

ประสิทธิภาพของการเจาะตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยเข็มขนาดเล็ก ในการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต

ปิยะนุช ปฐมาจรรพวงศ์

นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลหัวหิน

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ การเจาะตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยเข็มขนาดเล็กเป็นกระบวนการสำคัญเพื่อให้ได้การวินิจฉัยเบื้องต้น แต่ในบางภาวะ เช่น โรคมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) ลักษณะของเซลล์เนื้อเยื่อที่ได้จากการเจาะดูด ไม่สามารถแยกได้อย่างชัดเจนจากภาวะต่อมน้ำเหลืองโตอื่นๆ ต้องอาศัยการตัดต่อมน้ำเหลืองทั้งก้อนไปตรวจ หากต้องทำการผ่าตัดในผู้ป่วยทุกราย ก็จะมีค่าใช้จ่ายสูง และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้ วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ เพื่อทราบความแม่นยำของการเจาะตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยเข็มขนาดเล็ก เพื่อสามารถให้ความมั่นใจกับผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาแบบเฝ้าระวัง และทราบลักษณะทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโอกาสการเป็นมะเร็ง เพื่อสามารถเลือกผู้ป่วยที่สมควรได้รับการผ่าตัดได้อย่างเหมาะสม

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนกลับ (Retrospective study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วย 98 คนที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ที่แผนกหู คอ จมูก โรงพยาบาลหัวหิน ตั้งแต่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และวิเคราะห์ข้อมูลหาความสัมพันธ์ ความจำเพาะ และความแม่นยำของการตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก และการวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับโอกาสการเป็นมะเร็ง โดยใช้ t-test หรือ Mann-Whitney U test กับปัจจัยทางคลินิกที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous data) และ Chi-square หรือ Fisher-exact test กับปัจจัยที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ชนิดจัดกลุ่ม (Category data)

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมการวิจัย 98 คน ผลการตรวจเซลล์เนื้อเยื่อจากการเจาะดูด เพื่อวินิจฉัยภาวะมะเร็งภายในต่อมน้ำเหลือง (Malignancy condition) มีค่าความไวร้อยละ 54.55 ค่าความจำเพาะร้อยละ 90.79 โอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งถ้าผลตรวจเป็นลบร้อยละ 63.16 โอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่ใช่มะเร็งเมื่อผลตรวจเป็นลบร้อยละ 87.34 ค่าความแม่นยำของการตรวจอยู่ที่ร้อยละ 70.41 ซึ่งในกรณีของภาวะมะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง การตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยการเจาะดูดมีความแม่นยำถึง 100% แต่ในกรณีของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองการตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยการเจาะดูดยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้แน่ชัด จึงได้ทำการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยพบว่า ในกลุ่มที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีค่าเฉลี่ยอายุ และขนาดของต่อมน้ำเหลืองมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจะพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง พบต่อมน้ำเหลืองโตที่ตำแหน่ง 1,2,3 ของลำคอ และพบมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตสองข้างมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง คือ ขนาดของต่อมน้ำเหลือง โดยมีค่า Adjusted odd ratio ที่ 3.93

สรุป: ในการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกาย การเจาะดูดเซลล์เนื้อเยื่อด้วยเข็มขนาดเล็กมีความสำคัญ เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคเบื้องต้นและช่วยในการตัดสินใจว่าควรทำการตรวจวินิจฉัยขั้นตอนใดต่อไป ในกรณีของภาวะมะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองการเจาะดูดเซลล์เนื้อเยื่อด้วยเข็มขนาดเล็กมีผลที่แม่นยำในการวินิจฉัย แต่สำหรับกรณีของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แม้ว่าผลการตรวจเซลล์

วิทยาที่ได้จากการเจาะดูดที่ออกมาจะไม่พบลักษณะของมะเร็งชัดเจน แต่ผู้ป่วยที่อายุมาก เพศชาย ขนาดต่อมน้ำเหลืองที่โตมาก ต่อมน้ำเหลืองโตที่ตำแหน่ง 1, 2, 3 และพบมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตทั้งสองข้าง ควรได้รับการทำ Excisional lymph node biopsy เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัด ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่เหลืองควรได้รับการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: การเจาะตรวจเซลล์เนื้อเยื่อด้วยเข็มขนาดเล็ก โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ลักษณะทางคลินิก

Efficacy of fine needle aspiration cytology (FNAC) as diagnostic tool in case of cervical lymphadenopathy

Piyanuch Pattamakajonpong

Doctor Professional level, Hua Hin Hospital

ABSTRACT

Objective: Cervical lymphadenopathy is one of the commonest presentations in clinical practice. Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) is one of the simple technique used for establishing the etiology of cervical lymphadenopathy. This study aims to determine the efficacy of fine-needle aspiration cytology (FNAC) as a diagnostic tool of cervical lymph node enlargement and identify clinical parameters related to malignant condition for excisional lymph node biopsy.

