

บทบาทของการตรวจเซลล์วิทยาในระหว่างการผ่าตัดของมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ

สิทธิ เชาวน์ชื่น^{1*} กิตติญา แดงอ่อน¹ รอ.กุลเชษฐ์ วิวัฒน์รายศ² คมสัน ลุนพรม¹ ภาควณิ เรืองสมบูรณ์³ อรลักษณ์ เรืองสมบูรณ์³

Received: 26 October 2024

Revised: 1 November 2024

Accepted: 5 February 2025

บทนำ: การตรวจต่อมน้ำเหลืองในระหว่างการผ่าตัด เป็นวิธีการตรวจเพื่อช่วยบอกระยะของมะเร็งช่องปากและมะเร็งศีรษะลำคอ ช่วยวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ โดยการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยเฉพาะในช่วงระหว่างการผ่าตัด แต่การตรวจทางพยาธิวิทยา (Frozen section pathology) ไม่ได้มีในทุกโรงพยาบาล ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการใช้การตรวจด้วยเซลล์วิทยา (Imprint cytology) เข้ามาช่วยวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอระหว่างการผ่าตัด

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัยด้วย Imprint cytology เปรียบเทียบกับการตรวจ Frozen section pathology ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอในระหว่างการผ่าตัด

วิธีการศึกษา: ศึกษาแบบพรรณนา ในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอ ที่โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี ในช่วง 1 กรกฎาคม – 30 พฤศจิกายน 2566

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จำนวน 46 ราย มีจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ใช้ในการศึกษาจำนวน 322 ต่อมน้ำเหลือง เป็นเพศหญิงจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 56.52) อายุตั้งแต่ 23-80 ปี (เฉลี่ย 53.93 ปี) ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว 21 คน (ร้อยละ 45.65) ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มาเข้ารับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอได้บ่อย 2 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งไทรอยด์ จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 47.83) มะเร็งช่องปาก 18 ราย (ร้อยละ 39.13) ชนิดของผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่พบได้บ่อย 2 อันดับแรก ได้แก่ ชนิด Papillary thyroid carcinoma และชนิด Squamous cell carcinoma อย่างละ 21 ราย (ร้อยละ 45.65) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอแบบ Selective neck dissection จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 67.31) และ Comprehensive neck dissection จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 32.61) ความชุกของมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Cervical lymph node metastasis) ของการศึกษานี้อยู่ที่ร้อยละ 20.5 (95%CI 16.2-25.3) ความไวของการตรวจเซลล์วิทยาเมื่อเทียบกับผลตรวจทางพยาธิวิทยาอยู่ที่ร้อยละ 87.9 (95%CI 77.5-94.6%) ส่วนความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 94.9 (95%CI 91.5-97.3%) ค่าการทำนายผลบวก (Positive predictive value: PPV) อยู่ที่ร้อยละ 81.7 (95%CI 70.7-89.9%) และค่าการทำนายผลลบ (Negative predictive value: PPV) อยู่ที่ร้อยละ 96.8 (95%CI 93.8-98.6%)

สรุป: ความไว ความจำเพาะ และค่าการทำนายผลบวกและลบของการตรวจการแพร่กระจายตัวของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองที่คอด้วยวิธี Imprint cytology เทียบกับ Frozen section pathology มีค่าสูง สามารถนำผลการศึกษานี้ช่วยประกอบการตัดสินใจในการเลือกทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอได้ โดยเฉพาะในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจ Frozen section pathology ได้

คำสำคัญ: มะเร็งแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองที่คอ เซลล์วิทยา

¹ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

² สถาบันพยาธิวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

³ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

*Corresponding Author: นพ.สิทธิ เชาว์นรินทร์ โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Role of intraoperative imprint cytology in diagnosis of cervical lymph node metastasis

Sitthi Chaowchuen, MD¹ Kittiya Tang-on, MD¹, Capt. Kulachet Wiwatwarayos, MD²,
Komsan Loonprom¹, Pakpoom Ruengsomboon, MD³, Onluck Ruengsomboon, MD³

Received: 26 October 2024

Revised: 1 November 2024

Accepted: 5 February 2025

Background: The intraoperative sentinel lymph node biopsy is a recognized method to determine the stage of oral and head and neck cancers. This procedure assists in the diagnosis of cancer metastasis. Cytology and pathology are crucial processes for tissue diagnosis during surgery. However, frozen section pathology is not available in all hospitals. Therefore, imprint cytology presents itself as an alternative.

Objectives: This study aims to assess the sensitivity and specificity of intraoperative imprint cytology diagnosis compared to pathology in detecting cancer metastasis to the lymph nodes in the neck.

Methods: Descriptive study in head neck cancer patients who underwent neck dissection at Udonthani cancer hospital during 1 July – 30 November 2023. The demographic data, diagnostic value of cytology pare with definite pathology were collected and analyzed.

