


การศึกษาการใช้ ด็อกโซรูบิซิน ในการลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัข



นางสาวสุกัญญา มณีอินทร์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาการสืบพันธุ์สัตว์ ภาควิชาสัตวศาสตร์ อนุเวชวิทยา และวิทยาการสืบพันธุ์
คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1768-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

STUDY OF DOXORUBICIN CHEMOTHERAPY FOR CANINE MALIGNANT
MAMMARY GLAND TUMORS

Miss. Sukanya Manee-in

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Animal Reproduction
Department of Obstetric Gynaecology and Reproduction
Faculty of Veterinary Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1768-7

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการใช้ดีออกโซรูบิซินในการลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัข
โดย	นางสาว สุกัญญา มณีอินทร์
สาขาวิชา	วิทยาการสืบพันธุ์สัตว์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ น.สพ. ดร. ชัยณรงค์ โลหะชิต
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.สพ. ดร. สุตสรร ตีรีไวทยพงศ์ รองศาสตราจารย์ สพ.ญ. ดร. อัจฉริยา ไสละสูต

คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณะบดีคณะสัตวแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. อรรถพล คุณาวงษ์กฤต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. ชัยณรงค์ โลหะชิต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายสัตวแพทย์ ดร. สุตสรร ตีรีไวทยพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. อัจฉริยา ไสละสูต)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร. วรา พานิชเกียรติ)

สุกัญญา มณีอินทร์ : การศึกษาการใช้ ด็อกโซรูบิซิน ในการลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัข
(Study of Doxorubicin Chemotherapy for Canine Malignant Mammary Tumors) อ. ที่
ปรึกษา : รศ. น.สพ. ดร. ชัยณรงค์ โลหิติต , อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. น.สพ. ดร. สุธสรร ศิริไวย
พงศ์ , อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. สพ.ญ. ดร. อัจฉรียา ไสละสูต , 56 หน้า.

ISBN 974-17-1768-7

การวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายในการศึกษาการใช้ ด็อกโซรูบิซิน ในการลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัข โดยศึกษาความเปลี่ยนแปลงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ก่อนและหลังการให้ด็อกโซรูบิซินในขนาด 30 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย (ตารางเมตร) ในสุนัขเพศเมียจำนวน 15 ราย แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็ง กลุ่มที่1 ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง น้อยกว่า 3 เซนติเมตร กลุ่มที่2 ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3 – 5 เซนติเมตร กลุ่มที่3 ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตั้งแต่ 5 เซนติเมตรขึ้นไป

ผลการศึกษาพบว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งก่อนและหลังการให้ยาครั้งสุดท้าย 21 วัน ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) มีการเปลี่ยนแปลงในระดับการลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 2 ราย (13.33 เปอร์เซ็นต์) พบขนาดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 โดยไม่มีการงอกใหม่ 11 ราย (73.34 เปอร์เซ็นต์) และพบการไม่ลดขนาดลงหรือขนาดเพิ่มขึ้น พร้อมทั้งมีการเกิดของก้อนเนื้อใหม่จำนวน 2 ราย (13.33 เปอร์เซ็นต์) มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา โดยมีการเพิ่มขึ้นของคอลลาเจนและเนื้อเยื่อพังผืด จำนวน 3 ราย จากผลการศึกษาครั้งนี้ การใช้ด็อกโซรูบิซินเพียงอย่างเดียวยังไม่สามารถนำมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในสุนัขได้

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา สุนัขศาสตร์ เภสัชวิทยา และวิทยาการสืบพันธุ์

สาขาวิชา วิทยาการสืบพันธุ์สัตว์

ปีการศึกษา 2545

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

##4375567331 : MAJOR ANIMAL REPRODUCTION

KEYWORD: MALIGNANT MAMMARY TUMOR / DOG / DOXORUBICIN / CHEMOTHERAPY

SUKANYA MANEE-IN : STUDY OF DOXORUBICIN CHEMOTHERAPY FOR CANINE MALIGNANT MAMMARY GLAND TUMORS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. CHAINARONG LOHACHIT, D.V.M., Dr. med. vet., THESIS COADVISOR : ASSIST. PROF. SUDSON SIRIVAIDYAPONG, D.V.M., Ph.D., AND ASSOC. PROF. ACHARIYA SAILASUTA, D.V.M. Ph.D.

56 pp. ISBN 974-17-1768-7

The aim of study was to investigate the effect of doxorubicin chemotherapy 30 mg/m² on canine mammary tumors. The diameter of tumor mass and histopathological changes were determined before and after treatment observed in 21 days. Data obtained from 15 dogs with malignant mammary tumors which divided into 3 groups by diameter ;< 3 cm. , 3 – 5 cm. and > 5 cm.

The results showed that diameters before and after treatment were not statistical difference ($p>0.05$). Results demonstrated partial remission(PR) in 2 dogs (13.33 %) , stable disease(SD) in 11 dogs (73.34 %) and progressive disease(PD) in 2 dogs (13.33 %). Histopathological changes showed more collagen and fibroblast cells in 3 dogs. It can be concluded that doxorubicin 30 mg/m² alone is unable to decrease canine mammary tumor size.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department/Program Obstetric Gynaecology and
Reproduction

Field of study Animal Reproduction

Academic year 2002

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของท่านอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และท่านอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมทั้งสามท่าน รวมทั้งท่านกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิซึ่งได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ในหลายๆ ด้าน ขอขอบคุณ

คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้โอกาสได้รับการสนับสนุนทุนการศึกษาพัฒนาอาจารย์สาขาขาดแคลนในระดับปริญญาโท-เอก

ขอขอบคุณผู้ที่ให้ความช่วยเหลือและให้ความร่วมมือจนสำเร็จได้ดังนี้

- บัณฑิตวิทยาลัย และคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการอนุมัติเงินสนับสนุนงานวิจัยระดับปริญญาโท
- สพ.ญ. เพียงใจ คุประดิพันธ์ และ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในการให้คำปรึกษาและข้อมูลทางด้านการใช้ยาเคมีบำบัด
- บุคลากรภาควิชาสัตวศาสตร์ เหนุเวชวิทยา และวิทยาการสืบพันธุ์ ในการอำนวยความสะดวกในการทำวิทยานิพนธ์
- บุคลากรภาควิชาพยาธิวิทยา ผศ. สพ.ญ. สิริขจร ตังควัฒนา และคุณสุประดิษฐ์ หวังในธรรม ในการอำนวยความสะดวกด้านการตรวจชิ้นเนื้อ
- น.สพ. ศิริชัย เตชรุ่งชัยกุล คุณดาวรุ่ง คำโต คุณประไพ อินทพิงษ์ และคุณจันทร์คำ แก่นจรรยา ในการเก็บตัวอย่างและทำการทดลอง
- ผศ. น.สพ. ดร. วิชัย ทันตศุภารักษ์ และอ. น.สพ. ดร. เมด็จ ธรรมรักษ์ ในการให้คำปรึกษาด้านสถิติ
- บริษัทอินโดไชน่าเฮลท์แคร์ ในการให้ความอนุเคราะห์ยาเคมีบำบัดในการศึกษาวิจัย

ทำยนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดา บรรดาพี่ๆ ในการให้กำลังใจจนทำให้งานสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

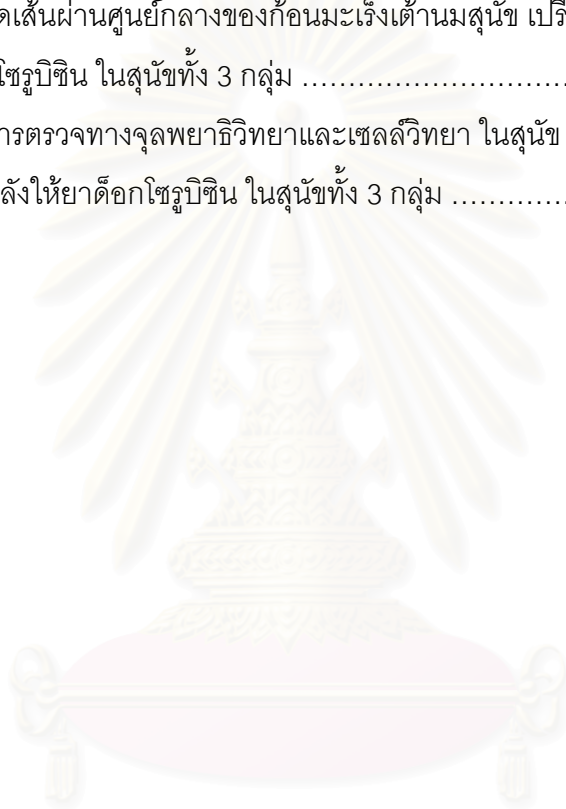
	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฌ
สารบัญภาพ	ญ
บทที่	
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	1
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	2
1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น	2
1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย	2
1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย	2
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
1.8 วิธีดำเนินการวิจัย	2
1.9 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 แนวคิดและทฤษฎี	4
2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกเต้านมและการรักษาในสุนัข	4
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	13
3.1 ประชากร	13
3.2 อุปกรณ์และเวชภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย	14
3.3 วิธีการศึกษา	16
3.4 การสังเกตและการวัด	18
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	19
บทที่ 4 การวิเคราะห์ รายงานผล	20

4.1 ข้อมูลทั่วไปของสุนัขที่เข้าการทดลอง	20
4.2 ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมสุนัขหลังจากให้ดอกไซโรบิซิน	20
4.3 การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของก้อนมะเร็งเต้านมหลังจากให้ยา ดอกไซโรบิซิน	24
4.4 ผลการตอบสนองต่อยาในกรณีที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอด	24
4.5 ผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากความเป็นพิษของยาดอกไซโรบิซิน	28
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	30
5.1 สรุปผลการวิจัย	30
5.2 อภิปรายผลการวิจัย	31
5.3 ข้อเสนอแนะ	34
รายการอ้างอิง	35
ภาคผนวก	40
ภาคผนวก ก	41
ภาคผนวก ข	43
ภาคผนวก ค	44
ภาคผนวก ง	47
ภาคผนวก จ	53
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	56

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 1 การให้คะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายตามหลักของ Modified Karnofsky performance scheme	16
ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของสุนัขที่เข้าการทดลอง จำนวน 15 ตัว	21
ตารางที่ 3 แสดงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมสุนัข เปรียบเทียบก่อนและหลัง ให้ยาดีออกซิรูบิซิน ในสุนัขทั้ง 3 กลุ่ม	22
ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาและเซลล์วิทยา ในสุนัข 15 ราย เปรียบเทียบ ก่อนและหลังให้ยาดีออกซิรูบิซิน ในสุนัขทั้ง 3 กลุ่ม	24



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพ	หน้า
รูปที่ 1 A) ตำแหน่งและชื่อเรียกตามลักษณะทางกายวิภาคของเต้านมสุนัข B) ทางระบายน้ำเหลืองของเต้านมสุนัข	6
รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของดีออกโซรูบิซิน	10
รูปที่ 3 อุปกรณ์และเวชภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย	15
รูปที่ 4 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมสุนัขชนิดต่างๆ ที่ได้จากการเก็บตัวอย่างด้วย วิธี Punch biopsy (H&E) จำแนกตามหลักเกณฑ์ของ WHO.....	17
รูปที่ 5 เปรียบเทียบตัวอย่างของก้อนเนื้ออกเต้านมโดยการทำ Fine – needle aspiration และ Punch biopsy	26
รูปที่ 6 เปรียบเทียบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาก่อนและหลังให้ยา ดีออกโซรูบิซิน	27
รูปที่ 7 อาการขนร่วง ซึ่งเป็นผลข้างเคียงหลังจากสุนัขได้รับยา ดีออกโซรูบิซิน ประมาณ 1 เดือน	28
รูปที่ 8 ภาพรังสีของช่องอกสุนัขรายที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปอด(ลูกศรชี้)	29

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและความเป็นมาของปัญหา

เนื้องอกเต้านมเป็นปัญหาสำคัญในสุนัข พบได้มากเป็นอันดับสองรองจากเนื้องอกที่ผิวหนัง มักพบในสุนัขเพศเมียมากกว่าสุนัขเพศผู้ (Hahn et al., 1992) โดยคิดเป็น 25 – 50 เปอร์เซ็นต์ ของเนื้องอกทุกชนิดในสุนัขเพศเมีย (Fantom and Withrow, 1981 ; Madewell and Theilen, 1987) และมีโอกาสเป็นเนื้อร้าย (malignant) ถึง 50 เปอร์เซ็นต์ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการผ่าตัดจะเป็นวิธีการรักษาที่ทำให้สัตว์รอดและปลอดภัยที่สุด (Riley and Riley, 1982) แต่ยังมีข้อจำกัดและสามารถเกิดปัญหาแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัดได้เสมอ เช่น เกิดแผลแตกในกรณีแผลผ่าตัดมีขนาดใหญ่มาก เกิดการบอบช้ำต่อตัวสัตว์ มีเลือดออกมากจากบริเวณที่ทำการผ่าตัด มีเลือดคั่งบริเวณแผลผ่าตัด (hematoma) หรือกรณีที่เกิดการแพร่กระจายของเซลล์เนื้องอกไปยังอวัยวะอื่น เช่น ปอด ตับ (Mann, 1984)

การใช้เคมีบำบัดถือเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาเนื้องอกเต้านมของสุนัขในกรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้โดยมีการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเพื่อลดขนาดของก้อนเนื้อเพื่อให้การผ่าตัดทำได้ง่ายขึ้น หรือใช้เคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัดในกรณีที่เป็นมะเร็งเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งการตอบสนองต่อการรักษาจะอยู่ในระดับที่แตกต่างกันไป เช่น ก้อนเนื้อยุบหมด ก้อนเนื้อลดขนาดลงมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ก้อนเนื้อลดขนาดลงน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ หรือ ก้อนเนื้อไม่ลดขนาดลง

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 2.1 ศึกษาประสิทธิภาพของยา ด็อกโซรูบิซิน ในขนาด 30 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย(ตารางเมตร) ตามการศึกษาของ Hahn และ Richardson ในปี ค.ศ. 1995 เพื่อลดขนาดของมะเร็งเต้านมในสุนัข
- 2.2 การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านม หลังจากให้ยา doxorubicin ในขนาด 30 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย(ตารางเมตร)

9. ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

ประกอบด้วยผลจากการศึกษา การลดขนาดของก้อนเนื้อและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา หลังจากได้รับยา เนื้อหาที่น่าสนใจจะนำไปเสนอในงานประชุมวิชาการ หรือลงตีพิมพ์ในวารสารเฉพาะทาง



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

การใช้ ด็อกโซริบิซิน ในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย(ตารางเมตร)สามารถลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัขได้

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

วงจรการแบ่งเซลล์ร่างกาย

เซลล์ร่างกาย (somatic cells) ของสัตว์ ไม่ว่าจะเป็นเซลล์ปกติ หรือเซลล์มะเร็ง จะมีการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (mitosis) เพื่อเพิ่มจำนวน โดยขั้นตอนการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส แบ่งเป็น 5 ระยะเวลาหลัก ๆ ได้ดังนี้ (Dobson and Gorman, 1993)

1. G_1 คือ ช่วงเวลาหลังจากมีการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส
2. S คือ ช่วงเวลาที่มีการสังเคราะห์ ดี เอ็น เอ
3. G_2 คือ ช่วงเวลาระหว่างจุดสิ้นสุดของระยะที่มีการสังเคราะห์ ดี เอ็น เอ และก่อนที่จะเข้าสู่ระยะการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส
4. M คือ ช่วงเวลาที่มีการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส ซึ่งประกอบด้วยระยะ prophase metaphase anaphase และ telophase หลังจากกระบวนการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิสนี้จะได้เซลล์จำนวน 2 เซลล์ ซึ่งมีจำนวนโครโมโซมเท่ากับเซลล์เดิม ($2n$)
5. G_0 คือ ระยะพักของเซลล์ เซลล์จะหยุดแบ่งตัวเป็นระยะเวลาสั้น

โดยเซลล์มะเร็งจะมีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว จึงใช้คำว่า mass double time (DT) ในการอธิบายการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง ซึ่งหมายถึง ระยะเวลาที่ใช้ในการเพิ่มขนาดของก้อนมะเร็งให้มีขนาดใหญ่เป็น 2 เท่า ของขนาดเดิม

ชนิดของเซลล์ที่อยู่ในก้อนมะเร็งประกอบด้วยเซลล์ 4 ระยะ (Dobson and Gorman, 1993)

คือ

1. เซลล์มะเร็งในระยะที่มีการแบ่งตัว (G_1, S, G_2, M)
2. เซลล์มะเร็งในระยะที่ไม่มีการแบ่งตัว (G_0)
3. เซลล์ปกติในระยะที่มีการแบ่งตัว (G_1, S, G_2, M)
4. เซลล์ปกติในระยะที่ไม่มีการแบ่งตัว

