

# การตรวจวินิจฉัยโรคคุชชิงและคำจำกัดความของการรักษาหาย หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมใต้สมอง

สมลักษณ์ จิ่งสมาน\*

สารัช สุทธจริยธิน\*\*

**Chuengsamarn S, Suthornyothin S. Diagnosis of the Cushing's disease and definition of cure after transphenoidal surgery. Chula Med J 2004 Nov; 48 (11): 745 - 63**

*Cushing disease (CD) is excessive endogenous cortisol secretion of pituitary gland and its incidence is highest in Cushing syndrome (CS). CD must be accurated differential diagnosis from CS which is interpreted by hormonal test and a process of investigation is important in accuracy diagnosis of CD. Because the high efficacy of transphenoidal surgery (TSsx) and good prognosis of CD. This article summarized process of investigation for diagnosis of CD. However, recurrence after TSsx of CD may be occur and nowadays, criterion of "cure" criterion of CD after TSsx is controversy. This article also reviews evidence-base of criterion of "cure", follow up the patients after TSsx and therapy after failure TSsx.*

**Keywords:** Cushing's disease, Criterion of "cure" of CD.

Reprint request : Chuengsamarn S. Division Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Nakornnayok 26120, Thailand.

Received for publication. May 25, 2004.

## วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อให้ความเข้าใจสาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคคุชชิง
2. เพื่อให้เข้าใจวิธีการรักษาโรคคุชชิง โดยวิธีการผ่าตัดต่อมใต้สมอง
3. เพื่อให้ทราบถึงนิยาม และเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหายขาด หลังการรักษาโรคคุชชิง โดยการผ่าตัดต่อมใต้สมอง
4. เพื่อให้สามารถนำหลักการวินิจฉัยและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหายขาด หลังการรักษาโรคคุชชิง โดยการผ่าตัดต่อมใต้สมองไปประยุกต์ใช้ในการรักษาและติดตามผู้ป่วยโรคคุชชิง

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จ. นครนายก

\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Cushing's disease (CD) เป็นภาวะที่มีระดับ cortisol ในเลือดสูง เนื่องจากการหลั่ง ACTH เพิ่มขึ้นจากต่อม pituitary <sup>(1)</sup> ภาวะ CD เป็นรูปแบบหนึ่งของภาวะ Cushing's syndrome (CS) <sup>(2)</sup> ซึ่งมีภาวะ cortisol ในเลือดสูงจากสาเหตุต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรค CD มีความสำคัญในการบำบัดรักษา เนื่องจากมีการพยากรณ์โรค และวิธีการรักษาที่ต่างกัน การวินิจฉัยแยกโรคของภาวะ ACTH dependent Cushing's syndrome ซึ่งประกอบด้วย CD และ ectopic ACTH syndrome มีข้อเสนอนะที่แตกต่างกันจากบทความต่าง ๆ เนื่องจากการทดสอบที่ใช้แยกโรคมีความไวและความจำเพาะที่ไม่สูงพอ และการทดสอบบางชนิดต้องใช้ความเชี่ยวชาญพิเศษจากสถาบันใหญ่ เช่นการทำ inferior petrosal sinus sampling test นอกจากนี้ยังมีข้อเสนอนะถึงการติดตามการรักษาที่แตกต่างกันในผู้ป่วย CD ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด หรือการฉายรังสีรักษา

บทความนี้จะขอรวบรวมวิธีการ การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญของ ACTH dependent Cushing's syndrome รวมทั้งวิธีการรักษาและติดตามการรักษาของภาวะ CD

## Etiology and Pathogenesis of Cushing's disease (CD)

Cushing's disease (CD) มีสาเหตุจากการหลั่ง ACTH เพิ่มขึ้นจากต่อมใต้สมอง (pituitary gland) โดย corticotroph cells ทำงานมากขึ้น มีทฤษฎีที่อธิบายภาวะนี้ 2 ทฤษฎี คือ <sup>(3)</sup> ทฤษฎีแรกเกิดจากความผิดปกติของต่อมใต้สมอง และทฤษฎีที่สองเกิดจากความผิดปกติของสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamic abnormalities) หลั่ง Corticotropin-related hormone (CRF) หรือ Arginine vasopressin (AVP) ไปกระตุ้น corticotroph cells ให้หลั่ง ACTH เพิ่มขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2 ที่แสดงเหตุผลต่าง ๆ ที่สนับสนุนแต่ละทฤษฎี มีหลักฐานการศึกษา <sup>(4-13)</sup> ที่สนับสนุนทฤษฎีของความผิดปกติของต่อมใต้สมอง ด้วยเหตุผลหลายประการดังนี้

1) 80-90 % ของ CD มีสาเหตุจากต้นกำเนิดของเซลล์ชนิดเดียวกันของ pituitary adenoma <sup>(12-13)</sup> ขณะที่ 9-33 % ของ CD พบว่ามีลักษณะ basophil hyperplasia ของ corticotroph cells

ตารางที่ 1. แสดงสาเหตุต่างๆ ของ Cushing's syndrome

Diagnosics	Patients (%)
ACTH dependent	
Pituitary-dependent Cushing's syndrome (Cushing's disease)	66.0
Ectopic ACTH syndrome (ie, bronchial, thymic, pancreatic carcinoids)	7.1
Ectopic corticotropin-releasing hormone syndrome	< 1
Macronodular adrenal hyperplasia	1.6
Non-ACTH dependent	
Adrenal adenoma	18.0
Adrenal carcinoma	6.2
Macronodular adrenal hyperplasia	< 1
Micronodular adrenal hyperplasia (including the Carney complex)	< 1
Adrenal hyperplasia caused by other stimuli (ie, gastric inhibitory Polypeptide, vasopressin, $\beta$ -adrenergic agonists, interleukin 1, immunoglobulins)	< 1

2) 90 % ของ CD เป็น microadenoma และเพียง 10 % เป็น macroadenomas ซึ่งมักเป็น invasive tumors <sup>(14)</sup>

3) 80-90 % ของ microadenoma ของ CD รักษาให้หายขาดได้ด้วย Transphenoidal surgery (TSsx) และมีอัตราการกลับมาเป็นใหม่ต่ำ ขณะที่ 10 % ของ CD มีลักษณะ hyperplasia ของ corticotroph cells และมีอัตราการกลับมาเป็นใหม่ได้บ่อย <sup>(15,16)</sup>

ภาวะ ACTH-dependent CS ส่วนมากมีสาเหตุมาจาก CD (pituitary tumors) และส่วนน้อยจากสาเหตุอื่น ดังแสดงในตารางที่ 1 การแยกภาวะ CD จาก ectopic ACTH syndrome พบว่ามีความแตกต่างกันหลายประการ เช่นภาวะ CD มักพบในเพศหญิงช่วงอายุ 20 - 40 ปี อัตราส่วนหญิงต่อชาย 8:1 ต่างกับ ectopic ACTH syndrome มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง อัตราส่วนหญิงต่อชาย 1:3 <sup>(17)</sup> ทั้งนี้อาการและอาการแสดงของ CD มักใช้

ระยะเวลาปานประมาณ 2-5 ปีหลังการเกิดโรค ซึ่งต่างจาก ectopic ACTH syndrome ที่มีอาการแสดงของโรคเร็ว โดยมากใช้เวลาน้อยกว่า 3 เดือนหลังการเกิดโรค <sup>(18)</sup>

นอกจากนี้อาการแสดงใน ectopic ACTH syndrome มักพบ hyperpigmentation ของผิวหนัง เนื่องจาก ACTH มีปริมาณสูงมาก <sup>(19)</sup>

ส่วนอาการร่วมอื่น ที่มักพบใน ectopic ACTH syndrome เช่น น้ำหนักลด, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, glucose intolerance ร่วมกับภาวะ hypokalemic alkalosis, อาการบวม และความดันโลหิตสูง เนื่องจากระดับ cortisol ที่สูง ทำให้ enzyme 11  $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase type 2 ที่ไต ไม่สามารถเปลี่ยน cortisol เป็น cortisone ซึ่งเป็น inactive hormone ได้สมบูรณ์ จึงมี cortisol เหลือมากจนสามารถแย่งจับกับ mineralocorticoid receptor ทำให้มีผลแสดงเหมือน mineralocorticoid ฮอร์โมน <sup>(20-22)</sup>

## ตารางที่ 2. แสดงสาเหตุของ Cushing's disease แยกตาม Hypothalamic Theory และ Pituitary theory

Hypothalamic Theory	Pituitary Theory
Neuroendocrine abnormalities	Lack of "cure" after pituitary stalk section
Loss of circadian rhythm sleep disturbance, other "hypochalamic defect " (TSH, LH-FSH secretion)	Circulating and CSF CRH levels are suppressed
Efficacy of centrally acting drugs	Reversal of "hypochalamic defects" upon correction of hypercortisolism
Bromocriptine, cyprohepatadine, sodium valproate	
Recurrences after pituitary surgery	High surgical cure rate (recurrences resulting from regrowth of initial
	Inadequately resected tumor rather than "real" recurrency)
	Secondary hypoadrenalism after successful pituitary surgery (may be prolonged and associated with reduced ACTH expression in surrounding adjacent normal corticotrophs)
Ectopic CRH-secreting tumors cause Cushing's disease, but pathology shows basophil hyperplasia, not adenomas	Pituitary ACTH-secreting adenoma in almost 90% of cases are monoclonal in origin

