

การศึกษาผลทางพยาธิของผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่แผนกหู คอ จมูก โรงพยาบาลพัทลุง

พรปณิธาน สมเจริญวัฒนา พ.บ.

Pathologic lymph node results and the risk factors of malignancy in the patients who presented with cervical lymphadenopathy at Otolaryngology department, Phatthalung hospital

Abstract

Objective: This study was conducted in order to achieve accuracy diagnosis and the best treatment for the patients who presented with cervical lymphadenopathy. A patient characteristic, age, gender, location of lymph node, size of lymph node, pathological results and the risk factors of malignancy were determined.

Materials and methods: This is a retrospective descriptive study and the medical record reviewed of 140 patients who underwent cervical lymph node biopsy between the period of January 2010 and May 2017 at Otolaryngology unit, Phatthalung hospital. Inclusion criteria is neck node unknown primary or cervical lymphadenopathy, which did not improve after treatment 4 weeks. Data recorded were collected including; gender, age, location and size of lymph node and pathological results. Statistical analysis was performed using the SPSS version 11. A p-value <0.05 was accepted as statistically significant. Categorical variables were presented as percentages.

Results: A total 140 patients with cervical lymphadenopathy were collected. Females were 53.57% whereas 46.43% were male. According to age group, the common pathological result in a range of 0-15 year-old is reactive hyperplasia (69.57%), the common pathological result in a range of 15-60 year-old is caseous granulomatous (55.56%). In this age group, 4 patients also have positive HIV test and 1 patient has concomitant with diabetes mellitus and the common pathological result in patients who were over 60 year-old is lymphoma (48%). All patients in this age group have negative results of HIV test and just only one patient has concomitant with diabetes mellitus. The risk factors of malignancy are male (risk ratio 2.04), patients over the age of 45 years (50%, risk ratio 5.86). The

Pompanitan Somcharoenwattana M.D.
Department of Otolaryngology
Phatthalung hospital
Phatthalung Province

risk of malignancy when the size of lymph node over 2 cm. (67.44%, risk ratio 9.35). Submandibular area is the most potential location to be the risk of malignancy (80%, risk ratio 3.54) and the most common malignancy cell type is lymphoma. According to the pathological results of cervical lymphadenopathy, caseous granulomatous is the common pathology at cervical, supraclavicular and submental area (39.13%, 52.94 and 100%, respectively). At the submandibular area, lymphoma was found in 80%.

Conclusion : Cervical lymphadenopathy is the common finding in all age groups and it is the challenging clinical presentations for diagnosing and management. Cervical lymphadenopathy can occur for a number of causes including infection, benign, malignancy, autoimmune, drug induced or iatrogenic. The complete history taking, meticulous physical examination and the risk evaluation are essential for early diagnosing and management of patients who presented with cervical lymphadenopathy. The fundamental data from this study is important and necessary for counseling and planning of the best treatment to the patients who attend in otolaryngology unit at Patthalung hospital. According to pathological results, the most common benign cell type of cervical lymphadenopathy is caseous granulomatous, the most common malignant cell type of cervical lymphadenopathy is lymphoma and the most common cell type in childhood is reactive hyperplasia.

Keyword : cervical lymphadenopathy , lymph node biopsy, risk factors of malignancy

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาข้อมูลผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องจากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาและปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง เพื่อสามารถนำข้อมูลพื้นฐานเหล่านี้ไปใช้ในการวางแผนการรักษาแก่ผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง แม่นยำและดีที่สุด

วัสดุและวิธีการ : ทำการวิจัยเชิงพรรณนา แบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) ในผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุ ที่เข้ารับการผ่าตัดวินิจฉัยที่แผนก หู คอ จมูก โรงพยาบาลพัทลุง ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 31 พฤษภาคม 2560 จำนวน 140 คน จากเวชระเบียนประวัติผู้ป่วยและใบแจ้งผลพยาธิวิทยา รวบรวมข้อมูลคุณลักษณะผู้ป่วยเกี่ยวกับ เพศ อายุ ตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง ขนาดของต่อมน้ำเหลือง และผลพยาธิวิทยา จากนั้นนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติโปรแกรม SPSS version 11 เป็นสถิติเชิงพรรณนา โดยใช้ร้อยละ

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุ มีทั้งสิ้น 140 ราย เป็นเพศหญิง 75 ราย (ร้อยละ 53.57) เพศชาย 65 ราย (ร้อยละ 46.43) จากการศึกษาผลตรวจทางพยาธิวิทยาที่แบ่งตามช่วงอายุ จะพบว่าช่วงอายุ 0-15 ปี พบเป็น reactive lymphoid hyperplasia มากที่สุด คือร้อยละ 69.57 และในช่วงอายุที่มากกว่า 15-60 ปี พบเป็น caseous granulomatous มากที่สุด คือพบร้อยละ 55.56 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าผลเลือด HIV positive 4 ราย และมี 1 รายที่เป็นเบาหวาน สำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี พบเป็น Lymphoma มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 48 ซึ่งกลุ่มนี้ผลเลือด HIV negative ทุกรายและมีเพียง 1 รายที่เป็นเบาหวาน

สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบว่า เพศชายมีโอกาสเสี่ยงมากกว่าผู้หญิง 2.04 เท่า (Risk ratio 2.04) และอายุที่มากกว่า 45 ปี พบได้ร้อยละ 50.00 (risk ratio 5.86) ขนาดต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดที่โตกว่า 2 เซนติเมตร เป็นมะเร็งร้อยละ 67.44 (risk ratio 9.35) ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งพบว่าบริเวณ submandibular มีความเสี่ยง มากที่สุดพบร้อยละ 80 (Risk ratio 3.54) โดยพบเป็น lymphoma มากที่สุด