Results: 46 patients were included in this study, with a total of 322 lymph nodes examined. The majority of patients were female, with 26 cases (56.52%) which 23-80 years old (Mean 53.93). Most patients, 21 individuals (45.65%), did not have any underlying diseases. The two most common types of head and neck cancers leading to neck lymph node dissection were thyroid cancer (22 cases, 47.83%) and oral cancer (18 cases, 39.13%). The two most common pathological types were papillary thyroid carcinoma and squamous cell carcinoma, each found in 21 cases (45.65%). Most patients were in stage 4 of cancer (22 cases, 47.83%), with the primary tumor stage (T stage) at stage 2 in 20 cases (43.48%) and the lymph node stage (N stage) at stage 1 in 20 cases (43.48%). Most patients underwent selective neck dissection (31 cases, 67.31%) and comprehensive neck dissection (15 cases, 32.61%). The prevalence of cervical lymph node metastasis in this study was

20.5% (95%CI 16.2-25.3). The sensitivity of imprint cytology compared to pathology was 87.9% (95%CI 77.5-94.6%), and its specificity was 94.9% (95%CI 91.5-97.3%). The positive predictive value (PPV) was 81.7% (95%CI 70.7-89.9%), and the negative predictive value (NPV) was 96.8% (95%CI 93.8-98.6%). These results indicate that imprint cytology has a high sensitivity of 87.9% and a specificity of 94.9%, resulting in a PPV of 81.7% and a NPV of 96.8%. This study's findings suggest that imprint cytology can be a reliable method for detecting cancer metastasis to the lymph nodes in the neck. Particularly, a negative result from imprint cytology is highly reliable, which can help avoid extensive neck dissection surgeries, thereby reducing the complications associated with neck lymph node removal.

Keyword Cervical lymph node metastasis, Imprint cytology

¹ Udonthani Cancer Hospital, Department of Medical services, Ministry of Public Health, Thailand

² Institute of Pathology, Department of Medical services, Ministry of Public Health, Thailand

³ Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand

***Corresponding Author:** Sitthi Chaowchuen, MD Udonthani Cancer Hospital, Department of Medical services, Ministry of Public Health, Thailand

บทนำ

การตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนติเนลในระหว่างการผ่าตัด (intraoperative sentinel lymph node biopsy) เป็นวิธีการตรวจ เพื่อช่วยบอกระยะของมะเร็งช่องปากและมะเร็งศีรษะลำคอที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไป เพื่อช่วยการตัดสินใจในด้านการวินิจฉัยภาวะแพร่กระจายของมะเร็ง สามารถช่วยประเมินการวางแผนการรักษา และลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดโดยวิธีผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Neck dissection) ได้^{1,2}

การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา (Cytology) และการตรวจทางพยาธิวิทยา (Pathology) เป็นกระบวนการหนึ่งที่มีความสำคัญในการวินิจฉัยขั้นเนื้อในช่วงระหว่างการผ่าตัด โดยใช้ความแม่นยำในการวินิจฉัย ด้วยวิธี Imprint cytology และ Frozen section pathology ในระหว่างการผ่าตัด² การแปลผลและการรายงานหลังการผ่าตัด สำหรับ Frozen section pathology เป็นวิธีการเตรียมชิ้นเนื้อด้วยอุณหภูมิเยือกแข็ง จนกลายเป็นน้ำแข็งและสามารถตัดชิ้นเนื้อ เป็นแผ่นบางได้ เพื่อนำไปศึกษาในระดับจุลพยาธิวิทยา ซึ่ง Frozen section pathology เป็นเทคนิคการเตรียมชิ้นเนื้อที่ใช้กัน อย่างแพร่หลาย ในการให้คำปรึกษา ระหว่าง ทำการผ่าตัด (Intraoperative consultation or Operating room consultations) ทำให้พยาธิแพทย์สามารถตรวจรอยโรค จากชิ้นเนื้อได้ในขณะที่ผู้ป่วยยังอยู่ระหว่างการผ่าตัด นำไปสู่การให้การวินิจฉัยเบื้องต้น เพื่อให้ศัลยแพทย์นำไปประกอบ การตัดสินใจในระหว่างการผ่าตัด และรายงานผลภายใน 30 นาที นับตั้งแต่ชิ้นเนื้อมาถึงห้องปฏิบัติการ ซึ่งต้องใช้พยาธิ

แพทย์ เป็นผู้ ออกผลตรวจ Frozen section pathology^{3,4}

เนื่องจากเหตุผลความขาดแคลนของพยาธิแพทย์ในการอ่านและแปลผล Frozen section pathology ซึ่งไม่ได้มี ในทุกโรงพยาบาล จึงมีกระบวนการการอ่านและแปลผลการตรวจทางเซลล์วิทยาโดยนักเซลล์วิทยา (Cytologist) ในการ อ่านผลเซลล์ทั้ง Gynecological และ Non-gynecological cytology⁵ เพื่อสามารถอ่านและแปลผล การตรวจคัดกรอง ด้านเซลล์วิทยาเนื้องอกบริเวณศีรษะลำคอ ซึ่งให้ผลเซลล์วิทยาในระหว่างทำการผ่าตัด (Intraoperative cytology) ซึ่งพบว่าความไวและความจำเพาะของการตรวจด้วยวิธีดังกล่าว อยู่ที่ร้อยละ 75.0 และ 89.6 ตามลำดับ⁶

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัย เซลล์วิทยาในระหว่างการผ่าตัด (Imprint cytology) เพื่อช่วยในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลือง ที่คอ ในบริบทของโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อศึกษาความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) ของการตรวจวินิจฉัยเซลล์วิทยาในระหว่างการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ

กรอบแนวคิดวิจัย

การศึกษารั้งนี้เป็นการศึกษาความไว และความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัยภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ โดยใช้วิธี

