกิดมะเร็งช่องคอส่วนล่าง จากรายงานองค์การอนามัยโลกพ.ศ. 2563 ในเอเชียพบร้อยละ 68.9 ในยุโรปพบร้อยละ 22.5 อัตราการเสียชีวิตพบในเอเชียมากถึงร้อยละ 67.1 ในยุโรปร้อยละ 24.4 เนื่องจากมะเร็งช่องคอส่วนล่างมีพยากรณ์โรคที่แย่มากที่สุดในมะเร็งศีรษะและลำคอ โดยร้อยละ 20 หลังการรักษาพบการเกิดซ้ำของมะเร็งภายใน 12 เดือน และในกลุ่มที่มีการเกิดซ้ำของมะเร็งชนิดนี้ร้อยละ 50 พบการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น¹ ธรรมชาติของเนื้องอกชนิดนี้มักจะเกิดในเพศชาย มีประวัติสูบบุหรี่ มักมาด้วยอาการกลืนลำบาก กลืนเจ็บ กลืนลำบากตำแหน่งที่พบบ่อยมักเกิดบริเวณ Pyriform sinus ผลพยาธิวิทยาพบมากที่สุดคือ Squamous cell carcinoma^{2,3} การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายทางหูคอจมูกอย่างละเอียด และยืนยันการวินิจฉัยโดยผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อ⁴ การรักษามีหลายวิธี เช่น การผ่าตัดกล่องเสียงและพิจารณาการฉายรังสีเคมีบำบัดในรายที่มีข้อบ่งชี้ ซึ่งการผ่าตัดกล่องเสียงออกหมด (Total laryngectomy) จะนำมาสู่การสูญเสียหน้าที่ของกล่องเสียง เช่น ไม่สามารถพูดโดยใช้กล่องเสียงได้ ต้องหายใจผ่านทางท่อเจาะคอตลอดชีวิต⁵ ดังนั้นจะพบว่าในผู้ป่วยบางรายอาจเลือกรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัดเท่านั้นเพื่อบรรเทาการทำงานของกล่องเสียง ซึ่งพบการรักษาด้วยวิธีนี้มีแนวโน้มมากขึ้น^{2,3} ปัจจุบันการรักษามะเร็งช่องคอส่วนล่างจึงแบ่งเป็นมะเร็งระยะเริ่มแรก (stage I,II) มีทั้งแบบผ่าตัดแบบเก็บกล่องเสียง หรือการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ส่วนมะเร็งระยะลุกลามเฉพาะที่ (stage III,IV) มีทางเลือกหลายวิธี แต่การรักษาหลักจะเป็นการผ่าตัดกล่องเสียง ในกรณีที่มีแนวโน้ม

โอกาสเกิดมะเร็งซ้ำจะตามด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด หรือถ้าเริ่มรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดแต่หลังรักษาประเมนแล้วยังเหลือเนื้องอกอยู่จะตามด้วยการผ่าตัด และถ้าเริ่มรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี (Induction chemotherapy) เพื่อดูการตอบสนองของเนื้องอกหลังให้การรักษาประเมนพบว่าก้อนขนาดเล็กลงอาจจะให้ฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัดต่อ แต่ถ้าก้อนไม่ยุบการผ่าตัดจึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสม^{6,7}

การฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัดจึงเป็นอีกทางเลือกสำหรับผู้ป่วย ซึ่งเป็นการอนุรักษ์หน้าที่ของกล่องเสียง (organ preservation) ประกอบด้วยระบบทางเดินหายใจ การพูด การกลืน แต่อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ตามมาจากการฉายรังสีอาจทำให้เกิดเนื้อเยื่อบวม ทำให้กล่องเสียงขยับได้น้อยและตีบแคบลง ส่งผลทำให้มีอาการหายใจลำบาก ซึ่งต้องอาศัยการเจาะคอช่วยหายใจ และบางรายเมื่อติดตามการรักษาไปพบว่ายังไม่สามารถถอดท่อหลอด ลมคอได้ นอกจากนั้นกล้ามเนื้อที่ช่วยในระบบการกลืนมีการทำงานลดลงทำให้ต้องใส่สายให้อาหารผ่านทางหน้าท้อง หรือสายจมูก ดังนั้นการรักษาด้วยวิธีอนุรักษ์หน้าที่กล่องเสียงนั้นอาจมีผลต่อคุณภาพชีวิตตามมาได้^{8,9} ซึ่งอาจมีปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ และการที่ต้องเจาะคอนั้นเป็นตัวบ่งชี้ที่ชัดเจนในการไม่สามารถอนุรักษ์การทำงานด้านระบบทางเดินหายใจได้ และจากการทบทวนงานวิจัยยังมีการศึกษามะเร็งช่องคอส่วนล่างค่อนข้างน้อย ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงศึกษาเฉพาะมะเร็งช่องคอส่วนล่าง โดยศึกษาและเปรียบเทียบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเจาะคอในมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด

โดยข้อมูลในผลการวิจัยอาจมีการบ่งชี้ถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโอกาสการเจาะคอที่มากขึ้น การติดตามอาจช่วยให้เห็นภาพรวมเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการรักษา สามารถเฝ้าระวังหรือป้องกันการเกิดทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันเฉียบพลันได้ สามารถให้ข้อมูลแนะนำทางคลินิกก่อนเริ่มรักษาแก่ผู้ป่วย รวมถึงคาดการณ์หรือปรับปรุงคุณภาพชีวิตหลังการรักษาได้ในอนาคต

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort analytic study ที่โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2565 โดยผู้ป่วยเพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะ 3 หรือ 4 ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา โดยมีผลพยาธิวิทยายืนยันเป็น squamous cell carcinoma จะมีการติดตามไปจนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษาเมื่อได้รับการเจาะคอ (tracheostomy dependence group) ไม่มาติดตามการรักษา การเสียชีวิต หรือถ้าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการเจาะคอจะติดตามจนครบกำหนดการศึกษาที่ 1 ปี (tracheostomy-free group) เพื่อศึกษาอัตราการรอดจากการเจาะคอที่ระยะเวลา 1 ปี (1-year tracheostomy-free rate) ซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัดครบตามเกณฑ์ที่กำหนด แต่ถ้าได้รับการผ่าตัดกล่องเสียงหรือร่วมกับผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง มีการเจาะคอก่อนเริ่มการรักษาด้วยรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด พบการแพร่กระจายไปยังส่วนอื่นของร่างกาย เช่น ปอด ตับ สมอง หรือกระดูก พบโรคมะเร็งชนิดอื่นหรือพบร่วมกันมาก่อน กรณีเหล่านี้จะถูกละทิ้ง และผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ

ประกอบด้วย โสต ศอ นาสิกแพทย์ แพทย์รังสีรักษา อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ทันตแพทย์

โดยมีการเก็บข้อมูลดังนี้ ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย การประเมินสภาวะผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาซึ่งประเมินโดยแพทย์ผู้รักษา โดยใช้ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance status scale จะแบ่งออกเป็น 5 เกรด¹⁰ แต่ผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาต้องมีสภาวะ 0 ถึง 3 เนื่องจาก เกรด 4 จะเป็นผู้ป่วยติดเตียงไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้จึงไม่เหมาะสมในการรักษา และเกรด 5 เป็นผู้เสียชีวิต ข้อมูลการขยับของสายเสียง (True vocal cord mobility) และตำแหน่งของเนื้องอก ถูกประเมินโดยโสต ศอ นาสิกแพทย์ จากการตรวจร่างกาย หรือการส่องกล้องเอนโดสโคป การจำแนกระยะของเนื้องอก (TNM staging system) จะใช้เกณฑ์ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th ed. 2017¹¹ จาก National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines version 2.2024 Head and Neck cancers การใส่สายให้อาหารทั้งทางจมูกหรือทางหน้าท้องในช่วงที่ได้รับการรักษา วิธีการรักษาในช่วงเวลาที่ศึกษานั้นแบ่งเป็นการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด (concurrent chemoradiotherapy) จะได้รับขนาดรังสี 7000 cGy และ เคมีบำบัด 3 cycles โดยได้ยา platinum-based เช่น Cisplatin, Carboplatin การฉายรังสีโดยไม่ได้รับเคมีบำบัด (Radiation alone) จะได้รับขนาดรังสี 7000 cGy การฉายรังสีแบบประคับประคอง (Palliative radiation therapy) ได้รับขนาดรังสีตั้งแต่ 5000-6800 cGy ขึ้นกับแพทย์เป็นผู้ประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยก่อนการรักษา

ในการศึกษาที่ใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วย ข้อมูลการรักษา นำเสนอด้วยร้อยละ และความถี่ สถิติเชิงอนุมานสำหรับการวิเคราะห์อัตราการรอดจากการเจาะคอ โดยใช้ survival curve โดยวิธีของ Kaplan-Meier และร้อยละ 95 CI สถิติทดสอบโดย Log-rank test การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ 1-year tracheostomy-free rate ด้วย cox regression analysis แสดงผลด้วยค่า Hazard ratio และร้อยละ 95 CI กำหนดระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ โดยการวิเคราะห์ทั้งหมดใช้โปรแกรม Stata รุ่น 16.0 การศึกษาได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (รหัสโครงการวิจัย 66200 ใบรับรองเลขที่ 005/2024 วันที่ 25 มกราคม 2567)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่ และได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัดทั้งหมด 250 รายแต่ได้รับการเจาะคอตั้งแต่มีก่อนรักษาด้วยรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด 119 ราย จึงมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 131 ราย มีการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 91.1 คนในระยะเวลา 1 ปี ได้รับการเจาะคอ 34 ราย (ร้อยละ 25.95) อัตราการเจาะคออยู่ที่ร้อยละ 3.1 เมื่อติดตามไปในระยะเวลา 1 ปี จากการศึกษาค้นพบว่าเป็นผู้ชาย 122 ราย (ร้อยละ 93.1) และส่วนมากสูบบุหรี่ (ร้อยละ 70.9) ตรวจ