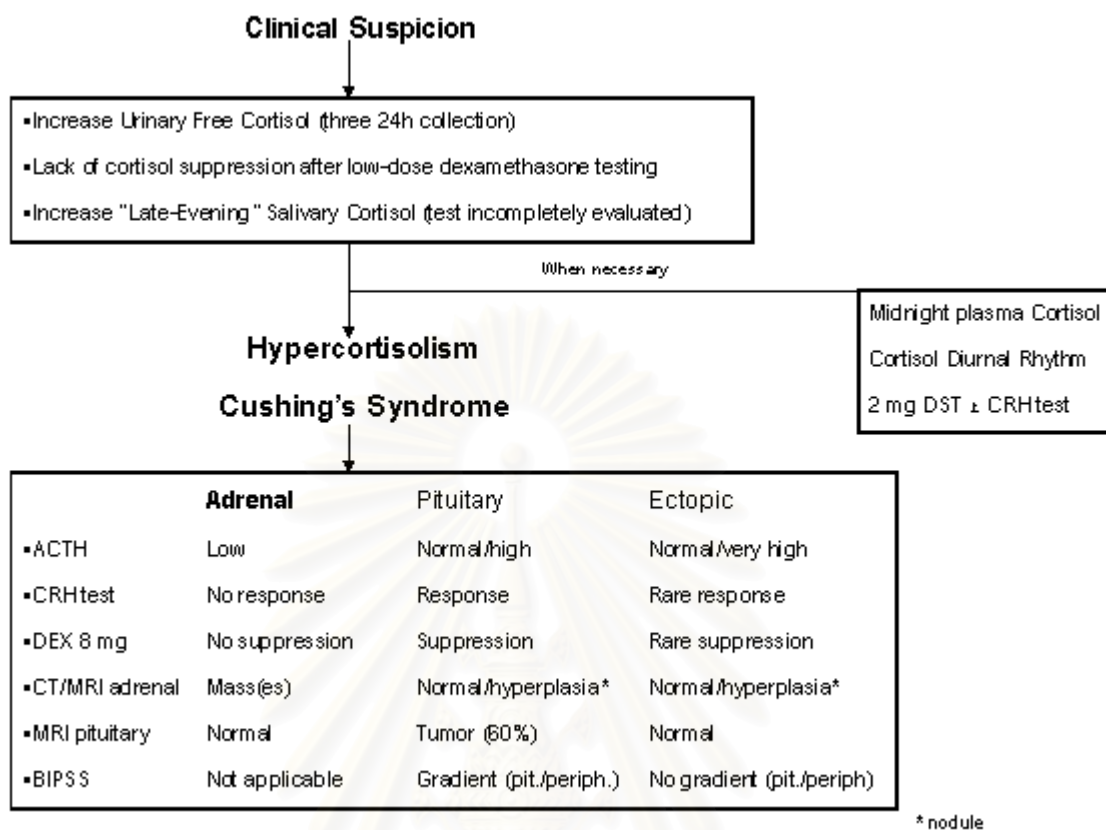
อย่างไรก็ตามพบว่า 20 % ของ ectopic ACTH syndrome มีลักษณะอาการและอาการแสดงคล้าย CD ซึ่งมักเป็น benign neuroendocrine tumors (bronchial carcinoid tumors, thymus และ pancreas) <sup>(23,24)</sup> มีอาการแสดงของโรคเนื้องอกโดยเฉลี่ย 18 เดือนหลังจากเกิดก่อนเนื้องอก นอกจากนี้ยังมีผลการทดสอบทางฮอร์โมนคล้ายกับ CD เนื่องจากมีความไวต่อ feedback inhibition of ACTH เหมือนกับ corticotroph adenoma ส่วน ectopic CRH tumors พบได้น้อยกว่า ectopic ACTH tumors โดยส่วนมากมักพบทั้งสองชนิดร่วมกัน แต่ที่จะพบเพียง ectopic CRH tumors โดยไม่พบ ectopic ACTH tumors นั้นอาจพบได้บ่อยในโรค bronchial carcinoid, medullary thyroid และ prostate carcinoma โดยในกลุ่มนี้จะพบ corticotroph hyperplasia โดยไม่พบลักษณะ adenoma ของ pituitary gland และมีผลการทดสอบทางฮอร์โมนคล้ายกับ ectopic ACTH syndrome ดังในตารางที่ 3 แสดงถึง tumor ชนิดต่าง ๆ ที่พบสัมพันธ์กับ ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome

Cushing's disease (CD) จะต้องวินิจฉัยแยกจากภาวะ Cushing's syndrome (CS) ก่อน ตามแผนผัง

ที่แสดงขั้นตอนต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 การทดสอบเบื้องต้นเพื่อวัดระดับ endogenous cortisol สูง (โดยต้องแยกภาวะ exogenous corticosteroids ออกไปก่อน) จากคนปกติหรือภาวะ pseudo – Cushing states ตามแผนผังในภาพที่ 2 จะมีการวัดระดับของ urinary free cortisol ใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับการทำ low dose dexamethasone suppression test (DST) ส่วนการวัด late-night salivary cortisol มีการนำมาใช้ในบางสถาบัน เนื่องจากมีหลักฐานจากหลายการศึกษา <sup>(26,27)</sup> พบว่าเป็นการทดสอบที่มีความไว และความจำเพาะสูง อย่างไรก็ตามการทดสอบนี้ยังไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากเป็นการศึกษาในจำนวนที่น้อยและยังไม่มีชุดน้ำยาตรวจวิเคราะห์สำเร็จรูปที่หาใช้ได้ง่าย ในกรณีสงสัยภาวะ CS แต่ผลการทดสอบเบื้องต้นไม่สนับสนุน อาจใช้การวัด midnight plasma cortisol เช่น ภาวะ CS ในหญิงตั้งครรภ์ หรือ pseudo-Cushing states หลังจากวินิจฉัยภาวะ CS แล้ว จำเป็นต้องแยกโรค CD จาก ACTH-dependent CS ตามแผนผังในรูปที่ 1 โดยมีวิธีการทดสอบต่าง ๆ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคดังต่อไปนี้

ตารางที่ 3. Tumors ที่สัมพันธ์กับ ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome.

Tumor Type	Approximate Incidence (%)
Small cell lung carcinoma	50
Non-small cell lung carcinoma	5
Pancreatic tumors (including carcinoids)	10
Thymic tumors (including carcinoids)	5
Lung carcinoids	10
Other carcinoids	2
Medullary carcinoma of thyroid	5
Pheochromocytoma and related tumors	3
Rare carcinomata of prostate, breast, ovary, gall bladder, colon	10



รูปที่ 1. แสดงแผนภูมิการวินิจฉัยแยกโรคในภาวะ CD และวินิจฉัยโรค CD (25) (เอกสารอ้างอิงที่ 25)