Imprint Cytology ซึ่งอ่านและแปลผลโดยพยาธิแพทย์ ดำเนินการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ได้แก่ มะเร็งช่องปาก มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งต่อมน้ำลาย และมะเร็งกล่องเสียงที่เข้ารับการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Neck dissection) ทั้งแบบเลาะต่อมน้ำเหลืองออกทุกระดับ (Comprehensive neck dissection) และเลาะต่อมน้ำเหลืองออกเพียงบางบริเวณ (Selective neck dissection) เปรียบเทียบกับผลตรวจทางพยาธิวิทยา (Histopathology)

ระเบียบและวิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษาวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ใช้รูปแบบการศึกษาแบบพรรณนา (Descriptive study) เชิงการวินิจฉัย (Diagnostic value) ดำเนินการศึกษาในช่วงวันที่ 1 กรกฎาคม – 30 พฤศจิกายน 2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างของจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ใช้ในการตรวจ Intraoperative imprint cytology เปรียบเทียบกับ Histopathology โดยใช้แนวทางการกำหนดขนาดตัวอย่างในการศึกษาเพื่อพัฒนาเครื่องมือตรวจวินิจฉัย โดยสนใจ ค่าความไว (Sensitivity) เนื่องจากต้องการพัฒนาเครื่องมือตรวจเพื่อใช้ในการคัดกรองโรค โดยเครื่องมือคัดกรองต้องการเครื่องมือที่มีค่าความไวสูง ใช้สูตรหาขนาดตัวอย่างเพื่อประมาณค่าความไว (Altman & Bland, 1994)⁷ ดังต่อไปนี้

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (Sensitivity)(1 - Sensitivity)}{d^2}$$

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าสถิติแจกแจงปกติมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นของการประมาณค่าเท่ากับ 95% ($\alpha=0.05$) เท่ากับ 1.96

$Sensitivity$ = 0.88 จากการศึกษาที่ผ่านมา (Asthana et al., 2003)⁸

d = ค่าความคลาดเคลื่อนของค่าประมาณที่ยอมรับได้ กำหนดเป็น 0.05

n = จำนวนผู้เข้าร่วมในการศึกษา

แทนค่าในสูตร

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.88)(1 - 0.88)}{(0.05)^2}$$

$$n = 162.27 \sim 163$$

พิจารณาค่าความชุกของโรค (Prevalence) เพื่อหาขนาดตัวอย่างในคนปกติ โดยใช้ค่าความชุกของมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณศีรษะและลำคอ ที่ร้อยละ 47.9 (Zhang et al., 2022)⁹

$$\begin{aligned} &= \frac{163 * 100}{47.9} \\ &= 283.92 \sim 284 \end{aligned}$$

ดังนั้น จำนวนขนาดตัวอย่าง (ต่อมน้ำเหลืองที่คอ) ที่สมควรใช้ในการศึกษาในครั้งนี้คืออย่างน้อย 284 ต่อมน้ำลาย คำนวณ Drop out 10% จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นจำนวนทั้งสิ้น 312 ต่อมน้ำลาย

เกณฑ์การคัดเข้า ต่อมน้ำเหลืองที่ได้จากการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองที่คอ ในตำแหน่ง Cervical lymph node level Ia, Ib, 2a, 2b, 3, 4, 5a, 5b และ 6 ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มีผลชิ้น

เนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งปฏุมภูมิ ได้แก่ มะเร็งช่องปาก มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งต่อมน้ำลาย และมะเร็งกล่องเสียง เพื่อส่งตรวจ Imprint cytology เปรียบเทียบกับผลตรวจ Histopathology

เกณฑ์การคัดออก ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี และผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

เครื่องมือในการวิจัย การตรวจเซลล์วิทยา (Imprint cytology) และการตรวจทางพยาธิวิทยา (Pathology)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมะเร็ง อุตรธานี จังหวัดอุตรธานี เลขที่ UCH_Expd002/2566 ลงวันที่ 4 สิงหาคม 2566 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะถูกเก็บเป็นความลับ เพื่อนำไปใช้ทางวิชาการเท่านั้น รวมทั้งไม่มีผลกระทบใด ๆ ต่อกลุ่มตัวอย่าง

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

1) ผู้ช่วยวิจัยชี้แจงรายละเอียดและให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการ จากนั้นขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

2) ผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดเลาะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่คอตามขั้นตอนการรักษาปกติ ที่ห้องผ่าตัดของโรงพยาบาล

3) ศัลยแพทย์ทำการเตรียมชิ้นเนื้อ Imprint cytology ด้วยกรรไกรตัดเนื้อที่ล้างทำความสะอาดแล้ว จากนั้นเอาชิ้นเนื้อบริเวณกลางก้อนต่อมน้ำเหลือง จากต่อมน้ำเหลืองแยกตามระดับของลำคอ (Level of Neck node) โดยใช้จำนวนต่อมน้ำเหลือง

