

รายงานวิจัย

Research Articles

ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญในการทำนายภาวะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติในเด็ก

Important Clinical Characteristics in Predicting
Abnormal Lymphadenopathy in Childrenทิพย์สุดา ตั้งศรีวงศ์* ทิพย์สุมล ตั้งศรีวงศ์†
Tipsuda Tangsriwong Thipsumon Tangsiwong†*

*กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000

*Department of Surgery, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Phitsanulok 65000

†กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก 65000

†Department of Radiology, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Phitsanulok 65000

Corresponding author e-mail address: tiffefai@gmail.com

Received: January 28, 2024

Revised: April 9, 2024

Accepted: April 12, 2024

Abstract

Lymphadenopathy in children, particularly in those palpable in normal regions, is a common finding. However, abnormal lymphadenopathy and malignancy occur less frequently and often exhibit distinctive clinical characteristics. This diagnostic prediction research aimed to identify the clinical features predictive of abnormal lymphadenopathy in a pediatric population by employing a diagnostic prediction approach. Clinical data gathered through retrospective cross-sectional analysis of medical records were obtained from children under 15 years of age who underwent lymph node biopsy at the Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital between January 2012 and December 2022. Univariate risk ratio regression and multinomial logistic regression were utilized for individual and multiple predictors, respectively. Among 188 children who underwent excision, 70 (37.2%) exhibited benign abnormal lymphadenopathy and 27 (14.4%) had malignant conditions. Predictors for benign abnormal lymphadenopathy included localized lymphadenopathy, rubbery and fixed palpable lymph nodes. Predictors for malignancy included lymph node size larger than 1.5 centimeter, generalized lymphadenopathy, anemia, fatigue, and fixed palpable lymph nodes. Utilizing these clinical features can guide appropriate treatment and delivery for lymph node biopsy.

Keywords: lymphadenopathy, children, lymph node biopsy, malignant*Buddhachinaraj Med J 2024;41(1):31-41.*

บทคัดย่อ

ภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กพบได้บ่อย ส่วนใหญ่เป็นต่อมน้ำเหลืองโตที่คลำได้ปกติ ขณะที่ต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติพบได้น้อยกว่าและมักมีลักษณะทางคลินิกที่ต่างออกไป ดังนั้นการวิจัยแบบทำนายการวินิจฉัยครั้งนีจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินลักษณะทางคลินิกที่ใช้ทำนายภาวะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปีที่ได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองเพื่อวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองโตที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 วิเคราะห์ลักษณะที่ทำนายรายตัวด้วย univariable risk ratio regression และลักษณะที่ทำนายหลายตัวด้วย multinomial logistic regression ผลการศึกษาพบว่าเด็กที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ 188 ราย เป็นกลุ่มต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติที่ไม่ใช่มะเร็ง 70 ราย (ร้อยละ 37.2) และมะเร็ง 27 ราย (ร้อยละ 14.4) ปัจจัยที่ใช้ทำนายภาวะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติที่ไม่ใช่มะเร็ง คือ ต่อมน้ำเหลืองโตที่เดียว, คลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ rubbery และ fixed ส่วนลักษณะที่บ่งบอกถึงภาวะมะเร็ง คือ ขนาดของต่อมน้ำเหลืองโตกว่า 1.5 เซนติเมตร, ต่อมน้ำเหลืองโตหลายที่, ภาวะซีสต์ อ่อนเพลีย และคลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ fixed สรุปได้ว่าเมื่อนำลักษณะทางคลินิกเหล่านี้มาใช้จะช่วยให้จัดทำแนวทางในการรักษาและตรวจชิ้นเนื้อได้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ : ภาวะต่อมน้ำเหลืองโต, เด็ก, การตัดต่อมน้ำเหลือง, มะเร็ง

พุทธชินราชเวชสาร 2567;41(1):31-41.

บทนำ

ภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กพบได้บ่อย¹⁻⁶ โดยเฉพาะตำแหน่งคีรีขะและลำคอ^{1,7} ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียซึ่งจะกระตุ้นให้ต่อมน้ำเหลืองโตขึ้นและมักจะยุบลงได้เอง^{5,7-10} ในระยะเวลาไม่เกิน 2 ถึง 3 สัปดาห์โดยอาจจะได้รับหรือไม่ได้รับยาปฏิชีวนะร่วมด้วย⁶ บางการศึกษาพบว่าร้อยละ 90 ของเด็กสุขภาพดีอายุ 4 ถึง 8 ปีคลำพบต่อมน้ำเหลืองโตเป็นปกติ^{1,3,6,8,11} ซึ่งต่อมน้ำเหลืองในเด็กปกติมักมีขนาดไม่เกิน 1 เซนติเมตร แต่อาจโตได้ถึง 1.5 เซนติเมตรบริเวณขาหนีบ^{2,12} ถึงแม้ว่าต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กส่วนใหญ่เป็นภาวะที่ปกติ (reactive hyperplasia) และไม่จำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม^{1,4,9-10,12-15} แต่มักทำให้ผู้ปกครองกังวลและพามาพบแพทย์^{7,12} ในขณะที่เด็กวัยนี้ต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติที่ต้องตรวจเพิ่มเติมหรือรักษาแบบเฉพาะเจาะจงสามารถพบได้ทั้งภาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) เช่น การติดเชื้อวัณโรค, infectious mononucleosis หรือการอักเสบ เช่น Kimura disease, Kikuchi-Fujimoto, Castleman disease¹⁵ หรือจากมะเร็ง (malignant) เช่น lymphoma, neuroblastoma ทั้งนี้ต่อมน้ำเหลืองโตจากมะเร็งพบได้ค่อนข้างน้อยใน