เมื่อศึกษาผลทางพยาธิวิทยาเทียบกับตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุ พบว่าต่อมน้ำเหลืองที่โตที่ตำแหน่ง neck ,supraclavicular และ submental มีผลทางพยาธิเหมือนกันทั้งสามตำแหน่ง คือพบเป็น caseous granulomatous มากที่สุด คือ พบร้อยละ 39.13, 52.94 และ 100 ตามลำดับ แต่ในส่วนของ submandibular พบว่าเป็น lymphoma มากที่สุดคือร้อยละ 80

สรุป : ภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทุกช่วงอายุและเป็นอาการนำของหลายโรค จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายในการตรวจวินิจฉัย รักษาเพราะมีสาเหตุที่หลากหลาย เช่น infection, benign, malignant, autoimmune, drug induce และ มีความแตกต่างกันในการนึกถึงโรคในแต่ละช่วงอายุของผู้ป่วย การซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด ซึ่งรวมถึง อายุผู้ป่วย, ระยะเวลาที่เป็น, ขนาดของก้อน, ตำแหน่งก้อน และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ จึงมีความสำคัญที่ช่วยในการประเมินเบื้องต้น ดังนั้นการได้ข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นจึงมีความจำเป็นและสำคัญมากในการให้คำแนะนำรวมถึงวางแผนในการรักษาให้ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่แผนก หู คอ จมูก ที่โรงพยาบาลพัทลุง ซึ่งจากการศึกษานี้ผลพยาธิวิทยาในกลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็งพบเป็น caseous granulomatous lymphadenitis มากที่สุด กลุ่มที่เป็นมะเร็งพบเป็น lymphoma มากที่สุด และในกลุ่มผู้ป่วยเด็กพบเป็น reactive lymphoid hyperplasia มากที่สุด

คำรหัส : ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุ, การตรวจชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง, ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง

Original Articles

นิพนธ์ต้นฉบับ

บทนำ

ภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทุกช่วงอายุและอาจเป็นอาการนำของหลายโรค^{1,2,3,4} จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายในการตรวจวินิจฉัยเพราะมีสาเหตุที่หลากหลาย^{1,2}ซึ่งสาเหตุอาจเป็นได้จาก infection, benign, malignant, autoimmune, drug induce, iatrogenic⁵ และเป็นภาวะที่พบได้บ่อยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่^{6,7} ยิ่งถ้าเป็นในเด็กมักจะก่อให้เกิดความกังวลทั้งในพ่อแม่

ผู้ปกครองและทีมผู้ดูแลรักษา^{6,8} เพื่อจะหาสาเหตุและวางแผนการรักษาที่ถูกต้องและทันทั่วถึงถึงแม้ว่าในเด็กสาเหตุส่วนใหญ่ของต่อมน้ำเหลืองที่คอโตมักเกิดจากการติดเชื้อเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ แต่ภาวะของเนื้องอกหรือมะเร็งก็ควรพิจารณาด้วย^{4,9} ภาวะต่อมน้ำเหลืองโต หมายถึงภาวะที่ต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะผิดปกติไปจากเดิมทั้งในเรื่อง ขนาด ความยืดหยุ่นและอาจมีอาการแสดงอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น กดเจ็บ บวมแดง หรือยึดติดอวัยวะข้างเคียง⁴

การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดพอจะบอกสาเหตุได้บ้าง และสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองที่คอได้ 2 กลุ่มหลักคือ Localize และ generalized ซึ่งกลุ่ม localized lymphadenopathy มักมีสาเหตุที่สัมพันธ์กับการระบายของต่อมน้ำเหลือง (lymphatic drainage pattern)⁵ เช่น BCG Lymphadenopathy, pyogenic infection¹⁰ และกลุ่ม generalize lymphadenopathy มักสัมพันธ์กับ systemic disease⁵ เช่น CMV, infection, mononuclear, rubella ,acute leukemia, non HL lymphoma, EBV, HIV ,Autoimmune 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งในผู้ใหญ่ พบว่ามักเจอใน ผู้ชาย, อายุมากกว่า 45 ปี, ก่อนที่มีขนาดใหญ่,ตำแหน่งก้อนที่อยู่ supraclavicular region และอาจมีอาการอื่นร่วม เช่น ไข้ เหงื่อออก น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ^{5,7,11,12} ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในเด็ก มักพบเป็น generalized lymphadenopathy, LN > 3 cm, มี hepatosplenomegaly, high serum CRP, LDH, uric acid, lactate dehydrogenous ,no hilum in ultrasound^{11,13} ตำแหน่ง supraclavicular^{2,14}

การซักประวัติ ตรวจร่างกาย อย่างละเอียด สามารถจะช่วยวินิจฉัยโรคได้บ้าง และไม่จำเป็นต้องส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองโตทุกราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะจากการติดเชื้อชัดเจน แต่ในรายที่ไม่สามารถวิเคราะห์ได้จากอาการและอาการแสดงเพียงอย่างเดียว การส่งตรวจเพิ่มเติมอาจมีความจำเป็น เพื่อให้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง แม่นยำมากขึ้น เช่น การตรวจวินิจฉัยทางเลือด ดูลักษณะเม็ดเลือด หรือค่าที่ผิดปกติอย่างอื่น การส่งตรวจ imaging Studies (ultrasound ,CT scan)^{1,5,7,9,15,16} การส่งตรวจอัลตราซาวด์ เป็นการตรวจที่ non invasive สามารถประเมินต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใน superficial region ที่คอได้ดี สามารถบอกจำนวน ขนาด ตำแหน่ง รูปร่าง ขอบเขต การไหลเวียนของเส้นเลือดสู่ก้อนและลักษณะภายในของต่อมน้ำเหลืองได้ดี⁷การส่งตรวจ CT scanในส่วนของ Head and Neck ก็จะมีประโยชน์มากขึ้น บอกรายละเอียดได้มากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะรายที่เป็น neck node unknown primary^{17,18} สำหรับ tissue biopsyหมายถึง FNA, core needle