Materials: and **Methods:** A retrospective study was conducted in 98 patients with cervical lymph node enlargement who underwent preoperative FNAC and lymph node biopsy at Hua Hin Hospital during January 2015 - December 2020. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy of FNAC were calculated with assessment of clinical parameters. The continuous data were analyzed using T-test or Mann-Whitney U test. Whereas, chi-square or Fisher-exact test was used for the category data analysis.

Results: A total of 98 patients were included in this study. The accuracy of 70.41%, with 54.55% sensitivity, 90.79% specificity, 63.16% PPV and 87.34% NPV. In metastasis disease, the accuracy of FNAC result was 100%, in contrast with lymphoma. The clinical parameter was evaluated between lymphoma and non-lymphoma group. Age and size of lymph node were significantly higher in lymphoma group than in non-lymphoma group. The lymphoma group was significantly noted in male, cervical lymph node area 1, 2, 3 and more bilateral lymph node enlargement than in non-lymphoma group. The most significant clinical parameter related to lymphoma was size of cervical lymph node with adjusted odd ratio at 3.93.

Conclusion: Fine needle aspiration cytology is an accurate and effective diagnostic tool in patient with cervical lymph node enlargement for excisional lymph node biopsy.

Keywords: Fine needle aspiration cytology, Lymphoma, Cervical lymph node enlargement.

บทนำ

ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ สาเหตุของภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตเกิดจาก Malignancy, Infection, Autoimmune disorder และอื่นๆ ในกลุ่ม Malignancy อาจมีสาเหตุมาจากต่อมน้ำเหลืองเอง คือ lymphoma หรือ การแพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่น (metastasis carcinoma) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการตอบสนองต่อการติดเชื้อ พบโอกาสการเป็นมะเร็ง 1.1% แต่พบโอกาสการเป็นมะเร็งมากขึ้นในผู้สูงอายุ โดยพบมากถึง 4% ในผู้ป่วยอายุ 40 ปีขึ้นไป และพบเพียง 0.4% ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี¹ การรักษาแตกต่างกันออกไปตามสาเหตุ ตั้งแต่การสังเกตติดตามอาการ การให้ยาฆ่าเชื้อไปจนถึงการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ดังนั้นการวินิจฉัยหาสาเหตุของต่อมน้ำเหลืองที่คอโตจึงมีความสำคัญ

Fine needle aspiration cytology (FNAC) เป็นกระบวนการเพื่อให้ได้การวินิจฉัยเบื้องต้น เป็นกระบวนการที่ทำได้ง่าย ค่าใช้จ่ายไม่สูง ก่อเกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อเพียงเล็กน้อย และโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ² โดยสามารถให้การวินิจฉัยได้ค่อนข้างแม่นยำในกรณีของ Reactive lymphoid hyperplasia, Granulomatous lymphadenitis และ Metastasis malignancy³ ทำให้สามารถให้รักษาได้อย่างรวดเร็วและลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็นได้ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การทำ FNAC ในการวินิจฉัยภาวะมะเร็งของต่อมน้ำเหลืองที่คอ มีค่าความไวร้อยละ 62.5-100 ค่าความจำเพาะร้อยละ 67.2-100 ค่าความแม่นยำที่ร้อยละ 80-90⁴⁻⁷ ซึ่งมีค่าแตกต่างกันไปขึ้นกับทักษะของแพทย์ผู้ทำ FNAC และประสบการณ์ของพยาธิแพทย์ผู้อ่านผล

ในบางครั้งลักษณะทาง Cytology จาก FNAC ของโรคที่ต่อมน้ำเหลืองโตมีความคล้ายคลึงกันทำให้ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่ชัดเจนได้

โดยเฉพาะ Lymphoma ที่ยังไม่สามารถนำ FNAC มาใช้ในการวินิจฉัยสุดท้ายได้ เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันนั้นมีการแบ่งกลุ่มจำเพาะย่อย ซึ่งต้องอาศัยการย้อมพิเศษ (Immunohistochemical stain) ดังนั้นจึงต้องอาศัยการทำ Lymph node biopsy แต่การทำ Lymph node biopsy ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากอาจทำให้มะเร็งแพร่กระจายมากขึ้น⁸ ในกรณีของภาวะการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองของมะเร็งของศีรษะและลำคอ และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

การตัดสินใจว่าผู้ป่วยกลุ่มใดที่จะได้รับประโยชน์จากการทำ Lymph node biopsy เป็นเรื่องยาก มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าลักษณะทางคลินิกบางอย่าง เช่น อายุ, ขนาดของต่อมน้ำเหลือง, ค่า Lactase dehydrogenase (LDH), Soluble interleukin-2 receptor (2IL-2r) และ Thymidine kinase (TK) ในเลือดในผู้ป่วย Lymphoma มีค่าสูงกว่ากลุ่ม Non-lymphoma อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹⁻¹¹ ซึ่งอาจนำข้อมูลเหล่านี้มาใช้เพื่อพิจารณาเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วยต่อไปว่าควรทำ Lymph node biopsy หรือไม่

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ระหว่างการทำ FNAC กับการผ่าตัด Lymph node biopsy และศึกษาหาปัจจัยทางคลินิก ที่สัมพันธ์กับภาวะมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง (Malignant condition)