เด็ก โดยพบประมาณร้อยละ 2-5^{6-7,12} ถึงแม้พบน้อยแต่ก็สำคัญเนื่องจากผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วและถูกต้องเพื่อนำไปสู่การรักษาอย่างทันท่วงที โดยผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติมักได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตัดต่อมน้ำเหลืองไปตรวจ (lymph node biopsy)^{2,4-5,8,12,14} ซึ่งถือว่าเป็น gold standard ในเด็ก โดยไม่นิยมใช้เข็มเพื่อเจาะดูดต่อมน้ำเหลืองไปตรวจ (fine needle aspiration)² เนื่องจากชิ้นเนื้อที่ได้มีขนาดเล็กมากและอาจแปลผลทางพยาธิวิทยาไม่ถูกต้อง^{2,5} ซึ่งการตัดต่อมน้ำเหลืองในเด็กส่วนใหญ่มักต้องดมยาสลบร่วมด้วย¹⁶

ดังนั้น ถ้าสามารถซักประวัติและตรวจร่างกายได้อย่างถูกต้องแล้วนำมาใช้หาปัจจัยทำนายความผิดปกติของภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กจะนำไปสู่การจัดทำแนวทางการรักษาและตัดสินใจไปตรวจที่เหมาะสม¹⁶ ลดความเสี่ยงจากการดมยาสลบและการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น¹⁷ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินปัจจัยทำนายความผิดปกติของภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการรักษาและส่งผู้ต่อผู้ป่วยเพื่อตัดต่อมน้ำเหลืองไปตรวจที่เหมาะสม

ลดความเสี่ยงจากการดมยาสลบและการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยแบบทำนายการวินิจฉัย (diagnostic prediction research) ครั้งนี้ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีที่ได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองเพื่อวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองโตที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยเกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วยเด็กอายุ 0-15 ปีที่ได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองเนื่องจากมีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตตามร่างกาย (peripheral lymphadenopathy) ซึ่งสามารถตรวจและคลำได้ภายนอก เช่น ศีรษะ คอ เหนือไหปลาร้า รักแร้ ขาหนีบ และมีรายงานผลชิ้นเนื้อที่สมบูรณ์ ส่วนเกณฑ์คัดออกคือผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจชิ้นเนื้อ ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในช่องท้องหรือช่องอก หรือผู้ป่วยที่มีก้อนโตตามร่างกายแต่ผลตรวจชิ้นเนื้อรายงานว่าเป็นการวินิจฉัยอื่น (masses mimicking lymphadenopathy) เช่น vascular malformation, branchial anomaly, pilomatrixoma, thyroglossal duct

ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ข้อมูลส่วนบุคคล คือ เพศ อายุ โรคประจำตัว และข้อมูลทางคลินิกที่ได้จากประวัติและการตรวจร่างกายครั้งแรกที่มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก ได้แก่ ขนาดของต่อมน้ำเหลือง (เซนติเมตร) จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่โต (ต่อมเดียวหรือหลายต่อม) ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่โต (ศีรษะและลำคอ, เหนือไหปลาร้า, รักแร้, ขาหนีบ) ระยะเวลาที่เป็น (วัน) มีประวัติหรืออาการร่วมอื่น เช่น ประวัติสัมผัสสัตว์โรค ไข้ ชีต อ่อนเพลีย จุดเลือดออกตามร่างกาย ผอมลง น้ำหนักลด และประวัติจากการตรวจร่างกายพบตับม้ามโตหรือไม่ ลักษณะของต่อมน้ำเหลืองจากการคลำว่ามีลักษณะ firm/hard, fixed, tenderness, fluctuation/cystic, rubbery หรือไม่ และผลการตรวจชิ้นเนื้อจากการตัดต่อมน้ำเหลือง (reactive hyperplasia, benign, malignant) นำข้อมูลเหล่านี้มาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่จะใช้เป็นปัจจัยทำนายหลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูลระบุรหัส บันทึกกล้องคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ทางสถิติด้วย

โปรแกรม Stata 16.1 (Stata Corp, Lakeway, Texas, USA) โดยตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical data) นำเสนอด้วยจำนวนและร้อยละ ขณะที่ตัวแปรเชิงปริมาณ (numerical data) ทดสอบการแจกแจงปกติด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov test แล้วนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) และ interquartile range (IQR) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล โดยใช้ non-parametric test for trend สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล 3 กลุ่ม เนื่องจากข้อมูลมีลักษณะแสดงถึงแนวโน้มและการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรคเรียงตามกลุ่มกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ส่วนการวิเคราะห์เพื่อหาตัวทำนาย (exploratory analysis) ใช้ตัวแปรทั้งหมดมาวิเคราะห์ลักษณะทำนายรายตัวโดยใช้ univariable logistic regression นำเสนอด้วยค่า risk difference และ 95% confidence interval (95% CI) ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 โดยใช้ reactive hyperplasia เป็นค่าอ้างอิง (reference test) ได้ปัจจัยที่ใช้เป็นตัวทำนายทั้งหมด 12 ปัจจัย คือ ขนาดของต่อมน้ำเหลือง; ตำแหน่ง; ระยะเวลาที่เป็น; อาการร่วม ได้แก่ ตับม้ามโต; ไข้; ชีต; จุดเลือดออก; และการตรวจต่อมน้ำเหลืองว่ามีลักษณะก้อน firm; fixed; tenderness; fluctuation; rubbery หรือไม่ แล้วนำตัวแปรดังกล่าวมารวมในสมการเพื่อวิเคราะห์ลักษณะทำนายร่วมกันหลายตัวด้วยสถิติ multinomial logistic regression หาค่า adjusted odd ratio และ 95% CI เพื่อพิจารณาว่าตัวแปรใดบ้างที่ช่วยทำนายภาวะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติในกลุ่มเป็นมะเร็ง (malignant) และไม่ใช่มะเร็ง (benign) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 หรือค่า 95% CI ไม่ครอบคลุมหนึ่ง อื่น การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามหนังสือรับรองเลขที่ 50/66 ลงวันที่ 10 มีนาคม พ.ศ. 2566 ทั้งนี้