ร่างกายเนื้องอกมักเกิดที่ตำแหน่ง pyriform sinus (ร้อยละ 77.8) เมื่อพิจารณาอัตราการรอดจากการเจาะคอที่ 1 ปี (1-year tracheostomy-free rate) โดยจำแนกตามปัจจัยต่างๆ พบว่าปัจจัยในด้านเนื้องอกระยะ T1/2 (ร้อยละ 81.02) มีอัตราการรอดจากการเจาะคอมากกว่า T3/4 (ร้อยละ 54.98) สายเสียงขยับปกติ (ร้อยละ 98.08) มากกว่าสายเสียงไม่ขยับ (ร้อยละ 39.08) การไม่ได้ใส่สายให้อาหารขณะรับการรักษา (ร้อยละ 74.39) มากกว่าผู้ที่ใส่สายให้อาหาร (ร้อยละ 48.61) (ดังตารางที่ 1)

เมื่อนำปัจจัยตามกรอบแนวคิดซึ่งได้แก่ การสูบบุหรี่ ตำแหน่งของเนื้องอก ระยะของเนื้องอก ระยะของต่อมน้ำเหลือง การขยับของสายเสียง การใส่สายให้อาหาร ชนิดการรักษา มาหาความสัมพันธ์กับการเจาะคอ (Hazard ratio, HR) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่จะมีโอกาสเจาะคอในกรณีมีปัจจัยด้านสายเสียงไม่ขยับสูงถึง 46.69 เท่า (ร้อยละ 95 CI 6.27-347.47; $p < 0.001$) เมื่อเทียบกับสายเสียงขยับได้ปกติ การใส่สายให้อาหารขณะรับการรักษา 4.44 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.83-10.77; $p < 0.001$) เมื่อเทียบกับการไม่ได้ใส่ และการฉายรังสีแบบประคับประคองโอกาสเจาะคอ 3.6 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.07-12.17; $p = 0.039$) เมื่อเทียบกับการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด (ดังตารางที่ 2 และ รูปที่ 1) อัตราการรอดจากการเจาะคอที่ 1 ปีอยู่ที่ ร้อยละ 64.3 และแนวโน้มมีการเจาะคอเพิ่มขึ้นหลังจาก 8 เดือน (ดังรูปที่ 2)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด

Characteristics	Total 131(%)	Tracheostomy dependence, 34 (%)	Tracheostomy free, 97 (%)	1-year tracheostomy free rate
Age, years				
<45	11 (8.4)	4 (11.8)	7 (7.2)	25.97
45-60	56 (42.7)	14 (41.2)	42 (43.3)	63.76
>60	64 (48.8)	16 (47.1)	48 (49.5)	68.42
Gender				
Male	122 (93.1)	30 (88.2)	92 (94.9)	65.61
Female	9 (6.9)	4 (11.8)	5 (5.2)	45.71
Smoking				
No	38 (29.1)	11 (32.4)	27 (27.8)	60.99
Yes	93 (70.9)	23 (67.7)	70 (72.2)	65.64
Sites				
Pyriform sinus	102 (77.8)	27 (79.4)	75 (77.3)	64.78
Postcricoid	9 (6.9)	3 (8.8)	6 (6.2)	41.67
Posterior pharyngeal wall	20 (15.3)	4 (11.8)	16 (16.5)	70.00
Tumor staging				
T1/2	46 (35.1)	6 (17.7)	40 (41.2)	81.02
T3/4	85 (64.9)	28 (82.4)	57 (58.8)	54.98
Node staging				
N0-2a	57 (43.5)	16 (47.1)	41 (42.3)	62.65
N2b-3	74 (56.5)	18 (52.9)	56 (57.7)	65.66
TNM staging				
Stage III	27 (20.6)	9 (26.5)	18 (18.6)	60.23
Stage IV a	86 (65.7)	23 (67.7)	63 (65.0)	61.95
Stage IV b	18 (13.7)	2 (5.9)	16 (16.5)	83.95
ECOG				
Grade 0-1	101 (77.1)	26 (76.5)	75 (77.3)	66.13
Grade 2-3	30 (22.9)	8 (23.5)	22 (22.7)	56.15
True vocal cord fixation				
No	69 (52.7)	1 (2.9)	68 (70.1)	98.08
Yes	62 (47.3)	33 (97.1)	29 (29.9)	39.08
Feeding tube				
No	71 (54.2)	14 (41.2)	57 (58.8)	74.39
Yes	60 (45.8)	20 (58.8)	40 (41.2)	48.61

Treatment				
CCRT	59 (45.0)	17 (50.0)	42 (43.3)	63.45
RT alone	61 (46.6)	13 (38.2)	48 (49.5)	68.80
Palliative RT	11 (8.4)	4 (11.8)	7 (7.2)	44.89

ตาราง 2 Hazard ratios (HR) and 95%CI for associated factors of tracheostomy cases

Characteristics	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR [#] (95% CI)	P-value*
Smoking			
No	1	Ref.	
Yes	0.79 (0.39, 1.62)	0.88 (0.41, 1.89)	0.747
Sites			
Pyriiform sinus	1	Ref.	
Postcricoid	1.54 (0.47, 5.09)	0.92 (0.27, 3.18)	0.899
Posterior pharyngeal wall	0.82 (0.29, 2.35)	1.30 (0.38, 4.49)	0.674
Tumor staging			
T1/2	1	Ref.	
T3/4	3.23 (1.33, 7.82)	1.06 (0.40, 2.77)	0.908
Node staging			
N0-2a	1	Ref.	
N2b-3	0.87 (0.44, 1.70)	1.05 (0.49, 2.24)	0.906
True vocal cord fixation			
No	1	Ref.	
Yes	36.89 (5.04, 269.80)	46.69 (6.27, 347.47)	<0.001
Feeding tube			
No	1	Ref.	
Yes	2.92 (1.46, 5.87)	4.44 (1.83, 10.77)	0.001
Treatment			
CCRT	1	Ref.	
RT alone	0.85 (0.41, 1.74)	0.41 (0.17, 1.00)	0.051
Palliative RT	2.14 (0.72, 6.42)	3.60 (1.07, 12.17)	0.039

* P-value of < 0.05 was considered significant. HR: Harzard Ratio.

[#]Each HR and 95% CI is adjusted for all other covariates listed in the model.

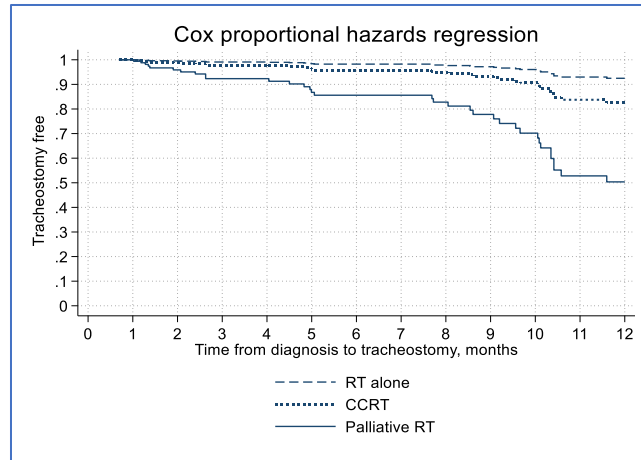


Fig. 1 Probability of tracheostomy-free who received 3 types different of treatment (CCRT, RT alone and Palliative RT)

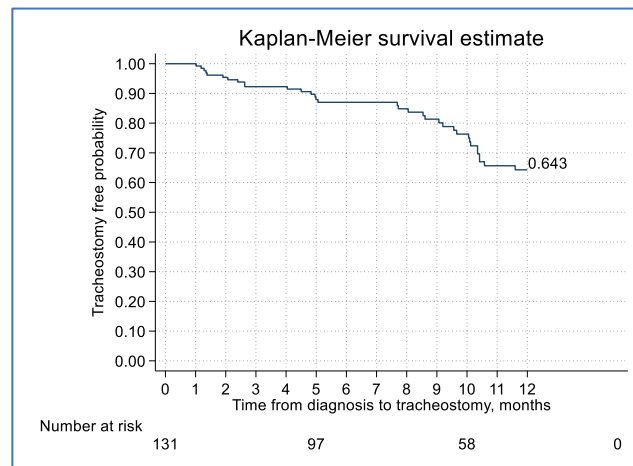


Fig.2 Kaplan-Meier survival curves representing 1-year survival tracheostomy-free

บทวิจารณ์

ในการศึกษานี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเจาะคอในมะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัดพบว่า การมีสายเสียงไม่ขยับ การใส่สายให้อาหาร การได้รับรังสีแบบประคับประคองมีโอกาเจาะคอสูง เนื่องจากการไม่ขยับของสายเสียงมักเป็นเนื้องอกระยะ T3/4 และในการศึกษานี้พบมะเร็งระยะ T3/4 ร้อยละ 64.9 ดังนั้นจึงพบโอกาสการเจาะคอสูงกว่าระยะ T1/2 แต่ยังไม่มีความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในงานวิจัยของ Pruegsanusak และคณะ¹⁴ มะเร็งช่องคอส่วนล่างพบสัดส่วนของระยะ T3/4 ได้สูงได้ถึง ร้อยละ 84.85 เมื่อเทียบกับมะเร็งกล่องเสียงพบร้อยละ 58.37 ซึ่งระยะนี้จะมีสายเสียงไม่ขยับหนึ่งหรือสองข้าง นอกจากนี้การรักษาทำให้มีการบวมของเนื้อเยื่อของทางเดินหายใจได้ เกิดการทำงานลดลงของกล่องเสียง ส่งผลทำให้ระบบการหายใจลำบากได้^{5,12,13} ในงานวิจัย Tennant และคณะ¹⁵ พบว่ามะเร็งระยะ T3/4