## 1. ACTH

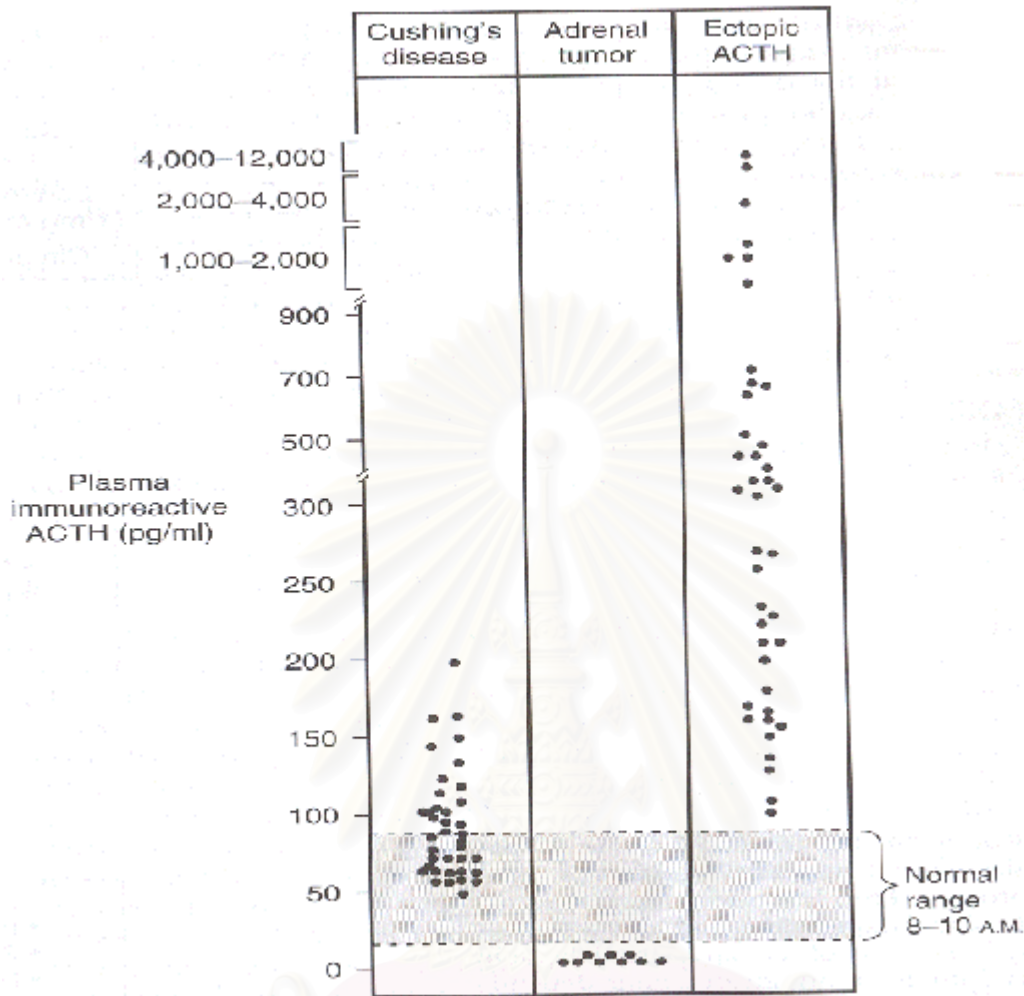
การวัด ACTH โดยวิธี two – site immuno-radiometric assays ร่วมกับการเก็บ plasma ACTH ที่ถูกต้อง ( ใช้ EDTA tube แล้วแช่แข็งทันที เพื่อป้องกันการสลายตัวของเอนไซม์ proteases ก่อนส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ) ถือว่าจะ เป็นวิธีที่ดีและมีความถูกต้องสูง ในการแยกภาวะ ACTH-dependent หรือ independent CS ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้เป็นวิธีแรกในการแยก 2 ภาวะนี้ เนื่องจากการทดสอบที่มีความถูกต้องสูง (28) แต่อย่างไรก็ตามในภาวะ adrenal CS ที่มีการหลั่งแบบ intermittent ทำให้มีระดับ cortisol ต่ำ จึงไม่เพียงพอที่จะกั้นระดับของ ACTH ได้ ทำให้ ACTH ยังสูง (29) ดังนั้นกำหนดค่า cut off ของระดับ ACTH เพื่อให้มีความไวและความจำเพาะที่ดี ในการแยก 2 ภาวะนี้ จะใช้ระดับ ACTH น้อยกว่า 10 pg/ml (2 pmol/L) ให้การวินิจฉัยเป็น ACTH-independent CS และค่า ACTH มากกว่า 20 pg/ml

(4 pmol/L) ให้การวินิจฉัยเป็น ACTH – dependent CS ส่วนถาระดับของ ACTH อยู่ช่วงระหว่าง 10 ถึง 20 pg/ml (2-4 pmol/L) อาจแยก 2 ภาวะนี้ได้ยากเนื่องจากมีค่าคาบเกี่ยวกัน มักแนะนำให้ทำการทดสอบโดยใช้ CRH stimulation test ก่อนวัดระดับ ACTH (28-29) นอกจากนี้ในกรณีที่ระดับ ACTH มีค่าที่สูงมากกว่า 200 pg/ml (44 pmol/L) สนับสนุนว่าเป็น ectopic ACTH มากกว่า CD ดังแสดงในรูปที่ 2

## 2. High-dose DST (HDDST)

การทดสอบวิธีนี้มี 2 วิธี

1.1 Standard high dose dexamethasone suppression test โดยให้รับประทาน dexamethasone 2 mg ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วัน แล้วตรวจวัดระดับ urinary free cortisol (UFC) และ serum cortisol โดย suppressible เมื่อ serum cortisol ลดลงมากกว่า 50 %



(รูปนี้ นำมาจาก Besser GH, Edwards CRW. Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1972 ; 1 : 451-490.)

รูปที่ 2. แสดงค่า ACTH ระดับต่าง ๆ ในภาวะ Cushing's disease, Adrenal tumor, Ectopic ACTH. to convert values เป็น pmol / L โดยคูณด้วย 0.2202

หรือ UFC ลดลงน้อยกว่า 10 µg/24 hr การกำหนดค่า cut off ของระดับ cortisol ที่ลดลงมากกว่า 50 % จะมีความไว 60-80 % และความจำเพาะ 53-60 %<sup>(30)</sup> และการเพิ่มค่า cut off ของการวัดระดับ cortisol ที่ลดลงมากกว่า 80 % จะเพิ่มความจำเพาะมากขึ้น

1.2 Overnight high dose dexamethasone suppression test โดยให้รับประทาน dexamethasone 8 mg ครั้งเดียวก่อนนอน แล้ววัดระดับ cortisol และ UFC เหมือนการทดสอบใน 1.1 พบว่าได้ผลเท่าเทียมกัน

การแปลผลการทดสอบของ HDDST ถ้า suppressible ได้ จะพบใน CD (pituitary Cushing's)

ส่วน nonsuppressible พบใน adrenal Cushing's และ ectopic ACTH อย่างไรก็ตามกลุ่ม ectopic ACTH ที่เป็น benign tumor เช่น bronchial carcinoid พบได้ 10-30 % ที่ผลการทดสอบเป็น suppressible นอกจากนั้นกรณี macroadenoma ของ pituitary tumor ยังพบว่าไม่สามารถ suppressible ได้อีกเช่นกัน ดังนั้นการทดสอบนี้ยังมีข้อจำกัดอีกมาก รวมทั้งมีความไวและความจำเพาะไม่ดีพอ<sup>(31)</sup>

**3. CRH stimulation test**

การทดสอบนี้ใช้แยก CD จาก adrenal CS และ ectopic ACTH tumor (ยกเว้น benign occult ectopic

ACTH tumor บางชนิดที่มีลักษณะคล้าย CD) โดยอาศัยหลักการที่ว่าภาวะ CD ยังอยู่ใน feedback inhibition loop ของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) ดังนั้นเมื่อให้ CRH เข้าไปในภาวะ CD จะมีผลกระตุ้น axis นี้โดยการเพิ่มระดับ ACTH และ cortisol วิธีการทดสอบโดยให้ ovine หรือ human CRH ขนาด 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  หรือ 100  $\mu\text{g}$  ในผู้ใหญ่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แล้ววัดระดับ ACTH และ cortisol ถ้าระดับเพิ่มขึ้น มากกว่า 35 - 50 % และ 14 - 20 % ตามลำดับให้การวินิจฉัยว่าเป็น CD (32-34)

#### 4. Desmopressin and combination of CRH / desmopressin test

การทดสอบนี้มีข้อจำกัดในการแยกภาวะ CD จาก ectopic ACTH syndrome เนื่องจากพบว่า ectopic ACTH tumors 20 - 25 % สามารถกระตุ้นการหลั่งของ ACTH ด้วยการทดสอบนี้เหมือน CD (35) วิธีการทดสอบนี้จะฉีด CRH 100  $\mu\text{g}$  เข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย desmopressin 10  $\mu\text{g}$  แล้ววัดระดับ ACTH ถ้าระดับเพิ่มขึ้นมากกว่า 40 - 50 % ให้วินิจฉัยว่าเป็น CD (35) การทดสอบนี้อาศัยหลักการว่า ในภาวะ CD 80 - 90 % เมื่อฉีด desmopressin สามารถกระตุ้น pituitary gland ให้หลั่ง ACTH เพิ่มขึ้น โดยจับกับ  $V_2$  และ  $V_3$  (vasopressin receptor) และเกือบจะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในคนปกติหรือ pseudo-CS (35-37) ดังนั้นการทดสอบนี้มีประโยชน์ 2 กรณีคือ ใช้แยกภาวะ CD จาก pseudo-CS (36) และติดตามการ recurrence ของ CD หลังการผ่าตัด (37)

#### 5. Pituitary MRI

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ ACTH-dependent CS ทุกราย แนะนำการใช้ Pituitary MRI with gadolinium enhancement การทดสอบนี้สามารถตรวจพบ pituitary adenoma ได้มากกว่า 60 % (34, 38) และในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดง รวมทั้งการทดสอบทางฮอร์โมนต่าง ๆ เข้าได้กับ CD ร่วมกับพบ Pituitary adenoma ที่มี

ขนาดมากกว่า 6 มม. จาก MRI อาจให้การวินิจฉัยว่าเป็น CD และทำการรักษาด้วยการผ่าตัดได้เลย โดยไม่ต้องทำการทดสอบ Bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) แต่อย่างไรก็ตามในคนปกติประมาณ 10 % เมื่อทำ MRI จะพบ pituitary tumor โดยไม่มีอาการของ CS ได้แต่ก่อนมักมีขนาดน้อยกว่า 5 มม. (34)

#### 6. Bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS)

การทดสอบนี้แนะนำให้ทำการตรวจในกรณีที่ผู้ป่วย ACTH-dependent CS มีอาการและอาการแสดงของโรค การทดสอบทางฮอร์โมน และการตรวจทาง MRI ที่ไม่ไปด้วยกัน เนื่องจากการทดสอบนี้มีภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย (deep vein thrombosis, pulmonary emboli, brain stem hemorrhage) และต้องทดสอบในสถาบันที่มีรังสีแพทย์และทีมงานที่มีความชำนาญด้วย