Reactive hyperplasia หมายถึง ภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในกลุ่ม benign lymphadenopathy ที่ปกติเกิดจากการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อ สารเคมี หรือสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ ซึ่งภาวะ

ต่อมน้ำเหลืองโตลักษณะนี้ไม่จำเพาะต่อโรคใด ๆ และไม่สามารถหาสาเหตุที่จำเพาะได้ พบลักษณะการเปลี่ยนแปลงจากลิมโฟซัยต์หรือพลาสมาเซลล์ คือ reactive lymphoid hyperplasia⁴

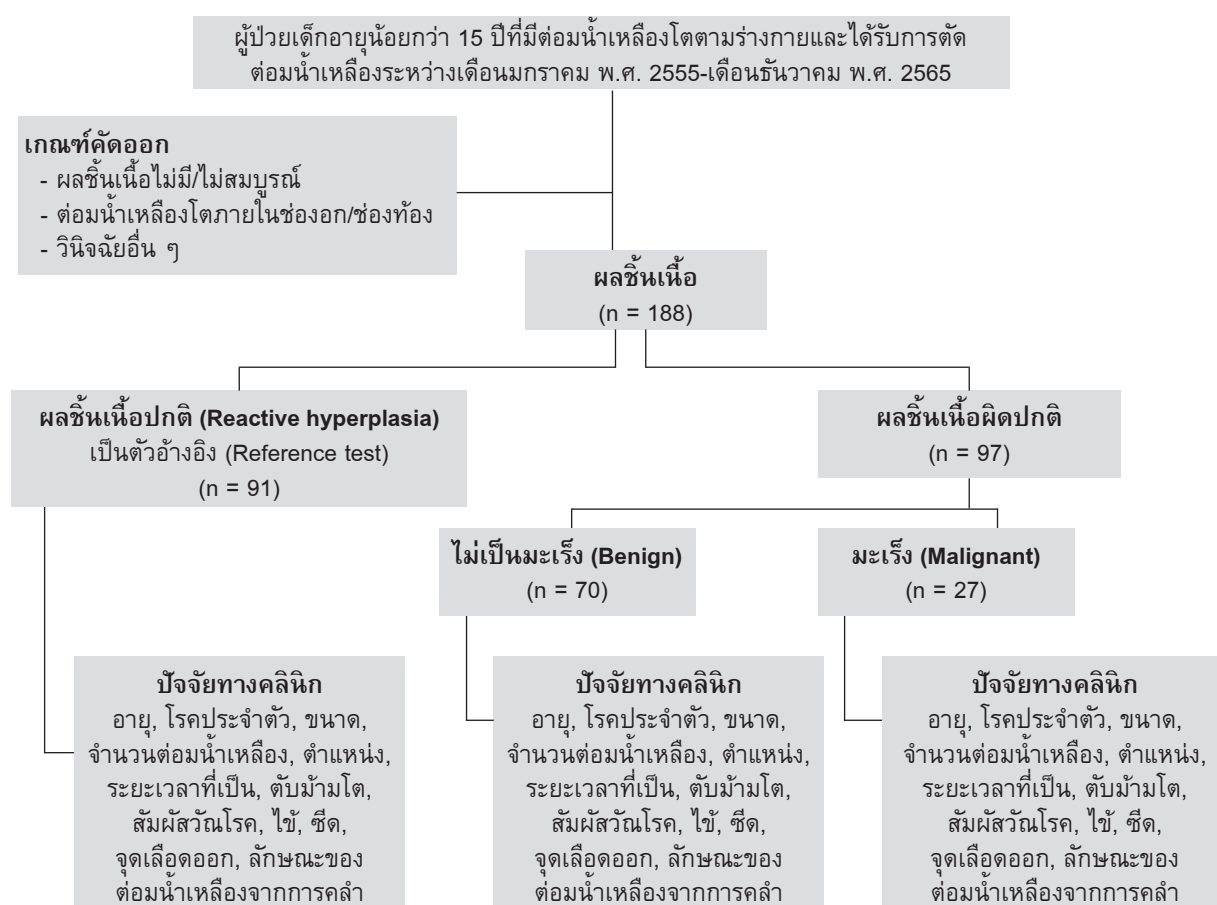
Benign lymphadenopathy หมายถึง ภาวะต่อมน้ำเหลืองโตนอกเหนือจาก reactive hyperplasia ซึ่งเกิดจากการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ โดยการเพิ่มจำนวนของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ภายในต่อมน้ำเหลือง แตกต่างกับสิ่งกระตุ้นที่กระตุ้น เช่น ภาวะ infectious lymphadenitis จาก HIV, infectious mononucleosis, mycobacterium tuberculosis หรือภาวะ lymphadenopathy associated with clinical syndromes เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), Kimura disease, Kikuchi-Fujimoto, Castleman disease ซึ่งมีความสำคัญคือต้องรักษาอย่างเฉพาะเจาะจง หรือลักษณะทางคลินิกไม่สามารถแยกจากมะเร็งได้