เนื้องอกเต้านมในสุนัข

การจำแนกว่าเนื้องอกนั้นเป็นเนื้องอกของเต้านม ต้องพิจารณาจากเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งเนื้องอกเต้านมมีต้นกำเนิดจากเซลล์ต่าง ๆ ดังนี้ เซลล์เยื่อที่อยู่ที่อยู่ท่อน้ำนมหรือที่อัลวีโอล (duct or alveoli) , myoepithelial cell ที่อยู่ด้านนอกซึ่งเชื่อมต่อกับเซลล์เยื่ออัลวีโอล (alveolar epithelium) และ interstitial connective tissue (Madewell and Theilen, 1987) ดังนั้นในการวินิจฉัยเนื้องอกเต้านมในสุนัขจะต้องแยกออกจากเนื้องอกที่ไม่ได้มีต้นกำเนิดจากเซลล์ที่กล่าวมาแล้ว กรณีที่ต้องวินิจฉัยแยกประเภท ได้แก่ lymphosarcoma ของ inguinal lymph nodes , inguinal lipoma , mast cell tumours และ hemangiopericytoma

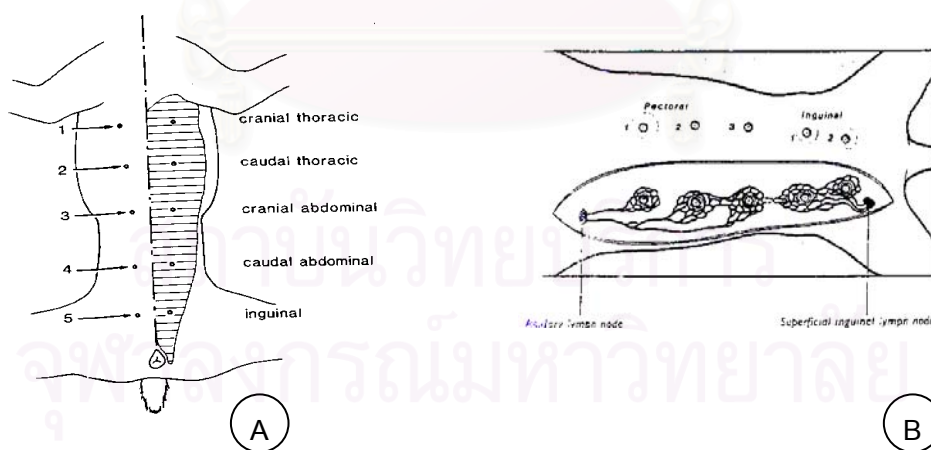
สาเหตุการเกิดเนื้องอกเต้านมสุนัข

สาเหตุของการเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัขยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากความไม่สมดุลของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ซึ่งจากการศึกษาพบว่าฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย (growth hormone) ซึ่งทำให้มีการขยายใหญ่และมีการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อของเต้านม (Selman et al., 1994 ; Mol et al., 1995 ; Mol et al., 1997 ; van Garderen et al., 1997 ; Mol et al., 1999 ; Mol et al., 2000) การทำหมันจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกเต้านมได้ ในสุนัขที่ทำหมันก่อนเป็นสัตว์ครั้งแรก หลังจากเป็นสัตว์ครั้งแรก หลังการเป็นสัตว์ครั้งที่สองหรือมากกว่า จะมีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นเนื้องอกเต้านมเป็น 0.5% , 8% , 26% ตามลำดับ แต่การทำหมันในสุนัขที่มีอายุมากกว่าสองปีครึ่งไปแล้วจะไม่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกเต้านมได้ (Fanton and Withrow, 1981) และอุบัติการณ์การเกิดจะเพิ่มขึ้นเมื่อสุนัขมีอายุมากขึ้น ส่วนสาเหตุในมนำอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัข เช่น สุนัขที่อ้วนตั้งแต่อายุน้อย ชนิดของอาหารที่กินโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารปรุงเองที่มีส่วนประกอบของเนื้อวัวและเนื้อหมูปริมาณมากและมีเนื้อไก่ในปริมาณน้อย (Alenza et al., 2000)

ลักษณะทางกายวิภาคของเต้านมสุนัข

โดยทั่วไป สุนัขจะมีเต้านมทั้งหมด 5 คู่ ซึ่งมีชื่อเรียกตามลักษณะทางกายวิภาคและตำแหน่ง ดังนี้ cranial thoracic , caudal thoracic , cranial abdominal , caudal abdominal และ inguinal mammary gland ตามลำดับ (รูปที่ 1A) เต้านมได้รับเลือดจากเส้นเลือดหลัก คือ cranial และ caudal superficial epigastric arteries และเต้านมคู่ที่ 1 และ 2 ยังได้รับเลือดจาก axillary intercostal arteries และ สาขาของ internal thoracic arteries อีกด้วย ส่วนเต้านมคู่ที่ 3 , 4 และ 5 ได้รับเลือดจาก segmental และ circumflex iliac arteries และสาขาของ deep caudal epigastric arteries

รวมถึงสาขาของ perineal และ perivulvar arteries ในส่วนของเส้นเลือดดำที่นำเลือดออกจากเต้านม กลับเข้าสู่หัวใจจะอยู่คู่กันกับเส้นเลือดแดง ยกเว้นเส้นเลือดดำที่อยู่บริเวณผิวที่บริเวณช่องท้อง (Mann, 1984) ส่วนการระบายน้ำเหลืองนั้น เต้านมคู่ที่ 1, 2 และ 3 จะระบายน้ำเหลืองไปที่ axillary lymph nodes เต้านมคู่ที่ 4 และ 5 จะระบายน้ำเหลืองไปที่ superficial inguinal lymph nodes (Hoffer, 1974) เต้านมคู่ที่ 3 อาจมีการระบายน้ำเหลืองไปที่ต่อมน้ำเหลืองทั้งสองตำแหน่ง (Fanton and Withrow, 1981) (รูปที่ 1B) โดยทั่วไปตำแหน่งที่มักพบการเกิดเนื้องอกได้มาก คือ เต้านมคู่ที่ 4 และ 5 (Hoffer, 1974 ; Ogilvie and Moore, 1995) การแพร่กระจายของเซลล์เนื้องอก(tumor metastasis) จะผ่านทางเส้นเลือดและเส้นน้ำเหลือง ตำแหน่งที่มักพบการแพร่กระจายของเซลล์เนื้องอก คือ ปอด บางครั้งอาจพบการแพร่กระจายไปยัง ผิวหนัง ตับ ไต กระดูก และสมอง อีกด้วย(Mann, 1984) ในการวินิจฉัยว่าก้อนเนื้อนั้นจะเป็นมะเร็งหรือไม่ วิธีที่มาตรฐานที่สุด คือ การตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยา (Hampe and Misdorp ,1974) ส่วนลักษณะการเปลี่ยนแปลงด้วยตาเปล่าภายนอก เช่น การยึดติดของผิวหนังกับก้อนเนื้อหรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงกับก้อนเนื้อ การเกิดแผลหลุมที่ผิวหนัง การคลำพบการขยายใหญ่ของท่อน้ำเหลืองที่อยู่ระหว่างเต้านมกับต่อมน้ำเหลือง และการถ่ายภาพรังสีพบการแพร่กระจายของเซลล์ไปที่ปอด ก็เป็นข้อมูลที่จะช่วยในการพยากรณ์โรคให้แน่นอนยิ่งขึ้น



รูปที่ 1 A) ตำแหน่งและชื่อเรียกตามลักษณะทางกายวิภาคของเต้านมสุนัข (Mann, 1984)

B) ทางระบายน้ำเหลืองของเต้านมสุนัข (Hickman and Walker, 1980)

ชนิดของเนื้องอกเต้านมสุนัข

เนื้องอกเต้านมในสุนัขนั้นจำแนกได้หลายชนิดตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) แต่ยังไม่มีการกำหนดหลักเกณฑ์ที่แน่นอน ทำให้เกิดความหลากหลายในการจำแนกและยากต่อการทำความเข้าใจ Hampe และ Misdorp (1974) ได้ใช้หลักเกณฑ์ของ WHO ในการจำแนกชนิดของเนื้องอก โดยจำแนกชนิดของเนื้องอกเป็นกลุ่มหลักๆ 6 กลุ่ม คือ carcinoma , sarcoma , carcinosarcoma (malignant mixed tumour) , benign or apparently benign tumours , unclassified tumour และ benign or apparently benign dysplasias (ดูภาคผนวก ก)

การจำแนกเนื้องอกว่าเป็นชนิด complex หรือ simple โดยการแยกจากชนิดของเซลล์ที่มีอยู่ในก้อนเนื้อ ถ้าภายในก้อนเนื้อ มีทั้งเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการสร้างน้ำนม (secretory cells) และเซลล์เยื่อและกล้ามเนื้อ (myoepithelial cells) จะอยู่ในประเภท complex ส่วนก้อนเนื้อที่มีเซลล์อยู่เพียงชนิดเดียวจะอยู่ในประเภท simple (Hampe and Misdorp, 1974) เนื้องอกชนิด mixed mammary เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด คิดเป็น 66% ของเนื้องอกเต้านมในสุนัขทุกชนิด (Hoffer, 1974) สาเหตุเกิดจากการเจริญผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เนื้องอกชนิด mixed mammary จะประกอบไปด้วย กระจุกกระจุกอ่อน และเนื้อเยื่อพังผืด (Fantom and Withrow, 1981)

การรักษาเนื้องอกเต้านมสุนัข

การรักษาโดยการผ่าตัด

ในปัจจุบันการรักษาเนื้องอกเต้านมในสุนัข ถือว่าการผ่าตัดยังเป็นวิธีการที่เหมาะสมและมีความเสี่ยงน้อย มีการปฏิบัติกันแพร่หลาย ซึ่งวิธีการผ่าตัดเพื่อกำจัดเนื้องอกที่เต้านมทำได้หลายวิธี ดังนี้ (Fantom and Withrow, 1981)

1. Lumpectomy เป็นการตัดเฉพาะก้อนเนื้องอกออก
2. Simple or local mastectomy เป็นการตัดเฉพาะก้อนเนื้องอกและเต้านมที่เกิดเนื้องอก
3. Regional mastectomy based on venous and lymphatic drainage เป็นการตัดก้อนเนื้องอกและเต้านมที่เกิดเนื้องอก รวมถึงเต้านมที่อยู่ในแนวการระบายน้ำเหลืองเดียวกันกับเต้านมที่เกิดเนื้องอกและต่อมน้ำเหลืองที่รับน้ำเหลืองจากเต้านมนั้น โดยถ้ามีเนื้องอกที่เต้านมเต้าที่ 1 จะต้องตัดเต้านมเต้าที่ 1 และ 2 ถ้ามีเนื้องอกที่เต้านมเต้าที่ 2 จะต้องตัดเต้านมเต้าที่ 1, 2 และ 3 ถ้ามีเนื้องอกที่เต้านมเต้าที่ 3 จะต้องตัดเต้านมเต้าที่ 1, 2 และ 3 ถ้ามีเนื้องอกที่เต้านมเต้าที่ 4 หรือ 5 จะต้องตัดเต้านมเต้าที่ 4 และ 5
4. Complete unilateral mastectomy เป็นการตัดเต้านมด้านที่เกิดเนื้องอกทุกเต้า รวมถึงต่อมน้ำเหลืองที่รับน้ำเหลืองจากเต้านมทั้งหมด

5. Complete bilateral mastectomy เป็นการตัดเต้านมทั้งหมดทุกเต้า รวมถึงต่อมน้ำเหลืองที่รับน้ำเหลืองจากเต้านมทั้งหมด

การใช้เคมีบำบัดในการรักษาเนื้องอกเต้านมสุนัข

เคมีบำบัดเป็นวิธีการรักษาซึ่งนำมาใช้ในกรณีที่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย ใช้เป็นการรักษาเสริม (Adjuvant Chemotherapy) ร่วมกับการผ่าตัด และอาจใช้เป็นยานำ (Neoadjuvant Chemotherapy) ก่อนการผ่าตัดหรือฉายแสงด้วย (สุมิตรา, 2536) ในกรณีที่เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (micrometastasis) ซึ่งการผ่าตัดไม่สามารถกระทำได้ จึงจำเป็นต้องมีการใช้เคมีบำบัดร่วมในการรักษา

การใช้เคมีบำบัดในการรักษาเนื้องอกเต้านมสุนัขยังไม่แพร่หลาย เนื่องจากความเป็นพิษของยา และผลการตอบสนองของเนื้องอกต่อยาไม่แน่นอน จึงนิยมใช้เคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัด หรือร่วมกับการฉายรังสี ซึ่งจะให้ผลในการรักษาที่ดีกว่า การตัดสินใจเลือกใช้เคมีบำบัดชนิดใดในการรักษาเนื้องอก ต้องคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้ คือ ชนิดของเนื้องอก ระดับของความรุนแรง ความพร้อมของร่างกายสัตว์ และการตอบสนองของก้อนเนื้อต่อยาเคมีบำบัด (Kochevar and Mealey, 1997)

การประเมินผลการตอบสนองของก้อนเนื้อต่อยาเคมีบำบัด แบ่งเป็น 4 ระดับ (Dobson and Gorman, 1993 ; Chun et al., 1996) ดังนี้

1. Complete remission (CR) หมายถึง ก้อนเนื้อลดขนาดลงจนหมด
2. Partial remission (PR) หมายถึง ขนาดของก้อนเนื้อเล็กลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ และไม่มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่
3. Stable disease (SD) หมายถึง ขนาดของก้อนเนื้อเล็กลงน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่
4. Progressive disease (PD) หมายถึง ขนาดของก้อนเนื้อเพิ่มไม่ลดขนาดลงหรือมีขนาดเพิ่มขึ้นมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ และมีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่

อย่างไรก็ตามเคมีบำบัดเป็นยาที่มีความเป็นพิษสูงทั้งต่อเซลล์เนื้องอกและเซลล์ปกติ การเผาผลาญและการขับออกของยาจากร่างกายจึงเป็นสิ่งสำคัญในการคำนวณขนาดของยาที่จะให้ได้อย่างเหมาะสม ซึ่งนิยมใช้การคำนวณขนาดของยาต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface) (Hahn and Richardson, 1995) โดยพื้นที่ผิวของร่างกายคำนวณได้จากสูตร

$$\text{body surface (m}^2\text{)} = \frac{10.1 \times \text{body weight (kg)}^{0.66}}{10^4}$$

เพื่อสะดวกต่อการเปรียบเทียบ และเพื่อความรวดเร็วในการทำงาน Dobson และ Gorman(1993) ได้แสดงตารางเปรียบเทียบพื้นที่ผิวของร่างกายกับน้ำหนักตัวไว้ซึ่งสามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้สะดวก (ดูภาคผนวก ข)

มีรายงานการใช้เคมีบำบัดในการรักษาเนื้องอกเต้านมในสุนัข โดยการให้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียว และการให้ยาหลายชนิดร่วมกัน ยาที่นิยมใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในสุนัข ได้แก่ doxorubicin , cyclophosphamide , mitoxantrone , 5-fluorouracil และ tamoxifen (Theilen et al., 1987 ; Hahn et al., 1992) ซึ่งรายละเอียดของยาเคมีบำบัดชนิดอื่นนอกเหนือจาก ด็อกโซรูบิซิน กล่าวถึงในภาคผนวก จ

ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) จัดอยู่ในกลุ่มของยาปฏิชีวนะที่ใช้สลายเนื้องอก (antitumour antibiotics) ออกฤทธิ์โดย จับกับกรดนิวคลีอิก โดยการแทรกที่ส่วนของ DNA double helix และยับยั้งการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก (Hahn and Richardson, 1995) สามารถออกฤทธิ์ได้กับทุกระยะของเซลล์ (Theilen and Madewell, 1987) แต่ระยะของเซลล์ที่ยาสสามารถออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดคือ S phase (SuSaneck, 1983) ให้ผลในการรักษาเนื้องอกชนิด adenocarcinoma (Theilen and Madewell, 1987 ; Macy et al.,1988 ; Hahn and Richardson, 1995 ; Ogilvie and Moore, 1995 ; Kochevar and Mealey, 1997) โดยให้ยาในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย(ตารางเมตร) เข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ เป็นเวลานานประมาณ 10 – 20 นาที ทุก 21 วัน ด็อกโซรูบิซินเป็นยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุดในการรักษามะเร็งเต้านมในคน โดยให้ยาในขนาด 60 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย (ตารางเมตร) ทุก 18 - 21 วัน เพื่อรักษามะเร็งเต้านม ซึ่งสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตรอด (Doroshov, 1996)

เภสัชจลนศาสตร์

ด็อกโซรูบิซินสามารถจับกับเนื้อเยื่อและพลาสมาโปรตีนได้ดี สามารถผ่านรกและผ่านทางน้ำนมได้ ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์อัลโดคีโตรีดักเตส (aldo – ketoreductase) ได้ ด็อกโซรูบิซินอล (doxorubicinol) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ ถูกขับออกทางน้ำดีและอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ ประมาณ 5 เปอร์เซ็นต์จะถูกขับออกทางปัสสาวะ (Plumb, 1995)

