

การศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเซลล์ผิดปกติด้วยตัวกลางชนิดของเหลว
ในก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอ

Sensitivity and Specificity of Liquid-Based Cytology in cervical lymphnodes

โดย

แพทย์หญิง ศิวะพร เกียรติธนะบำรุง

การวิจัยนี้ถือเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาและฝึกอบรม

ตามหลักสูตรเพื่อวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม

สาขาโสต ศอ นาสิกวิทยาของแพทยสภา พ.ศ. 2557

ลิขสิทธิ์ของภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัย

คำรับรองจากสถาบันฝึกอบรม

ข้าพเจ้าขอรับรองว่ารายงานฉบับนี้เป็นผลงานของ พญ.ศิวะพร เกียรติธนะบำรุง ที่ได้ทำการวิจัยขณะรับ
การฝึกอบรม ตามหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ใช้ทุน สาขาไต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2558 จริง

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(รศ.นพ.เฉลิมชัย ชินตระการ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อ.นพ.ปวิณ นำธวัช)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผศ. พญ.อัจฉราพร พงษ์ทิพพันธ์)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ธงชัย พงศ์มฆพัฒน์)

หัวหน้าภาควิชาไต ศอ นาสิกวิทยา

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

การศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเซลล์ผิดปกติด้วยตัวกลางชนิดของเหลวใน ก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอ

Sensitivity and Specificity of Liquid-Based Cytology in cervical lymphnodes

ศิวะพร เกียรติธนะบำรุง, พบ. *, เฉลิมชัย ชินตระการ, พบ. *, ปวิณ นำถวัช, พบ. *, อัจฉราพร พงษ์ทิพ
พันธ์, พบ. *, อูมาพร อุดมทรัพย์ากุล *

บทคัดย่อ

การพบก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอโตขึ้น พบได้ประมาณ 0.6% ของผู้ป่วยในคลินิกผู้ป่วยทั่วไป ทั้งนี้ 10% ถูกส่งต่อพบแพทย์เฉพาะทาง, 3.2% ได้รับการทำผ่าตัดชิ้นเนื้อ และ 1.1% เป็นมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง ก้อนต่อมน้ำเหลืองที่โตเป็นระยะเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ ควรจะได้รับการตรวจพิสูจน์ทางเซลล์วิทยา หรือ พยาธิวิทยา^{(1),(2),(3)} ซึ่งการตรวจทางเซลล์วิทยานั้นเป็นหัตถการที่ทำได้ง่าย, เกือบจะไม่มีภาวะแทรกซ้อน และมีประสิทธิภาพสูง ในการเตรียม specimen แบบ conventional smear cytology จะมี sensitivity ประมาณ 87-100% และ specificity 88-99%^{(7),(8),(9)} โดยแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา

ในปี 2528 ได้มีการใช้การเตรียม specimen แบบ liquid-based cytology มาใช้ในการวินิจฉัยเซลล์ในการ ตรวจคัดกรองทางนรีเวช ซึ่งในเวลาต่อมาก็ได้มีการทำใน specimen ที่เป็น non-gynecological เช่น breast mass, lymphonode เป็นต้น ซึ่งการทำ liquid-based preparation นั้น มีข้อดีคือ สามารถ transfer material เกือบทั้งหมดในเข็มที่ใช้ ลงไปในยังตัวกลางที่เป็นของเหลว เพื่อเก็บรักษาเซลล์และ ผ่านเครื่อง automated computer เพื่อที่จะได้ slide สำหรับการนำไปตรวจวินิจฉัยในทางเซลล์วิทยาต่อไป

วัตถุประสงค์ในการวิจัย เพื่อศึกษา ความไว(sensitivity)และความจำเพาะ(specificity)ของการอ่านผลเซลล์ วิทยาด้วยตัวกลางของเหลว (liquid based cytology) จากก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอเมื่อเทียบกับผลการ ตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และเปรียบเทียบกับ ความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเซลล์ผิดปกติด้วย วิธีอ่านเซลล์แบบมาตรฐาน(conventional smear) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งแพร่กระจาย

วิธีการวิจัย ทำการเก็บข้อมูล เป็น prospective cross sectional study โดยมีผู้ป่วยอายุระหว่าง 21-95 ปี เข้าร่วมการศึกษา 11 คน โดยทุกคนได้รับการวินิจฉัยว่ามีต่อมน้ำเหลืองที่คอโต โดยที่มีผล conventional FNA และได้รับการทำการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองที่ห้องผ่าตัดหู คอ จมูก โรงพยาบาล รามาธิบดี

ผลการวิจัย ผลการคำนวณทางสถิติของการอ่านผลเซลล์วิทยาด้วยตัวกลางของเหลว (liquid based cytology) จากก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย มีค่า sensitivity 57.1% , specificity 100%, positive predictive value 100% และ negative predictive value 57.1% และ การอ่านผลเซลล์วิทยาด้วยวิธีมาตรฐาน (Conventional smear) มีค่า sensitivity 28.6% , specificity 100%, positive predictive value 100% และ negative predictive value 44.4%

บทสรุป ค่าความไว (sensitivity), ค่าความจำเพาะ (specificity), positive predictive value และ negative predictive value ของการแปลผลทางเซลล์วิทยาด้วยตัวกลางของเหลว (liquid-based cytology) จากก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ กับ การอ่านผลทางเซลล์วิทยาด้วยวิธีมาตรฐาน (conventional smear) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งแพร่กระจาย ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ liquid-based cytology, conventional cytology, fine needle aspiration biopsy (FNA), cervical lymphadenopathy

*ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Sivaporn Kiatthanabumrung, MD.* , chalemchai chintrakarn ,MD.* , Pawin Numthavaj,MD.*
Atcharaporn pongtippan,MD* , Umaporn Udomsubpayakul

Abstract

Introduction : In the guideline published in the Royal College of Otolaryngologists head and neck surgeons recommended that in cases of lymphadenopathy which do not subside in 2 weeks, either a cytology or pathological diagnosis of the lymph node should be obtained^{(1),(2),(3)}. Since the conventional cytology is very effective with sensitivity of 87-100% and specificity of 88-99%^{(7),(8),(9)}, it is a recommended method to obtain the cytological diagnosis. However, a newer, liquid-based cytology was introduced. It has the advantages in transfer almost all the cells contained within the examination needles into the media, then, with an automated computer, transfers onto a slide.

Objective : To determine sensitivity and specificity of cytologic evaluation of liquid-based cytology compares with conventional cytology using pathological diagnosis as gold standard in patients whom were not diagnosed with metastatic cervical lymphadenopathy.