1 ต่อมาต่อ 1 Level โดยจำนวน Level ของการผ่าตัดยึดตามมาตรฐานการรักษาในแต่ละ Primary cancer เกณฑ์การคัดเลือกต่อมน้ำเหลืองเข้าตรวจ จะเลือกตาม Level ของการผ่าตัด เมื่อได้ชิ้นเนื้อแยกออกมาในแต่ละ Level แล้ว จะทำการสุ่มเลือกต่อมน้ำเหลืองเพียง 1 ต่อมาไปตรวจ Imprint cytology จากนั้นนำชิ้นเนื้อจุ่มป้ายไปที่กระจกสไลด์ที่เขียนชื่อนามสกุล เลขที่โรงพยาบาล ชื่อต่อมน้ำเหลือง และวัน โดยป้ายชิ้นเนื้อลงกระจกจนเต็มแผ่น แล้วรีบจุ่มใส่ 95% Alcohol ในภาชนะบรรจุทันทีและปิดฝาให้สนิท

4) นำชิ้นเนื้อที่เหลือหลังจากส่ง Imprint cytology ใส่ในภาชนะบรรจุหรือถุงบรรจุในน้ำยาฟอร์มาลีน เพื่อส่งตรวจ Histopathology

5) ศัลยแพทย์กรอกข้อมูลรายละเอียด ใบขอส่งตรวจทางเซลล์วิทยา และพยาธิวิทยาในระบบโรงพยาบาล

6) พนักงานห้องผ่าตัดนำส่งสิ่งส่งตรวจไปที่ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาทันที

7) นักเซลล์วิทยาทำการย้อมสี Papanicolaou stain ด้วยเครื่องย้อมอัตโนมัติ ใช้เวลาประมาณ 45 นาที

8) นักเซลล์วิทยาถ่ายรูปส่งผลไปยังพยาธิแพทย์เพื่อทำการอ่านผล โดยพยาธิแพทย์จะทำการออกผลภายในเวลา 30 นาที และแจ้งนักเซลล์วิทยา ซึ่งนักเซลล์วิทยาจะโทรแจ้งผลกับแพทย์เจ้าของไข้ และออกผลในระบบออนไลน์

9) นำผลการตรวจ Imprint cytology มาเปรียบเทียบกับ Histopathology เพื่อคำนวณหาความไวและความจำเพาะ ของการตรวจ Imprint cytology



รูปที่ 1 สไลด์ชิ้นเนื้อที่ Fix ด้วย 95% Alcohol



รูปที่ 2 การย้อมสี Papanicolaou stain
ด้วยเครื่องย้อมอัตโนมัติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วยมะเร็ง โดย
ใช้สถิติจำนวน ค่าเฉลี่ย และร้อยละ และคำนวณค่า
ความไว ความจำเพาะในการการตรวจวินิจฉัย เซลล์
วิทยาในระหว่างการผ่าตัดของมะเร็งแพร่กระจายไป
ยังต่อมน้ำเหลืองที่ คอโดยสถิติ Sensitive –
Specificity analysis โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป
STATA ในการคำนวณ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วม
การศึกษาวิจัยจำนวน 46 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่
เป็นเพศหญิงจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 56.52)
อายุตั้งแต่ 23.80 ปี อายุเฉลี่ย 53.93 ปี (SD 14.43)
ไม่มีโรคประจำตัว 21 คน (ร้อยละ 45.65)
โรคประจำตัวที่พบได้บ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่ ความ
ดันโลหิตสูง 18 ราย (ร้อยละ 39.13) เบาหวาน

9 ราย (ร้อยละ 19.56) และไขมันโลหิตสูง 5 ราย
(ร้อยละ 10.87) มีจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ใช้ใน
การศึกษาจำนวน 326 ต่อมน พยาธิแพทย์ไม่สามารถ
สรุปผลการตรวจเซลล์วิทยาได้ 4 ต่อมน ทำให้มีจำนวน
ของต่อมน้ำเหลืองที่เข้าการศึกษาจำนวน 322 ต่อมน

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่มาเข้ารับการผ่าตัด
เลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอได้บ่อย 3 อันดับแรก ได้แก่
มะเร็งไทรอยด์ จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 47.83)
มะเร็งช่องปาก 18 ราย (ร้อยละ 39.13) และมะเร็ง
กล่องเสียงและคอหอย จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 6.52)
ชนิดของผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่พบได้บ่อย 2
อันดับแรก ได้แก่ ชนิด Papillary thyroid จำนวน
21 ราย (ร้อยละ 45.65) ชนิด Squamous cell
carcinoma จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 45.65) และ
ชนิด Mucoepidermoid carcinoma จำนวน 3 ราย
(ร้อยละ 6.52) ระยะของโรคมะเร็งส่วนใหญ่อยู่ที่

ระยะที่ 4 จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 47.83) โดยมีระยะตัวโรคมะเร็งปฐมภูมิ (T stage) ที่ระยะที่ 2 จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 43.48) ระยะของต่อมน้ำเหลือง (N stage) ที่ระยะที่ 1 จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 43.48) และส่วนใหญ่ยังไม่มีมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น (M stage) จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 91.30)

สำหรับชนิดการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอแบบ Selective neck dissection จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 67.31) และชนิด Comprehensive neck dissection จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 32.61) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่เข้ารับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	26	56.52
ชาย	20	43.48
อายุ (ปี) (mean $\pm$ -SD)	53.93 $\pm$ 14.43	
ชนิดมะเร็งปฐมภูมิ		
มะเร็งไทรอยด์ (Thyroid cancer)	22	47.83
มะเร็งช่องปาก (Oral cancer)	18	39.13
มะเร็งกล่องเสียงและคอหอย (Laryngeal – hypopharyngeal cancer)	3	6.52
มะเร็งต่อมน้ำลาย (Salivary gland cancer)	2	4.35
มะเร็งโพรงจมูกและไซนัส (Sinunasal cancer)	1	2.17
ชนิดผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา		
Papillary thyroid carcinoma	21	45.65
Squamous cell carcinoma	21	45.65
Mucoepidermoid carcinoma	2	4.35
Anaplastic thyroid carcinoma	1	2.17
Adenocarcinoma	1	2.17
ระยะมะเร็งปฐมภูมิ T stage		
1	5	10.87
2	20	43.48
3	6	13.04
4	15	32.61

