

การศึกษาความไวของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัด
อัตราส่วนความแข็งที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับอ่อนออกไป
ในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน



นายนิศร ลักขณานุรักษ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

THE STUDY OF THE SENSITIVITY OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND ELASTOGRAPHY BY
STRAIN RATIO METHOD AT ABOVE 6.04 FOR RULE OUT BENIGN PANCREATIC MASS
IN PATIENTS WITH SOLID PANCREATIC MASS

Mr. Narisorn Lakananurak



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความไวของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง
ร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง
ที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น
มะเร็งตับอ่อนออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน

โดย

นายนริศร ลักขณานุกรักษ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประเดิมชัย คงคำ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษฐ์ อัสวีเชียรจินดา)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประเดิมชัย คงคำ)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง อภิษฎาเพ็ญ สาระยา)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นนทลี เผ่าสวัสดิ์)

นริศร ลักขณานุรักษ์ : การศึกษาความไวของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็งที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับอ่อนออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน. (THE STUDY OF THE SENSITIVITY OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND ELASTOGRAPHY BY STRAIN RATIO METHOD AT ABOVE 6.04 FOR RULE OUT BENIGN PANCREATIC MASS IN PATIENTS WITH SOLID PANCREATIC MASS) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. ประเดมิชัย คงคำ, 4 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางนวิจัย การทำ EUS-FNA มีค่าความไว(sensitivity) ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนที่ร้อยละ 85 จะเห็นได้ว่ายังมีข้อบกพร่องในการเกิดผลลบลง (false negative) ถึงร้อยละ 15 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง การทำ EUS elastography ถือเป็นหัตถการที่ปลอดภัย และมีการศึกษาท่อนหน้าพบว่ามีความ sensitivity ดี อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาน้อยโดยเฉพาะการศึกษาแบบไปข้างหน้าในภูมิภาคเอเชีย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษาค่า sensitivity ของการทำ EUS elastography โดยวิธี strain ratio ตัดที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งในคนไข้ที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน

ระเบียบวิธีการวิจัย ผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อนจากการทำ CT หรือ MRI โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะได้รับการทำ EUS elastography โดยแพทย์ผู้ส่องกล้อง คือ ผศ.นพ.ประเดมิชัย คงคำ ซึ่งไม่รู้อาการและผลทางรังสีวิทยาของผู้ป่วย EUS elastography จะวัดในรูปของ qualitative score และ strain ratio method ซึ่งผลที่ได้จะนำมาคำนวณค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy เทียบกับ gold standard

ผลการวิจัย ผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย ได้รับการคัดเลือกเข้าทำการศึกษา การวินิจฉัยก้อนมะเร็งทำได้โดยผลทางชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดหรือการเจาะชิ้นเนื้อส่งด้วยวิธีต่างๆ (14 ราย) หรือในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ จะได้รับการวินิจฉัยโดยผล cytology เป็น malignant หรือ suspicious และการตรวจติดตามทางรังสีวิทยามีการเพิ่มขึ้นของตัวโรค (12 ราย) และก้อนไม่ใช่มะเร็งได้รับการวินิจฉัยจากผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดหรือการเจาะชิ้นเนื้อด้วยวิธีต่างๆ (6 ราย) หรือผล cytology เป็น benign ร่วมกับการตรวจติดตามทางรังสีวิทยาไม่พบการเพิ่มขึ้นของตัวโรคที่ 6 เดือน (6 ราย) ผลพบก้อนมะเร็ง 26 ราย โดยเป็น adenocarcinoma (23 ราย), malignant NET (2 ราย) และ metastasis (1 ราย) ส่วนก้อนไม่ใช่มะเร็ง 12 ราย เป็น benign NET (4 ราย), mass forming chronic pancreatitis (2 ราย), autoimmune pancreatitis (2 ราย) และก้อน benign อื่นๆ (3 ราย) ผลจากวิธี strain ratio ที่ค่ามากกว่า 6.04 พบว่ามีค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy ร้อยละ 84.6, ร้อยละ 83.3, ร้อยละ 91.7, ร้อยละ 71.4 และร้อยละ 84.2 ตามลำดับ ส่วนค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy โดยวิธี qualitative score พบว่ามีค่าเท่ากับร้อยละ 100, ร้อยละ 70, ร้อยละ 89.28, ร้อยละ 100 และร้อยละ 84.21 ตามลำดับ เมื่อใช้ผล EUS-FNA ในคนไข้ 28 ราย ร่วมกับผล strain ratio ที่ค่ามากกว่า 6.04 พบว่ามี sensitivity และ NPV 100%

สรุป ค่า sensitivity ในการแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งในคนไข้ที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อนด้วยวิธี strain ratio ที่ค่ามากกว่า 6.04 มีค่าร้อยละ 84.6 ซึ่งไม่เหนือกว่า EUS-FNA แต่เมื่อใช้ผล EUS-FNA ร่วมด้วย พบว่ามีค่า sensitivity และ NPV 100%

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

5574134530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: EUS / ENDOSONOGRAPHY / EUS ELASTOGRAPHY / SOLID PANCREATIC MASS / PANCREAS

NARISORN LAKANANURAK: THE STUDY OF THE SENSITIVITY OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND ELASTOGRAPHY BY STRAIN RATIO METHOD AT ABOVE 6.04 FOR RULE OUT BENIGN PANCREATIC MASS IN PATIENTS WITH SOLID PANCREATIC MASS. ADVISOR: ASST. PROF. PRADERMCHAI KONGKAM, M.D., 4 pp.

Background: Sensitivity of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for solid pancreatic masses (SPMs) were approximately around 85%. This seems not enough for such aggressive disease like pancreatic cancer especially 15% false negative rate. EUS elastography is one of non-invasive tools used for distinguishing malignant and benign SPMs with high sensitivity. But only a few studies were prospective ones.

Objective: To prospectively study sensitivity of EUS elastography by strain ratio (SR) method at above 6.04.

Methods: Patients with SPMs diagnosed by either CT or MRI in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand were prospectively enrolled. EUS elastography was performed by the only endosonographer (P.K.) who was blinded to any relevant clinical information. Qualitative score and SR were determined. EUS-FNA was also performed in some patients. Diagnoses of SPMs obtained by elastography were compared with final diagnoses as a gold standard.

Results: 38 patients (18M, 20F) were recruited. Final diagnoses of malignant SPMs were made by surgical or radiological guided-biopsy pathology (n=14), positive or suspicious cells from FNA with progressive imaging during follow-up time (n=12). Benign SPMs were diagnosed with surgical or guided-biopsy pathology (n=6) and benign cells from FNA with stable disease during follow-up time (n=6). Malignant SPMs in 26 patients included adenocarcinoma (n=23), malignant neuroendocrine tumor (NET) (n=2), and metastasis (n=1). 12 benign SPMs were benign NET (n=4), mass forming chronic pancreatitis (n=2), autoimmune pancreatitis (n=3), and benign lesions (n=3). Using SR at 6.04 as a cut-off value; sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy rate were at 84.6%, 83.3%, 91.7%, 71.4%, and 84.2%, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy rate of EUS elastography determined by qualitative score method were 100%, 70%, 89.28%, 100%, and 84.21%, respectively. When combined EUS-FNA results in 28 patients with elastography by SR at above 6.04, sensitivity and NPV were 100%.

Conclusions: In this prospective study, sensitivity of EUS elastography by SR at above 6.04 was not superior to EUS-FNA. But when combined with EUS-FNA results, the sensitivity and NPV for rule out benign mass were 100%.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของ ผศ.นพ.ประเดิมชัย คงคำ ที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัย

ขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.ดร.ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ อ.พญ.อภิัญญ์เพ็ญ สารระยา กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และ รศ.พญ. นนทลี เผ่าสวัสดิ์ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำต่างๆ ทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดี

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา พี่สาว และน้องชายที่เป็นกำลังใจที่สำคัญ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทที่ 1	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)	1
คำถามของการวิจัย (Research question).....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	3
สมมติฐาน (Hypothesis).....	3
กรอบแนวคิดในการวิจัย (conceptual framework).....	4
ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation).....	4
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefit and application)	5
บทที่ 2	6
บทที่ 3	16
คำสำคัญ (key word).....	16
รูปแบบการวิจัย (research design).....	16
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition).....	16
ประชากร (population).....	17
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ปวยเข้ามาศึกษา (inclusion criteria).....	17
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ปวยออกจากการศึกษา (exclusion criteria).....	17
การสังเกตและการวัด (observation and measurement).....	17
การคำนวณขนาดประชากร (sample size).....	18
วิธีดำเนินการวิจัย (intervention)	19
การรวบรวมข้อมูล (data collection).....	22
การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis).....	22
ปัญหาทางจริยธรรม (ethical consideration).....	22
บทที่ 4	24

บทที่ 5	33
รายการอ้างอิง	36
ภาคผนวก.....	39
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	45



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับอ่อนตามระบบ TNM.....	8
ตารางที่ 2 แสดงประสิทธิภาพของ EUS-FNA ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน.....	9
ตารางที่ 3 แสดงความไวของ EUS-FNA ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมีและไม่มี ตับอ่อนอีกเสบ.....	10
ตารางที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของ EUS elastography ในการแยกก้อนมะเร็งตับอ่อนออกจากก้อนที่ ไม่ใช่มะเร็ง.....	14
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา.....	26
ตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี strain ratio ตัดค่าที่ 6.04.....	28
ตารางที่ 7 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี qualitative score.....	29
ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี strain ratio ตัดค่าที่ 6.04 ในกลุ่มที่เป็น definite diagnosis.....	29
ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี strain ratio ตัดค่าที่ 6.04 ในกลุ่มที่เป็น probable diagnosis	30
ตารางที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี qualitative score ใน กลุ่มที่เป็น definite diagnosis.....	30
ตารางที่ 11 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี qualitative score ใน กลุ่มที่เป็น probable diagnosis	30
ตารางที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทำ EUS elastography ด้วยวิธี ต่างๆ.....	32
ตารางที่ 13 แสดงผลการศึกษาเมื่อคำนวณค่า EUS elastography ร่วมกับ EUS-FNA.....	32

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 แสดงระยะของโรคเมื่อแรกวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน.....	6
รูปภาพที่ 2 แสดงอัตราการตายตามระยะของโรคมะเร็งตับอ่อน.....	7
รูปภาพที่ 3 แสดงเครื่องส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง (endoscopic ultrasound).....	8
รูปภาพที่ 4 แสดงหลักการวัดความยืดหยุ่นโดยดูค่าความเปลี่ยนแปลงของก้อนเมื่อถูกแรงกด.....	11
รูปภาพที่ 5 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของก้อนมะเร็งและก้อนไม่ใช่มะเร็งโดยวิธีการวัดความยืดหยุ่น	11
รูปภาพที่ 6 แสดงคะแนนการประเมินเชิงคุณภาพ (qualitative method) ของ EUS elastography	12
รูปภาพที่ 7 แสดงการวัดด้วย strain ratio ของ EUS elastography.....	13
รูปภาพที่ 8 แสดงการวัดด้วย hue histogram ของ EUS elastography.....	13
รูปภาพที่ 9 แสดงก้อนมะเร็งและไม่ใช่มะเร็งโดยวิธี strain ratio.....	27
รูปภาพที่ 10 ก้อนมะเร็งและไม่ใช่มะเร็งโดยวิธี qualitative score.....	28
รูปภาพที่ 11 แสดง ROC curve ของการทำ EUS elastography ในผู้ป่วย 38 ราย โดยวิธี Strain ratio.....	31

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer) ถือเป็นมะเร็งที่มีความสำคัญ พบอัตราการเกิดโรค (incidence) ประมาณ 8.8 ต่อ 100,000 ในประชากรทั่วไปและเป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูง พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival rate) เพียงร้อยละ 5 เนื่องจากอาการเริ่มแรกไม่เฉพาะเจาะจง ทำให้ส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยช้า เมื่อมาพบแพทย์พบว่าสามารถผ่าตัดให้หายขาดได้น้อยกว่าร้อยละ 20 เมื่อพบก้อนที่ตับอ่อนจากการตรวจทางรังสีวินิจฉัยแล้ว การตรวจเพื่อยืนยันว่าก้อนนั้นเป็นมะเร็งหรือก้อนที่ไม่ใช่มะเร็ง (malignant or benign mass) มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการวางแผนการรักษา ไม่ว่าจะเป็นความจำเป็นที่ต้องผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้ยาเคมีบำบัดในกรณีที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดด้วยการผ่าตัดได้ ซึ่งล้วนเป็นวิธีที่มีภาวะแทรกซ้อนทั้งสิ้น (1-3)

การส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง (endoscopic ultrasound: EUS) นับว่ามีส่วนช่วยในการตรวจวินิจฉัยก้อนบริเวณตับอ่อนโดยสามารถตรวจพบก้อนที่มีขนาดเล็กได้ถึง 2-3 mm (4) สามารถช่วยในการบอกระยะของโรคโดยการตรวจหาต่อมน้ำเหลืองนอกจากนี้ยังสามารถใช้เข็มขนาดเล็กเพื่อเจาะดูดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (fine-needle aspiration: FNA) ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากทั้งต่อการวางแผนการผ่าตัดและการยืนยันการวินิจฉัยเพื่อการให้เคมีบำบัดโดยพบว่ามี ความไว (sensitivity) ร้อยละ 78-95 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 71-100 ค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value: NPV) ร้อยละ 48-82 และค่าความแม่นยำ (accuracy) ร้อยละ 84-96 (5) แต่อย่างไรก็ตาม EUS-FNA ยังสามารถมีข้อผิดพลาดในการวินิจฉัยได้ เนื่องจากมี sensitivity ประมาณร้อยละ 85 ทำให้เกิดผลลบปลอม (false negative) ประมาณร้อยละ 15-17 (5, 6) มี การศึกษาพบว่า EUS-FNA วินิจฉัยผิดพลาดในผู้ป่วย 20 ราย โดยพบว่าสาเหตุที่ทำให้ผิดพลาด คือ ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง (chronic pancreatitis) ร้อยละ 60, มะเร็งที่กระจายทั่วตับอ่อน (diffuse infiltrative carcinoma) ร้อยละ 15, prominent ventral/dorsal split ร้อยละ 10 และตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 5 (7) ดังนั้นการวินิจฉัยผิดพลาดจึงต้องระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย ตับอ่อนอักเสบเรื้อรังซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20-35 ในผู้ป่วยที่มาทำ EUS-FNA (8, 9) ในปัจจุบันจึงยัง