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษาแบบ Retrospective study โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มารักษาที่โรงพยาบาลหัวหินด้วยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตและได้รับการผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองที่คอกออก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558-31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ หลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย

โรงพยาบาลหัวหิน หมายเลขโครงการ RECHHH011/2564 เมื่อวันที่ 17 มิถุนายน 2564

โดยเก็บข้อมูล ประวัติและผลการตรวจร่างกาย ซึ่งประกอบด้วย อายุ เพศ ระยะเวลาที่เริ่มพบต่อมน้ำเหลืองโตจนถึงเริ่มทำการตรวจ ขนาดต่อมน้ำเหลือง ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่คอ จำนวนต่อมน้ำเหลือง ผลการตรวจเลือด anti HIV โดยไม่ระบุชื่อผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับการทำ FNAC โดยใช้กระบอกฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร เข็มเบอร์ 25 จัดทำอนหงาย หันศีรษะไปด้านตรงข้าม เช็ดทำความสะอาดบริเวณก่อนด้วย 70% แอลกอฮอล์ 2 ครั้ง มือซ้ายจับก้อนด้วยนิ้วชี้และนิ้วกลาง มือขวาถือกระบอกฉีดยาที่สวมเข้ากับเข็มเรียบร้อยแล้ว ดึงก้านในของกระบอกฉีดยา เพื่อให้เกิดสุญญากาศ 3 มิลลิลิตร แล้วแทงเข็มเข้าไปในต่อมน้ำเหลือง ทำการดูดเนื้อเยื่อ 4-5 ครั้ง ในทิศทางต่าง ๆ กัน ก่อนถอนเข็มออก ให้ปล่อยแรงดูดออกจากกระบอกฉีดยา จากนั้นหยุดเนื้อเยื่อที่ดูดติดมากับเข็ม ลงบนแผ่นกระจกแก้ว (Glass slide) 4 แผ่น นำกระจกแก้วดังกล่าวประกบเข้าหากันแล้วดึงออกจากกัน ในทิศทางตรงกันข้าม รีบนำแผ่นกระจกแก้วแช่ลงใน 95% แอลกอฮอล์ เพื่อนำไปส่งตรวจทางเซลล์วิทยา

Inclusion criteria คือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการทำ FNAC และ Lymph node biopsy และผล Cytology เป็น

1. Negative for malignant cell ซึ่งรวมภาวะ Reactive lymphoid hyperplasia, Reactive lymph node และ Lymphadenitis
2. Positive for malignant cell suggestive of metastasis disease ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการทำ Lymph node biopsy เนื่องจากยังไม่สามารถบอกต้นเหตุของมะเร็งได้อย่างแน่ชัด
3. Atypical lymphoid proliferation ซึ่งจัดเป็นกลุ่มเข้าข่ายที่จะเป็น Lymphoma

Exclusion criteria คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ Lymph node biopsy หรือ ผู้ป่วยที่ผล Cytology เป็น

1. Inadequate smearเนื่องจากไม่สามารถแยกว่าเป็นกลุ่ม Benign หรือ Malignant disease ได้
2. Metastasis squamous cell carcinoma เนื่องจาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้ทำ Lymph node biopsy จากการผ่าตัด Lymph node biopsy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงลักษณะของทางเดินของน้ำเหลืองหลังการผ่าตัดซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็วอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระยะของโรคและการแพร่กระจายของโรคได้เร็วขึ้น¹²

ผล Pathology จากการทำ Lymph node biopsy แยกเป็น 1. Benign diagnosis 2. Malignant metastasis 3. Lymphoma

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ผู้วิจัยนำข้อมูลที่ได้จากการ FNAC มาเปรียบเทียบกับผลตรวจทางพยาธิวิทยาของก้อนจากการทำ Lymph node biopsy แล้วคำนวณหาค่าความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ของ FNAC ในการวินิจฉัยภาวะ malignant Condition และนำข้อมูลลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 18 เพื่อศึกษาการกระจายตัวของข้อมูลต่างๆ สำหรับข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variable) แสดงผลโดย ค่าเฉลี่ย (Mean), ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation), มัธยฐาน (Median) และพิสัย (Range) และตัวแปรแบบกลุ่ม (Categorical variable) แสดงผลโดยความถี่และร้อยละ และใช้ t-test หรือ Mann-Whitney U test กับปัจจัยทางคลินิกที่เป็นเชิงปริมาณ Continuous data และ Chi-square หรือ Fisher-exact test กับปัจจัยที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพชนิดจัดกลุ่ม Category data เพื่อวิเคราะห์ลักษณะทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับ Lymphoma