เมื่อประเมินที่ 12 เดือนถ้ามีสายเสียงไม่ขยับหนึ่งข้าง จะมีการเจาะคอสูงกว่าสายเสียงที่ขยับปกติ (ร้อยละ 47 และ ร้อยละ 13, $P = 0.0495$) Batchelor และคณะ¹⁶ พบว่าสายเสียงที่ไม่ขยับทั้งสองข้างมีการเจาะคอสูงกว่าทั้งสายเสียงขยับข้างเดียวและขยับปกติ (ร้อยละ 100, ร้อยละ 87 และ ร้อยละ 78 ตามลำดับ) และได้แนะนำว่าถ้าสายเสียงไม่ขยับทั้งสองข้างควรเลือกการผ่าตัดกล่องเสียงมากกว่าการรักษาแบบอนุรักษ์กล่องเสียง Staton และคณะ¹⁷ พบว่าการไม่ขยับของสายเสียงแสดงให้เห็นถึงความบกพร่องในการทำงานของกล่องเสียงทำให้มีการเจาะคอสูงกว่าการมีสายเสียงขยับปกติ (ร้อยละ 44 และ ร้อยละ 6, $p = 0.015$)

อาการกลืนลำบาก หรือกลืนเจ็บ นอกจากจะขึ้นอยู่กับตำแหน่งของเนื้องอกแล้ว⁹ การรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัดยังส่งผลได้เช่นกัน^{5,12,13,18} เช่นในการศึกษาของ Tulunay-Ugur และคณะ⁹ พบว่ามีผู้ที่ใส่สายให้อาหารทางหน้าท้อง ร้อยละ 60.28 จะมีผู้ได้รับการเจาะคอหลังการฉายรังสีและเคมีบำบัด ร้อยละ 10.28 ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ใส่สายให้อาหาร ร้อยละ 45.8 ได้รับการเจาะคอ ร้อยละ 58.8 และมีโอกาสเจาะคอสูงกว่าไม่ใส่สายอาหารถึง 4.44 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.83-10.77; $p < 0.001$) คล้ายกับ Jefferson และคณะ¹⁹ พบว่าผู้ที่ใส่สายให้อาหารมีการเจาะคอสูงกว่าไม่ใส่ (ร้อยละ 86 และ ร้อยละ 13.6, $p = 0.005$) และมีโอกาสเจาะคอสูงกว่าถึง 10.36 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.49-116.78; $p = 0.02$) เนื่องจากการบวมของเนื้อเยื่อหรือเกิดพังผืดของบริเวณกล่องเสียงและทางเดินอาหาร หรือผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดเอง ซึ่งทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ ทำให้ได้รับการใส่สายให้อาหารทางหน้าท้องหรือทางจมูก Mick และคณะ²⁰

รายงานว่าการมีน้ำหนักลดเป็นตัวคาดการณ์ว่าคนไข้ จะได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกัน (multimodality therapy) ดังนั้นการใส่สายให้อาหารมีโอกาเจาะคอสูงกว่า อาจมาจากความจำเป็นจากสภาวะร่างกายผู้ที่เป็นมะเร็งระยะลุกลาม ได้รับการรักษาหลายวิธีร่วมกัน ซึ่งมักจะมีสภาวะทุพโภชนาการ จากการกลืนลำบาก กลืนเจ็บ หรือผลข้างเคียงจากการฉายรังสีหรือเคมีบำบัด ทำให้ต้องใส่สายให้อาหารเพื่อให้อาหารรักษาต่อไป

ส่วนการศึกษานี้การฉายรังสีแบบประคับประคองจะให้ในรายที่อายุมากหรือการประเมินสมรรถภาพ ร่างกายก่อนการรักษาค่อนข้างต่ำ ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง ยิ่งเพิ่มโอกาสการเจาะคอถึง 3.6 เท่า (ร้อยละ 95 CI 1.07-12.17, $p = 0.039$) ซึ่งคล้ายในงานวิจัยของ Batchelor และคณะ¹⁶ พบว่าการฉายรังสีแบบประคับประคอง และการฉายรังสีอย่างเดียวนั้นทุกรายได้รับการเจาะคอ (ร้อยละ 100) และเมื่อติดตามไปจนจบการศึกษาพบว่าไม่สามารถถอดท่อเจาะคอได้ Langerman และคณะ²¹ พบ ร้อยละ 20.5 ได้รับการเจาะคอขณะหรือหลังการรักษาด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัด

ตามสมมุติฐานระยะของเนื้องอก และตำแหน่งของเนื้องอกน่าจะส่งผลต่อการเจาะคอ ซึ่งในการศึกษานี้ตำแหน่งของเนื้องอกพบมากบริเวณ pyriform sinus และมีการเจาะคอมากกว่าตำแหน่งอื่น (ดังตารางที่1) แต่เมื่อพิจารณาเนื้องอกบริเวณ posterior pharyngeal wall พบว่ามีแนวโน้มเจาะคอสูงถึง 1.3 เท่าเมื่อเทียบกับ pyriform sinus (ร้อยละ 95 CI 0.38-4.49; $p = 0.674$) และเป็นเนื้องอกระยะ T3/4 เจาะคอสูงถึง 1.6 เท่า เมื่อเทียบกับระยะ T1/2 (ร้อยละ 95 CI 0.40-2.77; $p = 0.908$)

แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ (ดังตารางที่2) คล้ายกับการศึกษาของ Petersen และคณะ²²พบว่า Posterior pharyngeal wall มีแนวโน้มเสียชีวิตสูงถึง 1.23 เท่า เมื่อเทียบกับ pyriform sinus (ร้อยละ 95 CI 0.98-1.54; $p = 0.08$) แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษานี้ประเมินผู้ป่วยที่ 1 ปี อัตรารอดจากการเจาะคอพบร้อยละ 64.3 โดยมีแนวโน้มการเจาะคอเพิ่มขึ้นหลังจาก 8 เดือน (ดังรูปที่ 2) ซึ่งผลนี้จะช่วยให้แพทย์ตระหนักและเฝ้าระวังภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน ที่แสดงให้เห็นถึงการไม่สามารถอนุรักษ์ด้านระบบหายใจ ซึ่งอาจเป็นช่วงกำลังรักษาหรือหลังการรักษาครบ และเกิดผลกระทบจากการฉายรังสีตามมา คล้ายกับงานวิจัยของ Tulunay-Ugur และคณะ⁹ พบว่ามะเร็งช่องปากและช่องคอส่วนล่างได้รับการเจาะคอที่ระยะเวลาเฉลี่ย 7 เดือน และส่วนมาก ร้อยละ 77 เป็นมะเร็งช่องคอส่วนล่าง แต่เมื่อพิจารณาจำแนกตามปัจจัยพบว่าปัจจัยด้านเนื้องอกระยะ T1/2 สายเสียงยับยั้งปกติ และการไม่ใส่สายให้อาหาร จะมีอัตราการรอดจากการเจาะคอบ้าง (ร้อยละ 81.02, ร้อยละ 98.08 และ ร้อยละ 74.39 ตามลำดับ; ดังตารางที่ 1) ส่วนการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด จะมีอัตราการรอดจากการเจาะคอที่ 1 ปีใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 68.80 และ ร้อยละ 63.45 ตามลำดับ) แต่การฉายรังสีแบบประคับประคองพบเพียง ร้อยละ 44.89 (ดังรูปที่ 1) คล้ายกับงานวิจัยของ Petersen และคณะ²² โดยศึกษาเปรียบเทียบ 5-year overall survival ระหว่างการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด และการฉายรังสีอย่างเดียวโดยแบ่งเป็นเนื้องอกระยะ T1/2 (ร้อยละ 44 และ ร้อยละ 39) T3 (ร้อยละ 39 และ ร้อยละ 24) T4 (ร้อยละ 24 และ ร้อยละ 13)

ดังนั้นการเลือกการรักษาขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่นจากระยะเนื้องอก ด้านสภาวะร่างกายก่อนการรักษาของผู้ป่วยนั้น และการให้ข้อมูลข้างต้นจะสามารถช่วยในการตัดสินใจได้มากขึ้น

Pruegsanusak และคณะ¹⁴ พบอายุเฉลี่ยการเกิดมะเร็ง 65.43 ปี และร้อยละ 90 เป็นผู้ชาย ซึ่งธรรมชาติของโรคมะเร็งมักพบในผู้สูงอายุ เพศชาย มีการสูบบุหรี่ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ซึ่งในการศึกษานี้ปัจจัยเหล่านี้พบอุบัติการณ์ที่สูงเช่นกัน แต่เนื่องจากเกณฑ์ในการคัดเลือกในงานวิจัยนี้ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เจาะคอค่อนข้างจำกัด โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เจาะคอก่อนการรักษาถูกคัดออก 119 ราย ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่นำมาศึกษาในงานวิจัยนี้ นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับการเจาะคอเมื่อติดตามจนจบการศึกษาพบว่าไม่สามารถถอดท่อเจาะคอได้ทุกราย ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปถึงสาเหตุภาวะดังกล่าว รวมถึงคุณภาพชีวิตหลังจากเจาะคอ หรือการใส่สายให้อาหารที่ส่งผลต่อชีวิตประจำวัน^{12,17,23} จะเป็นประโยชน์มากยิ่งขึ้นได้

สรุป

มะเร็งช่องคอส่วนล่างระยะลุกลามเฉพาะที่ ซึ่งรักษาด้วยการฉายรังสีหรือร่วมกับเคมีบำบัด พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเจาะคอ ได้แก่ การไม่ยับยั้งของสายเสียง การใส่สายให้อาหาร การรักษาด้วยรังสีแบบประคับประคอง ถ้ามีปัจจัยเหล่านี้มีโอกาสเจาะคอมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบอัตราการรอดจากการเจาะคอที่ 1 ปี ร้อยละ 64.3 โดยมีแนวโน้มเจาะคอเพิ่มขึ้นหลังจาก 8 เดือน