ต้องการวิธีใหม่ที่จะช่วยในการแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งของตับอ่อนออกจากก้อนมะเร็งตับอ่อนอย่างมีประสิทธิภาพ

การส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่น (EUS elastography) นับเป็นวิธีการใหม่ที่น่ามาช่วยในผู้ป่วยที่พบก้อนของตับอ่อน โดยอาศัยหลักการวัดความยืดหยุ่นของก้อน ซึ่งพบว่าก้อนมะเร็งมักจะมากกว่าก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งและใช้เครื่องวัดออกมาเป็นภาพและสีแสดงความยืดหยุ่น มีการศึกษาใช้ทั้งวิธีเชิงคุณภาพ (qualitative) และวิธีเชิงปริมาณ (quantitative) โดยพบว่ามีความ sensitivity ร้อยละ 91.4-100 และ specificity ร้อยละ 64.3-80 ใน qualitative method และ sensitivity ร้อยละ 91.4-100 และ specificity ร้อยละ 16.7-92.9 ใน quantitative method (10-15)

จะเห็นได้ว่า EUS elastography มี sensitivity และ specificity ค่อนข้างดีในการตรวจแยกระหว่างก้อนเนื้อที่เป็นมะเร็งและไม่ใช่มะเร็ง แต่การศึกษาต่างๆยังมีผลค่อนข้างแตกต่างกันมาก และยังไม่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในภูมิภาคเอเชีย ผู้วิจัยจึงศึกษาเกี่ยวกับการทำ EUS elastography โดยเน้นที่ค่า sensitivity ด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) ที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อวินิจฉัยแยกผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับอ่อนออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน นอกจากนี้ยังศึกษาเกี่ยวกับ sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy ทั้งวิธี qualitative score และวิธี quantitative โดย strain ratio เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของวิธีการนี้ โดยถือเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าการศึกษาแรกของภูมิภาคเอเชียอีกด้วย

คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก

- ความไว (sensitivity) ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) ที่ค่ามากกว่า 6.04 ในการตรวจแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งออกไปมีค่าเท่ากับร้อยละ 95 ใช่หรือไม่

คำถามรอง

- ความจำเพาะ (specificity) ค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) และความแม่นยำ (accuracy) ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) มีค่าเท่ากับร้อยละ 85, 90, 90 ตามลำดับใช่หรือไม่

- ความไว(sensitivity) ความจำเพาะ(specificity) ค่าพยากรณ์ผลบวก(PPV) ค่าพยากรณ์ผลลบ(NPV) และความแม่นยำ(accuracy)ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีการให้คะแนนเชิงคุณภาพ (qualitative score) มีค่าเท่ากับร้อยละ 95, 85, 90, 90, 90 ตามลำดับใช่หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาความไว(sensitivity)ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) ที่ค่ามากกว่า 6.04 ในการตรวจแยกก้อนที่ไม่ใช่ มะเร็งออกไปว่ามีค่าเท่ากับร้อยละ 95

วัตถุประสงค์รอง

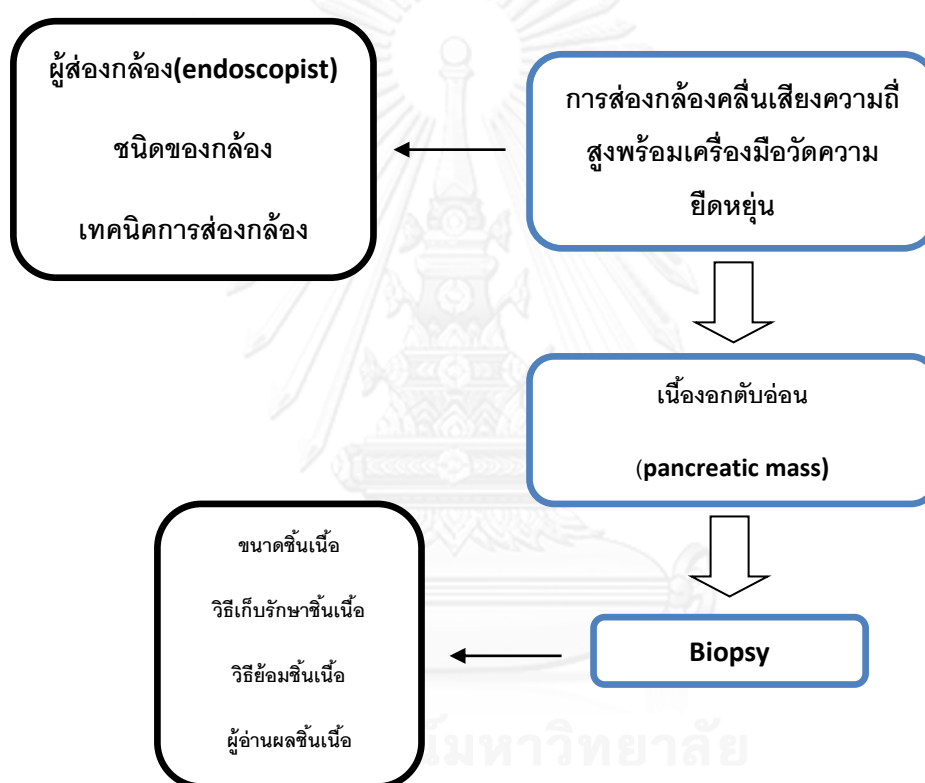
- เพื่อศึกษาความจำเพาะ(specificity) ค่าพยากรณ์ผลบวก(PPV) ค่าพยากรณ์ผลลบ(NPV) และความแม่นยำ(accuracy)ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) ว่ามีค่าเท่ากับร้อยละ 85, 90, 90, 90 ตามลำดับ
- เพื่อศึกษาความไว (sensitivity) ความจำเพาะ(specificity) ค่าพยากรณ์ผลบวก(PPV) ค่าพยากรณ์ผลลบ(NPV) และความแม่นยำ(accuracy)ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีการให้คะแนนเชิงคุณภาพ (qualitative score) ว่ามีค่าเท่ากับร้อยละ 95, 85, 90, 90, 90 ตามลำดับ

สมมติฐาน (Hypothesis)

1. ความไว (sensitivity) ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นมีค่าเท่ากับร้อยละ 95
2. ความจำเพาะ(specificity) ค่าพยากรณ์ผลบวก(PPV) ค่าพยากรณ์ผลลบ(NPV) และความแม่นยำ(accuracy)ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) มีค่าเท่ากับร้อยละ 85, 90, 90, 90 ตามลำดับ

3. ความไว(sensitivity) ความจำเพาะ(specificity) ค่าพยากรณ์ผลบวก(PPV) ค่าพยากรณ์ผลลบ(NPV) และความแม่นยำ(accuracy)ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีการให้คะแนนเชิงคุณภาพ (qualitative score) มีค่าเท่ากับร้อยละ 95, 85, 90, 90, 90 ตามลำดับ

กรอบแนวคิดในการวิจัย (conceptual framework)



ข้อจำกัดทางการวิจัย (limitation)

1. การตรวจทาง EUS elastography โดยเฉพาะวิธีทางคุณภาพ การแปลผลยังขึ้นกับผู้ส่องกล้อง (operator dependence) และผลที่ได้ในการศึกษานี้ทำโดยผู้ส่องกล้องเพียงคนเดียว ทำให้อาจนำไปใช้ทั่วไปไม่ได้

2. ในบางรายอาจไม่ได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากวิธีการต่างๆ เช่น การผ่าตัด การเจาะชิ้นเนื้อผ่านทางผิวหนัง ซึ่งนับเป็น gold standard ทำให้ต้องใช้ผลจากการทำ EUS-FNA cytology และภาพรังสี (CT หรือ MRI) ประกอบในการวินิจฉัยแทน

3. การอ่านผล biopsy ใช้ pathologist ที่มีความชำนาญเฉพาะด้าน ถ้าจะนำไปใช้ในสถานที่อื่นๆ อาจจะได้ค่าความไว (sensitivity) ที่ต่างกันไป

แนวทางแก้ไข

1. ข้อจำกัดในข้อ 2 สามารถแก้ไขได้โดยการใช้ผลจากหลายอย่างประกอบกันเพื่อร่วมในการวินิจฉัย ได้แก่ ผลจากการทำ EUS-FNA cytology และภาพรังสี (CT หรือ MRI) ซึ่งทำให้เพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น

2. ข้อจำกัดในข้อ 1 และ 3 จำเป็นต้องมีการใช้การฝึก pathologist และ endoscopist เพื่อเพิ่มความชำนาญในการแปลผลวิธีการนี้

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefit and application)

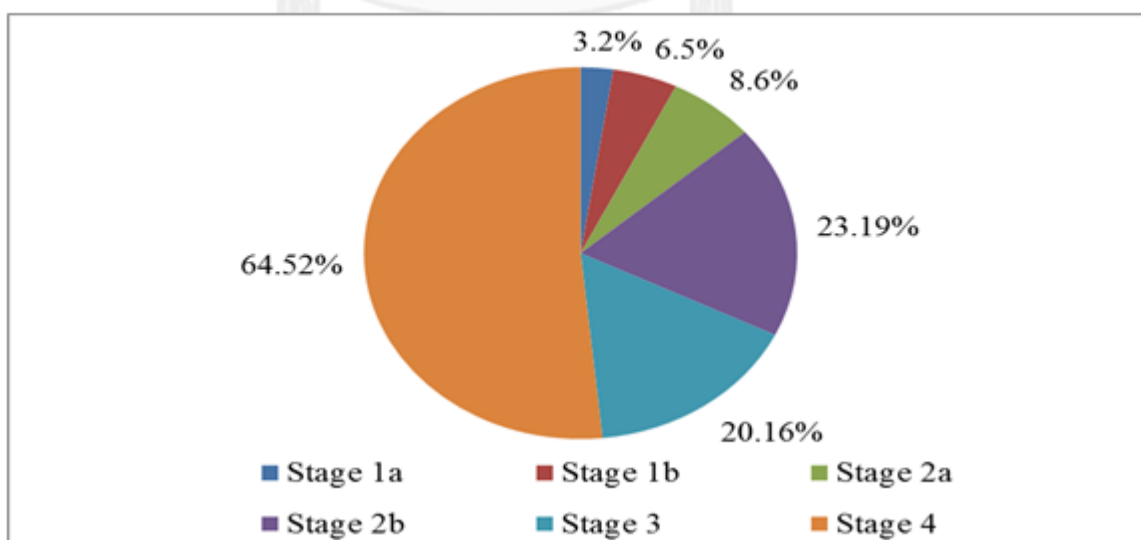
สามารถบอกได้ว่า EUS elastography มีประสิทธิภาพในการแยกก้อนตับอ่อนที่เป็นมะเร็งและไม่ใช่มะเร็ง ช่วยยืนยันประสิทธิภาพของวิธีนี้จากการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งยังมีความแตกต่างอยู่บ้าง นับเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าการศึกษาแรกของเอเชียอีกด้วยโดยเฉพาะในกรณีที่ผล EUS-FNA ยังไม่สามารถวินิจฉัยมะเร็งได้ ถ้าผลการศึกษายืนยันว่า EUS elastography มี sensitivity ที่ดี ถ้าการตรวจ EUS elastography ให้ผล benign ผู้ป่วยก็จะสามารถใช้การตรวจติดตามทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่มีความเสี่ยงอื่นๆโดยไม่จำเป็นได้ นอกจากนี้ยังศึกษาเปรียบเทียบเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของการตรวจเชิงคุณภาพ (qualitative) และการตรวจเชิงปริมาณ (quantitative) ว่าวิธีใดมี accuracy ดีกว่าอีกด้วย