Malignant lymphadenopathy หมายถึง

ภาวะที่ต่อมน้ำเหลืองมีพยาธิสภาพซึ่งเกิดจากเนื้องอกชนิดร้ายแรง โดยอาจเป็นเนื้องอกที่เกิดขึ้นในต่อมน้ำเหลือง เช่น non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma หรือเนื้องอกที่เกิดขึ้นในอวัยวะอื่นแล้วลุกลามเข้ามาในบริเวณต่อมน้ำเหลือง (metastasis) เช่น neuroblastoma³

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีที่มีต่อมน้ำเหลืองโตและได้รับการตัดต่อมน้ำเหลืองตรวจที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565 มีจำนวน 188 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม reactive hyperplasia 91 ราย (ร้อยละ 48.4), benign lymphadenopathy ที่นอกเหนือจาก reactive hyperplasia 70 ราย (ร้อยละ 37.2) และ malignant 27 ราย (ร้อยละ 14.4) (ดูรายละเอียดในรูปที่ 1)



รูปที่ 1 การคัดผู้ป่วยเข้าศึกษา

ผู้ป่วยกลุ่ม reactive hyperplasia, กลุ่ม benign lymphadenopathy และกลุ่ม malignant เป็นเพศชาย 51 ราย (ร้อยละ 56), 47 ราย (ร้อยละ 67.1) และ 17 ราย (ร้อยละ 63) ตามลำดับ ($p = 0.283$); ค่ามัธยฐาน [Q1, Q3] ของขนาดต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 1.5 [1, 2], 2.5 [2, 3] และ 3 [2, 5] เซนติเมตรตามลำดับ ($p < 0.001$); ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองพบที่ศีรษะและลำคอ 77 ราย (ร้อยละ 86.5), 39 ราย (ร้อยละ 55.7) และ 16 ราย (ร้อยละ 59.3) ตามลำดับ ($p < 0.001$); ค่ามัธยฐาน [Q1, Q3] ของระยะเวลาที่เป็นเท่ากับ 60 [30, 328] วัน, 30 [14, 30] วันและ 30 [15, 60] วันตามลำดับ ($p < 0.001$); พบผู้ป่วยที่ตีบม้ามโต 5 ราย (ร้อยละ 5.7), 4 ราย (ร้อยละ 5.8) และ 10 ราย (ร้อยละ 41.7) ตามลำดับ ($p < 0.001$); พบผู้ป่วยที่เป็นไข้ 7 ราย (ร้อยละ 8), 15 ราย (ร้อยละ 21.7) และ 13 ราย (ร้อยละ 54.1) ตามลำดับ ($p < 0.001$); พบผู้ป่วยซีด อ่อนเพลีย 3 ราย (ร้อยละ 3.4), 4 ราย