กลไกการออกฤทธิ์

ด็อกโซรูบิซินมีกลไกการออกฤทธิ์ในการทำลายเซลล์ โดยกระบวนการต่าง ๆ ดังนี้ (Doroshov, 1996)

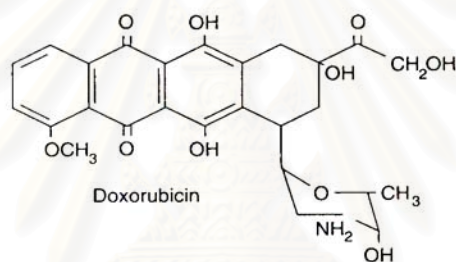
1. ยับยั้งการทำหน้าที่ของ เอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส ทู (topoisomerase II) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่

ทำหน้าที่ในกระบวนการสังเคราะห์ ดี เอ็น เอ โดยดีออกไซรูบิซินจะไปจับกับเอนไซม์ เกิดเป็นโครงสร้างที่ซับซ้อนของ ยา , ดี เอ็น เอ และเอนไซม์ (drug-DNA-enzyme cleavable complex) ซึ่งทำให้ สายดี เอ็น เอ ถูกทำลาย

2. กระตุ้นให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมโดยยับยั้งการทำงานของ โปรตีนไคเนส ซี (protein kinase C) ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม โดยการกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์แบบไมโทซิสที่เยื่อหุ้มเซลล์

3. ก่อให้เกิดสารอนุมูลอิสระของออกซิเจน โดยเกิดปฏิกิริยา one – electron reduction ที่ส่วนของควิโนน ออกซิเจน (quinone oxygens) ที่ส่วนของโครโมฟอร์ (chromophore) (รูปที่ 2) ได้ซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide) ซึ่งจะทำหน้าที่ตัดสายดี เอ็น เอ และ อาร์ เอ็น เอ

4. ทำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis)



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของดีออกไซรูบิซิน (Doroshov, 1996)

ความเป็นพิษ

1. Acute effect พบอาการจากความเป็นพิษของยาทันทีหลังจากได้รับยา โดยสุนัขจะมีอาการหัวสั่น เกิดผื่นแดงที่ผิวหนังบริเวณที่ให้ยา การเต้นของหัวใจผิดจังหวะ (heart arrhythmia) (SuSaneck, 1983) เพื่อป้องกันการเกิดอาการดังกล่าว ควรให้ histamine-1 blocker เช่น diphenhydramine เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 10 มิลลิกรัม สำหรับสุนัขที่มีน้ำหนักตัว 0 – 9 กิโลกรัม , 20 มิลลิกรัม สำหรับสุนัขที่มีน้ำหนักตัว 9 – 27 กิโลกรัม และ 30 มิลลิกรัม สำหรับสุนัขที่มีน้ำหนักตัว 27 กิโลกรัมขึ้นไป หรือให้ dexamethasone ในขนาด 0.55 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือด และลดอัตราเร็วของการให้ยา ถ้ามีการรั่วไหลของยาออกนอกเส้นเลือดจะทำให้เนื้อเยื่อนั้นถูกทำลายอาจเกิดเนื้อตายได้ ในกรณีนี้ควรลดความรุนแรงในการเกิดปฏิกิริยาโดยการล้างบริเวณที่มียาสะสมอยู่ด้วย 8.4% โซเดียมไบคาร์บอเนต 5 มิลลิลิตร ตามด้วย สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ 15 – 30 มิลลิลิตร และฉีด

dexamethasone บริเวณที่มียาสะสมอยู่ หลังจากนั้นให้ทาด้วย dimethylsulfoxide (DMSO) แล้วพันบริเวณนั้นด้วย occlusive bandage ทำเป็นเวลา 3 – 5 วัน ติดต่อกัน (Plumb, 1995)

2. Short term effect พบอาการจากความเป็นพิษของยาภายใน 1 – 2 สัปดาห์ หลังจากได้รับยาสุนัขจะมีอาการดังนี้ น้ำหนักตัวลด เบื่ออาหาร ท้องเสีย ขนร่วง(ในกรณีสุนัขขนยาว) ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด (Ogilvie et al., 1989b) เกิด bone marrow hypoplasia lymphoid atrophy จะพบว่าปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงภายใน 10 – 15 วันหลังจากได้รับยา แต่ปริมาณของเม็ดเลือดขาวจะกลับมาอยู่ในระดับปกติภายในวันที่ 21 หลังจากได้รับยา (Dobson and Gorman, 1993)

3. Chronic effect เป็นผลมาจากการได้รับยาสะสมเป็นระยะเวลานาน โดยสุนัขได้รับขนาดยารวมกันเกินกว่า 250 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวร่างกาย(ตารางเมตร) ความเป็นพิษที่สำคัญ คือ ความเป็นพิษต่อหัวใจ โดยจะทำให้เกิด cardiomyopathy ซึ่งเกิดจากสาเหตุต่อไปนี้ คือ sarcoplasmic vacuolar degeneration , myocytolysis และ atrophy of myocytes โดยที่ความผิดปกติเหล่านี้จะไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ (irreversible) จึงควรบันทึกปริมาณยาที่สุนัขได้รับทุกครั้งและระวังไม่ให้ขนาดยารวมที่สัตว์ได้รับสูงเกินที่กำหนด (Plumb, 1995)

ยาในกลุ่มแอนตี้ฮีสตามีนที่ใช้ในการป้องกันอาการแพ้จากยาเคมีบำบัด

ไดเฟนไฮดรามีน (diphenhydramine) เป็นยาในกลุ่มแอนตี้ฮีสตามีน ออกฤทธิ์โดยการแย่งจับที่ H₁ receptor ทำให้ไม่เกิดการหลั่งฮีสตามีน

เภสัชจลนศาสตร์

ไดเฟนไฮดรามีนจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ส่วนสารเมตาโบไลต์ที่ได้จะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

ผลข้างเคียงของยา

พบอาการข้างเคียงอันเนื่องมาจากไดเฟนไฮดรามีน โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ การลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้สุนัขมีอาการตั้งแต่ซึมไปจนถึงไม่รู้สึกรู้ตัว ส่วนอาการอื่นๆ เช่น อาการปากแห้ง การเกิดการคั่งของปัสสาวะในร่างกาย อาการอาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร เป็นอาการที่พบได้เป็นบางครั้ง

ขนาดที่ให้

ขนาดของยาที่ให้ในกรณีป้องกันการเกิดอาการแพ้ยาดีออกโซรubicin (Plumb, 1995)

- สุนัขน้ำหนักตัวน้อยกว่า 20 ปอนด์ ให้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ
 - สุนัขน้ำหนักตัว 20 – 60 ปอนด์ ให้ยาในขนาด 20 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ
 - สุนัขน้ำหนักตัวมากกว่า 60 ปอนด์ ให้ยาในขนาด 30 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ
- หรือให้ไดเฟนไฮดรามีนในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ก่อนให้ดีออกโซรubicin

เป็นเวลา 15 นาที (Hahn and Richardson, 1995)

อย่างไรก็ดีการใช้ด็อกไซรูบิซินในการรักษามะเร็งเต้านมในสุนัขในประเทศไทยยังไม่แพร่หลาย ซึ่งปัจจัยการเกิดและอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัขในประเทศไทยและต่างประเทศอาจมีความแตกต่างกัน เนื่องจากสาเหตุของการเกิดเนื้องอกเต้านมในสุนัขอาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น สิ่งแวดล้อม อาหาร การเลี้ยงดู ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการรักษาด้วยด็อกไซรูบิซินนี้ จึงมีความสนใจที่จะนำยา ด็อกไซรูบิซินมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในสุนัข



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร

การเตรียมสัตว์เพื่อใช้ในการศึกษา

สุนัขที่เป็นมะเร็งเต้านม เพศเมีย อายุ 4 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยสูติกรรม โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 15 ตัว แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนเนื้อ กลุ่มที่ 1 คือ สุนัขที่มีมะเร็งเต้านมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 3 เซนติเมตร กลุ่มที่ 2 คือ สุนัขที่มีมะเร็งเต้านมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางระหว่าง 3 – 5 เซนติเมตร กลุ่มที่ 3 คือ สุนัขที่มีมะเร็งเต้านมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตร กลุ่มละ 5 ตัว กรณีที่มีก้อนเนื้อหลายก้อนในสุนัขตัวเดียวให้เลือกก้อนเนื้อที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนเนื้อยาวที่สุด

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา

1. เลือกสุนัขเพศเมีย พันธุ์ผสม อายุ 4 ปีขึ้นไป ที่เป็นมะเร็งเต้านม โดยดูผลจากการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี Fine needle aspiration technique และ Punch biopsy (White, 1991)
2. เลือกสุนัขที่ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ
3. เลือกสุนัขที่ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ
4. เลือกสุนัขที่มีสุขภาพแข็งแรง กินอาหารและน้ำได้ตามปกติ (เกรด 0-1 ตามตารางที่ 1)

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

1. สุนัขเพศผู้
2. สุนัขที่มีอายุน้อยกว่า 4 ปี
3. สุนัขที่ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี Fine needle aspiration technique และ Punch biopsy บ่งชี้ว่าไม่เป็นมะเร็ง
4. สุนัขที่มีผลการตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีเลือดไม่อยู่ในเกณฑ์ปกติ
5. สุนัขที่มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่ปกติ
6. สุนัขป่วย มีสุขภาพไม่แข็งแรง มีโรคแทรกซ้อน (เกรด 2-4 ตามตารางที่ 1)

อุปกรณ์และเวชภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย (รูปที่ 3)

1. ด็อกโซรูบิซิน ไฮโดรคลอไรด์ ขนาด 50 มิลลิกรัม/25 มิลลิลิตร (Doxorubicin Hydrochloride[®] , BBL, Australia)
2. ไดเฟนไฮดรามีน ไฮโดรคลอไรด์ (Benadryl[®] , PARKE-DAVIS , USA)
3. น้ำเกลือ (0.9%Normal Saline Solution ;NSS[®] , THAI OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.,LTD. , Thailand)
4. ชุดอุปกรณ์การให้ยาทางเส้นเลือดดำ
5. เข็มฉีดยาขนาด 21 ยาว 1 นิ้ว
6. แผ่นแก้วสไลด์
7. 10% ฟอร์มาลิน
8. เครื่องมือสำหรับทำ Punch biopsy (Biopsy Punch[®] , Kruuse , Germany) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร
9. เวอร์เนียร์ คาลิเปอร์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3 อุปกรณ์และเวชภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย

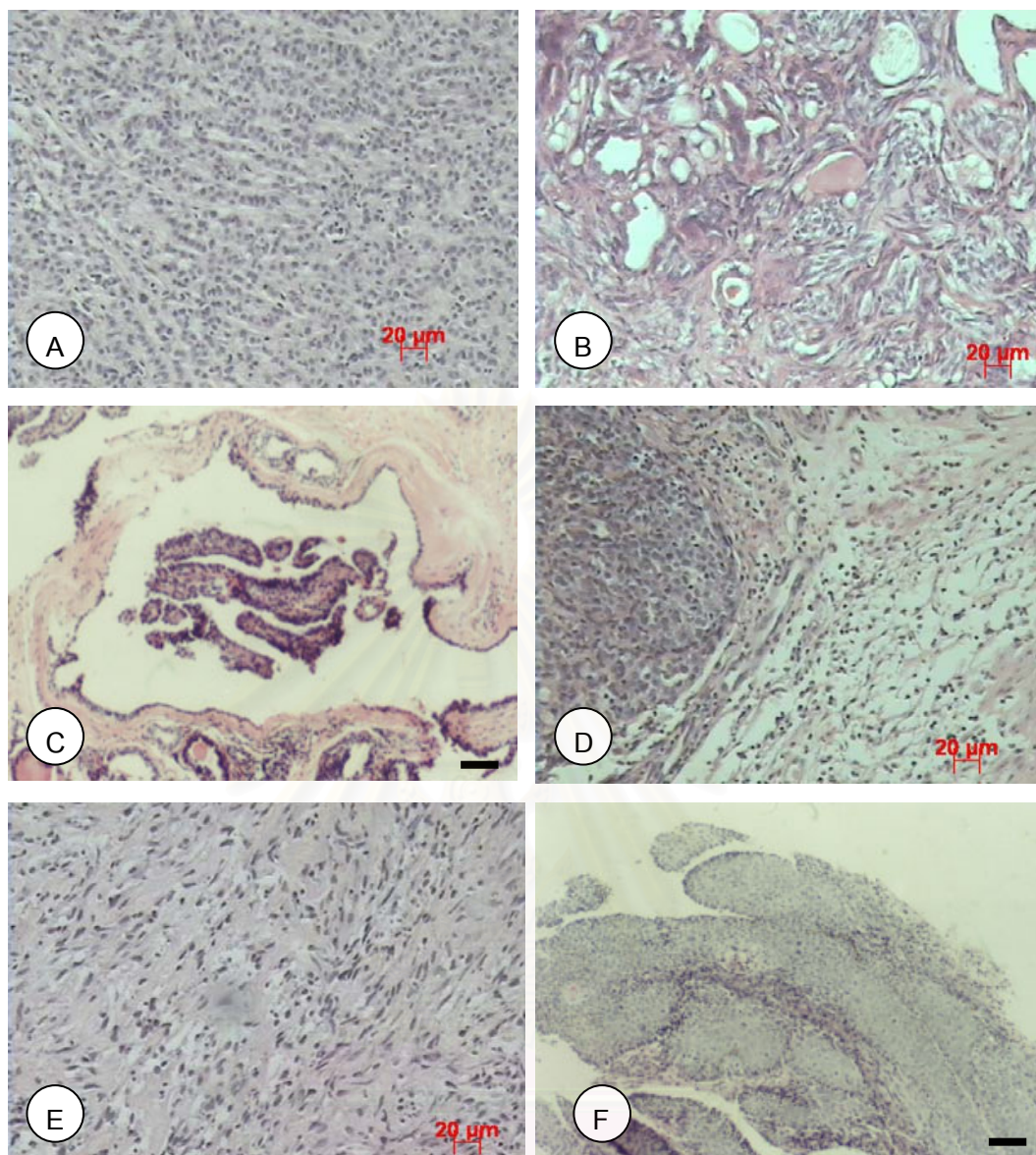
- A) ยาเคมีบำบัด ด็อกโซรูบิซิน ไฮโดรคลอไรด์ (Doxorubicin Hydrochloride[®], BBL, Australia)
- B) เครื่องมือสำหรับทำ Punch biopsy (Biopsy Punch[®], Kruuse, Germany) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 6 มิลลิเมตร
- C) เวอร์เนีย คาลิเปอร์
- D) แสดงวิธีการวัดขนาดของก้อนเนื้อ โดยใช้เวอร์เนีย คาลิเปอร์

วิธีการศึกษา

- ซักประวัติจากเจ้าของ ถึงข้อมูลทั่วไป คือ อายุ เพศ พันธุ์ ตำแหน่งของเนื้องอก ระยะเวลาที่เริ่มเกิดก้อนเนื้อ ประวัติการรักษาเรื่องเนื้องอกเต้านม ข้อมูลเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ เช่น เคยมีลูกหรือไม่ เคยได้รับยาคุมกำเนิดหรือไม่ เคยมีปัญหาความผิดปกติเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์หรือไม่ ข้อมูลเกี่ยวกับการป่วยด้วยโรคอื่น ข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรม การเลี้ยงดูและอาหารที่กินเป็นประจำ
- สุนัขทุกตัวจะต้องได้รับการตรวจร่างกายและบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์ม (ดูภาคผนวก ง) ดังนี้
 - วัดขนาดของก้อนเนื้อโดยวัดจากเส้นผ่านศูนย์กลาง
 - ให้คะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายตามหลัก Modified Karnofsky performance scheme (Ogilvie et al., 1989b) ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ ดังตารางที่ 1
 - เจาะเลือดเพื่อตรวจความสมบูรณ์ของร่างกาย โดยตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีเลือด ได้แก่ CBC , platelet , blood parasite , creatinine , SGPT , SGOT
 - x-ray ปอด เพื่อตรวจการแพร่กระจายของมะเร็ง (Metastatic evidence)
 - ตรวจการทำงานของหัวใจ โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography)
 - เก็บตัวอย่างเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา โดยวิธีการ Fine needle aspiration technique และเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา โดยวิธีการ Punch biopsy (White, 1991) (ดูภาคผนวก ค)
- รอผลการตรวจเลือดและชิ้นเนื้อ 1 สัปดาห์ ถ้าผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ในการนำเข้ามาศึกษาทำการแจ้งเจ้าของสุนัขให้ทราบเพื่อเริ่มทำการรักษา โดยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมสุนัขชนิดต่างๆ ที่ได้จากการเก็บตัวอย่างด้วยวิธี Punch biopsy แสดงดังรูปที่ 4

ตารางที่ 1 การให้คะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายตามหลักของ Modified Karnofsky performance scheme (Ogilvie et al., 1989b)

