

การศึกษาความแตกต่างของปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีผลต่อ  
การวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทางเซลล์วิทยา

นายนรินทร์ จินดาเวช

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

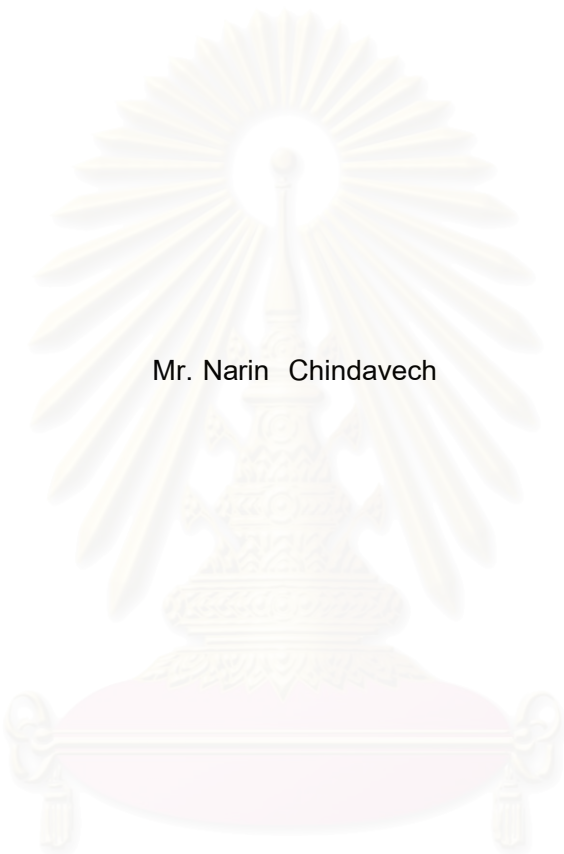
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF DIFFERENT VOLUME OF PLEURAL FLUID FOR THE DIAGNOSIS OF  
MALIGNANT PLEURAL EFFUSION BY CYTOPATHOOGY



Mr. Narin Chindavech

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความแตกต่างของปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่มี  
ผลต่อการวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทาง  
เซลล์วิทยา

โดย

นาย นรินทร์ จินดาเวช

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

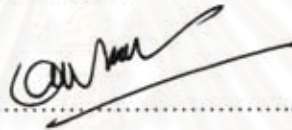
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิตตินรงค์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชวิษฐ์ จันทรานูวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

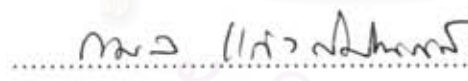
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ซาลาประวรรตน์)



อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิตตินรงค์)



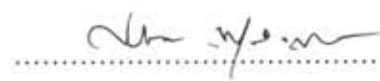
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชวิษฐ์ จันทรานูวัฒน์)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทรโยธิน)



กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ประภาพร พงษ์ริยะศักดิ์)

นรินทร์ จินดาเวช: การศึกษาความแตกต่างของปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีผลต่อการวินิจฉัย มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทางเซลล์วิทยา (EFFECT OF DIFFERENT VOLUME OF PLEURAL FLUID FOR THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSION BY CYTOPATHOOGY) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.นพ. กมล แก้วกิตติณรงค์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ผศ.นพ.ชวิษฐ์ จันทรานูวัฒน์ , 80 หน้า.

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาการใช้การตรวจน้ำเจาะปอดโดยเปรียบเทียบโอกาสพบผลบวกจากปริมาณน้ำที่ส่งตรวจ จำนวนต่างๆกัน ในการวินิจฉัยภาวะสารน้ำในโพรงปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง

**วิธีการวิจัย** การศึกษาแบบพรรณนา ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีสารน้ำในโพรงปอดแบบเอกซุเดทที่เซลล์ลิ้มโฟซัยท์เด่นที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ทำการตรวจสารน้ำในโพรงปอดและตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การตรวจทางเซลล์วิทยา และพยาธิวิทยา โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยการพบ เซลล์มะเร็ง หรือลักษณะทางพยาธิวิทยาเข้าได้ และผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวจัดเป็นกลุ่มควบคุม โดยแบ่งสารน้ำโพรงปอดเป็นสามจำนวนในแต่ละผู้ป่วย คือ 10 มล. ,50 มล. และ 100 มล. เพื่อดูปริมาณที่เหมาะสมในการส่งตรวจทางเซลล์วิทยาที่จะให้ผลบวกมากที่สุด

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วยทั้งหมด 77 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด จำนวน 60 ราย วัณโรคเยื่อหุ้มปอดจำนวน 17 ราย โดยผลบวกรวมของวิธีทางเซลล์วิทยา ร้อยละ 46.55 และสารน้ำ 10 มล. ,50 มล. และ 100 มล. พบผลบวก ร้อยละ 64.29 ,67.86 และ 82.14 ของผลบวกทั้งหมด และการเพิ่มปริมาณสารน้ำแล้วพบผลบวกมากขึ้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนวิธีทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดพบผลบวกร้อยละ 39.29 และถ้าใช้ทั้งสองวิธีผลบวกร้อยละ 61.67

**สรุปผลการศึกษา** การเพิ่มจำนวนสารน้ำโพรงปอด ในการส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยมะเร็งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด โดยวิธีทางเซลล์วิทยา ไม่เพิ่มโอกาสผลบวกจากการตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา และการตรวจทางเซลล์วิทยาโดยรวม สูงกว่าวิธีทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต ..... นรินทร์ จินดาเวช .....  
 สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์..... ผศ.นพ.กมล แก้วกิตติณรงค์ .....  
 ปีการศึกษา .....2551 ..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม..... ผศ.นพ.ชวิษฐ์ จันทรานูวัฒน์ .....

## 5074789130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : DIFFERENT VOLUME / LYMPHOCYTIC MALIGNANT PLEURAL EFFUSION / CYTOPATHOLOGY

NARIN CHINDAVECH : EFFECT OF DIFFERENT VOLUME OF PLEURAL FLUID FOR THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSION BY CYTOPATHOOGY.

ADVISOR : ASSOC.PROF. KAMOL KAWKITINARONG, M.D., CO-ADVISOR : ASSOC.PROF. CHAVIT CHANTRANUWAT, M.D., 80 pp.

**Objective:** To compare diagnostic yields of three different volumes of pleural fluid for diagnosis of malignant pleural effusion by cytopathology

**Material and methods:** A descriptive study was conducted in patients with lymphocytic exudative pleural effusion from December 2007 to December 2008. Diagnosis of malignant pleural effusion is made by pleural fluid cytopathology or pleural tissue biopsy positive for malignant cells. Patients with diagnosis of TB pleuritis served as a control group. Pleural fluids were divided into three different volumes of 10, 50, and 100 ml. to compare each volumes by cytopathology

**Results:** 60 patients and 17 controls were enrolled. In malignant effusion group ,overall yield positive cythopathology was 46.67% compared to 39.29% for pleural tissue biopsy and of specimens of 10, 50, and 100 ml showed cytopathology positive results 64.29 ,67.86 and 82.14%, respectively but no statistical significance. All TB pleuritis controlled samples reveals negative results in all volumes used for cytopathology.

**Conclusion:** Higher volume of pleural fluid does not increased a diagnostic yield of malignant pleural effusion. Pleural fluid cytology has higher yield as compare to pleural tissue biopsy. Appropriate pleural fluid volumes should be verified in each laboratory.

Department :.....Medicine..... Student's Signature .....NARIN...CHINDAVECH....

Field of Study : ...Medicine..... Advisor's Signature .....KAMON KAWKITINARONG.....

Academic Year : .....2008 ..... Co-advisor's Signature .....Poncharist (Chavit) Chantranawat.....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายชื่อดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กมล แก้วกิติณรงค์ และคณาจารย์ในสาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ และติดตามผลการวิจัยมาโดยตลอด

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชวิษฐ์ จันทรานูวัฒน์ ช่วยในการตรวจทางพยาธิวิทยาของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและเยื่อหุ้มปอด

คุณ ดร.ณิ สัจจาแก้ว และเจ้าหน้าที่แผนกเตรียมเซลล์วิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา ช่วยในการเตรียมสไลด์จากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ห้องเพาะเลี้ยงเซลล์ไวรัส ภาควิชาจุลชีววิทยา เชื้อเพื่อเครื่องบิน น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดให้ตกตะกอนก่อนเตรียมสไลด์

แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ทุกท่าน ช่วยในการทำหัตถการเจาะปอด และตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด ในผู้ป่วย

คุณดาวรุ่ง ศิลาจรรย์ และเจ้าหน้าที่ในหน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่าน ช่วยในการจัดเตรียม การเก็บ สิ่งส่งตรวจทั้งหมด

คุณอัญชลิ พัฒราภรณ์ ช่วยในการกระตุ้นเตีอน ประสานงาน และจัดพิมพ์รูปแบบของวิทยานิพนธ์ให้ถูกต้อง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาพยาธิวิทยา และภาควิชาจุลชีววิทยา

ผู้ป่วยและญาติในการศึกษานี้ทุกท่าน

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ สนับสนุนทุนวิจัยส่วนใหญ่

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
คำถามการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
สมมติฐาน.....	4
กรอบความคิดในการวิจัย.....	4
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
คำสำคัญ.....	5
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	5
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	6
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	7
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง.....	9
บทที่ 3 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	27
ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการตรวจทางเซลล์วิทยาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด.....	27
บทที่ 4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
รูปแบบการวิจัย.....	34
ระเบียบวิธีวิจัย.....	34

การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	34
การดำเนินการวิจัย.....	35
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	39
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	40
ปัญหาทางจริยธรรม.....	40
บทที่ 5 ผลการศึกษา.....	42
บทที่ 6 การอภิปรายผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ.....	59
รายการอ้างอิง.....	63
ภาคผนวก.....	68
ภาคผนวก ก แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด.....	69
ภาคผนวก ข แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม .....	72
ภาคผนวก ค แบบฟอร์มใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	75
ภาคผนวก ง แบบฟอร์มเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับ ผู้แทนโดยชอบธรรม.....	77
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	80