วิธีการทำ BIPSS โดยใส่ catheter เข้าไปที่ inferior petrosal sinuses (IPS) ทั้ง 2 ข้าง และที่ peripheral vein (P) แล้ววัดระดับ ACTH ที่ baseline (0 min.) และหลังฉีด ovine หรือ human CRH (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  หรือ 100  $\mu\text{g}$ ) ที่ 3 min, 5 min. และ 10 min. การแปลผลการทดสอบถ้าอัตราส่วน ACTH (IPS/P) > 2.0 และ/หรือ > 3.0 หลังฉีด CRH ให้การวินิจฉัยว่าเป็น CD พบว่ามีความไวและความจำเพาะที่สูงในสถาบันที่ชำนาญประมาณ 95 - 99 % (39)

กรณี CD (pituitary microadenoma) การใช้ inferior petrosal sinuses sampling (IPSS) เพื่อแยกตำแหน่งก่อนเชื่อว่าอยู่ซ้ายหรือขวา (lateralization) เพื่อประโยชน์ในการผ่าตัดนั้น พบว่ามีความถูกต้อง (accuracy) น้อยมากประมาณ 45 - 75 % (31,38) การศึกษาของ Lienhardt A และคณะ (40) ศึกษาเปรียบเทียบความถูกต้องในการแยกตำแหน่งของ pituitary tumors ซ้าย/ขวา ระหว่าง lateralization ของ IPSS กับการศึกษาทางรังสีรักษา (MRI/CT) พบว่า IPSS (lateralization) มีความถูกต้องมากกว่า MRI/CT แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาที่ใช้จำนวนที่ศึกษาน้อย และเป็นการศึกษาในเด็ก ส่วนการวัด venous sampling ตำแหน่งอื่น

(cavernous และ jugular veins) พบว่ายังได้ผลไม่ดีกว่า BIPSS ในการวินิจฉัย CD

#### Criteria of Biochemical Assessment for "Remission" or "Cure" of CD.

ความเร็วของการรักษา CD หลังการวินิจฉัยนั้น มีความสำคัญต่อผู้ป่วย เพื่อช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากระดับฮอร์โมน glucocorticoids ที่สูง ปัจจุบันถือว่าการรักษา CD โดยวิธี Transsphenoidal surgery (TSsx) เป็นการรักษารักษาขั้นแรกและมีประสิทธิภาพสูง โดยพบว่าการผ่าตัดของศัลยแพทย์ที่ชำนาญ มีอัตราการรักษาหายสำหรับ microadenomas 80–90 % และ macroadenomas 50 %<sup>(9-10,41)</sup> ดังนั้นจุดมุ่งหมายหลักของการรักษา CD คือ การตัด pituitary adenoma ออกได้หมด เพื่อรักษาภาวะ hypercortisolism และป้องกันการเกิดเป็นซ้ำของ CD

ปัญหาสำคัญของการประเมินผลการรักษา CD หลังการผ่าตัดว่า "Cure" และ "Remission" นั้นยังไม่มีข้อตกลงที่ชัดเจนถึงคำจำกัดความเหล่านี้ จากการทบทวนการศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลัง เนื่องจาก "criterion" ที่ใช้ในแต่ละการศึกษาใช้ระยะเวลาของการติดตามต่างกัน ดังนั้น อัตราการเกิดซ้ำหลังการรักษา จึงขึ้นกับระยะเวลาและจำนวนคนที่ใช้ในแต่ละการศึกษา ซึ่งน่าจะใช้คำว่า "initial cure"

แทน "cure rate" และใช้คำว่า "recurrence rate" แทน "remission" เนื่องจากพบว่าหลังจากมีการให้การรักษาแล้วเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปในระยะเวลาที่นานขึ้น จะมีการเกิดเป็นซ้ำเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดเป็นซ้ำของ CD หลังผ่าตัด โดยทั่วไปมักพบสูงในช่วง 10 ปีแรก

จากการศึกษาย้อนหลังของ Italian multicentre study และ European group study ในประชากรจำนวนมาก ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยว่ามีระดับ cortisol หลังผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยกำหนดระดับ cortisol ในช่วง 5.4-10.8 µg /dl. (150 - 300 nmol/L) หรือ UFC มีค่าในช่วงปกติร่วมกับอาการแสดงโรคของ CD ดีขึ้น พบว่ามี remission rate 70 – 80 % และเมื่อติดตามในระยะเวลาที่นานขึ้นพบว่าเมื่ออัตราการเกิดเป็นซ้ำเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยประมาณ 25 % ที่เวลา 10 ปี<sup>(32,42-43)</sup> นอกจากนี้ยังมีการใช้คำจำกัดความว่า "initial cure" โดยกำหนดให้ระดับ cortisol ต่ำสุด เพื่อให้มี long-term remission ที่ดีขึ้น โดยวัดระดับ cortisol ที่เวลา 9.00 น. มีค่าน้อยกว่า 1.8 µg/dl. (50 nmol/L)<sup>(44-46)</sup> ภายใน 5-14 วันหลังการผ่าตัดและต้องหยุด hydrocortisone มื้อสุดท้ายอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ก่อนวัดระดับ cortisol<sup>(47)</sup> พบว่าเมื่อใช้คำจำกัดความของ "Initial cure" แล้วติดตามในระยะเวลาที่นานขึ้นก็ยังพบ occult relapse ของ CD จาก biochemical marker แต่ยังไม่มีการแสดงของ CD<sup>(44)</sup> โดยพบอัตราการเกิดเป็นซ้ำ 11.5 % (7/61) ในระยะเวลา

ตารางที่ 4. แสดงถึง อายุ ชนิดของ pituitary tumors ระดับของ UFC และ cortisol (ก่อนและหลังผ่าตัดตามลำดับ) ในผู้ป่วย 7 คนที่เกิดเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด

Age	Preoperative metyrapone	Radiology	Preoperative UFC (nmol)	Assay method demonstrating undetectable cortisol < 50
56	No	Macroadenoma	1864	DPC
29	Yes	Macroadenoma	3500	Immuno-1
22	No	Macroadenoma	2531	DPC
41	No	Macroadenoma	1503	Immuno-1
14	Yes	Macroadenoma	1245	DPC
40	Yes	Macroadenoma	653	DPC
18	No	Macroadenoma	1400	Immuno-1



ตารางที่ 5. แสดงถึงพยาธิวิทยา ระยะเวลาการเกิดเป็นซ้ำ และชนิดของการรักษาในผู้ป่วย 7 คน ที่เกิดเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด

Histology	Time of recurrence	Type of recurrence	Treatment after recurrence
ACTH staining, pituitary adenoma	12 months	Biochemical	Bilateral adrenalectomy
ACTH staining, pituitary adenoma	6 years	Biochemical	Repeat TSA
ACTH staining, pituitary adenoma	18 months	Biochemical and symptoms of weight gain, hypertension	Repeat TSA
ACTH staining, pituitary adenoma	4 years	Biochemical	Repeat TSA
ACTH staining, pituitary adenoma	3 years	Biochemical and symptoms of weight gain	Repeat TSA
ACTH staining, pituitary adenoma	5 years	Biochemical	Repeat TSA and radiotherapy
ACTH staining, no adenoma	8 months	Biochemical and symptoms of headache, weight gain	Repeat TSA and radiotherapy

การติดตามโดยเฉลี่ย 38 เดือน และผลพยาธิวิทยาส่วนมากเป็น pituitary adenoma ดังแสดงในตารางที่ 4 และ 5 ตามลำดับ โดยตารางดังกล่าวแสดงลักษณะและระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยและเกิดเป็นซ้ำ 7 คน โดยใช้คำจำกัดความของ "Initial cure" (cortisol น้อยกว่า 1.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) โดยผู้ป่วยทั้ง 7 คน ที่ให้การวินิจฉัยว่ามีอาการเกิดเป็นซ้ำจากระดับ UFC ที่สูงขึ้นและไม่สามารถ suppress ได้โดย low-dose dexamethasone suppression test (LDDST)<sup>(44)</sup>

การศึกษาโดย Pereira และคณะ<sup>(49)</sup> พบว่าถ้าระดับ cortisol หลังผ่าตัด TSsx 2 สัปดาห์ มีค่ามากกว่า 138 nmol/L (5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) สามารถ "cure" ได้ ถ้าระดับ cortisol หลังผ่าตัด 3 เดือนมีค่าน้อยกว่า 50 nmol/L (1.8  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) โดยติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในระยะเวลา มากกว่า 10 ปี พบว่ามี remission 100 % (6/6) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังเปรียบเทียบความไวของการวัดระดับ cortisol ที่ 2 สัปดาห์และที่ 3 เดือนหลังการผ่าตัด พบว่าระดับ cortisol ที่ 3 เดือน มีความไวดีกว่าการวัดระดับ cortisol ที่ 2 สัปดาห์