ระดับ	ลักษณะ
0 – Normal	สุนัขมีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีอาการเจ็บปวดจากก้อนเนื้อมารบกวน
1 – Restricted	สุนัขมีอาการเจ็บปวดจากก้อนเนื้อ แต่ยังสามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้อย่างปกติ
2 – Compromised	สุนัขมีอาการเจ็บปวดจากก้อนเนื้อรุนแรงขึ้น มีการเคลื่อนไหวเพียงเพื่อกินอาหาร ขับถ่ายปัสสาวะและอุจจาระเท่านั้น
3 – Disabled	ความเจ็บปวดจากก้อนเนื้อมีผลต่อสุนัขมาก สุนัขไม่สามารถกินอาหารและไม่สามารถควบคุมการขับถ่ายได้ตามปกติ
4 – Dead	ตาย



รูปที่ 4 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมชนิดต่างๆ ที่ได้รับการเก็บตัวอย่างด้วยวิธี Punch biopsy (H&E) จำแนกตามหลักเกณฑ์ของ WHO (Hampe and Misdorp, 1974)

- A) Tubular adenocarcinoma, simple type ; เซลล์เยื่อบุท่อ(luminal epithelial cells)เรียงตัวกันลักษณะเป็นท่อ (tubular arrangement) Bar = 20 μ
- B) Tubular adenocarcinoma, complex type ; ประกอบด้วยเซลล์มะเร็ง 2 ชนิด ได้แก่ เซลล์เยื่อบุท่อและเซลล์เยื่อและกล้ามเนื้อ(myoepithelial cells)เรียงตัวกันลักษณะเป็นท่อและล้อมรอบด้วย solid sheath Bar = 20 μ
- C) Cystic papillary adenocarcinoma ; เซลล์เยื่อบุท่อเรียงตัวเป็นลักษณะงอกขยายแบบpapillaร่วมกับการมีถุงน้ำ Bar = 20 μ
- D) Solid carcinoma ; เซลล์เยื่อเรียงตัวอยู่ใน solid sheet ไม่พบลักษณะการเรียงตัวเป็นท่อ Bar =20 μ
- E) Spindle cell carcinoma ; พบลักษณะเซลล์รูปร่างกระสวย คล้ายเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันจำนวนมาก Bar = 20 μ
- F) Squamous cell carcinoma ; พบเซลล์มะเร็งชนิด stratified squamous epithelium Bar = 20 μ

4. เริ่มทำการรักษา โดยแบ่งสุนัขเป็น 3 กลุ่มตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อ สุนัขทั้ง 3 กลุ่มได้รับการรักษาตามแผนการรักษา (Hahn and Richardson, 1995) ดังนี้

-ฉีด ไดเฟนไฮโดรามีน ในขนาด 1 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม เข้ากล้ามเนื้อ

-หลังจากนั้น 15 นาที ฉีด ไดออกไซรูบิซิน ในขนาด 30 มิลลิกรัม ต่อ พื้นที่ผิวร่างกาย (ตารางเมตร) เข้าทางเส้นเลือดดำซ้ำๆ เป็นเวลาประมาณ 15 - 20 นาที โดยใช้ ชุดอุปกรณ์การให้ยาทางเส้นเลือดดำ เริ่มนับวันที่ให้ยาเป็นวันที่ 0

-หลังจากให้ยาแล้วสังเกตอาการสุนัขว่ามีอาการผิดปกติอันเนื่องมาจากการแพ้ยา ซึ่งได้แก่ มีการเกิดผื่นแดงที่ผิวหนัง มีอาการหวั่น มีไข้หรือไม่ โดยสังเกตอาการเป็นเวลา 3 ชั่วโมง

-ให้ยาซ้ำทุกวันที่ 21 โดยทำซ้ำ 4 ครั้ง

5. ตรวจเลือดและให้คะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายตามหลัก Modified Karnofsky performance scheme (Ogilvie et al., 1989b) ทุกครั้งก่อนเริ่มการรักษาครั้งต่อไป 1 สัปดาห์

6. เมื่อสิ้นสุดการทดลอง 3 สัปดาห์ ทำการตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยาโดยเก็บชิ้นเนื้อด้วยวิธี Punch biopsy และเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อจากบริเวณที่มีก้อนเนื้อหรือเคยมีก้อนเนื้ออยู่ ร่วมกับการประเมินด้วยการวัดขนาดจากเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อโดยอาศัยหลักการพิจารณาดังนี้

6.1 complete remission (CR) หมายถึง ก้อนเนื้อลดขนาดลงจนหมด

6.2 partial remission (PR) หมายถึง ขนาดของก้อนเนื้อเล็กลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ และไม่มีการเกิดเนื้องอกขึ้นใหม่

6.3 stable disease (SD) หมายถึง ขนาดของก้อนเนื้อเล็กลงน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่

6.4 progressive disease (PD) หมายถึง ขนาดของก้อนเนื้อไม่ลดขนาดลงหรือเพิ่มมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ และมีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่ (Dobson and Gorman, 1993 ; Chun, et al., 1996)

การสังเกตและการวัด

ตัวแปรหลัก

1. ขนาดของเนื้องอก
2. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

ตัวแปรตาม

1. สุขภาพโดยรวมของสุนัข

การวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดของก้อนเนื้อ ก่อนและหลังการฉายา โดยใช้การวิเคราะห์ทางสถิติวิธี Student's paired t-test (สังวาลย์, 2539)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของสุนัขที่เข้าการทดลอง

สุนัขเพศเมียที่เป็นมะเร็งเต้านม จำนวน 15 ตัว ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยสูติกรรม โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีข้อมูลเกี่ยวกับ อายุ เพศ พันธุ์ ตำแหน่งของก้อนเนื้อ ประวัติการรักษาเรื่องเนื้องอกเต้านม ข้อมูลเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ ประวัติการป่วยด้วยโรคอื่น พฤติกรรมการเลี้ยงดูและอาหารที่กินเป็นประจำ แสดงดังตารางที่ 2 โดยพบว่า สุนัขที่เข้าการทดลองทั้ง 15 ตัว มีอายุตั้งแต่ 7 – 15 ปี เป็นสุนัขเพศเมียที่ทำหมันแล้วจำนวน 2 ตัว และสุนัขเพศเมียที่ยังไม่ได้ทำหมันจำนวน 13 ตัว มีสุนัขพันธุ์ผสม 8 ตัว พันธุ์พุดเดิ้ล 4 ตัว พันธุ์เยอรมัน เชพเพิร์ด 1 ตัว พันธุ์โดเบอร์แมน พินช์เชอร์ 1 ตัว และ พันธุ์อเมริกันคอกเกอร์ สแปเนียล 1 ตัว การให้คะแนนความสมบูรณ์ของร่างกาย ตามหลัก Modified Karnofsky performance scheme (Ogilvie et al., 1989b) ก่อนทำการรักษาพบว่าสุนัขทุกตัวมีระดับคะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายในระดับ 0 (ปกติ) และหลังจากสิ้นสุดการรักษาแล้วพบสุนัขจำนวน 13 ตัว มีระดับคะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายในระดับ 0 ส่วนสุนัขอีก 2 ตัวพบว่ามีระดับคะแนนความสมบูรณ์ของร่างกายในระดับ 4 (ตาย) ตำแหน่งของก้อนเนื้อที่ทำการศึกษา ในสุนัขบางตัวอาจมีก้อนเนื้อมากกว่าหนึ่งก้อน แต่เกณฑ์การศึกษาจะใช้ก้อนเนื้อที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่มีความยาวมากที่สุด มีสุนัขหมายเลข 14 ที่เคยได้รับการรักษาเนื้องอกโดยการผ่าตัด 2 ครั้ง และตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอด ก่อนที่จะทำการรักษา ส่วนข้อมูลเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์พบว่า มีสุนัข 1 ตัว ที่เคยมีลูก มีสุนัข 1 ตัว ที่เคยได้รับยาคุมกำเนิดชนิดฉีด และมีสุนัข 1 ตัว ที่มีประวัติทำหมันแต่ตัดรังไข่ออกไม่หมดและสุนัขเกิดอาการมดลูกอักเสบ โดยสุนัขทั้ง 15 ตัวที่เข้าการทดลองไม่มีประวัติการป่วยด้วยโรคประจำตัวที่มีผลต่อการให้ยาดีออกไซรูบิซิน ส่วนข้อมูลเกี่ยวกับอาหารที่สุนัขกินเป็นประจำพบว่า สุนัข 13 ตัว กินอาหารปรุงเอง ส่วนสุนัขอีก 2 ตัว กินอาหารสำเร็จรูป

2. ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมสุนัขหลังจากให้ ดีออกไซรูบิซิน

ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมในสุนัขทั้ง 3 กลุ่ม วัดส่วนที่มีความกว้างมากที่สุดของก้อนเนื้อ โดยใช้เวอร์เนียร์ คาลิเปอร์ ก่อนและหลังให้ยา พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงดังตารางที่

2.1 สุนัขกลุ่มที่ 1

สุนัขที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อ น้อยกว่า 3 เซนติเมตร พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงโดยมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อลดลงทุกตัว มากน้อยต่างกันซึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์การลดขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อด้วยวิธีทางสถิติ Student's paired t – test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ ($p>0.05$) โดยในสุนัขหมายเลข 1 และ 5 มีการลดขนาดของก้อนเนื้อมากกว่าหรือเท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ สุนัขหมายเลข 2 , 3 และ 4 มีการลดขนาดของก้อนเนื้อน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ไม่มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่ในกลุ่มทดลอง

2.2 สุนัขกลุ่มที่ 2

สุนัขที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อ ตั้งแต่ 3 – 5 เซนติเมตรพบว่าการเปลี่ยนแปลงโดย 80 เปอร์เซ็นต์ของสุนัข (4/5) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อลดลง และ 20 เปอร์เซ็นต์ของสุนัข (1/5) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อเพิ่มขึ้น เมื่อทำการวิเคราะห์การลดขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อด้วยวิธีทางสถิติ Student's paired t – test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ ($p>0.05$) ในสุนัขหมายเลข 5 มีขนาดของก้อนเนื้อเพิ่มขึ้น สุนัขหมายเลข 1 – 4 มีการลดขนาดของก้อนเนื้อน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ไม่มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่ในกลุ่มทดลอง

2.3 สุนัขกลุ่มที่ 3

สุนัขที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อ ตั้งแต่ 5 เซนติเมตร ขึ้นไป พบว่ามีการเปลี่ยนแปลง โดย 80 เปอร์เซ็นต์ของสุนัข (4/5) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อลดลง และ 20 เปอร์เซ็นต์ของสุนัข (1/5) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อเพิ่มขึ้น เมื่อทำการวิเคราะห์การลดขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อด้วยวิธีทางสถิติ Student's paired t – test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ ($p>0.05$) สุนัขหมายเลข 5 มีขนาดของก้อนเนื้อเพิ่มขึ้น สุนัขหมายเลข 1 – 4 มีการลดขนาดของก้อนเนื้อน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่ซึ่งไม่ใช่บริเวณเดิมในสุนัขหมายเลข 4

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของสุนัขที่เข้าการทดลอง จำนวน 15 ตัว

ลำดับ	อายุ (ปี)	เพศ	พันธุ์	ตำแหน่ง ที่พบ ก้อนเนื้อ	ประวัติการ รักษาเนื้อ งอก	ข้อมูลระบบสืบพันธุ์			คะแนน		อาหาร
						มี ลูก	ฉีด ยาคุม	มดลูก อักเสบ	ก่อน	หลัง	
1	8	F	Poodle	L3	-	-	-	-	0	0	Commercial
2	8	F	Mixed	L3	-	-	-	-	0	0	Home made
3	7	F	Mixed	R5	-	-	-	-	0	0	"
4	8	F	GS	R5	-	-	-	-	0	0	"
5	8.5	F	Mixed	L4	-	-	-	-	0	0	"
6	8	F	Poodle	R2	-	-	-	-	0	0	"
7	7	F	Poodle	R2	-	-	-	-	0	0	"
8	11	F	DP	R5	-	-	+	-	0	0	"
9	12	F	A.Cocker	R3	-	-	-	-	0	0	"
10	11	F _s	Mixed	R5	-	+	-	ORS	0	0	Commercial
11	7	F	Mixed	R4	-	-	-	-	0	0	Home made
12	10	F	Mixed	L3	-	-	-	-	0	0	"
13	9	F	Poodle	L5	-	-	-	-	0	0	"
14	8	F _s	Mixed	L3	2 surg tx*	-	-	-	0	4	"
15	15	F	Mixed	R4	-	-	-	-	0	4	"

หมายเหตุ : L แทนตำแหน่งก้อนเนื้อที่พบที่เต้านมด้านซ้าย R แทนตำแหน่งก้อนเนื้อที่พบที่เต้านมด้านขวา

หมายเลข 1 – 5 แสดงตำแหน่งเต้านมที่พบก้อนเนื้อ

GS แทนสุนัขพันธุ์ German Shepherd, DP แทนสุนัขพันธุ์ Doberman Pinscher,

A.Cocker แทนสุนัขพันธุ์ American Cocker Spaniel

ORS = Ovarian Remnant Syndrome, F แทนสุนัขเพศเมียที่ยังไม่ได้ทำหมัน F_s แทนสุนัขเพศเมียที่ทำหมันแล้ว

* เคยได้รับการผ่าตัดเนื้องอกเต้านม 2 ครั้งและตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอดก่อนทำการรักษา

คะแนน แทน คะแนนความสมบูรณ์ของร่างกาย ตามหลัก Modified Karnofsky performance scheme

ตารางที่ 3 แสดงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมสุนัข เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา ด็อกโซรูบิซิน ในสุนัขทั้ง 3 กลุ่ม

กลุ่มที่ (หมายเลข)	จำนวน ครั้งที่ให้ ยา	เส้นผ่านศูนย์กลาง ของก้อนเนื้อก่อน ให้ยา (ซม.)	เส้นผ่านศูนย์กลาง ของก้อนเนื้อหลัง ให้ยา (ซม.)	ผลต่าง (ซม.)	หมาย เหตุ
1 (1)	4	1.13	0.50	0.63	PR
(2)	4	1.83	1.48	0.35	SD
(3)	4	2.35	2.00	0.35	SD
(4)	4	2.70	2.30	0.40	SD
(5)	4	3.00	0.71	2.29	PR
Mean ± SD		2.20 ± 0.74	1.39 ± 0.78	0.80 ± 0.84	p = 0.09
2 (1)	4	4.14	3.60	0.54	SD
(2)	4	3.38	3.00	0.38	SD
(3)	4	4.90	4.50	0.40	SD
(4)	4	3.90	2.80	1.10	SD
(5)	4	4.80	6.10	-1.30	SD
Mean ± SD		4.22 ± 0.64	4.00 ± 1.34	0.22 ± 0.90	p = 0.61
3 (1)	4	7.20	6.95	0.25	SD
(2)	4	7.24	5.80	1.44	SD
(3)	4	8.17	6.50	1.67	SD,Rec*
(4)	2	5.24	3.20	2.04	SD,Dead
(5)	2	6.00	6.80	-0.80	SD,Dead
Mean ± SD		6.77 ± 1.51	5.85 ± 1.55	0.92 ± 1.17	p = 0.15

หมายเหตุ : PR = ขนาดของก้อนเนื้อเล็กลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์และไม่มีการเกิดก้อนเนื้อใหม่

SD = ขนาดของก้อนเนื้อเล็กลงน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่

PD = ขนาดของก้อนเนื้อเพิ่มมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ และมีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่

Rec* = มีการเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่ซึ่งไม่ใช่บริเวณเดิม

โดยกลุ่มที่ 1 คือ สุนัขที่มีก้อนเนื้อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 3 เซนติเมตร กลุ่มที่ 2 คือ สุนัขที่มีก้อนเนื้อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตั้งแต่ 3 – 5 เซนติเมตร กลุ่มที่ 3 คือ สุนัขที่มีก้อนเนื้อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตั้งแต่ 5 เซนติเมตรขึ้นไป

3. การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของก้อนมะเร็งเต้านมหลังจากให้ ด็อกโซรูบิซิน

ผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของก้อนมะเร็งเต้านมในสุนัข 15 ราย เปรียบเทียบระหว่าง ก่อนให้ยาและหลังให้ยาค้างที่สุดทำยเป็นเวลา 21 วัน พบการเปลี่ยนแปลงดังแสดงในตารางที่ 4 โดยจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งเก็บตัวอย่างด้วยวิธี Punch biopsy พบมะเร็งชนิด simple tubular adenocarcinoma 66.65 เปอร์เซ็นต์ (10/15) complex tubular adenocarcinoma 6.67 เปอร์เซ็นต์ (1/15) papillary cystic adenocarcinoma 13.34 เปอร์เซ็นต์ (2/15) spindle cell carcinoma 6.67 เปอร์เซ็นต์ (1/15) และ solid carcinoma 6.67 เปอร์เซ็นต์ (1/15) ส่วนผลการตรวจทางเซลล์วิทยา ซึ่งเก็บตัวอย่างด้วยวิธี Fine needle aspiration technique พบว่ามีผลการวินิจฉัยสอดคล้องกับผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา 93.33 เปอร์เซ็นต์ (14/15) (รูปที่ 5) ในขณะที่ไม่พบเซลล์ที่บ่งบอกว่าเป็นมะเร็งซึ่งไม่สอดคล้องกับผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา 6.67 เปอร์เซ็นต์ (1/15) ซึ่งลักษณะที่บ่งบอกว่าเป็นมะเร็งนั้นประกอบด้วยเซลล์ที่มีลักษณะต่อไปนี้ คือ มีอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสและไซโตพลาสซึม (N:C ratio) สูง ดัชนีการแบ่งตัวของนิวเคลียสอยู่ในระดับสูง ไซโตพลาสซึมติดสี basophilic ภายหลังจากการรักษาด้วยด็อกโซรูบิซิน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของก้อนมะเร็งเต้านมที่สามารถตรวจได้ทั้ง 13 ตัวอย่าง โดยสุนัข 9 ตัว ยังคงมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาบ่งบอกว่าเป็นมะเร็ง และสุนัขอีก 3 ตัว (สุนัขกลุ่มที่ 1 หมายเลข 1 และ 5 สุนัขกลุ่มที่ 2 หมายเลข 1) พบการเปลี่ยนแปลงโดยมีการเพิ่มขึ้นของคอลลาเจน เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (รูปที่ 6) ซึ่งทั้ง 12 ตัวอย่างเป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ส่วนมะเร็งชนิด spindle cell carcinoma จำนวน 1 ตัวอย่าง ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาหลังจากได้รับยาด็อกโซรูบิซิน และมีสุนัขจำนวน 2 ตัว ตายโดยไม่ได้ทำการชันสูตรซากจึงไม่มีผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของก้อนเนื้อ

4. ผลการตอบสนองต่อยาในกรณีที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอด

ก่อนทำการรักษาพบสุนัขกลุ่มที่ 3 หมายเลข 4 มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอด และสุนัขตายหลังจากให้ยา 2 ครั้ง โดยไม่ได้ทำการชันสูตรซาก จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าขนาดของก้อนมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปที่ปอดเพิ่มขึ้นหรือลดลงเพียงใด แต่จากภาพรังสีเมื่อหลังจากให้ยาครั้งที่ 2 ไปแล้ว 2 สัปดาห์ ไม่พบการลดลงของมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่ปอด (รูปที่ 8)

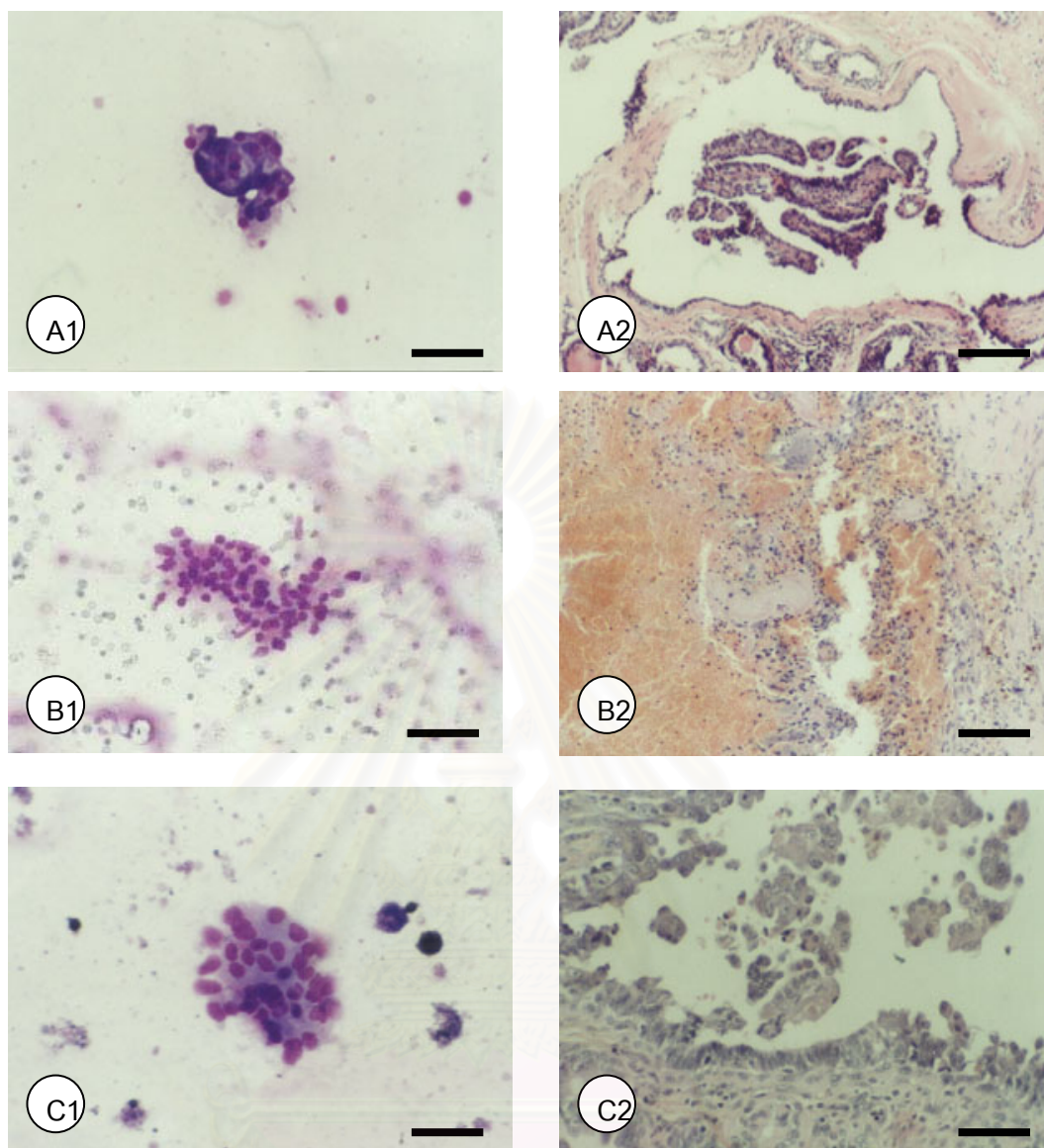
ตารางที่ 4 แสดงผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาและเซลล์วิทยา ในสุนัข 15 ราย เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา ด็อกโซรูบิซิน

กลุ่ม (หมายเลข)	ก่อนทำการรักษา		หลังทำการรักษา	
	ลักษณะทางเซลล์วิทยา	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	
1	(1)	Malignant epithelial cells	Simple tubular ACC	Increase collagen
	(2)	“	Complex tubular ACC	Still malignancy
	(3)	“	Simple tubular ACC	“
	(4)	Binucleated epithelial cells	“	“
	(5)	Malignant epithelial cells	“	“
2	(1)	Binucleated epithelial cells	“	Increase collagen
	(2)	Malignant epithelial cells	“	Increase collagen & fibroblast
	(3)	No evidence of tumour cells	Papillary cystic ACC	Necrosis of tumour cells
	(4)	Malignant epithelial cells	Simple tubular ACC	Still have cyst
	(5)	Binucleated epithelial cells	Papillary cystic ACC	Still have squamous metaplasia
3	(1)	Malignant epithelial cells	Simple tubular ACC	Papillary cystic ACC
	(2)	Binucleated epithelial cells	“	Still malignancy
	(3)	“	Spindle cell carcinoma	“
	(4)	Malignant epithelial cells	Simple tubular ACC	Dead
	(5)	“	Solid carcinoma	Dead

หมายเหตุ : ACC = Adenocarcinoma

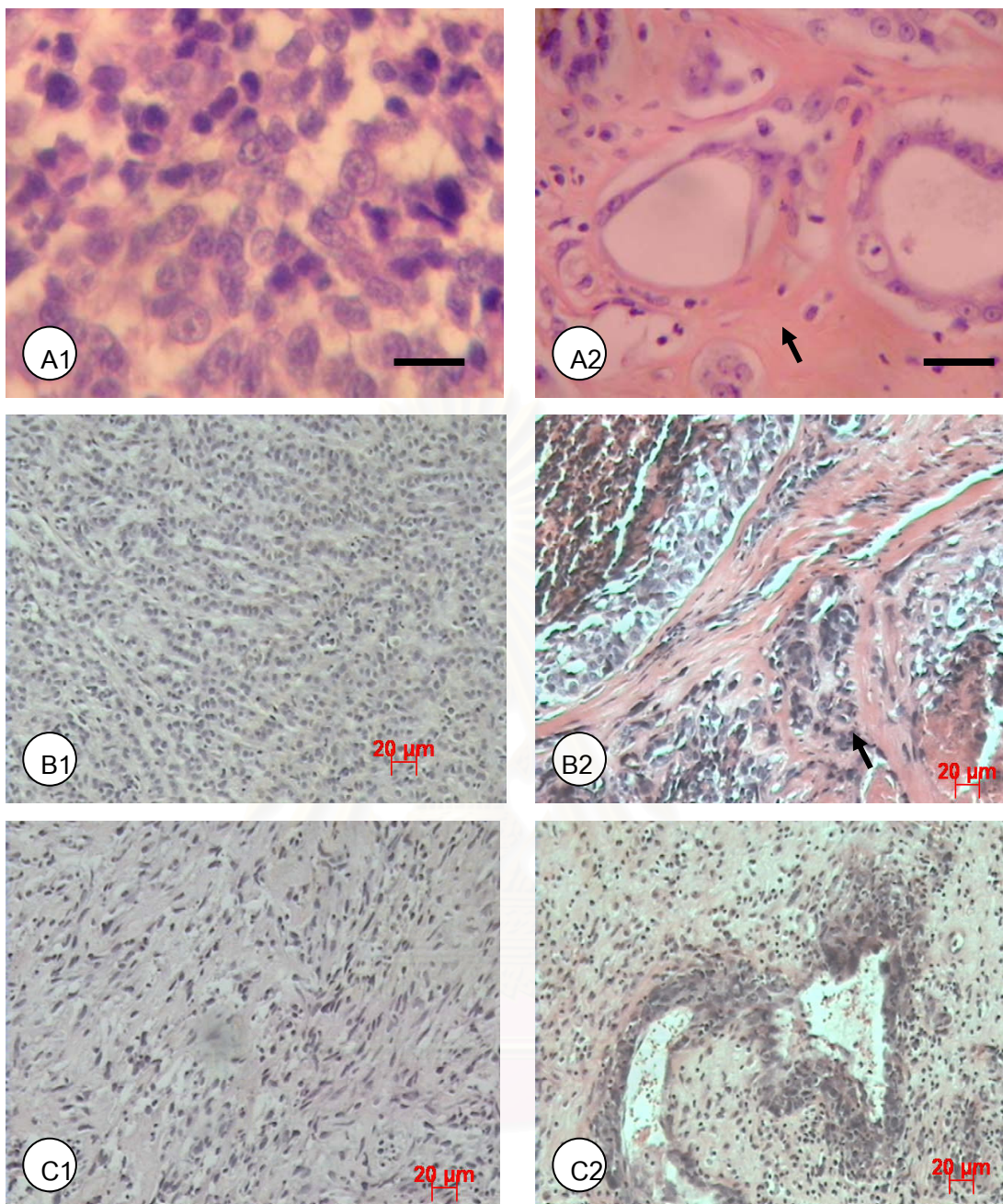
โดยกลุ่มที่ 1 คือ สุนัขที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อน้อยกว่า 3 เซนติเมตร กลุ่มที่ 2 คือ สุนัขที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อตั้งแต่ 3 – 5 เซนติเมตร กลุ่มที่ 3 คือ สุนัขที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อตั้งแต่ 5 เซนติเมตรขึ้นไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 5 เปรียบเทียบตัวอย่างของก้อนเนื้อออกเต้านมโดยการทำ Fine-needle aspiration (Wright-Giemsa stain) และ Punch biopsy (H&E)

- A) Papillary cystic adenocarcinoma, simple type (A1 : Cluster of binucleated epithelial cells , A2 : Papillary cystic adenocarcinoma pattern (สุนัขกลุ่มที่ 2 หมายเลข 5) Bar = 20 μ)
- B) Simple tubular adenocarcinoma (B1 : Cluster of neoplastic cells with erythrocytes , B2 : Tubular adenocarcinoma pattern) (สุนัขกลุ่มที่ 3 หมายเลข 1) Bar = 20 μ)
- C) Tubular adenocarcinoma with squamous metaplasia (C1 : Cluster of squamous cells , C2 : Squamous metaplasia) (สุนัขที่ไม่ได้เข้ารับการรักษา) Bar = 20 μ)



รูปที่ 6 เปรียบเทียบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ก่อนและหลังให้ยาดีออกไซริบซิน (H&E)

A) Tubular adenocarcinoma, simple type สุนัขกลุ่มที่ 1 หมายเลข 5 (A1 : ก่อนให้ยา Abnormal arrangement of undifferentiated cells, Tubular pattern, A2 : หลังให้ยา พบคอลลาเจนเพิ่มมากขึ้น (ถูกครี) และ เซลล์มะเร็งมีจำนวนลดลง) Bar = 20 μ

B) Tubular adenocarcinoma, simple type สุนัขกลุ่มที่ 2 หมายเลข 1 (C1 : ก่อนให้ยา Abnormal arrangement of undifferentiated cells, Tubular pattern, C2 : หลังให้ยา พบการตายของเซลล์มะเร็ง (ถูกครี) และพบเซลล์ไฟโบรบลาสต์) Bar = 20 μ

C) Spindle cell carcinoma สุนัขกลุ่มที่ 3 หมายเลข 3 (B1 : ก่อนให้ยา High mitotic figure of spindle shape cells, B2 : หลังให้ยา พบการเกิดไฟบริน แต่ยังมีพบลักษณะ squamous metaplasia) Bar = 20 μ

ผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากความเป็นพิษของยาดีออกโซรูบิซิน

5.1 ค่าโลหิตวิทยาและเคมีเลือด

ผลการตรวจเลือดของสุนัขจำนวน 15 ราย พบว่าสุนัขทั้ง 15 รายมีค่าโลหิตวิทยาก่อนและหลังจากได้รับยาทุกครั้ง อยู่ในเกณฑ์ปกติ สำหรับค่าเคมีเลือด พบว่าสุนัขจำนวน 14 รายมีค่าเคมีเลือดก่อนและหลังได้รับยาทุกครั้งอยู่ในเกณฑ์ปกติ สุนัข 1 ราย (หมายเลข 5 กลุ่มที่3) มีค่า BUN และ Creatinine เพิ่มขึ้น

5.2 การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

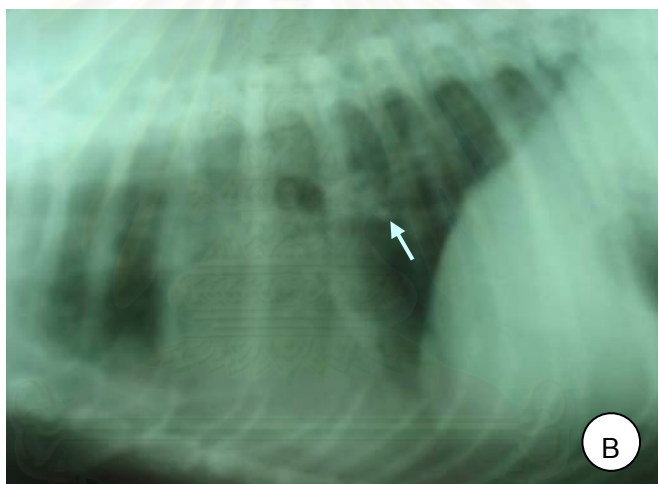
ไม่พบการเปลี่ยนแปลง หรือความผิดปกติของผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ก่อนและหลังการรักษา ในสุนัขทั้ง 15 ตัว

5.3 อาการที่เกิดขึ้นเนื่องจากความเป็นพิษของยา

อาการที่เกิดขึ้นเนื่องจากความเป็นพิษของยา พบว่า หลังจากให้ยาไม่พบอาการหัวสั่นหรือเกิดผื่นแดงที่ผิวหนัง ในสุนัขทั้ง 15 ตัว อาการขนร่วงพบในสุนัขจำนวน 8 ราย ตัวอย่างในรูปที่ 7 ซึ่งเป็นสุนัขขนยาวทั้ง 8 ราย อาการอาเจียนจะพบได้ในสุนัขจำนวน 6 ราย ส่วนอาการท้องเสียพบในสุนัขจำนวน 4 ราย และมักพบหลังจากได้รับยาแล้วประมาณ 1 – 2 สัปดาห์ ซึ่งไม่มีอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และอาการสามารถหายไปในระยะเวลาประมาณ 2 – 3 วัน



รูปที่ 7 อาการขนร่วง ซึ่งเป็นผลข้างเคียงหลังจากสุนัขหมายเลข 5 กลุ่มที่ 2 ได้รับยา ดีออกโซรูบิซิน จำนวน 2 ครั้ง ประมาณ 1 เดือน



รูปที่ 8 ภาพรังสีของช่องอกสุนัขหมายเลข 4 กลุ่มที่ 3ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ปอด (ลูกศรชี้)