biopsy ,open/excisional biopsy⁵

FNA มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยในขั้นต้น และเป็นหัตถการที่ทำได้ง่ายมีภาวะแทรกซ้อนน้อย แต่อาจมีข้อจำกัดถ้าถึงภาวะต่อมน้ำเหลืองโตจาก Lymphoma^{3,4,19,20} ดังนั้นการทำ excision biopsy จะช่วยให้วินิจฉัยได้แม่นยำกว่า ค่อนข้างปลอดภัย มี morbid และ mortal น้อย ถือได้ว่าเป็น gold standard ในการตรวจวินิจฉัยภาวะต่อมน้ำเหลืองโตที่ไม่ทราบสาเหตุ^{1,6,21} บ่งชี้ที่ควรพิจารณาทำ excision biopsy คือ ก้อนต่อมน้ำเหลืองโตที่สงสัยมะเร็งและ Lymphoma, generalized adenopathy, ก้อนที่ตำแหน่ง supraclavicular, ลักษณะก้อนที่แข็ง ยึดติดกับอวัยวะข้างเคียง^{3,4,12,14,22} สำหรับผู้ป่วยที่มาด้วย peripheral lymphadenopathy ที่จากประวัติและตรวจร่างกายที่มีลักษณะ localized และ benign clinical สามารถให้การรักษาและติดตามอาการได้ประมาณ 3 ถึง 4 สัปดาห์ ก่อนที่จะแนะนำให้ทำ excisional LN biopsy เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องและให้การรักษาที่เหมาะสม รวดเร็ว^{4,12}

ดังนั้นสิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองที่คอโตโดยเฉพาะที่ไม่ทราบสาเหตุ คือการวินิจฉัยหาสาเหตุที่ถูกต้อง รวดเร็วและแม่นยำ เพื่อให้การรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ การซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด ซึ่งรวมถึง อายุผู้ป่วย, ระยะเวลาที่เป็น, ขนาดของก้อน, ตำแหน่งก้อน และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ จึงมีความสำคัญที่ช่วยในการประเมินเบื้องต้น แต่อาจไม่ได้การวินิจฉัยที่จำเพาะ ดังนั้นการทราบถึงผลทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองที่คอโตจึงมีความสำคัญ

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่แผนก หู คอ จมูก ที่โรงพยาบาลพัทลุงด้วยเรื่องก้อนที่คอโตพบว่าส่วนใหญ่มีปัญหาเรื่องต่อมน้ำเหลืองที่คอโตมากที่สุด โดยเฉพาะกลุ่มที่โตโดยไม่ทราบสาเหตุ แต่ยังไม่เคยรวบรวมข้อมูลว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยกลุ่มอายุใด ข้อมูลทั่วไปเป็นอย่างไร ผลทางพยาธิวิทยาเป็นแบบไหน และข้อมูลใดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อสามารถนำข้อมูลพื้นฐานเหล่านั้นไปใช้ในการวางแผน แนะนำการรักษาแก่ผู้ป่วยและช่วยใน

การตัดสินใจในการรักษาได้ เมื่อทราบข้อมูลส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในจังหวัดพัทลุง

ผลการศึกษา

จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดวินิจฉัยต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุทั้งสิ้น 140 คน เป็นเพศหญิง 75 คน (ร้อยละ 53.57) เพศชาย 65 คน

(ร้อยละ 46.43) พบว่าอายุน้อยที่สุดที่ได้รับการผ่าตัดคือ 2 ปี และมากที่สุดคือ 77 ปี โดยอายุเฉลี่ยคือ 37.01 ปี ช่วงอายุ 0-15 ปี, 16-30 ปี, 31-45 ปี, 46-60 ปี และมากกว่า 60 มีจำนวน 23 คน (ร้อยละ 16.43), 29 คน (ร้อยละ 20.71), 36 คน (ร้อยละ 25.71), 27 คน (ร้อยละ 19.29), 25 คน (ร้อยละ 17.86) ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้ป่วย (n = 140)

คุณลักษณะ	จำนวนคน (ร้อยละ)
เพศ	
- หญิง	75 (53.57)
- ชาย	65 (46.43)
อายุ (ปี) เฉลี่ย 37.01 ปี (Rang = 2 - 77 ปี)	
- 0 – 15	23 (16.43)
- >15 – 30	29 (20.71)
- >30 – 45	36 (25.71)
- >45 – 60	27 (19.29)
- > 60	25 (17.86)