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงอุบัติการณ์สำรน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง.....	9
2	แสดงพยาธิกำเนิดของสำรน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง.....	12
3	แสดงพยาธิกำเนิดของสำรน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง.....	13
4	แสดงสาเหตุของอาการเหนื่อยในผู้ป่วยสำรน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง.....	14
5	แสดงข้อดีข้อเสียของการรักษาสำรน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งแต่ละวิธี.....	25
6	แสดงวิธีการย้อมพิเศษเพื่อแยกมะเร็ง adenocarcinoma และ mesothelioma.....	28
7	แสดงขั้นตอนการย้อมของ Papanicolaou smear (PAP smear).....	32
8	แสดงข้อมูลจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดจำแนกตามการวินิจฉัย.....	42
9	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม.....	43
10	แสดงลักษณะอาการของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	44
11	แสดงลักษณะอาการแสดงของผู้ป่วยกลุ่มน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง.....	45
12	แสดงลักษณะภาพรังสีของปอดที่พบร่วมด้วย.....	47
13	แสดงคุณสมบัติเบื้องต้นของสำรน้ำเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม.....	48
14	แสดงผลการตรวจวินิจฉัยเซลล์มะเร็งโดยรวม จำแนกตามวิธีการตรวจ.....	53
15	แสดงรายละเอียดผู้ป่วยแต่ละรายในกรณีผลตรวจที่ไม่สอดคล้องกัน.....	54
16	แสดงผลการตรวจวินิจฉัยเซลล์มะเร็ง โดยถือว่าผลสงสัยเป็นผลลบจำแนกตามวิธีการตรวจ.....	57

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	หน้า
1	กรอบความคิดในการวิจัย.....4
2	แสดงโอกาสผลบวกโดยวิธีต่างๆในการวินิจฉัยสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง.....21
3	แสดงโอกาสผลบวกโดยวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาและการส่องกล้องช่องเยื่อหุ้มปอด...22
4	สรุปขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย.....37
5	แสดงปริมาณสารน้ำที่พบในผู้ป่วย.....45
6	แสดงลักษณะข้างของปอดที่เกิดสารน้ำ.....46
7	แสดงข้อบ่งชี้ในการเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วย.....47
8	แสดงชนิดของมะเร็งในผู้ป่วยกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง.....49
9	แสดงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด.....50
10	แสดงปริมาณสารน้ำเจาะปอด กับการจำแนกจำนวนเซลล์โดยวิธีคุณภาพ (Qualitative cellularity).....51
11	แสดงการจำแนกเซลล์โดยวิธีคุณภาพ (Qualitative cellularity) กับโอกาสผลบวกทางเซลล์วิทยา.....52
12	แสดงผลการวิเคราะห์น้ำเจาะปอดกลุ่มย่อยตามปริมาณน้ำเจาะปอดที่ส่งตรวจ.....55
13	แสดงผลการวิเคราะห์น้ำเจาะปอดกลุ่มย่อยโดยถือว่าผลสงสัยเป็นลบ.....56

## สารบัญภาพ

รูปภาพที่	หน้า
1 แสดง mesothelial cells.....	29
2 แสดง malignant mesothelioma.....	29
3 แสดงมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma.....	30
4 แสดงมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่กระจาย.....	30
5 แสดงปริมาณเซลล์น้อย (low cellularity).....	38
6 แสดงปริมาณเซลล์ปานกลาง (moderate cellularity).....	38
7 แสดงปริมาณเซลล์มาก (high cellularity).....	38
8 แสดงผลลบ (negative).....	39
9 แสดงผลบวก (positive).....	39
10 แสดงผลสงสัย (suspicious).....	39

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AFB	Acid fast bacilli
AFP	Alfa fetoprotein
CA	Carcinoma
CA	Carbohydrate antigen
CEA	Carcinoembryonic antigen
CO <sub>2</sub>	Carbondioxide
CT scan	Computed tomography scan
CYFRA	Cytokeratin fragments
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
FVC	Forced vital capacity
ICD	Intercostal drainage
IU	International unit
KPS	Karnofsky performance scale
LDH	Lactate dehydrogenase
MRI	Magnetic resonance imaging
PaO <sub>2</sub>	Partial pressure of arterial oxygen tension
PAP smear	Papanicolaou smear
PET	Positron emission tomography
PMN	Polymorphonuclear cell
PT	Prothrombin time
PTT	Partial thromboplastin time
TB	Tuberculosis
TLC	Total lung capacity
VATS	Video-assisted thoracic surgery
VEGF	Vascular endothelial growth factor

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง เป็นสาเหตุสำคัญของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบ เอกซุเดท[1-3] ที่มีเซลล์มะเร็งที่เด่น พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 42-77 [4,5] ส่วนใหญ่เกิดจากมะเร็งของ อวัยวะอื่นกระจายมาที่เยื่อหุ้มปอด มากกว่าที่เกิดจากมะเร็งของเยื่อหุ้มปอดเอง (mesothelioma) ต้นกำเนิดมะเร็งที่กระจายมาที่ช่องเยื่อหุ้มปอด ที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งปอด พบถึง 1 ใน 3 รองลงไป คือมะเร็งเต้านม (พบเป็นสาเหตุของ น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง บ่อยที่สุดในผู้หญิง) มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งรังไข่ และทางเดินอาหาร และ ร้อยละ 5-10 [1-6] ไม่พบมะเร็งปฐมภูมิ ที่ทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (unknown primary cancer) [7,8] การเกิดน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด จากมะเร็งนั้น บ่งบอกถึงระยะท้ายของโรคและถือเป็นการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อัตราการรอดชีวิต ภายหลังการวินิจฉัยโรคเพียง 3-12 เดือนเท่านั้น [1-3] ส่วนใหญ่ มะเร็งมักกระจายมาทางเยื่อหุ้ม ปอดส่วนที่ติดกับเนื้อปอด (visceral pleura) โดยตรง หรือผ่านทางกระแสโลหิต หรือต่อมน้ำเหลือง และขัดขวางการไหลเวียนของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ทำให้ปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด สะสมมากขึ้น นอกจากนี้บางรายอาจไม่ได้เกิดจากตัวมะเร็งปฐมภูมิโดยตรงแต่มีความสัมพันธ์กัน และสามารถ ทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (paramalignant pleural effusion) ได้อีกด้วย [9-11]

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการหอบเหนื่อย[1-3] รองลงไปคืออาการแน่นหน้าอก สำหรับ อาการเจ็บแน่นหน้าอกแบบ pleuritic พบได้น้อย [2,12] โดยมีอาการทางร่างกายอื่น ๆ ร่วมได้แก่ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย เป็นต้นอาการเหนื่อย ส่วนใหญ่มาจากหลายปัจจัย เช่น ปริมาณ น้ำทำให้ความยืดหยุ่นของผนังทรวงอกลดลง การกดเบียด mediastinum การกดเบียดเนื้อปอดส่วน ที่ปกติ ปริมาณน้ำส่วนใหญ่พบระดับปานกลางจนถึงมากที่สุดตั้งแต่ 500 – 2000 มล.[1,2,7] มีผู้ป่วย เพียงร้อยละ 10 ที่มีน้ำเต็มทรวงอกทั้งข้าง [14] แต่ถ้าพบน้ำเต็มทรวงอกมักจะมีสาเหตุจากมะเร็ง ผู้ป่วยร้อยละ 15 มีปริมาณน้ำน้อยกว่า 500 มล [1-3]

ลักษณะน้ำจะพบเป็นน้ำเลือด (serosanguinous) ได้ประมาณร้อยละ 50 [15] โดยเป็น lymphocytic exudates ส่วนใหญ่จะมีระดับ pH น้อยกว่า 7.3 และกลูโคสที่ต่ำกว่า 60 มก./ดล. ซึ่งถ้าพบจะเป็น ดัชนีที่บ่งชี้ถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี [16] โดยมีโอกาสพบเซลล์มะเร็งจากน้ำ ช่องเยื่อหุ้มปอดสูง แต่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดให้ติดกัน (pleurodesis) ต่ำ [16] และมีอัตราการเสียชีวิตสูง ส่วนใหญ่เสียชีวิตภายใน 3 เดือน [1-3] ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการ

พยากรณ์โรค ได้แก่ สุขภาพและภาวะทั่วไปของผู้ป่วย ชนิดของมะเร็งปอด การตอบสนองต่อการรักษา [1-3,6] เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะสำรอน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง ทำได้โดยการตรวจพบเซลล์มะเร็งจากการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมาตรวจ หรือพบเซลล์มะเร็งในชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด โอกาสที่จะพบเซลล์มะเร็งจากการเจาะน้ำมาตรวจ จะมากกว่าการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด โดยเฉลี่ย การตรวจหาเซลล์มะเร็งจากการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมาตรวจ จะได้ผลบวกร้อยละ 62-90 [8,17-20] ในขณะที่การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดจะให้ผลบวกร้อยละ 40-75 [2,21-23] การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดร่วมกับการส่งตรวจหาเซลล์มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด จะทำให้มีโอกาสได้ผลบวกเพิ่มขึ้นจากการตรวจหาเซลล์มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยวิธีทางเซลล์วิทยาอย่างเดียวประมาณร้อยละ 7-12 เท่านั้น [2,20] และมักได้ผลบวกในรายที่เกิดจาก มะเร็งปอด มากกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้ การเจาะน้ำมาตรวจทางเซลล์วิทยาซ้ำๆ หลายครั้งจะเพิ่มโอกาสที่จะได้ผลบวกมากขึ้น กล่าวคือ การเจาะน้ำมาตรวจครั้งแรก จะมีโอกาสพบเซลล์มะเร็งประมาณร้อยละ 57-60 แต่ถ้าเจาะมาตรวจตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป จะมีโอกาสพบเซลล์มะเร็งถึงร้อยละ 90 [2,21-23] ทั้งนี้เพราะการเจาะน้ำในครั้งก่อนจะเป็นการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งตัวใหม่ๆ มีการหลุดลอกออกมาในน้ำมากขึ้น

ในกรณีที่ ทั้งการส่งตรวจหาเซลล์มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด และการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดให้ผลเป็นลบ 2-3 ครั้ง อาจพิจารณาทำการตัดชิ้นเนื้อโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่วยชี้ตำแหน่งที่เหมาะสม หรือพิจารณาทำการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด (medical thoracoscopy) ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐาน [2,23] ในการวินิจฉัย มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด โดยมีความไวอยู่ที่ร้อยละ 97 [23] วิธีอื่น ๆ ที่อาจจะพิจารณาเป็นราย ๆ เช่น การส่องกล้องหลอดลมในผู้ที่มี อาการไอ หรือสงสัยก้อนอุดตันหลอดลม หรือการผ่าตัดโดยใช้กล้องเพื่อนำชิ้นเนื้อมาตรวจ

หลักการรักษาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง ขึ้นกับชนิดของมะเร็งปอดเป็นสำคัญ ถ้าเป็นมะเร็งตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งปอดชนิด small cell ก็จะทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ยกเว้นถ้าผู้ป่วยมีอาการมาก อาจพิจารณาดูดน้ำออกเพื่อบรรเทาอาการก่อนที่ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ การฉายแสงมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในส่วนของมะเร็งที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี หรืออยู่ในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดรักษาให้หายขาดได้แล้ว ก็จะทำให้การรักษาเป็นแบบตามอาการกล่าวคือ การเจาะดูดเพื่อระบายน้ำ ในผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยจากปริมาณน้ำที่มากและเกิดขึ้นเร็ว ควรพิจารณาการใส่ท่อระบายเพื่อทำ pleurodesis ต่อไป

ปัญหาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ของ น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง อยู่ในการวินิจฉัยโรค เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักอายุมากและสภาพร่างกายไม่เอื้ออำนวยให้วินิจฉัยโรค โดยหัตถการที่ยุงยากหรือมี

ความเจ็บปวด ประกอบกับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การวินิจฉัยเพื่อให้ได้คำตอบ โดยวิธีที่จะทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวน้อยที่สุด เช่น การเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดส่งตรวจทางเซลล์วิทยาเพื่อให้ได้คำตอบ จึงเป็นวิธีที่เหมาะสม ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่แนะนำให้ส่งตรวจ ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 15-250 มล. [2,24,25] โดยที่ยังไม่มีปริมาณที่แน่นอนและปริมาณที่ใช้มากขึ้นเป็นเท่าใด จึงจะทำให้มีโอกาส วินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมากขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

จากการศึกษาที่ผ่านมา มีการเปรียบเทียบการใช้ปริมาณส่งตรวจต่างกัน ในการวิเคราะห์ด้วยวิธีทางเซลล์วิทยามาก่อน เช่น การศึกษาย้อนหลัง [2,24,25] เพื่อดูปริมาณน้ำว่า มีผลต่อการพบเซลล์มะเร็ง หรือไม่ พบว่า ความไวของวิธีทางเซลล์วิทยา เท่ากับร้อยละ 35.1 โดยเฉพาะในเพศหญิงและไม่สูบบุหรี่ และพบว่าปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ไม่สัมพันธ์กับการพบเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง และ คำแนะนำส่วนใหญ่ในการส่งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด เพื่อตรวจ มีตั้งแต่ 15 -100 มล. ขึ้นอยู่กับแต่ละห้องปฏิบัติการ และ ความไวส่วนใหญ่อยู่ระหว่างร้อยละ 40-87 [2,17-19,22-25] และการใช้น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมากกว่าปกติ (50-100 มล.) โดยที่ไม่มากกว่า 250 มล. ในการตรวจทางเซลล์วิทยาเพื่อหาเซลล์มะเร็ง จะสามารถเพิ่มความไวในการตรวจมากขึ้น [3,6,24] คือ มีโอกาสพบเซลล์มะเร็งมากขึ้น แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยคนเดียวกันมาก่อน ถึงผลของปริมาณของสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีต่อการตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา

## คำถามการวิจัย (research questions)

### คำถามหลัก (primary research question)

การเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในการส่งตรวจทางเซลล์วิทยา(cytopathology) สามารถเพิ่มโอกาสผลบวกในการวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้ดีหรือไม่ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซูเดท ที่มีเซลล์ลิมโฟซัยท์เด่น (lymphocytic exudative pleural effusion)

### คำถามรอง (secondary research question)

โอกาสผลบวกของการวินิจฉัยโรคมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทางเซลล์วิทยา (cytopathology) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเท่าใด และ เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

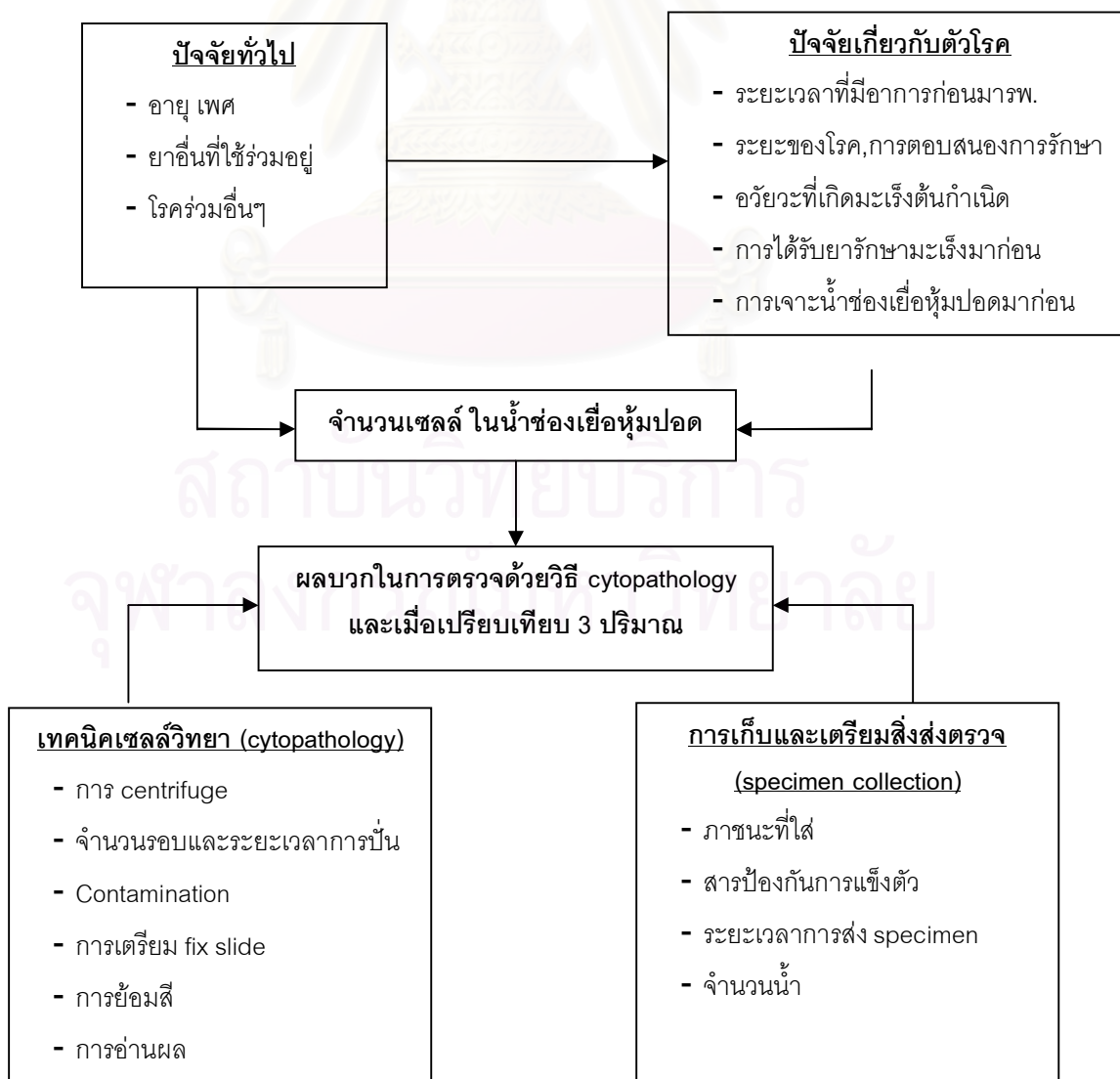
1. เพื่อศึกษาการตรวจน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยเปรียบเทียบโอกาสผลบวกและความจำเพาะจากปริมาณน้ำที่ส่งตรวจต่างกัน ในการวินิจฉัยภาวะसरน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง
2. เปรียบเทียบการตรวจโดยวิธีทางเซลล์วิทยา (cytopathology) กับ วิธีทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด (pleural biopsy pathology)

### สมมติฐาน (hypothesis)

ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่น้อย ทำให้ปริมาณเซลล์ที่ปั่นย้อมรวมทั้งเซลล์มะเร็งน้อย ขณะที่ ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมาก ปริมาณเซลล์มะเร็งที่ปั่นย้อมจะมากขึ้นด้วย ทำให้มีโอกาสพบเซลล์มะเร็งมากขึ้นตามไปด้วย

การเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในการส่งตรวจสามารถเพิ่มโอกาสผลบวกในการวินิจฉัย सरน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งได้ โดยมีโอกาสผลบวกไม่น้อยกว่า 40% ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

### กรอบความคิดในการวิจัย (conceptual framework)





### ข้อตกลงเบื้องต้น (assumptions)

การวินิจฉัย สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง จากข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้คือ

1. พบเซลล์มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด
2. พบเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด
3. ประวัติลักษณะทางคลินิก การดำเนินโรคเข้าได้กับสารน้ำที่เกิดจากมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การส่องกล้อง การตรวจชิ้นเนื้อของอวัยวะอื่น ๆ และหรือ การตรวจทางรังสีวิทยา เข้าได้กับ มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด
4. ประวัติเดิมเป็นมะเร็งในอวัยวะอื่น ๆ อยู่แล้ว และไม่พบโรคอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ จะให้การวินิจฉัยว่า มีภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant pleural effusion)

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัย ภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากสาเหตุอื่น ใช้ตามมาตรฐานการวินิจฉัยโรคที่พบบ่อย ว่าเป็นสาเหตุของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดแบบ เอกซุเดท ที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่น ได้แก่

การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด จากข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้คือ

1. สามารถแยกเชื้อ M.tuberculosis ได้จากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด
2. การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดที่จำเพาะต่อเชื้อวัณโรคคือ caseous granuloma หรือเป็นแบบ granulomatous inflammation ร่วมกับย้อมสีทึบกรดพบ acid fast bacilli (AFB)
3. การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ granulomatous inflammation และประวัติลักษณะทางคลินิก การดำเนินโรคเข้าได้กับสารน้ำที่เกิดจากเชื้อวัณโรค ร่วมกับตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค

### คำสำคัญ (key words)

Different Volume

Lymphocytic Malignant Pleural Effusion

Cytopathology

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definitions)

1. ภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง (malignant pleural effusion) คือ พบเซลล์มะเร็งในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดหรือชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดจากการตรวจทางพยาธิวิทยา

2. ภาวะसरน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant pleural effusion) คือ ไม่พบเซลล์มะเร็งในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดหรือชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดจากการตรวจทางพยาธิวิทยา แต่กลไกการเกิดของสารน้ำเกี่ยวข้องกับมะเร็ง