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
ระยะต่อมน้ำเหลือง N stage		
0	13	28.26
1	20	43.48
2	4	8.70
3	9	19.57
การกระจายไปอวัยวะอื่น M stage		
0	42	91.30
1	4	8.70
ระยะโรคมะเร็ง		
1	12	26.09
2	9	19.57
3	3	6.52
4	22	47.83
ชนิดของ Neck dissection แยกตามจำนวนผู้ป่วย		
Selective neck dissection	31	67.39
Comprehensive neck dissection	15	32.61

ความชุกของมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Cervical lymph node metastasis) ของการศึกษานี้อยู่ที่ร้อยละ 20.5 (95%CI 16.2-25.3) ความไวของการตรวจเซลล์วิทยาแบบ Imprint cytology เมื่อเทียบกับผลตรวจทางพยาธิวิทยาอยู่ที่ร้อยละ 87.9 (95%CI 77.5-94.6%) ส่วนความจำเพาะของการตรวจอยู่ที่ร้อยละ 94.9 (95%CI 91.5-97.3%) และมีค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC อยู่ที่ 0.91 (95%CI 0.87-0.96) ค่าความน่าจะเป็นในการทำนายผลเป็นบวก (Positive likelihood ratio) อยู่ที่ 17.31

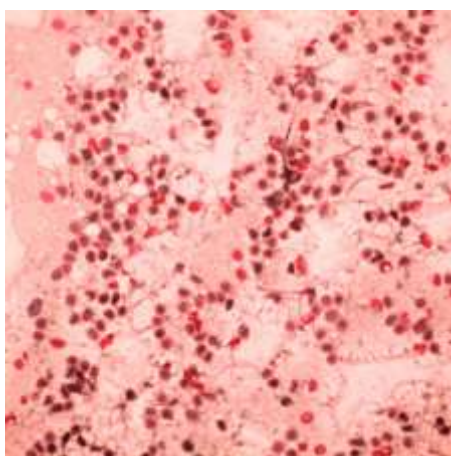
(95%CI 10.11-29.61) ค่าความน่าจะเป็นในการทำนายผลเป็นลบ (Negative likelihood ratio) อยู่ที่ 0.13 (95%CI 0.07-0.24) ค่า Odds ratio อยู่ที่ 135.52 (95%CI 54.20-338.20) ค่าการทำนายผลบวก (Positive predictive value: PPV) อยู่ที่ร้อยละ 81.7 (95%CI 70.7-89.9%) และค่าการทำนายผลลบ (Negative predictive value: PPV) อยู่ที่ร้อยละ 96.8 (95%CI 93.8-98.6%) ดังแสดงในตารางที่ 2 และตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ผลการตรวจเซลล์วิทยาเปรียบเทียบกับผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

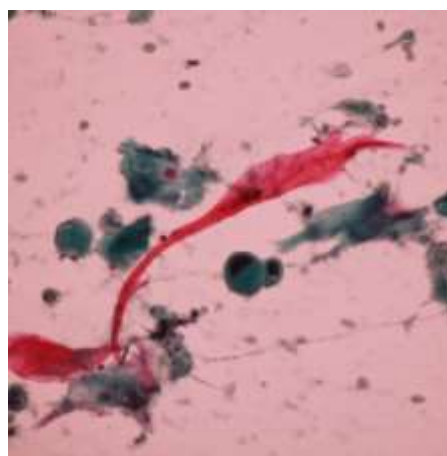
ผลตรวจเซลล์วิทยา (Imprint cytology)	ผลตรวจทางพยาธิวิทยา (Pathology)		รวม (Total)
	Positive	Negative	
Abnormal	62	5	67
Normal	4	251	255
รวม (Total)	66	256	322

ตารางที่ 3 ผล Diagnostic value จากการตรวจเซลล์วิทยาเปรียบเทียบกับผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

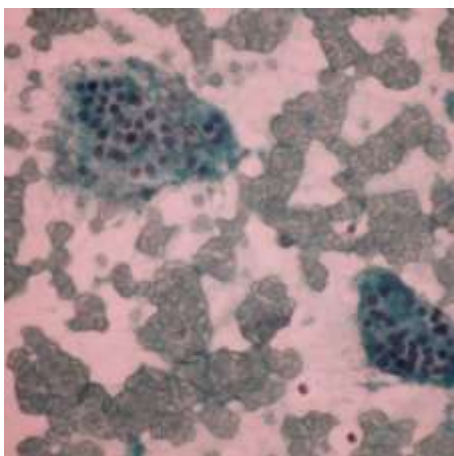
ผล Diagnostic value	ผลลัพธ์	ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95
ความชุก - Prevalence	20.8%	16.50-25.70%
ค่าความไว - Sensitivity	92.5%	83.40-97.50%
ค่าความจำเพาะ - Specificity	98.4%	96.00-99.60%
ค่าพื้นที่ใต้โค้ง - ROC area	0.95	0.92-0.99
ค่าความน่าจะเป็นในการทำนายผลเป็นบวก - Positive likelihood ratio	58.99	22.26-156.34
ค่าความน่าจะเป็นในการทำนายผลเป็นลบ - Negative likelihood ratio	0.08	0.03-0.18
ค่า Odds ratio	778.10	208.12-2902.67
ค่าการทำนายผลบวก - Positive predictive value	93.9%	85.20-98.30%
ค่าการทำนายผลลบ - Negative predictive value	98.0%	95.50-99.40%