Method : Prospective cross sectional study of patients undergoing lymphnode biopsy between October 2014-January 2015 at ENT Operating room, Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand. Eleven patients were included in the study. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were determined for conventional cytology and liquid-based cytology.

Results: Liquid based cytology from cervical lymphnode specimen in patients whom were not diagnosed with metastatic cervical lymphadenopathy had a sensitivity of 57.1% , specificity 100%, positive predictive value 100% and negative predictive value 57.1% , compared with the results from conventional smear with had sensitivity 28.6% , specificity 100%, positive predictive value 100% and negative predictive value 44.4%.

Conclusion: Sensitivity, Specificity, Positive predictive value and negative predictive value for liquid-based cytology from lymphnode specimen in patients whom were not diagnosed with metastatic cervical lymphadenopathy is not statistically different from that of the conventional cytology.

Keywords : liquid-based cytology, conventional cytology, fine needle aspiration biopsy(FNA), cervical lymphadenopathy

*From the Department of otolaryngology, Faculty of Medicine , Ramathibodi Hospital ,Mahidol University ,Bangkok, Thailand

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ธงชัย พงศ์มพัฒน์
หัวหน้าภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยและนำเสนอ
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เฉลิมชัย ชินตระการ
อาจารย์ประจำภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ที่ปรึกษาโครงการและควบคุมการวิจัย
3. อาจารย์ นายแพทย์ ปวิน นำธวัช
อาจารย์ประจำภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ที่ปรึกษาโครงการ
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อัจฉราพร พงษ์ทิพพันธ์
อาจารย์ประจำภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
ที่ปรึกษาโครงการ
5. อาจารย์อุมาพร อุดมทรัพย์ากุล
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
ที่ปรึกษาด้านสถิติ

สารบัญ

คำรับรอง	2
บทคัดย่อ	3
Abstract	5
กิตติกรรมประกาศ	7
บทนำ	9
วัตถุประสงค์	14
วิธีการศึกษา	14
วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติ	15
ผลการศึกษา	16
บทวิจารณ์	21
สรุปผลการศึกษา	24
บรรณานุกรม	25
เอกสารการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย	27

การศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเซลล์ ผิดปกติด้วยตัวกลางชนิดของเหลว ในก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอ

Sensitivity and Specificity of Liquid-Based Cytology in cervical lymphnodes

บทนำ

ก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอโต เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติของผู้ป่วยแผนกโสต ศอ นาสิก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องคลำได้ก้อนเองที่คอ หรือ มีอาการอย่างอื่นนำมาก่อน แล้วแพทย์ตรวจพบก้อนที่คอขณะตรวจร่างกาย^{(1),(2)}

อุบัติการณ์ของ การพบก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอโตนั้น พบได้ประมาณ 0.6% ของอาการนำของผู้ป่วยในคลินิกผู้ป่วยทั่วไป 10% ถูกส่งต่อพบแพทย์เฉพาะทาง , 3.2% ได้รับการทำผ่าตัดชิ้นเนื้อ และ 1.1% เป็นมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง⁽³⁾

สาเหตุของ ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตนั้นมีหลากหลายประการ แยกตามสาเหตุได้เป็น

1. Infections:
 - acute viral lymphadenitis
 - bacterial lymphadenitis
 - EBV infection : Infectious mononucleosis
 - Mycobacterium infection : TB , MAC , NTM
 - HIV
 - Parasitic infection : Toxoplasma gondii , Cat scratch disease
2. Inflammations กลุ่ม autoimmune disease
3. Malignancy
 - Head and neck malignancy with lymph node metastasis
 - Hematologic malignancy : lymphoma or leukemia
4. Drug induced ซึ่งจะเป็น Reactive hyperplasia ของ Lymphnode

การวินิจฉัยสาเหตุของต่อมน้ำเหลืองที่คอโตนั้น ก็จะอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นพื้นฐาน

ประวัติ

1. อายุ : ในกลุ่มคนไข้อายุน้อย มักเกิดจากการติดเชื้อมากกว่าโรคมะเร็ง
กลุ่มอายุมากกว่า 50 ปี พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเพิ่มขึ้น
2. ประวัติความเสี่ยงจากการติดเชื้อ : ไอ จาม น้ำมูก, ประวัติ คลุกคลีกับผู้ป่วยวัณโรค, ความเสี่ยง HIV
3. ปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็ง เช่น สูบบุหรี่ ดื่มสุรา เคี้ยวหมาก
4. ประวัติการเกิดมะเร็งในครอบครัว

5. อาการแสดง

- ระยะเวลาที่คลำพบต่อมน้ำเหลืองที่คอไม่เกิน 2 สัปดาห์ น่าจะมาจากการติดเชื้อ
- อัตราการโตของต่อมน้ำเหลือง หากโตอย่างรวดเร็วเป็นลักษณะเฉียบพลัน สาเหตุ น่าจะมาจากการติดเชื้อมากกว่ามะเร็ง
- อาการแสดงต่างๆ เช่น เจ็บคอ ไข้ เหงื่อออกกลางคืน อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ผื่นปวด กลืนลำบาก เป็นต้น

6. การใช้ยา เนื่องจากยาบางชนิดอาจทำให้ต่อมน้ำเหลืองโตได้ เช่น allupurinol, atenolol, captopril, carbamazepine, cephalosporin, hydralazine, penicillin, phenytoin, quinidine, sulfonamides เป็นต้น

การตรวจร่างกาย

1. ขนาด จำนวน ลักษณะและตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่โต เช่น แข็ง นุ่ม ปวด บวม แดง ร้อน fluctuate
 - ต่อมน้ำเหลืองที่โตด้านเดียว มีลักษณะปวด บวม แดง ร้อน และ fluctuate น่าจะมีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
 - ต่อมน้ำเหลืองที่โตสองข้างมีขนาดเล็ก และกดไม่เจ็บมักมีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัส
 - ต่อมน้ำเหลืองโตจากโรคมะเร็งมักกดไม่เจ็บและค่อนข้างแข็ง
2. พิจารณาบริเวณและอวัยวะที่ drain น้ำเหลือง เพื่อหาการติดเชื้อหรือเนื้องอก
3. คลำตับม้าม

การส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ อ้างอิงจากแผนภูมิข้างต้น(แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยภาวะต่อมไทรอยด์ที่คอโต , ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก)⁽¹⁾