(ร้อยละ 5.8) และ 15 ราย (ร้อยละ 62.5) ตามลำดับ ($p < 0.001$); ในผู้ป่วยกลุ่ม reactive hyperplasia ไม่พบจุดเลือดออก แต่พบจุดเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่ม benign lymphadenopathy และกลุ่ม malignant 1 ราย (ร้อยละ 1.5) และ 2 ราย (ร้อยละ 8.3) ตามลำดับ ($p = 0.011$); ซึ่งลักษณะของต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มนั้นเป็นแบบ firm/hard 8 ราย (ร้อยละ 9.1), 23 ราย (ร้อยละ 33.3) และ 5 ราย (ร้อยละ 20.8) ตามลำดับ ($p = 0.010$); เป็นแบบ fixed 1 ราย (ร้อยละ 1.1), 5 ราย (ร้อยละ 7.3) และ 6 ราย (ร้อยละ 25) ตามลำดับ ($p < 0.001$); เป็นแบบ fluctuation or cystic 1 ราย (ร้อยละ 1.1), 17 ราย (ร้อยละ 24.6) และ 1 ราย (ร้อยละ 4.2) ตามลำดับ ($p = 0.021$); เป็นแบบ rubbery 1 ราย (ร้อยละ 1.1), 7 ราย (ร้อยละ 10.1) และ 6 ราย (ร้อยละ 25) ตามลำดับ ($p < 0.001$) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ ($n = 188$)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)/ค่ามัธยฐาน [Q1, Q3]			p-value ^a
	Reactive hyperplasia ($n = 91$)	Benign ($n = 70$)	Malignant ($n = 27$)	
เพศ				0.283
ชาย	51 (56.0)	47 (67.1)	17 (63.0)	
หญิง	40 (44.0)	23 (32.9)	10 (37.0)	
อายุ (ปี)	5 [2, 7]	3.5 [1, 9]	5 [1, 11]	0.688
โรคประจำตัว	(ข้อมูลสูญหาย $n = 5$)			0.548
ไม่มี	68 (76.4)	63 (90.0)	18 (75.0)	
โรคประจำตัวที่ไม่ใช่มะเร็ง	20 (22.5)	7 (10.0)	3 (12.5)	
มะเร็ง	1 (1.1)	0	3 (12.5)	
ขนาดของต่อมน้ำเหลือง (เซนติเมตร)	1.5 [1, 2]	2.5 [2, 3]	3 [2, 5]	< 0.001
จำนวนต่อมน้ำเหลือง	(ข้อมูลสูญหาย $n = 7$)			0.213
ต่อมเดี่ยว (single)	59 (67.1)	54 (78.3)	10 (41.7)	
หลายต่อม (multiple)	29 (32.9)	15 (21.7)	14 (58.3)	
ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง				< 0.001
ศีรษะและลำคอ	77 (86.5)	39 (55.7)	16 (59.3)	
เหนือไหปลาร้า	0	5 (7.1)	2 (7.4)	
รักแร้	4 (4.5)	16 (23.0)	0	
ขาหนีบ	1 (1.1)	5 (7.1)	3 (11.1)	
หลายตำแหน่ง	7 (7.9)	5 (7.1)	6 (22.2)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ (n = 188) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)/ค่ามัธยฐาน [Q1, Q3]			p-value ^a
	Reactive hyperplasia (n = 91)	Benign (n = 70)	Malignant (n = 27)	
ระยะเวลาที่เป็น (วัน)	60 [30, 328]	30 [14, 30]	30 [15, 60]	< 0.001
ตับม้ามโต	5 (5.7)	4 (5.8)	10 (41.7)	< 0.001
สัมผัสวัณโรค	3 (3.4)	10 (14.5)	0	0.514
ไข้	7 (8.0)	15 (21.7)	13 (54.1)	< 0.001
ซีด อ่อนเพลีย	3 (3.4)	4 (5.8)	15 (62.5)	< 0.001
จุดเลือดออก	0	1 (1.5)	2 (8.3)	0.011
น้ำหนักลด	2 (2.3)	1 (1.5)	3 (12.5)	0.066
ลักษณะของต่อมน้ำเหลือง				
Firm/Hard	8 (9.1)	23 (33.3)	5 (20.8)	0.010
Fixed	1 (1.1)	5 (7.3)	6 (25.0)	< 0.001
Tenderness	13 (14.8)	20 (29.0)	3 (12.5)	0.471
Fluctuation or cystic	1 (1.1)	17 (24.6)	1 (4.2)	0.021
Rubbery	1 (1.1)	7 (10.1)	6 (25.0)	< 0.001

^aNonparametric Test for Trend

ผลการวิเคราะห์ลักษณะทำนายรายตัวด้วย univariable risk difference regression พบว่ามีปัจจัยทั้งหมด 12 ปัจจัยที่ใช้ทำนายภาวะต่อมน้ำเหลืองโตแบบ benign หรือ malignant คือ ขนาดของต่อมน้ำเหลือง ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่โต ระยะเวลาที่เป็น ประวัติตับม้ามโต การพบไข้ ซีด อ่อนเพลีย จุดเลือดออกตามร่างกาย และการตรวจร่างกายที่พบลักษณะต่อมน้ำเหลือง firm/hard, fixed, tenderness, fluctuation, rubbery โดยค่า risk difference สูงสุดที่ใช้ทำนายภาวะผิดปกติแบบ benign คือ ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองโตที่เหนือไหปลาร้า (ร้อยละ 66.4), การคลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ cystic/fluctuation (ร้อยละ 57), จุดเลือดออกตามตัว (ร้อยละ 56.4) ขณะที่ค่า risk difference ที่ใช้ทำนายภาวะ malignant มีค่า risk difference สูงกว่า benign เช่น ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองโตที่เหนือไหปลาร้า (ร้อยละ 82.8), จุดเลือดออกตามตัว (ร้อยละ 80), ซีด/อ่อนเพลีย (ร้อยละ 73.8), การคลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ rubbery (ร้อยละ 68.6) (ดูรายละเอียดในตารางที่ 2 และ 3)

ผลการวิเคราะห์ลักษณะทำนายร่วมกันหลายตัวด้วย multinomial logistic regression มี 5 ปัจจัยจาก 12 ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์และทำนายภาวะ benign และ malignant พบว่าปัจจัยที่ใช้ทำนายภาวะ benign ที่สำคัญที่สุด คือ การคลำต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะ fluctuation (odds ratio 16.2) รองลงมา คือ คลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ fixed (odds ratio 6.6), ต่อมน้ำเหลืองโตที่เดียว (localized lymphadenopathy) (odds ratio 6.0), ภาวะซีด อ่อนเพลีย (odds ratio 3.7), ขนาดต่อมน้ำเหลือง (odds ratio 2.9) ตามลำดับ ขณะที่ปัจจัยที่ใช้ทำนายภาวะ malignant ที่สำคัญที่สุด คือ ภาวะซีดอ่อนเพลีย (odds ratio 221.4) รองลงมา คือ คลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ fixed (odds ratio 31.5), ต่อมน้ำเหลืองโตหลายที่ (generalized lymphadenopathy) (odds ratio 8.9), ขนาดต่อมน้ำเหลืองโตกว่า 1.5 เซนติเมตร (odds ratio 5.6) ตามลำดับ (ดูรายละเอียดในตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ลักษณะทำนายรายตัวด้วย Univariable Risk Difference Regression ของภาวะ Benign Lymphadenopathy เทียบกับ Reactive Hyperplasia