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 Demographic data

Age	Mean +/- SD	37.2 +/- 18.2
Duration (month)	Median (range)	1.0 (0.1-120)
Largest size (cm)	Median (range)	2.0 (0.8-7.3)
Gender (คน)	Male	46 (46.9%)
	Female	52 (53.1%)
Cytology (คน)	negative for malignant cell	79 (80.6%)
	Atypical lymphoid proliferation	16 (16.3%)
	Positive for malignant cell	3 (3.1%)
Pathology (คน)	Lymphadenitis	1 (1%)
	Granulomatous lymphadenitis	38 (38.8%)
	Histiocytic necrotizing lymphadenitis	9 (9.2%)
	Reactive lymphoid hyperplasia	25 (25.5%)
	Lymphoma	18 (18.4%)
	Metastasis carcinoma	4 (4.1%)
	Other	3 (3.1%)
Area of lymph node (คน)	Area 1,2,3 (yes/no)	43 (43.9%)/55 (56.1%)
	Area 5 (yes/no)	64 (65.3%)/34 (34.7%)
	Supraclavicular area (yes/no)	21 (21.4%)/77 (78.6%)
Bilateral lymph node	Yes	19 (19.4%)
Enlargement (คน)	No	79 (80.6%)
	1	27 (27.6%)
Number of lymph node (คน)	2	17 (17.3%)
	3	16 (16.3%)
	4	3 (3.1%)
	Multiple	34 (34.7%)
HIV (คน)	Reactive	13 (13.3%)
	Nonreactive	73 (74.5%)

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 98 คน เพศชาย 46 คน (46.9%) เพศหญิง 52 คน (53.1%) อายุตั้งแต่ 2-84 ปี อายุเฉลี่ย (Mean) 37.2 +/- 18.2 ปี ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มพบต่อมน้ำเหลืองจนได้รับการทำ FNA อยู่ในช่วง 0.1-120 เดือน ค่า Median 1.0 เดือน ขนาดใหญ่ที่สุดของต่อมน้ำเหลืองที่พบอยู่ระหว่าง 0.8-7.3 cm ค่า Median 2.0 cm

ผล Cytology จาก FNAC พบ Negative for malignant cell 79 คน (80.6%), Atypical lymphoid proliferation 16 คน (16.3%) และ Positive for malignant cell 3 คน (3.1%) ผล Pathology จากการทำ Lymph node biopsy พบ Lymphadenitis 1 คน (1%), Granulomatous Lymphadenitis 38 คน (38.8%), Histiocytic

necrotizing lymphadenitis 9 คน (9.2%), Reactive lymphoid hyperplasia 25 คน (25.5%), Lymphoma 18 คน (18.4%), Metastatic carcinoma 4 คน (4.1%), อื่น 3 คน (3.1%)

ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตทั้งสองข้าง จำนวน 19 คน (19.4%) พบมีต่อมน้ำเหลืองที่คลำได้เพียง 1 ต่อมน 27 คน (27.6%), 2 ต่อมน 17 คน (17.3%), 3 ต่อมน 16 คน (16.3%), 4 ต่อมน 3 คน (3.1%) และ

มากกว่า 5 ต่อมน 34 คน (34.7%) กลุ่มผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่า 1 ต่อมนอาจมีต่อมน้ำเหลืองโตได้หลายตำแหน่งของลำคอ พบผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตที่ Area 1, 2, 3 จำนวน 43 คน (43.9%), Area 5 จำนวน 64 คน (65.3%), Supraclavicular area จำนวน 21 คน (21.4%) และ พบผู้ป่วยมีผล HIV reactive 13 คน (13.3%) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 2 แสดงผลเปรียบเทียบ Cytology และ Histopathology โดยแบ่งกลุ่มเป็นที่รายงานผลเป็นมะเร็ง (Malignancy) และเนื้องอกธรรมดา (Benign)

Cytology	Histology		
	Malignant	Benign	Total
malignant	12 (TP)	7(FP)	19
benign	10 (FN)	69(TN)	79
total	22	76	98

ตารางที่ 3 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติของการทำ FNAC ในการวินิจฉัยมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง

Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	False Negative Rate	False Positive Rate
12/22 =54.55%	69/76 =90.79%	12/19 =63.16%	69/79 =87.34%	69/98 =70.41%	10/22 =45.46%	7/76 =9.21%

จากตารางที่ 2 และ 3 เมื่อแบ่งผลของ histology และ cytology ออกเป็นสองกลุ่ม คือ 1) benign disease ซึ่งประกอบไปด้วย Lymphadenitis, granulomatous lymphadenitis, Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Reactive lymphoid hyperplasia และ อื่นๆ 2) Malignant disease ประกอบด้วย Lymphoma และ Metastasis disease และนำข้อมูลมาประมวลพบว่า FNAC มีความไวในการวินิจฉัยภาวะมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง

(Sensitivity) 54.55%, ความจำเพาะ (Specificity) 90.79%, ความแม่นยำ 70.41%, โอกาสที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็งเมื่อผลตรวจ Histology เป็นมะเร็ง (PPV) 63.16%, โอกาสที่ผู้ป่วยจะไม่เป็นมะเร็งเมื่อผลตรวจ Histology ไม่พบมะเร็ง 87.34%, โอกาสการเกิดผลลบเท็จ (False negative rate) 45.46% และ โอกาสการเกิดผลบวกเท็จ (False positive rate) 9.21%