1.Blood test : CBC, ESR, autoimmune specific immunology test : SLE, RA ect., viral study

2.CXR

3.PPD skin test

4.Lymphnode biopsy : Fine needle aspiration biopsy(FNAB) หรือ excision biosy ถ้าก้อนต่อมไทรอยด์นั้นโตมามากกว่า 2 สัปดาห์

Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) เริ่มใช้ครั้งแรกตั้งแต่ปี 2473ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁴⁾ และได้รับการยอมรับในระดับนานาชาติในเวลาต่อมาเนื่องจาก เป็นวิธีตรวจที่มีประสิทธิภาพ , ทำได้ง่าย รวดเร็ว ปลอดภัย และสามารถ ทำซ้ำได้

หลักการของการทำ FNA คือการใช้เข็มดูดเจาะขนาดเล็ก (เบอร์ 25-27) ซึ่งมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 191-241 ไมครอน (follicular cell, เม็ดเลือดแดง และ lymphocytes มีขนาดประมาณ 8-10 ไมครอน) เจาะให้ได้เซลล์ในก้อน และใช้เครื่องมือสร้างแรงดันลบเพื่อให้เซลล์ถูกดูดเข้าในกระบอกเครื่องมือ เมื่อได้เซลล์แล้ว จะต้องนำไป smear ลงบน slide และ fix ด้วย 95% alcohol ทันที (conventional smear (CS)) เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเซลล์ ซึ่งจะทำให้การแปลผลทางเซลล์วิทยาทำได้ยาก และ อาจผิดพลาด^{(5),(6)}

การอ่านผล

จากการทบทวนวรรณกรรม ประสิทธิภาพของการทำ FNA ในก้อนที่บริเวณศีรษะและคอที่ไม่ใช่ต่อมไทรอยด์ (non thyroidal head and neck mass) นั้น มี sensitivity ประมาณ 87-100% และ specificity 88-99%^{(7),(8),(9)} โดยแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา และพบว่ามีตัวอย่างที่ไม่สามารถอ่านผลได้ (non diagnostic specimen) ประมาณ 34%⁽¹⁰⁾ ซึ่งทำให้ยังมีการศึกษา diagnostic tools ต่าง ๆ เพื่อหวังที่จะเพิ่มประสิทธิภาพ และลด non diagnostic specimen และคาดว่าจะทำให้การวินิจฉัยโรคทำได้แม่นยำและรวดเร็วมากขึ้น ลดค่าใช้จ่าย และความลำบากของผู้ป่วยในการทำ FNA ซ้ำ

Liquid-based cytology (LBC) technique เป็นวิธีหนึ่งในการเพิ่มประสิทธิภาพในการอ่าน โดยเกิดจากพัฒนาเพื่อการอ่านผลเซลล์ทางการตรวจทางนรีเวช ตั้งแต่ประมาณปี 2528 แต่ต่อมาก็ได้ประยุกต์มาใช้กับสิ่งส่งตรวจอื่น เช่น ก้อนที่เต้านม ก้อนที่บริเวณ ศีรษะและคอ เป็นต้น^{(11),(12)}

วิธีการทำ LBC นั้นประกอบด้วย 2 ขั้นตอนหลัก ๆ คือ

1. นำเซลล์ที่ได้จากการทำ FNA มา fix ลงใน alcohol-based solution (CytoLyt) เพื่อที่จะคงรูปร่างของ cell และใน CytoLyt จะประกอบด้วย hemolytic agent เพื่อขจัด cell เม็ดเลือดแดง ที่จะรบกวนการอ่านเซลล์ของ sample
2. นำสิ่งส่งตรวจเข้าเครื่อง computer automated ปั่นแยกให้ได้เฉพาะเซลล์ มาทำให้ได้ slide ที่มี cell หนาเป็นแผ่นบาง ๆ (thinlayered) ซึ่งแผ่น slide ที่นำมาอ่านนั้น จะมีการเรียงตัวของเซลล์ที่กระจายอย่างสม่ำเสมอ artifacts เช่น เลือด หรือ เซลล์มูก จะน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตาม เซลล์ที่ได้จะมีลักษณะบางส่วนต่างจาก conventional smear เช่น ขนาดของ cell cluster จะเล็กลง การเกาะกลุ่มของเซลล์จะน้อยลง เป็นต้น

ข้อดีของ liquid based cytology

1. cell จากเข็ม transfer ถึง slide ได้ 100%
2. Immediate cell fixation: Good cell preservation :ลด air drying artifact
3. Computer automated slide formation : uniform, thin-layered ลด smearing artifact
4. สามารถนำ cell ที่ได้ทำ การศึกษาเพิ่มเติมได้เช่น flow cytometry /molecular study / immunochemical study

ข้อเสียของ liquid based cytology

1. ราคาแพง
2. distorted cell morphology จึงจำเป็นต้องมีผู้อ่านที่มีความรู้และประสบการณ์

ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ การทำ Liquid based cytology ในต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ในประเทศไทยไม่มาก ทำให้สนใจที่ศึกษาหาข้อมูล sensitivity และ specificity ของการทำ Liquid based cytology ซึ่งถ้าการทำ Liquid based cytology ให้ผลที่แม่นยำ มีความไวมากกว่า การอ่านผลแบบมาตรฐาน (CS) หรือ ช่วยประกอบกับการอ่านแบบมาตรฐาน ก็อาจจะพิจารณานำไปใช้ในผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

เพื่อศึกษา ความไว และความจำเพาะของการอ่านผลเซลล์วิทยาด้วยตัวกลางของเหลว (liquid based cytology) จากก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอเมื่อเทียบกับผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objectives)

เพื่อศึกษาความแตกต่าง ระหว่างความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเซลล์ผิดปกติด้วยตัวกลางชนิดของเหลวในก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอ กับวิธีอ่านเซลล์แบบมาตรฐาน (conventional smear)

วิธีวิจัยและแบบแผนการวิจัย ตารางการทำวิจัย

ศึกษาและเก็บข้อมูลผู้ป่วยมาผ่าตัดก้อนเนื้อที่ต่อมน้ำเหลืองในโรงพยาบาลรามธิบดีหลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน เมื่อวันที่ 31 เดือนมกราคม 2558 และนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความไว และความจำเพาะของการใช้การตรวจเซลล์ผิดปกติด้วยของเหลว จากก้อนต่อมน้ำเหลือง โดยจะเริ่มทำการวิจัยเมื่อได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์แล้ว