บทที่ 2

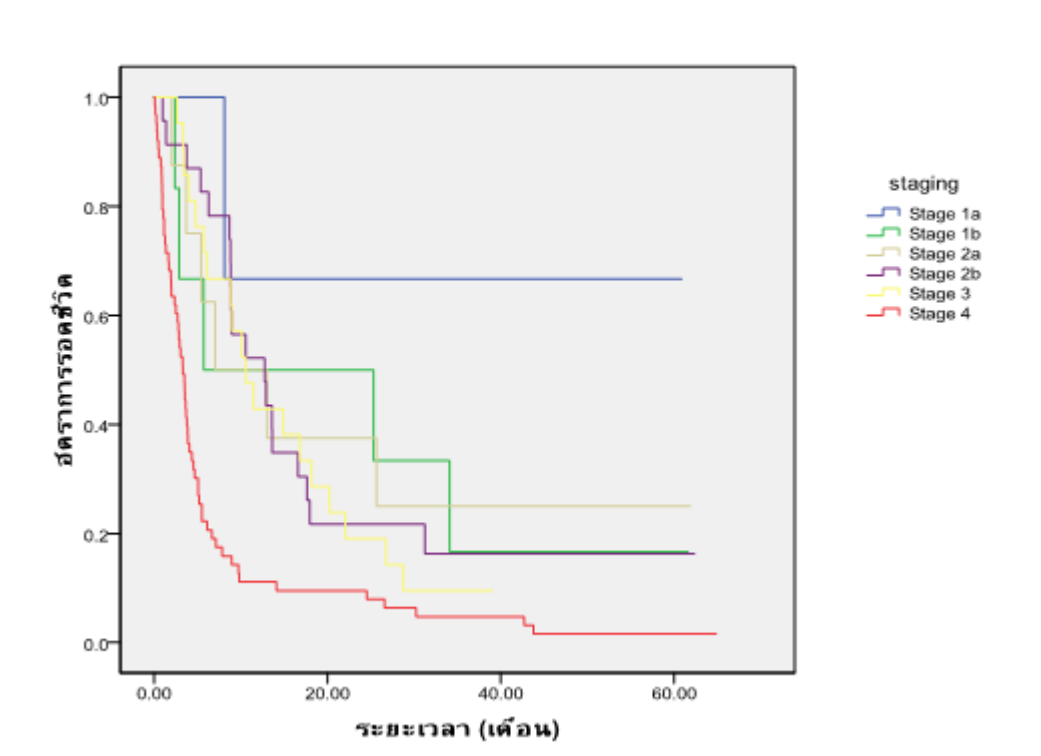
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Pancreatic cancer มีอุบัติการณ์ประมาณ 8.8 ต่อ 100,000 ในประชากรทั่วไป (1) นับเป็นมะเร็งที่มีความสำคัญในปัจจุบันเนื่องจากเป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูงมาก เป็นสาเหตุการตายอันดับ 7 ของมะเร็งทั่วโลก โดยพบว่ามีอัตราการตายถึง 265,000 คนจากคนเป็นโรครใหม่ 280,000 คนทั่วโลกในปี ค.ศ. 2008 (ร้อยละ 94.6)(16) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 5 ปี เพียงร้อยละ 24 และร้อยละ 5 ตามลำดับ (1) สำหรับในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดโรคในเพศชายและหญิงประมาณร้อยละ 1.9 และ 1.3 ตามลำดับในปี ค.ศ. 1990(17) สำหรับสาเหตุที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงนั้นส่วนหนึ่งเนื่องมาจากผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยเมื่อระยะของโรคเป็นมากแล้วโดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 20 มาในระยะที่สามารถผ่าตัดรักษาให้หายขาดได้ (1, 18) การศึกษาในรพ.จุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ. 2548-2552 พบว่าผู้ป่วยที่วินิจฉัยมะเร็งชนิดนี้ร้อยละ 84.68 (ระยะที่ 3 และ 4) ไม่สามารถรักษาให้หายขาดด้วยการผ่าตัดได้ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีอัตราการตายสูงในที่สุด ดังรูปที่ 1 และ 2 (19) ดังนั้นการวินิจฉัยให้ได้อย่างรวดเร็วจึงมีส่วนสำคัญมากในการวางแผนการรักษาและเพื่อลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรคนี้

รูปที่ 1 แสดงระยะของโรคเมื่อแรกวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน



รูปที่ 2 แสดงอัตราการทำลายตามระยะของโรคมะเร็งตับอ่อน



การวินิจฉัยเริ่มต้นจากอาการและอาการแสดง ซึ่งมักไม่เฉพาะเจาะจง ก้อนที่อุดตันท่อทางเดินน้ำดีซึ่งมักเป็นก้อนบริเวณหัวตับอ่อนจะมาด้วยอาการตัวตาเหลือง โดยพบการกระจายของก้อนที่หัวตับอ่อนร้อยละ 60-70 ที่ตัวตับอ่อนร้อยละ 5-10 และที่หางตับอ่อนร้อยละ 10-15 (1) ขั้นตอนต่อมาแนะนำให้ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อยืนยันก้อนที่ตับอ่อน ดูต่อมน้ำเหลือง การกดเบียดท่อน้ำดี และการแพร่กระจายไปอวัยวะต่างๆ สุดท้ายการได้ชิ้นเนื้อหรือการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งทั้งในแง่การวางแผนการผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัดในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ในปัจจุบันมีหลายวิธีสำหรับการตรวจทางชิ้นเนื้อหรือเซลล์วิทยา ได้แก่ การเจาะชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดเล็ก (fine-needle aspiration: FNA) โดยนำทางด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT-guided FNA) ซึ่งมี sensitivity ร้อยละ 57-96 หรือการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง (EUS-guided FNA) (1) สำหรับการแบ่งระยะของโรคตาม TNM staging ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับอ่อนตามระบบ TNM

TNM System and American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Pancreatic Cancer

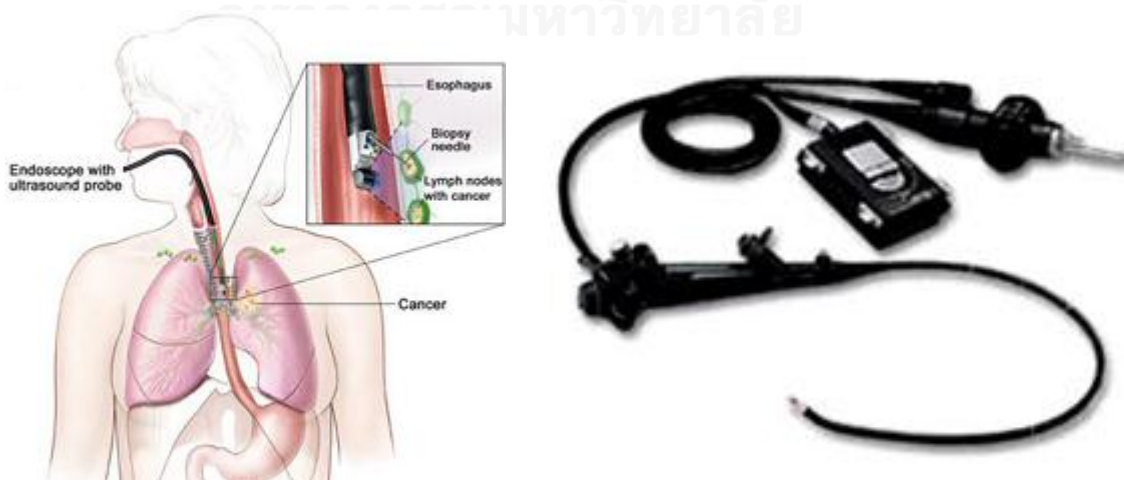
Tumor (T)			
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ (includes PanIN III)		
T1	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm in greatest dimension		
T2	Tumor limited to the pancreas, >2 cm in greatest dimension		
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery		
T4	Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor)		
Lymph Node Metastases (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant Metastases (M)			
MX	Distant metastasis cannot be assessed		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
AJCC staging			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Reprinted from Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

PanIN, pancreatic intraepithelial neoplasia.

การส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง เป็นการส่องกล้องที่ใช้หลักของการทำคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ผสมกับการส่องกล้องเข้าไปภายในร่างกาย (endoscopy) โดยมีทั้งการใช้เครื่อง ultrasound ติดเข้ากับหัวกล้อง หรือการใช้เครื่อง ultrasound ติดเข้ากับสายขนาดเล็ก (probe-based) ที่สามารถสอดผ่านท่อที่ใช้ทำหัตถการ นอกจากนี้ยังแบ่งชนิดตามตำแหน่งที่คลื่นเสียงความถี่สูงออกมา ได้แก่ แบบออกมารอบวง (radial) และแบบออกมาแนวข้าง (linear) อีกด้วย (รูปที่ 3)

รูปที่ 3 แสดงเครื่องส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง (endoscopic ultrasound)



การส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับเจาะชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดเล็ก (EUS-FNA) ในปัจจุบันพบว่ามึบพบาทในการวินิจฉัยและการบอกระยะของมะเร็งตับอ่อนเป็นอย่างดี เนื่องจากสามารถตรวจก้อนในตับอ่อนโดยเฉพาะก้อนที่มีขนาดเล็ก 2-3 mm ได้ดีกว่าการทำ CT scan (4) นอกจากนี้ยังช่วยในการบอกระยะของโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งการช่วยในการดูจำนวนต่อมน้ำเหลืองและการลุกลามของตัวมะเร็งเข้าไปในหลอดเลือดข้างเคียง มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับการทำ EUS-FNA โดยสรุปทั้งหมดพบว่ามีความ sensitive ร้อยละ 78-95 ความจำเพาะร้อยละ 71-100 ดังตารางที่ 2 (9, 20-28)

ตารางที่ 2 แสดงประสิทธิภาพของ EUS-FNA ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน

การศึกษา	ปี (ค.ศ.)	n	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Ross et al.(20)	2008	87	85	100	63	88
Maluf-Filho et al.(21)	2007	74	83	91	48	84
Rocca et al. (22)	2007	205	83	89	69	84
Ardengh et al.(23)	2007	611	78	99	77	87
Eloubeidi et al.(24)	2007	547	95	92	80	94
Mitsuhashi et al.(25)	2006	267	95	100	82	96
Volmar et al. (26)	2005	489	80	99	73	87
Raut et al.(27)	2003	233	91	100	44	92
Fritscher-Ravens et al.(9)	2002	130	89	100	71	92
Harewood et al.(28)	2002	185	94	71	NA	92

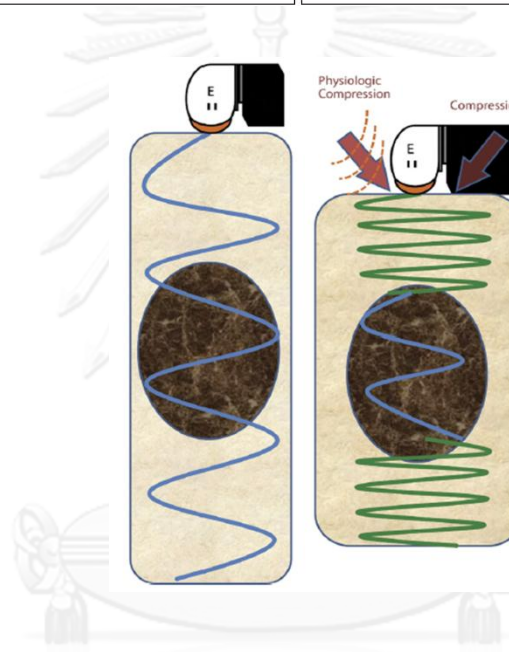
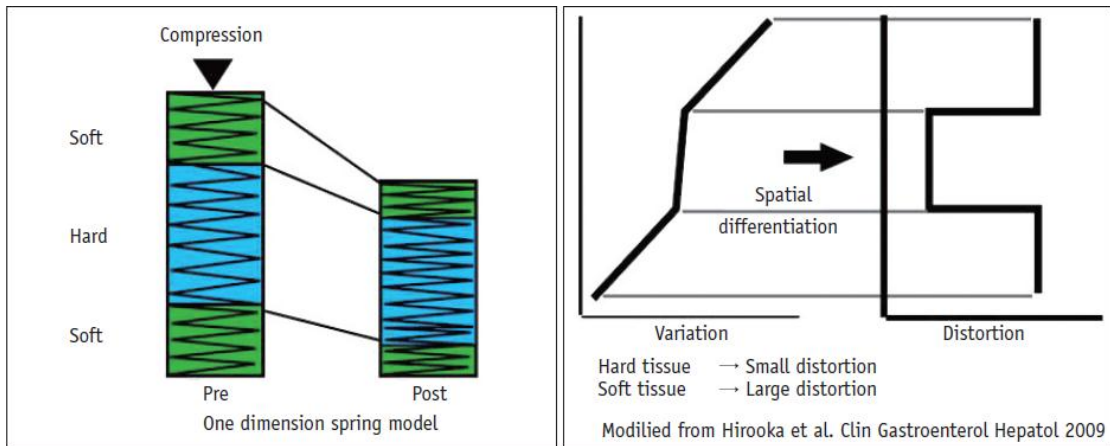
ถึงแม้ว่าจากการศึกษาส่วนใหญ่ EUS-FNA จะมีค่า specificity ใกล้เคียงร้อยละ 100 อย่างไรก็ตาม EUS-FNA ยังมีข้อผิดพลาดในการวินิจฉัยได้ เนื่องจากค่า sensitivity ประมาณร้อยละ 85 ทำให้พบว่ามีผลลบปลอม (false negative) ประมาณร้อยละ 15-17 (5, 6) มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า EUS-FNA วินิจฉัยผิดพลาดในผู้ป่วย 20 ราย โดยพบว่าสาเหตุที่ทำให้ผิดพลาด คือ ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง (chronic pancreatitis) ร้อยละ 60, มะเร็งที่กระจายทั่วตับอ่อน (diffuse infiltrative carcinoma) ร้อยละ 15, prominent ventral/dorsal split ร้อยละ 10 และตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 5 (7) มีการศึกษายืนยันว่า sensitivity ของ EUS-FNA ลดลงอย่างมากในภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง ดังตารางที่ 3 ดังนั้นการวินิจฉัยผิดพลาดจึงต้องระวังโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20-35 ในผู้ป่วยที่มาทำ EUS-FNA (8) (9) ในปัจจุบันจึงยังต้องการวิธีใหม่ที่มี sensitivity ดีขึ้นเพื่อช่วยแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งตับอ่อนออกจากก้อนที่เป็นมะเร็งเพื่อช่วยในการวางแผนการวินิจฉัยและการรักษาตรวจติดตามในผู้ป่วยโรคนี

ตารางที่ 3 แสดงความไวของ EUS-FNA ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมีและไม่มีตับอ่อนอักเสบ