ตารางที่ 4 แสดงผลเปรียบเทียบ Cytology และ Histopathology

		Pathology (ร้อยละ)		
		Benign	Metastasis disease	Lymphoma
Cytology	Negative for malignant cell	87.30	0	12.70
	Atypical lymphoid proliferation	43.80	6.30	50
	Positive for malignant cell	0	100	0

แต่เนื่องจากในกลุ่ม Malignant disease สามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มย่อย คือ Metastasis disease และ Lymphoma เมื่อนำมาแบ่งใหม่เป็น 3 กลุ่ม พบว่าถ้าผล cytology ออกมาเป็น Negative for malignant cell การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายโดยการ ทำ Lymph node biopsy มีโอกาสเป็น Benign disease 87.3%, Lymphoma 12.7% ไม่พบโอกาสการเป็น Metastatic disease แต่ถ้าผล Cytology ออกมาเป็น Atypical lymphoid proliferation

ผลการวินิจฉัยโดยการทำ Lymph node biopsy มีโอกาสเป็น Benign disease 43.80%, Metastatic disease 6.30% และเป็น Lymphoma ได้ 50% และถ้าผล Cytology เป็น Positive for malignant cell suggestive for metastasis carcinoma ผลการวินิจฉัยจากทำ Lymph node biopsy ทั้งหมด 100% ออกมาเป็น Metastatic disease ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโอกาสการเป็น lymphoma

		Lymphoma		P-value
		No	Yes	
Age (y)		34.11	51.61	0.001*
Duration (m)		1	1	0.117
Largest size (cm)		0.6	3.5	0.001*
Gender	Male (%)	71.00	28.30	0.017*
	Female (%)	90.40	9.60	
Location	Area 1,2,3 (%)	67.40	32.60	0.001*
	Area 5 (%)	81.30	18.80	0.893
	Supraclavicular area (%)	81.00	19.00	1
Bilateral LN enlargement (%)		63.20	36.80	0.042*
Number of lymph	1 (%)	92.60	7.40	0.058
Node	2 (%)	88.20	11.80	
	3 (%)	87.50	12.50	
	4 (%)	100	0	
	Multiple (%)	64.70	35.30	
HIV (Seropositive) (%)		84.60	15.40	1

เมื่อนำข้อมูลลักษณะทางคลินิกมาวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Non-lymphoma และกลุ่ม Lymphoma พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม Lymphoma มีค่าเฉลี่ยของอายุ และขนาดต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่ากลุ่ม Non-lymphoma อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยในกลุ่ม Lymphoma พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง, พบมีต่อมน้ำเหลืองโตที่ Area 1,

2, 3 Neck และต่อมน้ำเหลืองโตทั้งสองข้าง มากกว่ากลุ่ม Non-lymphoma อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของ ระยะเวลาที่พบต่อมน้ำเหลืองโต, การพบต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณอื่นนอกเหนือ area 1,2,3, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่โต และผลการติดเชื้อ HIV ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ Univariate and multivariate logistic regression analysis

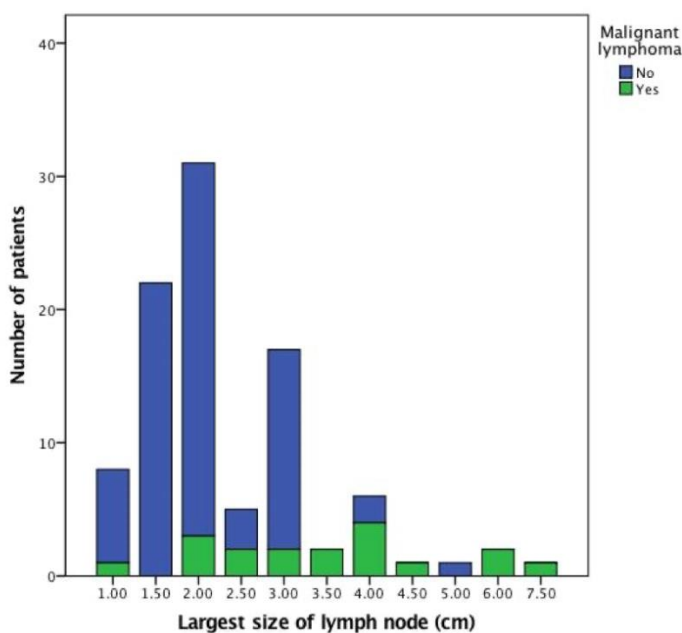
		Crude OR	95% CI	P-value	Adjusted OR	95% CI	P- value
Age		1.06	1.02-1.09	0.001	1.04	0.99-1.09	0.16
Duration		0.73	0.49-1.09	0.126	0.74	0.44-1.25	0.263
Largest size		3.47	1.25-6.54	<0.001*	3.93	1.46-10.62	0.007*
Gender	Female	Reference					
	Male	3.7	1.20-11.39	0.022	1.5	0.21-11.78	0.689
Cervical	No	Reference					
LN area 1,2,3	Yes	6.12	1.85-20.46	0.003*	5.91	0.69-50.69	0.105
Bilateral LN	No	Reference					
	Yes	3.61	1.17-11.15	0.026*	4.67	0.54-40.18	0.161
Number of LN	1	Reference					
	2	1.67	0.21-13.10	0.627	1.61	0.12-22.11	0.723
	3	1.79	0.23-14.10	0.582	3.25	0.17-61.96	0.433
	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Multiple	6.82	1.37-33.87	0.019	5.34	0.34-82.84	0.232