กิตติกรรมประกาศ

ดร. กัญญาลักษณ์ ณ รังษี วท.ด.ปริญญา
วิทยาศาสตร์ดุษฎีบัณฑิต การวิจัยและการจัดการ
ด้านสุขภาพ (Ph.D. การวิจัยและการจัดการด้าน
สุขภาพ) ที่ให้ความช่วยเหลือด้านการวิเคราะห์ข้อมูล
ทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118: 1362-71.
2. Department of Veterans affairs laryngeal cancer study group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324: 1685-90.
3. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-52.
4. สมจินต์ จิตาวิจักขณ์, เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน, สมชาย ณะสิทธิชัย, และคณะ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งกล่องเสียงและช่องคอ ส่วนล่าง. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. โฆษิตการพิมพ์ 2557: 1-76.
5. Rattana-anekchai T, Art-smart T, Vatanasapt P, et al. Conservation laryngectomy: experience in Srinagarind hospital. *Srinagarind Med J* 2002; 17(3):164-70.
6. Bozec A, Poissonnet G, Dassonville D, et al. Current therapeutic strategies for patients with hypopharyngeal carcinoma: oncologic and functional outcomes. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 1237-53.
7. Eckel HE, Bradley P. Treatment options for hypopharyngeal cancer. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019: 83; 47-53.
8. Vourexakis Z, Janot F, Dulguerov P, et al. Larynx preservation protocols: long-term functional outcomes in good responders to induction chemotherapy for pyriform sinus carcinoma. *ORL* 2014; 76: 165-70.
9. Tulunay-Ugur OE, McClinton C, Young Z, et al. Functional outcomes of chemoradiation in

- patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148(1): 64-8.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.
 11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(2):93-9.
 12. Chen LY, Juang CC, Tsou Y, et al. Prognostic factor of severe complications in patients with hypopharyngeal cancer with primary concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer research* 2015; 35: 1735-42.
 13. Anschuetz L, Shelan M, Dematte M, et al. Long-term function outcome after laryngeal cancer treatment. *Radiation Oncology* 2019;14: 101-8.
 14. Pruegsanusak K, Peeravut S, Leelamanit V, et al. Survival and prognostic factors of different sites of head and neck cancer: an analysis from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:885-90.
 15. Tennant PA, Cash E, bumpous JM, et al. Persistent tracheostomy after primary chemoradiation for advanced laryngeal or hypopharyngeal cancer. *Head & Neck.* 2014;36: 1628-33.
 16. Batchelor CJJ, Flukes SP. Tracheostomy dependence following organ preservation (chemo)radiation protocol for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Head & Neck* 2022; 44: 2779-85.
 17. Staton J, Robbins KT, Newman L, et al. Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol head and neck surg* 2002; 127(1): 43-7.
 18. Agarwal J, Palwe V Dutta D, et al. Objective assessment of swallowing function after definitive concurrent (chemo)radiotherapy in patients

- with head and neck cancer.
Dysphagia. 2011; 26: 399-406.
19. Jefferson GD, Wenig BL, Spiotto MT. Predictors and outcomes for chronic tracheostomy after chemoradioation for advanced laryngohypophayngeal cancer. Laryngoscope 2016;126: 385-91.
 20. Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, et al. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. Otolaryngol Head Neck Surg. 1991; 105 62-73.
 21. Langerman A, Patel RM, Cohen EE, et al. Airway management before chemoradiation for advanced head and neck cancer. Head Neck. 2012; 34: 254-9.
 22. Petersen JF, Timmermans AJ, Dijk BAC, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275: 181-9.
 23. Anschuetz L, Visini M, Shelan M, et al. Risk analysis for tracheostomy dependency in curatively treated laryngeal cancer with organ preservation. Head & Neck. 2018;40: 2469-75.

ความแม่นยำของการตรวจภาวะการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง Near-infrared Spectroscopy หลังการผ่าตัดเนื้ออกศีรษะและลำคอร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือด

ณัฐชนนธ์ ปัญญา พ.บ.¹, สมจินต์ จินดาวิจักษณ์ พ.บ.¹

บทคัดย่อ

บทนำ ภาวะการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดเนื้ออกศีรษะและลำคอร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดส่งผลถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการผ่าตัดและยังเพิ่มความเสี่ยงของการดมยาผ่าตัดซ้ำเพื่อกู้คืนเนื้อเยื่อ ดังนั้นหลังการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อปลูกถ่ายจึงต้องมีวิธีการตรวจติดตามและเฝ้าระวังภาวะขาดเลือดของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่ถูกต้องแม่นยำและมีประสิทธิภาพ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความแม่นยำของการตรวจวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเครื่อง Near-infrared spectroscopy (NIRS) เปรียบเทียบกับวิธีการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดแนวโน้มของการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด และความสอดคล้องของการตรวจติดตามทั้งสองวิธี

รูปแบบและวิธีการศึกษา การศึกษาเชิงพรรณนาแบบวิจักษ์ โดยศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยเนื้ออกศีรษะและลำคอที่ได้รับการผ่าตัดเนื้ออกร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดด้วยวิธีจุลศัลยกรรม และทำการติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อด้วยเครื่อง NIRS เปรียบเทียบกับวิธีการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็มภายใน 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ในกลุ่มงานเฉพาะทางโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2565 ถึงธันวาคม พ.ศ.2566

ผลการศึกษา กลุ่มประชากรทั้งหมด 34 รายพบว่ามีแนวโน้มสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดทั้งสิ้น 5 ราย ซึ่งสามารถตรวจพบได้จากการวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง NIRS โดยมีค่าออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำกว่า ร้อยละ 60 ทุกราย คิดเป็นค่าความแม่นยำเท่ากับ ร้อยละ 100 เมื่อเทียบกับวิธีการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม และพบว่าการสูบบุหรี่ การสูญเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัด และระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วย โดยมีค่า p -value เท่ากับ 0.015, 0.018, และ 0.000 ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา การตรวจติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเครื่อง NIRS นั้นมีความเป็นไปได้ในการนำมาใช้จริงสำหรับการติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดแทนวิธีการเจาะดูสีเลือดเดิม

คำสำคัญ การตรวจติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด ภาวะการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด เครื่องตรวจวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อ

¹ศูนย์การแพทย์เฉพาะทางโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี

Accuracy of Near-infrared Spectroscopy for Detecting Postoperative Free Flap Failure in Head and Neck Tumor Surgery with Free Flap Reconstruction

Natchanon Panyayong M.D.¹, Somjin Chindavijak M.D.¹

Abstract

Background Condition of loss of graft after head and neck tumor surgery with free flap reconstruction. This affects the patient's quality of life after surgery and also increases the risk of repeat anesthesia to recover tissue. Therefore, after surgical tissue transfer, accurate and efficient methods for monitoring and monitoring the ischemic state of the grafted tissue are required.

Objectives To study the accuracy of postoperative free flap monitoring with Near-infrared spectroscopy (NIRS) compare with the pin-prick method. To study factors associated with the postoperative graft loss and the association of the two methods of monitoring.

Materials and methods Diagnostic descriptive study in a group of patients with head and neck tumors who received tumor surgery with free flap reconstruction and postoperative free flap monitoring with NIRS compare with the pin-prick method within 72 hours in the Otolaryngology Department, Rajavithi Hospital. The data was collected between October 2022 and December 2023.

Results A total of 34 patients were found to have a tendency to lose a graft after surgery in 5 cases, which could be detected by using NIRS, with tissue oxygen levels lower than 60% in all cases. It is an accuracy value equal to 100% compared to pin-prick method, and found that smoking, blood loss during surgery, and the tissue oxygen level after surgery are the factor that has a statistically significant relationship with postoperative free flap failure, with p-values equal to 0.015, 0.018, and 0.000, respectively.

Conclusion The NIRS for measuring the tissue oxygen level after surgery has the potential to be used for postoperative free flap monitoring.

Keywords Postoperative free flap monitoring, Postoperative free flap failure, Near-infrared spectroscopy

¹The center of Excellence in Otolaryngology Head & Neck Surgery, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

บทนำ

ภาวะการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดเนื้องอกศีรษะและลำคอร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือด ส่งผลถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด และเพิ่มความเสี่ยงของการดมยาผ่าตัดซ้ำเพื่อกู้คืนเนื้อเยื่อ ดังนั้นการเฝ้าระวังและตรวจประเมินเนื้อเยื่อปลูกถ่ายติดต่อกันอย่างน้อย 72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นอย่างมาก โดยวิธีการตรวจทางคลินิกซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐาน¹⁻² ได้แก่ การตรวจดูสีเนื้อเยื่อ อุณหภูมิของเนื้อเยื่อ การเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม รวมไปถึงการใช้เครื่อง ultrasound doppler เพื่อตรวจติดตามผลและบอกแนวโน้มการอยู่รอดของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังผ่าตัดได้ วิธีการตรวจทางคลินิกดังกล่าวเป็นวิธีการตรวจติดตามที่มีประสิทธิภาพ และพบอัตราการอยู่รอดของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังผ่าตัดสูงถึง 85-95%³ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจทางคลินิกมีโอกาสประเมินผิดพลาดได้ และการตรวจนั้นจะทำให้เป็นระยะไม่ได้มีการแสดงอย่างต่อเนื่องอาจเกิดความล่าช้าในการผ่าตัดกู้คืนเนื้อเยื่อปลูกถ่ายได้

กลุ่มงานเฉพาะทางโสต คอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี มีจำนวนเคสผ่าตัดเนื้องอกศีรษะและลำคอที่ต้องมีการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดเป็นจำนวนมากเฉลี่ย 30-50 รายต่อปี และพบว่าอัตราการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดเฉลี่ยประมาณ 10-15 รายต่อปี ซึ่งทางกลุ่มงานเฉพาะทางโสต คอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี ก็ได้เล็งเห็นถึงปัญหานี้ว่ามีความสำคัญอย่างมากเนื่องจากเกี่ยวข้องกับคุณภาพของการดูแลผู้ป่วยตั้งแต่ก่อนการผ่าตัด ระหว่างการผ่าตัดและหลังการผ่าตัด ซึ่งภาวะเนื้อเยื่อปลูกถ่ายตายหรือมีโอกาสอยู่รอดต่ำนั้นส่งผลถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด และยังเพิ่มความเสี่ยงของการดมยาผ่าตัดซ้ำเพื่อกู้คืนเนื้อเยื่อปลูกถ่ายอีกด้วย ดังนั้นหลังการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อปลูกถ่ายร่างกายและหลอดเลือด