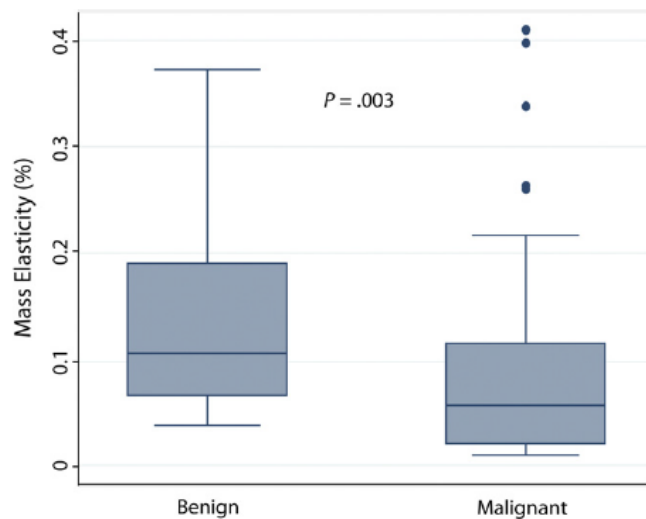
Study	n	Year	Sensitivity (Chronic pancreatitis)	Sensitivity (Normal pancreas)
Varadarajulu et al.(8)	282	2005	73%	91%
Fritscher-Ravens et al.(9)	200	2002	54%	89%

การส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่น (EUS elastography) นับเป็นวิธีการใหม่ที่นำมาช่วยในการแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งของตับอ่อนจากก้อนมะเร็ง โดยอาศัยหลักการวัดความยืดหยุ่นของก้อน โดยเมื่อใช้แรงกด (pressure) เข้าไปในบริเวณที่ต้องการ บริเวณที่แข็งกว่าจะมีการเปลี่ยนแปลง (distortion) น้อยกว่าบริเวณที่อ่อนกว่า (รูปที่ 4) ค่าความแตกต่างของความเปลี่ยนแปลงนี้จะใช้เครื่องวัดออกมาเป็นภาพและสีแสดงความยืดหยุ่นต่างๆกัน โดยมักตั้งค่าน้ำเงิน (blue) เขียว (green) เหลือง (yellow) และแดง (red) แสดงความแข็งมากที่สุดไปน้อยที่สุดตามลำดับ นอกจากนี้ยังสามารถวัดออกมาเป็นตัวเลขได้ด้วย มีหลายการศึกษาพบว่าก้อนที่เป็นมะเร็งจะมีค่าความแข็งมากกว่าก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 5) โดยวิธีการวัดแบ่งเป็นเชิงคุณภาพ (qualitative method) และวิธีเชิงปริมาณ (quantitative method) โดยวิธีเชิงคุณภาพ (qualitative method) ประกอบด้วยการให้คะแนน 1 ถึง 5 (รูปที่ 6) ซึ่งถือว่าคะแนน 4, 5 เป็นก้อนที่สงสัยมะเร็ง (malignant) คะแนน 3 ไม่สามารถแยกได้ (intermediate) และคะแนน 1,2 ถือว่าเป็นก้อนไม่ใช่มะเร็ง (benign) (13) ส่วนวิธีเชิงปริมาณ (quantitative method) ประกอบด้วยการใช้อัตราส่วนความแข็ง (strain ratio: SR) โดยการวัดความยืดหยุ่นบริเวณที่สนใจ (region of interest: ROI) ของก้อนแล้วนำหารด้วยความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่ออ่อนหรือไขมันบริเวณข้างเคียง (soft tissue of fat) (รูปที่ 7) (13) และการวัดโดยใช้กราฟแห่งเทียน (hue histogram) วัดออกมาเป็นตัวเลขโดยตรง (รูปที่ 8) (14) โดยมีการศึกษาพบประสิทธิภาพของ EUS elastography พบว่ามี sensitivity ร้อยละ 92.3-100 และ specificity ร้อยละ 64.3-80 ใน qualitative method และ sensitivity ร้อยละ 91.4-100 และ specificity ร้อยละ 16.7-92.9 ใน quantitative method (ตารางที่ 4)(10) (11) (12) (13) (14) (15) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าก้อนมะเร็งตับอ่อนที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จาก EUS-FNA แต่การทำ EUS elastography เข้าได้กับมะเร็งคิดเป็นร้อยละ 3.5 อีกด้วย (12)



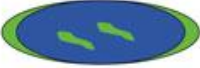


รูปที่ 4 แสดงหลักการวัดความยืดหยุ่นโดยดูค่าความเปลี่ยนแปลงของก้อนเมื่อถูกแรงกด

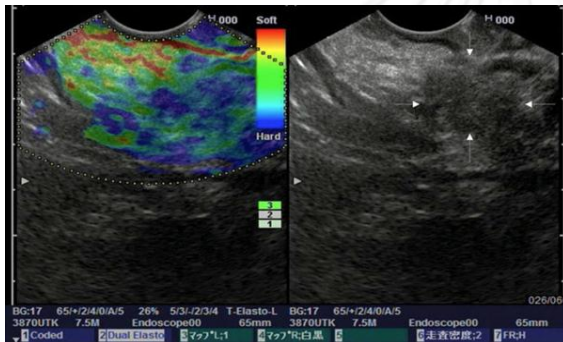


รูปที่ 5 แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของก้อนมะเร็งและก้อนไม่ใช่มะเร็งโดยวิธีการวัดความยืดหยุ่น

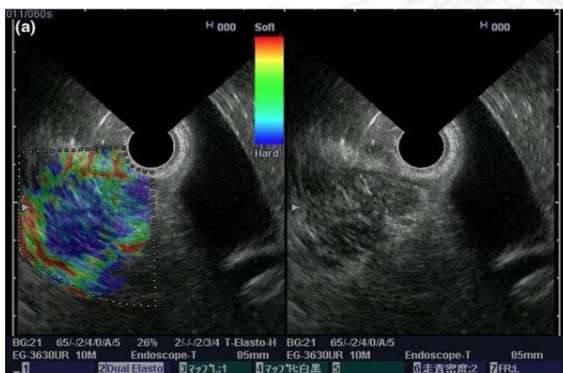


รูปที่ 6 แสดงคะแนนการประเมินเชิงคุณภาพ (qualitative method) ของ EUS elastography

- Score 1  Distortion in entire low echo area
- Score 2  No distortion in any part of low echo area
- Score 3  Distortion only on the edge of large blue area
- Score 4  No distortion in any part of low echo area
- Score 5  No distortion in low echo area and surrounding area

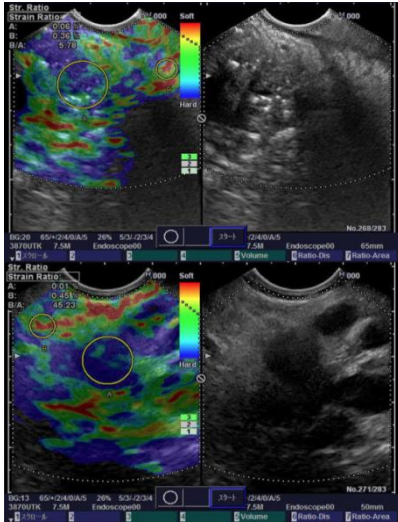


Score 2
Mass forming chronic
pancreatitis



Score 5
Pancreatic cancer

รูปที่ 7 แสดงการวัดด้วย strain ratio ของ EUS elastography



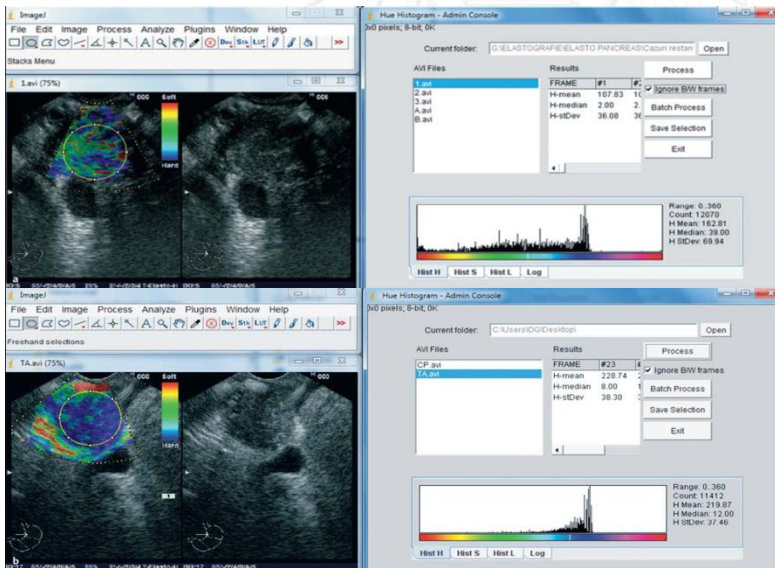
SR 5.78

Mass forming chronic pancreatitis

SR 45.23

Pancreatic cancer

รูปที่ 8 แสดงการวัดด้วย hue histogram ของ EUS elastography



Hue histogram value
162.81

Mass forming chronic pancreatitis

Hue histogram value
219.87

Pancreatic cancer

ตารางที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของ EUS elastography ในการแยกก้อนมะเร็งตับอ่อนออกจากก้อนที่ไม่ใช่มะเร็ง

Study (year)	n	Method	Measurement (cutoff)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Adrian Saftoiu et al. (2008)(10)	68	Cross-sectional	Hue histogram (175)	91.4	87.9	88.9	90.6	89.7
Marc Giovannini et al. (2009)(11)	121	Retrospective	Qualitative	92.3	80	93.3	77.4	89.2
Julio Iglesias Garcia et al. (2010) (12)	86	Prospective	Strain ratio (6.04)	100	92.9	96.7	100	97.7
			Qualitative	100	71.4	87.9	100	90.7
Fumihide Itokawa et al (2011) (13)	109	Retrospective	Qualitative	98.6	64.3	93.6	90	93
Adrian Saftoiu et al. (2011) (14)	258	Prospective	Hue histogram (175)	93.4	66	92.5	68.9	85.4
Muhammad Dawwas et al. (2012) (15)	104	Prospective	Strain ratio (4.65)	100	16.7	86.1	100	86.5
			Strain ratio (6.04)	95.7	16.7	85.6	42.9	82.9

จะเห็นได้ว่า EUS elastography มี sensitivity ค่อนข้างดีมาก คือ มากกว่าร้อยละ 90 ในทุกการศึกษาและทุกวิธีในการตรวจแยกระหว่างก้อนเนื้อที่เป็นมะเร็งและไม่ใช่มะเร็ง โดยอาจช่วยลดค่า false negative เหลือน้อยกว่าร้อยละ 10 ซึ่งเป็นจุดบกพร่องของการทำ EUS-FNA ซึ่งมีค่า false negative นี้ถึงร้อยละ 15 อย่างไรก็ตามยังพบข้อบกพร่องจากการศึกษาต่างๆ เช่น การวัดด้วย qualitative score ซึ่งเป็นวิธี subjective อาจมีอคติ (bias) จากภาพที่พบจากการส่องกล้องที่มีลักษณะบ่งบอกการวินิจฉัย เช่น การพบต่อมน้ำเหลือง หรือการลุกลามเข้าเส้นเลือดอาจทำให้มีอคติว่าเนื้องอกจะเป็นก้อนมะเร็ง เป็นต้น ส่วนการวัดด้วยวิธี strain ratio ก็อาจมีอคติในการเลือกตำแหน่งที่จะใช้วัด ซึ่งการศึกษาก่อนหน้าดังกล่าวมาไม่ได้มีการลงรายละเอียดของตำแหน่งดังกล่าว เป็นต้น นอกจากนี้การศึกษายังมีผลค่อนข้างแตกต่างกันมาก เช่น ค่า specificity ที่กว้างตั้งแต่ร้อยละ 16.7-92.9 ค่าการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธี strain ratio ยังมีความหลากหลายทั้งที่ 6.04 และ 4.65 และยังไม่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในภูมิภาคเอเชีย ผู้วิจัยจึงศึกษาเกี่ยวกับการทำ EUS elastography โดยเน้นที่ความไวด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) ที่ค่ามากกว่า 6.04 เนื่องจากเป็นค่าที่มีการวิจัยก่อนหน้ายืนยันมากที่สุด และให้ค่า sensitivity ที่ดีตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น คือร้อยละ 100 (12) และร้อยละ 95.7 (15) เพื่อวินิจฉัยแยกผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับอ่อนออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน นอกจากนี้ยังศึกษาเกี่ยวกับ sensitivity, specificity, PPV,

NPV, accuracy ทั้งวิธี qualitative score และวิธี quantitative โดย strain ratio เพื่อยืนยัน
ประสิทธิภาพของวิธีการนี้ โดยถือเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าการศึกษาแรกของเอเชียอีกด้วย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความไว (sensitivity) โดยวิธีส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง ร่วมกับการวัดความยืดหยุ่น (EUS elastography) ด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) ที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อวินิจฉัยแยกผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับอ่อนออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน นอกจากนี้ยังศึกษาเกี่ยวกับ sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy ทั้งวิธี qualitative score และวิธี quantitative โดย strain ratio เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของวิธีการนี้

คำสำคัญ (key word)

Endosonography

EUS

EUS elastography

Pancreas

Solid pancreatic mass

รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort study)

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

ไม่มี

ประชากร (population)

1. ประชากรเป้าหมาย (target population) หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับอ่อนจากการตรวจภาพถ่ายรังสี (CT หรือ MRI)
2. ประชากรตัวอย่าง (sample population) หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับอ่อนจากการตรวจภาพถ่ายรังสี (CT หรือ MRI) ที่มารักษาในแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในแผนกอายุรศาสตร์และศัลยศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับอ่อนจากการตรวจภาพถ่ายรังสีจากคลินิกโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (CT หรือ MRI)
2. อายุระหว่าง 18-80 ปี

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. เคยได้ผลชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยก่อนหน้านี้
2. มีข้อห้ามในการทำ EUS elastography ได้แก่ มีการอุดตันของหลอดเลือด กระเพาะอาหารหรือลำไส้ มีการทะลุหรือมีอาการที่สงสัยกระเพาะอาหารหรือลำไส้ทะลุ การรับรู้ตัวผิดปกติไม่สามารถทำตามสั่งได้ และภาวะหัวใจหรือการหายใจล้มเหลวที่ยังไม่สามารถควบคุมได้
3. ตรวจพบว่าเป็น cystic lesions ขณะทำ EUS
3. กำลังตั้งครรภ์