ขนาดต่อมน้ำเหลือง 0-2 เซนติเมตร, 2-4 เซนติเมตร และขนาดมากกว่า 4 เซนติเมตร มีจำนวน 97 คน (ร้อยละ 69.29), 36 คน (ร้อยละ 25.71) 7 คน (ร้อยละ 5) ตามลำดับ โดยตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองที่โตพบบริเวณลำคอ, ตำแหน่ง supraclavicular, ตำแหน่ง submandibular และตำแหน่ง submental มี 115 คน (ร้อยละ 82.15), 17 คน (ร้อยละ 12.14), 5 คน (ร้อยละ 3.57) และ 3 คน (ร้อยละ 2.14) ตามลำดับ และผลตรวจทางพยาธิวิทยา กลุ่มไม่ใช่มะเร็ง พบ Caseous granulomatous inflammation, reactive lymphoid hyperplasia, Necrotizing lymphadenitis และ Kikuchi disease มีจำนวน 58 คน (ร้อยละ 41.44), 39 คน (ร้อยละ 27.86), 5 คน (ร้อยละ 3.57) และ 2 คน (ร้อยละ 1.42) ตามลำดับ และผลตรวจทางพยาธิวิทยา กลุ่มเป็นมะเร็ง พบ Lymphoma, Metastatic carcinoma และ Small cell carcinoma มีจำนวน 22 คน (ร้อยละ 15.71), 13 คน (ร้อยละ 9.29),

1 คน (ร้อยละ 0.71) ตามลำดับ ในส่วนของ Metastatic carcinoma 13 คน พบ Squamous cell carcinoma, Papillary carcinoma มีจำนวน 5 คน (ร้อยละ 38.47), 4 คน (ร้อยละ 30.77) ตามลำดับ และพบ Non small cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, poorly differentiated carcinoma และ malignant melanoma จำนวนเท่ากันคือ 1 คน (ร้อยละ 7.69) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะของต่อมน้ำเหลือง (n = 140)

คุณลักษณะ	จำนวนคน (ร้อยละ)
ขนาดของต่อมน้ำเหลือง(เซนติเมตร)	
- 0 – 2.00	97(69.29)
- 2.01 – 4.00	36(25.71)
- > 4	7(5.00)
ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง	
- Supraclavicular	17(12.14)
- Submandibular	5(3.57)
- Sub mental	3(2.14)
- Neck	115(82.15)
ผลชิ้นเนื้อ	
- Carcinoma	36(25.71)
• Lymphoma	22(15.71)
• Metastatic carcinoma	13(9.29)
• small cell carcinoma	1(0.71)
- Non-Carcinoma	104(74.29)
• Reactive lymphoid hyperplasia	39(27.86)
• Caseous granulomatous	58(41.44)
• Necrotizing lymphadenitis	5(3.57)
• Kikuchi disease	2(1.42)
ผลชิ้นเนื้อกลุ่ม Metastatic carcinoma (n = 13)	
- squamous cell carcinoma	5(38.47)
- papillary carcinoma	4(30.77)
- non small cell carcinoma	1(7.69)
- undifferentiated carcinoma	1(7.69)
- poorly differentiated carcinoma	1(7.69)
- malignant melanoma	1(7.69)

สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบว่า เพศชายมีโอกาเสี่ยงมากกว่าผู้หญิงถึง 2.04 เท่า (Risk ratio 2.04) และอายุที่มากกว่า 45 ปี เสี่ยงมากกว่า 5.86 เท่า (risk ratio 5.86) ขนาดต่อมน้ำเหลืองที่โตกว่า 2 เซนติเมตร เสี่ยงมากกว่า 9.35 เท่า (Risk ratio 9.35) ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองพบว่าบริเวณ submandibular มีความเสี่ยงมากกว่า 3.541 เท่าเมื่อเทียบกับตำแหน่งคอ (Risk ratio 3.54) ตำแหน่ง supraclavicular เสี่ยง 1.56 เท่าเมื่อเทียบกับตำแหน่งคอ (Risk ratio 1.56) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Univariate analysis (n = 140)

คุณลักษณะ	ทั้งหมด	มะเร็ง		Risk Ratio	95% CI
		จำนวน	ร้อยละ		
เพศ					
- ชาย	65	23	34.38	2.04	1.128-3.695
- หญิง	75	13	17.33	Ref.	
อายุ (ปี)					
- > 45	58	29	50.00	5.86	2.756-12.446
- 0 – 45	82	7	8.54	Ref.	
ขนาดต่อมน้ำเหลือง (เซนติเมตร)					
- > 2	43	29	67.44	9.35	4.445-19.650
- 0 – 2	97	7	7.22	Ref.	
ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง					
- Supraclavicular	17	6	35.29	1.56	0.755-3.230
- Submandibular	5	4	80.00	3.54	2.034-6.155
- Sub mental	3	0	0.00	0.00	-
- Neck	115	26	22.61	Ref.	

เมื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบบ Multivariate analysis พบว่าเพศชายมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมากกว่าผู้หญิง 4.14 เท่า (OR 4.14) อายุที่มากกว่า 45 ปี มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 10.72 เท่าเมื่อเทียบกับอายุที่น้อยกว่า 45 ปี (OR 10.72) ขนาดก้อนที่มากกว่า 2 เซนติเมตร มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 28.69 เท่าเมื่อเทียบกับขนาดก้อนที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร (OR 28.69) และสุดท้ายคือตำแหน่ง submandibular มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 30.24 เท่าเมื่อเทียบกับตำแหน่งอื่น (OR 30.24) ดังตาราง 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Multivariate analysis (n = 140)

คุณลักษณะ	OR	95% CI	P-value
เพศชาย	4.14	1.212 - 14.123	0.023
อายุมากกว่า 45 ปี	10.72	3.039 - 37.795	<0.000
ขนาดก้อนมากกว่า 2 เซนติเมตร	28.69	8.302 – 99.123	<0.000
ตำแหน่ง Submandibular	30.24	0.921 – 993.310	0.056