จากตารางที่ 5 เลือกตัวแปรที่ $P < 0.20$ มาทำ Univariate logistic regression analysis พบว่า อายุที่มากขึ้น, ขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่โตขึ้น, เพศชาย, การมีต่อมน้ำเหลืองที่ Area 1, 2, 3 Neck, การมีต่อมน้ำเหลืองโตทั้งสองข้าง และการที่มีต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่า 4 ต่อมน้ำเหลือง มีโอกาสที่จะเป็น lymphoma มากกว่า โดยมี Crude odd ratio (95% CI) ตามลำดับดังนี้ อายุ 1.06 (1.02-1.09), ขนาด 3.47 (1.85-6.54), เพศชาย 3.70 (1.20-11.39), การมีต่อมน้ำเหลืองโตที่ Area 1, 2, 3

Neck 6.12 (1.85-20.46), การมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโต 2 ข้าง 3.16 (1.17-11.15) และการมีต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่า 4 ต่อมน้ำเหลือง 6.82 (1.37-33.87)

แต่เมื่อมาพิจารณาแบบ Multivariate logistic regression พบว่ามีปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด Lymphoma คือ ขนาดของต่อมน้ำเหลือง Adjusted OR (95% CI) เท่ากับ 3.93 (1.46-10.62) ดังตารางที่ 6

โดยมีการกระจายของขนาดของต่อมน้ำเหลืองตามแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิ 1 แสดงขนาดของต่อมน้ำเหลือง

การอภิปรายผล

ภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และสามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ จากการศึกษาผู้ป่วยอายุน้อยสุดที่ 2 ปี และมากที่สุด 84 ปี โดยอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 37.2 ± 18.2 ปี การซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจช่วยในการวินิจฉัย แต่ก็ยังพบว่าในผู้ป่วยบางรายต้องอาศัยการทำ Lymph node biopsy เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัด โดยพบว่าในกลุ่มประชากรทั่วไป มีเพียง 3.2% ที่ต้องทำ Lymph node biopsy และพบว่ามีเพียง 1.1% เท่านั้นที่ผลเป็น Malignancy¹³ จากการศึกษาพบว่า มีผลเป็น Malignancy 22 คน คิดเป็น 22.5% ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกรายที่มีต่อมน้ำเหลืองโต แต่ทำในผู้ป่วยที่สงสัยและผู้ป่วยที่ประสงค์จะทำการผ่าตัด ซึ่งในกลุ่ม Malignancy พบมีผู้ป่วยเป็น Lymphoma 18 คน คิดเป็น 18.4% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Rakshan and Rakshan¹⁴ ที่รายงานอุบัติการณ์การเกิด Lymphoma ที่ 22.4%

FNAC มักใช้เป็นขั้นตอนแรกในการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต เพื่อแยกระหว่างภาวะ Benign และ Malignant จากการศึกษาพบว่า ค่า Sensitivity ในการวินิจฉัยภาวะมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง อยู่ที่ 54.55% Specificity 90.79% PPV 63.16% NPV 87.34% Accuracy 70.41% False negative rate 45.46% และ False positive rate 9.21%

เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น พบว่ามีค่า Sensitivity ต่ำกว่า เช่นการศึกษาของ Rakshan and Rakshan¹⁴ พบค่า Sensitivity ที่ 75.8% และการศึกษาของ Nesreen and Neveen มีค่า 90.9%⁵ เนื่องจากมีค่า False negative สูง อาจอธิบายได้ตาม Kumari and Raj¹⁵ ว่า การที่ตรวจไม่พบความผิดปกติทาง Cytology เกิดจาก ตัวโรคมีการกระจายตัวเป็นหย่อมๆ ที่ต่อมน้ำเหลือง (Focal involvement) ซึ่งอาจไม่อยู่ในตำแหน่งที่ได้รับการเจาะดูด ซึ่งจากการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกคนได้รับการเจาะดูดแบบสุ่มโดยไม่ได้ใช้เครื่องมืออื่นเข้าช่วย Alalwan และคณะ¹⁶ พบว่าในกลุ่ม Low grade non Hodgkin lymphoma (Follicular lymphoma

grade1 และ grade2) ที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ และพบมีเซลล์ผิดปกติเพียงเล็กน้อย มักได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น Reactive lymphoid hyperplasia จากการ FNAC