ลักษณะทำนาย	Benign Lymphadenopathy		p-value
	RD* (%)	95% CI	
ขนาดต่อมน้ำเหลือง (เซนติเมตร)	22.1	16.2, 28.1	< 0.001
ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง			
เหนือไหปลาร้า	66.4	25.0, 107.7	0.002
รักแร้	46.4	24.5, 68.3	< 0.001
ขาหนีบ	49.7	11.8, 87.6	0.010
หลายตำแหน่ง	8.0	-19.4, 35.5	0.566
ระยะเวลาที่เป็น (วัน)	-0.02	-0.04, -0.01	0.001
تبم้ามโต	0.5	-33.1, 34.3	0.976
ไข้	28.2	6.1, 50.2	0.012
ซีด อ่อนเพลีย	13.8	-24.0, 51.6	0.474
จุดเลือดออก	56.4	-41.4, 154.2	0.258
ลักษณะของต่อมน้ำเหลือง			
Firm/Hard	37.7	19.0, 56.4	< 0.001
Fixed	40.9	0.7, 81.1	0.046
Tenderness	21.1	2.2, 40.0	0.029
Fluctuation or cystic	57.0	34.2, 79.9	< 0.001
Rubbery	37.7	19.0, 56.4	0.046

RD*: Risk Difference, CI: confidence interval

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ลักษณะทำนายรายตัวด้วย Univariable Risk Difference Regression ของภาวะ Malignant Lymphadenopathy เทียบกับ Reactive Hyperplasia

ลักษณะทำนาย	Malignant Lymphadenopathy		p-value
	RD* (%)	95% CI	
ขนาดต่อมน้ำเหลือง (เซนติเมตร)	15.5	11.5, 19.5	< 0.001
ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง			
เหนือไหปลาร้า	82.8	27.6, 138.0	0.003
รักแร้	-17.2	-56.6, 22.2	0.392
ขาหนีบ	57.8	18.4, 97.2	0.004
หลายตำแหน่ง	28.9	6.1, 51.8	0.013
ระยะเวลาที่เป็น (วัน)	-0.01	-0.02, 0.001	0.082
تبม้ามโต	52.2	31.9, 72.5	< 0.001
ไข้	53.0	35.6, 70.4	< 0.001
ซีด อ่อนเพลีย	73.8	58.1, 89.4	< 0.001
จุดเลือดออก	80.0	24.1, 135.9	0.005
ลักษณะของต่อมน้ำเหลือง			
Firm/Hard	19.3	-4.4, 42.9	0.111
Fixed	68.6	39.6, 97.5	< 0.001
Tenderness	-3.1	-25.0, 18.8	0.780
Fluctuation or cystic	29.1	-28.6, 86.7	0.323
Rubbery	29.1	-28.6, 86.7	0.323

RD*: Risk Difference, CI: confidence interval

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ลักษณะทำนายร่วมกันหลายตัวด้วย Multinomial Logistic Regression

ลักษณะทำนาย	Benign			Malignant		
	OR*	95% CI	p-value	OR*	95% CI	p-value
ขนาดต่อมน้ำเหลือง (ซม.)	2.9	1.7, 4.7	< 0.001	5.6	3.0, 10.8	< 0.001
ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง						
ที่เดียว (localized)	6.0	1.9, 18.9	0.002	6.5	0.7, 59.0	0.096
หลายที่ (generalized)	2.5	0.7, 8.8	0.161	8.9	1.3, 61.8	0.026
ซีสต์/อ่อนเพลีย	3.7	0.7, 20.1	0.135	221.4	27.0, 1,810.3	< 0.001
ลักษณะของต่อมน้ำเหลือง						
Fixed	6.6	0.5, 82.0	0.143	31.5	1.5, 674.6	0.027
Fluctuation	16.2	0, 0.1	0.013	1.1	0.0, 39.5	0.954

OR*: Adjusted odds ratio, CI: confidence interval

วิจารณ์

ภาวะต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กเป็นภาวะที่พบบ่อยและสร้างความกังวลให้แก่ผู้ปกครอง โดยภาวะที่กระตุ้นให้ต่อมน้ำเหลืองโตในเด็กที่พบได้บ่อย คือ reactive hyperplasia ซึ่งสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษาที่เฉพาะเจาะจง ถึงแม้พบภาวะ reactive hyperplasia เป็นส่วนใหญ่ แต่ต่อมน้ำเหลืองที่โตนั้นก็อาจเกิดจากการติดเชื้อ สาเหตุอื่นๆ หรือภาวะมะเร็งได้ ซึ่งต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและการรักษาที่ถูกต้อง² ดังนั้นในงานวิจัยครั้งนี้จึงประเมินลักษณะทางคลินิกของเด็กที่มีต่อมน้ำเหลืองโตว่ามีโอกาสจะมีความผิดปกติแบบ benign และ malignant หรือไม่