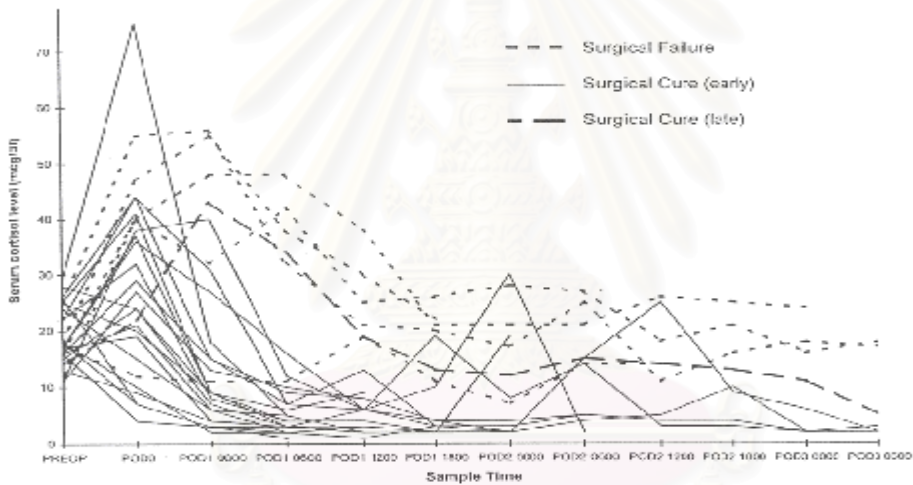
Rollin และคณะ<sup>(50)</sup> ได้ทำการศึกษาไปข้างหน้า โดยวัดระดับ cortisol หลังผ่าตัด TSsx ของ CD จำนวน

41 ราย เปรียบเทียบระหว่างการวัดที่ 24 ชั่วโมงและ 10 - 12 วันหลังผ่าตัด พบว่าการวัดระดับ cortisol ในช่วง 10-12 วันหลังผ่าตัด มีความไวและความจำเพาะดีกว่า นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบ ความไวและความจำเพาะ ของการวัดระดับ cortisol ในช่วง 10-12 วันหลังผ่าตัด ที่ระดับค่าต่าง ๆ ดังนี้ 3.0, 5.0, 7.0 และ 10.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  พบว่าค่า cortisol ที่ระดับ 7.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ในช่วง 10-12 วันหลังผ่าตัด มีความไว และความจำเพาะ เท่ากับ 100 % ดังนั้นการศึกษานี้จึงแนะนำให้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย "Cure" โดยการวัดระดับ cortisol ในช่วง 10-12 วัน ได้น้อยกว่า 7.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (193.2 nmol/dl) ซึ่งในการศึกษานี้เมื่อใช้คำจำกัดความดังกล่าวข้างต้นพบว่ามี recurrence rate เท่ากับ 5.5 % (2/36) ในระยะเวลา 4.5 ปีและ 5.5 ปี ตามลำดับ (ระยะเวลาโดยเฉลี่ยในการติดตามหลังการผ่าตัดเท่ากับ 4.8 ปี)

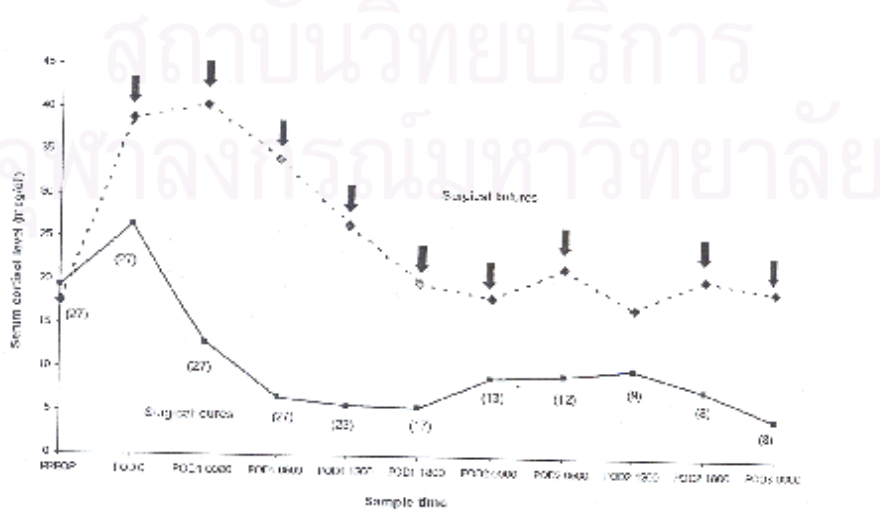
Simmons และคณะ<sup>(51)</sup> ศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วย 27 คน ได้ใช้คำจำกัดความของ "Surgical cure" และ "Surgical failure" โดยวัดระดับ cortisol ที่เวลา 9.00 น. หลังการผ่าตัดวันแรก < 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  หรือวัดระดับ cortisol ได้น้อยกว่าการวัดในช่วงเวลาเที่ยงคืนก่อนผ่าตัด โดยผู้ป่วยจะต้องไม่ได้รับ steroid ทดแทนจากภายนอก ทั้งในช่วงก่อนผ่าตัด, ระหว่างผ่าตัด และหลังการผ่าตัด

จนกระทั่งวันแรกหลังการผ่าตัด จากคำจำกัดความนี้พบว่า มี remission rate 81 % (22/27) และในจำนวนนี้พบว่าส่วนมากมีระดับ cortisol < 10 µg/dl และส่วนน้อยที่ต้องใช้เวลาประมาณ 3 วันหลังผ่าตัดถึงจะมีระดับ cortisol < 10 µg/dl นอกจากนั้นเมื่อได้ติดตามผู้ป่วยที่มี remission rate กลุ่มนี้ต่อไปถึง 8 เดือน ยังไม่พบว่ามี recurrence เกิดขึ้น ดังแสดงผลในรูปที่ 3 และ 4 ซึ่งได้แสดงผลของ “surgical cure” โดยการวัดระดับ cortisol ได้น้อยกว่า 10 µg/dl ในระยะเวลา 3 วันหลังผ่าตัด แต่ใน surgical failure จะยังคงมีระดับ cortisol > 10 µg/dl หลัง 3 วัน

จากการผ่าตัด อย่างไรก็ตามคำจำกัดความนี้น่าจะใช้เป็นเพียงแนวทางสำหรับศัลยแพทย์ ที่จะพิจารณาทำการผ่าตัดใหม่ในรายใดบ้าง นอกจากนั้นควรมีการติดตามผู้ป่วยอีกต่อไปเช่นกันว่าจะมีการเกิดเป็นซ้ำหรือไม่ เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ระยะเวลาติดตามเพียง 8 เดือน แต่การศึกษาก่อนหน้านี้โดย Yap และคณะ<sup>(44)</sup> พบว่ามีอัตราการเกิดเป็นซ้ำ 11.5 % เมื่อติดตามต่อไปในระยะเฉลี่ย 38 เดือน ถ้าใช้คำจำกัดความว่า “Cure” โดยวัดระดับ cortisol ในระหว่าง 5-14 วันหลังผ่าตัดว่าน้อยกว่า 1.8 µg/dl



รูปที่ 3. แสดงระดับ cortisol ในช่วงระยะเวลา 3 วันหลังการผ่าตัด โดยแสดงตามเส้นกราฟเป็น Surgical failure, Surgical Cure (early) และ Surgical Cure (late)



รูปที่ 4. แสดงระดับของ cortisol ในช่วงระยะเวลา 1-3 วัน หลังผ่าตัด โดยแยกตามคำจำกัดความ “Surgical cures” และ “Surgical failures”

ดังนั้น คำจำกัดความ “cure” ของ CD ยังไม่มีข้อตกลงที่ชัดเจน เนื่องจากระยะเวลาที่ติดตามของการเกิด “remission” และ “recurrence rates” ของแต่ละคำจำกัดความในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 6 ซึ่งได้รวบรวมคำจำกัดความของคำว่า “cure” ต่าง ๆ รวมทั้งระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยในสถาบันและศัลยแพทย์ ที่ทำการรักษาเดียวกันในแต่ละการศึกษา จากหลักฐานดังกล่าวข้างต้นพบว่า “recurrence rates” จะเพิ่มขึ้น เมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาที่นานขึ้น ดังนั้นจึงควรใช้คำว่า “initial cure” ของ CD หลังการผ่าตัดและมีการติดตามผู้ป่วยต่อไปแม้ระยะเวลามากกว่า 10 ปี

การกำหนดคำจำกัดความว่า “cure” ของ CD หลังการผ่าตัด โดยวัดระดับ cortisol น้อยกว่า 50 nmol/L (น้อยกว่า 1.8 µg/dl) น่าจะอธิบายผลจากภาวะ CD ที่เป็น microadenoma จะมีการหลั่ง glucocorticoid สูงขึ้นในระยะเวลายาวนาน และมีผลต่อ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) ทำให้เซลล์ corticotrophs ปกติถูกกด ดังนั้นถ้าผ่าตัดเอา pituitary adenoma ออกได้หมด ไม่ควรจะมีระดับ cortisol ได้หรือวัดได้น้อยกว่า 50 nmol/L (น้อยกว่า 1.8 µg/dl) และระดับ cortisol ที่มากกว่านี้ น่าจะบอถึงภาวะรักษาไม่หายขาดของ CD หลังการผ่าตัด ดังแสดงในรูปที่ 5