เมื่อเปรียบเทียบตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองกับผลตรวจทางพยาธิวิทยา ตำแหน่งลำคอ พบเป็น caseous granulomatous, Reactive lymphoid hyperplasia, Lymphoma, metastatic carcinoma, Necrotizing lymphadenitis, Kikuchi disease และ small cell carcinoma มีจำนวน 45 คน (ร้อยละ 39.13), 38 คน (ร้อยละ 33.04), 15 คน (ร้อยละ 13.04), 10 คน (ร้อยละ 8.70), 4 คน (ร้อยละ 3.48), 2 คน (ร้อยละ 1.74) และ 1 คน (ร้อยละ 0.87) ตามลำดับ ตำแหน่ง

supraclavicular ผลเป็น caseous granulomatous 9 คน (ร้อยละ 52.94) เป็น lymphoma และ metastatic carcinoma จำนวนเท่ากันคือ 3 คน (ร้อยละ 17.65) เป็น Reactive lymphoid hyperplasia กับ Necrotizing lymphadenitis จำนวนเท่ากันคือ 1 คน (ร้อยละ 5.88) ตำแหน่ง Submandibular ผลเป็น Lymphoma 4 คน (ร้อยละ 80) และเป็น caseous granulomatous 1 คน (ร้อยละ 20) ตำแหน่ง Submental เป็น caseous granulomatous 3 คน (ร้อยละ 100) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่โตกับผลตรวจทางพยาธิวิทยา

ตำแหน่ง	ผลตรวจทางพยาธิวิทยา							รวม
	Lymphoma	Metastatic carcinoma	small cell carcinoma	Reactive lymphoid hyperplasia	Caseous granulomatous	Necrotizing lymphadenitis	kikuchi disease	
Supraclavicular จำนวน	3	3	-	1	9	1	-	17
ร้อยละ	17.65	17.65	-	5.88	52.94	5.88	-	100.00
Submandibular จำนวน	4	-	-	-	1	-	-	5
ร้อยละ	80.00	-	-	-	20.00	-	-	100.00
Sub mental จำนวน	-	-	-	-	3	-	-	3
ร้อยละ	-	-	-	-	100.00	-	-	100.00
Neck จำนวน	15	10	1	38	45	4	2	115
ร้อยละ	13.04	8.70	0.87	33.04	39.13	3.48	1.74	100.00
รวม จำนวน	22	13	1	39	58	5	2	140
ร้อยละ	15.71	9.29	0.71	27.86	41.43	3.57	1.43	100.00

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลช่วงอายุกับผลตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าในกลุ่มเด็กอายุ 0-15 ปี พบเป็น Reactive lymphoid hyperplasia, caseous granulomatous และ Necrotizing lymphadenitis มีจำนวน 16 คน (ร้อยละ 69.57), 6 คน (ร้อยละ 26.09) และ 1 คน (ร้อยละ 4.35) ตามลำดับ กลุ่มอายุมากกว่า 15 ถึง 30 ปี พบ caseous granulomatous, Reactive lymphoid hyperplasia, Necrotizing lymphadenitis, Kikuchi disease และ Lymphoma มีจำนวน 13 คน (ร้อยละ 44.83), 10 คน (ร้อยละ 34.48), 3 คน (ร้อยละ 10.34) และ 2 คน (ร้อยละ 6.90) และ 1 คน (ร้อยละ 3.45) ตามลำดับ กลุ่มอายุมากกว่า 30 ถึง 45 ปี พบ caseous granulomatous, Reactive lymphoid hyperplasia, Lymphoma, Metastatic carcinoma และ Necrotizing lymphadenitis มีจำนวน 20 คน (ร้อยละ 55.56), 8 คน (ร้อยละ 22.22), 4 คน (ร้อยละ 11.11), 3 คน (ร้อยละ 8.33) และ 1 คน (ร้อยละ 2.78) ตามลำดับ กลุ่มอายุมากกว่า 45 ถึง 60 ปี พบ caseous granulomatous, Lymphoma, Metastatic carcinoma และ Reactive lymphoid hyperplasia มีจำนวน 15 คน (ร้อยละ 55.56), 5 คน (ร้อยละ 18.52), 4 คน (ร้อยละ 14.81) และ 1 คน (ร้อยละ 3.45) ตามลำดับ กลุ่มอายุที่มากกว่า 60 ปี พบเป็น Lymphoma, Metastatic carcinoma, caseous granulomatous, Reactive lymphoid hyperplasia และ Small cell carcinoma มีจำนวน 12 คน (ร้อยละ 48), 6 คน (ร้อยละ 24), 3 คน (ร้อยละ 16), 2 คน (ร้อยละ 8) และ 1 คน (ร้อยละ 4) ตามลำดับ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่ได้กับผลตรวจทางพยาธิวิทยา

ช่วงอายุ		Lymphoma	Metastatic carcinoma	small cell carcinoma	Reactive lymphoid hyperplasia	Caseous granulomatous	Necrotizing lymphadenitis	kikuchi disease	รวม
0 – 15 ปี	จำนวน	0	0	0	16	6	1	0	23
	ร้อยละ	0.00	0.00	0.00	69.57	26.09	4.35	0.00	100.00
> 15 – 30 ปี	จำนวน	1	0	0	10	13	3	2	29
	ร้อยละ	3.45	0.00	0.00	34.48	44.83	10.34	6.90	100.00
> 30 – 45 ปี	จำนวน	4	3	0	8	20	1	0	36
	ร้อยละ	11.11	8.33	0.00	22.22	55.56	2.78	0.00	100.00
> 45 – 60 ปี	จำนวน	5	4	0	3	15	0	0	27
	ร้อยละ	18.52	14.81	0.00	11.11	55.56	0.00	0.00	100.00
> 60 ปี	จำนวน	12	6	1	2	4	0	0	25
	ร้อยละ	48.00	24.00	4.00	8.00	16.00	0.00	0.00	100.00
รวม	จำนวน	22	13	1	39	58	5	2	140
	ร้อยละ	15.71	9.29	0.71	27.86	41.43	3.57	1.43	100.00