A) ภาพรังสีถ่ายก่อนการให้ยา

B) ภาพรังสีถ่ายหลังการให้ยา 2 สัปดาห์ พบว่าขนาดของก้อนมะเร็งที่แพร่กระจายที่ปอดมีขนาดไม่แตกต่างจากก่อนให้ยา

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

งานวิทยานิพนธ์นี้เป็นการศึกษาการใช้ ด็อกไซรูบิซิน ในการลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัข ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาหลังจากให้ยา และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ เพื่อการนำไปใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมสุนัขทางคลินิกจากสุนัขจำนวน 15 ราย โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นในการวิเคราะห์ทางสถิติที่ 95 เปอร์เซ็นต์

สรุปผลการวิจัย

1. ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมสุนัขหลังจากได้รับยา

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าการใช้ ด็อกไซรูบิซิน ยังไม่เหมาะสมในการนำไปใช้ในการลดขนาดมะเร็งเต้านมสุนัข โดยพบว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งเต้านมทั้ง 3 กลุ่ม แต่ละกลุ่มลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งพบการลดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ (PR) จำนวน 2 ราย (13.33 เปอร์เซ็นต์) ในสุนัขกลุ่มที่ 1 ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อน้อยกว่า 3 เซนติเมตรการลดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนมะเร็งน้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ (SD) จำนวน 11 ราย (73.34 เปอร์เซ็นต์) และมีการเพิ่มขนาดของก้อนมะเร็ง (PD) จำนวน 2 ราย (13.33 เปอร์เซ็นต์) ในสุนัขกลุ่มที่ 2 จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ 3 จำนวน 1 ราย

2. การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาหลังจากได้รับยา

การศึกษาในครั้งนี้พบว่า ในก้อนมะเร็งที่มีการลดขนาดลงหลังจากได้รับยา ด็อกไซรูบิซิน (สุนัขกลุ่มที่ 1 หมายเลข 1 และ 5 และสุนัขกลุ่มที่ 2 หมายเลข 2) มีการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาสัมพันธ์กัน โดยจะพบการเพิ่มจำนวนของคอลลาเจนและเนื้อเยื่อพังผืดแทรกอยู่ในก้อนมะเร็ง เซลล์มะเร็งลดความรุนแรงลง ส่วนในรายที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา พบว่าก้อนเนื้อ มีขนาดเล็กลงไม่มากนัก

3. ผลการตรวจร่างกายก่อนและหลังจากได้รับยา

จากการศึกษาพบว่า ไม่พบความผิดปกติของการเดินของหัวใจจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจในสุนัขจำนวน 15 ราย ก่อนและหลังจากการให้ยา ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาและเคมีเลือดพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ที่บ่งบอกถึงการทำงานของไต (BUN และ Creatinine) ในสุนัขจำนวน 1 ราย ซึ่งสุนัขเสียชีวิตหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2

อภิปรายผลการวิจัย

การรักษาเนื้องอกเต้านมในสุนัขในปัจจุบันถือว่าการผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลมากที่สุด แต่ในกรณีที่ยกเว้นเนื้อที่เต้านมเป็นเนื้อร้ายหรือมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่อวัยวะอื่นของร่างกาย การใช้ยาเคมีบำบัดถือเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา ด็อกโซรูบิซินเป็นยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษามะเร็งชนิดต่างๆ รวมทั้งมะเร็งเต้านมในทางการแพทย์และทางสัตวแพทย์ (Doroshov, 1996 ; Philibert, 2001) โดยมะเร็งเต้านมชนิด adenocarcinoma จะมีการตอบสนองต่อการให้ยามากที่สุด ในการวิจัยนี้เลือกใช้ ด็อกโซรูบิซิน เนื่องจากเป็นยาเคมีบำบัดซึ่งวงการแพทย์และสัตวแพทย์ในต่างประเทศเลือกใช้เป็นส่วนมากในการรักษามะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามการใช้ ด็อกโซรูบิซิน ในการรักษามะเร็งเต้านมสุนัขในประเทศไทยยังไม่แพร่หลาย ซึ่งปัจจัยการเกิดและอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกเต้านมสุนัขในประเทศไทยและต่างประเทศอาจมีความแตกต่างกัน เนื่องจากสาเหตุของการเกิดเนื้องอกอาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น สิ่งแวดล้อม อาหาร การเลี้ยงดู ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการรักษาด้วย ด็อกโซรูบิซินนี้ จึงมีความสนใจที่จะนำยาตัวนี้มาใช้ ซึ่งยามีความเป็นพิษและมีผลข้างเคียงต่อตัวสุนัขค่อนข้างน้อย และในด้านของค่าใช้จ่ายซึ่งน้อยกว่ายาอื่น

จากผลการวิจัยพบว่า การตอบสนองต่อยาของก้อนมะเร็งในสุนัข 2 รายจากสุนัขจำนวน 15 ราย ซึ่งเป็นสุนัขในกลุ่มที่ 1 ที่มีการตอบสนองต่อยาด็อกโซรูบิซินโดยมีการลดลงของเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อมากกว่าร้อยละ 50 เป็นชนิด adenocarcinoma ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Ogilvie และคณะ (1989) สุนัขหมายเลข 5 ในกลุ่มที่ 2 มีผลการตอบสนองต่อการให้ยาด็อกโซรูบิซินโดยมีการเพิ่มขนาดของก้อนเนื้อ เนื่องจากมีถุงน้ำอยู่ภายในก้อนมะเร็ง เมื่อทำการเจาะดูดน้ำออกพบว่าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง สุนัขหมายเลข 3 และ 5 ในกลุ่มที่ 3 เป็นมะเร็งชนิด spindle cell carcinoma และ solid carcinoma ตามลำดับ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้ยา ส่วนในสุนัขรายอื่นที่เป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ที่มีการตอบสนองต่อการให้ยาด็อกโซรูบิซินโดยมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 จำนวน 10 รายนั้น อาจมีสาเหตุมาจากการดื้อยา ซึ่งสาเหตุของการดื้อยานั้นอาจมีผลมาจาก P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีอยู่ภายในเนื้อเยื่อปกติโดยมีหน้าที่ป้องกันผ่านเข้าออกของสารผ่านเซลล์ (Doroshov, 1996 ; Pagnini et al., 2000 ; Page et al., 2000) และ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของ Topoisomerase II ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยในกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (Pagnini et al., 2000) และอีกสาเหตุหนึ่งอาจเกิดมาจากการเก็บตัวอย่างด้วยวิธี Punch biopsy และ Fine needle aspiration นั้นจะเก็บตัวอย่างได้จากบริเวณเดียวจะทำให้ได้ปริมาณตัวอย่างไม่มากพอเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการเก็บตัวอย่างด้วยวิธี excisional biopsy โดยอาจเก็บได้ตัวอย่างในบริเวณที่

เป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma เพียงชนิดเดียว แต่ภายในก้อนเนื้อนั้นอาจมีเซลล์มะเร็งชนิดอื่นเป็นส่วนประกอบในก้อนเนื้อนั้น ซึ่งอาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาต่ออกโซรูบิซินทำให้ผลการรักษาไม่สอดคล้องกับการวิจัยอื่น

การศึกษาครั้งนี้แบ่งกลุ่มของสุนัขตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อเป็น 3 กลุ่ม โดยยึดตามหลักเกณฑ์ TNM (Owen, 1980) ซึ่งผลการตอบสนองของก้อนเนื้อต่อยาโดยการลดขนาดพบว่าในกลุ่มที่ 1 ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อน้อยกว่า 3 เซนติเมตร มีการลดขนาดลงมากกว่าสุนัขในกลุ่มอื่น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในเรื่องของขนาดก้อนเนื้ออกเต้านมที่มีขนาดเล็กกว่า 3 เซนติเมตร มักมีผลการพยากรณ์โรคดีกว่าก้อนเนื้อที่มีขนาดใหญ่ซึ่งมีการตอบสนองโดยการลดขนาดของก้อนเนื้อน้อยกว่า (Owen, 1980 ; MacEwen, 1990 ; Hahn et al., 1992 ; Yamagami et al., 1996 ; Philibert, 2001)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาในสุนัขรายที่มีการลดขนาดของก้อนเนื้อที่มีการตอบสนองต่อการให้ยาต่ออกโซรูบิซิน โดยมีการลดขนาดลงของเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนเนื้อมากกว่าร้อยละ 50 ในสุนัขจำนวน 2 ราย (สุนัขกลุ่มที่ 1 หมายเลข 1และ5) และพบว่าในสุนัขที่มีการลดขนาดลงของก้อนเนื้อน้อยกว่าร้อยละ 50 จำนวน 1 ราย (สุนัขกลุ่มที่ 2 หมายเลข 1) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาโดยมีการแทรกของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ คอลลาเจน และเนื้อเยื่อพังผืด อยู่ภายในก้อนเนื้อ เซลล์เยื่อมีการลดความรุนแรงลงโดยพบว่าอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสและไซโตพลาสซึม (N:C ratio) ลดลง ดัชนีการแบ่งตัวของนิวเคลียสอยู่ในระดับปกติ ซึ่งสัมพันธ์กับการลดขนาดลงของก้อนมะเร็ง ซึ่งผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาก่อนให้ยาพบว่า เซลล์มะเร็งมีความรุนแรงสูง โดยมีอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสและไซโตพลาสซึมสูง ดัชนีการแบ่งตัวของนิวเคลียสสูง ไซโตพลาสซึมติดสี basophilic (Shull and Maddux, 1999)

การเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี Fine – needle aspiration เป็นวิธีที่เหมาะสมในการช่วยวินิจฉัยเนื้องอกเต้านมเบื้องต้นในสุนัขได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพก่อนที่สัตวแพทย์จะทำการผ่าตัด(Hellmen and Lindgren, 1989 ; Shull and Maddux, 1999)โดยการเก็บตัวอย่างสามารถทำได้โดยไม่ต้องให้ยาซึมหรือยาสลบแก้สัตว์ แต่ในกรณีที่ไม่สามารถบังคับสุนัขได้ ไม่ควรใช้ยาชาเฉพาะที่ในบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่าง เนื่องจากอาจก่อให้เกิดความผิดปกติของเนื้อเยื่อบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่าง (White, 1991 ; Shull and Maddux, 1999) ในการทำ Fine – needle aspiration ควรเก็บตัวอย่างจากหลายๆตำแหน่งของก้อนเนื้อ เพื่อให้ได้ตัวอย่างที่เพียงพอและเป็นตัวแทนของก้อนเนื้อนั้น ข้อผิดพลาดที่ทำให้ได้ตัวอย่างไม่เพียงพอในการทำ Fine – needle aspiration นั้นมีหลายสาเหตุ เช่น ตัวสุนัข สุนัขที่อ้วนจะมีไขมันมาแทรกบริเวณก้อนเนื้อมากทำให้ตัวอย่างที่เก็บมานั้นมีการปนเปื้อนของไขมันมาด้วย ชนิดของเนื้องอกเนื้องอกบางชนิด เช่น mesenchymal tumors ซึ่งมีการเรียงตัวกันแน่น (densedarrangement)

มักจะมีการลอกหลุดของเซลล์น้อย ดังนั้นควรทำการวินิจฉัยด้วยวิธีการทางจุลพยาธิวิทยาด้วยการเก็บชิ้นเนื้อ(biopsy)ร่วมด้วย การเก็บตัวอย่างที่ไม่เหมาะสมทำให้มีเลือดปนในปริมาณมากเกินไปทำให้การอ่านผลคลาดเคลื่อนได้ การเก็บตัวอย่างควรหลีกเลี่ยงบริเวณที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมาก ในการศึกษาครั้งนี้ทำการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี Fine needle aspiration และการเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาด้วยวิธี Punch biopsy โดยต้องการดูความรุนแรงของก้อนเนื้อ ซึ่งต้องทำทั้งสองวิธีพร้อมกันเนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจของทั้งสองวิธี จากการศึกษาก้อนเนื้ออกเต้านมสุนัขจำนวน 15 ราย ครั้งนี้พบว่าลักษณะทางเซลล์วิทยาและจุลพยาธิวิทยาจากการทำ Punch biopsy มีลักษณะสอดคล้องกัน 14 ราย (93.33 เปอร์เซ็นต์) ในการศึกษาครั้งนี้ถือว่าการทำ Punch biopsy มีความเหมาะสมในการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งการเก็บตัวอย่างจะต้องเลือกตำแหน่งที่สามารถเป็นตัวแทนของก้อนเนื้อนั้น อาจไม่ได้ตัวอย่างที่หลากหลายเหมือนในการทำ excisional biopsy ซึ่งสามารถเก็บตัวอย่างได้จากหลายตำแหน่ง โดยสรุปแล้วการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อโดยวิธี Fine – needle aspiration เป็นวิธีการที่สะดวกและรวดเร็ว ในการวินิจฉัยก้อนเนื้ออกเต้านมเบื้องต้นในสุนัข

การเกิดอาการข้างเคียงเนื่องจากพิษของยา จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าสุนัข 6 ตัว (40 เปอร์เซ็นต์) มีอาการอาเจียน และสุนัข 4 ตัว (26.67 เปอร์เซ็นต์) มีอาการท้องเสีย หลังจากได้รับยาประมาณ 1 – 2 สัปดาห์ แต่อาการของระบบทางเดินอาหารนี้ไม่รุนแรงและสามารถหายได้ภายในเวลาประมาณ 2 – 3 วัน ซึ่งยาเคมีบำบัดจะมีผลทำลายเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์ของเยื่อบุทางเดินอาหาร และด็อกโซรูบิซินยังมีฤทธิ์ในการกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารฮีสตามีนซึ่งกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ทำให้เกิดอาการอาเจียนได้ การเกิดขนร่วงพบได้ในสุนัขที่มีขนยาว ซึ่งสาเหตุมาจากยามีผลทำลายเซลล์ที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วซึ่งมักพบชัดเจนในสุนัขที่มีขนยาว ซึ่งพบในการศึกษาครั้งนี้ 8 ตัว (53.33 เปอร์เซ็นต์) ส่วนการเกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกไม่พบในการศึกษาครั้งนี้ โดยระดับเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวของสุนัขทั้ง 15 ตัวก่อนและหลังจากให้ยาด็อกโซรูบิซินอยู่ในเกณฑ์ปกติ จากการตรวจร่างกายก่อนและหลังจากได้รับยาด็อกโซรูบิซิน ไม่พบผลข้างเคียงต่อหัวใจโดยขณะที่ตรวจสุนัขทั้ง 15 ตัวก่อนและหลังจากได้รับยาพบว่าสุนัขทุกตัวมีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยความเป็นพิษของยาต่อหัวใจมักพบในกรณีที่ได้รับปริมาณยาสะสมทั้งหมดมากกว่า 250 มิลลิกรัม ต่อ พื้นที่ผิวร่างกาย (ตารางเมตร) (MacEwen, 1990 ; Dobson and Gorman, 1993 ; Plumb, 1995) จากการศึกษาครั้งนี้มีสุนัขเสียชีวิตจำนวน 2 ตัวและไม่ได้มีการชันสูตรซากเนื่องจากสาเหตุส่วนบุคคลของเจ้าของสัตว์ โดยสุนัขหมายเลข 5 กลุ่มที่ 3 เสียชีวิตหลังได้รับยา 2 ครั้ง โดยสุนัขมีค่าเอนไซม์ที่บ่งบอกการทำงานของไต (BUN , creatinine) เพิ่มขึ้น ซึ่งการพบความเป็นพิษต่อไตของด็อกโซรูบิซินพบได้

น้อยในสุนัข แต่อาจเนื่องมาจากสุนัขตัวนี้มีอายุมากถึง 15 ปี ซึ่งอาจมีภาวะเสื่อมในการทำงานของระบบขับถ่ายปัสสาวะ ซึ่งอาจเป็นผลให้มีความเป็นพิษของยาเพิ่มขึ้น ส่วนสุนัขหมายเลข 4 กลุ่มที่ 3 เสียชีวิตหลังจากได้รับยา 2 ครั้ง มีผลการตรวจเลือดมีค่าโลหิตวิทยาและเคมีเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่สุนัขมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอดก่อนที่จะทำการรักษา เนื่องจากไม่ได้มีการชันสูตรซากสุนัขจึงไม่สามารถระบุได้อย่างแน่ชัดว่าสุนัขตายเพราะสาเหตุใด แต่จากการสอบถามเจ้าของสุนัขทราบว่าสุนัขมีอาการหอบก่อนที่จะเสียชีวิต จึงคาดได้ว่าสาเหตุการตายอาจเนื่องมาจากความผิดปกติของระบบหายใจ ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากการเกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ปอด

จากการศึกษาครั้งนี้มีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาหารพบว่า สุนัขที่ทำการศึกษามีข้อมูลการกินอาหารที่เป็นอาหารปรุงเอง จำนวน 13 ราย จาก 15 ราย (86.67 เปอร์เซ็นต์) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ว่าสุนัขที่กินอาหารที่ปรุงเองมีอัตราเสี่ยงที่จะเป็นเนื้องอกไตมากกว่าสุนัขที่กินอาหารสำเร็จรูป (Sonnenschein et al., 1991 ; Boldizar et al., 1992 ; Alenza et al., 1998) ซึ่งอาหารปรุงเองอาจมีความไม่สมดุลของสารอาหารชนิดต่างๆ อันจะเป็นสาเหตุในการเกิดมะเร็งไตในคนและสุนัข แต่การศึกษานี้ไม่ได้ทำการศึกษาว่าอาหารที่ให้ส่งผลต่อการให้ยาดีอกโซรูบิซินหรือไม่ อย่างไร

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาในงานวิทยานิพนธ์นี้ควรมีการศึกษาต่อไป โดยควรมีการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการรักษาโดยการผ่าตัดในกรณีที่สุนัขเป็นมะเร็งไต ซึ่งได้ทำการวินิจฉัยชนิดของก้อนมะเร็งจากการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อด้วยวิธี Punch biopsy โดยอาจให้ยาเพื่อลดขนาดก้อนเนื้อก่อนการผ่าตัดเพื่อให้การผ่าตัดทำได้ง่ายขึ้น ส่วนในกรณีสุนัขกลุ่มที่ 1 ที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 3 เซนติเมตรนั้น มีแนวโน้มว่าจะมีการลดขนาดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ชนิดของก้อนมะเร็งชนิด adenocarcinoma ที่ให้ผลการตอบสนองต่อยาดีอกโซรูบิซิน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในการเพิ่มจำนวนครั้งของยาที่ให้โดยให้ปริมาณของยาที่ได้รับทั้งหมดไม่เกิน 250 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย(ตารางเมตร) ซึ่งเป็นขนาดของยาดีอกโซรูบิซินที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ การเพิ่มจำนวนสัตว์ทดลอง และการให้ยาในกรณีที่เกิดก้อนเนื้อในระยะเริ่มแรก รวมทั้งควรมีการศึกษาการใช้ดีอกโซรูบิซินร่วมกับการรักษาโดยการผ่าตัดด้วย

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

สุมิตรา ทองประเสริฐ. 2536. การรักษาโรคมะเร็งด้วยเคมีบำบัด. เชียงใหม่ : หจก.ธนบรรณการพิมพ์.