จึงต้องมีวิธีการตรวจติดตามและเฝ้าระวังภาวะขาดเลือดของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่ถูกต้องแม่นยำและมีประสิทธิภาพ ซึ่งในกลุ่มงานเฉพาะทางโสต คอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถีนั้นได้เลือกใช้วิธีการตรวจทางคลินิกคือ การเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม โดยตรวจติดตามทุก 4 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดในระยะ 72 ชั่วโมงแรก เนื่องจากเป็นวิธีมาตรฐานที่มีรายงานตั้งแต่แรกในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อและไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่ซับซ้อนเพิ่มเติม รวมทั้งวัดผลจากการมีเลือดออกจากเนื้อเยื่อโดยตรง แต่ยังพบโอกาสเกิดเนื้อเยื่อปลูกถ่ายมีปัญหาขาดเลือด หรือเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด จึงได้นำวิธีการตรวจวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง NIRS⁴ ซึ่งเป็นอุปกรณ์ที่วัดระดับปริมาณ oxyhemoglobin ต่อ total hemoglobin ที่ไหลผ่านหลอดเลือดในบริเวณเนื้อเยื่อโดยใช้คลื่นความยาวของแสงใกล้กับอินฟราเรด (700-1300 นาโนเมตร) โดยอุปกรณ์ที่วัดจะวางอยู่บนเนื้อเยื่อและต่อกับหน้าจอที่แสดงค่าระดับออกซิเจน เป็นวิธี non-invasive และจะแสดงผลอย่างต่อเนื่อง โดยได้มีการรายงานการใช้เครื่องมือนี้โดย Festa BM⁵ และคณะ ในการผ่าตัดผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ 200 ราย ในเนื้อเยื่อที่ฝังอยู่ภายในให้สามารถรอดได้ร้อยละ 96.5 รวมทั้งมีการศึกษาอื่นรายงานการใช้เครื่องมือนี้ว่ามีความไว ความจำเพาะสูง⁶⁻⁹ มาศึกษาและใช้ในการตรวจติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังผ่าตัดเนื้องอกบริเวณศีรษะและคอ ซึ่งยังมีข้อมูลน้อยโดยเฉพาะการติดตามเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายอยู่ด้านในช่องปาก เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการติดตาม และการนำมาใช้ในทางปฏิบัติงานจริง

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความแม่นยำของการตรวจวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเครื่อง Near-infrared spectroscopy (NIRS) เปรียบเทียบกับวิธีการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม ศึกษา

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดแผลไหม้ของการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด และความสอดคล้องของการตรวจติดตามทั้งสองวิธี

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบวินิจัย (Descriptive diagnostic test) ในกลุ่มงานเฉพาะทางโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2565 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2566 โดยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลราชวิถี เลขที่ 65169 ศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกศีรษะและลำคอที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดด้วยวิธีจุลศัลยกรรม โดยหลังจากผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม ทันทีเมื่อถึงหอผู้ป่วย และ จะเจาะตามตารางเวลา ที่ 20.00 น, 24.00 น, 5.00น ,10.00 น , 14.00 น, 17.00 น เป็นเวลา 3 วัน ร่วมกับการติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อด้วยเครื่อง NIRS (ForeSight Elite tissue oximetry system โดยใช้ ForeSight Elite small sensor 01-07-2101) ในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่มีการวัดค่า StO2 ต่ำกว่าร้อยละ 60 ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานของเครื่องที่ตั้ง alarm จะมีการแจ้งให้แพทย์ทราบเพื่อทำการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็มก่อนตารางการเจาะดูสีเลือดปกติเพื่อเปรียบเทียบกัน หากมีความผิดปกติของสีเลือดจะมีการทำผ่าตัดเพื่อเปิดแผลค้นหาสาเหตุและทำการรักษาต่อไป

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยเนื้องอกศีรษะและลำคอทั้งเพศหญิงและชายที่ได้เข้ารับการผ่าตัดเนื้องอกร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดด้วยวิธีจุลศัลยกรรม

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

เนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดที่ได้รับการผ่าตัดย้ายมาอยู่บริเวณกระพุ้งแก้ม ร่องระหว่างเหงือกและกระพุ้งแก้ม หรือบริเวณเหงือก โดยมีพื้นที่สัมผัสของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายน้อยกว่า 2x5 ตารางเซนติเมตร ซึ่งเป็นขนาดของ sensor ที่จะใช้วางบนเนื้อเยื่อปลูกถ่าย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่เป็น Categorical data รายงานด้วยจำนวน ร้อยละ ข้อมูลที่เป็น Continuous data รายงานด้วย Mean การวิเคราะห์ความแม่นยำและความเที่ยงตรงของเครื่องมือ, Sensitivity, Specificity, ค่าทำนายผลบวก (PPV) ค่าทำนายผลลบ (NPV) และค่าความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 (95% confident interval)

การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น category data ใช้ Chi-square test หรือ Fishers' exact test และการเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น continuous data ในประชากรสองกลุ่มที่ไม่มีความสัมพันธ์กัน กรณีข้อมูลแจกแจงแบบปกติใช้สถิติ Student t-test กรณีการแจกแจงแบบไม่ปกติใช้สถิติ Man-Whitney U-test ทุกการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS statistic version 22.0

ผลการศึกษา

การศึกษาในโครงการวิจัยนี้ได้เก็บรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยที่วินิจัยเป็นเนื้องอกศีรษะและลำคอที่ต้องได้รับการผ่าตัดเนื้องอกร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดด้วยวิธีจุลศัลยกรรมของกลุ่มงานเฉพาะทางโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถี โดยเก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2565 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2566 รวมทั้งหมด 39 ราย โดยเมื่อคัดผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดออกแล้ว

มีจำนวนทั้งสิ้น 34 รายที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า อายุของกลุ่มประชากรที่ศึกษาเฉลี่ย 51.1 ± 12.6 ปี เป็นเพศชาย 24 คน (ร้อยละ 70.6) และเพศหญิง 10 คน (ร้อยละ 29.4) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น oral cavity cancer 30 ราย (ร้อยละ 88.2), paranasal sinus cancer 2 ราย (ร้อยละ 5.9) hypopharyngeal cancer 1 ราย (ร้อยละ 2.9) และ Others (CA skin of cheek) 1 ราย (ร้อยละ 2.9) โดยส่วนใหญ่เป็นชนิด Squamous cell carcinoma (SCCA) 31 ราย (ร้อยละ 91.2) Others 3 ราย (ร้อยละ 8.8) ประกอบด้วย Basal cell carcinoma (BCCA) 1 ราย Sarcoma 1 ราย ,Adenocarcinoma 1 ราย

กลุ่มประชากรที่มีโรคประจำตัวรวมทั้งสิ้น 17 ราย (ร้อยละ 50) ได้แก่ โรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ (CVD) 8 ราย (ร้อยละ 23.5) เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน เป็นต้น โรคอื่นๆ (others) 7 ราย (ร้อยละ 20.6) เช่น โรคไขมันในเลือดสูง โรคเอสแอลอี โรคตับแข็ง และโรคไทรอยด์เป็นพิษ เป็นต้น และโรคเบาหวาน (DM) 2 ราย (ร้อยละ 5.9) กลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่มีทั้งสิ้น 17 ราย (ร้อยละ 50), ไม่สูบบุหรี่มี 17 ราย (ร้อยละ 50) และดื่มแอลกอฮอล์มี 17 ราย (ร้อยละ 50), ไม่ดื่มแอลกอฮอล์มี 17 ราย (ร้อยละ 50)

กลุ่มประชากรที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายเนื้อเยื่อและหลอดเลือด ได้มีการใช้เนื้อเยื่อจากบริเวณปลายแขน (radial forearm free-flap; RFFF) รวม 13 ราย (ร้อยละ 38.3), เนื้อเยื่อจากบริเวณต้นขา (anterolateral thigh free-flap; ALTFF) รวม 12 ราย (ร้อยละ 35.3), และเนื้อเยื่อจากบริเวณกระดูกปลายขา (fibular free-flap; FFF) รวม 9 ราย (ร้อยละ 26.4) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากร

Characteristics	N = 34	Frequency	Percent (%)
Age	51.1±12.6		
BMI	20.7±4.3		
Gender			
Male		24	70.6
Female		10	29.4
Diagnosis			
CA oral cavity		30	88.2
CA paranasal sinus		2	5.9
Others (CA skin of cheek)		1	2.9
CA hypopharynx		1	2.9
Type of tumor			
SCCA		31	91.2
Others (BCCA, sarcoma, adenocarcinoma)		3	8.8
Comorbidity			
Yes		17	50.0
CVD		8	23.5
DM		2	5.9
Others (DLP, SLE, Liver cirrhosis, Hyperthyroidism)		7	20.6
Smoking			
Yes		17	50.0
Alcohol drinking			
Yes		17	50.0
Donor site			
RFFF		13	38.3
ALTFF		12	35.3
FFF		9	26.4