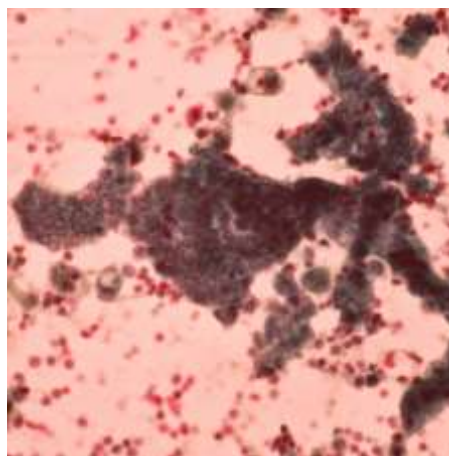
รูปที่ 3 Imprint cytology ที่เป็นลบในผู้ป่วย Oral SCCA



รูปที่ 4 Imprint cytology ที่เป็นบวกในผู้ป่วย Oral SCCA



รูปที่ 5 Imprint cytology เป็นลบ
ในผู้ป่วย Papillary thyroid cancer



รูปที่ 6 Imprint cytology เป็นบวก
ในผู้ป่วย Papillary thyroid cancer

อภิปรายผล

การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ (Cervical lymph node metastasis) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยของมะเร็งศีรษะและคอ โดยพบว่ามีอุบัติการณ์อยู่ในช่วงร้อยละ 20-75^{1,8,10-12} สามารถพบได้ทั้งมะเร็งช่องปาก มะเร็งไทรอยด์ มะเร็งต่อมน้ำลาย รวมถึงมะเร็งกล่องเสียงและคอหอย ซึ่งการตรวจพบการกระจายตัวดังกล่าวมีผลต่อแนวทางการรักษารวมถึงพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งอีก ซึ่งการตรวจพบภาวะดังกล่าวตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา จะสามารถทำให้ผู้ป่วยมะเร็งได้รับการวางแผนตามระยะตัวโรคได้ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น และได้รับการรักษาตามมาตรฐานสากล แต่เนื่องจากการตรวจร่างกายรวมถึงการตรวจภาพทางรังสีวินิจฉัยยังมีข้อจำกัดในการตรวจพบมะเร็งที่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่มีขนาดเล็กมาก รวมถึงการแพร่กระจายแบบซ่อนเร้น (Occult metastasis)^{8,12} ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอ

ในช่วงก่อนการผ่าตัด และระหว่างการผ่าตัดจึงมีความสำคัญมาก

ปัจจุบันมีวิธีการตรวจวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอได้หลายวิธี ตั้งแต่การตรวจร่างกายซึ่งมีความไวอยู่ในช่วงร้อยละ 70-83¹³ (Geetha NT et.al. 2010) ส่วนการตรวจภาพรังสีวินิจฉัยเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ ถือเป็นมาตรฐานในกระบวนการการประเมินผู้ป่วยก่อนรักษา ซึ่งภาพทางรังสีวินิจฉัยที่นิยมใช้ก่อนการผ่าตัดมะเร็งศีรษะและคอ ได้แก่ Ultrasonography, Computed tomography (CT scan), Magnetic resonance imaging (MRI) และ PET scan¹³⁻¹⁷ สำหรับการตรวจด้วยอัลตราซาวด์เป็นการตรวจที่ง่าย และมีความปลอดภัยสูงการตรวจนี้มีความไวในการตรวจวินิจฉัยการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คออยู่ที่ร้อยละ 53.9-100 ส่วนความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 25-88 แต่หากมีการตรวจ US neck guided fine needle aspiration cytology ร่วมด้วย จะทำให้มีความไวเพิ่มถึงเป็นร้อย

ละ 67 ส่วนความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 ในการตรวจวินิจฉัยก่อนทำการผ่าตัด¹³

สำหรับ CT scan, MRI neck และ PET scan มีความไวในการตรวจวินิจฉัยอยู่ในช่วงร้อยละ 52-81, ร้อยละ 65 และร้อยละ 66 ตามลำดับ ส่วนความจำเพาะของการตรวจอยู่ที่ร้อยละ 68-93, ร้อยละ 81 และร้อยละ 87 ตามลำดับ^{14,15,18} ซึ่งจะเห็นได้ว่าการตรวจภาพถ่ายทางรังสีแต่ละชนิดมีความไวและความจำเพาะที่ดี และควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายและบริบทของโรงพยาบาล

การตรวจคัดกรองทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งไป Sentinel lymph node ในระหว่างการผ่าตัดอยู่หลายวิธี เช่น การตรวจ Needle cytology, Imprint cytology, Frozen pathology^{8,10,11,19-21} เพื่อช่วยในการตัดสินใจว่าจะทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอบ้างน้อยเพียงใด ซึ่งหากผลตรวจ Sentinel lymph node ให้ผลเป็นลบ การผ่าตัดจะดำเนินการเพียง Selective neck dissection ซึ่งจะมีขอบเขตการผ่าตัดที่แคบกว่าระยะเวลาในการผ่าตัดรวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดที่อาจน้อยกว่า แต่หากผลการตรวจ Sentinel lymph node พบการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง จำเป็นต้องมีการผ่าตัดแบบ Comprehensive neck dissection ซึ่งขอบเขตของการผ่าตัดจะกว้างขึ้น การตรวจคัดกรองทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยการกระจายของมะเร็งไป Sentinel lymph node ในระหว่างการผ่าตัดที่นิยมและแพร่หลายในปัจจุบันคือการตรวจ Frozen section pathology (Jozaghi et al.2013) ซึ่งมีความไวอยู่ที่ร้อยละ 68.8 ความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 100

ตามลำดับ¹⁰ แต่การตรวจ Frozen section pathology ไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล

เนื่องจากเหตุผลการตรวจด้วยวิธี Frozen section pathology ซึ่งไม่ได้มีในทุกโรงพยาบาล⁵ จึงมีกระบวนการการอ่านและแปลผลการตรวจทางเซลล์วิทยาโดยนักเซลล์วิทยา (Cytologist) ในการอ่านผลเซลล์ทั้ง Gynecological และ Non-gynecological cytology⁵ เพื่อสามารถอ่านและแปลผลตรวจคัดกรองด้านเซลล์วิทยาเนื้องอกบริเวณศีรษะลำคอ ซึ่งให้ผลเซลล์วิทยาในระหว่างทำการผ่าตัด (Intraoperative cytology) ซึ่งพบว่าความไวและความจำเพาะของการตรวจด้วยวิธีดังกล่าว อยู่ที่ร้อยละ 75.0 และ 89.6 ตามลำดับ⁶

สำหรับผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า การตรวจพบการแพร่กระจายตัวของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอบีค่าความไวอยู่ที่ร้อยละ 87.9 ค่าความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 94.9 ส่งผลให้ค่าการทำนายผลบวกอยู่ที่ร้อยละ 81.7 และค่าการทำนายผลลบสูงถึงร้อยละ 96.8 ซึ่งสามารถนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในการประกอบการตัดสินใจในการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อผลการตรวจ Imprint imprint cytology ให้ผลเป็นลบจะมีความน่าเชื่อถือสูงมาก เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Asthana et. Al. 2003⁸ ซึ่งทำการศึกษาเรื่อง Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer พบว่าการตรวจด้วย Imprint cytology ภายหลังจากทำ Sentinel lymph node biopsy มีความไว ความจำเพาะและความถูกต้องในการตรวจอยู่ที่ร้อยละ 87.5, 95.4 และ 93.3 ตามลำดับ สามารถตรวจได้แม่นยำมากซึ่ง

สามารถตรวจได้ถูกต้องถึง 28 ต่อมาจากการตรวจต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด 30 ต่อมา นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนของ Muller et. al. 2008⁵ ซึ่งศึกษาเรื่อง Value of rapid assessment cytology in the surgical management of head and neck tumors in a Nigerian mission hospital โดยใช้ เทคนิค Fine needle aspiration cytology โดยใช้เข็มเบอร์ 22 และ Syringe 10 ml ตรวจในช่วงระหว่างการผ่าตัด จากนั้นทำการย้อมด้วยวิธี Hematoxylin และ Eosin ซึ่งผลการศึกษสามารถแยก Benign ออกจาก Malignancy ได้แม่นยำถึง 97 รายจากผู้ป่วย 98 ราย เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาในครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่าการตรวจด้วยเทคนิค Imprint cytology มีบทบาทในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่คอในระหว่างการผ่าตัดในโรงพยาบาลที่ไม่สามารถทำ Frozen section pathology ได้ ประโยชน์ในการนำไปใช้ของผลการศึกษาในครั้งนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในระหว่างการผ่าตัด Selective neck dissection ได้ส่งตรวจ Imprint cytology ในต่อมน้ำเหลืองที่สงสัยว่าผิดปกติ แล้วผลการตรวจ Imprint cytology พบเซลล์ที่ผิดปกติ ผู้ป่วยรายดังกล่าวอาจพิจารณาเพิ่มขอบเขตของการผ่าตัดจาก Selective neck dissection เป็น Comprehensive neck dissection เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีพ แต่หากการตรวจดังกล่าวไม่พบความผิดปกติ การผ่าตัด Selective neck dissection จึงควรดำเนินการตามข้อบ่งชี้ ทำให้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดที่กว้างขึ้น ลดภาวะแทรกซ้อนของการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอลงได้มาก

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. การตรวจเซลล์วิทยาในครั้งนี้ ใช้เทคนิคการเตรียมแบบ Imprint cytology ใช้การย้อมสีแบบ Papanicolaou โดยนักเซลล์วิทยา และอ่านผลโดยพยาธิแพทย์

2. ภาพ Cytology ที่พยาธิแพทย์ลงความเห็นว่าจะไม่สามารถสรุปผลได้ (Inconclusive) ไม่ได้นำมาคำนวณหาค่าความไวและความจำเพาะในการศึกษา ซึ่งมีเพียง 4 สไลด์ จากทั้งหมด 326 สไลด์ คิดเป็นร้อยละ 1.23