3. ภาวะสารน้ำแบบเอกซูเดท (exudative pleural effusion) [1,2] หมายถึง สารน้ำที่เกิดเนื่องจากความผิดปกติของเยื่อหุ้มปอดเอง ในที่นี้ใช้มาตรฐานการแยกตามของ Light คือมีลักษณะเข้ากับข้อใดข้อหนึ่งดังนี้คือ

3.1 อัตราส่วนของโปรตีนในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดกับในเลือดมีค่ามากกว่า 0.5

3.2 อัตราส่วนของ LDH ของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดกับในเลือดมีค่ามากกว่า 0.6

3.3 ค่า LDH ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่ามากกว่า สองในสาม ของค่าปกติสูงสุดของ LDH ในเลือด

4. สารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซูเดทที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่น (lymphocytic exudative pleural effusion) [1,2] หมายถึง exudative pleural effusion ที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์มากกว่า 50% ของเม็ดเลือดขาวทั้งหมด

5. ปริมาณสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากภาพรังสีปอด

ปริมาณน้อย (mild) คือ ปริมาณสารน้ำน้อยกว่าหนึ่งในสามของทรวงอกหนึ่งข้าง

ปริมาณปานกลาง (non massive) คือ ปริมาณสารน้ำอยู่ระหว่างหนึ่งในสามถึงสองในสามของทรวงอกหนึ่งข้าง

ปริมาณมาก(massive) คือปริมาณสารน้ำมากกว่าสองในสามของทรวงอกหนึ่งข้าง

6. ผลบวกแบบสอดคล้อง (concordance positive) หมายถึง ผลบวกของการตรวจทางเซลล์วิทยาในทั้งสามปริมาณของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด คือ 10, 50, 100 มล. สอดคล้องกัน

7. ผลบวกแบบไม่สอดคล้อง (discordance positive) หมายถึง ผลบวกของการตรวจทางเซลล์วิทยาอย่างน้อย 1 ปริมาณของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด คือ 10, 50, 100 มล. ได้ผลบวก

8. ผลลบ (negative) หมายถึง ผลลบของการตรวจทางเซลล์วิทยา ในทั้งสามปริมาณของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด คือ 10, 50, 100 มล.

9. ผลสงสัย (suspicious) หมายถึง ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา สงสัยมะเร็งแต่ยังไม่แน่ชัด

#### ข้อจำกัดของการวิจัย (limitation)

1. ผู้ป่วยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดบางรายมารับการรักษาอกเวลาราชการ ทำให้มีปัญหาเรื่อง การส่งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดไปตรวจทำได้เฉพาะเวลาราชการ และการเก็บน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดไว้อาจมีผลต่อการแตกของเซลล์ได้ และมีผลต่อการอ่านผลของพยาธิแพทย์ได้

2. การข้อมสึในการตรวจทางพยาธิวิทยาควรจะต้องเปลี่ยนน้ำยาที่ใช้ fix เซลล์และสึที่ใช้ข้อมทุกวัน แต่ก็จะเป็นการสิ้นเปลือง และไม่สามารถทำนายได้ว่า จะมีผู้ป่วยมาวันใดบ้าง ทำให้อาจต้องนัดผู้ป่วยมาหลายวันขึ้น

3. การตรวจทางเซลล์วิทยาเป็นการดู รายละเอียดของเซลล์และนิวเคลียส ดังนั้นการข้อมสึเพื่อให้เห็นรายละเอียดดังกล่าวจึงมีความสำคัญ หากติดสึไม่สม่ำเสมอ อาจมีโอกาที่จะได้ผลบวกจากการตรวจโดยวิธีนี้น้อยลงไปกว่าเดิม และทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบปริมาณที่ใช้ส่งตรวจแต่ละ มล.ได้เนื่องจากผลบวกตอนแรก น้อยมาก

4. ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยผลทางจุลชีววิทยา และ ทางพยาธิวิทยาที่จำเพาะอาจมีโอกาสนิฉัยผิดได้ ซึ่งถ้ามีผู้ป่วยตามนี้ในงานวิจัยจำนวนมากจะทำให้ความน่า เชื่อถือของงานวิจัยลดลงได้

5. ผู้ป่วยขาดการติดต่อกับอาจมีผลบ้างในกรณีที่ยายนั้นใช้เกณฑ์วินิจฉัยจากการดูการตอบสนองต่อการรักษา และการสรุปผลในขั้นตอนสุดท้ายอาจไม่สามารถระบุการวินิจฉัยโรคลงไปได้แน่ชัด

#### **ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefits and application)**

1. สามารถทราบจำนวนที่เหมาะสมในการส่งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา ที่ให้ประสิทธิผลที่ดีที่สุด เพื่อใช้ในการกำหนดจำนวนน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในการส่งตรวจทางเซลล์วิทยาในอนาคต ซึ่งจะสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้และเป็นการใช้วิธีทางเซลล์วิทยา ให้เกิดประโยชน์สูงสุด

2. หากการตรวจด้วย วิธีทางเซลล์วิทยาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีความไวมากขึ้นกว่าเดิม การตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยาโดยการเพิ่มปริมาณน้ำส่งตรวจ อาจสามารถนำมาใช้เพื่อการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มที่สงสัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด เพื่อได้ข้อสรุปก่อนที่จะไปใช้วิธีการตรวจที่ยุ่งยากและ invasive กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในอนาคต

3. ทราบถึงประสิทธิภาพในการตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา และวิธีอื่นๆ ภายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยเทียบกับข้อมูลจากแหล่งอื่นๆ

4. ทราบความชุกของมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ในผู้ป่วยที่มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซุเดทที่มีเซลล์ลิมโฟซัยท์เด่นในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลาดังกล่าว

## อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (obstacles and strategies to solve the problems)

1. การเก็บสิ่งส่งตรวจ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมารับการรักษานอกเวลาราชการ ทำให้ต้องเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำในวันถัดมา หรือต้องนัดมาเจาะในวันถัดไป เพื่อส่งห้องปฏิบัติการและทำสไลด์ในวันเดียวกัน เพื่อ ลดการเกิดการแตกของเซลล์ อาจจะทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับความสะดวก

2. เทคนิคทางเซลล์วิทยา อาจมีขั้นตอนของการปั่นน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด และการ fix สไลด์ ซึ่งต้องทำในขณะที่สไลด์ยังไม่แห้งสนิท (wet fix) เพื่อให้เห็นรายละเอียดของ นิวเคลียส ชัดเจนอันเป็นสิ่งสำคัญต่อการดูเซลล์ ซึ่งอาจเกิด ผลบวกหรือผลลบลงจากการ fix ไม่ถูกวิธี หรือซ้ำเกินไป แก้ไขโดยการตรวจสอบวิธีให้เป็นมาตรฐาน ซึ่งเป็นวิธีทางห้องปฏิบัติการอยู่แล้ว และน้ำยาที่ใช้ fix คือ 95% alcohol อาจจะต้องเปลี่ยนใหม่ทุกวัน ส่วนขั้นตอนของการย้อมสี สีที่ใช้ อาจต้องคอยเปลี่ยนใหม่ ปกติเปลี่ยนทุก 7 วัน โดยวนเปลี่ยนสี ไปเรื่อยๆ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดตะกอน เวลาย้อม

3. เทคนิคทางเซลล์วิทยา อาจมีผลลบลงจาก การที่ เซลล์มะเร็งกระจายแบบเฉพาะที่ในช่องเยื่อหุ้มปอด ทำให้ไม่พบได้ในการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดตรวจ นอกจากนี้ เซลล์บางชนิด เช่น mesothelial cell ซึ่งหาก ขั้นตอนของการเตรียมสไลด์ไม่ดีพอ อาจทำให้เกิดผลบวกลงจากการอ่าน เป็น adenocarcinoma ได้ แก้ไขโดยการทบทวนสไลด์ที่มีปัญหาใหม่ และส่งย้อมพิเศษเพิ่มเติมในกรณีที่สงสัย เพื่อแยกชนิดต่อไป

4. การติดตามผู้ป่วยในช่วงสุดท้ายเพื่อทราบการวินิจฉัยโรคในขั้นสุดท้าย อาจมีผู้ป่วยส่วนที่ไม่สามารถติดต่อได้ หรือ ไม่ทราบการวินิจฉัยในขั้นตอนสุดท้ายอย่างแท้จริง แก้ไขโดยคิดจำนวนผู้ป่วยที่อาจจะขาดหายไปร่วมด้วย(drop out) และรายที่ไม่ทราบการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายจะถูกตัดออกจากการวิเคราะห์ข้อมูล

## บทที่ 2

### ความรู้พื้นฐานและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง

สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง (malignant pleural effusion) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง ในรายงานที่ศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้ว อาจพบภาวะนี้ได้ถึงร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาทางระบาดวิทยาที่แน่ชัด อุบัติการณ์ต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกาพบภาวะนี้ได้มากกว่า 150,000 รายต่อปี ภาวะนี้เป็นสาเหตุที่สำคัญของสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซุเดท โดยพบร้อยละ 42-77 มีสาเหตุมาจากมะเร็ง [1-3]

ในการศึกษาส่วนใหญ่ มะเร็งปอดเป็นสาเหตุถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยจากสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง รองลงมาได้แก่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะนี้ได้เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งในระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น และพบร้อยละ 5-10 ที่ไม่พบมะเร็งต้นกำเนิด [1-3]

#### ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง [24]

	รวมทุกระยะ มะเร็ง (ร้อยละ)	ระยะแพร่กระจาย หรือพบจากการ ตรวจเมื่อเสียชีวิต (ร้อยละ)	สาเหตุมะเร็งจาก การทบทวนการ ตรวจทางเซลล์ วิทยา(ร้อยละ)	อุบัติการณ์ (รายต่อปี)
มะเร็งปอด	8-15	20-46	25-52	32,000-73,600
มะเร็งเต้านม	2-12	36-65	3-27	15,840-28,600
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	7	29-30	12-22	7,250-7,500
มะเร็งอื่นๆ			29-46	23,600-47,000
รวม				78,700-156,700

#### กลไกการเกิดโรคและพยาธิกำเนิด (pathogenesis) [1-3]

การศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้ว พบว่าการกระจายของมะเร็งมาที่เยื่อหุ้มปอดมาจากเซลล์มะเร็งที่บริเวณเยื่อหุ้มปอดส่วนที่ติดกับเนื้อปอด (viseral pleura) และกระจายมาที่บริเวณเยื่อหุ้มปอดที่ติดกับผนังเยื่อหุ้มปอด (parietal pleura) นอกจากนี้ยังเกิดจากการที่มะเร็งกระจายมาโดยตรง (direct invasion) เช่น มะเร็งปอด มะเร็งผนังทรวงอก มะเร็งเต้านม หรือการแพร่กระจาย