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรที่ทำการศึกษา ได้แก่

1. ข้อมูลทางระบาดวิทยา ได้แก่ อายุ เพศ

2. ข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ชนิดการระบายน้ำดี ภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (TB/DB, AST/ALT, ALP, CA19-9)
3. ลักษณะของก้อน ได้แก่ ตำแหน่งของก้อน ขนาดของก้อนตับอ่อน
4. ผลของการเจาะตรวจชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยจากวิธีต่างๆ ได้แก่ ชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด (surgical pathology) ชิ้นเนื้อจากการเจาะตัดชิ้นเนื้อ (biopsy pathology) และผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) จากการทำ EUS-FNA
5. ภาวะแทรกซ้อนหลังการทำ EUS ได้แก่ หลอดอาหาร กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กทะลุ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะตับอ่อนอักเสบ ภาวะติดเชื้อ และภาวะสำลัก
6. ผลของ EUS elastography ทั้งวิธี qualitative และ quantitative methods (strain ratio)

การคำนวณขนาดประชากร (sample size)

เนื่องจากการวิจัยเป็นลักษณะ Prospective study เพื่อดูความไว (sensitivity) ของ EUS elastography (การศึกษาก่อนหน้าพบว่า sensitivity EUS elastography คือประมาณร้อยละ 95) (15)

$$\text{จากสูตร } n+ = \frac{Z_{\alpha/2}^2 PQ}{\Delta^2}$$

โดย $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$

$$P = 0.95$$

$$Q = 1 - P = 0.05$$

$$\Delta = \text{acceptable error} = 10\% = 0.1$$

จากสูตรข้างต้นแทนค่าคิด n+ได้เป็น 18 ราย

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบ prevalence มะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับอ่อน จากภาพถ่ายรังสี (CT หรือ MRI) คิดเป็นร้อยละ 74.3 (19)

ดังนั้น sample size (n) คิดเป็น 24 ราย

ประมาณค่า loss follow up ประมาณ 20% = 5 ราย ดังนั้นคิดเป็น 29 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย (intervention)

1. รวบรวมผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนในตับอ่อนจากการทำภาพรังสีวินิจฉัย (CT หรือ MRI) จากทั้งที่แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในทั้งฝ่ายอายุรศาสตร์และศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ทั้งหมด ช่วงระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2556 โดยเป็นผู้ป่วยที่ต้องการตรวจเพื่อหาก้อนด้วยการทำ EUS อยู่แล้ว ซึ่งการวัด EUS elastography จะทำพร้อมกับการทำ EUS โดยผู้ป่วยไม่ได้เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม ใช้เวลาทำเพิ่มน้อย ภาวะแทรกซ้อนน้อย และช่วยในการแยกลักษณะของก้อนอีกด้วย
2. อธิบายขั้นตอน ผลดีผลเสีย รวมทั้งวิธีการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการตรวจวัดความยืดหยุ่นให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยรับทราบ และให้ลงชื่อยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัยโดยสมัครใจ
3. นำผู้ป่วยเข้ารับการตรวจ EUS elastography ทั้งวิธี qualitative และวิธี quantitative โดยการวัด strain ratio จำนวน 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย

รายละเอียดการทำการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการตรวจวัดความยืดหยุ่น

1. ทำโดยเครื่องส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงรุ่น EUB-7500A, Hitachi medical corporation ซึ่งเป็นเครื่องที่ได้รับการยอมรับในการทำหัตถการนี้
2. ผู้ส่องกล้อง (endoscopist) คือ ผศ.นพ.ประเดิมชัย คงคำ
3. ขั้นตอนการทำ คือ
 - 3.1 ใช้ยาชา (10% Xylocaine) แบบพ่น พ่นเข้าในช่องปาก 2 ครั้ง ครั้งละประมาณ 0.5 ml โดยรอประมาณ 5 นาทีเพื่อให้ยาชาออกฤทธิ์

3.2 จัดทำให้ผู้ป่วยนอนตะแคงซ้าย ใช้กล้องคลื่นเสียงความถี่สูงขนาดมาตรฐาน (EUB-7500A, Hitachi medical corporation) ส่องเข้าทางปาก ผ่านหลอดอาหาร เข้าไปในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น หาตำแหน่งก้อนที่ตับอ่อน ตั้งกล้องให้เห็นก้อนที่ตับอ่อนได้ชัดที่สุด

3.3 เมื่อได้ตำแหน่งที่เห็นก้อนตับอ่อนได้ดีที่สุดแล้ว ผู้ส่องกล้องจะกดปุ่ม mode วัดความยืดหยุ่นที่เครื่องเพื่อเปลี่ยนเป็นระบบการวัดความยืดหยุ่น (elastography) เพื่อตรวจวัดค่าความยืดหยุ่น (tumor elasticity) รวมทั้งเก็บรูปค่าความยืดหยุ่นที่แปลผลเป็นสีต่างๆของก้อนตับอ่อน (จากแข็งน้อยไปมาก ได้แก่สีแดง เขียว เหลือง น้ำเงินตามลำดับ)

3.4 วัดค่าอัตราส่วนความแข็ง (strain ratio) โดยแพทย์ผู้ส่องกล้องเป็นผู้เลือกทั้ง reference area และ region of interest (ROI) โดยตำแหน่งที่เลือกนั้นถ้าเป็นก้อนที่มีค่าความแข็งหลากหลาย จะเลือกตำแหน่งที่มีความแข็งมากที่สุดโดยดูจากสีความยืดหยุ่นที่เป็นสีน้ำเงินเป็นตำแหน่งที่ใช้ในการวิเคราะห์ โดยการวัดจะทำ 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ยออกมาเป็นผล strain ratio ในที่สุด

3.5 สำหรับการให้คะแนน (qualitative score) ทำโดยนำรูปค่าความยืดหยุ่นที่แปลผลเป็นสีต่างๆของก้อนตับอ่อน ให้แพทย์ที่ไม่ได้ทำการส่องกล้องด้วยเป็นผู้แปลผล (นพ.นริศร ลักษณานุรักษ์) โดยทำทันทีหลังจากทำการส่องกล้องเสร็จ

4. สำหรับการวินิจฉัยจะดำเนินการเพื่อการวินิจฉัยตามวิธีมาตรฐาน ดังนี้

4.1 วิธีที่ถือเป็น definite diagnosis ตามวิธีมาตรฐานจากการศึกษาก่อนหน้า (1) (12) ได้แก่

4.1.1 ใช้ผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด (surgical pathology)

4.1.2 ใช้ผลชิ้นเนื้อจากการเจาะชิ้นเนื้อ (tissue pathology)

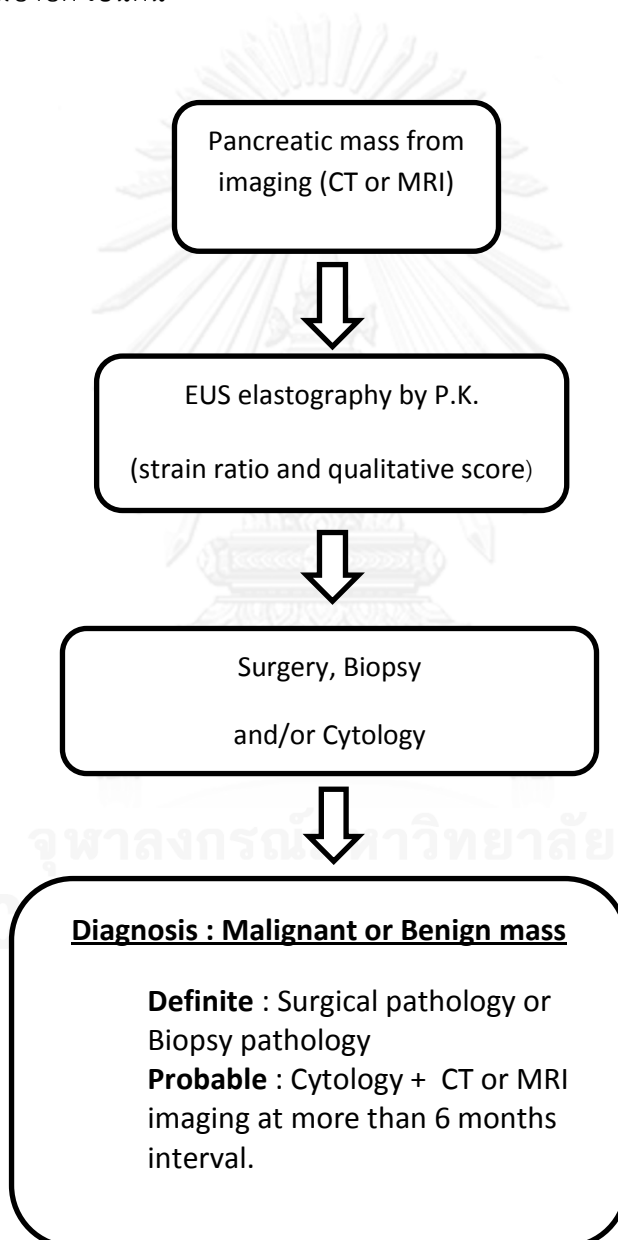
4.2 วิธีที่ถือเป็น probable diagnosis ตามวิธีมาตรฐานจากการศึกษาก่อนหน้า (1) (12) (20) ได้แก่ จะวินิจฉัยว่าก้อนเป็นมะเร็ง (malignant) โดยผลร่วมระหว่างผลของ EUS-FNA cytology positive/suspicious และผลการตรวจทางรังสีวิทยา (CT หรือ MRI) ทั้งจากครั้งแรก และขณะตรวจติดตามที่มากกว่า 6 เดือนมีลักษณะว่าเป็นมะเร็งอย่างใดอย่างหนึ่ง คือ

- ก้อนโตขึ้นมากกว่า 2 เท่า (ก้อนมะเร็งตับอ่อนมี Tumor doubling time 144 วัน)

- มีลักษณะลุกลาม (invasion) ได้แก่ การลุกลามไปอวัยวะอื่น (metastasis) การลุกลามเข้าเส้นเลือด (vascular invasion)

จะวินิจฉัยว่าก้อนไม่ใช่มะเร็ง (benign) โดยผลร่วมระหว่างผลของ EUS-FNA cytology benign และ ผลการตรวจทางรังสีวิทยา (CT หรือ MRI) ที่มากกว่า 6 เดือนต้องไม่มีลักษณะว่าเป็นมะเร็งตามที่กล่าวข้างต้นทั้งหมด

หลังจากได้รับการวินิจฉัยแล้วจะดำเนินการตามมาตรฐานการรักษาตามผลการวินิจฉัยต่อไป เช่น เป็นก้อนเนื้อไม่ใช่มะเร็งอาจใช้การตรวจติดตามทางรังสี ก้อนเนื้อมะเร็งเข้าสู่การพิจารณาฉายแสงหรือให้ยาเคมีบำบัด เป็นต้น



การรวบรวมข้อมูล (data collection)

1. รวบรวมจากรายชื่อผู้ป่วย (patient list) ที่ตรวจพบก้อนที่ตับอ่อนจากการทำรังสีวินิจฉัย (CT หรือ MRI)
2. ซักประวัติเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานต่างๆของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ชนิดการระบายน้ำดี ภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง และบันทึกค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (TB/DB, AST/ALT, ALP, CA19-9)

การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

1. ข้อมูลเชิงพรรณนา (Descriptive data) : ข้อมูลพื้นฐานของประชากร ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ผลการตรวจเลือด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา
 - 1) ข้อมูลประเภทกลุ่ม ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ชนิดการระบายน้ำดี ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ตำแหน่งของก้อนตับอ่อน ภาวะแทรกซ้อน : คำนวณเป็นร้อยละ (percentage)
 - 2) ข้อมูลต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ ผลตรวจเลือด ขนาดของก้อนตับอ่อน sensitivity specificity PPV NPV accuracy : คำนวณเป็นร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and standard deviation)
2. การคำนวณค่า Sensitivity, Specificity, NPV, PPV, Accuracy ของ EUS elastography ทั้งโดย qualitative และ quantitative method

ปัญหาทางจริยธรรม (ethical consideration)

1. Respect of person (หลักความเคารพในบุคคล)

อาสาสมัครทุกคนที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมโดยสมัครใจ โดยมีขั้นตอนตามมาตรฐาน ได้ หรือแม้เข้าร่วมแล้วก็มีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดเชยค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษา โครงการวิจัยยังแสดงการเคารพในความเปนส่วนตัวและรักษาความลับ (privacy and confidentiality) โดยการเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากอาสาสมัครไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ก็สามารถปฏิเสธถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของอาสาสมัครแต่อย่างใด มีการปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัครโดยข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของอาสาสมัครจะได้รับการปกปิดและไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน

2. Beneficence (หลักการให้คุณประโยชน์)

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับประโยชน์จากการทำ EUS elastography โดยช่วยในการแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน นอกจากนี้การทำ EUS จะช่วยให้มองเห็นลักษณะและขอบเขตของก้อน ต่อม น้ำเหลืองข้างเคียงและเส้นเลือดข้างเคียงได้ดีขึ้น ซึ่งจะช่วยให้การดูแลรักษาในที่สุด นอกจากนี้ยังมีการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ด้วยการทำ EUS อย่างระมัดระวัง เมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนจะทำการตรวจและรักษาอย่างดีที่สุดตามข้อบ่งชี้