วิธีการเก็บข้อมูล (Data Collection)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งมีขั้นตอนต่างๆดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ และ แพทย์ผู้ทำวิจัย จะตรวจสอบว่าอยู่ใน inclusion และ exclusion criteria หรือไม่
2. มีผลการทำ conventional FNA หรือ ผลอ่าน conventional FNA จาก ในโรงพยาบาลรามธิบดี
3. เข้ารับการผ่าตัดก้อนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (Excisional or incisional lymph node biopsy) ในโรงพยาบาลรามธิบดี ภายในระยะเวลาของการศึกษา
4. ผู้ป่วยได้รับคำอธิบาย และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

5. แพทย์ผู้วิจัยจะ ทำการเก็บข้อมูล ประวัติ การวินิจฉัย ก่อนการเข้าห้องผ่าตัด และมีบันทึก ลักษณะ ขนาด ตำแหน่งของก้อน
6. แพทย์ในทีมผ่าตัด จะทำ FNA ในห้องผ่าตัด หลังผู้ป่วย ฉีดยาชา หรือ ดมยาสลบแล้ว และใส่ใน liquid based media ที่เตรียมไว้ เพื่อส่งผลทางด้าน cytology
7. ผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองตามแผนการรักษาที่วางไว้เดิม และส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา
8. พยาธิแพทย์เป็นผู้อ่านผล และ บันทึกผลการอ่าน liquid based cytology โดยจะเป็นพยาธิแพทย์ คนละคนกับแพทย์ผู้อ่านผลทาง pathology และพยาธิแพทย์จะไม่ทราบผลซึ่งกันและกัน
9. เก็บข้อมูล ผล liquid based cytology เปรียบเทียบกับผล pathology จากชิ้นเนื้อ เมื่อผู้ป่วยมา ตรวจตามนัด

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีก้อนที่ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณลำคอ (Cervical Lymphadenopathy)
2. เข้ารับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (Excisional or incisional lymph node biopsy) ในห้อง ผ่าตัด ตา หู คอ จมูก โรงพยาบาลรามารักษ์
3. มีผล Conventional FNA ก่อนผ่าตัด
4. ยินยอมเข้าการศึกษาโดยการลงนามยินยอม

เกณฑ์การคัดเลือกออก (Exclusion criteria)

1. ไม่มีก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คลำได้ชัดเจนจากการตรวจร่างกาย
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งจากกรแพร่กระจายที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (metastatic malignancy)
3. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือขอถอนตัวออกจากงานวิจัย

การวัดผลการศึกษา

1. เก็บข้อมูลผลการอ่านทางเซลล์วิทยาของการตรวจ conventional cytology คำนวณ sensitivity และ specificity โดยใช้ผลทางพยาธิวิทยา(pathology) เป็น gold standard ในการ diagnosis

2. เก็บข้อมูลผลการอ่านทางเซลล์วิทยาของการตรวจ liquid-based cytology คำนวณ sensitivity และ specificity โดยใช้ผลทางพยาธิวิทยา (pathology) เป็น gold standard ในการ diagnosis
3. เปรียบเทียบ ความแตกต่างของ sensitivity และ specificity ของการอ่านผลทางเซลล์วิทยาของ conventional cytology กับ liquid-based cytology

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาคำนวณทางสถิติ โดยใช้โปรแกรม STATA/SE 12.0 จากข้อมูลที่รวบรวมได้จากผู้เข้ารับการศึกษาทั้งหมด 11 ได้จัดแสดงข้อมูลในรูปแบบของ สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่ากลาง (mean) ของปัจจัยด้าน อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, ขนาดก้อนจากการตรวจร่างกาย, จำนวนครั้งของการทำ conventional FNA, ผู้ทำ conventional FNA (resident ,อาจารย์แพทย์)

ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value ของ conventional cytology และ liquid-based cytology จะถูกคำนวณโดยใช้การอ่านผลทาง pathology เป็น gold standard ของการ diagnosis และใช้ตัววิเคราะห์ทางสถิติเป็น chi-square test โดยเปรียบเทียบจาก ROC area ของ diagnostic test ทั้งสอง

ผลการศึกษา

จากการสถิติห้องผ่าตัดหู คอ จมูก ของโรงพยาบาลรามารามิบัติ ระหว่างเดือน ตุลาคม พ.ศ.2557- มกราคม พ.ศ. 2558 มีผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ทั้งหมด 19 คน ผู้ป่วย 1 คน ไม่มีผล conventional FNA ก่อนผ่าตัด , ผู้ป่วย 2 คน ก้อนต่อมน้ำเหลืองยุบเองก่อนวันผ่าตัด. ผู้ป่วย 1 คน ความดันโลหิตสูงในวันผ่าตัด จึงไม่สามารถทำการผ่าตัดได้, ผู้ป่วย 4 คน ไม่ประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัย

จึงมีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 11 คน อายุเฉลี่ย 45 ปี ,อายุต่ำที่สุด 21ปี และ สูงสุด 95 ปี , เป็นเพศชาย 8 คน (72.7%), หญิง 3 คน (27.3%) ระยะเวลาเฉลี่ยจากการทำFNA ครั้งแรก จะถึงการผ่าตัดเฉลี่ย 61.09 วัน เร็วที่สุด 2 วัน และ นานที่สุด 6 เดือน ขนาดก้อนจากการตรวจร่างกายเฉลี่ย 3.06 เซนติเมตร เล็กที่สุด 1 เซนติเมตร ใหญ่ที่สุด 8 เซนติเมตร

ผู้ป่วย 4 คน ได้ผ่านการทำ conventional FNA 2 ครั้ง จึงทำให้มีผลการทำ conventional FNA รวม 15 ครั้ง โดยทำโดย resident1 4 ครั้ง (26.67%) resident2 5 ครั้ง(33.33%) fellow หรือ staff 6 ครั้ง (40%) ผล inadequate 4 ครั้ง(26.67%)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทางประชากร(Demographic data) ในการศึกษาครั้งนี้

	ผู้ป่วย (n=11)
อายุเฉลี่ย(median)ปี)	45 (min21, max95)
เพศชาย	8(72.7%)
เพศหญิง	3(27.3%)
ขนาดก้อนเฉลี่ย(เซนติเมตร)	3.06
มีโรคประจำตัว	5(45.5%)
ไม่มีโรคประจำตัว	6(54.5%)
ระยะเวลาเฉลี่ยจากการทำ FNAถึงเวลาผ่าตัด(วัน)	61.9

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic)ของการทำ conventional FNA