ทางระบบน้ำเหลืองและหลอดเลือดมาที่เยื่อหุ้มปอด ตัวเซลล์มะเร็งเองสามารถรบกวนระบบน้ำเหลืองบริเวณเยื่อหุ้มปอดส่วนที่ติดกับผนังเยื่อหุ้มปอด (parietal pleura) ทำให้เกิดการสะสมของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด นอกจากนี้การอักเสบบริเวณเฉพาะที่เนื่องจากก้อนมะเร็งเข้าสู่กลูมาผนังหลอดเลือดฝอย ทำให้ผนังหลอดเลือดฝอยเสียไปทำให้เกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้

### มะเร็งปอด (lung cancer)

พบเป็นสาเหตุหลักของสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง โดยภาวะนี้พบร้อยละ 6-15 [1-7] ของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมดตลอดระยะของโรค และพบถึงร้อยละ 50 ของมะเร็งปอดในระยะลุกลาม

สำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสามารถเกิดได้ในทุกชนิดเซลล์ของมะเร็งปอด โดยเฉพาะ adeno carcinoma ส่วนชนิด small cell carcinoma พบได้ร้อยละ 10 ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่พบ anti-p53 antibodies มีโอกาสกว่าร้อยละ 90 ที่จะพบสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด การพบสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดบ่งถึงระยะลุกลามของตัวโรคและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และไม่สามารถผ่าตัดได้ Sugiura และคณะ [26] รายงานอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell จำนวน 197 ราย พบว่า ระยะ III B ที่ไม่พบสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด, ระยะ III B ที่พบสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด, ระยะที่ IV ลดลงตามลำดับคือ 15.3, 7.5, 5.5 เดือน และอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ผลบวกจากตรวจทางเซลล์วิทยาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเทียบกับผลลบ

Rodriguez-Panadero [27] ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่พบสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 21 ราย ซึ่งตรวจได้ผลลบจากการตรวจทางเซลล์วิทยา และได้ทำ medical thoracoscopy พบว่ามีเพียง 5 รายที่ยังอยู่ในสถานะที่สามารถผ่าตัดได้และได้ทำการผ่าตัด ซึ่งภายหลังพบว่า มะเร็งได้ลุกลามไปยัง mediastinum แล้ว และไม่สามารถผ่าตัดได้ในที่สุด จึงมีข้อเสนอแนะในผู้ป่วยมะเร็งปอดซึ่งตรวจได้ผลลบจากการตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ควรได้รับการทำ medical thoracoscopy ถ้าผลลบควรเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก เพื่อประเมินดูต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mediastinum ถ้าโตก็ควรทำ mediastinoscopy ต่อไป แต่ถ้าไม่โตและ medical thoracoscopy ได้ผลลบ ควรพิจารณาทำผ่าตัด exploratory thoracotomy ถ้าไม่มีข้อห้าม

ในกรณีที่พบสำรอน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมากโดยที่ไม่มีการกดเบียด mediastinum ไปด้านตรงข้าม อาจต้องสงสัย ก้อนมะเร็งอุดตันในหลอดเลือดใหญ่ร่วมด้วย

### มะเร็งเต้านม (breast cancer) [1-7,31,32]

พบเป็นอันดับที่สองของสภาน้ำจากมะเร็ง พบร้อยละ 7-11 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตลอดระยะโรค และร้อยละ 43 ของผู้ป่วยมาด้วยสภาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นอาการแรก และระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงการพบสภาน้ำของเยื่อหุ้มปอดเฉลี่ย 41.5 เดือน บางรายงานอาจถึง 2 ปี และพบการลุกลามของเยื่อหุ้มปอดได้ ร้อยละ 36-65 สัมพันธ์กับระยะของก้อนมะเร็ง การลุกลามไปผนังทรวงอก โดยพยาธิกำเนิดของสภาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเกิดจากการแพร่กระจายทางเส้นเลือดและระบบน้ำเหลือง

สภาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 50 พบข้างเดียวกับมะเร็งเต้านม, ร้อยละ 40 พบคนละข้างกับมะเร็งเต้านมที่เป็น และร้อยละ 10 พบทั้งสองข้าง ระยะเวลาการรอดชีวิตหลังจากพบสภาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ประมาณ 6-13 เดือน [28]

### มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) [29,30]

อัตราการอุบัติการณ์ร้อยละ 10 ของสภาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง โดยร้อยละ 5-33 เกิดจาก Hodgkin's disease พบมากในชนิด nodular sclerosis และเกิดจาก non-Hodgkin's disease ร้อยละ 15 พบมากในชนิด large cell lymphoma มากกว่าชนิด small cell lymphoma

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองมีโอกาสพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ ร้อยละ 16 ตลอดระยะเวลาของโรค โดยปกติเกิดในระยะท้ายของโรค อาการนำของผู้ป่วยคือ อาการเหนื่อย ร้อยละ 63 พยาธิกำเนิดเกิดจากการอุดตันระบบน้ำเหลือง หรือจากการกดเบียดจากต่อมน้ำเหลืองที่โตขึ้นใน Hodgkin's disease หรือการลุกลามโดยตรงเข้าสู่เยื่อหุ้มปอดของ non-Hodgkin's disease สภาน้ำอาจจะเป็น serous, hemorrhage หรือ chylous ก็ได้ โดยมะเร็งชนิด non-Hodgkin's disease เป็นสาเหตุของ chylothorax ที่สำคัญ ถึงร้อยละ 20

โอกาสผลบวกรจากการตรวจทางเซลล์วิทยาสภาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ร้อยละ 31-55 และต่ำลงในมะเร็งชนิด Hodgkin's disease และวิธีอื่นที่ใช้ได้แก่ การตรวจ chromosome, flow cytometry อัตราการรอดชีวิตหลังจากตรวจพบสภาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดค่อนข้างต่ำคือ 6-7 เดือน

### ภาวะสภาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant effusion)

ภาวะสภาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant effusion) หมายถึงสภาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ได้มีสาเหตุโดยตรงมาจากมะเร็งที่กระจายมาที่เยื่อหุ้มปอด แต่พบว่ามี ความเกี่ยวข้องกัน โดยสาเหตุที่อาจจะเป็นไปได้คือ ปอดบวมที่เกิดตามหลังการอุดตันของก้อนมะเร็ง (postobstructive pneumonia) ซึ่งต่อมาทำให้เกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอดจากภาวะปอดอักเสบ (parapneumonic effusion) การอุดตันของท่อน้ำเหลืองในทรวงอกซึ่งทำให้เกิด

chylothorax สารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากลิมฟ์เลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงใหญ่ สารน้ำซึ่งเกิดตามหลังปอดแฟบ หรือแรงดูดน้ำกลับในหลอดเลือดลดลง (oncotic pressure) ซึ่งเป็นสาเหตุจากขาดอาหาร (cachexia) พยาธิกำเนิดของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2 พยาธิกำเนิดของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง (malignant pleural effusion) [31,32]**

<p><b>สาเหตุโดยตรง</b></p> <p>การกระจายมาเยื่อหุ้มปอดและ increase permeability</p> <p>การกระจายมาเยื่อหุ้มปอดและการอุดตันที่น้ำเหลือง</p> <p>การกระจายมาต่อมน้ำเหลืองข้างปอดและการอุดตันที่น้ำเหลือง</p> <p>Thoracic duct obstruction (chylothorax)</p> <p>การอุดตันหลอดลม (bronchial obstruction)</p> <p>การกระจายมาเยื่อหุ้มหัวใจ</p> <p><b>สาเหตุโดยอ้อม</b></p> <p>Hypoproteinemia</p> <p>Postobstructive pneumonitis</p> <p>Pulmonary embolism</p> <p>Post radiation therapy</p>
---

โดยเชื่อว่า พยาธิกำเนิดที่สำคัญคือการอุดตันระบบน้ำเหลืองและการแพร่กระจายมาบริเวณต่อมน้ำเหลืองร่วมกัน เนื่องจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดผลิตวันละ 5-15 มล.ต่อวัน [1-7,31,32] และดูดซึมกลับผ่านทาง pleural lymphatics และ subpleural venous capillaries ได้ถึง 30 มล.ต่อวัน แต่ปริมาณน้ำในผู้ป่วยมะเร็งมีปริมาณมากกว่าตามกล่าวข้างต้น จึงเชื่อว่ามีปัจจัยอื่นที่มีผลร่วมด้วย ได้แก่การเพิ่มขึ้นของ permeability ของเยื่อหุ้มปอด และ การที่มะเร็งมีการผลิต vascular endothelial growth factor (VEGF) เพิ่มขึ้น ส่วนสาเหตุอื่นๆได้แก่ การที่มะเร็งอุดตันหลอดลมและทำให้ปอดส่วนปลายแฟบลง ความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นลบมากขึ้นจึงทำให้น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมากขึ้นได้ อีกทั้งการที่มะเร็งกระจายไปที่เยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งมักจะพบร่วมกัน ทำให้ hydrostatic pressure เพิ่มขึ้น และทำให้น้ำในเยื่อช่องเยื่อหุ้มปอดเพิ่มขึ้น แบบ transudate, การที่ลิมฟ์เลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงใหญ่ของปอด, ภาวะขาดสารอาหาร ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากผลแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น ยาเคมีบำบัด หรือ การฉายรังสี



การศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดย Rodriguez-Panadero [9,27] พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่พบว่ามีภาวะแพร่กระจายมาที่เยื่อหุ้มปอด มีสาเหตุมาจากลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงใหญ่ของปอดข้างเดียวกัน และ มักเป็นที่ visceral pleura มากกว่า parietal pleura โดยถ้าพบการกระจายมาที่ parietal pleura มักเป็นผลสืบเนื่องจากการลุกลามโดยตรงมาจาก visceral pleura นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่เยื่อหุ้มปอด พบเพียงร้อยละ 55 ที่จะเกิดน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดขึ้น

ส่วนพยาธิกำเนิดของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 พยาธิกำเนิดของสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant pleural effusion) [1,23]