วิจารณ์

ในร่างกายคนเรามีต่อมน้ำเหลืองกระจายอยู่ทั่วตัวประมาณ 600 ต่อมน้ำ 23 ม้าม, ต่อมน้ำทอนซิล, ต่อมน้ำอะดินอยด์ และ peyer's patches ก็เป็นส่วนหนึ่งของต่อมน้ำเหลืองที่คอยช่วยกำจัดเชื้อโรค antigen จาก extracellular fluid และโดยทั่วไปพบว่า peripheral lymph nodes จะอยู่ในชั้นลึกลงไปใต้ subcutaneous tissue และสามารถคลำพบได้เมื่อมีสาเหตุที่ทำให้ก้อนโตขึ้น

โดยทั่วไปพบว่าต่อมน้ำเหลืองที่โตเร็วภายใน 2 สัปดาห์และไม่เล็กลงภายใน 4-6 สัปดาห์ รวมถึงไม่ completely regressed ภายใน 8-12 สัปดาห์ ควรที่จะพิจารณาทำ biopsy^{24,25} และพบว่าต่อมน้ำเหลืองที่โตน้อยกว่า 1 เซนติเมตร ยอมรับได้ว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ต่อมน้ำเหลืองที่โตมากกว่า 2 เซนติเมตร ควรจะนึกถึงกลุ่มของ malignant และ granulomatous ด้วย²⁶

การเจาะ FNA ควรพิจารณาทำเพื่อวินิจฉัยแยกกลุ่มโรคระหว่าง benign หรือ malignancy แต่บ่อยครั้งที่อาจไม่ได้ผลที่ชัดเจนจึงจำเป็นต้องทำ excisional biopsy เพื่อให้ได้ definite diagnosis โดยเฉพาะเมื่อนึกถึง lymphoma จึงถือได้ว่าการทำ excisional biopsy เป็น gold standard²⁷ ในการวินิจฉัยโรคภาวะที่มี

ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต และสามารถทำได้ง่าย ค่อนข้างปลอดภัย มี morbidity และ mortality น้อย

จากการศึกษามลตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุที่ได้รับการผ่าตัดตรวจวินิจฉัยที่แผนกหู คอ จมูก โรงพยาบาลพัทลุง พบว่าผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งหมดจำนวน 140 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในช่วงอายุ 0-15 ปี หรือช่วงวัยเด็ก พบเป็น reactive lymphoid hyperplasia มากที่สุด คือร้อยละ 69.57 รองลงมาคือ caseous granulomatous พบร้อยละ 26.09 เหมือนกับการศึกษาของ Mohseni S 4, Ressenberg 9 และในช่วงอายุถัดมาคือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 - 60 ปี พบเป็น caseous granulomatous มากที่สุด คือพบร้อยละ 44.83, 55.56 และ 55.56 ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าผลเลือด HIV positive 4 ราย และมี 1 รายที่เป็นโรคเบาหวาน และรองลงมาในช่วงอายุที่มากกว่า 15-45 ปี ผลพยาธิพบเหมือนกันคือเป็น reactive lymphoid hyperplasia พบร้อยละ 34.48 และ 22.22 ตามลำดับ แต่ในส่วนของผู้ป่วยที่มากกว่า 45-60 ปี พบว่าผลพยาธิรองลงมา เป็น lymphoma แทนคิดเป็นร้อยละ 18.52 ซึ่งต่อเนื่องมากับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี ที่พบว่าผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบเป็นมะเร็งมากที่สุดคือ พบเป็น Lymphoma มากที่สุดคือ

ร้อยละ 48 รองลงมาคือ metastatic carcinoma พบร้อยละ 9.29 ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ OZkan EA, Goret CC, Ozdemir ZT1 ที่ทำ Lymph node biopsy ในผู้ป่วยทั้งหมด 185 คนพบว่าผลทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งมากที่สุดคือร้อยละ 66.5 และพบเป็น lymphoma มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 61.5 รองลงมาคือ metastatic carcinoma คิดเป็นร้อยละ 45 ซึ่งพบว่าเมื่อ 10 ปีก่อน lymphoma เจอได้น้อย ซึ่งแตกต่างจากปัจจุบันนี้ โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิด lymphoma พบว่าเกี่ยวข้องกับ The Epstein-Barr virus infection ร่วมกับภาวะ immune deficiency โดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา และ low socioeconomic ก็ยังเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเป็น lymphoma ได้มากขึ้นเหมือนกับงานวิจัยนี้ และพบ non-Hodgkin lymphoma เป็นมะเร็งที่เจอได้บ่อยเป็นอันดับที่ 28 แต่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Franzen A, Gunzel, Bunchali A2 และของ Reddy DL, Venter WD, Pather S 21 ที่ทำการเก็บข้อมูลการทำ Lymph node biopsy จำนวน 211 คน ซึ่งพบว่าเป็น metastatic carcinoma มากที่สุด รองลงมาคือ lymphoma แต่ผลเหมือนกันในกลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็งซึ่งพบว่า เป็น caseous granulomatous มากที่สุด