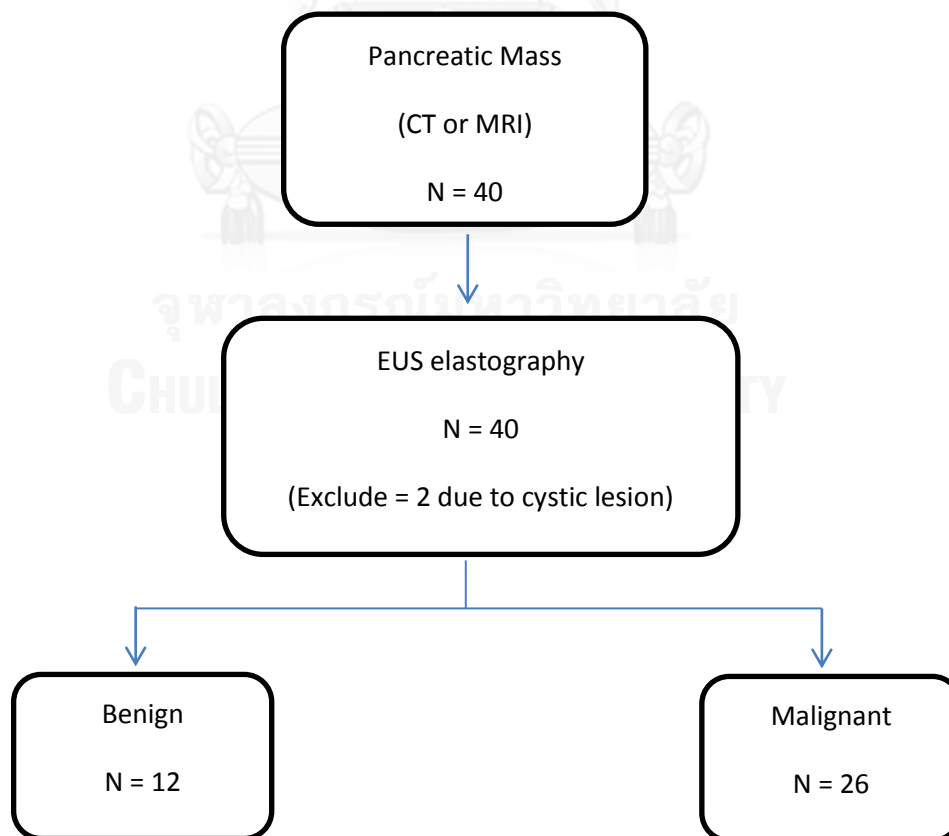
3. Justice (หลักความยุติธรรม)

ผู้ป่วยทุกคนที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อนจากการทำ CT หรือ MRI รพ.จุฬาลงกรณ์ จะถูกเชิญเข้าร่วมโครงการอย่างเท่าเทียม

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ตรวจพบก้อนที่ตับอ่อน(solid pancreatic mass) ด้วยวิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(CT scan)หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า(MRI) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2556 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่น (EUS elastography) โดยผู้ส่องกล้องเพียงคนเดียว คือ ผศ.นพ. ประเดิมชัย คงคำ ได้ทำการคัดแยกผู้ป่วย 2 รายออกจากการศึกษา (exclusion) เนื่องจากผลจากการทำการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูง (EUS elastography) พบว่าเป็นก้อนถุงน้ำในตับอ่อน (cystic lesion) โดยผู้ป่วย 38 รายที่เหลือสามารถทำการศึกษาได้ตลอดการศึกษา โดยผู้ป่วยจะเป็นผู้ป่วยจากทั้งแผนกผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอก จากทั้งฝ่ายอายุรศาสตร์และศัลยศาสตร์



ผู้ป่วย 38 ราย เป็นผู้ป่วยชาวไทย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นก้อนที่ตับอ่อนจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าผู้ป่วยเป็นเพศชาย 18 คน (ร้อยละ 47.37) และเพศหญิง 20 คน (ร้อยละ 52.63) โดยมีอายุเฉลี่ย 61.39 ± 12.61 ปี ตำแหน่งของก้อนพบว่าเป็นที่ก้อนที่หัวตับอ่อน (head of pancreas) มากที่สุด 23 คน (ร้อยละ 60.5) รองลงมาเป็นก้อนที่ตัวตับอ่อน (body of pancreas) หางตับอ่อน (tail of pancreas) และส่วน uncinata process คิดเป็น 8 คน (ร้อยละ 21.1), 5 คน (ร้อยละ 13.2) และ 2 คน (ร้อยละ 5.3) ตามลำดับ การวินิจฉัยสุดท้ายพบว่าเป็นก้อนมะเร็ง (malignant) 26 คน (ร้อยละ 68.4) และก้อนไม่ใช่มะเร็ง (benign) 12 คน (ร้อยละ 31.6) สำหรับก้อนที่เป็นมะเร็งนั้นมีรายละเอียดการวินิจฉัยเป็น Adenocarcinoma 23 คน (ร้อยละ 88.5), Malignant NET 2 คน (ร้อยละ 7.7) และ Metastasis pancreatic mass 1 คน (ร้อยละ 3.8) ส่วนก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งพบว่าเป็น benign NET 4 คน (ร้อยละ 33.33), Mass forming chronic pancreatitis 2 คน (ร้อยละ 16.7), autoimmune pancreatitis 3 คน (ร้อยละ 25) และก้อน Benign อื่นๆ 3 คน (ร้อยละ 25) โดยการวินิจฉัยมาจากผลชิ้นเนื้อโดยการผ่าตัด (surgical pathology) 11 คน (ร้อยละ 28.94), ผลชิ้นเนื้อจากวิธีอื่นๆ เช่น CT-guided biopsy 9 คน (ร้อยละ 23.68) และผลเซลล์วิทยาและการตรวจติดตามทางรังสีวินิจฉัยโดย CT หรือ MRI 18 ราย (ร้อยละ 47.37)

สำหรับพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัยระหว่างกลุ่มก้อนมะเร็งและก้อนที่ไม่ใช่มะเร็ง พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้านดัชนีมวลกาย (BMI) โดยพบว่ามีค่าในก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งและก้อนที่เป็นมะเร็ง $25.33 \pm 6.43 \text{ kg/m}^2$ และ $21.29 \pm 3.90 \text{ kg/m}^2$ ตามลำดับ ($p = 0.022$) และยังแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในขนาดของก้อนโดยพบว่าขนาดก้อนที่ไม่ใช่มะเร็ง และก้อนมะเร็งมีค่า 25.25 ± 12.79 เซนติเมตร และ 38.19 ± 14.44 เซนติเมตรตามลำดับ ($p=0.012$) ส่วนปัจจัยพื้นฐานอื่นทั้งอายุ ภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (TB, DB, ALP, AST, ALT, CA 19-9) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองกลุ่ม และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการทำ EUS elastography เลย (ตารางที่ 5)

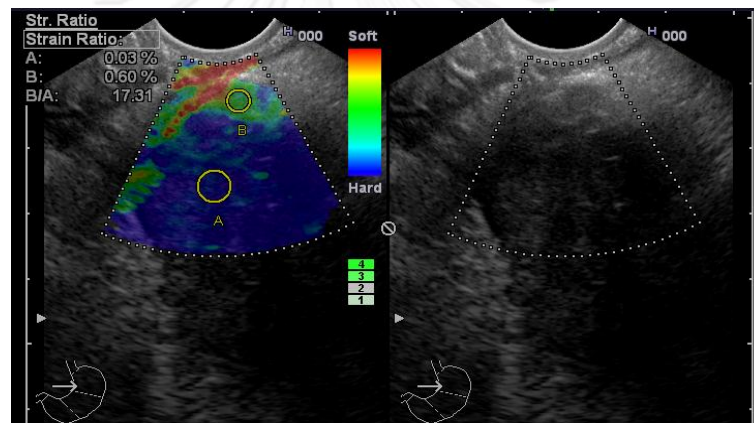
ตารางที่ 5: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

Factors	Group1 Benign (n=12)	Group2 Malignant (n=26)	Total (n=38)	P
Sex	Male 9 (75%) Female 3 (25%)	Male 9 (34.62%) Female 17 (65.38%)	Male 18 (47.37%) Female 20 (52.63%)	
Age (Year)	55.67 ± 12.427	64.04 ± 12.018	61.39 ± 12.612	P = 0.056
Chronic pancreatitis	1 (8.33%)	3 (11.54%)	4 (10.53%)	P = 0.9
BMI (kg/m ²)	25.33 ± 6.43	21.29 ± 3.90	22.56 ± 5.12	P = 0.022
TB	4.62 ± 7.73	6.89 ± 7.69	344 ± 501	P = 0.419
DB	3.83 ± 6.60	5.59 ± 6.62	5.07 ± 6.57	P = 0.463
ALP	3.83 ± 6.60	327.48 ± 356.63	332.81 ± 398.75	P = 0.273
AST	52 ± 41.41	84.42 ± 92.14	74.78 ± 81.23	P = 0.83
ALT	84 ± 81.42	91.92 ± 109.1	89.57 ± 100.6	P = 0.906
CA 19-9	16.93 ± 18.56	1014.84 ± 2368.55	803.16 ± 2134.14	P = 0.279
Mass size (mm)	25.25 ± 12.79	38.19 ± 14.44	34.11 ± 15.06	P = 0.012
Mass positions				
- Head	5(41.7%)	18(69.2%)	23(60.5%)	
- Body	4(33.3%)	4(15.4%)	8(21.1%)	
- Tail	2(16.7%)	3(11.5%)	5(13.2%)	
- Uncinate process	1(8.3%)	1(3.8%)	2(5.3%)	
Types of diagnosis	NET : 4(33.33%) Mass forming CP : 2 (16.7%) AIP : 3(25%) Benign : 3(25%)	Adenocarcinoma : 23(88.5%) Malignant NET : 2 (7.7%) Metastasis : 1 (3.8%)		
Diagnosis from				
- Surgery	5(41.67%)	6(23.08%)	11 (28.94%)	
- Biopsy	1(8.33%)	8(30.77%)	9 (23.68%)	
- FNA + imaging	6(50%)	12(46.15%)	18 (47.37%)	
Complication	0	0	0	

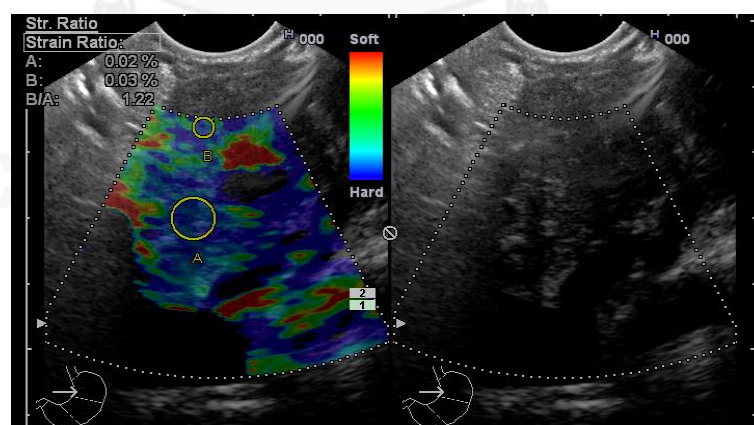
สำหรับผลการศึกษาหลัก (primary outcome) คือ ค่า sensitivity ของการทำ EUS elastography โดยวิธี strain ratio โดยตัดค่าที่มากกว่า 6.04 พบว่ามีค่าเป็น ร้อยละ 84.6 ส่วนค่าอื่นๆ ที่คำนวณได้โดยวิธีนี้ได้แก่ specificity, PPV, NPV และ accuracy พบว่ามีค่าร้อยละ 83.3, ร้อยละ 91.7, ร้อยละ 71.4 และร้อยละ 84.2 ตามลำดับ (ตารางที่ 6 และรูปที่ 5)

ส่วนค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy ของการทำ EUS elastography โดยวิธี qualitative score หลังจากตัดผู้ป่วยที่ได้ score inconclusive ออกไป (score 3) พบว่ามีค่าร้อยละ 100, ร้อยละ 70, ร้อยละ 89.28, ร้อยละ 100 และร้อยละ 84.21 ตามลำดับ (ตารางที่ 7 และรูปที่ 6)

รูปที่ 9 ก้อนมะเร็งและไม่ใช่มะเร็งโดยวิธี strain ratio



SR 17.31 : Adenocarcinoma

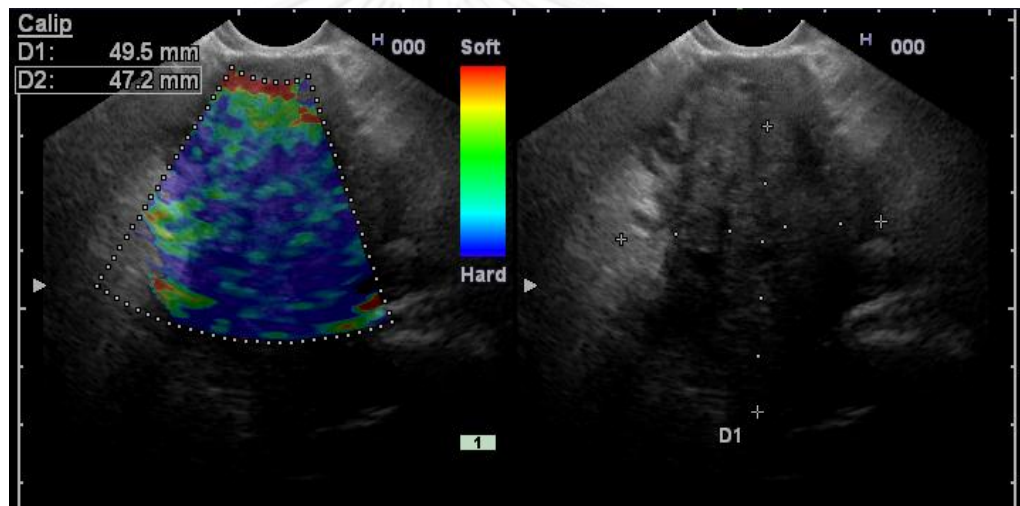


SR 1.22 : Mass forming chronic pancreatitis

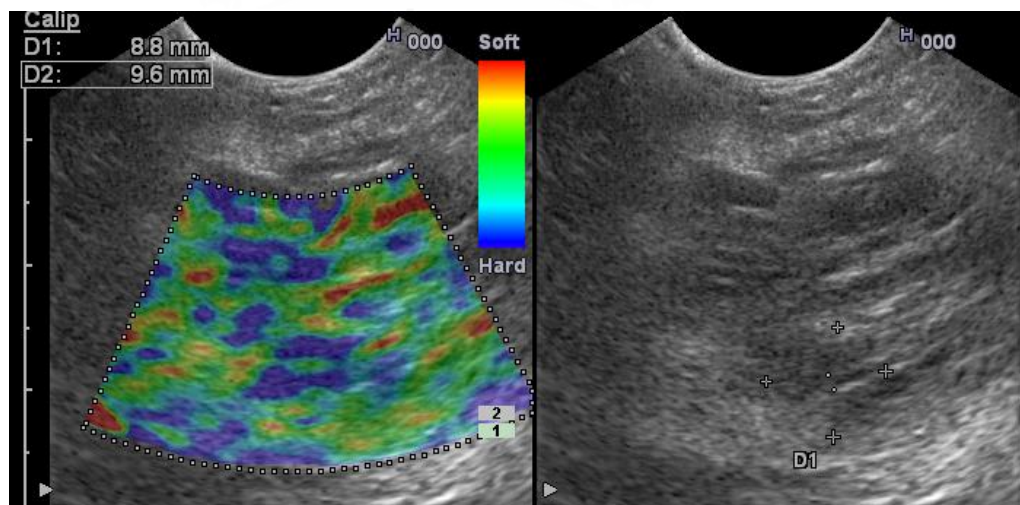
ตารางที่ 6 แสดงผลการวิเคราะห์ที่ก้นตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี strain ratio ตัดค่าที่ 6.04

Test \ Diagnosis	Benign	Malignant	Total
SR < 6.04	10	4	14
SR ≥ 6.04	2	22	24
Total	12	26	38

รูปที่ 10 ก้อนมะเร็งและไม่ใช่มะเร็งโดยวิธี qualitative score



Qualitative score 4 : Adenocarcinoma



Qualitative score 1 : Benign pancreatic mass

ตารางที่ 7 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี qualitative

score

Test \ Diagnosis	Benign	Malignant	Total
Negative (score 1,2)	7	0	7
Postive (score 4,5)	3	25	28
Total	10	25	35

เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่เป็น definite diagnosis (วินิจฉัยจากผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดหรือการ biopsy) พบว่าค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy โดยวิธี strain ratio ตัดค่าที่มากกว่า 6.04 มีค่าเป็นร้อยละ 85.7, ร้อยละ 66.67, ร้อยละ 85.7, ร้อยละ 66.67 และร้อยละ 80 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่เป็น probable diagnosis (วินิจฉัยจากผล cytology และการตรวจติดตามภาพทางรังสีวิทยา) ด้วยวิธีเดียวกันพบว่าค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy มีค่าเป็นร้อยละ 83.33, ร้อยละ 100, ร้อยละ 100, ร้อยละ 75 และร้อยละ 88.89 ตามลำดับ (ตารางที่ 8, 9)

ส่วนวิธี qualitative score นั้นพบว่าในกลุ่มที่เป็น definite diagnosis (วินิจฉัยจากผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดหรือการ biopsy) มีค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy เป็นร้อยละ 100, ร้อยละ 66.67, ร้อยละ 87.5, ร้อยละ 100 และร้อยละ 90 ตามลำดับ ในกลุ่มที่เป็น probable diagnosis (วินิจฉัยจากผล cytology และการตรวจติดตามภาพทางรังสีวิทยา) ด้วยวิธีเดียวกันพบว่าค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy มีค่าเป็นร้อยละ 100, ร้อยละ 75, ร้อยละ 91.67, ร้อยละ 100 และร้อยละ 93.33 ตามลำดับ (ตารางที่ 10, 11)

ตารางที่ 8 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี strain ratio ตัดค่าที่ 6.04 ในกลุ่มที่เป็น definite diagnosis

Test \ Diagnosis	Benign	Malignant	Total
SR < 6.04	4	2	6
SR ≥ 6.04	2	12	14
Total	6	14	20

ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี strain ratio ตัดค่าที่ 6.04 ในกลุ่มที่เป็น probable diagnosis

Test \ Diagnosis	Benign	Malignant	Total
SR < 6.04	6	2	8
SR ≥ 6.04	0	10	10
Total	6	12	18

ตารางที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี qualitative score ในกลุ่มที่เป็น definite diagnosis

Test \ Diagnosis	Benign	Malignant	Total
Negative (score 1,2)	4	0	4
Postive (score 4,5)	2	14	16
Total	6	14	20

ตารางที่ 11 แสดงผลการวิเคราะห์ก้อนตับอ่อนด้วย EUS elastography วิธี qualitative score ในกลุ่มที่เป็น probable diagnosis

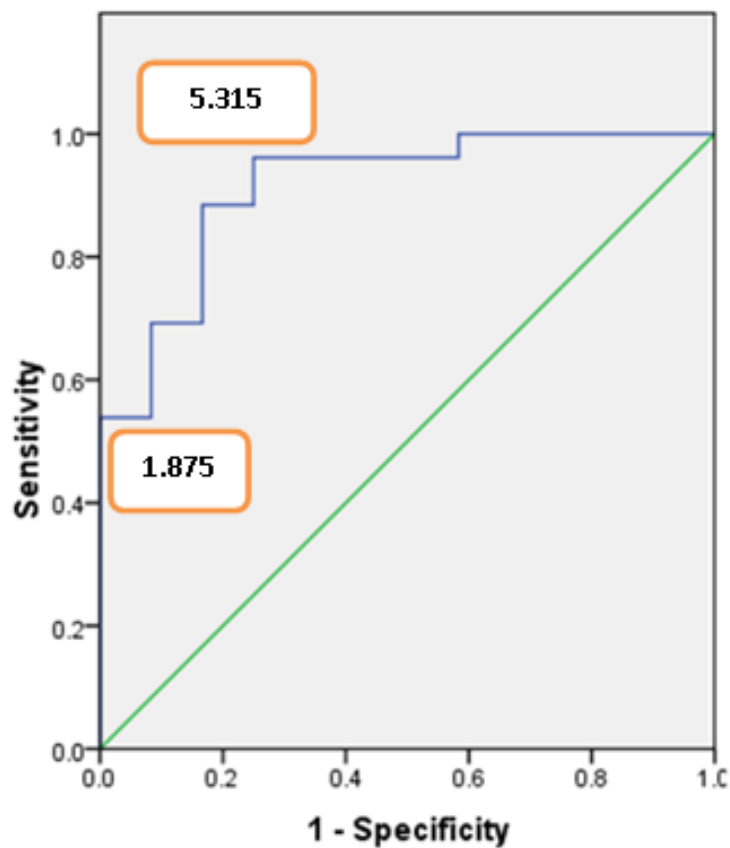
Test \ Diagnosis	Benign	Malignant	Total
Negative (score 1,2)	3	0	3
Postive (score 4,5)	1	11	12
Total	4	11	15

เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี receiver operating characteristic (ROC) curve พบว่าค่า strain ratio ที่ทำให้ได้ค่า accuracy ที่ดีที่สุดของการศึกษานี้คือ 5.315 โดยจะทำให้มี sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy เป็นร้อยละ 88.5, ร้อยละ 83.3, ร้อยละ 92, ร้อยละ 76.9 และ ร้อยละ 86.8 ตามลำดับ ส่วนค่า strain ratio สูงสุดที่ทำให้ได้ sensitivity ร้อยละ 96 ซึ่งเป็นค่าที่ค่อนข้างสูงตาม primary research question คือ 3.165 และค่า strain ratio สูงสุดที่ทำให้ได้ sensitivity ร้อยละ 100 คือ 1.875 แต่ก็ทำให้ specificity ลดลงเหลือร้อยละ 41.7 (ตารางที่ 12 และรูปที่ 7)

รูปที่ 11 ROC curve ของการทำ EUS elastography ในผู้ป่วย 38 ราย โดยวิธี Strain ratio



ROC Curve



ตารางที่ 12 : เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทำ EUS elastography ด้วยวิธีต่างๆ

	Strain ratio (6.04)	Qualitative score	Strain ratio (5.315)
Sensitivity	84.6	100	88.5
Specificity	83.3	70	83.3
PPV	91.7	89.28	92
NPV	71.4	100	76.9
Accuracy	84.2	84.21	86.8

ในการศึกษามีผู้ป่วยได้รับการทำ EUS-FNA เป็นจำนวน 32 ราย โดยผล FNA เป็น benign 9 ราย (ร้อยละ 23.7), suspicious 2 ราย (ร้อยละ 5.3), malignant 17 ราย (ร้อยละ 44.7) และ inadequate 4 ราย (ร้อยละ 10.5)

เมื่อทำการคำนวณประสิทธิภาพของการทำ EUS elastography ด้วยวิธี strain ratio ที่ตัดค่ามากกว่า 6.04 ร่วมกับการทำ EUS-FNA ในผู้ป่วย 28 รายที่ได้รับการทำ EUS-FNA ร่วมด้วยและได้ปริมาณชิ้นเนื้อเพียงพอ โดยกำหนดค่า positive คือ ค่า EUS elastography มากกว่าหรือเท่ากับ 6.04 หรือ ค่า EUS-FNA ได้ผล positive/suspicious และค่า negative คือ ค่า EUS elastography น้อยกว่า 6.04 และค่า EUS-FNA ได้ผล negative เพื่อคัดคนที่ได้ผล negative ออกไปไม่ให้เกิดการทำผ่าตัดหรือทำหัตถการที่มีความเสี่ยงโดยไม่จำเป็น พบว่ามีค่า sensitivity, specificity, PPV, NPV และ accuracy ร้อยละ 100, ร้อยละ 75, ร้อยละ 90.9, ร้อยละ 100 และร้อยละ 92.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13 : แสดงผลการศึกษาเมื่อคำนวณค่า EUS elastography ร่วมกับ EUS-FNA

	Benign	Malignant	Total
Negative (SR<6.04 and negative FNA)	6	0	6
Positive (SR≥6.04 or positive/suspicious FNA)	2	20	22
Total	8	20	28

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีด้วยก้อนเนื้อที่ตับอ่อน (solid pancreatic mass) นับเป็นปัญหาสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวินิจฉัยแยกระหว่างก้อนเนื้อมะเร็ง (malignant tumor) และก้อนเนื้อที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign tumor) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิงทั้งทางด้านการรักษา และการพยากรณ์โรค โดยพบว่าวิธีปัจจุบันคือการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการเจาะชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดเล็ก (EUS-FNA) ซึ่งมีค่าความจำเพาะ (specificity) ค่อนข้างสูง คือใกล้เคียงร้อยละ 100 แต่มีความไว (sensitivity) ประมาณร้อยละ 85 ซึ่งอาจทำให้มีโอกาสวินิจฉัยคนไข้ที่เป็นก้อนเนื้อมะเร็งผิดพลาดถึงร้อยละ 15 ในกรณีที่ผลออกมาเป็นลบ (false negative) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง (chronic pancreatitis) ร่วมด้วย

ประชากรที่นำเข้ามาทำการศึกษา เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยก้อนเนื้อที่ตับอ่อน (solid pancreatic mass) ด้วยวิธี CT หรือ MRI จำนวน 40 ราย พบว่าผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการวินิจฉัยจาก CT หรือ MRI ว่าเป็นก้อนเนื้อที่ตับอ่อน เมื่อได้รับทำการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่า เป็นก้อนที่มีลักษณะเป็นถุงน้ำ (cystic mass) ซึ่งภาวะนี้อาจพบได้กรณีที่ เป็นโรคที่เป็นถุงน้ำขนาดเล็ก (microcystic lesion) ทำให้การทำ CT หรือ MRI แยกได้ยากกว่าเป็นก้อนเนื้อหรือถุงน้ำ การทำการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงจึงสามารถช่วยได้ในกรณีดังกล่าว อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นต้องตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา เนื่องจากการที่มีถุงน้ำร่วมด้วยจะมีผลต่อการวัดค่าและแปลผลความยืดหยุ่นได้

ผู้ป่วยก้อนที่ตับอ่อนที่นำเข้ามาทำการศึกษา 38 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลจากทั้งทางแผนกอายุรศาสตร์ทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกและแผนกศัลยศาสตร์โดยเป็นผู้ป่วยในเป็นหลัก เนื่องจากผู้ป่วยนอกของแผนกศัลยศาสตร์ส่วนใหญ่จะได้รับมาส่งปรึกษาทางอายุรศาสตร์ด้วย ซึ่งน่าจะครอบคลุมผู้ป่วยทั้งหมดที่มีในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา คือระยะเวลา 10 เดือน โดยเมื่อทำการคำนวณจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลที่ทำการศึกษานี้ พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 124 รายในช่วง 5 ปี หรือประมาณ 25 รายในช่วง 1 ปี (19)

สำหรับผลการวิจัยหลักของการศึกษานี้พบว่า sensitivity ของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่น (EUS elastography) โดยวิธี strain ratio ที่ตัดค่ามากกว่า 6.04 มีค่าเท่ากับร้อยละ 84.6 ซึ่งใกล้เคียงกับค่าความไวโดย EUS-FNA คือ ร้อยละ 85 โดยมีค่าความจำเพาะน้อยกว่า คือร้อยละ 83.3 เทียบกับค่าใกล้เคียงร้อยละ 100 ของ EUS-FNA ดังนั้นการทำ EUS elastography ด้วยวิธี strain ratio อย่างเดียวจึงไม่ช่วยในการเพิ่มประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคก้อนเนื้อที่ตับอ่อนที่ไม่ใช่มะเร็งออกจากก้อนมะเร็งนอกเหนือจากการทำ EUS-FNA โดยผลของการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้วิธีแบบเดียวกันและตัดค่าที่ 6.04 เท่ากันในคนคอเคเซียน(Caucasian) ของ Iglesias-Garcia J. et al. ในปี ค.ศ. 2010 และ Dawwas M. et al. ในปี