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Yap และคณะ<sup>(44)</sup> พบว่าการใช้คำจำกัดความว่า “cure” ของ CD โดยวัดระดับ cortisol ในช่วง 5-14 วันหลังการผ่าตัด น้อยกว่า 1.78 µg/dl เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปในระยะเวลาเฉลี่ย 36.6 เดือน พบมีอัตราการเกิดเป็นซ้ำ 11.5 % ซึ่งไม่เป็นไปตามทฤษฎีดังกล่าวข้างต้น Newell-Price<sup>(52)</sup> ได้อธิบายเหตุผลที่อาจเป็นไปได้ว่าในภาวะปกติที่ไม่มี corticotroph tumor cells ระดับ glucocorticoids ที่สูงจะมี negative feedback ไปยับยั้งการสร้างและหลั่ง CRH และ ACTH ที่ระดับ hypothalamus และ ต่อมใต้สมอง และพบว่า pro-opiomelanocortin gene transcription (Precursor of ACTH) ในเซลล์ corticotroph จะถูกยับยั้งโดย glucocorticoid ภายใน 15 นาที<sup>(53)</sup> แต่ในภาวะผิดปกติ

ปกติที่มี corticotroph tumor cells ใน (CD) จะมี partial resistance ต่อ negative feedback ของ glucocorticoids ทำให้ใช้ LDDST มาทดสอบ CD แต่อย่างไรก็ตามพบว่าอย่างน้อย 2 % ของ corticotroph tumor cells ใน CD สามารถ suppress ได้โดย LDDST เหมือนภาวะปกติ ซึ่งแสดงถึงส่วนหนึ่งของ corticotroph tumor cells ใน (CD) มีความไวต่อ glucocorticoid ซึ่งอาจอธิบายภาวะที่ยังเหลือ corticotroph tumor cells เล็กน้อยหลังผ่าตัดอาจจะมีระดับ cortisol ไม่ได้หรือต่ำมาก (แต่เมื่อติดตามระยะเวลานานขึ้น tumor cells เหล่านี้จะเพิ่มขนาดและเกิดเป็นซ้ำได้ ซึ่งอาจรักษาไม่หายขาด cu แม้จะวัดระดับ cortisol ไม่ได้ในช่วงแรกของการผ่าตัด) ส่วนอีกเหตุผลหนึ่งที่อาจอธิบายได้ จากภาวะ mild หรือ cyclical hypercortisolism อาจมีผลทำให้ระดับ cortisol ช่วงที่วัดในระยะแรกต่ำ ซึ่งพบได้หลายวันถึงหลายสัปดาห์<sup>(54)</sup> ดังนั้นจากการทบทวนหลักฐานต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นในการให้คำจำกัดความ “cure” ของ CD หลังผ่าตัด มีหลายคำจำกัดความจากแต่ละการศึกษาเพื่อให้มีผล “remission” ระยะยาวและมี “recurrence rate” ต่ำ จากหลักฐานการศึกษาของ Yap, Rees, Pereira และ Rollin ซึ่งแสดงถึงเกณฑ์การให้คำจำกัดความ “cure” ของ CD หลังผ่าตัด และการติดตามดู “Recurrence rate” นั้น ผู้ทบทวนบทความนี้มีความเห็นในการแนะนำการติดตามผู้ป่วย CD หลัง TSsx ให้เจาะเลือดวัดระดับ cortisol ที่ 1 วัน, 5-7 วัน, 10-12 วัน และที่ 3 เดือนหลังผ่าตัด โดยใช้ระดับน้อยกว่า 1.8 µg/dl ที่ 5-7 วันและน้อยกว่า 7.0 µg/dl ที่ 10-12 วันและที่ 3 เดือนตามลำดับในการวินิจฉัย “initial cure” ของ CD หลังผ่าตัด

### Management of Initial Cure of CD after Transphenoidal surgery (TSsx)

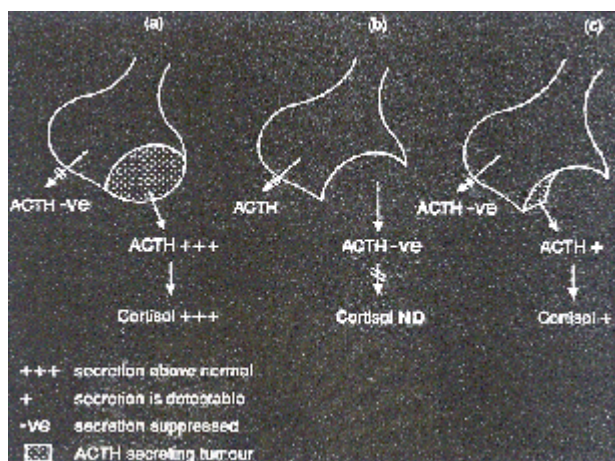
การติดตามผู้ป่วย CD หลังการรักษาผ่าตัดโดย TSsx มีความสำคัญ เมื่อพบว่า initial cure หรือ surgical cure ตามคำจำกัดความดังกล่าวข้างต้นแล้ว จะต้องให้ glucocorticoid ทดแทนทันที เพื่อป้องกันภาวะ adrenal

**ตารางที่ 6.** แสดงผล “long-term remission” และ “recurrent rates” หลังการผ่าตัดของ CD ตามคำจำกัดความว่า “cure” ในแต่ละการศึกษาซึ่งผลข้อมูลถูกรวบรวมจากด้วยแพทย์และสถาบันเดียวกัน ที่ทำการรักษาแยกแยะการศึกษารักษาของ Rollin และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาโดยศัลยแพทย์หลายสถาบัน

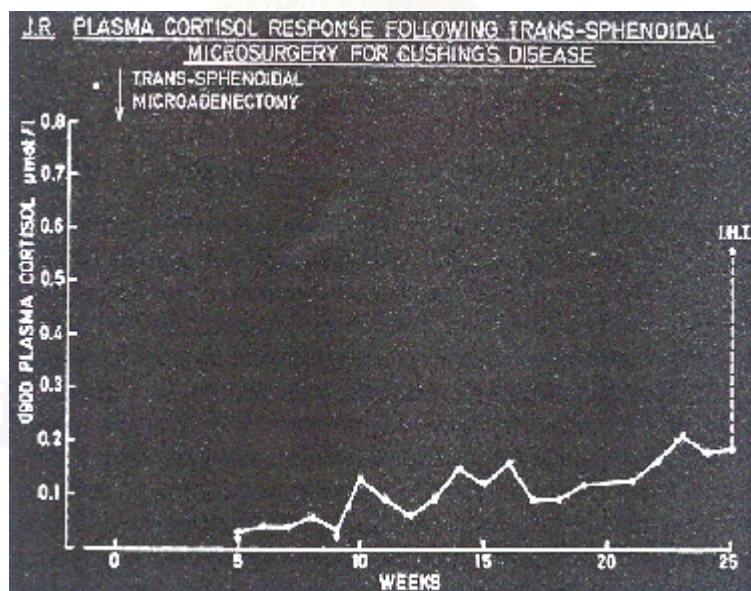
Author (Ref)	No. of patients	Follow-up in months [median(range)]	Postoperative cortisol Measurement	Criteria for cure	Postoperative cure	Long-term remission during prolonged follow-up
Sonino <i>et al.</i> (padova) <sup>(42)</sup>	103	72 (24-92)	5-15 d	24-h UFC < 248 nmol normal low dose dex test	77%	58%
Yap <i>et al.</i> (Oxford) <sup>(43)</sup>	89	38 (6-348)	3-4 d 3 and 6 months	Cortisol 0900 h < 50 nmol/liter (1.78 µg/dl)	68.5%	61%
Chee <i>et al.</i> (Newcastle) <sup>(45)</sup>	61	88	2,6 wk 1 yr	Cortisol 0900 h and midnight, within reference range cortisol, (at 2 wk) 221 nmol/liter (at 6 wk)	79%, median 0900 h 162.5 nmol/liter (at 2 wk) 221 nmol/liter (at 6 wk)	67%
Rees <i>et al.</i> (Cardiff) <sup>(44)</sup>	54	72 (6-252)	< 1 wk	Cortisol 0900 h < 50 nmol/liter. If not further definite therapy.	77%	74%
Estrada <i>et al.</i> (Madrid) <sup>(47)</sup>	58	Mean 68 (6-198)	8-12 d postop, every 3 to 6 months	Cortisol 0900 h < 60.7 ± 38.6 nmol/liter, if also normal circadian rhythm+ normal response to an insulin tolerance test	71%	72%
Pereira <i>et al.</i> (Leiden) <sup>(48)</sup>	80	86 (12-288)	2, 6, 12 wk, 6 months annually thereafter	Cortisol 0900 h	57% <sup>a</sup> 48% (2 wk)	65%
* Rollin <i>et al.</i> <sup>(50)</sup>	41	58	10-12 d	< 50 nmol/liter < 138 nmol/liter Cortisol 0800h < 193.2 nmol/liter (7.0 µg/dl) <sup>(51)</sup>	55% (12 wk) 69% (< 138 nmol/liter) 83%	78%

<sup>a</sup> Part of larger series of 109 patients of whom 34 had persistent hypercortisolism. Of the remaining 75, 58 patients were selected for an extensive postoperative evaluation.