การหาปัจจัยต่าง ๆ ทางคลินิกที่ได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย โดยยังไม่ตรวจวินิจฉัย (investigation) อื่น ๆ เพิ่มเติมพบว่าเมื่อวิเคราะห์ลักษณะทำนายรายตัวเพื่อหาปัจจัยที่ใช้ทำนายภาวะต่อมน้ำเหลืองโตแบบ benign หรือ malignant ได้แก่ ขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่โตกว่า 1.5 เซนติเมตร, ต่อมน้ำเหลืองโตที่ตำแหน่งเหนือไหปลาร้า, ระยะเวลาที่เป็นน้อยกว่า 60 วัน, พบประวัติตับม้ามโต, ไข้, ซีสต์/อ่อนเพลีย, จุดเลือดออกตามร่างกาย และการตรวจร่างกายที่พบลักษณะต่อมน้ำเหลือง firm/hard, fixed, tenderness, fluctuation, rubbery ซึ่งถ้ามีปัจจัยเหล่านี้มีโอกาสที่จะเป็นต่อมน้ำเหลืองที่โตผิดปกติ โดยอาจเป็น benign หรือ malignant ทั้งนี้ ปัจจัยที่ระบุว่าเป็น malignant มากขึ้น คือ ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่เหนือ

ไหปลาร้า, ตับม้ามโต, ไข้, ซีสต์ อ่อนเพลีย หรือมีจุดเลือดออกตามตัว และการคลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ rubbery, fixed

เมื่อนำปัจจัยร่วมกันหลายตัวมาวิเคราะห์เพื่อให้เฉพาะเจาะจงมากขึ้นพบว่าภาวะที่บ่งบอกถึงความผิดปกติแบบ benign ได้แก่ การคลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ fluctuation, fixed; ต่อมน้ำเหลืองโตที่เดียว (localized lymphadenopathy), ภาวะซีสต์ อ่อนเพลีย ส่วนลักษณะที่บ่งบอกถึงความผิดปกติแบบ malignant คือ ภาวะซีสต์ อ่อนเพลีย, คลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ fixed, ต่อมน้ำเหลืองโตหลายที่ (generalized lymphadenopathy), ขนาดต่อมน้ำเหลืองโตกว่า 1.5 เซนติเมตร ซึ่งข้อมูลดังกล่าวข้างต้นคล้ายกับผลการศึกษาของ Grant และคณะ³ ในปี ค.ศ. 2021 ที่พบว่าปัจจัยที่ทำให้สงสัยภาวะ malignant คือ มีไข้มากกว่า 1 สัปดาห์; อ่อนเพลีย; เหนื่อยออกกลางคืน; น้ำหนักลด; พบต่อมน้ำเหลืองโตเหนือไหปลาร้า; ต่อมน้ำเหลืองโตหลายที่; คลำต่อมน้ำเหลืองพบลักษณะ fixed, nontender, matted node; ขนาดต่อมน้ำเหลืองโตกว่า 1 เซนติเมตร; ภาพรังสีปอดผิดปกติ; ผลตรวจเลือด complete blood count ผิดปกติ; C-reactive protein เพิ่มขึ้น แต่ผลการศึกษาของ Grant และคณะ³ นำผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาพิจารณาร่วมด้วยและไม่ได้แสดงส่วนที่ต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติจากภาวะ benign โดยถ้านำปัจจัยทั้งหมดจากผลการศึกษาของ Grant และคณะ³ มาสร้างปัจจัยทำนายก็จะมีปัจจัย

ค่อนข้างมาก อีกทั้งผลตรวจเลือดบางอย่าง (C-reactive protein) ไม่สามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลชุมชนของประเทศไทย

สำหรับการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก (clinical application) นั้นพบว่าผลงานวิจัยครั้งนี้มีข้อดีคือปัจจัยที่ใช้บ่งบอกภาวะต่อมไทรอยด์ผิดปกตินั้นไม่ยุ่งยาก ซับซ้อน แพทย์ทั่วไปสามารถประเมินได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายโดยไม่ต้องตรวจพิเศษเพิ่มเติม จึงนำไปใช้ได้ในทุกโรงพยาบาล เช่น ถ้าผู้ป่วยเด็กมาด้วยภาวะต่อมไทรอยด์โตแล้วคลำต่อมไทรอยด์พบลักษณะ fluctuation, fixed ก็น่าจะเป็นต่อมไทรอยด์โตผิดปกติ แต่มีแนวโน้มเป็น benign มากกว่า แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปสามารถรักษาเบื้องต้นโดยให้ยาปฏิชีวนะหรือนัดมาตรวจอาการซ้ำก่อนได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะต่อมไทรอยด์โตหลายต่อม หรือพบต่อมไทรอยด์โตที่เหนือไหปลาร้า ขนาดต่อมไทรอยด์โตกว่า 1.5 เซนติเมตร ร่วมกับมีภาวะซีด อ่อนเพลีย ไข้ หรือมีจุดเลือดออกตามตัว ก็มีโอกาที่จะเป็น malignant สูง ซึ่งควรได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมอย่างรวดเร็ว หรือส่งตัวมารักษาต่อเพื่อพบแพทย์เฉพาะทาง

นอกจากนี้ภาวะซีด อ่อนเพลียซึ่งได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายถือเป็นลักษณะสำคัญทางคลินิกที่บ่งบอกถึงโอกาสเป็น malignant การนำข้อมูลส่วนนี้ไปใช้หรือไปศึกษาต่อเนื่องก็ควรส่งตรวจเลือดเพิ่มเติม เช่น Hct (hematocrit) หรือ CBC (complete blood count) เพื่อดูว่ามีภาวะซีดจริงหรือไม่ หรืออาจพบเม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดผิดปกติร่วมด้วยได้ โดยการตรวจนี้สามารถตรวจได้ง่ายและทำได้ทุกโรงพยาบาล ถ้าผลยืนยันมีความผิดปกติจริงก็ควรรีบส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางโดยไม่จำเป็นต้องรักษาเบื้องต้นก่อน ทำให้