จากการศึกษาการใช้เครื่อง NIRS ในการตรวจติดตามดูภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดเนื้องอกบริเวณศีรษะและลำคอ ร่วมกับผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดด้วยวิธีจุลศัลยกรรม โดยเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานที่ทางกลุ่มงานเฉพาะทางโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลราชวิถีได้ถือปฏิบัติคือ วิธีเจาะดูสีเลือดด้วยเข็มภายใน 72 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มประชากรที่ศึกษาที่มีผลระดับออกซิเจนเมื่อตรวจติดตามด้วย NIRS มีค่าต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 60 ร่วมกับการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็มพบว่าผิดปกติ รวมทั้งสิ้น 5 ราย (ร้อยละ 14.71) และกลุ่มประชากรที่มีผลระดับออกซิเจนเมื่อตรวจติดตามด้วยเครื่อง NIRS มีค่ามากกว่าร้อยละ 60 ร่วมกับการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม

พบว่าปกติ รวมทั้งสิ้น 29 ราย (ร้อยละ 85.29) จากกลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด 34 ราย

จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแล้วพบว่าเครื่อง NIRS มีค่าความไว (sensitivity) เท่ากับ ร้อยละ 100 (ร้อยละ 95 CI 47.82-100.00), มีค่าความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ ร้อยละ 100 (ร้อยละ 95 CI 88.06-100.00), และมีค่าความแม่นยำ (accuracy) เท่ากับ ร้อยละ 100 (ร้อยละ 95 CI 89.72-100.00) ในการตรวจติดตามภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดภายใน 72 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับวิธีเจาะคูสลิเลียดด้วยเข็ม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลค่าความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำของการตรวจวัดระดับออกซิเจน

ในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง NIRS เทียบกับวิธีเจาะคูสลิเลียดด้วยเข็มใน 72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด

		Pin-prick method	
		Abnormal color/ bleeding (+)	Normal color/ bleeding (-)
Near-infrared spectroscopy (NIRS)	StO2 ≤ 60% (+)	5 (14.71)	0 (0)
	StO2 > 60% (-)	0 (0)	29 (85.29)
Total n (%)		5 (14.71)	29 (85.29)
Sensitivity		100.00 (47.82-100.00)	
Specificity		100.00 (88.06-100.00)	
Positive Predictive Value		100.00 (47.82-100.00)	
Negative Predictive Value		100.00 (88.06-100.00)	
Accuracy		100.00 (89.72-100.00)	

*Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, and Accuracy are presented as % (95% CI)

นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดแผลไหม้ของการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดคือ การสูบบุหรี่ ($p=0.015$) โดยมีความสัมพันธ์เชิงลบในระดับกลางถึงสูง ($r=-0.415$), ปริมาณเลือดที่สูญเสียในระหว่างการผ่าตัด ($p=0.018$) โดยมีความสัมพันธ์เชิงบวกในระดับกลางถึงสูง ($r=0.403$), และระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด ($p=0.000$) โดยมีความสัมพันธ์เชิงลบในระดับเกือบสมบูรณ์ ($r=-1.000$)

ส่วนปัจจัยที่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดแผลไหม้ของการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด ได้แก่ อายุของกลุ่มประชากรที่ศึกษา ($p=0.104$), ค่าดัชนีมวลกาย ($p=0.314$), โรคประจำตัว เช่น โรคทางหัวใจและหลอดเลือด ($p=0.550$) โรคเบาหวาน ($p=0.559$), การดื่มสุรา ($p=0.548$), ตำแหน่งของเนื้องอก ($p=0.859$), ขนาดของเนื้องอก ($p=0.155$), ชนิดของเนื้อเยื่อปลูกถ่าย ($p=0.642$), ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด ($p=0.055$) เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดแผลไหม้ของการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเนื้อเยื่อข้างและหลอดเลือด

Variables	Frequency (%) N=34	Abnormal pin-prick (%) N=5	Pearson Correlation (r)	p-value
Age			-0.284	0.104
20-30 yr	1(2.9)	1(20)		
31-40 yr	7(20.6)	2(40)		
41-50 yr	7(20.6)	0(0)		
51-60 yr	9(26.5)	2(40)		
61-70 yr	10(29.4)	0(0)		
BMI			-0.178	0.314
<18.5	18(52.9)	2(40)		
18.5-22.9	10(29.4)	3(60)		
23.0-24.9	4(11.8)	0(0)		
25.0-29.9	2(5.9)	0(0)		
>30	0(0)	0(0)		
Underlying diseases				
No U/D	17(50)	5(100)		
CVS (HT, HD)	8(23.5)	0(0)	0.106	0.550
DM	2(5.9)	0(0)	-0.104	0.559
Others (DLP, SLE, Liver cirrhosis, Hyperthyroidism)	7(20.6)	0(0)	-0.010	0.956
Smoking			-0.415	0.015**
Yes	17(50)	4(80)		
No	17(50)	1(20)		
Alcohol			-0.108	0.548
Yes	17(50)	0(0)		
No	17(50)	5(100)		
Site of tumor			-0.032	0.859
Oral cavity	30(88.2)	4(80)		
Paranasal sinus	2(5.9)	1(20)		
hypopharynx	1(2.9)	0(0)		
Others; skin of cheek	1(2.9)	0(0)		
Size of tumor			0.249	0.155
≤ 2 cm	0(0)	0(0)		
>2, ≤4cm	11(32.4)	1(20)		
> 4 cm	23(67.6)	4(80)		
Donor site			0.083	0.642
RFFF	13(38.2)	0(0)		
ALTF	12(35.3)	4(80)		
FFF	9(26.5)	1(20)		
Op-time			0.332	0.055
6-8 hrs	27(79.4)	2(40)		
>8, ≤10 hrs	5(14.7)	2(40)		
>10, ≤12 hrs	1(2.9)	0(0)		
>12 hrs	1(2.9)	1(20)		
EBL			0.403	0.018**
500-700ml	24(70.6)	3(60)		
701-900ml	6(17.6)	0(0)		
901-1100ml	0(0)	0(0)		
1101-1300ml	2(5.9)	1(20)		
>1300ml	2(5.9)	1(20)		
StO2*			-1.000	0.000**
≤ 60%	5(14.7)	5(100)		
> 60%	29(85.3)	0(0)		

*StO2 (Tissue Oxygen Saturation), **Statistically significant at p-value <0.05

จากการตรวจติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเครื่อง NIRS เปรียบเทียบกับวิธีการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม ซึ่งมีตารางการเจาะติดตามทุก 4 ชั่วโมง พบว่า 5 รายมีแนวโน้มเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด ได้แก่ รายที่ 1 วินิจฉัย เป็นมะเร็งที่ Rt lateral tongue T4aN3cM0 s/p ALTFF มี StO2 baseline ร้อยละ 82, StO2 ร้อยละ 57 at post-op 18 ชั่วโมง และตรวจ pin-prick พบ Dark red-color bleeding ใน 10 วินาที ที่ scheduled post-op 20 ชั่วโมง ซึ่งได้รับการ re-operation โดยพบว่ามี venous blood clot และได้ทำผ่าตัด; remove blood clot and re-anastomosis, รายที่ 2 วินิจฉัย เป็นมะเร็งที่ Rt lateral tongue T4aN2bM0 s/p ALTFF มี StO2 baseline ร้อยละ 96, StO2 ร้อยละ 55 at post-op 64 ชั่วโมง และตรวจ pin-prick พบ Dark red-color bleeding ใน 15 วินาที ที่ scheduled post-op 72 ชั่วโมง ซึ่งได้รับการ re-operation โดยพบว่ามี partial flap necrosis and hematoma และได้ทำผ่าตัด remove hematoma and debridement with re-suture, รายที่ 3 วินิจฉัย เป็นมะเร็งที่ Rt buccal mucosa T4aN1M0 s/p ALTFF มี StO2 baseline ร้อยละ 95, StO2 ร้อยละ 47 at post-op 44 ชั่วโมง และตรวจ pin-prick พบ Dark red-color bleeding ใน 10 วินาที ที่ scheduled post-op 48hrs ซึ่งได้รับการ re-operation โดยพบว่ามี venous blood clot and hematoma และได้ทำผ่าตัด remove blood clot and hematoma with re-anastomosis, รายที่ 4 วินิจฉัยเป็นมะเร็งที่ Rt maxillary sinus T4aN2bM0 s/p ALTFF มี StO2 baseline ร้อยละ 87, StO2 ร้อยละ 52 at post-op 56 ชั่วโมง และตรวจ pin-prick พบ Dark red-color bleeding ใน 12 วินาที ที่ scheduled post-

op 60 ชั่วโมง ซึ่งได้รับการ re-operation โดยพบว่ามี venous blood clot and hematoma และได้ทำผ่าตัด remove blood clot and hematoma with re-anastomosis, รายที่ 5 วินิจฉัย CA Rt floor of mouth T4aN3bM0 s/p FFF มี StO2 baseline ร้อยละ 92, StO2 ร้อยละ 45 at post-op 22 ชั่วโมง และตรวจ pin-prick พบ black-color bleeding ใน 7 วินาที ที่ scheduled post-op 24hrs ซึ่งได้รับการ re-operation โดยพบว่ามี venous blood และได้ทำผ่าตัด remove blood clot and re-anastomosis ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลประชากรที่ตรวจพบแนวโน้มการเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเครื่อง NIRS เปรียบเทียบกับวิธีการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม

	Diagnosis (free flap)	StO2 baseline (%)	StO2 (%) (continuous monitoring)	Pin-prick (scheduled)	Re- operation	Intraoperative findings	Operation
1	CA Rt lateral tongue T4aN3cM0 (ALTFF)	82	57 (post-op 18hrs)	Dark red-color bleeding in 10sec (post-op 20 hrs)	Yes	Venous blood clot	Remove blood clot and re-anastomosis
2	CA Rt lateral tongue T4aN2bM0 (ALTFF)	96	55 (post-op 64hrs)	Dark red-color bleeding in 15sec (post-op 72 hrs)	Yes	Partial flap necrosis and hematoma	Remove hematoma and debridement with re-suture
3	CA Rt buccal mucosa T4aN1M0 (ALTFF)	95	47 (post-op 44hrs)	Dark red-color bleeding in 10sec (post-op 48 hrs)	Yes	Venous blood clot and hematoma	Remove blood clot and hematoma + re-anastomosis
4	CA Rt maxillary sinus T4aN2bM0 (ALTFF)	87	52 (post-op 56hrs)	Dark red-color bleeding in 12sec (post-op 60 hrs)	Yes	Venous blood clot and hematoma	Remove blood clot and hematoma + re-anastomosis
5	CA Rt floor of mouth T4aN3bM0 (FFF)	92	45 (post-op 22hrs)	Black-color bleeding in 7 sec (post-op 24 hrs)	Yes	Venous blood clot	Remove blood clot and re-anastomosis