สาเหตุเฉพาะที่	
การอุดตันท่อน้ำเหลือง	พบเป็นสาเหตุหลักของภาวะสารน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด
หลอดเลือดอุดตันจากปอดบวม	Parapneumonic effusion
หลอดเลือดอุดตันจากปอดแฟบ	Transudate
Trapped lung	Transudate
Chlothorax	Disruption thoracic duct โดย lymphoma เป็นสาเหตุหลัก
หลอดเลือดดำใหญ่อุดตัน (superior venacava obstruction)	Transudate เนื่องจาก การเพิ่มขึ้นของ systemic venous pressure
<b>สาเหตุจาก systemic</b>	
ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด	Hypercoagulable state
Hypoalbuminemia	Serum albumin < 1.5 g/dl ร่วมกับ anasarca
<b>ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา</b>	
จากรังสีรักษาระยะแรก	Pleuritis 6 สัปดาห์ ถึง 6 เดือน หลังฉายแสง
จากรังสีรักษาระยะหลัง	Fibrosis บริเวณ mediastinum, constrictive pericarditis, venacava obstruction
จากเคมีบำบัด Methotrexate	Pleuritis หรือ pleural effusion
Procarbazine	Eosinophil ในเลือด, ไข้หนาวสั่น
Cyclophosphamide	Pleuropericarditis
Mitomycin/bleomycin	พบร่วมกับ interstitial disease

## แนวทางการวินิจฉัย

### ลักษณะทางคลินิก

อาการเหนื่อย (dyspnea) เป็นอาการสำคัญที่สุดที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยพบได้ถึงมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด อาการอื่น ๆ ที่พบได้แก่ น้ำหนักลด เบื่ออาหาร เพลีย ซึ่งพยากรณ์โรคของอาการเหนื่อย เมื่อสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมากยังไม่เป็นที่แน่ชัดและประกอบด้วยหลาย ๆ ปัจจัย เช่น การลดลงของความสามารถในการขยายตัวของผนังทรวงอก (chest wall compliance) การที่ mediastinum ถูกเบียดไปในด้านตรงข้าม การลดลงของเนื้อปอดในช่องที่มีน้ำอยู่ หรือเกิดการกระตุ้นจากตัวเนื้อปอดและผนังทรวงอกเอง สาเหตุอื่น ๆ ของอาการเหนื่อยในผู้ป่วยสารน้ำจากมะเร็งในช่องเยื่อหุ้มปอด ดังแสดงในตารางที่ 4

### ตารางที่ 4 สาเหตุของอาการเหนื่อยในผู้ป่วยสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง [1,35-39]

#### 1.พยาธิสภาพที่เยื่อหุ้มปอด (pleura)

สารน้ำจากมะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอด (malignant pleural effusion)

สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากยาที่ใช้รักษา, ปอดบวม, หัวใจวาย, ลิ่มเลือดหลุดหลอดเลือดแดงปอด

#### 2.พยาธิสภาพภายในเนื้อปอด (parenchyma)

Lymphangitic carcinomatosis

Chemotherapy induced pneumonitis or fibrosis

Radiation fibrosis or pneumonitis

Extensive tumor mass with lung restriction

#### 3.พยาธิสภาพในท่อทางเดินหายใจ (airway)

Airway obstruction

Bilateral vocal cord paralysis จาก recurrent laryngeal nerve paralysis

#### 4.พยาธิสภาพของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular)

Chronic heart failure

Pericardial effusion

Constrictive pericarditis

Restrictive cardiomyopathy จาก tumor infiltration

#### 5.พยาธิสภาพของเส้นเลือดปอด (pulmonary vascular)

Pulmonary thromboembolism

Tumor emboli

#### ตารางที่ 4 (ต่อ) สาเหตุของอาการเหนื่อยในผู้ป่วยสารถน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง

##### 6.สาเหตุอื่นๆ

Deconditioning

Poor nutrition

Cancer-related cachexia

Myopathy

Chestwall invasion จาก tumor

Progression of underlying lung disease (emphysema)

อาการอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น เจ็บหน้าอก ซึ่งมักจะเป็นอยู่เฉพาะที่ในข้างที่มีน้ำและเจ็บแบบตื้อๆ (dull aching pain) มากกว่าแบบแปล็บๆ (pleuritic chest pain) อาการไอออกเลือดซึ่งอาจจะทำให้คิดถึงมะเร็งปอดมากขึ้น นอกจากนี้ประวัติโรคมะเร็งในอดีต ประวัติอาชีพและการสัมผัสสาร เช่น แร่ใยหิน (asbestos) ทำให้คิดถึงภาวะนี้มากขึ้น

การตรวจร่างกาย จะตรวจได้ความผิดปกติในปอดข้างที่มีสารถน้ำนั้น นอกจากนี้ยังพบภาวะขาดอาหารและต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วยได้

##### การตรวจทางรังสีวิทยา

**ภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray)** ปริมาณน้ำตั้งแต่ 50 มล.สามารถพบได้จากภาพรังสีทรวงอกด้านข้าง (lateral view) หรือตั้งแต่ 200 มล. จากภาพรังสีแนวตรง (postero-anterior view)

น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่พบมักมีปริมาณปานกลางถึงมาก ตั้งแต่ 500-2,000 มล. ขณะที่มีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่อาจมาด้วยน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเต็มข้างของปอด (massive pleural effusion) และร้อยละ 15 ของผู้ป่วยมาด้วยน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดน้อยกว่า 500 มล. [31,32] ซึ่งในกลุ่มนี้ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ และถ้าพบผู้ป่วยที่มาด้วยน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเต็มข้างของปอด (massive pleural effusion) ควรคิดถึงสาเหตุจากมะเร็งไว้ก่อน

นอกจากนี้ยังพบการกดเบียด mediastinum ไปด้านตรงข้ามได้ แต่ถ้าไม่พบอาจเกิดจากการที่ก้อนมะเร็งลุกลามเข้าหลอดลมเกิดปอดแฟบ หรือ เกิดจากการที่มีต่อมน้ำเหลืองกด mediastinum ให้อยู่กับที่ หรือ เป็นมะเร็งชนิด malignant mesothelioma ซึ่ง ภาพรังสีทรวงอก ให้ลักษณะคล้ายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้หรือการที่ก้อนมะเร็งลุกลามไปเนื้อปอดมากจนทำให้ภาพรังสีทรวงอกคล้ายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

**การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก (chest CT scan)** สามารถพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ปริมาณน้อยเพียง 5 มล.ได้ และถ้าอาจพบตำแหน่งก้อนมะเร็งปฐมภูมิที่เป็นต้นกำเนิดได้ เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม นอกจากนี้ยังใช้ประเมินการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอกและพยาธิสภาพของเนื้อปอด เยื่อหุ้มปอดและการกระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่น ๆ ได้

การศึกษาโดย O'Donovan และ Eng [42] ในผู้ป่วยมะเร็งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 86 ราย พบความผิดปกติร่วมด้วย คือ น้ำในช่องโพรงหัวใจ (pericardial effusion) ร้อยละ 3, การหนาตัวของเยื่อหุ้มหัวใจ ร้อยละ 14, ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ mediastinum โต ร้อยละ 43, การแพร่กระจายไปผนังทรวงอกร้อยละ 12, การแพร่กระจายทางระบบน้ำเหลือง (lymphangitis spreading) ร้อยละ 7, ก้อนในปอด (lung masses/nodules) ร้อยละ 53

**การตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasounography)** สามารถเห็นความผิดปกติแม้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด เพียง 5 มล, และบอกลักษณะของเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยสำรอน้ำจากมะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอดและช่วยในการเจาะเพื่อส่งตรวจ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้

**การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)** ค่อนข้างมีข้อจำกัด แต่อาจจะใช้ในกรณีที่ประเมินการลุกลามไปยังผนังทรวงอก และกระดูก

**การตรวจด้วยเพ็ทสแกน (PET scan)** ยังมีข้อมูลการศึกษาน้อย แต่มีรายงานในการช่วยประเมินใน malignant mesothelioma และยังพบผลบวกเทียมใน การอักเสบของเยื่อหุ้มปอด (inflammatory pleural disease) อื่น ๆ เช่น uremic pleuritis หรือ parapneumonic effusion หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย talc pleurodesis ได้

### **การวินิจฉัยโดยการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (diagnostic thoracentesis) [1-7,31,32]**

ภาวะนี้ควรสงสัยในผู้ป่วยมะเร็งที่มาด้วยน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดข้างเดียวหรือสองข้าง ซึ่งการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยควรส่งตรวจจำนวนเซลล์ ระดับโปรตีน ระดับ LDH น้ำตาล ความเป็นกรด (pH) ระดับ amylase และการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology)

สำหรับข้อห้ามในการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (relative contraindications) ได้แก่ น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณน้อยกว่า 1 ซม. ในท่าตะแคงด้านข้างลง ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดภาวะเลือดออกง่าย ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจอยู่ ในผู้ป่วยที่ระดับการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ น้อยถึงปานกลาง หรือเกร็ดเลือดต่ำ (PT or PTT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ และเกร็ดเลือดมากกว่า 50,000) สามารถทำการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้อย่างปลอดภัย ส่วนผู้ป่วยไตวายที่มีระดับ creatinine มากกว่า 6 มก./ดล. อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเมื่อทำหัตถการนี้

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดคือ ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) ภาวะเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มปอด การติดเชื้อ การฉีกขาดของอวัยวะภายใน ได้แก่ ตับและม้าม

สำหรับสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็ง โดยส่วนใหญ่จะเป็นแบบเอกซุเดท มีรายงานเพียงส่วนน้อยเพียงร้อยละ 3-5 เท่านั้นที่เป็นแบบทรานซุเดท โดยมักมีสาเหตุอื่นของสารน้ำทรานซุเดทร่วมด้วย เช่นภาวะหัวใจวาย ภาวะปอดไม่ขยายตัว (trapped lung) หรือ Hypoalbuminemia ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ส่งตรวจทางเซลล์วิทยาเพื่อค้นหาเซลล์มะเร็งในผู้ป่วยที่มีสารน้ำแบบทรานซุเดททุกราย

ปริมาณ LDH ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อเลือดมากกว่า 0.6

ปริมาณโปรตีนในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อเลือดมากกว่า 0.5 แต่บางรายงานพบร้อยละ 20 [31] ที่มีค่าน้อยกว่า 0.5 แต่ในกลุ่มนี้ ก็ยังคงพบปริมาณ LDH ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อเลือดมากกว่า 0.6 ซึ่งยังคงจัดเป็นสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซุเดท โดยส่วนใหญ่ปริมาณโปรตีนอยู่ที่ 4 g/dL (พิสัย 1.5-8 g/dL) โดยโปรตีนที่ออกมาในช่องเยื่อหุ้มปอด มาจากเยื่อหุ้มปอดส่วนที่ติดกับผนังทรวงอก (parietal plura)

สีของสารน้ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะเป็นสีเลือด (bloody effusion) จำนวนเม็ดเลือดแดงมักมากกว่า 100,000 ตัวต่อมล. และจำนวนเม็ดเลือดแดงที่น้อยกว่า 10,000 ตัวต่อมล. มักจะไม่มีสีแดงปรากฏให้เห็น โดยส่วนใหญ่มักพบเม็ดเลือดแดง 1,000-10,000 ตัวต่อมล.