เมื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พบว่าเพศชายมีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งมากกว่าเพศหญิงถึง 2.04 เท่า โดยอายุที่มากกว่า 45 ปี พบว่ามีความเสี่ยงต่อการการเป็นมะเร็งมากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 45 ปีถึง 5.86 เท่า โดยอายุเฉลี่ยที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งอยู่ที่ 57.03 ปี ซึ่งในเวชปฏิบัติทั่วไปมีรายงานว่า prevalence of malignancy พบได้ 0.4% ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี แต่เพิ่มสูงขึ้นถึง 4% ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี 17 รวมถึงปัจจัยเสี่ยงเรื่องขนาดก้อน พบว่าก้อนที่มากกว่า 2 เซนติเมตร พบว่ามีความเสี่ยงต่อมะเร็ง 9.35 เท่าเมื่อเทียบกับขนาดก้อนที่น้อยกว่า และขนาดก้อนโดยเฉลี่ยที่เสี่ยงเป็นมะเร็งอยู่ที่ 3.67 เซนติเมตร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gaddey HL, Reigel AM 5 ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งคือเพศชาย อายุมากกว่า 45 ปี และก้อนที่มีขนาดใหญ่ก็มีโอกาสเป็นมะเร็งมากกว่า จึงเป็นข้อมูลสำคัญที่ใช้ใน

การวางแผนการรักษา

เมื่อศึกษาในเรื่องของตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่คอโตโดยไม่ทราบสาเหตุเพื่อหาสาเหตุการเกิดโรคต่างๆ พบว่าต่อมน้ำเหลืองที่โตที่ตำแหน่ง neck, supraclavicular และ submental พบว่าผลทางพยาธิเป็น caseous granulomatous เหมือนกันทั้งหมด คือ พบร้อยละ 39.13, 52.94 และ 100 ตามลำดับ รองลงมาในส่วนของ supraclavicular พบว่าเป็น lymphoma ร้อยละ 17.65 แต่ในส่วนของ neck พบเป็น Reactive lymphoid hyperplasia พบร้อยละ 33.04 แต่ในส่วนของ submandibular จากการศึกษานี้พบว่า lymphoma มากที่สุดคือร้อยละ 80 ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Yaris N, Cakir M¹¹, Ingolfssdottir M, Balle V¹⁴ และ Steel BL, Schwart MR¹ พบว่าตำแหน่ง supraclavicular มีความเสี่ยงต่อมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ แต่จากการศึกษานี้พบว่าตำแหน่งที่เสี่ยงต่อมะเร็งมากที่สุดคือ Submandibular พบเสี่ยงมากกว่าตำแหน่งอื่นถึง 3.54 เท่า โดยพบว่าผู้ป่วยในจำนวน 4 รายจากทั้งหมด 5 รายที่มาด้วยต่อมน้ำเหลืองที่ submandibular โตพบว่า ผลพยาธิวิทยาของทั้ง 4 รายเป็น Lymphoma ทั้งหมด จึงทำให้ตำแหน่ง submandibular พบว่าเสี่ยงต่อมะเร็งมากที่สุด แต่เนื่องจากจำนวนข้อมูลผู้ป่วยอาจจะน้อยคือมีเพียง 4 ราย จึงทำให้ค่าที่ได้มีร้อยละที่สูงขึ้น แต่ถือว่าเป็นข้อมูลสำคัญที่ต้องให้ความสนใจมากขึ้นเมื่อมีผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยก้อนที่ตำแหน่งนี้โต เพราะมีโอกาสเกิดมะเร็งได้สูง จึงควรแนะนำ และให้ข้อมูลเพิ่มเติม เพื่อช่วยในการตัดสินใจ และวางแผนการรักษาได้ถูกต้อง แม่นยำมากขึ้น และเมื่ออายุมากขึ้นก็มีความเสี่ยงต่อมะเร็งมากขึ้นด้วย แต่ที่น่าสังเกตคือ ทุกช่วงอายุพบว่ามีโอกาสเกิด caseous granulomatous ทั้งนั้น จึงควรให้ความสำคัญในการนึกถึงโรคกลุ่มนี้ด้วย ในการวางแผนการรักษา แต่จากการศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจึงไม่ได้มีข้อมูลที่ชัดเจนในตำแหน่งของก้อนว่าโตในส่วนไหนของลำคอ เช่น anterior part, posterior part, superior, middle หรือ lower neck เพื่อจะได้ละเอียดขึ้นในการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมีภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตมาตรวจจึงมีความจำเป็นที่ต้องซักประวัติ ตรวจ

ร่างกายอย่างละเอียด เพื่อช่วยวางแผนการรักษา การส่งตรวจเพิ่มเติม รวมถึงการส่งตรวจทางรังสีวิทยา อาจมีความจำเป็นในการช่วยวินิจฉัยโรคได้ดีขึ้น แต่การทำ excisional biopsy ซึ่งถือว่ามี morbidity และ mortality น้อย และค่อนข้างปลอดภัย ก็ยังถือเป็น gold standard ในการช่วยวินิจฉัยรักษาผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองที่คอโต และถึงแม้ว่าภาวะต่อมน้ำเหลืองที่คอโตส่วนใหญ่มักเป็น benign แต่ภาวะ malignancy ก็ควรจะนึกถึงไว้ การให้ข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากการศึกษานี้แก่ผู้ป่วยอาจมีส่วนสำคัญในการช่วยในการตัดสินใจรักษา ผ่าตัด เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว และแม่นยำ เพื่อให้เกิดผลประโยชน์สูงสุดสำหรับผู้ป่วยทุกราย

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) จึงทำให้ข้อมูลบางส่วนไม่สมบูรณ์ การบันทึกข้อมูล ประวัติ การตรวจร่างกาย อาจไม่ครบถ้วน เช่น ระยะเวลาที่เป็น ตำแหน่งที่ชัดเจนของลำคอว่าเป็นส่วนไหน เช่น anterior part, posterior part, superior, middle หรือ lower neck รวมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น ประวัติการดื่มสุรา สูบบุหรี่ ประวัติมะเร็งในครอบครัว ว่ามีผลต่อปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหรือไม่ ซึ่งควรจะทำศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มาตรวจรักษาด้วยเรื่องต่อมน้ำเหลืองที่คอโตที่ไม่ทราบสาเหตุ ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดชิ้นเนื้อ ทั้งหมด 140 ราย พบว่าผู้ป่วยช่วงอายุ 0-15 ปี พบเป็น reactive lymphoid hyperplasia มากที่สุด และในช่วงอายุที่มากกว่า 15-60 ปี พบเป็น caseous granulomatous มากที่สุด ส่วนผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี พบเป็น Lymphoma มากที่สุด และปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งคือ ผู้ชาย, อายุมากกว่า 45 ปี, ขนาดก้อนที่มากกว่า 2 เซนติเมตร และต่อมน้ำเหลืองโตที่ตำแหน่ง submandibular พบว่ามีโอกาสเกิดมะเร็งมากที่สุด ส่วนตำแหน่ง neck, supraclavicular และ submental พบว่าผลทางพยาธิเป็น caseous granulomatous เหมือนกันทั้งหมดแต่ในส่วนของ submandibular พบว่า lymphoma มากที่สุด ซึ่งข้อมูลพื้นฐานเหล่านี้จะได้นำไปใช้ประโยชน์ในการให้ข้อมูล

และวางแผนการรักษา เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว และแม่นยำ เพื่อให้เกิดผลประโยชน์สูงสุดสำหรับผู้ป่วยทุกราย

เอกสารอ้างอิง

1. Ozakan EA, Goret CC, Ozdemir ZT. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with Excisional biopsy : six-year experience. Int J Clin Exp Pathol; 2015;8 (11) : 15234-9.
2. Franzen A, Gunzel T, Buchali A. Etiologic and differential diagnosis significance of tumor location in the supraclavicular fossa. Laeyngoscope ;2017
3. Ramzy I, Rone R, Schultenover SJ. Lymph node aspiration biopsy. Diagnostic reliability and limitations an analysis of 350 cases, Diagn Cytopathol; 1985 ;1(1): 39-45.
4. Mohseni S, Shojaieard A, Khorgami Z. Peripheral lymphadenopathy : approach and diagnostic tools. Iran J Med Sci; 2014; 39(suppl2):158-170.
5. Gaddy HL, Riegel AM, Unexplained Lymphadenopathy ; evaluation and differential Diagnosis. Am Fam Physician; 2016; 94(11);896-903.
6. Farndon S, Behjati S, Jonas N. How to use lymph node biopsy in paediatrics. Arch Dis Child Edu Pract Ed. 2017.
7. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision. Int J Pediatr Otorhinolaryngol; 2014 ;78(3):393-401.
8. Rajasekaran K, Krakoviz P. Enlarged neck lymph nodes in children. Pediatr Clin North Am; 2013 ;60(4):923-36.

9. Ressenberg TL, Nolder AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Otolaryngol Clin North Am*;2014 ;45 (5):721-31.
10. Karadeniz C, Oquz A, Ezer U,Oztuk G, Dursun A. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr hematol Oncol*;1999;16(6):525-31.
11. Yaris N, Cakir M, Zosen E, Cobanoglu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy.*Clin Pediatr*; 2006; 45(6):544-9.
12. Ferrer R. Lymphadenopathy ;Differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*;1998 ;58(6):1331-20.
13. Boalak S, Varkal MA, Yildiz I.cervical lymphadenopathies in clinical cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 2016;82:81-7.
14. Ingolfssdottir M, Belle V, Hahn CH. Evaluation of cervical lymphadenopathy in children:advantages and drawbacks of diagnostic methods. *Dan Med J*; 2013 ;60(8):A4667.
15. AhujaAT, Ying M, Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR AM J Roentgenol*; 2005;184:1691-1699.
16. Sakai O, Curtin HD, Romo LV, Som PM. Lymph node pathology. Benign proliferative,lymphoma and metastatic disease>*Radiol Clin North Am*;2000;38 (5):979-98.
17. Richner S, Laifer G. Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent Adults.*Swiss Med Wkly*; 2010;140-104.
18. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D, Norman AR Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic : analysis of 550 patients. *Br J Cancer*;2003;88:354-361.
19. Stani J .Cytologic diagnosis of reactive lymphadenopathy in fine needle aspiration biopsy specimens.*Acta cytol*; 1987;31(1):8-13.
20. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1103 patients. Role ,limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol*;1995;39(1):76-81.
21. Reddy DL, venter WD, Pather S. Patterns of Lymph node pathology;Fine needle aspiration biopsy as an evaluation Tool for Lymphadenopathy : A retrospective Descriptive Study Conducted at the Largest Hospital in Africa.*PLoS One*; 2015;10(6).
22. Bazemore AW, Smucker DR. Lymphadenopathy and malignancy . *Am Fam Physician*; 2002;88:354-361.
23. Ferrer R, Lymphadenopathy:differential diagnosis and evaluation. *Am FAM Physician*;1998;58:1313-1320.
24. knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. when is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics*;1982;69:391-396.
25. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am*; 2002;49:1009-1025.
26. Slap GB,Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients.*JAMA*; 1984;252:1321-1326.
27. Mohan GB, Reddy MK, Phaneendra BV. A etiology of peripheral lymphadenopathy in adults : Analysis of 1724 cases seen at tertiary care teaching hospital in southern India.*Natl Med* ; 2007;20:78-80
28. Naz E, Mirza T, Aziz S Frequency and clinicopathologic correlation of different types of non Hodgkin's lymphoma according to WHO classification.*J Pak Med Assoc*; 2011;61:260-263.