สังวาลย์ รักรัษเฝ้า. 2539. ระเบียบวิธีวิจัยและสถิติในการวิจัยทางคลินิก. เชียงใหม่ : โครงการตำราคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

ภาษาอังกฤษ

Alenza , D.P. , Pena , L. , Castillo , N. and Neito , A.I. 2000. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. J.Small Animal Practice. 41 : 287 – 291.

Alenza , D.P. , Rutteman , G.R. , Pena , L. , Beynen , A.C. and Cuesta , P. 1998. Relation between Habitual Diet and Canine Mammary Tumors in a Case-Control Study. J.Vet.Intern.Med. 12 : 132 – 139.

Baker , R.W. 1994. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. Vet. Rec. 134(1) : 24.

Boldizsar , H. , Szenci , O. , Muray , T. and Csenki , J. 1992. Studies on Canine Mammary Tumours I. Age, Seasonal and Breed Distribution. Acta Vet Hung. 40(1-2) : 75 – 87.

Carter , S.K. 1987. Principles of Cancer Chemotherapy. In : Veterinary Cancer Medicine. G.H. Theilen and B.R. Madewell (ed) Lea & Febiger. Philadelphia. pp.167 – 182.

Chun , R. , Knapp , D.W. , Widmer , W.R. , Glickman , N.W. , DeNicola , D.B. and Bonney , P.L. 1996. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs : 18 cases (1983-1993). JAVMA. 209(9) : 1588 – 1591.

Dobson , J.M. and Gorman , N.T. 1993. Cancer Chemotherapy in Small Animal Practice. Blackwell Scientific Publications. U.S.A. 213p.

Doroshov , J.H. 1996. Anthracyclines and Anthracenediones. In : Cancer Chemotherapy and Biotherapy. B.A. Chaber and D.L. Longo ZedX Lippincott – Raven Publishers. Philadelphia. pp. 409 – 429.

- Fanton , J.W. and Withrow , S.J. 1981. Canine Mammary Neoplasia : An Overview. California Vet. 7 : 12 – 16.
- Hahn , K.A. and Richardson , R.C. 1995. Cancer Chemotherapy. Williams & Wilkins. Pennsylvania. 255p.
- Hahn , K.A. , Richardson , R.C. and Knapp , D.W. 1992 Canine Malignant Mammary Neoplasia : Biological Behavior , Diagnosis , and Treatment Alternatives. JAAHA. 28 : 251 – 256.
- Hampe , J.F. and Misdorp , W. 1974. Tumours and dysplasias of the mammary gland. Bull.WHO. 50(1,2) : 111 – 133.
- Hellmen , E. and Lindgren , A. 1989. The Accuracy of Cytology in Diagnosis and DNA Analysis of Canine Mammary Tumours. J. Comp. Path. 101 : 443 – 450.
- Hickman , J. and Walker , R.G. 1980. An Atlas of Veterinary Surgery. John Wright & Sons Ltd. Cambridge. p.103 – 104.
- Hoffer , R.E. 1974. Skin and its adnexa , burns. In : Canine Surgery. J. Archibald (ed) American Veterinary Publications, California. pp.107 – 129.
- Kochevar , D.T. and Mealey , K. 1997. Principles of cancer chemotherapy. Veterinary Medicine. 92(4) : 336 – 348.
- MacEwen , E.G. 1990. Spontaneous tumors in dogs and cats : Models for the study of cancer biology and treatment. Cancer and Metastasis Reviews. 9 : 125 – 136.
- Macy , D.W. , Ensley , B.A. and Gillette , E.L. 1988. In vitro susceptibility of canine tumor stem cells to doxorubicin. Am.J.Vet.Res. 49(11) : 1903 – 1905.
- Madewell , B.R. and Theilen , G.H. 1987. Tumors of the Mammary Gland. In : Veterinary Cancer Medicine. G.H. Theilen and B.R. Madewell (ed) Lea & Febiger. Philadelphia. pp. 327 – 344.
- Mann , F.A. 1984. Canine Mammary Gland Neoplasia. Canine Practice. 11(4) : 22 – 26.
- Mol, J.A. , Lantinga-van, L.I.S. , van Garderen, E. and Rijnberk, A. 2000. Progesterin – induced mammary growth hormone (GH) production. (Abstract). Adv Exp Med Biol. 480 : 71 – 76.
- Mol, J.A. , Lantinga-van, L.I.S. , van Garderen, E. , Selman, P.J. , Oosterlaken – Dijksterhuis, M.A. , Schalken, J.A. and Rijnberk, A. 1999. Mammary growth hormone and tumorigenesis - - lessons from the dog. (Abstract). Vet Q. 21(4) :

111 – 115.

- Mol , J.A. , Selman , P.J. , Sprang , E.P.M. , van Neck , J.W. and Oosterlaken – Dijksterhuis , M.A. 1997. The role of progestins, insulin – like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch : a review. J. Reprod and Fert. Suppl. 51 : 339 – 344.
- Mol, J.A. , van Garderen, E. , Selman, P.J. , Wolfswinkel , J. , Rijnberk , A. and Rutteman , G.R. 1995. Growth Hormone mRNA in Mammary Gland Tumors of Dogs and Cats. J. Clin. Invest. 95 : 2028 – 2034.
- Morris , J.S. , Dobson , J.M. and Bostock , D.E. 1993. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. Vet.Rec. 133(22) : 539 – 542.
- Ogilvie , G.K. and Moore , A.S. 1995. Managing the Veterinary Cancer Patient. Veterinary Learning Systems. New Jersey. 542p.
- Ogilvie , G.K. , Reynolds , H.A. , Richardson , R.C. , Withrow , S.J. , Norris , A.M. , Henderson , R.A. , Klausner , J.S. , Fowler , J.D. and McCaw , D. 1989a. Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. JAVMA. 195 (11) : 1580 – 1583.
- Ogilvie , G.K. , Richardson , R.C. , Curtis , C.R. , Withrow , S.J. , Reynolds , H.A. , Norris , A.M. , Henderson , R.A. , Klausner , J.S. , Fowler , J.D. and McCaw , D. 1989b. Acute and short – term toxicoses associated with the administration of doxorubicin to dog with malignant tumors. JAVMA. 195(11) : 1584 – 1587.
- Owen , L.N. 1980. TNM classification of tumours in domestic animals. pp. 17 – 18. Geneva : World Health Organization.
- Page , R.L. , Huges , C.S. , Huyan , S. , Sagris , J. and Trogdon , M. 2000. Modulation of P – Glycoprotein – Mediated Doxorubicin Resistance in Canine Cell Lines. Anticancer Research. 20 : 3533 – 3538.
- Pagnini , U. , Florio , S. , Lombardi , P. , d' Angelo , D. , Avallone , L. , Galdiero , M. , Iovane , G. , Tortora , G. and Pagnini , G. 2000. Modulation of anthracycline activity in canine mammary tumours cells in vitro by medroxyprogesterone acetate. Res. Vet. Sci. 69 : 255 – 262.
- Philibert , J.C. 2001. Tumors of The Reproductive Tract. In : Veterinary Oncology Secret.

- R.C. Rosenthal (ed) Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia. pp. 153 – 158.
- Plumb , D.C. 1995. Veterinary Drug Handbook. Iowa State University Press. Iowa. 790p.
- Riley , J.H. and Riley , M.G.I. 1982 Metastatic mammary carcinoma treated with cytotoxic drugs. Vet.Rec. 111 : 8 – 11.
- Ruben , J. 1993. Use of tamoxifen in control of canine mammary neoplasia. Vet.Rec. 133 (24) : 602.
- Selman , P.J. , Mol , J.A. , Rutteman , G.R. , van Garderen , E. and Rijnberk , A. 1994. Progestin – Induced Growth Hormone Excess in the Dog Originates in the Mammary Gland. Endocrinology. 134(1) : 287 – 292.
- Shull , R.M. and Maddux , J.M. 1999. Subcutaneous Glandular Tissue : Mammary, Salivary, Thyroid. In : Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat. R.L. Cowell , R.D. Tyler and J.H. Meinkoth (ed) Mosby, Inc. USA. pp. 88 – 92.
- Singleton , P. 1993. Use of tamoxifen in control of canine mammary neoplasia. Vet.Rec. 133(24) : 602.
- Sonnenschein , E.G. , Glickman , L.T. , Goldschmidt , M.H. and Mckee , L.J. 1991. Body Conformation, Diet and Risk of Breast Cancer in Pet Dogs : A Case – Control Study. Am. J. Epi. 133(7) : 694 – 703.
- SuSaneck , S.J. 1983. Doxorubicin therapy in the dog. JAVMA. 182 : 70 – 72.
- Theilen , G.H. and Madewell , B.R. 1987. Clinical Application of Cancer Chemotherapy. In : Veterinary Cancer Medicine. G.H. Theilen and B.R. Madewell (ed) Lea & Febiger. Philadelphia. p.183 – 196.
- Theilen , G.H. , Madewell , B.R. and Carter , S.K. 1987. Chemotherapy(introduction). In : Veterinary Cancer Medicine. G.H. Theilen and B.R. Madewell (ed) Lea & Febiger. Philadelphia. p. 157 – 166.
- van Garderen, E. , de Wit, M. , Voorhout, W.F. , Rutteman, G.R. , Mol , J.A. , Nederbragt,H. and Misdorp, W. 1997. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. Evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. Am J Pathol. 150(3) : 1037 – 1047.
- White, R.A.S.1991. Biopsy Techniques. In : Manual of Small Animal Oncology. R.A.S. White (ed) KCO. West Sussex. p.87 – 97.

Yamagami , T. , Kobayashi , T. , Takahashi , K. and Sugiyama , M. 1996. Prognosis for Canine Malignant Mammary Tumors Based on TNM and Histologic Classification. J. Vet. Med. Sci. 58(11) : 1079 – 1083.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

หลักเกณฑ์การจำแนกชนิดของเนื้องอกตามหลักเกณฑ์ของ WHO (Hampe and Misdorp, 1974)

I. Carcinoma

- A. Adenocarcinoma
 - 1. Tubular – simple or complex type
 - 2. Papillary - simple or complex type
 - 3. Papillary cystic - simple or complex type
- B. Solid carcinoma - simple or complex type
- C. Spindle cell carcinoma - simple or complex type
- D. Anaplastic carcinoma
- E. Squamous cell carcinoma
- F. Mucinous carcinoma

II. Sarcoma

- A. Osteosarcoma
- B. Fibrosarcoma
- C. Osteochondrosarcoma (fibro-lipo- osteochondrosarcoma)
[combined sarcoma]
- D. Other sarcoma

III. Carcinosarcoma (Malignant mixed tumour)

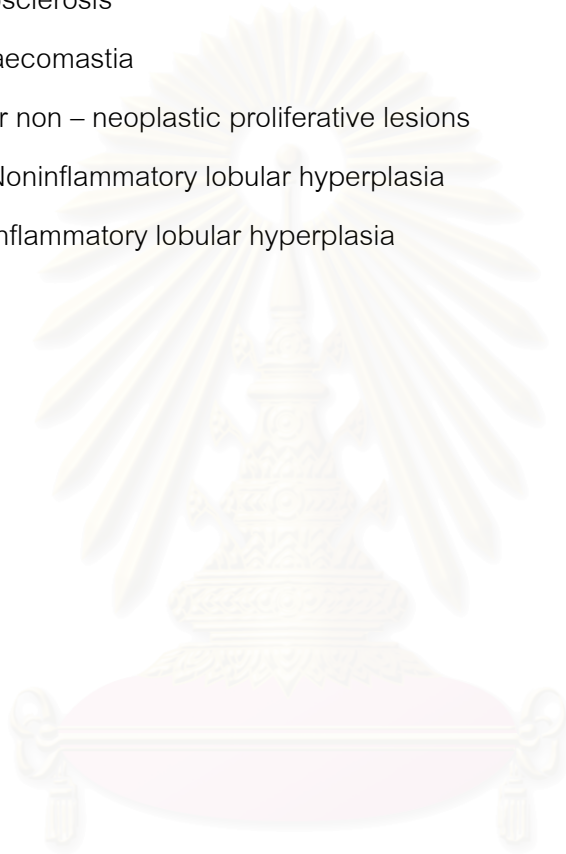
IV. Benign or Apparently benign tumours

- A. Adenoma
- B. Papilloma – duct papilloma or duct papillomatosis
- C. Fibroadenoma
 - 1. Pericanalicular
 - 2. Intracanalicular – noncellular or cellular type
 - 3. Benign mixed tumour
 - 4. Total fibroadenomatous change
- D. Benign soft – tissue tumour

V. Unclassified tumour

VI. Benign or Apparently benign dysplasias

- A. Cyst – nonpapillary or papillary
- B. Adenosis
- C. Regular typical epithelial proliferation in ducts or lobules
- D. Duct ectasia
- E. Fibrosclerosis
- F. Gynaecomastia
- G. Other non – neoplastic proliferative lesions
 - 1. Noninflammatory lobular hyperplasia
 - 2. Inflammatory lobular hyperplasia



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบน้ำหนักตัวเป็นพื้นที่ผิวของร่างกายในสุนัข (Dobson and Gorman, 1993)

น้ำหนักตัว (กก.)	พื้นที่ผิว(ตารางเมตร)	น้ำหนักตัว (กก.)	พื้นที่ผิว(ตารางเมตร)
0.5	0.06	26.0	0.88
1.0	0.10	27.0	0.90
2.0	0.15	28.0	0.92
3.0	0.20	29.0	0.94
4.0	0.25	30.0	0.96
5.0	0.29	31.0	0.99
6.0	0.33	32.0	1.01
7.0	0.36	33.0	1.03
8.0	0.40	34.0	1.05
9.0	0.43	35.0	1.07
10.0	0.46	36.0	1.09
11.0	0.49	37.0	1.11
12.0	0.52	38.0	1.13
13.0	0.55	39.0	1.15
14.0	0.58	40.0	1.17
15.0	0.60	41.0	1.19
16.0	0.63	42.0	1.21
17.0	0.66	43.0	1.23
18.0	0.69	44.0	1.25
19.0	0.71	45.0	1.26
20.0	0.74	46.0	1.28
21.0	0.76	47.0	1.30
22.0	0.78	48.0	1.32
23.0	0.81	49.0	1.34
24.0	0.83	50.0	1.36
25.0	0.85		

ภาคผนวก ค

การเก็บตัวอย่างเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยวิธีการ Fine needle aspiration technique

เป็นวิธีการที่เหมาะสมในการวินิจฉัยเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เยื่อ
(White, 1991) การเก็บตัวอย่างสามารถทำได้โดยไม่ต้องให้ยาซึมหรือยาสลบแก้สัตรี แต่ใน
กรณีที่ไม่สามารถบังคับสัตรีได้ ไม่ควรใช้ยาชาเฉพาะที่ เนื่องจากอาจก่อให้เกิดความผิดปกติ
ของเนื้อเยื่อบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่าง