จำนวนเซลล์และการนับแยกชนิดเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยจำนวนเซลล์ที่มีนิวเคลียส 1,500-4,000 ตัว/มล. มักจะเป็นลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ร้อยละ 45, โมโนนิวเคลียเซลล์ (mononuclear cell) อื่นๆ ร้อยละ 40 โพลีมอโฟนิวเคลียเซลล์ (PMN) ร้อยละ 5 และการพบอีโอสิโนฟิล (eosinophil) มากกว่าร้อยละ 10 ไม่สามารถแยกภาวะสารน้ำจากมะเร็งออกไปได้

ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยสารน้ำจากมะเร็ง มีค่าความเป็นกรดของสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดน้อยกว่า 7.30 และสัมพันธ์กับระดับน้ำตาลที่น้อยกว่า 60 มก./ดล. หรือสัดส่วนระดับน้ำตาลในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อเลือดน้อยกว่า 0.5 โดยปกติระดับน้ำตาลในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมักจะอยู่ระหว่าง 30-55 มก./ดล. อาจต่ำได้ถึง 5 มก./ดล. ซึ่งอธิบายได้จากการที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่และเพิ่มขนาดขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งทำให้การแพร่ของน้ำตาลเข้ามาในช่องเยื่อหุ้มปอดน้อยลง และลดการขับกรดออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด นอกจากนี้ยังเกิดคาร์บอนไดออกไซด์ (CO<sub>2</sub>) และกรดแลคติกเพิ่มขึ้นเนื่องจากเยื่อหุ้มปอดติดปกติไป และการที่ระดับความเป็นกรดและน้ำตาลน้อยลงนี้เองสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต และอัตราการตอบสนองต่อการ pleurodesis ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระดับน้ำตาลและระดับการเป็นกรดปกติ

การศึกษาแบบ meta-analysis มากกว่า 400 คน [43-45] พบว่าระดับความเป็นกรดของน้ำ เजाะปอดเป็นปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต โดยระดับที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.28 มีความแม่นยำกับอัตราการรอดชีวิตที่ 1,2 และ 3 เดือน โดยพบถึงร้อยละ 55 ของผู้ป่วยที่ระดับ ความเป็นกรดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.28 จะเสียชีวิตภายใน 3 เดือน แต่การศึกษานี้พบว่าระดับ ความเป็นกรดมีความแม่นยำไม่เพียงพอ ในการประเมินการตอบสนองต่อการ pleurodesis นอกจากนี้ระดับความเป็นกรดยังเกี่ยวข้องกับสถานะของผู้ป่วยโดยรวม (performance status) ชนิดของมะเร็งปอดชนิด การตอบสนองต่อการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการรักษา

นอกจากนี้ การศึกษาของ Rodinguez-Pannadero และ Lopez-Mejias [46] ยังพบว่า การ ตรวจทางเซลล์วิทยาและการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดมักได้ผลบวกในผู้ป่วยที่มีระดับ น้ำตาลในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ต่ำ

การเพิ่มขึ้นของ amylase พบได้มากขึ้นในภาวะสำรอน้ำจากมะเร็งร้อยละ 10 โดยต้องแยก การแตกทะลุของหลอดอาหาร หรือภาวะตับอ่อนอักเสบออกไปก่อน โดยส่วนที่เพิ่มขึ้นเป็น salivary isoenzyme มากกว่า pancreatic isoenzyme โดยมักพบในมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma หรือ malignant mesothelioma มากกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ

### การตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำเजाะปอด (pleural fluid cytology)

การตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำเजाะปอดเป็นวิธีที่ทำได้ง่าย และได้ผลแม่นยำในการ วินิจฉัยภาวะนี้ ซึ่งโอกาสผลบวกในวินิจฉัยขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ระยะของโรค ธรรมชาติของ มะเร็งปอดชนิด โดยหลาย ๆ การศึกษาพบว่าโอกาสพบผลบวกมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 40-90 [8,17-20] สำหรับสำรอน้ำจากมะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอด และร้อยละ 58 สำหรับ mesothelioma โดยมะเร็ง ปอดที่พบผลบวก มักพบในมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma แต่ ชนิด squamous cell พบน้อย กว่าเพราะธรรมชาติของมะเร็งมักทำให้เกิด ท่อน้ำเหลืองและหลอดลมอุดตันมากกว่า สำหรับมะเร็ง ต่อม้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's disease พบผลบวกได้ร้อยละ 50-60, ชนิด Hodgkin's disease พบผลบวกได้ร้อยละ 25 [1,8,17-20]

การวินิจฉัยเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น การย้อม immunohistochemistry ด้วย monoclonal antibody เช่น carcinoembryonic antigen (CEA), B72.3, Leu-M1 และ mucin ซึ่งช่วยในการ แยก adenocarcinoma ออกจาก mesothelioma แต่ไม่สามารถแยกระหว่าง malignant mesothelioma กับ mesothelial cell ซึ่งปกติได้ ซึ่งโดยปกติจะพบผลบวกร้อยละ 50-90 ใน adenocarcinoma แต่พบน้อยร้อยละ 0-10 ใน reactive mesothelial cell หรือ mesothelioma [31,32,35]

Tumor marker เช่น CEA, AFP, CA 15-3, CA 19-9, enolase, CYFRA 21-1 ซึ่งนำมาใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคสารน้ำจากมะเร็งกับสารน้ำจากสาเหตุอื่น ๆ การศึกษาของ Liang และ Shi [40] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ CA 15-3 และ CYFRA 21-1 สามารถแยกได้ดีกว่า tumor marker อื่น ๆ และแม่นยำขึ้นเมื่อใช้หลายตัวร่วมกัน แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ tumor marker เหล่านี้ ในการวินิจฉัยสารน้ำจากมะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอดแทนวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาซึ่งเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ส่วนการตรวจทางโครโมโซม ใช้ในรายที่สงสัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งชนิด mesothelioma อาจจะช่วยให้การวินิจฉัยได้แม่นยำขึ้น แต่เนื่องจากการตรวจเหล่านี้มีความไวและความจำเพาะต่ำและค่าที่ได้มักจะอยู่ก้ำกึ่งระหว่าง สารน้ำจากมะเร็งและสาเหตุอื่น ๆ จึงไม่อาจใช้เป็น การวินิจฉัยที่แน่นอนได้

### การตรวจชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดทางพยาธิวิทยา (closed pleural biopsy)

โดยปกติการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดมีความไว้น้อยกว่าการตรวจทางเซลล์วิทยา โดยปกติเป็นการทำแบบ blind บริเวณเยื่อหุ้มปอดส่วนที่ติดกับผนังทรวงอก (parietal pleura) อย่างน้อย 3-4 ชิ้น เพื่อส่งตรวจได้เพียงพอ โดยผลบวกมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 40-75 [2,21-23] โอกาสผลบวกจะมากขึ้นถ้าพบความผิดปกติของเยื่อหุ้มปอดก่อน เช่นการตรวจโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ซึ่งจะช่วยบอกตำแหน่งที่แน่นอนในการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดได้ การศึกษาโดย Prakash และ Reiman [47] ในผู้ป่วยมะเร็งสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจำนวน 281 ราย พบผลบวก โดยวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำเจาะปอด (cytology) 162 ราย (ร้อยละ 58) ขณะที่วิธีทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด ผลบวก 123 ราย (ร้อยละ 44) และการวินิจฉัยมะเร็งโดยผลบวกทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดเท่านั้น พบเพียง 20 ราย (ร้อยละ 7.1) และในผู้ป่วยที่พิสูจน์ว่าเป็นมะเร็ง 118 ราย ที่ได้ผลลบจากการตรวจทางเซลล์วิทยาและตรวจวิธีทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดเพิ่มเติมพบผลบวกเพียง 20 จาก 118 ราย (ร้อยละ 17)

สาเหตุที่การตรวจวิธีนี้ได้ผลบวกค่อนข้างต่ำกว่าวิธีทางเซลล์วิทยา เนื่องจากอาจจะเป็นระยะแรกของโรคซึ่งยังไม่มี การแพร่กระจายมาที่เยื่อหุ้มปอดส่วนติดกับผนังทรวงอก (parietal pleura) หรือมะเร็งไม่ได้กระจายตัวมายังบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด หรือกระจายตัวมาแต่เป็นหย่อม (patchy) หรือตัดไม่ได้ชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด ส่วนบางกรณีที่มีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดได้ผลบวกแต่วิธีทางเซลล์วิทยาได้ผลลบ อาจเป็นจากมะเร็งกระจายตัวแบบ subserosal tumor และไม่ได้ออกมาในสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าถ้าการตรวจทางเซลล์วิทยาได้ผลลบ การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดจะเพิ่มการวินิจฉัยได้ร้อยละ 7-12 [1-7,31-32]

ข้อบ่งห้ามของการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดได้แก่ ภาวะเลือดออกง่าย เกร็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 ได้รับยากันเลือดแข็งตัว มีการติดเชื้อบริเวณผนังทรวงอก ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ ส่วนผลแทรกซ้อนได้แก่ ลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) เลือดออกในช่องเยื่อหุ้มปอด (hemothorax) หน้ามืดเป็นลม (vagovagal reaction) ติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด หลังการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดพบได้บ่อยโดยผู้ป่วยไม่มีอาการและไม่ต้องการการรักษาเนื่องจากลมเข้าไปในเข็มระหว่างที่ทำหัตถการ

### การส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด (medical thoracoscopy)

การส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด (medical thoracoscopy) เทียบกับการผ่าตัดโดยกล้อง (surgical thoracoscopy หรือ video-assisted thoracic surgery : VATS) ซึ่งสามารถทำได้โดยการวางยาสลบ หรือ การฉีดยาชาเฉพาะที่ โดยที่การส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด (medical thoracoscopy) เป็นวิธีที่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวน้อย และสามารถเห็นรอยโรคในช่องเยื่อหุ้มปอดได้โดยตรงและตัดชิ้นเนื้อเพื่อการตรวจทางพยาธิวิทยาได้โดยสามารถเห็นตำแหน่งของความผิดปกติได้โดยตรง จึงได้รับความนิยมมากขึ้นในปัจจุบัน โดยพบผลบวกได้ร้อยละ 88 ถึง 100 [23,48,49]