ผู้ป่วยไม่ต้องเสียเวลาในการส่งต่อหรือรอคิวตัดต่อมไทรอยด์

อนึ่ง ผลงานวิจัยครั้งนี้มีข้อจำกัดประเด็นที่หนึ่งคือการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียน ซึ่งในทางปฏิบัติอาจไม่ได้วัดขนาดของต่อมไทรอยด์ด้วยเครื่องมือวัดจริง แต่ประเมินจากการตรวจร่างกายด้วยการกะขนาด อาจทำให้ข้อมูลคลาดเคลื่อนหรือไม่ตรงกับสภาพจริง โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับข้อมูลจากการตัดชิ้นเนื้อ ทำให้ค่าที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลคลาดเคลื่อนได้ ส่วนข้อจำกัดประเด็นที่สองคือปัจจัยที่ใช้ระบุภาวะที่ผิดปกติจาก benign หรือ malignant ไม่ค่อยเฉพาะเจาะจง ไม่สามารถระบุแยกได้ว่าเป็น benign หรือ malignant อย่างชัดเจนและไม่สามารถบอกความแม่นยำของการทำนายเป็นตัวเลขได้ จึงทำให้ประเมินได้แบบเบื้องต้นเท่านั้น ดังนั้นการวิจัยต่อไปควรนำปัจจัยที่พบมาสร้างแบบจำลองเพื่อหาความแม่นยำในการทำนาย รวมถึงสามารถแยกแยะภาวะ benign หรือ malignant ออกจาก reactive hyperplasia เพื่อทำนายความผิดปกติจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเด็กที่มีต่อมไทรอยด์โต เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางรักษาและส่งต่อผู้ป่วยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ. ดร. นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์, ดร. นพ.ธานินทร์ โลเกศกระวี และหน่วยวิจัย ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก สำหรับคำปรึกษา ชี้แนะ และตรวจแก้ไขข้อบกพร่องที่ทำให้ผู้วิจัยสามารถทำงานวิจัยนี้ได้เสร็จสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Alves Rosa J, Calle-Toro JS, Kidd M, Andronikou S. Normal head and neck lymph nodes in the paediatric population. *Clin Radiol* 2021;76(4):315.e1-e7. doi: 10.1016/j.crad.2020.12.020
2. Farndon S, Behjati S, Jonas N, Messahel B. How to use... lymph node biopsy in paediatrics. *Arch Dis Child: Educ Pract Ed* 2017;102(5):244-8. doi: 10.1136/archdischild-2015-309634
3. Grant CN, Aldrink J, Lautz TB, Tracy ET, Rhee DS, Baertschiger RM, et al. Lymphadenopathy in children: A streamlined approach for the surgeon — A report from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg* 2021;56(2):274-81. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.09.058
4. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(3):393-401. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.12.011
5. Nolder AR. Paediatric cervical lymphadenopathy: When to biopsy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(6):567-70. doi: 10.1097/moo.0000000000000003
6. Şen HS, Ocak S, Yılmazbaşı P. Children with cervical lymphadenopathy: Reactive or not? *Turk J Pediatr* 2021;63(3):363-71. doi: 10.24953/turkjpeds.2021.03.003
7. Celenk F, Baysal E, Aytac I, Durucu C, Sari I, Mumbuc S, et al. Incidence and predictors of malignancy in children with persistent cervical lymphadenopathy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(12):2004-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.09.022
8. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral lymphadenopathy: Approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci* 2014;39(2 Suppl):158-70.
9. Tokuda Y, Kishaba Y, Kato J, Nakazato N. Assessing the validity of a model to identify patients for lymph node biopsy. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(6):414-8. doi: 10.1097/01.md.0000100047.15804.b6
10. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin N* 2002;49(5):1009-25. doi: 10.1016/s0031-3955(02)00038-x
11. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Pediatr Rev* 2018;39(9):433-43. doi: 10.1542/pir.2017-0249
12. Berce V, Rataj N, Dorič M, Zorko A, Kolarič T. Association between the clinical, laboratory and ultrasound characteristics and the etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Children (Basel)* 2023;10(10):1589. doi.org/10.3390/children10101589
13. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wieczorek P. Cervical lymphadenopathy in children—Incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(1):51-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.08.024
14. Zijtregtop EAM, Winterswijk LA, Beishuizen TPA, Zwaan CM, Nievelstein RAJ, Meyer-Wentrup FAG, et al. Machine learning logistic regression model for early decision making in referral of children with cervical lymphadenopathy suspected of lymphoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(4):1178. doi: 10.3390/cancers15041178

15. Somcharoenwattana P. Pathologic lymph node results and the risk factors of malignancy in the patients who presented with cervical-lymphadenopathy at Otolaryngology department, Phatthalung hospital. Phatthalung Hospital. Reg 11 Med J 2019;32(4):1407-18.
16. Seth V, Kabra SK, Jain Y, Semwal OP, Mukhopadhyaya S, Jensen RL. Tubercular lymphadenitis: Clinical manifestations. Indian J Pediatr 1995;62(5):565-70. doi: 10.1007/bf02761878
17. Soldes OS, Yunger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. J Pediatr Surg 1999;34(10):1447-52. doi: 10.1016/S0022-3468(99)90101-X