	Conventional FAN (n=15 ครั้ง)
จำนวนครั้งเฉลี่ยต่อผู้ป่วย1ราย(ครั้ง)	1.36
Ultrasound-guided(ครั้ง)	2(13.33%)
ทำโดย Resident 1(ครั้ง)	4(26.67%)
ทำโดย Resident 2(ครั้ง)	5(33.33%)
ทำโดย Resident 3(ครั้ง)	0(0%)
ทำโดย Fellow หรือ staff(ครั้ง)	6(40%)
Adequate for cytotogic exam	11(73.33%)
Indequate for cytotogic exam	4(26.67%)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งถือเป็น gold standard ของ diagnosis อ่านผลเป็น positive for malignancy (ส่วนมากเป็น lymphoma) 7คน(46.67%) , negative for malignancy 4 คน(53.33%)

Conventional FNA อ่านผลเป็น positive for malignancy 4 ครั้ง(26.67%), negative for malignancy 11 ครั้ง(73.33%) และ liquid-based FNA อ่านผลเป็น positive for malignancy 7ครั้ง(63.64%), negative for malignancy 4 ครั้ง(36.36%)

นำมาผลที่ได้จากการทำ Conventional cytology เทียบกับ pathological study เปรียบเทียบในแบบ cross table (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 Conventional Cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย เปรียบเทียบกับ Pathological study (Gold Standard)

Cytology \ Pathology	Positive for malignancy	Negative for malignancy	Total
Positive for malignancy	2	5	7
Negative for malignancy	0	4	4
Total	2	9	11

เมื่อนำมาคำนวณ sensitivity ของ conventional cytology เปรียบเทียบกับ pathology มีค่า 28.6% และคำนวณ specificity ได้เท่ากับ 100% , positive predictive value 100% และ negative predictive value 44% (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงค่า sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value ของ Conventional cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย เปรียบเทียบกับ pathology

		(95% confident interval)
Sensitivity	28.6%	3.67%-71%
Specificity	100%	39.8%-100%
Positive Predictive value	100%	15.8%-100%
Negative Predictive value	44%	13.7%-78.8%

นำมาผลที่ได้จากการทำ Liquid-based cytology เทียบกับ pathological study เปรียบเทียบในแบบ cross table (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 Liquid-based Cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย เปรียบเทียบกับ Pathological study (Gold Standard)

Cytology \ Pathology	Positive for malignancy	Negative for malignancy	Total
Positive for malignancy	4	3	7
Negative for malignancy	0	4	4
Total	4	7	11

เมื่อนำมาคำนวณ sensitivity ของ Liquid-based cytology เปรียบเทียบกับ pathology มีค่า 57.1% และคำนวณ specificity ได้เท่ากับ 100% , positive predictive value 100% และ negative predictive value 57.1%(ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 แสดงค่า sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value ของ Liquid-based cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย เปรียบเทียบกับ pathology

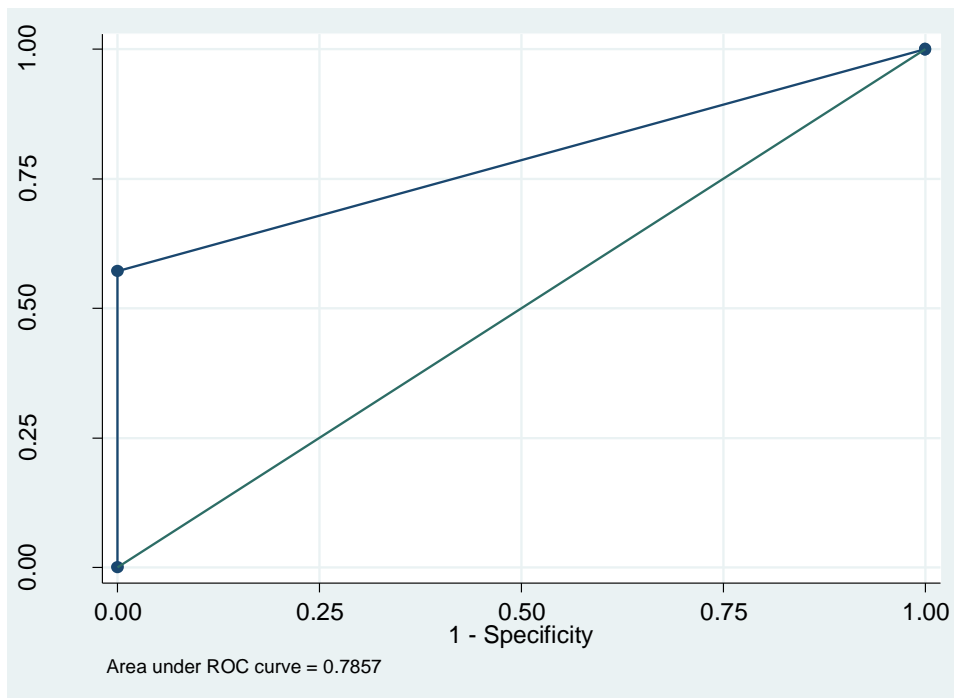
		(95% confident interval)
Sensitivity	57.1%	18.4%-90.1%
Specificity	100%	39.8%-100%
Positive Predictive value	100%	39.8%-100%
Negative Predictive value	40%	18.4%-90.1%

เมื่อนำค่า sensitivity และ specificity มาคำนวณ Area under ROC curve ของ conventional cytology = 0.5714 (95% CI= 0.43-0.71) และ ของ liquid-based cytology = 0.7857 (95% CI=0.59-0.98) เมื่อเปรียบเทียบ area under ROC curve ของ conventional cytology และ liquid-based cytology ด้วย chi-square test จะได้ค่า p-value= 0.12 (ตารางที่ 7),(แผนภูมิที่1)

ตารางที่ 7 แสดงค่า Area under ROC curve เปรียบเทียบ ระหว่าง conventional cytology และ liquid-based cytology

	ROC area	(95% confident interval)
Conventional cytology	0.6429	0.46-0.82
Liquid-based cytology	0.7857	0.59-0.98

p-value =0.1213



แผนภูมิที่1 แสดงค่า Area under ROC curve ของ liquid-based cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย

บทวิจารณ์

จากแนวทางการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตจากบทความแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต , ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก ⁽³⁾ แนะนำให้ส่งตรวจทางเซลล์วิทยาหรือ พยาธิวิทยา ในกรณีก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอนั้นโตมามากกว่า 2 สัปดาห์ และหรือ มีภาวะที่สงสัยมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ

จากการทบทวนวรรณกรรม การทำ Fine needle aspiration biopsy(FNA) ในก้อนที่บริเวณศีรษะและคอที่ไม่ใช่ต่อมไทรอยด์ (non thyroidal head and neck mass) นั้น มี sensitivity ประมาณ 87-100% และ specificity 88-99% ^{(7),(8),(9)} โดยแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา และพบว่ามีตัวอย่างที่ไม่สามารถอ่านผลได้ (non diagnostic specimen) ประมาณ 34% ⁽¹⁰⁾

แม้จะมีหลายการศึกษาเกี่ยวกับ liquid based cytology แต่ก็มีผลการศึกษาที่แตกต่างกัน ^{(12),(13),(14),(15)} เช่น การศึกษาของ N.Mygdakos ⁽¹³⁾ et al. ในปี 2009 ศึกษา quality ของ cytological preparation ใน liquid base cytology เทียบกับ conventional smear ใน samples thyroid , breast , lymphnode โดยวัดตัวแปรในเชิงคุณภาพของ cytological smear เป็น cellularity, background blood/debris, informative background, monolayer, cell architecture, nuclear details , cytoplasmic details ซึ่งพบว่า คุณภาพของ smear มีความแตกต่างกันโดยที่ liquid based cytology นั้น จะมี artifact , background debris น้อยกว่า การเรียงตัวเป็น monolayer ทำได้ดีกว่า แต่ในขณะเดียวกัน ก็มี distortion ของ cell มากกว่า ซึ่งทำให้ต้องใช้ cytologist/cytopathologist ที่มีประสบการณ์ในการอ่าน cell จาก liquid based cytology เพื่อการแปลผลที่ถูกต้อง แต่ไม่ได้มีการเปรียบเทียบผลอ่าน cytology กับ pathology ในการศึกษานี้

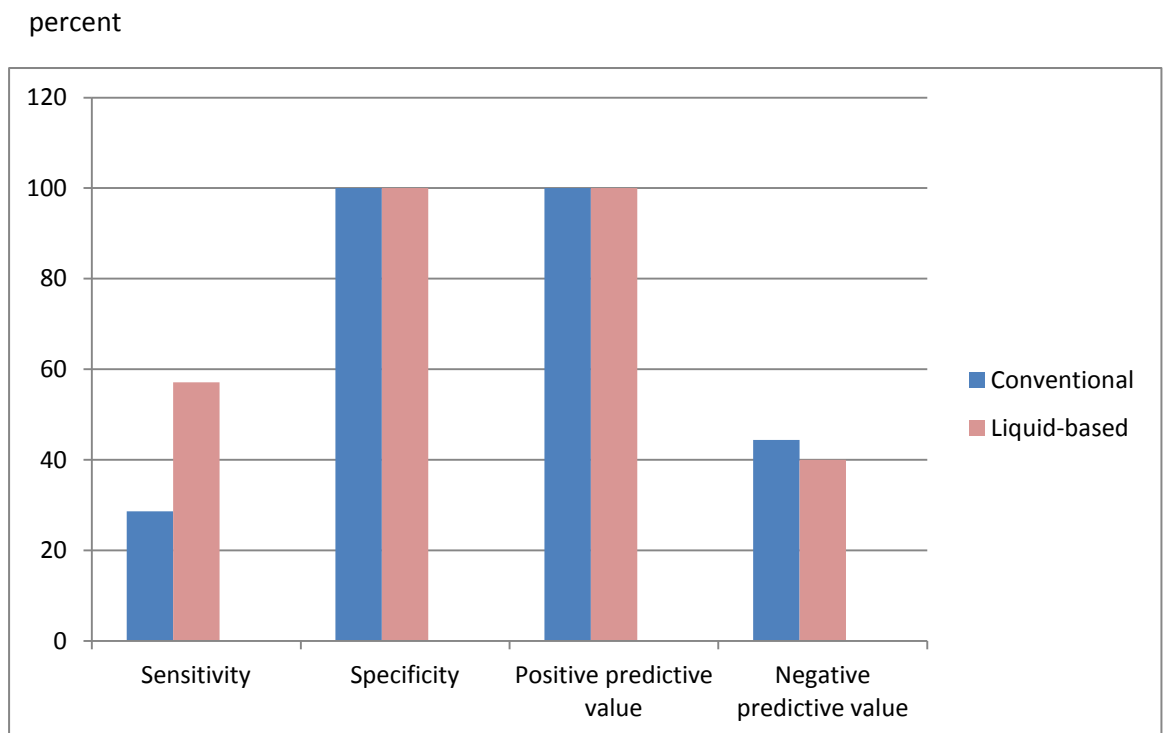
ในปี 2012 X. Jing et al. ⁽¹²⁾ ทำการศึกษา การใช้ cytology ในการอ่านผล cytology ใน axillary Lymphnode ในผู้ป่วย breast cancer พบว่า มี sensitivity ในการ detect metastasis ได้ 77.5%, specificity 100%, Positive predictive value 100% and Negative predictive value 53.7%. โดยเปรียบเทียบกับผล conventional smear แต่ไม่ได้เปรียบเทียบกับ pathology

การศึกษาของ Lloyd Ford, MD. et al. ⁽¹⁵⁾ ในปี 2012 เปรียบเทียบ Diagnostic accuracy ของ ThinPrep liquid based cytology กับ conventional smear ใน ก้อนเนื้อบริเวณ ศีรษะ และคอ ในผู้ป่วย 209 ราย โดยทำทั้ง liquid based และ conventional smear ซึ่งสรุปผลการวิจัยได้ว่า liquid based cytology นั้น มี air drying artifact และ mechanical distortion ของ cell น้อยกว่า แต่ในด้าน diagnostic value นั้น The conventional smear นั้นอ่านผลได้ 63% ส่วน liquid based อ่านผลได้ 55% ซึ่งใน

การศึกษานี้จะแนะนำให้ใช้ liquid based cytology ประกอบกับการทำ conventional smear ใน nondignostic or bloody conventional smear, หรือ inexperienced clinician หรือ material จากการ aspirate ติดขึ้นมาในกระบอกฉีดยาแทนที่จะได้ cell เฉพาะที่อยู่ในปลายเข็ม