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. อาจพิจารณาการเลือกต่อมน้ำเหลืองในการตรวจโดยใช้เทคนิค Sentinel lymph node biopsy ภายหลังจากการใช้ 1% Isosulfane blue เพื่อช่วยในการคัดเลือกต่อมน้ำเหลืองในการตรวจได้แม่นยำในการวินิจฉัย

2. อาจพิจารณาทำในกลุ่มมะเร็งที่มีความคล้ายคลึงกันมากขึ้น เช่น กลุ่มมะเร็งไทรอยด์ หรือมะเร็งช่องปาก เพียงกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง

3. อาจมีการวัดระยะเวลาในการเตรียมสไลด์จนกระทั่งพยาธิแพทย์แปลผลการตรวจ เพื่อประเมินระยะเวลาการออกผลในระหว่างการผ่าตัด เปรียบเทียบทั้งการส่ง Imprint cytology และการส่ง Frozen section pathology ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. J Clin Pathol [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2023 Apr 24];50(12):1005–9. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/50/12/1005>
2. Krishnamurthy A, Mittal S, Ramachandran KK. Exploring the Role of Intraoperative Frozen Section of the Sentinel Lymph Node in the Management of Early-Staged Oral Tongue Cancers. Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Apr 24];34(4):290. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771209/>
3. Verma R, Kumar M, Khan SS, Sachdev AS. Imprint cytology: an appraisal. J Oral Med Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 24];2(2):110. Available from: <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:jmpr&volume=2&issue=2&article=015>
4. Chougule M. Intraoperative Cytology Staining Technique. Neuropathol Brain Tumors Radiol Correl [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 24];361–361. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-7126-8_25
5. Mueller JS, Schultenover S, Simpson J, Ely K, Netteville J. Value of rapid assessment cytology in the surgical management of head and neck tumors in a Nigerian mission hospital. Head Neck [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2023 Apr 24];30(8):1083–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.20843>
6. Jaiswal YP, Gadkari RU. Evaluation of Role of Intraoperative Cytology Technique in Diagnosis and Management of Cancer. J Cytol [Internet]. 2020 Sep [cited 2023 Apr 24];37(3):126. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7542045/>
7. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. BMJ. 1994 Jun 11;308(6943):1552.
8. Asthana S, Deo SVS, Shukla NK, Jain P, Anand M, Kumar R. Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. Head Neck. 2003 May;25(5):368–72.

9. Zhang J, Jia G, Su Y, Zhang Z, Xiong H, Xu Q, et al. Prediction of Cervical Lymph Nodes Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) Using Nodal Staging Score (NSS). *J Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 19];2022(1):9351911. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2022/9351911>
10. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest VI, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Apr 24];42(1):1–5. Available from: <https://journalotolohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/1916-0216-42-48>
11. Höft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, et al. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Apr 24];91(1):124–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/6601877>
12. Prevalence and Patterns of Nodal Metastasis Among Oral Cavity Cancer Patients: A Prospective Observational Study | *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* [Internet]. [cited 2023 Dec 31]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12663-022-01739-w>
13. Geetha NT, Hallur N, Goudar G, Sikkerimath BC, Gudi SS. Cervical lymph node metastasis in oral squamous carcinoma preoperative assessment and histopathology after neck dissection. *J Maxillofac Oral Surg* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Jun 23];9(1):42–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3453699/>
14. Wei B, Yao J, Peng C, Zhao S, Wang H, Wang L, et al. Clinical features and imaging examination assessment of cervical lymph nodes for thyroid carcinoma. *BMC Cancer*. 2023 Dec 12;23(1):1225.
15. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*. 2012 Jun 12;12:236.

16. Madani G, Arain Z, Awad Z. The radiological unknown primary of the head and neck: Recommendations for imaging strategies based on a systematic review. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. 2024 Jan;49(1):16–28.
17. Wu X, Zhang L, Sun J, Huang Y, Yu E, Gu D, et al. Correlation between sonographic features and pathological findings of cervical lymph node metastasis of differentiated thyroid carcinoma. Gland Surg. 2021 May;10(5):1736–43.
18. Vaish R, Mahajan A, Sable N, Dusane R, Deshmukh A, Bal M, et al. Role of computed tomography in the evaluation of regional metastasis in well-differentiated thyroid cancer. Front Radiol [Internet]. 2023 Oct 31 [cited 2024 Jun 23];3:1243000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10643764/>
19. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu C, Babacan B, Onder A, Celik A, et al. Frozen section in thyroid surgery: Is it a necessity? Can J Surg [Internet]. 2004 Feb [cited 2023 Apr 24];47(1):29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211814/>
20. Shi L, Xie M, Wu G, Fan J, Guo M, Yang R, et al. Rapid intraoperative method for the identification of metastatic lymph nodes from thyroid carcinoma [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.authorea.com/users/316120/articles/446337-rapid-intraoperative-method-for-the-identification-of-metastatic-lymph-nodes-from-thyroid-carcinoma?commit=85edda62fab67f7f62899819ab72e2fe993a6b0c>
21. Role of frozen section associated with intraoperative cytology in comparison to FNA and FS alone in the management of thyroid nodules. Eur J Surg Oncol EJSO [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2023 Apr 24];33(6):769–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0748798306004896>