\* เป็นการศึกษาในผลการ TSsx ในศัลยแพทย์หลายคณะ



รูปที่ 5. แสดงผลของระดับ cortisol ในภาวะต่าง ๆ หลังการผ่าตัดรักษา CD (microadenoma) โดยแสดงความสัมพันธ์ของระดับ cortisol ต่อ HPA-axis ในภาวะต่าง ๆ ดังนี้  
ภาพ a แสดงภาวะที่เซลล์ corticotrophs ปกติในรอบ ๆ ต่อม pituitary จะถูกกดโดยการหลั่ง ACTH - secreting pituitary adenoma ในภาวะ CD  
ภาพ b ถ้าผ่าตัดต่อม pituitary ออกหมด ควรวัดระดับ cortisol ไม่ได้หรือน้อยกว่า 50 nmol/L (1.8 µg/dl)  
ภาพ c กรณีผ่าตัดไม่หมดเหลือ adenoma วัดระดับ cortisol ได้มากกว่า 50 nmol/L (1.8 µg/dl) ซึ่งมักรักษาไม่หายขาด



รูปที่ 6. แสดง Recovery ของ hypothalamic pituitary adrenal axis หลังผ่าตัด microadenoma โดยใช้ insulin hypoglycemic test (ภาพนี้มาจาก William Textbook of Endocrinology Tenth Edition)

insufficiency และระหว่างการศึกษาติดตามจะวัดระดับ UFC, cortisol ที่เวลา 8.00 น. (หลังหยุด steroid) ที่ 3 เดือน, 6 เดือน และทุกปีตามลำดับ และถ้ามีระดับของ cortisol และ UFC ที่สูงกว่าปกติ (8.00น. cortisol 7-25 µg/dl, UFC < 280 nmol/L) จะต้องทำ LDDST และให้การวินิจฉัย recurrence ของ CD โดยมีการเพิ่มขึ้นของ UFC และไม่สามารถ suppress ได้โดย LDDST<sup>(44)</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาหลาย ๆ การศึกษา<sup>(34,36)</sup> พบว่าการใช้ CRH หรือ desmopressin กระตุ้นก่อนวัดระดับ ACTH และ cortisol สามารถบอก การเกิดเป็นซ้ำของ CD ได้เร็วขึ้น

การประเมินการฟื้นการทำงานของ ACTH หลัง “initial care” ของ CD หลังผ่าตัดพบว่าใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 25 สัปดาห์ โดยทำการทดสอบ insulin hypoglycemic test หลังหยุด prednisolone ทดแทนอย่างน้อย 5 วัน นอกจากนี้ในการศึกษาของ Yap และคณะ<sup>(44)</sup> พบว่ามีการฟื้นการทำงานของ ACTH โดยวัดระดับ cortisol ได้ปกติ ใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 10.7 เดือน

### Management of Persistent or Recurrence of CD after Transphenoidal surgery (TSsx) of Cushing's disease (CD)

TSsx ถือว่าเป็นวิธีการรักษาหลักของ CD ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพสูงถึง 80 % สำหรับศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญ ส่วนอีกประมาณ 20 % ที่ไม่สามารถรักษา

ได้หายขาดนั้น พบว่า 80 - 90 % มีสาเหตุจากการไม่สามารถตรวจพบ adenoma หรือตัดเอา dural invasion ของ adenoma ออกได้หมดในระหว่างการผ่าตัด ทำให้เหลือ corticotroph cell tumor อยู่ และส่วนน้อยซึ่งน้อยกว่า 10 % มีสาเหตุมาจาก corticotroph hyperplasia<sup>(55)</sup> ในกรณีที่มี persistent หรือ recurrence ของ CD หลัง TSsx จำเป็นต้องพิจารณาวิธีการรักษาใหม่ ซึ่งมี 3 วิธี ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยแต่ละวิธีจะมี remission rate ที่ระยะเวลาต่าง ๆ และภาวะ hypopituitarism หลังการรักษา จากข้อมูลในตารางที่ 7 พบว่าวิธี radiotherapy<sup>(56)</sup> มีอัตราการไม่เกิดซ้ำหลังการรักษา 56 - 83 % เนื่องจากประสิทธิภาพของการรักษา ใช้เวลานานโดยเฉลี่ย 5-10 ปี และเกือบ 100 % มีภาวะ hypopituitarism ที่ 10 ปี ซึ่งเป็นข้อเสียของวิธีนี้ สำหรับการศึกษานี้ สำหรับการศึกษานี้ของ Robert และคณะ<sup>(55)</sup> พบว่าการทำ TSsx ใหม่อีกครั้ง ยังมีประสิทธิภาพที่สูงเมื่อเทียบกับวิธีอื่น แต่ก็ยังทำให้เกิดภาวะ hypopituitarism ที่สูง เนื่องจากการผ่าตัดต่อม pituitary ออกมากขึ้น ส่วนวิธี radio surgery (Gamma Knife)<sup>(57)</sup> ได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีประสิทธิภาพดี เพราะทำให้เกิดภาวะ hypopituitarism และภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ น้อยมาก แต่อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีนี้ยังต้องการระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยที่นานขึ้นต่อไป

ตารางที่ 7. เปรียบเทียบวิธีการรักษาแบบต่าง ๆ หลังจากไม่สามารถด้วยวิธี transsphenoidal surgery ของ CD

	Remission	Median time F/U	Hypopituitarism
Repeat transsphenoidal Sx <sup>(55)</sup>	24/33 (73 %)	48 months	24 %
Radiotherapy <sup>(56)</sup>	25/30 (56-83 %)	42 months	60-100 %
Radio surgery <sup>(57)</sup>	27/44 (63 %)	39 months	16 %

## สรุป

โดยสรุปบทความนี้ได้รวบรวมความสำคัญของการวินิจฉัยโรค การรักษา การติดตามผู้ป่วยหลังการผ่าตัด และการเลือกวิธีการรักษาเมื่อมีการเกิดเป็นซ้ำของ Cushing's disease ภาวะ CD เป็นภาวะที่มีการหลั่ง cortisol สูงขึ้น จาก corticotroph adenoma ของต่อม pituitary และพบมากที่สุดใภาวะ Cushing's syndrome (CS) การวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค CD จากภาวะ ACTH dependent CS ที่ถูกต้อง มีความสำคัญต่อการรักษาและพยากรณ์ของโรค การวัดระดับ ACTH ไขแยกภาวะ ACTH dependent CS จากภาวะ ACTH independent CS โดยระดับ ACTH มากกว่า 20 pg/dl จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น ACTH dependent CS และในกรณีที่สงสัย CD ให้ทำ MRI ของต่อมใต้สมอง ถ้าพบขนาดมากกว่า 0.6 mm ร่วมกับอาการและอาการแสดงเข้าได้กับ CD สามารถให้การรักษาโดย TSsx ได้เลย โดยไม่จำเป็นต้องทำ BIPSS ส่วนการทดสอบอื่น ๆ ที่ใช้วินิจฉัยแยกโรค CD เช่น HDDST ไม่นิยมใช้เนื่องจากเป็นการทดสอบที่มีความไวและความจำเพาะต่ำ ส่วน CRH และ CRH/desmopressin stimulation test มักไม่นิยมใช้ เนื่องจากไม่มีสาร CRH ในประเทศไทย ส่วนการกระตุ้นด้วย desmopressin ในการวินิจฉัย CD ไม่ได้มีความไวและความจำเพาะดีกว่าเดิม ปัจจุบัน Transsphenoidal surgery (TSsx) ยังเป็นวิธีการการรักษา CD วิธีแรก que เลือกใช้ มีประสิทธิภาพดี โดยเฉพาะใน microadenoma ของ CD อย่างไรก็ตามการรักษา CD โดยวิธี TSsx พบว่ายังมีการเกิดเป็นซ้ำได้ ปัจจุบันการติดตามการรักษาโดยให้คำจำกัดความว่า "cure" และ "remission" ยังไม่มีข้อตกลงที่ชัดเจน ควรใช้คำจำกัดความว่า "initial cure" โดยวัดระดับ serum cortisol น้อยกว่า 1.8 µg/dl (50 nmol/L) ในช่วงระหว่าง 5-7 วัน หลังการผ่าตัด แล้วมีการติดตามผู้ป่วยต่อไปเป็นระยะ ๆ หลังผ่าตัดที่ 2 สัปดาห์, 3 เดือน และทุก 4-6 เดือนหลังจากนั้น ว่ามีการเกิดเป็นซ้ำหรือไม่ โดยการวัดระดับ serum cortisol ที่ 8.00 น. และ UFC ถ้าค่าสูงกว่าปกติ (8.00 น. cortisol 7-25 µg/dl, UFC 280 nmol/L) ให้ทำ LDDST