ขั้นตอนการทำ

1. ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่างด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (รูปที่ 1A) ใช้เข็มฉีด
ยาที่ปลอดเชื้อขนาด 23 – 21 guage เจาะผ่านผิวหนังบริเวณก่อนเนื้อที่จะทำการเก็บตัวอย่าง
2. ก่อนเนื้อที่จะทำการเก็บตัวอย่าง จะต้องยึดไม่ให้เคลื่อนไหวในขณะที่จะเก็บตัวอย่าง
3. ดึง plunger ของไซรินจ์ อย่างรวดเร็วหลาย ๆ ครั้ง (ประมาณ 6 ครั้ง) (รูปที่ 1B) ในขั้นตอนนี้
ก่อนเนื้อที่จะทำการเก็บตัวอย่างจะต้องอยู่ชิดกับผิวหนังมากที่สุดเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของ
เซลล์เนื้องอกผ่านทางเข็ม
4. ทำให้ภายในไซรินจ์เป็น negative pressure เพื่อป้องกันการหลุดออกของตัวอย่างในขณะที่ถอน
เข็มออกจากเนื้อเยื่อ หลังจากนั้นปลดเข็มออกจากไซรินจ์
5. ใส่เข็มกับไซรินจ์แล้วพ่นเนื้อเยื่อที่อยู่ภายในเข็มลงบนแผ่นสไลด์ (รูปที่ 1C) นำไปสเมียร์และย้อม
สี (รูปที่ 1D)



รูปที่ 1 ขั้นตอนการทำ Fine – needle aspiration

- A) โคนขนและทำความสะอาดบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่างด้วยวิธีปลอดเชื้อ
- B) ใช้เข็มฉีดยาปลอดเชื้อเจาะผ่านผิวหนังบริเวณก้อนเนื้อที่จะทำการเก็บตัวอย่างดึง plunger 5 – 6 ครั้ง
- C) ดันเนื้อเยื่อที่อยู่ภายในไซรินจ์ผ่านเข็มลงบนแผ่นสไลด์
- D) ทำสเมียร์บนแผ่นสไลด์

การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อด้วยวิธีการ Punch Biopsy

เป็นวิธีการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อนำไปตรวจทางจุลพยาธิวิทยา เหมาะกับการเก็บตัวอย่างบริเวณผิวหนังหรือชั้นใต้ผิวหนัง อาจทำการระงับความรู้สึกเฉพาะแห่งในบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่างเพื่อลดความเจ็บปวด

ขั้นตอนการทำ

1. โคนขนและทำความสะอาดบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่างด้วยวิธีปลอดเชื้อ (รูปที่ 2A)
2. ใช้ใบมีดผ่าตัดกรีดเปิดผิวหนัง ให้เห็นก้อนเนื้อออก (รูปที่ 2B)
3. ใช้ Biopsy Punch กดลงบริเวณก้อนเนื้อออกและหมุนใบมีด (รูปที่ 2C)
4. นำชิ้นเนื้อที่ได้ใส่ใน 10% Formalin ก่อนที่จะนำไปทำการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (รูปที่ 2D)



รูปที่ 2 ขั้นตอนการทำ Punch biopsy

- A) โคนขนและทำความสะอาดบริเวณที่จะทำการเก็บตัวอย่างด้วยวิธีปลอดเชื้อ
- B) ใช้ใบมีดผ่าตัดกรีดเปิดผิวหนังให้เห็นก้อนเนื้อออก
- C) ใช้ Biopsy Punch กดลงบริเวณก้อนเนื้อที่จะเก็บตัวอย่างและหมุนใบมีด
- D) นำชิ้นเนื้อที่ได้ใส่ใน 10% Formalin

ภาคผนวก ง

แบบฟอร์มเก็บตัวอย่างเนื้องอกเต้านมในสุนัข (ก่อนเข้ารับการรักษา)

ชื่อเจ้าของสัตว์ HN.

เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้

ชื่อสัตว์ เพศ F , Fs , M , Mc พันธุ์

อายุ ปี น้ำหนักตัว กิโลกรัม

Body conformation () 0 – normal Fully active , able to perform at predisease level

() 1 – restricted Restricted to activity from predisease level, but
able to function as an acceptable pet() 2 – compromised Severely restricted in activity level;
ambulatory only to the point of eating , sleeping
and consistently defecating and urinating in
acceptable areas() 3 – disable Completely disabled; must be force-fed; unable
to confine urination and defecation in
acceptable areas

() 4 – dead Dead

1 2 3 4 5

ตำแหน่งที่พบก้อนเนื้อ L () () () () ()

R () () () () ()

ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนเนื้อ เซนติเมตร

Duration () < 2 สัปดาห์ () 2 สัปดาห์ – 1 เดือน () > 1 เดือน

ประวัติการรักษาเนื้องอกเต้านม () เคย () ไม่เคย

Gynaecological feature () เคยฉีดยาคุม () ไม่เคยฉีดยาคุม

() เคยมีลูก () ไม่เคยมีลูก

() มีประวัติการแท้ง () มดลูกอักเสบ/มีหนอง

ประวัติการป่วยด้วยโรคอื่น () ไม่มี () เคยป่วยด้วยโรค

Diet () commercial food () อาหารปรุงเอง ส่วนประกอบ

ผลการตรวจร่างกาย

- Hematology and Serum Chemistry

- X-ray ปอด

- EKG

- FNA

- Tru – Cut needle core biopsy



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อควรปฏิบัติหลังจากสุนัขได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

1. ให้เจ้าของสังเกตว่าสุนัขมีอาการผิดปกติต่อไปหรือไม่ ได้แก่ มีไข้, อาเจียน, ท้องเสีย ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด ถ้าสุนัขมีอาการดังกล่าวให้พามาที่ หน่วยสูติกรรม โรงพยาบาลสัตว์เล็ก คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อให้ยาระงับอาการ
2. กรุณานำสุนัขของท่านมาตรวจร่างกายและให้ยาซ้ำตามวันที่กำหนด

กำหนดวันนัด วันที่.....ที่.....เดือน.....พ.ศ.....เวลา.....



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบอนุญาตให้สุนัขเข้ารับการรักษามะเร็งเต้านมโดยการให้เคมีบำบัด

เนื่องจากสุนัขที่เป็นมะเร็งเต้านมบางรายไม่สามารถทำการรักษาได้ด้วยการผ่าตัด เนื่องจาก ก้อนเนื้อ มีขนาดใหญ่มากจนไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ , มีการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะส่วนอื่นของร่างกาย หรือมีโอกาสที่จะเกิดก้อนเนื้อขึ้นใหม่ภายหลังการผ่าตัด ซึ่งการให้ยาเคมีบำบัดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา จากการศึกษาพบว่า ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) เป็นยาเคมีบำบัด ซึ่งใช้ได้ผลดีและปลอดภัยสูงในการรักษามะเร็งเต้านมในสุนัข แต่ยาจะมีผลข้างเคียงต่อตัวสัตว์ เช่น สัตว์อาจมีอาการอาเจียน , ท้องเสีย , ภูมิคุ้มกันต่ำลง และไม่สามารถใช้ได้ในกรณีที่สัตว์มีความผิดปกติของหัวใจ และสุขภาพไม่แข็งแรง

การให้ยาเคมีบำบัดแก่สุนัขที่เป็นมะเร็งเต้านมนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการวิจัยของนิติสัตวแพทย์โทภาควิชาสัตวศาสตร์ เหนุเวชวิทยา และวิทยาการสืบพันธุ์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เรื่อง การศึกษาการใช้ ด็อกโซรูบิซิน ในการลดขนาดมะเร็งเต้านมในสุนัข จึงเรียนมาเพื่อทราบ และโปรดพิจารณา

ข้าพเจ้า เจ้าของสุนัขชื่อ.....

เพศ..... พันธุ์..... อายุ.....

() ยินยอม () ไม่ยินยอม ให้สุนัขของข้าพเจ้าเข้ารับการรักษามะเร็งเต้านมโดยการให้ยาเคมีบำบัด (doxorubicin)

ลงชื่อ

วันที่/...../.....

ภาคผนวก จ

ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในสุนัข

ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) จัดอยู่ในกลุ่ม alkylating agent ออกฤทธิ์โดยการขัดขวางการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ(DNA replication) ขัดขวางการแปลรหัสและการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (RNA transcription and replication) (Plumb, 1995) มักใช้ร่วมกับยาหลายเนื้ออกชนิดอื่น ๆ (Hahn and Richardson, 1995) ให้ผลในการรักษาเนื้ออกชนิด adenocarcinoma (Ogilvie and Moore, 1995 ; Kochevar and Mealey, 1997) โดยให้ในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร โดยการกิน ทุก 48 ชั่วโมง หรือ 100 – 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เข้าทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว ทุกๆ 3 สัปดาห์ (Carter, 1987) มีรายงานการให้ cyclophosphamide ในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยการกิน ร่วมกับการให้ methotrexate 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ vincristine 0.0125 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในกรณีที่เกิดการแพร่กระจายของเนื้ออกไปที่ปอด พบว่าผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจโดยเกิด progressive disease (Riley and Riley, 1982)

ความเป็นพิษ

1. การเกิดเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ (hemorrhagic cystitis) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยที่สุด สาเหตุเกิดจากสารเมตาโบไลต์ acrolein จะเกิดอาการเมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลาานมากกว่า 2 เดือน การลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการควรให้ยาแก้สุนัขในเวลาเช้า เนื่องจากการให้ยาในเวลากลางคืนหรือกลางคืนในสุนัขที่ถูขังในกรงบางรายอาจล้นปัสสาวะทำให้ยาสะสมอยู่ในกระเพาะปัสสาวะ และให้สุนัขกินน้ำมาก ๆ เพื่อให้ปัสสาวะมาก ๆ เป็นการช่วยลดความเป็นพิษ(Plumb, 1995) การแก้ไขเมื่อเกิดเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ คือ หยุดให้ยา ให้สารน้ำและให้ยาลดการอักเสบ และยาที่มีฤทธิ์ antispasmodic ล้างกระเพาะปัสสาวะด้วยน้ำเกลือที่เย็น (Dobson and Gorman, 1993)
2. การกุดการทำงานของไขกระดูก มีผลในขั้นต้นต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวและลดปริมาณของแอนติบอดี ทำให้มีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงหลังจากได้รับยา 7 – 14 วัน และจะต้องอาศัยเวลานานถึง 4 สัปดาห์ในการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาวให้อยู่ในระดับปกติ ผลกระทบต่อมาจะมีต่อเซลล์เม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือดซึ่งจะมีปริมาณลดลง
3. เกิด gastroenterocolitis ซึ่งจะทำให้สุนัขมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และ ท้องเสีย
4. ขนร่วง โดยเฉพาะสุนัขพันธุ์ขนยาว

ไมโตแซนโทรน (mitoxantrone) จัดอยู่ในกลุ่ม antitumour antibiotics ออกฤทธิ์โดยจับกับสายดีเอ็นเอ และกระตุ้นให้เกิดการแตกของสาย ดีเอ็นเอ (Dobson and Gorman, 1993) ให้ผลใน

การรักษาเนื้องอกชนิด adenocarcinoma (Ogilvie and Moore, 1995) มีคุณสมบัติคล้าย doxorubicin แต่มีความเป็นพิษน้อยกว่า ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้รับยา ความเป็นพิษต่อหัวใจและระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า ไม่ระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อในกรณีที่มีการรั่วไหลของยา ออกนอกเส้นเลือด แต่มีราคาสูง ขนาดของยาที่ใช้ 5 – 6 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 21 วัน (Dobson and Gorman, 1993 ; Hahn and Richardson, 1995 ; Ogilvie and Moore, 1995 ; Plumb, 1995)

ความเป็นพิษ

1. กัดการทำงานของไขกระดูก พบว่าปริมาณเม็ดเลือดขาวลดต่ำลง หลังจากได้รับยาเป็นเวลา 10 วัน
2. ความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย แต่ไม่รุนแรง
3. ขนร่วง

ไฟว์ – ฟลูออโรยูเรซิล (5 – fluorouracil) จัดอยู่ในกลุ่ม pyrimidine analogues ออกฤทธิ์ได้ดีกับเซลล์ในระยะ S phase โดยไปขัดขวางการสังเคราะห์ ดี เอ็น เอ (Hahn and Richardson, 1995) ให้ผลในการรักษาเนื้องอกชนิด carcinoma (Carter, 1987) โดยให้ในขนาด 100 – 150 มิลลิกรัม/ตารางเมตร เข้าทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง

ความเป็นพิษ

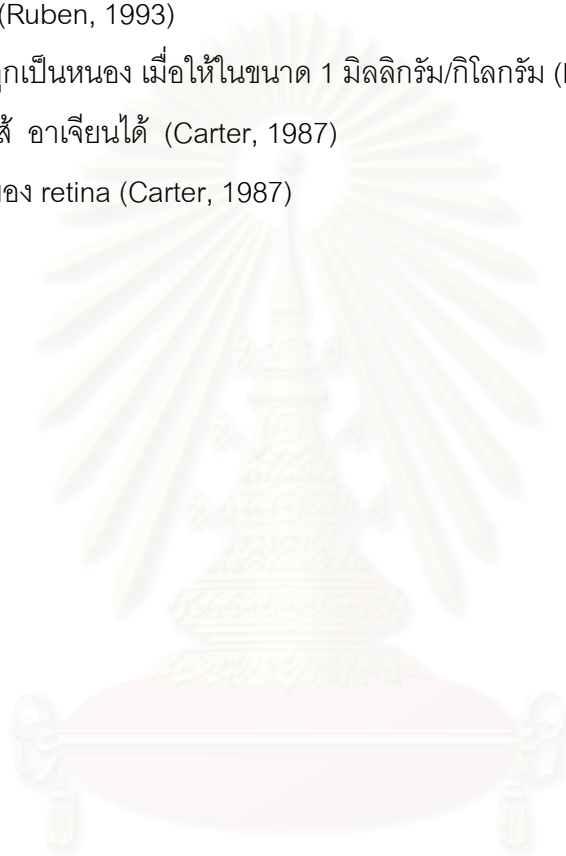
1. กัดการทำงานของไขกระดูก โดยปริมาณของเม็ดเลือดขาวลดลงหลังจากได้รับยา 7 – 14 วัน
2. ความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้ อาเจียน ท้องเสีย เกิดแผลหลุมที่ปากและกระเพาะอาหาร
3. ความเป็นพิษต่อระบบประสาท มีผลต่อ cerebellum ทำให้สุนัขมีอาการเดินเซ (ataxia)
4. ความเป็นพิษต่อผิวหนัง ทำให้ผิวหนังมีสีเข้มขึ้น มีการอักเสบของผิวหนัง ขนร่วง

ทาม็อกซิเฟน (tamoxifen) มีคุณสมบัติเป็น anti – estrogen ออกฤทธิ์โดยแย่งจับที่ estrogen receptors ที่อยู่บนเนื้อเยื่อของเนื้องอกเต้านม ซึ่งให้ผลดีในการควบคุมการเกิดเนื้องอกใหม่และการแพร่กระจายในคน แต่ในสุนัขมีปริมาณของ estrogen receptors น้อยกว่าคน อีกทั้งสาร metabolite ที่ได้ในสุนัขถูกขับออกจากร่างกายเร็ว และออกฤทธิ์ได้ไม่ดีนัก ทำให้การตอบสนองต่อการรักษายังไม่แน่นอน มีการศึกษาในหนู mice พบว่า tamoxifen ออกฤทธิ์ต่างกันโดยขึ้นอยู่กับ target site specificity โดยจะยับยั้งการเจริญของเซลล์เนื้องอกในเต้านม แต่จะไปกระตุ้นให้เกิดเนื้องอกภายในมดลูก (Morris et al., 1993) ให้ผลในการรักษาเนื้องอกชนิด adenocarcinoma (Ogilvie and Moore, 1995) โดยให้ในขนาด 0.42 – 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ใน

กรณีที่มีการแพร่กระจายของเนื้องอกไปที่ปอด ให้ขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบว่าช่วยยืดระยะเวลาการมีชีวิตรอด (Singleton , 1993)

ความเป็นพิษ

1. tamoxifen มีฤทธิ์เป็น estrogenic receptor agonist ทำให้สุนัขมีอาการปากช่องคลอดบวม มีของเหลวหรือเลือดออกจากช่องคลอด ดึงดูดสุนัขเพศผู้ ในกรณีที่ใช้ในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมอาจพบผลข้างเคียงนี้ได้ แก้ไขโดยการปรับลดขนาดของยาลงเป็น 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (Ruben, 1993)
2. เกิดภาวะมดลูกเป็นหนอง เมื่อให้ในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (Baker, 1994)
3. เกิดการคลื่นไส้ อาเจียนได้ (Carter, 1987)
4. พบการเสื่อมของ retina (Carter, 1987)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสุกัญญา มณีอินทร์ เกิดวันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2519 ที่เขตป้อมปราบศัตรูพ่าย จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีสัตวแพทยศาสตรบัณฑิต คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในปีการศึกษา 2541 ในปี พ.ศ. 2543 ได้รับทุนพัฒนาอาจารย์สาขาขาดแคลน เพื่อศึกษาต่อในระดับปริญญาโท-เอก ภายในประเทศ จากคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลและเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการสืบพันธุ์สัตว์ ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2543



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย