

ความแม่นยำของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนในการตรวจหารอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส : การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน

สิรภพ อีสิประดิฐ น.บ., ศศิธร ทวีเดช น.บ., ว.ก.

สถาบันทันตกรรม กรมการแพทย์ ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract: The Accuracy of Salivary Protein Biomarkers for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis

Siraphop Isipradit, DDS., Sasithorn Thaweedej, DDS., Dip,
Thai Board of General Dentistry

Institute of Dentistry, Department of Medical Services, Talad Khwan, Mueang Nonthaburi, Nonthaburi, 11000

(E-mail: dent_st@hotmail.com)

(Received: December 04, 2020; Revised: January 27, 2021; Accepted: February 05, 2021)

Background: There are various studies about salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma detection at the present. Many studies support that saliva may be considered as a promising for oral squamous cell carcinoma diagnosis and prognosis tool. Numerous studies also found that salivary protein biomarker yielded high sensitivity and high specificity. **Objective:** The systematic review and meta-analysis was to find out the accuracy of salivary protein biomarker in detection of oral squamous cell carcinoma. **Methods:** The following database were searched from 2000 to July 2020 from PubMed, google scholar and hand search. **Results:** Total of 15 studies which are prospective blinded trial, case-controlled studies, cross-sectional studies were included in this systematic review and meta-analysis. Sensitivity and specificity with 95% confidence interval are generated. The results showed pooled sensitivity of 0.78 (95% CI = 0.74, 0.82) and specificity of 0.71 (95% CI = 0.65, 0.76). ODD-ratio subgroup analysis was also generated in which the result showed that Cytokines salivary protein biomarker had higher ODD-ratio 11.41 (95% CI = 7.92, 16.45) compared to metalloproteinase salivary biomarkers 7.88 (95% CI = 5.72, 10.86) and other proteins salivary protein biomarker 5.55 (95% CI = 5.09, 6.10). **Conclusion:** Salivary protein biomarkers might not be sensitive and specific enough to serve as a detection tool of oral squamous cell carcinoma. Protein cytokines markers had high ODD-ratio but with its high wide range of confidence interval and low quality of studies, further studies of salivary protein biomarkers need to be developed.

Keywords: Salivary protein biomarker, Oral squamous cell carcinoma, Systematic review, Meta-analysis

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: การศึกษาเรื่องตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในการตรวจหามะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสมีการศึกษากันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน มีผลการศึกษาที่สนับสนุนการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายที่น่าจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการวินิจฉัยโรค การพยากรณ์โรค หรือการตรวจติดตามการรักษาโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสได้ และจากหลายการศึกษาพบว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนให้ค่าความไว

และค่าความจำเพาะสูง **วัตถุประสงค์:** เพื่อรวบรวมผลการศึกษาเรื่องความแม่นยำของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนในการตรวจหารอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส เพื่อตอบคำถามว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนมีความแม่นยำเพียงไรในการตรวจหามะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส **วิธีการ:** มีการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจาก PubMed, Google Scholar และ handsearch ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 ถึง กรกฎาคม ค.ศ. 2020 เลือกเฉพาะบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ

หรือภาษาไทย ผล: บทความที่ได้รับการยอมรับมี 15 บทความที่เป็น prospective blinded trial, case controlled studies และ cross-sectional studies ที่อยู่ในรูปแบบการศึกษาที่เป็น diagnostic accuracy studies ทั้ง 15 บทความนี้แบ่งเป็นการศึกษาแยกตามชนิดของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพได้ 52 ชุดข้อมูลและชุดข้อมูลทั้ง 52 ชุดถูกนำมาทำการวิเคราะห์หาค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% พบว่าการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในการตรวจหา มะเร็งช่องปากในภาพรวมหลายกลุ่มมีค่าความไวเท่ากับ 0.78 (95% CI = 0.74, 0.82) และความจำเพาะเท่ากับ 0.71 (95% CI = 0.65, 0.76) เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดโปรตีนในกลุ่ม cytokines ให้ค่า pooled ODD-ratio อยู่ที่ 11.41 (95% CI = 7.92, 16.45) มากกว่าในกลุ่มของโปรตีนเมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส (metalloproteinase) และกลุ่มโปรตีนชนิดอื่น (other proteins) สรุป: ค่าความไวและค่าความจำเพาะของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนยังไม่มากพอที่จะสามารถเป็นเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยได้ และข้อมูลยังขาดความเป็นเนื้อเดียวกัน ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนกลุ่ม cytokines มีค่า ODD-ratio ที่สูงแต่ยังมีช่วงความเชื่อมั่นที่กว้าง และคุณภาพการศึกษาไม่ดีเพียงพอจึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดโปรตีน เพื่อพัฒนาเป็นเครื่องมือในการตรวจมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสต่อไป

คำสำคัญ: ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีน มะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส วิเคราะห์หาค่าความไว

บทนำ

มะเร็งช่องปาก (oral cancer) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญ¹ โดยพบมากเป็นลำดับที่ 18 จาก 36 ของมะเร็งทั้งหมดที่พบทั่วโลก ส่งผลกระทบทั้งทางด้านคุณภาพชีวิต² และเศรษฐกิจ ในปี พ.ศ. 2561 ทั่วโลกมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งช่องปากรายใหม่ 354,864 ราย และมีจำนวนผู้เสียชีวิตมากถึง 177,384 ราย ส่วนในประเทศไทยจากการสำรวจขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2561 พบการเกิดมะเร็งช่องปากรายใหม่ 4,572 ราย คิดเป็น 4.1 รายต่อแสนประชากร มากเป็นอันดับที่ 11 คิดเป็นร้อยละ 2.84 จากมะเร็งทั้งหมด³ จำนวนผู้ป่วยรายใหม่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงที่ได้รับในแต่ละภูมิภาค⁴ มะเร็งช่องปากชนิดที่สามารถพบได้บ่อยที่สุดคือ มะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส (oral squamous cell carcinoma) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 90 ของมะเร็งช่องปากทั้งหมด⁵

สาเหตุของการเกิดมะเร็งช่องปากพบว่าปัจจัยเสี่ยงหลักที่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งช่องปากจากทั่วโลก คือ การสูบบุหรี่ (tobacco)⁶ การดื่มแอลกอฮอล์ (alcohol)⁷ การเคี้ยวหมาก (betel nut or areca chewing)⁸ การติดเชื้อไวรัส (viral infections) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดมะเร็งช่องปากยังรวมถึงพันธุกรรม (genetic Factor) การติดเชื้อรา (fungal infection)

ภาวะโภชนาการ (diet and nutrition) การได้รับรังสี (radiation) และความเสียหายจากอาชีพ (occupational hazard) เป็นต้น⁹

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับระยะของโรค การลุกลามของรอยโรค รวมไปถึงการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ในการรักษามะเร็งช่องปากนั้นมีการรักษาด้วยการผ่าตัด การรักษาด้วยรังสีรักษา การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด หรือรักษาร่วมกันทั้ง 3 วิธี การรักษามะเร็งช่องปากนั้นขึ้นอยู่กับประเภทและระยะของมะเร็งที่พบ โดยผู้ป่วย โรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสในระยะแรก (stage I และ II) ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดหรือรังสีรักษาจะมีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี (five-year survival rate) ค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส จำนวนสองในสามที่ได้รับการวินิจฉัยมักอยู่ในระยะท้าย (stage III และ IV) ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดีและมีอัตราการรอดชีวิตต่ำ มะเร็งช่องปากระยะแรกมักถูกตรวจพบได้ยากเนื่องจากมักมีลักษณะไม่ร้ายแรง (benign) หรืออาจไม่มีอาการ และนอกจากนี้วิธีการตรวจวินิจฉัยที่ปฏิบัติกันอยู่ในปัจจุบันต้องอาศัยบุคลากรที่เชี่ยวชาญ ในการตรวจรอยโรคที่นำส่งสไลด์จากการสังเกต การดู หรือการคลำ แล้วจึงตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อเยื่อออกตรวจ (biopsy)¹⁰ ทางจุลชีววิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจเป็นวิธีที่บุกรุกผู้ป่วย (invasive) มีค่าใช้จ่ายสูง และต้องใช้บุคลากรที่เชี่ยวชาญ

ในทางการแพทย์มีการใช้ประโยชน์จากตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายเป็นจำนวนมาก ทั้งการตรวจวินิจฉัยโรคต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นต้น โรคทางระบบประสาทเช่น โรคอัลไซเมอร์ (alzheimer's disease), โรคพาร์กินสัน (parkinson's disease) เป็นต้น และโรคทางระบบอื่นๆ เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และโรคเบาหวาน เป็นต้น¹¹ นอกจากนี้ในทางทันตกรรมยังมีการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในการช่วยประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรค เช่น โรคฟันผุ, โรคปริทันต์ และกลุ่มอาการไซเกรน (sjogren syndrome) เป็นต้น

การศึกษาเรื่องตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนในการตรวจหา มะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสในปัจจุบันมีการศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยการศึกษาครั้งแรกในการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 2000 โดย Liao¹² ที่พบว่ายีน p53 มักเกิดการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส โดยตรวจพบว่า 5 ใน 8 ของผู้ป่วยมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสการกลายพันธุ์ของยีน p 53 จากการตรวจโดยน้ำลาย ในปัจจุบันมีผลการศึกษาที่สนับสนุนการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายว่าน่าจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการวินิจฉัยโรค การพยากรณ์โรค หรือการตรวจติดตามการรักษาโรคมะเร็งช่องปากได้¹³ ดังนั้นการวิเคราะห์หาค่าความไวจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมผลการศึกษาเรื่องความแม่นยำของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนในการตรวจหาโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส เพื่อตอบคำถามว่าตัวบ่งชี้ทาง

ชีวภาพในน้ำลายชนิดโพรตีนกลุ่มใดในปัจจุบันที่มีความแม่นยำในการตรวจหามะเร็งช่องปากได้เหมาะสมที่สุด และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโพรตีนกลุ่มใดที่มีแนวโน้มที่จะนำไปพัฒนาในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งช่องปากในอนาคตได้

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. การรวบรวมข้อมูล

- เก็บรวบรวมบทความจากฐานข้อมูล PubMed ด้วยวิธีการสืบค้นอย่างเป็นระบบ ใช้กลยุทธ์การสืบค้นข้อมูล (search strategies) คือ P and I and O

- เก็บรวบรวมบทความจากการสืบค้นจาก Google scholar โดยใช้ keyword ซึ่งนำมาเฉพาะบทความภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2000 จนถึง 31 กรกฎาคม ค.ศ. 2020 ซึ่งมีกลยุทธ์การสืบค้นดังนี้ “oral squamous cell carcinoma”, “oral cancer”, mouth neoplasm, oral malignant, salivary protein biomarkers, screening, “early detection”, “early diagnosis”

ผลของการสืบค้นใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกรายงานวิจัยเข้าการศึกษา (inclusion criteria) ในการเลือกบทความคือ

1. รายงานวิจัยเป็นภาษาอังกฤษและภาษาไทยเท่านั้น
2. รายงานการวิจัยในมนุษย์
3. ประเภทการศึกษา case control studies, cross-sectional studies and analytical studies, cohort studies, screening and diagnostic test accuracy studies, randomized controlled trial, systematic review และ meta-analysis ที่เกี่ยวกับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโพรตีนในการคัดกรองรอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส

4. มีการกำหนดลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาชัดเจนระบุชัดเจนว่าเป็น healthy population, high risk population, suspicious or non-suspicious oral lesion, stage of oral cancer เป็นต้น

5. มีรายงานผลการศึกษาเรื่องความแม่นยำของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย, ความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity), AUC, หรือ ROC

Exclusion criteria คือ

1. รายงานวิจัยที่ไม่สามารถหาเอกสารฉบับเต็มได้
2. รายงานวิจัยประเภท editorial letters, pilot studies, historical review, in vitro studies, animal studies, case report, case series
3. รายงานวิจัยที่ข้อมูลไม่ชัดเจน ได้แก่ ไม่ระบุลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่ชัดเจน ไม่ระบุตัวชี้วัดทางคลินิกที่แน่ชัด

2. การทบทวนบทความ

ผู้ทบทวน (reviewer) 2 คน อ่านบทความอย่างเป็นอิสระต่อกัน (SI และ ST) ตั้งแต่ขั้นตอนคัดเลือกเรื่องและเฉพาะบทความที่ผ่านเกณฑ์ทั้ง inclusion และ exclusion criteria ที่กำหนดสำเนาฉบับเต็มของบทความจะถูกนำมาประเมินตามขั้นตอนการ

ทำวิจารณ์ (critical appraisal) ซึ่งประกอบด้วย การทบทวนบทความ การดึงข้อมูลจากบทความ และการประเมินคุณภาพของบทความต่อไป โดยการคัดเลือกเป็นอิสระต่อกัน หากความคิดเห็นที่ขัดแย้งระหว่างผู้ทบทวน 2 คน จะถูกแก้ไขได้โดยการอภิปรายและตกลงกันเป็นเอกฉันท์

3. การดึงข้อมูลจากบทความ

ค่าความไว, ความจำเพาะ ของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโพรตีน รวมถึงจำนวนกลุ่มตัวอย่าง (n) ถูกดึงจากบทความ โดยกลุ่มที่ศึกษาเป็นกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส ส่วนกลุ่มควบคุมคือผู้ที่ไม่มียารักษาโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส นำมาคำนวณหาค่า ผลบวกจริง (true positive) ผลลบจริง (true negative) ผลบวกเท็จ (false positive) และผลลบเท็จ (false negative) เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

4. คุณภาพของบทความ

การประเมินคุณภาพของบทความที่ได้รับการยอมรับโดยผู้ทบทวนทั้งสองคน (SI และ ST) อย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นผู้วิจัยประเมินคุณภาพของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy โดยใช้เครื่องมือ Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) ซึ่งประกอบด้วย 4 โดเมนหลัก คือ การเลือกผู้ป่วย (patient selection) การทดสอบดัชนีมาตรฐาน (index test) การไหลของผู้ป่วยผ่านการศึกษา (flow and timing) และดัชนีและมาตรฐานอ้างอิง (reference standard) การยอมรับคุณภาพบทความใช้ฉันทามติผู้ทบทวนทั้งสองคน และแสดงผลการประเมินออกดิงงานวิจัยเป็นตารางและกราฟ

5. สถิติที่ใช้

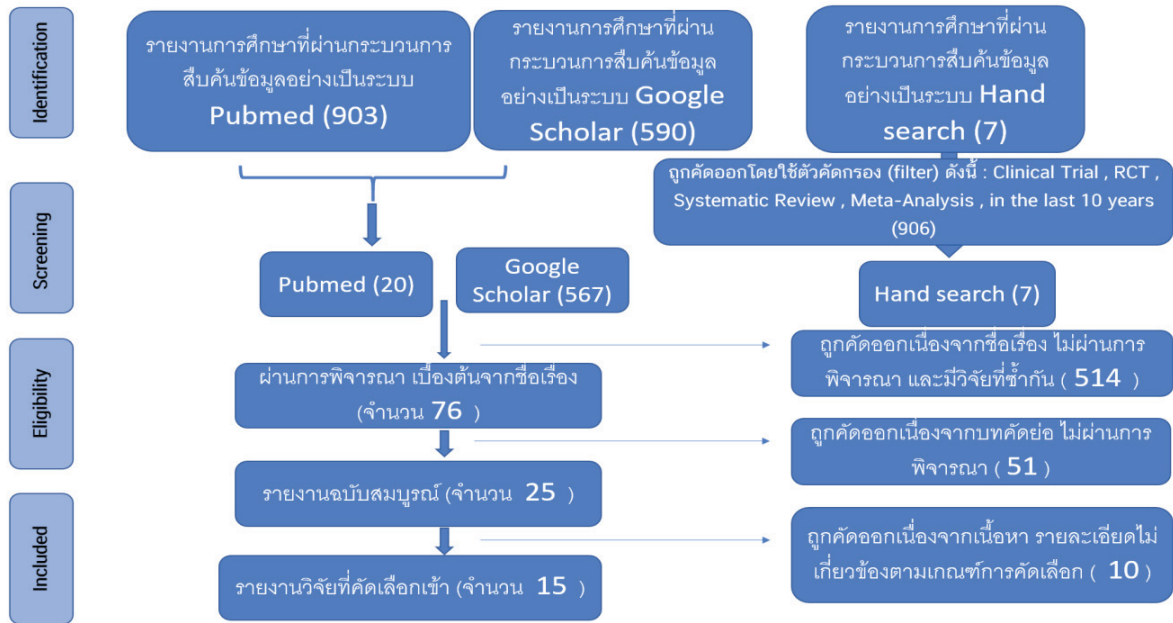
การศึกษานี้จะอยู่ในรูปแบบของการตรวจคัดกรองหรือการวินิจฉัย (diagnostic accuracy studies) ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาดังกล่าวรายงานผลเป็นค่าความไว, ความจำเพาะของเครื่องมือ การแสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณถูกนำมาคำนวณ pooled differential sensitivity, specificity and ROC เนื่องจากรูปแบบการศึกษาที่เป็น diagnostic accuracy studies แต่ละการศึกษาที่มีช่วง threshold หรือ cut off point ของเครื่องมือแตกต่างกัน ทำให้เมื่อรวมข้อมูล ผลการศึกษาที่ได้มักจะไม่มีความเป็นเนื้อเดียวกัน (heterogeneity) การวิเคราะห์ห่อภิมาณจึงนำเสนอด้วย Hierarchical model แสดงผลรวมของ ROC นอกจากนี้นำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ forest plot ทดสอบอคติจากการตีพิมพ์โดย Deek's test นำเสนอผลด้วย funnel plot และทำการหาความสัมพันธ์ด้วย pooled ODD ratio การวิเคราะห์นี้ใช้โปรแกรม STATA 11.2

ผล

การสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบจาก PubMed ได้ 20 บทความ สืบค้น สืบค้นจาก Google Scholar ได้ 567 บทความ รวมกับ handsearch 7 บทความ เป็นจำนวนทั้งสิ้น 594 บทความ

ผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์ inclusion และ exclusion criteria ได้รับการยอมรับจากผู้ทบทวนเป็นเอกฉันท์จำนวน 15 บทความ โดยยอมรับบทความที่เป็น prospective blinded trial, case

controlled studies, cross-sectional studies ที่อยู่ในรูปแบบ การศึกษาที่เป็น diagnostic accuracy studies ศึกษาตัวบ่งชี้ทาง ชีวภาพในน้ำลาย 51 ชนิด จาก 15 การทดลอง (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ขั้นตอนวิธีการทบทวนอย่างเป็นระบบใน Prisma flow template

สรุปองค์งานวิจัยของแต่ละการศึกษาจากการประเมินอคติ งานวิจัยทั้ง 15 การศึกษา พบว่าทั้ง 15 การศึกษามีอคติสูงในเรื่อง การเลือกผู้ป่วย (patient selection) เนื่องจากไม่มีการสุ่ม เลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา การทดสอบดัชนีมาตรฐาน (index test) พบ 3 การศึกษาที่อคติต่ำ ส่วนมากยังไม่ชัดเจน เนื่องจากไม่ระบุ การปกปิดผลการทดสอบจากการทดสอบมาตรฐาน (reference

standard) อคติในด้านการทดสอบมาตรฐาน พบว่าส่วนใหญ่อยู่ใน ระดับต่ำ ยกเว้น 2 การศึกษาที่ไม่ชัดเจนเนื่องจากไม่ระบุส่วนของวิธี ทดสอบมาตรฐาน อคติด้านการไหลผ่านผู้ป่วยและระยะเวลา (flow and timing) ส่วนใหญ่อยู่ในระดับต่ำและไม่ชัดเจน มี 2 การศึกษา ที่อยู่ในระดับสูง เนื่องจากมีข้อมูลในส่วนผลการศึกษาบางส่วนไม่ ครบถ้วน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การประเมินอคติงานวิจัย

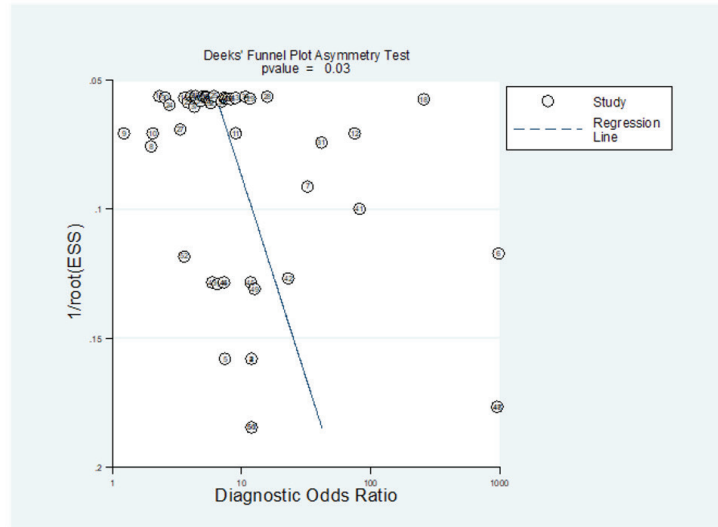
| Study | RISK OF BIAS | | | | APPLICABILITY CONCERNS | | |
|---------------------------------|-------------------|------------|--------------------|-----------------|------------------------|------------|--------------------|
| | PATIENT SELECTION | INDEX TEST | REFERENCE STANDARD | FLOW AND TIMING | PATIENT SELECTION | INDEX TEST | REFERENCE STANDARD |
| Zhong et al., 2007 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Arellano-Garcia et al., 2008 | High | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Jou et al., 2010 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Balan et al., 2012 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Elashoff et al., 2012 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Bhairavi N Vajaria et al., 2013 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Rajkumar et al., 2014 | High | Low | Low | Unclear | Unclear | Low | Low |
| Rajkumar et al., 2015 | High | Unclear | Unclear | Unclear | Low | Low | Unclear |
| Yu et al., 2016 | High | Low | Low | Unclear | Low | Low | Low |
| Malhotra R et al., 2016 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Peisker et al., 2017 | High | Unclear | Unclear | Unclear | Low | Low | Unclear |
| Lee LT et al., 2017 | High | Unclear | Low | High | Low | Low | Low |
| Ghallab Na et al., 2017 | High | Unclear | Low | High | Low | Low | Low |
| Sivadasan et al., 2019 | High | Unclear | Low | Unclear | Low | Low | Low |
| Singh et al., 2020 | High | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |

การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์โดย Song's test และ Deek's test พบว่าค่า p = 0.03 แสดงว่าพบอคติจากการตีพิมพ์ การใช้ funnel plot พบว่าการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในการ

ตรวจหาอโรคมะเร็งช่องปาก พบว่าการกระจายของจุดบนกราฟ ไม่สมมาตร แสดงการมีอคติจากการตีพิมพ์ (รูปที่ 2)

STATISTICAL TESTS FOR SMALL STUDY EFFECTS/PUBLICATION BIAS

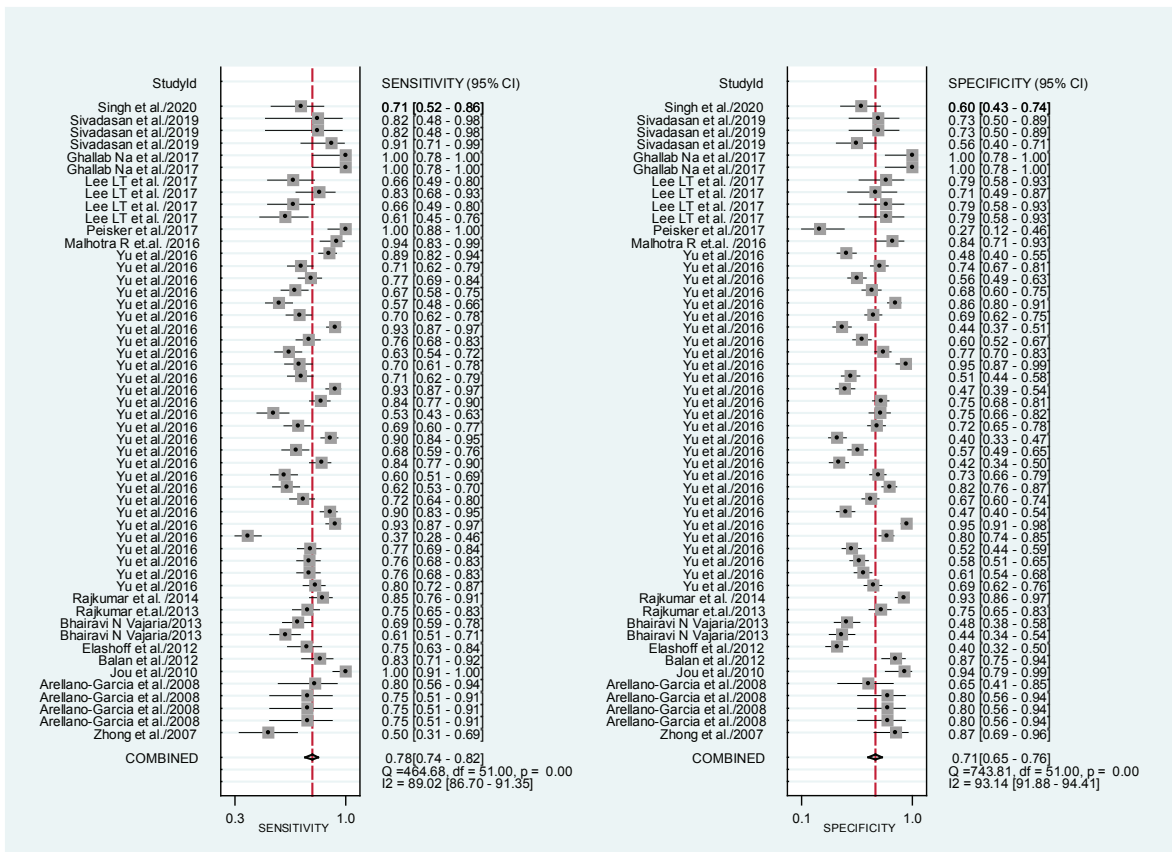
| yb | Coef. | Std. Err. | t | P> t | [95% Conf. Interval] |
|----------------|----------|-----------|------|-------|----------------------|
| Bias Intercept | 14.69392 | 6.427461 | 2.29 | 0.027 | 1.783989 27.60386 |
| | 1.019341 | .4555205 | 2.24 | 0.030 | .1044008 1.934281 |



รูปที่ 2 ผล funnel plot

การทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณในภาพรวมของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายทุกกลุ่มใช้ค่า sensitivity และ specificity ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% พบว่าการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในการตรวจหามะเร็งช่องปากมีค่า sensitivity เท่ากับ 0.78 (95% CI =

0.74, 0.82) และมีค่า specificity เท่ากับ 0.71 (95% CI = 0.65, 0.76) มีค่า I² ของค่าความไว และค่าความจำเพาะอยู่ที่ 89.02 (95% CI = 86.70, 91.35) และ 93.14 (95% CI = 91.88, 94.41) (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ผล forest plot จากค่าความไว และ ค่าความจำเพาะ

เมื่อทำ subgroup analysis แบ่งโปรตีนเป็นกลุ่ม cytokines 16.45), 7.88 (95% CI = 5.72, 10.86), และ 5.545 (95% CI = กลุ่ม metalloproteinase และกลุ่ม other proteins พบว่าค่า 5.04, 6.10), ตามลำดับ (รูปที่ 4) pooled ODD ratio ของแต่ละกลุ่มมีค่า 11.41 (95% CI = 7.92,

| | OR | [95% Conf. Interval] | % Weight | |
|---|-----------|----------------------|---------------|--------|
| ther proteins | | | | |
| et al. (2007) | 6.500 | 1.820 | 23.213 | 0.48 |
| il. (2010) | 979.400 | 45.336 | 2.1e+04 | 0.01 |
| t al. (2012) | 32.500 | 11.867 | 89.008 | 0.32 |
| f et al. (201) | 1.987 | 1.030 | 3.833 | 3.15 |
| i N Vajaria (| 1.229 | 0.700 | 2.159 | 5.23 |
| i N Vajaria (| 2.055 | 1.153 | 3.660 | 3.86 |
| ar et.al. (201 | 9.000 | 4.745 | 17.070 | 1.50 |
| . 2016 (2016 | 8.982 | 5.290 | 15.252 | 2.27 |
| . 2016 (2016 | 5.069 | 3.093 | 8.307 | 3.47 |
| . 2016 (2016 | 4.416 | 2.702 | 7.219 | 3.78 |
| . 2016 (2016 | 3.590 | 2.182 | 5.906 | 4.10 |
| . 2016 (2016 | 2.299 | 1.399 | 3.777 | 4.81 |
| . 2016 (2016 | 258.568 | 99.722 | 670.434 | 0.12 |
| . 2016 (2016 | 7.932 | 4.177 | 15.059 | 1.95 |
| . 2016 (2016 | 5.305 | 3.255 | 8.646 | 3.38 |
| . 2016 (2016 | 7.385 | 4.427 | 12.322 | 2.54 |
| . 2016 (2016 | 4.079 | 2.552 | 6.522 | 4.07 |
| . 2016 (2016 | 3.837 | 2.178 | 6.761 | 3.19 |
| . 2016 (2016 | 2.760 | 1.694 | 4.497 | 4.68 |
| . 2016 (2016 | 6.102 | 3.221 | 11.561 | 2.24 |
| . 2016 (2016 | 5.666 | 3.438 | 9.339 | 3.08 |
| . 2016 (2016 | 3.361 | 1.879 | 6.010 | 2.96 |
| . 2016 (2016 | 15.821 | 8.969 | 27.910 | 1.50 |
| . 2016 (2016 | 11.717 | 5.612 | 24.462 | 1.35 |
| . 2016 (2016 | 2.553 | 1.591 | 4.095 | 5.27 |
| . 2016 (2016 | 10.695 | 5.135 | 22.274 | 1.44 |
| . 2016 (2016 | 5.259 | 3.251 | 8.509 | 3.47 |
| . 2016 (2016 | 8.299 | 4.805 | 14.333 | 2.15 |
| . 2016 (2016 | 4.301 | 2.598 | 7.120 | 3.49 |
| . 2016 (2016 | 4.356 | 2.642 | 7.181 | 3.70 |
| . 2016 (2016 | 7.058 | 4.227 | 11.783 | 2.62 |
| . 2016 (2016 | 7.537 | 4.034 | 14.080 | 2.06 |
| ra R et.al. (| 82.250 | 20.473 | 330.431 | 0.11 |
| o Na et al. (2 | 961.000 | 17.909 | 5.2e+04 | 0.00 |
| an et al. (20 | 12.632 | 2.619 | 60.912 | 0.28 |
| an et al. (20 | 12.000 | 1.990 | 72.352 | 0.17 |
| an et al. (20 | 12.000 | 1.990 | 72.352 | 0.17 |
| tal | | | | |
| ooled OR | 5.545 | 5.037 | 6.103 | 88.99 |
| 0 : cytokines | | | | |
| Arellano-Garcia et a | 12.000 | 2.700 | 53.330 | 0.24 |
| Arellano-Garcia et a | 12.000 | 2.700 | 53.330 | 0.24 |
| Arellano-Garcia et a | 12.000 | 2.700 | 53.330 | 0.24 |
| Arellano-Garcia et a | 7.429 | 1.778 | 31.040 | 0.33 |
| Rajkumar et al. (20 | 75.286 | 29.288 | 193.527 | 0.25 |
| Lee LT et al. (2017 | 5.938 | 1.846 | 19.092 | 0.59 |
| Lee LT et al. (2017 | 7.329 | 2.257 | 23.797 | 0.52 |
| Lee LT et al. (2017 | 11.796 | 3.558 | 39.107 | 0.36 |
| Lee LT et al. (2017 | 7.329 | 2.257 | 23.797 | 0.52 |
| Singh et al. (2020) | 3.595 | 1.335 | 9.679 | 1.00 |
| Sub-total | | | | |
| M-H pooled OR | 11.412 | 7.918 | 16.448 | 4.29 |
| 1 : MMP | | | | |
| Yu et al. 2016 (2016 | 41.824 | 14.145 | 123.666 | 0.34 |
| Yu et al. 2016 (2016 | 5.769 | 3.465 | 9.605 | 2.91 |
| Yu et al. 2016 (2016 | 4.800 | 2.891 | 7.969 | 3.38 |
| Peisker et al. (2017 | 23.044 | 1.263 | 420.370 | 0.09 |
| Ghallab Na et al. (2 | 961.000 | 17.909 | 5.2e+04 | 0.00 |
| Sub-total | | | | |
| M-H pooled OR | 7.883 | 5.720 | 10.864 | 6.72 |
| Overall | | | | |
| M-H pooled OR | 5.953 | 5.447 | 6.507 | 100.00 |
| Test(s) of heterogeneity: | | | | |
| Heterogeneity degrees of | | | | |
| | statistic | freedom | P I-squared** | |
| 2 | 230.95 | 36 | 0.000 84.4% | |
| 0 | 23.22 | 9 | 0.006 61.2% | |
| 1 | 20.33 | 4 | 0.000 80.3% | |
| Overall | 289.42 | 51 | 0.000 82.4% | |
| ** I-squared: the variation in OR attributable to heterogeneity) | | | | |
| Note: between group heterogeneity not calculated; only valid with inverse variance method | | | | |
| Significance test(s) of OR=1 | | | | |
| 2 | z= 34.99 | p = 0.000 | | |
| 0 | z= 13.05 | p = 0.000 | | |
| 1 | z= 12.62 | p = 0.000 | | |
| Overall | z= 39.30 | p = 0.000 | | |

รูปที่ 4 ผล ODD-ratio

วิจารณ์

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐานใดๆ ที่สามารถใช้เป็นเครื่องมือมาตรฐานในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคก่อนมะเร็ง หรือกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง หากสามารถคิดค้นวิธีคัดกรองที่มีความแม่นยำสูงจะสามารถช่วยในการรักษาตั้งแต่ในระยะแรก¹⁴

จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Hema¹³ ในการตรวจหารอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สควมัสโดยใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดอาร์เอ็นเอ และโปรตีน พบว่าโปรตีนเมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส 9 (MMP-9) และ โปรตีน เคเมอร์ริน (chemerin) ให้ค่าความไว และค่าความจำเพาะสูงในการตรวจหารอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สควมัส แต่มีข้อแตกต่างกับการศึกษาใน

ครั้งนี้คือการไม่ได้กล่าวถึงตารางแสดงอคติจากการตีพิมพ์ รวมไปถึงการใช้เกณฑ์การคัดเข้าจากการศึกษาย้อนหลังเพียง 5 ปีทำให้อาจไม่ครอบคลุมการศึกษาจำนวนมาก

จากการศึกษาของ Hirunyakorn¹⁵ เรื่องความแม่นยำของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในการตรวจหารอยโรคมะเร็งช่องปาก: วิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพกลุ่มโปรตีนมีแนวโน้มให้ค่าความไว และค่าความจำเพาะสูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายกลุ่มอื่นจึงเป็นที่มาของวัตถุประสงค์ในการทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณในครั้งนี้เพื่อที่จะระบุได้ว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายกลุ่มใดที่มีแนวโน้มที่จะให้ค่าความแม่นยำสูงในการตรวจคัดกรองรอยโรคมะเร็งช่องปากมะเร็งเซลล์สควมัส เพื่อตอบคำถามว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนมีความแม่นยำในการ

ตรวจหารอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัสเป็นอย่างไร การวางแผนการท้าววิเคราะห์หอยโรคนี้มาจากการ ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของบทความการศึกษาที่เป็นการ คัดกรอง หรือการวินิจฉัย (screening and diagnostic test) รวมทั้ง การศึกษาที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งที่มี และไม่มี การท้าววิเคราะห์หอยโรค ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 2010-2020 พบว่ามีความหลากหลายของข้อมูลทั้งในเรื่องของชนิดตัว บ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย กลุ่มตัวอย่างที่เข้าสู่การศึกษา การวัดผล การศึกษาที่มีความแตกต่างกัน รวมทั้งความไม่ชัดเจนในการประเมิน อดิตงานวิจัย

การประเมินอคติในงานวิจัยพบว่าการศึกษาทั้งหมดทั้ง 15 การศึกษามีอคติในการเรื่องของการคัดเลือกผู้ป่วยโดยทั้ง 15 การ ศึกษาที่มีอคติในการคัดเลือกผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์สูง ไม่มีการสุ่มของ ผู้ป่วย เมื่อมองในเกณฑ์ของการทดสอบดัชนีมาตรฐานยังไม่ชัดเจน เนื่องจากไม่ระบุการปกปิดข้อมูลของการทดสอบมาตรฐาน และการทดสอบมาตรฐานก็ไม่ได้มีมาตรฐานเดียวกันอาจเป็นสาเหตุ หนึ่งของการเกิดความไม่เป็นเนื้อเดียวกันได้ เมื่อพิจารณาอคติใน การทดสอบมาตรฐาน (reference standard) และอคติด้านการ ไหลและเวลา (flow and timing) ส่วนใหญ่อยู่ในระดับต่ำและไม่ ชัดเจน สอดคล้องกับการศึกษาของ Al¹⁶ ที่พบว่าเมื่อคัดจากการ ตีพิมพ์สูงในการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย

การวิเคราะห์ข้อมูลจากการคำนวณข้อมูลทั้ง 15 ชุด ผล การวิเคราะห์พบว่า ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนมีความ ไวเท่ากับ 0.78 (95% CI = 0.74, 0.82) มีค่า I² ของค่าความ ไวเท่ากับ 89.2 และมีค่าความจำเพาะ เท่ากับ 0.71 (95% CI = 0.65, 0.76) มีค่า I² ของค่าความจำเพาะเท่ากับ 93.14 แสดงถึง ข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกัน การที่ข้อมูลขาดความเป็นเนื้อเดียวกัน นั้น เมื่อประเมินค่าความไว และค่าความจำเพาะพบว่า ค่าความ ไวและค่าความจำเพาะจากการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายใน ทุกกลุ่มนั้นยังมีค่าไม่สูงมากพอที่จะใช้ในทางการแพทย์ได้ เนื่อง จากว่าเป็นการศึกษาประเภทการคัดกรองหรือการวินิจฉัย อาจเกิดจาก การกำหนด threshold level หรือ cut-off level ที่แตกต่างกัน ของแต่ละการศึกษา โดยความแตกต่างที่เกิดขึ้นนั้นสามารถกำจัด ด้วยการใช้สถิติวิเคราะห์หอยโรคแบบ Hierarchical model แต่ ในส่วนของความไม่ชัดเจนที่มีอยู่ อาจมีสาเหตุจากปัจจัย อื่น เช่น การมีขนาดกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน รวมทั้งการมีอคติ จากการตีพิมพ์

จากการวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ Deek's test พบว่า ค่า p - value < 0.1 แสดงถึงการมีอคติจากการตีพิมพ์ สอดคล้อง กับ funnel plot ซึ่งแสดงการกระจายที่ไม่สมมาตร อาจเกิดจาก การสืบค้นที่ไม่ครอบคลุมพอ และการศึกษาที่คัดเข้ามายังมีอคติ ค่อนข้างสูง

เมื่อทำการทดสอบกลุ่มย่อยพิจารณาค่า pooled diagnostic odd ratio พบว่ากลุ่ม cytokines มีค่า pooled ODD ratio อยู่ที่

11.41 (95% CI = 7.92, 16.45) สูงกว่ากลุ่ม metalloproteinase และกลุ่ม other proteins ซึ่งมีค่า pooled ODD ratio อยู่ที่ 7.88 (95% CI = 5.72, 10.86), และ 5.545 (95% CI = 5.04, 6.10) ตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงว่าการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย กลุ่มโปรตีนชนิด cytokines มีโอกาสตรวจเจอผลบวก ของมะเร็ง ช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส มากถึง 11.41 เท่ามีแนวโน้ม มากกว่าทั้งในกลุ่ม metalloproteinase และกลุ่ม other proteins แต่ยังคงต้องสังเกตว่าในกลุ่ม cytokines ถึงแม้จะมีค่า pooled ODD ratio อยู่ที่ 11.41 สูงกว่าอีกทั้งสองกลุ่มทดสอบ เมื่อพิจารณา ดูในส่วนของค่า 95% confidence interval พบว่ายังมีค่าค่อนข้าง กว้าง เกิดจากสาเหตุของการศึกษาที่ยังมีจำนวนน้อย

ข้อจำกัดเกี่ยวกับการสืบค้นข้อมูลในครั้งนี้ ได้แก่ บทความที่ ได้มาจาก PubMed และ Google scholar เท่านั้น และการศึกษา ส่วนใหญ่ยังเป็น cross-sectional study ข้อจำกัดในการคัดเลือก การศึกษาที่เป็นภาษาไทย และภาษาอังกฤษเท่านั้น และยังมี การแบ่งกลุ่มการทดสอบที่ไม่ชัดเจนในกลุ่มทดสอบ เช่นในการทดสอบ ของ Yu¹⁷ ที่แบ่งกลุ่มการทดสอบระหว่างกลุ่มควบคุมคือกลุ่มคนที่ ไม่มีโรคและคนที่มียอยโรคความผิดปกติเสียงมะเร็งช่องปากเปรียบ เทียบกับรอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดสความัส ต่างกับกลุ่มอื่นที่แบ่ง เฉพาะกลุ่มควบคุมปกติ และรอยโรคมะเร็งช่องปากชนิดสความัส

การวิเคราะห์หอยโรคในครั้งนี้นี้ยังไม่สามารถตอบประเด็นว่า ความไม่ชัดเจนของทั้ง 15 การศึกษานี้เกิดจากสาเหตุใด ผลจากการวิเคราะห์หอยโรคนี้อาจนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานในการ ศึกษาต่อไป รวมทั้งต้องมีการวิจัยที่มีคุณภาพสูง มีการออกแบบให้ ไม่มีอคติ เพื่อใช้ประกอบการสรุปว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย ชนิดโปรตีนชนิดใดมีความแม่นยำเพียงพอ และมีแนวโน้มที่จะ นำไปพัฒนาในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งช่องปากชนิดมะเร็ง เซลล์สความัสได้ในอนาคต

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลเพื่อทำการวิเคราะห์หอยโรค พบ ว่าการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายชนิดโปรตีนในการตรวจหา มะเร็งช่องปากชนิดมะเร็งเซลล์สความัส ในภาพรวมมีค่าความไว เท่ากับ 0.78 (95% CI = 0.74, 0.82) ค่าความจำเพาะเท่ากับ 0.71 (95% CI = 0.65, 0.76) พบว่าค่าความแม่นยำในส่วนของค่า ความไว และค่าความจำเพาะยังไม่สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการ ตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์ได้ อาจเป็นได้เพียงเครื่องมือที่ช่วยใน การคัดกรองได้เท่านั้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อ.พญ.ทพญ. กรรณิกา ชูเกียรติมั่น สำหรับ คำแนะนำและการวิเคราะห์ผลทางสถิติ ขอขอบคุณสถาบันทันตกรรม ที่ช่วยสนับสนุนให้การดำเนินการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

References

1. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clin Oral Investig* 2018;22:633-40.
2. Chandu A, Smith AC, Rogers SN. Health-related quality of life in oral cancer: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:495-502.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
4. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Amarasinghe H, Subramanian S, Johnson N. Oral Cancer: Prevention, Early Detection, and Treatment. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC);2015.
5. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe HK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and etiology. *Periodontol* 2000. 2011;57:19-37.
6. Werning JW. *Oral cancer : diagnosis, management, and rehabilitation*. New York: Thieme Medical Publishers; 2007. p.354.
7. Toh Y, Oki E, Ohgaki K, Sakamoto Y, Ito S, Egashira A, et al. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *Int J Clin Oncol* 2010;15:135-44.
8. Giri S, Idle JR, Chen C, Zabriskie TM, Krausz KW, Gonzalez FJ. A metabolomic approach to the metabolism of the areca nut alkaloids arecoline and arecaidine in the mouse. *Chem Res Toxicol* 2006;19:818-27.
9. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Cancer Res Ther* 2016;12:458-63.
10. Brinkmann O, Kastratovic DA, Dimitrijevic MV, Konstantinovic VS, Jelovac DB, Antic J, et al. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population. *Oral Oncol* 2011;47:51-5.
11. Meleti M, Cassi D, Vescovi P, Setti G, Pertinhez TA, Pezzi ME. Salivary biomarkers for diagnosis of systemic diseases and malignant tumors. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:e299-e310.
12. Liao PH, Chang CY, Huang MF, Tai KW, Chou MY. Mutation of p53 gene codon 63 in saliva as a molecular marker for oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2000;36:272-6.
13. Shree KH, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, et al. Saliva as a Diagnostic Tool in Oral Squamous Cell Carcinoma - a Systematic Review with Meta Analysis. *Pathol Oncol Res* 2019;25:447-53.
14. Rajkumar K, Nandhini G, Ramya R, Rajashree P, Kumar AR, Anandan SN. Validation of the diagnostic utility of salivary interleukin 8 in the differentiation of potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinoma in a region with high endemicity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118:309-19.
15. Hirunyakorn K, Thaweedej S. The Accuracy of Salivary Biomarkers Detection of Oral Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of The Department of Medical Services* 2020;45:193-201.
16. AlAli AM, Walsh T, Maranzano M. CYFRA 21-1 and MMP-9 as salivary biomarkers for the detection of oral squamous cell carcinoma: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020;49:973-83.
17. Yu JS, Chen YT, Chiang WF, Hsiao YC, Chu LJ, See LC, et al. Saliva protein biomarkers to detect oral squamous cell carcinoma in a high-risk population in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:11549-54.