ถ้า suppress ไม่ได้ให้วินิจฉัยว่ามีการเกิดเป็นซ้ำของ CD แม้ว่าจะยังไม่มีอาการแสดงของ CD และควรพิจารณาการรักษาซ้ำ ซึ่งมีวิธีการรักษาหลายวิธีอย่างไรก็ตามการพิจารณาการรักษาซ้ำ โดยวิธี TSsx ยังมีประสิทธิภาพที่สูง และได้ผลที่นานกว่าเมื่อเทียบกับวิธีการรักษาอื่น ๆ

## อ้างอิง

1. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB. Cushing's disease. In: Imura H, ed. The Pituitary Gland. New York: Raven Press, 1985: 441 - 66
2. Liddle GW, Shute AM. The evolution of Cushing's syndrome as a clinical entity. Adv Intern Med 1969; 15: 155 - 75
3. Biller BM. Pathogenesis of pituitary Cushing's syndrome. Pituitary versus hypothalamic. Endocrinol Metab Clin North Am 1994 Sep; 23(3): 547 - 54
4. Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J. Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1979 May;48(5):760-5
5. Krieger DT, Glick SM. Growth hormone and cortisol responsiveness in Cushing's syndrome: Relation to a possible central nervous system etiology. Am J Med 1972 Jan; 52(1):25 - 40
6. Kling MA, Roy A, Doran AR, Calabrese JR, Rubinow DR, Whitfield HJ Jr, May C, Post RM, Chrousos GP, Gold PW. Cerebrospinal fluid immunoreactive corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotropin secretion in Cushing's disease and major depression: potential clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 1991 Feb; 72(2): 260 - 71
7. Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. N Engl J Med 1975 Oct 30; 293(18): 893 - 6

8. Lamberts SWJ, Klijn JG, de Quijada M, Timmermans HA, Uitterlinden P, de Jong FH, Birkenhager JC. The mechanism of the suppressive action of bromocriptine on adrenocorticotropin secretion in patients with Cushing's disease and Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Aug; 51: 307 - 11
9. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, Racadot J, Derome P, Laudat MH, Girard F. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 May; 66(5): 1056 - 64
10. Bochiccio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Nov; 80(11): 3114 - 20
11. Fitzgerald PA, Aron DC, Findling JW, Brooks RM, Wilson CB, Forsham PH, Tyrrell JB. Cushing's disease: transient Secondary adrenal insufficiency after selective removal of pituitary microadenomas. Evidence for a pituitary origin. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 Feb; 54: 413 - 22
12. Gicquel C, Le Bouc Y, Luton PJ, Girrard F, Bertagna X. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Aug; 75(8):472-5
13. Biller BM, Alexander JM, Zervas NT, Hedley-Whyte ET, Arnold A, Klibanski A. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Nov; 75: 1303 - 9
14. Tonner D, Belding P, Moore SA, Schlechte JA. Intracranial dissemination of an ACTH secreting pituitary neoplasm: a case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1992 May; 15(5): 387 - 91
15. Krieger DT. Physiopathology of Cushing's disease. *Endocr Rev* 1983 Winter; 4(1): 22 - 43
16. Van Cauter E, Refetoff S. Evidence for two Subtypes of Cushing's disease based on the analysis of episodic cortisol secretion. *N Engl J Med* 1985 May 23; 312(21):1343 - 9
17. Baxter JD, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 511 - 650
18. Orth DN. Ectopic hormone production. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill 1987:1692 - 735
19. Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS. Ectopic ACTH syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985 Feb; 149(2): 276 - 82
20. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986 Jun; 24(6): 699 - 713
21. Imura H, Matsukura S, Yamamoto H, Hirata Y, Nakai Y. Studies on ectopic ACTH-producing tumors:.II. Clinical and biochemical features in 30 cases. *Cancer* 1975 May; 35(5):1430-7



22. Findling JW, Tyrrell JB. Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch Intern Med* 1986 May; 146(5): 929 - 33
23. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992 Aug 1; 117(3): 209 - 14
24. Odell WD. Bronchial and thymic carcinoids and the ectopic ACTH syndrome. *Ann Thorac Surg* 1990 Jul; 50(1): 5 - 6
25. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome : A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Dec; 88(12): 5593 - 602
26. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Oct; 87(10):4515 - 21
27. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Aug; 83(8): 2681 - 6
28. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998 Oct; 19(5): 647 - 72
29. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995 Mar 23; 332(12): 791 - 803
30. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome, *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 Sep; 30(3): 729 - 47
31. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Jun; 82(6): 1780 - 5
32. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr; 87(4):1640 - 5
33. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB Jr. A simplified morning ovine corticotrophin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Nov; 77(5): 1308 - 12
34. Invitti C, Girdi FP, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Feb; 84(2): 440 - 8
35. Tsagarakis S, Tsigos C, Vasilliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, Raptis SA, Thalassinou N. The desmopressin and combined CRH-desmopressin test in the differential diagnosis of ACTH-dependent

- Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr; 87(4): 1646 - 53
36. Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The Desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Oct; 85(10): 3569 - 74
37. Colombo P, Dall' Asta C, Babetta L, Re T, Passini E, Faglia G, Ambrosi B. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2000 Aug; 143(2): 227 - 34
38. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001 May 10; 257(9258): 783 - 91
39. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Culter GB Jr, Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991 Sep 26; 325(13): 897 - 905
40. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Dec; 86(12): 5711 - 4
41. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1983 Jan 13; 308(2):103 - 4
42. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Nov; 80(11): 3114 - 20
43. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk Factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jul; 81(7): 2647 - 52
44. Yap LB, Turner HE, Adams CR, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol dose not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Jan; 56(1): 25 - 31
45. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Apr; 56(4): 541 - 51
46. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 May; 54(5): 617 - 26
47. McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 Jan; 44(1): 1 - 6
48. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfraro J, Lucas

- T, Diez S, Salto L, Barceló B. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Dec; 86(12): 5695 - 9
49. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Jan Smit WA, Roelfsema F, Romijn JA. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Dec; 88(12): 5858 - 64
50. Rollin AG, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepliewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3): 1131 - 9
51. Simmons NE, Alden TD, Thorner MO, Laws ER Jr. Serum cortisol response to transphenoidal surgery for Cushing disease. *J Neurosurg* 2001 Jul; 95(1): 1 - 8
52. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Jan; 56(1):19 - 21
53. Eberwine JH, Roberts JL. Analysis of pro-opiomelanocortin gene structure and function. *DNA* 1983; 2(1):1 - 8
54. Atkinson AB, McCance DR, Kennedy L, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery : a trap for the unwary. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 Mar; 36(3): 297 - 9
55. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK. Repeat transsphenoidal surgery by Cushing's disease. *J Neurosurg* 1989; 71: 520 - 7
56. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, óez S, Lucas T, Barceló B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997 Jan 16; 336(3): 172 - 7
57. Sheehan TM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2000 Nov; 93(5): 738 - 42

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “การตรวจวินิจฉัยโรคคุชชิ่งและคำจำกัดความของการรักษาหายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมใต้สมอง” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

### คำถาม - คำตอบ

- ข้อใดต่อไปนี้เป็นอาการและอาการแสดงของ Endogenous Cushing Syndrome ยกเว้น
  - DM หรือ IGT
  - Hypertension
  - Osteoporosis
  - Subcapsular cataract
  - Facial plethora
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางอ้อมที่สนับสนุนภาวะ Cushing's Syndrome ข้อใดที่ถูกต้อง ยกเว้น
  - TSH ต่ำกว่าปกติ
  - Leucocytosis
  - Hct สูงกว่าปกติ
  - Metabolic alkalosis
  - Hyperkalemia
- ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคที่สงสัยภาวะ Cushing's Syndrome มาก ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ ยกเว้น
  - Urine free cortisol
  - Overnight 1 mg. dexamethasone suppression test
  - Standard low dose dexamethasone suppression test
  - Midnight plasma cortisol
  - Standard low dose dexamethasone suppression test with CRH

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “การตรวจวินิจฉัยโรคคุชชิ่งและคำจำกัดความของการรักษาหายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมใต้สมอง”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 11 เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0411 -(1016)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit ..... เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....  
ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)
5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. ผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น Cushing's Syndrome แล้ว ในกรณีนี้ต้องการวินิจฉัยว่าเป็น Cushing's disease หรือไม่ ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการใดเป็นอันดับแรก
- High dose dexamethasone suppression test
  - Overnight high dose dexamethasone suppression test
  - CRH stimulation test
  - ACTH level test
  - Desmopressin and combination of CRH/desmopressin test
5. หลังผ่าตัดต่อมใต้สมอง (Pituitary gland) ในผู้ป่วย Cushing's disease โดยวิธี transphenoidal surgery แล้ว พบว่ามี recurrence ของโรค การรักษาใดในขณะนี้ที่มีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพดีที่สุด
- Radio surgery
  - Radiotherapy
  - Transphenoidal surgery
  - Combination therapy ระหว่าง ข้อ ก. และข้อ ข.
  - Combination therapy ระหว่าง ข้อ ข. และข้อ ค.

**เฉลย** สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0410-(1015)

1. ก 2. ค 3. ง 4. ค 5. ข

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)  
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอำนวยการ ชั้น 5  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330