อภิปรายผล

กลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด 34 ราย พบว่ามีแนวโน้มเกิดการสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดทั้งสิ้น 5 ราย ซึ่งทั้ง 5 รายนั้นสามารถตรวจพบได้ก่อนจากการวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง NIRS โดยมีค่าออกซิเจน

ในเนื้อเยื่อต่ำกว่า ร้อยละ 60 ทุกราย และยังสอดคล้องกับผลจากการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม พบว่ามีสีเลือดคล้ำขึ้นผิดปกติ หรือไหลออกช้ากว่าปกติ จนนำไปสู่การดมยาผ่าตัดซ้ำเพื่อกู้คืนเนื้อเยื่อปลูกถ่ายทั้งสิ้น 5 ราย โดยสามารถตรวจพบได้ก่อนตารางในการเจาะดูสีเลือดด้วยเข็มทั้งหมด ซึ่งพบว่าโดยส่วนใหญ่เกิดจากการมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ทำให้การไหลเวียนเลือดของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายนั้นผิดปกติไปจนมีภาวะขาดออกซิเจนตามมา และผู้ป่วยทั้ง 5 รายนั้นสามารถผ่าตัดแก้ไขและกู้คืนเนื้อเยื่อปลูกถ่ายได้ทั้งหมด ซึ่งจากการศึกษาของ Matthew H Steele และคณะ¹⁰ ที่ได้ทำการศึกษาค้นคว้าผลของการใช้เครื่อง NIRS ในการตรวจติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังผ่าตัด มีความสามารถในการตรวจติดตามและเฝ้าระวังเนื้อเยื่อปลูกถ่าย โดยมีค่าความไว ความจำเพาะ และค่าทำนายผล ในการตรวจพบเนื้อเยื่อปลูกถ่ายตายเท่ากับ ร้อยละ 100 ซึ่งมีความสอดคล้องในทิศทางเดียวกันกับผลจากการศึกษาในงานวิจัยนี้ โดยเมื่อผ่านการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแล้วพบว่า การวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง NIRS มีค่าความไวเท่ากับ ร้อยละ 100, มีค่าความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 100, และมีค่าความแม่นยำเท่ากับ ร้อยละ 100 ในการตรวจติดตามดูภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดภายใน 72 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับวิธีเจาะดูสีเลือดด้วยเข็ม และยังมีความน่าเชื่อถืออยู่ที่ ร้อยละ 47.82 ถึง 100, 88.06 ถึง 100, และ 89.72 ถึง ร้อยละ 100 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าการตรวจวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายด้วยเครื่อง NIRS นั้น มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำสูงมากในการช่วยตรวจติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังผ่าตัด และ จากการรายงานโดย Czako และคณะ⁶ ได้มีการรายงานผลการใช้เครื่องมือนี้ในผู้ป่วย 18 คนที่มีการผ่าตัดภายนอกช่องปากและมีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ พบว่ามีความผิดปกติ 6 คนซึ่ง

NIRS สามารถแสดงความผิดปกติได้ทั้งหมด โดยรายงาน ความไว ร้อยละ 100 และ ความจำเพาะ ร้อยละ 95.65

นอกจากนี้จากผลการวิจัยยังพบว่าการสูบบุหรี่ การสูญเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัด และระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย โดยมีค่า *p*-value เท่ากับ 0.015, 0.018, และ 0.000 ตามลำดับ ซึ่งถ้าวิเคราะห์จากกลุ่มประชากรทั้งหมดที่พบว่ามีแนวโน้มการเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดนั้น พบว่ามีประวัติสูบบุหรี่ 4 รายและอีก 1 รายไม่มีประวัติสูบบุหรี่ จะเห็นได้ว่าในกลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่นั้นมีแนวโน้มการเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดได้สูง ส่วนปริมาณเลือดที่สูญเสียไปในระหว่างการผ่าตัดนั้นพบว่า มีปริมาณการเสียเลือดตั้งแต่ 500 ถึง 700 มิลลิลิตร 3 ราย และมากกว่า 1,100 มิลลิลิตรอีก 2 ราย ซึ่งการสูญเสียเลือดในปริมาณที่สูงนั้นมีแนวโน้มทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตของร่างกายมีปัญหาและส่งผลกระทบต่อปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปยังเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วย และสุดท้ายระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด เมื่อวัดด้วยเครื่อง NIRS พบว่าในประชากรทั้ง 5 รายที่ตรวจพบว่ามีแนวโน้มการเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดมีระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำกว่า ร้อยละ 60 ทั้งหมดทุกราย ซึ่งบ่งบอกถึงการขาดออกซิเจนในเลือดที่ไหลเวียนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อปลูกถ่าย และ มีแนวโน้มการเกิดภาวะสูญเสียเนื้อเยื่อปลูกถ่ายตามมาได้

งานวิจัยนี้เป็นการค้นคว้าวิธีการตรวจติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดแบบ non-invasive continuous monitoring และสามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้จริง โดยได้มีการนำเครื่อง NIRS ไปใช้ในการตรวจติดตามเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด

ในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกศีรษะและลำคอ โดยเฉพาะในบริเวณช่องปากที่มีความแคบและมีน้ำลายไหลตลอดเวลา แต่อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจก็สามารถติดตั้ง และสามารถตรวจวัดค่าออกซิเจนของเนื้อเยื่อในบริเวณช่องปากได้

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้เป็นการใช้วัสดุอุปกรณ์ที่มีลักษณะแบนราบแนบพื้นผิวในการวางแปะลงบนเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังผ่าตัด จึงมีข้อจำกัดเรื่องลักษณะพื้นผิวสัมผัสของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายบางตำแหน่งในช่องปาก ที่ไม่สามารถวางอุปกรณ์ได้อย่างเหมาะสม เช่น ตำแหน่งกระพุ้งแก้มด้านใน หรือใต้ลิ้นที่มีลักษณะพับของเนื้อเยื่อปลูกถ่าย เป็นต้น ซึ่งหากพัฒนารูปแบบของอุปกรณ์ที่สามารถวางแนบในตำแหน่งที่เป็นรอยพับภายในช่องปากได้ ก็จะสามารถใช้อุปกรณ์นั้นในการตรวจติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายได้อย่างครอบคลุมทั้งหมดในช่องปาก

2. ในการวางอุปกรณ์ตรวจติดตามในช่องปากนั้น มีปัจจัยกระทบโดยตรงเช่น น้ำลาย ที่มีโอกาสทำให้อุปกรณ์ชำรุด หลุดเคลื่อนหรือไม่แนบกับเนื้อเยื่อปลูกถ่าย จึงแนะนำให้มีการดูดน้ำลายในช่องปากอย่างต่อเนื่องในระหว่างที่มีการตรวจติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดภายใน 72 ชั่วโมง

3. จำนวนประชากรที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ยังเก็บรวบรวมได้ค่อนข้างน้อย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกศีรษะและลำคอที่มีความเหมาะสมและเข้าเกณฑ์ในการผ่าตัดเนื้องอกร่วมกับการผ่าตัดย้ายเนื้อเยื่อร่างกายและหลอดเลือดด้วยวิธีจุลศัลยกรรมนั้นมีปริมาณไม่มากพอ และมีระยะเวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูลของกลุ่มประชากรที่จำกัด ซึ่งในทางปฏิบัติอาจจะต้องใช้ระยะเวลาในการศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลที่ยาวนานขึ้น

สรุปผลการวิจัย

เครื่องวัดระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อหรือที่เรียกว่า Near-infrared spectroscopy (NIRS) มีความแม่นยำสูงในการตรวจติดตามดูภาวะขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัด และสามารถตรวจวัดได้ทุกรายที่มีปัญหาพร้อมกับการตรวจวัดด้วยการเจาะคูลีเลือด จึงสรุปได้ว่าการตรวจติดตามระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหลังการผ่าตัดด้วยเครื่อง NIRS นั้นมีความเป็นไปได้ในการนำมาใช้

กิตติกรรมประกาศ

ขอบคุณ บริษัทเอ็ดเวิร์ดส์ไลฟ์ไซเอนซ์ (ประเทศไทย) และ เจ้าหน้าที่ในการอนุเคราะห์เครื่องมืออุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ และเจ้าหน้าที่ในทีมวิจัย โรงพยาบาลราชวิถีที่ให้ความช่วยเหลือในทุกขั้นตอนการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Spiegel JH, Polat JK. Microvascular flap reconstruction by otolaryngologist: prevalence, postoperative care and monitoring techniques. Laryngoscope. 2007 Mar; 117(3): 485-90.
2. Kohlert S, Quimby AE, Saman M, Ducic Y. Postoperative free-flap monitoring techniques. Semin Plast Surg 2019 Feb; 33(1): 13-6.
3. Han ZF, Guo LL, Liu LB, et al. A comparison of the Cook-Swartz Doppler with conventional clinical methods for free flap monitoring: a systematic review and a meta-analysis. Int J Surg. 2016; 32: 109–115.