ค.ศ. 2012 ซึ่งให้ค่า sensitivity สูงกว่ามาก คือ ร้อยละ 100 และร้อยละ 95.7 ตามลำดับ ซึ่งผลความแตกต่างนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเป็นความแตกต่างทางเชื้อชาติและพันธุกรรมซึ่งทำให้ความแตกต่างของความยืดหยุ่นเกิดขึ้น ทำให้ค่าประสิทธิผลที่ได้ไม่เหมือนกัน โดยในคนภูมิภาคเอเชียอาจต้องใช้ค่าที่แตกต่างกับคนยุโรปในการวัดผลด้วยวิธีนี้ นอกจากนี้การที่ค่า sensitivity มีความแตกต่างกันอาจเกิดจากอคติจากการเลือกตำแหน่งที่ใช้วัดค่า strain ratio เนื่องจากถ้าวัดในบริเวณที่แตกต่างกันโดยเฉพาะในก้อนที่มีความยืดหยุ่นหลายๆแบบในก้อนเดียว ก็จะได้ค่า strain ratio ที่ต่างกันได้ เป็นต้น โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าส่วนใหญ่ไม่ได้กำหนดวิธีการและตำแหน่งการวัด strain ratio ไว้ชัดเจน ส่วนการศึกษานี้กำหนดตำแหน่งบริเวณที่มีความแข็งมากที่สุดในก้อนที่มีค่าความยืดหยุ่นหลายๆแบบในก้อนเดียวในการวัดซึ่งอาจส่งผลทำให้ค่าประสิทธิผลที่ได้มีความแตกต่างกัน

เมื่อวิเคราะห์ค่า sensitivity ของ EUS elastography ด้วยวิธี qualitative score พบว่ามีค่าร้อยละ 100 และมีค่า NPV ร้อยละ 100 เช่นกัน จึงน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคก้อนเนื้อตับอ่อนที่ไม่ใช่มะเร็งในกรณีที่เกิด EUS elastography เป็นลบ แต่ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากวิธีนี้เป็น การให้คะแนนเชิงคุณภาพ อาจจะมีการแตกต่างกันขึ้นอยู่กับความแม่นยำของผู้ให้คะแนนเป็นหลัก โดยอาจเกิดจากอคติที่เกิดจากการเห็นลักษณะของก้อนจากการทำการส่องกล้องคลื่นเสียง ความถี่สูงที่สามารถบ่งบอกการวินิจฉัยโดยมีลักษณะบางอย่างที่บ่งชี้ความเป็นมะเร็ง เช่น การพบต่อมน้ำเหลือง การพบก้อนลูกกลมเข้าเส้นเลือดโดยรอบ และลักษณะของก้อนที่ขนาดใหญ่ เป็นต้น และยัง มีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 7.9) ที่ให้ผล score เป็น inconclusive ทำให้ไม่สามารถใช้ในการแยกโรคได้ในกรณีนี้

การวิเคราะห์แยกกลุ่มที่เป็น definite diagnosis และ probable diagnosis พบว่ามีค่า sensitivity ใกล้เคียงกัน ทั้งค่าที่ได้จากวิธี strain ratio ตัดค่าที่มากกว่า 6.04 คือ ร้อยละ 85.7 เทียบกับร้อยละ 83.33 และวิธี qualitative score คือ ร้อยละ 100 เท่ากัน ซึ่งทั้งสองวิธีมีค่าใกล้เคียงกับผลเฉลี่ยรวม ดังนั้นค่าที่ได้จึงน่าจะนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยทั้งที่เป็น definite diagnosis และ probable diagnosis

นอกจากนี้เมื่อใช้วิธี ROC curve เพื่อหาค่าที่ทำให้ได้ accuracy ดีที่สุดสำหรับวิธี strain ratio พบว่าค่าที่มากกว่า 5.315 ช่วยเพิ่ม sensitivity และ specificity เป็น ร้อยละ 88.5 และร้อยละ 83.3 ตามลำดับ ถึงแม้ว่าจะได้ค่า sensitivity ที่อาจไม่มากพอในการแยกก้อนไม่ใช่มะเร็งจะก้อนมะเร็ง แต่อาจใช้ค่านี้เพื่อใช้ในการวิจัยต่อไปในอนาคต พบว่าค่า strain ratio ที่ 3.165 สามารถทำให้ได้ค่า sensitivity ที่ร้อยละ 96 ซึ่งเป็นค่าที่ทำให้เกิดผล false negative น้อยมาก และเป็นอีกค่าที่น่าสนใจในการใช้เพื่อทำการวิจัยต่อไป และพบว่าค่าที่มากกว่า 1.875 มี sensitivity ร้อยละ 100 ซึ่งอาจช่วยในการแยกก้อนที่ไม่ใช่มะเร็งออกจากก้อนที่เป็นมะเร็งในกรณีที่ต้องการใช้วิธีเชิงปริมาณในคนไข้ที่มาด้วยก้อนเนื้อที่ตับอ่อน

ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์คนไข้จำนวน 28 รายที่ได้ทำ EUS-FNA โดยตัดคนไข้ที่ได้ผล inadequate cytology ออกไป พบว่าการใช้ผลของ EUS elastography ร่วมกับผล EUS-FNA โดยกำหนดให้ค่า positive คือ ผล EUS elastography โดยวิธี strain ratio ≥ 6.04 หรือ ผล EUS-FNA เป็น positive/suspicious และค่า negative คือค่า strain ratio < 6.04 และ EUS-FNA ผล negative สามารถให้ค่า sensitivity และ NPV ถึงร้อยละ 100 จึงน่าจะช่วยในการแยกก้อนที่ไม่ใช่

มะเร็งจากก้อนที่เป็นมะเร็งออกไปได้ ซึ่งจะช่วยให้คนไข้ไม่ต้องทำการผ่าตัด หรือการตรวจวินิจฉัยอื่นๆโดยไม่จำเป็น

โดยสรุปการศึกษานี้เน้นเป็นการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ EUS elastography ในคนไข้ที่มาด้วยก้อนเนื้อตับอ่อนอันดับแรกๆในภูมิภาคเอเชียที่ไม่ใช่การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยศึกษาทั้งวิธี strain ratio และ qualitative score และการใช้ผล EUS-FNA มาร่วมในการวิเคราะห์ด้วย โดยพบว่าผลการศึกษาหลักคือ EUS elastography โดยวิธี strain ratio ที่ค่า 6.04 อย่างเดียวไม่ได้ช่วยเพิ่ม sensitivity ในการวินิจฉัยก้อนเนื้อตับอ่อนเมื่อเทียบกับ EUS-FNA แต่อาจใช้เป็นตัวช่วยเสริมเพื่อลดข้อด้อยของ EUS-FNA ทำให้ได้ sensitivity และ NPV ถึงร้อยละ 100 เมื่อทำการวิเคราะห์ร่วมกัน ส่วนการใช้ค่า strain ratio ที่ 5.315 ซึ่งเป็นค่าที่ให้ accuracy สูงสุด สามารถช่วยเพิ่ม sensitivity อีกเล็กน้อยเป็นร้อยละ 88.5 ส่วนวิธี qualitative score พบว่าให้ค่า sensitivity และ NPV ร้อยละ 100 เช่นกัน ซึ่งช่วยในการแยกโรคก้อนเนื้อที่ไม่ใช่มะเร็งจากก้อนที่เป็นมะเร็งได้ แต่มีข้อจำกัดคือเป็นวิธีเชิงคุณภาพในกรณี qualitative score และไม่ใช่ผลการวิจัยหลักดังนั้นจำนวนประชากรอาจไม่เพียงพอในการแปลผล ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือมีผู้ป่วยจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 47.37) ที่ใช้วิธีวินิจฉัยโรคโดยผลเซลล์วิทยาและผลการตรวจติดตามทางรังสีวินิจฉัยจาก CT หรือ MRI โดยไม่มีผลชิ้นเนื้อ (tissue pathology) เนื่องจากผู้ป่วยปฏิเสธการตรวจหาชิ้นเนื้อเพิ่มเติม หรือไม่ได้ผ่าตัดเนื่องจากมีโรคประจำตัวมากและ/หรือปฏิเสธการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตาม วิธีการนี้ก็มีที่ยืนยันว่าสามารถใช้ในการวินิจฉัยได้จากการศึกษาก่อนหน้า โดยถือเป็น probable diagnosis นอกจากนี้การที่การศึกษานี้มีผู้ส่งกล้องเพียงคนเดียวคือ ผศ.นพ.ประเดิมชัย คงคำ ทำให้ถ้านำไปใช้โดยผู้ส่งกล้องคนอื่นที่มีประสบการณ์แตกต่างกัน อาจทำให้ค่าประสิทธิผลแตกต่างออกไปได้ถ้าทำในผู้ส่งกล้องที่มีประสบการณ์แตกต่างออกไป

รายการอ้างอิง

1. Ramon E. Jimenez CF-dC. PANCREATIC CANCER
In: Mark Feldman LSF, Lawrence J. Brandt, editor. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management 9th ed: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2010. p. 1171-6.
2. Key C. cancer of the pancreas. Available from:
http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_pancreas.pdf.
3. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011;378:607-20.
4. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Jr., Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *The New England journal of medicine*. 1992;326:1721-6.
5. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Buchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *The British journal of surgery*. 2009;96:5-20.
6. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75:319-31.
7. Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A, et al. The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2004;36:385-9.
8. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;62:728-36
9. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97:2768-75.
10. Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Gheonea DI, Gorunescu M, Ciurea T, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the

differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68:1086-94.

11. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15:1587-93.
12. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology*. 2010;139:1172-80.
13. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *Journal of gastroenterology*. 2011;46:843-53.
14. Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy*. 2011;43:596-603.
15. Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Oppong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012.
16. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Molecular carcinogenesis*. 2012;51:3-13.
17. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn H, et al. Cancer incidence in Thailand, 1988-1991. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1995;4:475-83.
18. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer. *Cancer*. 1995;76:1671-7.
19. Pradermchai Kongkam PB. Staging of pancreatic cancer at the time of diagnosis: KCMH 2005-2009. Unpublished data. 2011.
20. Ross WA, Wasan SM, Evans DB, Wolff RA, Trapani LV, Staerckel GA, et al. Combined EUS with FNA and ERCP for the evaluation of patients with obstructive

jaundice from presumed pancreatic malignancy. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68:461-6.

21. Maluf-Filho F, Kumar A, Gerhardt R, Kubrusly M, Sakai P, Hondo F, et al. Kras mutation analysis of fine needle aspirate under EUS guidance facilitates risk stratification of patients with pancreatic mass. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41:906-10.
22. Rocca R, De Angelis C, Daperno M, Carucci P, Ravarino N, Bruno M, et al. Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (EUS-FNA) for pancreatic lesions: effectiveness in clinical practice. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2007;39:768-74.
23. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13:3112-6.
24. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Shirley R, Heslin MJ, Mehra M, et al. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11:813-9.
25. Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY, Gu M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2006;17:34-41.
26. Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;61:854-61.
27. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7:118-26; discussion 27-8.
28. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97:1386-91.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก. ใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาความไวของการส่องกล้องคลื่นเสียงความถี่สูงร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นด้วยวิธีวัดอัตราส่วนความแข็งที่ค่ามากกว่า 6.04 เพื่อวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับอ่อนออกไปในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ข. แบบเก็บข้อมูล (Case Record Form)

EUS elastography case record form

Demographic data

Clinical (1=no, 2=yes, 9=NA) Ht Wt BMI

..... Jaundice Weight loss Acute fever

..... Prolong fever Cholangitis Chronic pancreatitis

..... Acute pancreatitis Others pls specified

..... Preexisting stent

..... Plastic stent Metallic stent PTBD

..... Underlying

..... DM HT CAD Stroke

..... Cirrhosis child Others, pls specified

Lab : TB/DBALP AST/ALT Alb/Glo

CBC PT/PTT/INR CA19-9 CEA

Amylase Lipase

Staging T N M Stage

Mass size mm


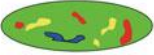
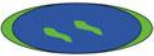


Mass position (1=head, 2=neck, 3=body, 4=tail, 5=uncinate)

Operation time Complications

EUS elastography

Mass size mm

Qualitative score

- Score 1  Distortion in entire low echo area
- Score 2  No distortion in any part of low echo area
- Score 3  Distortion only on the edge of large blue area
- Score 4  No distortion in any part of low echo area
- Score 5  No distortion in low echo area and surrounding area

Quantitative score :

ROI (Region of interest)

Reference (Soft tissue)

Strain ratio

Final diagnosis (1=benign, 2=malignant, 3=inconclusive)

Specified disease

From

(1=EUS-FNA, 2=CT-FNA, 3=ERCP cytology, 4=surgery, 5=other site biopsy)

ภาคผนวก ค. อุปกรณ์ในการทำ EUS elastography



Hitachi EUB-7500A (Hitachi Medical Corporation)



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อผู้ทำการวิจัย นพ. นริศร ลักขณานุรักษ์
 ที่อยู่ 22/4 หมู่ 1 ตำบล วังตะกู่ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม
 เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 085-334-7979

ประวัติการศึกษา

- ระดับประถมศึกษา โรงเรียนอนุบาลนครปฐม
- ระดับมัธยม โรงเรียนสวนกุหลาบวิทยาลัย
- ระดับปริญญาตรี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ปัจจุบัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการทำงาน

- โรงพยาบาลสมุทรปราการ เมษายน 2551 – พฤษภาคม 2552
- โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มิถุนายน 2552 จนถึงปัจจุบัน