จากการศึกษานี้พบว่า ถ้าผล Cytology ออกมาว่าเป็น Benign ผล Definite diagnosis จาก Pathology มีโอกาสเป็น Benign lesion 87.30% และมีโอกาสเป็น Malignant 12.70% ถ้าผล Cytology ออกมาว่าเป็น Atypical lymphoid proliferation มีโอกาสเป็น Benign 43.8% Malignant metastasis 6.30% และเป็น Lymphoma ได้ถึง 50% และถ้าผล Cytology เป็น Positive for malignant cell พบว่าผลเป็น Malignant metastasis ทั้ง 100% แสดงให้เห็นว่า การทำ FNAC ให้การวินิจฉัยที่แม่นยำในการวินิจฉัยภาวะมะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง โดยในการศึกษานี้พบมีผู้ป่วย 4 คนที่พบภาวะนี้ โดย 3 ใน 4 สามารถวินิจฉัยว่าเป็นภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้ตั้งแต่การทำ FNAC อีก 1 ใน 4 อ่านพบมี Large atypical lymphoid proliferation ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Pandit และคณะ¹⁷ และ Adhikari P และคณะ⁶

แต่ในกรณีของ ผล Cytology ที่เป็น Benign ยังมีโอกาสเป็น Lymphoma ได้ถึง 12.70% และผลที่เป็น Atypical lymphoid proliferation ยังมีโอกาสเป็น Benign ได้ถึง 43.8% ซึ่งในกลุ่มที่เป็น False positive ผล Pathology ที่ออกมาส่วนใหญ่คือ Reactive lymphoid hyperplasia แสดงให้เห็นว่า การทำ FNAC ยังไม่สามารถแยกภาวะ Reactive lymphoid process และ Malignant lymphoid process ได้อย่างชัดเจน

การศึกษานี้จึงได้มีการศึกษาลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับโรค Lymphoma ที่สามารถนำมาใช้ในการตัดสินใจเพื่อเลือกผู้ป่วยที่ควรพิจารณาทำ Lymph node biopsy พบว่าในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่เป็น Lymphoma มีค่าเฉลี่ยของอายุ ขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่มากกว่ากลุ่ม Non-lymphoma อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าในกลุ่ม Lymphoma ยังพบมากกว่าในเพศชายต่อมน้ำเหลืองบริเวณ 1, 2, 3 Neck area และมักพบต่อมน้ำเหลืองโตทั้งสองข้าง มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่อายุอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งพบว่าตรงกับการศึกษาของ Fumihigo และคณะ⁹ ที่พบว่าค่า Serum LDH, sIL-2r, ขนาดของต่อมน้ำเหลือง และอายุของผู้ป่วยในกลุ่ม Lymphoma มีค่ามากกว่าในกลุ่ม Benign แต่การศึกษาของ Takada T.¹⁰ และคณะพบว่า ค่า Serum LDH และ อายุที่มากขึ้นไม่พบว่ามีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ในขณะที่ค่า Serum TK, sIL-2R ที่สูง และขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดมากกว่า 19.5 cm จากการทำ CT ในท่า Axial พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และใช้เป็นตัวช่วยในการตัดสินใจพิจารณาทำ Lymph node biopsy ระยะเวลาของการพบต่อมน้ำเหลืองจนเข้ารับการตรวจ FNAC ไม่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่มซึ่งตรงกับการศึกษาของ Takada T. และคณะ¹⁰

จากการศึกษานี้พบว่า ในผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นมีโอกาasการเป็น Lymphoma มากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยโดยค่า Crude OR 1.06 ขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่โตขึ้นมีโอกาasเป็น Malignant lymphoma ค่า Crude OR 3.47 เพศชายมีโอกาasเป็นมากกว่าเพศหญิง ค่า Crude OR 3.7 การพบต่อมน้ำเหลืองที่ตำแหน่ง 1, 2, 3 Neck ค่า Crude OR 6.16 การพบต่อมน้ำเหลืองโตทั้งสองข้าง Crude OR 3.61 และการพบต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่า 4 Crude OR 6.82 แต่ถ้าพิจารณาโดยควบคุมลักษณะทางคลินิกอื่นๆ แล้วเลือกศึกษาแค่ลักษณะทางคลินิกเดียว พบว่าลักษณะทางคลินิกเพียงอย่างเดียวที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ Malignant lymphoma คือขนาดของต่อมน้ำเหลือง โดยค่า Adjusted OR 3.93

โดยพบว่า ในกลุ่ม Non-lymphoma ขนาดต่อมน้ำเหลืองส่วนใหญ่จะอยู่ที่ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 cm แต่มีบางส่วนที่มีขนาดต่อมน้ำเหลืองมากกว่าสองเซนติเมตร ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Tuberculous lymphadenitis ในภายหลัง ส่วนในกลุ่ม Lymphoma พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีขนาดต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Takada T และคณะ¹⁰ และ Nesreen H และคณะ⁵