4. Scheeren TWL, Schober P, Schwart LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012; 26: 279–87.
- 5 Festa BM, Costantino A, Pace GM, Spriano G, De Virgilio A . Near infrared spectroscopy for continuous noninvasive monitoring of free flap in head and neck reconstruction : Systematic review of the literature and personal experience . *Surg Innov*. 2023;30(6):711-719.
- 6 . Czako L, Simko K, Sovis M, Vidova I, Sufliarsky B, Odnoga P, et al .Near infrared spectroscopy in monitoring of head and neck microvascular free flaps . *Bratisl Lek Listy* .2023;124(7):513-519.
7. Cai Z, Zhang J, Zhang J, Zhao F, Yu G, Li Y, et al. Evaluation of near infrared spectroscopy in monitoring postoperative regional tissue oxygen saturation for fibular flaps. *J Plast reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(3):289-96.
8. Whitaker LS, Pratt GF, Rozen WM, Cairns SA, Barrett MD, Hiew LY, et al. Near infrared spectroscopy for monitoring flap viability following breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2012 Mar; 28(3): 149-54.
- 9 . Ouyang S, Cai Z, Shan XF, Li Y. Prospective Trial of Near-Infrared Spectroscopy for Continuous Noninvasive monitoring of Free Fibular Flaps. *Ann Plast Surg*. 2021; 87: e29-36.
10. Steele MH. Three-year experience using near infrared spectroscopy tissue oximetry monitoring of free tissue transfers. *Ann Plast Surg*. 2011 May;66(5):540-5.

Appendix

“แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ.2565)”

นวรรตน์ เกษมสุข พ.บ.¹, ขจร เสรีศิริขจร, พ.บ., พร.ด.², ทรงกลด เอี่ยมจตุรภัทร, พ.บ.²

¹ภาควิชาโสตนาสิกการังษวิทยา คณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อความเห็นเพิ่มเติมเกี่ยวกับระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยา bilastine

จากบทความเรื่อง “แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2565)” ที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า ปีที่ 23 ฉบับที่ 1 : มกราคม - มิถุนายน 2565 หัวข้อการรักษาด้วยยา (Pharmacotherapy) หัวข้อย่อยที่ 2. ยาด้านฮิสตามีน (Antihistamines) มีการกล่าวถึงระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ขนาดยา ผลข้างเคียง ข้อควรระวังและราคาของยาด้านฮิสตามีนในประเทศไทยแต่ละชนิด ดังแสดงในตารางที่ 19 โดยมีการกล่าวถึงระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยา bilastine เป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมง โดยอ้างอิงจากข้อมูลของ American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery¹

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ของยา bilastine หลายการศึกษาสนับสนุนว่าระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยา bilastine อาจมีระยะเวลาสั้นกว่า 2 ชั่วโมง โดยมีรายงานระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยาระหว่าง 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง²⁻⁸ นอกจากนี้ bilastine ยังใช้ระยะเวลาในการถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดสั้นจนทำให้มีระดับยาในกระแสเลือดสูงสุด (plasma peak concentration) หลังได้รับยาเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทานภายในเวลา 1 ชั่วโมง ถึง 1 ชั่วโมงครึ่งอีกด้วย^{2, 5}

ข้อมูลเปรียบเทียบระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยาในประชากรต่างเชื้อชาติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างอาสาสมัครเชื้อชาติยุโรป (Caucasoid; คอเคซอยด์) และอาสาสมัครเชื้อชาติเอเชีย (Asian)⁴ นอกจากนี้การศึกษาดูแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้อย่างพบว่ายา bilastine มีระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยาที่สั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านฮิสตามีนชนิดอื่น ๆ อีกด้วย^{3, 6} ทางผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2565) จึงขอปรับระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยา bilastine จาก 2 ชั่วโมงเป็น 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง ตามตารางด้านล่าง

ตารางที่ 1 ยาด้านฮิสตามีนในประเทศไทย

ยา	ระยะเวลา เริ่มต้น ออกฤทธิ์	ระยะเวลา การออกฤทธิ์	อายุที่ เริ่ม ใช้ได้	ขนาดยา	การปรับขนาดยา	ความปลอดภัย ต่อการกในครรภ์ (Pregnancy category)	ข้อควรระวัง
Bilastine	0.5-1 ชม	24 ชม.	6 ปี	ผู้ใหญ่: 20 มก. วันละครั้ง เด็ก: ≥12 ปี เหมือนผู้ใหญ่, 6-12 ปี และน้ำหนัก > 20 กก. ขึ้นไป: 10 มก. ODT (Orodispersible Tablet) วันละครั้ง	ไม่ต้องปรับ	ข้อมูลไม่เพียงพอ	หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร
Cetirizine	0.7 ชม	≥24 ชม.	6 เดือน	ผู้ใหญ่: 10 มก. วันละครั้ง เด็ก: 6 เดือน-1ปี 2.5 มก. วันละครั้ง; 1-2 ปี 2.5 มก. วันละครั้ง หรือ 2 ครั้ง; 2-6 ปี 2.5 มก. วันละสองครั้ง; 6-12 ปี 5 มก. วันละสองครั้ง; >12 ปี เหมือนผู้ใหญ่	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) CrCl (mL/min) ขนาด <10 ห้ามใช้ <30 5 มก. วันเว้นวัน 30-49 5 มก. วันละครั้ง 50-79 เหมือนขนาดผู้ใหญ่	B	ผู้มีความเสี่ยง ภาวะปัสสาวะไม่ออก (urinary retention), คนไข้โรคชักหรือมีความเสี่ยงในการชัก (epilepsy), ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment)
Desloratadine	1 ชม	24 ชม.	6 เดือน	ผู้ใหญ่: 5 มก. วันละครั้ง เด็ก: 6-11 เดือน 1 มก. วันละครั้ง; 1-5 ปี 1.25 มก. วันละครั้ง; 6-11 ปี 2.5 มก. วันละครั้ง; >12 ปี เหมือนผู้ใหญ่	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) 5 มก. วันเว้นวัน ภาวะตับบกพร่อง (hepatic impairment) 5 มก. วันเว้นวัน	C	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment), ภาวะตับบกพร่อง (hepatic impairment), หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร
Fexofenadine	2 ชม	24 ชม.	2 ปี	ผู้ใหญ่: 120 มก. ต่อวัน (แบ่งขนาด เป็นหนึ่งหรือสองครั้งต่อวัน) หรือ 180 มก. วันละครั้ง เด็ก: 2-11 ปี 30 มก. วันละสองครั้ง; ≥12 ปี เหมือนผู้ใหญ่	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) เด็ก: 2-11 ปี 30 มก. วันละครั้ง; ≥12 ปี 60 มก. วันละครั้ง ผู้ใหญ่: 60 มก. วันละครั้ง	C	ผู้ป่วยโรคหัวใจ (Cardiovascular disease), ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment), ภาวะตับบกพร่อง (hepatic impairment), หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

Levocetizine	1 ชม	24 ชม.	6 ปี	ผู้ใหญ่: 2.5-5 มก. วันละครั้ง เด็ก: 6-11 ปี 2.5 มก. วันละครั้ง; >12 ปี เหมือนผู้ใหญ่ *ไม่มียาน้ำในประเทศไทย	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) CrCl ขนาดยา (mL/min) <10 ห้ามใช้ 10-30 2.5 มก. สัปดาห์ละสองครั้ง 30-50 2.5 มก. วันเว้นวัน 50-80 2.5 มก. วันละครั้ง	B	มีความเสี่ยง ภาวะปัสสาวะไม่ ออก (urinary retention), คนไข้โรคชักหรือมีความเสี่ยง ในการชัก (epilepsy), ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) , หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร
Loratadine	1-3 ชม	>24 ชม.	2 ปี	ผู้ใหญ่: 10 มก. วันละครั้ง หรือ 5 มก. วันละสองครั้ง เด็ก: 2-6 ปี: 5 มก. วันละครั้ง; >6 ปี: 10 มก. วันละครั้ง	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) CrCl (mL/min) ขนาดยา <30 10 มก. วันเว้นวัน ภาวะตับบกพร่อง (hepatic impairment) รุนแรง: 10 มก. วันเว้นวัน	B	ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment), ภาวะตับ บกพร่อง (hepatic impairment)
Rupatadine	1-2 ชม	24 ชม.	12 ปี	ผู้ใหญ่: 10 มก. วันละครั้ง เด็ก: 2-11 ปี น้ำหนัก $\geq 10 < 25$ กก: 2.5 มก. วันละครั้ง; ≥ 25 กก: 5 มก. วันละครั้ง; ≥ 12 ปี เหมือนผู้ใหญ่	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ผู้ป่วยโรคหัวใจ (Cardiovascular disease), ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment), ภาวะตับ บกพร่อง (hepatic impairment) , หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

ชม. = เซนติเมตร, มก. = มิลลิกรัม, CrCl = Creatinine clearance, mL/min = milliliters/minutes

Declaration of conflict of interest, sponsorship, and funding

จดหมายถึงบรรณาธิการฉบับนี้เขียนขึ้นโดยไม่มีการสนับสนุนของหน่วยงานใด ผู้เขียนไม่ได้มีประโยชน์ทับซ้อน (conflict of interest) รวมถึงไม่ได้รับทุนสนับสนุนจากแหล่งทุนใด

References

1. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: S1-43. DOI: 10.1177/0194599814561600.
2. Jauregizar N, de la Fuente L, Lucero ML, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 543-554. DOI: 10.2165/11317180-000000000-00000.
3. Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res* 2011; 60: 1107-1112. 20110828. DOI: 10.1007/s00011-011-0373-y.
4. Togawa M, Yamaya H, Rodríguez M, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of Bilastine, a Second-Generation Antihistamine, in Healthy Japanese Subjects. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 1011-1021. DOI: 10.1007/s40261-016-0447-2.
5. Sádaba B, Gómez-Guiu A, Azanza JR, et al. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 375-381. DOI: 10.1007/s40261-013-0076-y.
6. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res* 2010; 59: 391-398. 20091127. DOI: 10.1007/s00011-009-0117-4.
7. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1338-1347. 20090504. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03257.x.
8. Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N, et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 585-597. 20160413. DOI: 10.2147/tcrm.S105189.