ในการศึกษานี้ได้ทำการคำนวณ sensitivity และ specificity ของ Conventional cytology และ liquid-based cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย โดยการเปรียบเทียบกับ gold standard คือผล pathology ของ lymphnode ที่ได้จากการทำ lymphnode biopsy ซึ่งได้ผล sensitivity 28.6%, specificity 100%, positive predictive value 100% และ negative predictive value 44.4% จากการทำ conventional smear และ ค่า sensitivity 57.1%, specificity 100%, positive predictive value 100% และ negative predictive value 57.1 % จากการทำ liquid-based cytology ซึ่ง sensitivity และ specificity ของทั้งสอง diagnostic test นั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (แผนภูมิที่ 2)

แผนภูมิที่ 2 แสดง sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value เปรียบเทียบ ระหว่าง conventional cytology และ liquid-based cytology ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามะเร็งแพร่กระจาย



ค่า sensitivity และ specificity ของ FNA ทั้งใน conventional และ liquid-based cytology นั้น มีค่าที่แตกต่างกับการศึกษาที่อ้างอิงถึงค่อนข้างมาก เนื่องจาก exclusion criteria ที่ทำให้ไม่เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ทำ FNA แล้วได้อ่านผลว่าเป็น metastatic malignancy เนื่องลักษณะของ cell จาก metastasis solid tumor นั้น มีความแตกต่างค่อนข้างชัดเจนกับ cell ของ lymphnode การทำ FNA นั้นจะทำให้ได้ผลในการ diagnostic ค่อนข้างสูงมาก ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันในระดับสากลแล้ว แต่จุดประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้ได้มุ่งเน้นไปที่ก้อนที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอที่ไม่ทราบผลว่าเป็นมะเร็งหรือไม่อย่างแน่ชัดในการเจาะตรวจด้วย conventional FNA ซึ่งจะอ่านผลได้ยากในกรณีที่เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือ มะเร็งในทางโลหิตวิทยาอื่น ๆ เนื่องจากรูปร่างของเซลล์มีส่วนคล้ายคลึงกับต่อมน้ำเหลืองในภาวะปกติ หรือต่อมน้ำเหลืองที่อักเสบ โดยมุ่งผลว่า จากหลักการของ liquid-based cytology ที่ใช้ของเหลวเป็นตัวเก็บสิ่งส่งตรวจ ทำให้ได้เซลล์ที่ติดปลายเข็มทั้งหมดออกมาลง slide ,ลด drying artifact อาจจะทำให้ได้ yield ของสิ่งส่งตรวจที่ดีขึ้น, ปริมาณเซลล์มากขึ้น และจะอ่านผลได้มากอย่างแม่นยำและถูกต้องมากขึ้น แต่จากการศึกษานั้น ได้ผลว่า accuracy ของการอ่านผลโดย conventional cytology และ liquid-based cytology นั้นไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อาจจะเป็นผลเนื่องมาจาก

1. เซลล์ที่มีความผิดปกตินั้นไม่ได้มีลักษณะเซลล์ที่แตกต่างกับต่อมน้ำเหลืองที่ไม่เป็นมะเร็งอย่างชัดเจน ไม่ว่าจะใช้ตัวกลางเป็น slide ที่เกิดจากการ smear หรือ ใช้น้ำยา preserve cell ชนิดพิเศษ (cytolyte) การได้ปริมาณเซลล์จำนวนมากว่าจึงอาจจะไม่ได้มีความแตกต่างในการอ่านผล และโดยปกติแล้ว มาตรฐานการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในปัจจุบัน จำเป็นต้องอาศัยการตรวจพิเศษอย่างอื่นเพิ่มเติม เช่น Flow cytometry, immunochemistry ร่วมด้วย ดังนั้นการอ่านผลจากการดูรูปร่างลักษณะของเซลล์เพียงอย่างเดียวจึงทำให้วินิจฉัยไม่ได้ และมักจะอยู่ในกลุ่ม atypical lymphoid hyperplasia หรือ inconclusive
2. แม้ว่าจากหลักการขั้นตอนในการทำ liquid-based cytology ซึ่งน่าจะได้ปริมาณ cell ที่มากกว่า และได้คุณภาพ slide ที่มีคุณภาพมากกว่า (computer-based, monolayering of cells) แต่ก็มี cell distortion ที่มากกว่า ทำให้การวินิจฉัยทำได้ยากมากขึ้น และต้องอาศัย cytologist/ cytopathologist ที่มีประสบการณ์ค่อนข้างมากในการวินิจฉัย

ในด้านความเพียงพอของ specimen ที่ได้ จาก conventional cytology มี specimen ที่ inadequate 4 ครั้ง คิดเป็น 26.67% ซึ่งเป็นการเก็บ specimen โดย Resident 1 สองครั้ง (50%) และ Resident 2 สองครั้ง (50%) ในขณะที่ liquid-base cytology นั้น มี specimen ที่ inadequate 2 ครั้ง คิดเป็น 18.18% โดยที่ specimen ทั้งหมดของการเก็บ liquid-based cytology นั้นเป็น Resident 1 ทำทั้งหมด ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่า ในการเก็บ specimen ให้ได้อย่างเพียงพอต่อการ diagnosis ของ liquid-

based cytology นั้นอาจจะทำได้ง่ายกว่า แต่ข้อมูลที่มียังมีปริมาณไม่เพียงพอที่จะสรุปข้อสันนิษฐานดังกล่าวได้

การใช้ image guided FNA อาจจะช่วยทำให้ได้เซลล์ส่งตรวจในก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอที่อาจจะคลำได้ยากจากการตรวจร่างกาย หรือ ก้อนที่มีลักษณะผิดปกติในทาง imaging ในบางตำแหน่งของก้อน ซึ่งอาจจะทำให้ประสิทธิภาพของการได้ specimen นั้นมีมากขึ้น แต่ในการศึกษานี้พบว่า คนไข้ 2 รายที่มีการใช้ ultrasound-guided FNA ได้ผลไม่ต่างจากการทำ FNA ปกติ

จุดเด่นของการศึกษานี้คือเป็น prospective crosssectional study และเก็บทุก case ที่เข้าห้องผ่าตัด ตาม inclusion and exclusion criteria การเปรียบเทียบผล sensitivity และ specificity ก็เปรียบเทียบกับ pathology ซึ่งเป็น gold standard ในการ diagnosis และในการวินิจฉัย cytology นั้นก็ใช้นักพยาธิแพทย์เพียงคนเดียว และเป็นคนละคนกับที่อ่านผล pathology ทำให้ช่วยลดเรื่อง bias อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อด้อยที่เห็นได้ชัดคือการมีผู้ร่วมเข้าการวิจัยน้อย ทำให้ค่าสถิติบางค่าถูกคำนวณได้อย่างไม่ได้มีประสิทธิภาพเต็มที่ และ descriptive data ก็ยังอาจจะไม่สามารถเป็นตัวแทนของข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดได้ ซึ่งถ้าสามารถทำการศึกษาต่อไป เพื่อเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย อาจจะสามารถบ่งบอกผลได้แน่ชัดมากยิ่งขึ้น ว่าการอ่าน cytology ของทั้งสองวิธีนั้น แตกต่างกันจริงหรือไม่, ในกลุ่มย่อยใดเพื่อพิจารณานำมาใช้เป็นทางเลือกในการเก็บส่งตรวจให้เหมาะสมในโรงเรียนแพทย์ต่อไป