สรุป

ในการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต อาศัย การซักประวัติและการตรวจร่างกาย เพื่อแยกภาวะ Metastasis squamous cell carcinoma ออก ในกรณีที่ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ ผู้ป่วยควรได้รับการทำ FNAC เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคเบื้องต้นโดยถ้าผล FNAC เป็น metastasis disease การทำ FNAC ให้ผลการวินิจฉัยที่ค่อนข้างแน่ชัด แต่ถ้าผล FNAC เป็น Benign หรือ Atypical lymphoid proliferation ยังมีโอกาสเป็น Lymphoma โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมาก เพศชาย ขนาดต่อมน้ำเหลืองที่โตมาก ต่อมน้ำเหลืองโตที่ตำแหน่ง 1, 2, 3 และพบมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตทั้งสองข้าง ควรได้รับการทำ Lymph node biopsy เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัด ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่เหลือควรได้รับการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้ใช้เพียงลักษณะทางคลินิกเบื้องต้นในการศึกษาหาความสัมพันธ์กับภาวะ Lymphoma เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องค่าใช้จ่าย แต่จากการศึกษาในต่างประเทศยังพบว่ามี ค่า Lactase dehydrogenase (LDH), Soluble interleukin-2 receptor (SIL-2r) และ Thymidine kinase (TK) ในเลือดที่สัมพันธ์กับโรค Lymphoma ซึ่งอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice: An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians workup. J Fam Pract 1988;27(4):373-6.
2. Keith VE, Harsharan SK, Jerald GZ. Fine needle aspiration biopsy of lymph node in modern era: reactive lymphadenopathies. Pathol Case Rev 2007;12(1):27-35.
3. Hoelett DC, Harper B, Quante M, Berresford A, Morley M, Grant J. Diagnostic adequacy and accuracy of fine needle aspiration cytology in neck lump assessment: result from a regional cancer network over a one year period. J Laryngol Otol 2007;121(6):571-9.
4. ภัทรพิมพ์ สรรพวิรวงศ์, สุรศักดิ์ สังขทัต ญ อยุธยา, หัซซา ศรีปลั่ง, พรณทิพย์ ฉายากุล. การศึกษาเปรียบเทียบ fine needle aspiration biopsy กับ conventional biopsy ในการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะต่อมน้ำเหลืองโต. สงขลานครินทร์เวชศาสตร์ 2542;17(3):195-99.
5. Nesreen H. Hafez, Neveen S Tahoun. Reliability of fine needle aspiration cytology (FNAC) as diagnostic tool in case of cervical lymphadenopathy. JENCI 2011;23:105-14.

6. Adhikari P, Sinha BK, Baskota DK.
Comparison of fine needle aspiration
cytology and histopathology in
diagnosing cervical lymphadenopathy.
AMJ 2011;4(2):97-9.
7. Y. M. Park, K. H. Oh, J. -G. Cho, S. -K. Baek,
S. -Y. Kwon, K -Y. Jung, et al. Analysis
of efficacy and safety of core-needle
biopsy versus fine-needle aspiration
cytology in patients with cervical
lymphadenopathy and salivary gland
tumor. Int. J Oral Maxillofac Surg
2018;47:1229-35.
8. วิทยา ศรีมาตา, ศุภกร โรจนนรินทร์, เกียรติยศ
โคมิน, ศศิธร ลิขิตนุกูล, จีระสุข จงกล
วัฒนา, วันชัย บุพพันเหรียญและคนอื่นๆ.
แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยภาวะต่อม
น้ำเหลืองที่คอโต. กรุงเทพมหานคร: สำนัก
พัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข;2547. เข้าถึงได้จาก :
[http://www.imrta.dms.moph.go.th/
imrta/images/pdf_cpg/2547/11.pdf](http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/pdf_cpg/2547/11.pdf)
9. Fumihiko M, Shin I, Shin-ichi O, Hidenori Y,
Masayuki F, Karsuhisa I. Biopsy of
cervical lymph node. Auris Nasus
Larynx 2009;36:71-4.
10. Tadataka T, Koichi S, Hiroshi N, Yoshiya
N, Yasuhiro U, Susumu T, et al.
Predictor of the necessity for lymph
node biopsy of cervical
lymphadenopathy. Journal of
Cranio-Maxillo-Facial
Surgery.2015;43:2200-04.
11. Yori-hisa O, Soichiro N, Yasaharu Sato,
Kentato Miki, Shuhei D, Misato H, et
al. Cervical lymph node extirpation
for the diagnosis of malignant
lymphoma. Surg Today 2013;43:67-72.
12. Robbins KT, Cole R, Marvel J. The
violated neck: cervical node biopsy
prior to definite treatment.
Otolaryngol Head Neck Surg
1986;94(5):605-10.
13. Leung AKC, Robson LM. Childhood
cervical lymphadenopathy. J Pediatr
Health Care 2004;18:3-7.
14. Rakhshan M, Rakhshan A. The diagnostic
accuracy of fine needle aspiration
cytology in Neck lymphoid masses.
Iranian J Pathol 2009;4(4):147–50.
15. Kumari TRR, Rajalakshmi T. Fine needle
aspiration cytology in the diagnosis
of Hodgkin lymphoma: Hits and
misses. J Cytol 2008;25(1):10–2.
16. AlAlwan NA, AlHashimi AS, Salman MM,
Al-Attar EA. Fine needle aspiration
cytology versus histopathology in
diagnosing lymph node lesion. East
Mediterr Health J 1996;2(2):320-5.
17. Pandit AA, Candes FB, Khubchandhani
SR. Fine needle aspiration cytology
of lymph nodes. J Postgrad Med
1987;33(3):134-6