สรุปผลการวิจัย

การส่งตรวจทางเซลล์วิทยา(cytology)ในก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นการกระจายของมะเร็งจากส่วนอื่นๆมายังต่อมน้ำเหลืองนั้น การใช้ conventional cytology และ liquid-based cytology ในการ diagnosis นั้น มี sensitivity ,specificity, positive predictive value และ negative predictive value ที่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในทางปฏิบัตินั้น การใช้ conventional cytology อาจจะเหมาะสม มากกว่า เนื่องจากมี accuracy ที่ใกล้เคียงกัน แต่มีราคาที่ถูกกว่า ไม่ต้องพึ่งอุปกรณ์ automate ที่ไม่ได้มีใช้ในโรงพยาบาลทั่วไป และมีบุคลากรที่สามารถอ่านผลได้อย่างมีประสิทธิภาพได้เป็นจำนวนมากกว่า

บรรณานุกรม

1. Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie J. Lund, John K. Niparko, Mark A. Richardson, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas. Cummings Otolaryngology. 5th ed. Mosby Elsevier; 2005.
2. 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;27:373-6.
3. รศ. นพ. วิทยา ศรีตามา. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโต
ISBN : 974-422-082-1 พิมพ์ครั้งที่ 1: กันยายน 2547.
4. Dilip K. Das MBBS., MD., PhD., DSc., Fine-needle aspiration cytology: its origin, development, and present status with special reference to a developing country, India. *Diagn Cytopathol.* 2003 Jun;28(6):345-51.
5. Esther Diana Rossi, Gian Franco Zannoni, Stefania Moncelsi, Egidio Stigliano, Giuseppe Santeusano, Celestino Pio Lombardi. Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Frontiers in Endocrinology.* May 2012;3(57):1-4.
6. www.merkmanuals.com. Merk Publishing Group. 2012 [updated March 2012].
7. G. Mahbod, F. Koasri and M. Alavi Tafreshi. Fine needle aspiration Cytology in Diagnosis of Non-thyroidal Neck Masses. *Acta Medica Iranica.* 2002;40(1):49-51.
8. Louis B. Harrison, Roy B. Sessions, Waun Ki Hong. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
9. James A. Radosевич, et al. Head & Neck Cancer: Current Perspectives, Advances, and Challenges. London: Springer; 2013.

10. Demet Etit, Nüket Tugyan, Arzu Avcı, Deniz Altinel, Ayça Tan, Seçil Arslanoglu. An evaluation of nondiagnostic fine needle aspiration biopsy results: the importance of having an experienced cytopathologist. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (4): 609-613.
11. Claire W. Michael, M.D., Brian Hunter, M.D. Interpretation of Fine-Needle Aspirates Processed by the ThinPrep Technique: Cytologic Artifacts and Diagnostic Pitfalls. *Diagnostic Cytopathology*. 2000 Jul;23(1):6-13.
12. X. Jing*, E. Wey and C. W. Michael. Diagnostic value of fine needle aspirates processed by ThinPrep for the assessment of axillary lymph node status in patients with invasive carcinoma of the breast. *Cytopathology*. 8 August 2013;24:372–376.
13. N. Mygdakos, Sylvia Nikolaidou, Anna Tzilivaki, D. Tamiloakis. Liquid Based Preparation (LBP) cytology versus Conventional Cytology (CS) in FNA samples from breast, thyroid, salivary glands and soft tissues. Our experience in Crete (Greece). *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2009; 50(2):245–250.
14. Rana S. Hoda, M.D. Non-Gynecologic Cytology on Liquid-Based Preparations: A Morphologic Review of Facts and Artifacts. *Diagnostic Cytopathology*. 2007 Oct;35(10):621-34.
15. Lloyd Ford, MD., Barry M. Rasgon, MD., Raymon L. Hilsinger, JR, MD., Raul M. Cruz, MD., Karen Aselsson, MD., Gregory J. Rumore, MD., et al. Comparison of ThinPrep versus conventional smear cytopreparatory techniques for fine-needle aspiration specimens of head and neck masses. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2002 May;126(5):554-61.



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

เลขที่ ๒๕๕๗/๓๖๒

ชื่อโครงการ การศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจหาเซลล์ ผิดปกติ
ด้วยตัวกลางชนิดของเหลวในก้อนต่อมน้ำเหลืองที่คอ

เลขที่โครงการ/รหัส ID ๐๗ - ๕๗ - ๐๘ ๖

ชื่อหัวหน้าโครงการ แพทย์หญิงศิวะพร เกียรติธนะบำรุง

ที่ทำงาน ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฏิบัติ
เฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ลงนาม
กรรมการและเลขานุการจริยธรรมการวิจัยในคน (ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล)

ลงนาม
ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน (ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประทีป ใบบุปศิริกุล)

วันที่รับรอง ๑ สิงหาคม ๒๕๕๗

ระยะเวลาในการศึกษา ๕ เดือน



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

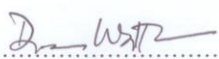
Documentary Proof of Ethical Clearance
Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

No MURA2014/362

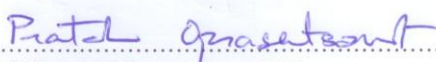
Title of Project	Sensitivity and Specificity of Liquid-Based Cytology in Cervical Lymphnodes
Protocol Number	ID 07 – 57 – 08
Principal Investigator	Sivaporn Kiatthanabumrung, M.D.
Official Address	Department of Otolaryngology Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University

The aforementioned project has been reviewed and approved by the Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, based on the Declaration of Helsinki.

Signature of Secretary
Committee on Human Rights Related to
Research Involving Human Subjects


.....
Prof. Duangrudee Wattanasirichaigoon, M.D.

Signature of Chairman
Committee on Human Rights Related to
Research Involving Human Subjects


.....
Prof. Pratak O-Prasertsawat, M.D.

Date of Approval

August 1, 2014

Duration of Study

5 Months