ข้อบ่งชี้ที่สำคัญได้แก่ สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเอกซุเดทที่ยังไม่ทราบสาเหตุหลังจากที่ได้เจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดตรวจแล้วหลายครั้ง เพื่อการแยกแยะระหว่างสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็งและที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant pleural effusion) เพื่อการประเมินระยะและความรุนแรงโรคมะเร็งปอดหรือ malignant mesothelioma และ เพื่อการรักษาโดย talc pleurodesis

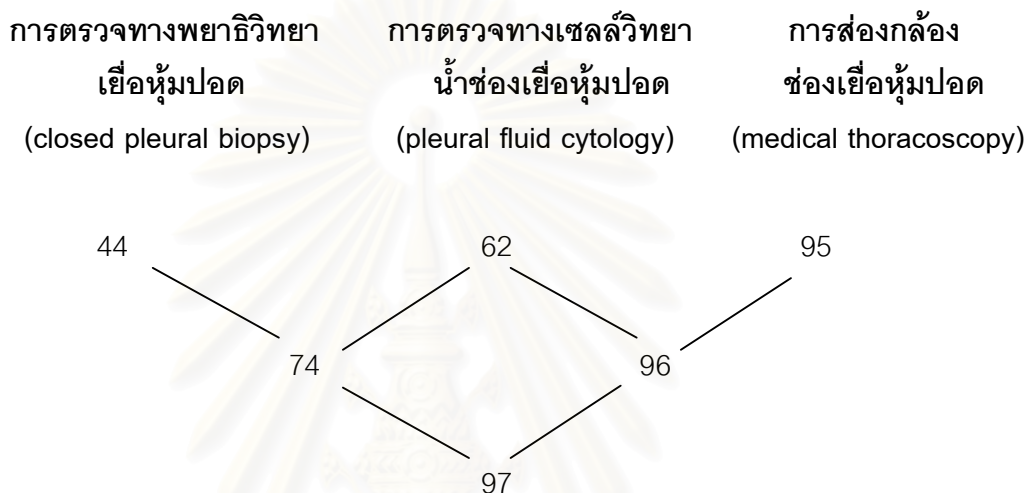
นอกจากนี้ การส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอดยังสามารถทำได้ในรายยังสงสัยมะเร็งสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด หรือ วัณโรคเยื่อหุ้มปอด อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ทุกวิธีดังกล่าวมาข้างต้นยังคงพบสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ยังไม่ทราบสาเหตุอีกร้อยละ 10 ขณะที่เมื่อใช้วิธีตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับวิธีพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด ยังคงไม่ทราบสาเหตุอีกร้อยละ 20 ซึ่งต้องใช้วิธี VATS หรือการผ่าตัด exploratory thoracotomy ในที่สุด

การศึกษาถึงผลบวกของแต่ละวิธีในผู้ป่วยสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง 208 คน [23] พบ malignant mesothelioma 58 คน, มะเร็งปอด 29 คน, มะเร็งเต้านม 28 คน, มะเร็งบริเวณอื่น 30 คน, ไม่ทราบมะเร็งต้นเหตุ 58 คน, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง 5 คน พบว่า โอกาสผลบวกจากวิธีตรวจทางเซลล์วิทยา ร้อยละ 62 ,วิธีพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 44 ,วิธีการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 95 ถ้าใช้ทั้งวิธีตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับวิธีพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 74 และถ้าใช้วิธีตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับวิธีการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 96 ซึ่งสูงกว่าวิธีอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) และถ้าใช้ทั้งสามวิธี ผลบวกร้อยละ 97 และ

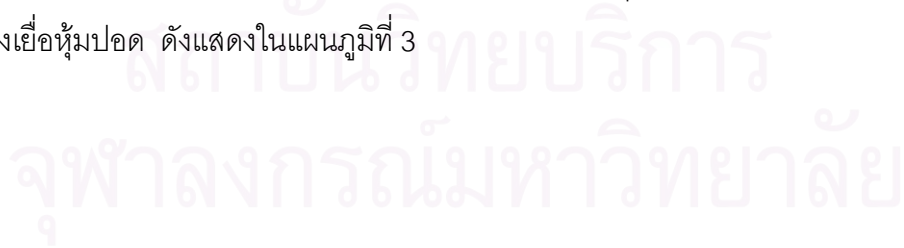


ยังคงมีผู้ป่วย 6 คนจาก 208 คน (ร้อยละ 2.8) ที่สงสัยมะเร็งจากการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด และพิสูจน์ชิ้นเนื้อได้จาก thoracotomy หรือ autopsy ดังแผนภูมิที่ 2

**แผนภูมิที่ 2 แสดงโอกาสผลบวกโดยวิธีต่างๆในการวินิจฉัยสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง [23]**

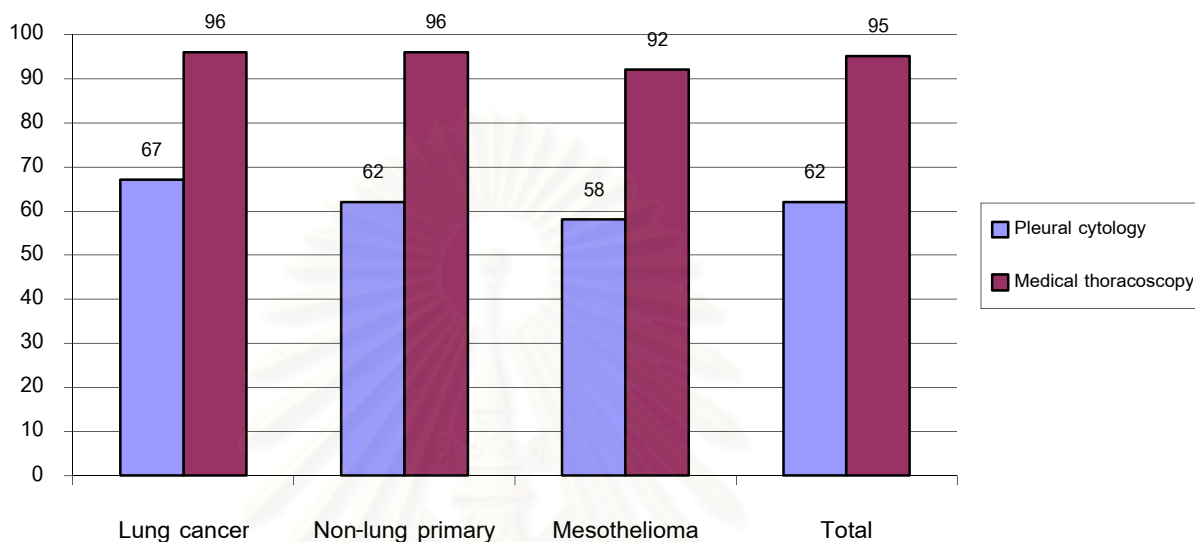


สำหรับชนิดของมะเร็งที่มีผลต่อโอกาสผลบวกในการวินิจฉัยสารน้ำจากมะเร็งในช่องเยื่อหุ้มปอดพบว่าโดยรวมไม่แตกต่างกันมาก กล่าวคือ วิธีตรวจทางเซลล์วิทยา และวิธีการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด โอกาสผลบวกในมะเร็งปอดร้อยละ 67 และร้อยละ 96, มะเร็งบริเวณอื่นที่กระจายมาเยื่อหุ้มปอด ร้อยละ 62 และร้อยละ 96, malignant mesothelioma ร้อยละ 58 และร้อยละ 92 ตามลำดับ โดยรวมผลบวกของวิธีการส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอดมากกว่าวิธีตรวจทางเซลล์วิทยาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3



### แผนภูมิที่ 3 แสดงโอกาสผลบวกโดยวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาและการส่องกล้อง ช่องเยื่อหุ้มปอด [1]

ร้อยละ



#### การส่องกล้องหลอดลม (Bronchoscopy)

ใช้ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไอออกเลือด, พบภาวะปอดแฟบ (atelectasis), ปริมาณน้ำมาก แต่ไม่มี mediastinum shift โดย สงสัย endobronchial lesion ร่วมด้วย นอกจากนี้ ยังทำในสงสัยภาวะ trapped lung ก่อนการทำ pleurodesis

#### การผ่าตัด (VATS หรือ Surgical biopsy)

ต้องใช้การดมยาสลบ และ single lung ventilation ดังนั้นข้อห้ามจึงได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมไม่สามารถทนการผ่าตัด single lung ventilation ได้, ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ, ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดปอดข้างตรงข้ามมาก่อน หรือ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดลม ไม่สามารถใส่ double lumen tube ได้, ผู้ป่วยที่ pleural space adhesion ไม่สามารถใส่เครื่องมือได้

#### การพยากรณ์โรค (prognosis)

ในผู้ป่วยสำรน้ำจากมะเร็งในช่องเยื่อหุ้มปอดมักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การศึกษาโดย Heffner และ Nietert [43,44] พบว่าในผู้ป่วย สำรน้ำจากมะเร็งในช่องเยื่อหุ้มปอด 417 ราย ระยะเวลา

เลวรอดชีวิต (median survival)เท่ากับ 4 เดือน โดยปัจจัยที่มีผลมากที่สุดคือ แหล่งกำเนิดมะเร็ง โดยมะเร็งปอดระยะเวลารอดชีวิต 3 เดือน มะเร็งทางเดินอาหาร 2.3 เดือน มะเร็งเต้านม 5 เดือน มะเร็ง mesothelioma 6 เดือน มะเร็งไม่ทราบตำแหน่งปฐมภูมิ 6 เดือน ปัจจัยที่มีผลอันดับรองคือ ECOG Scale และ Karnofsky performance scale (KPS) โดย KPS<30 ระยะเวลารอดชีวิต 34 วัน ขณะที่ KPS >70 ระยะเวลารอดชีวิต 395 วัน ระดับ pH น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่น้อยกว่า 7.28, ระดับน้ำตาลน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่น้อยกว่า 60 mg/dl ซึ่งบ่งถึง tumor burden ที่เพิ่มขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอด

โดยสรุป การวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยสารน้ำจากมะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอด คือ [1-7,31,32,50,55]

**ขั้นตอนที่ 1** การเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการวินิจฉัย/เพื่อการรักษา โดยส่ง

1. วิธีการเซลล์วิทยา(cytology)
2. ระดับโปรตีน และ LDH
3. ระดับ pH
4. การเพาะเชื้อและการย้อมแบคทีเรีย,วัณโรค หรือเชื้อราในกรณีที่สูงสัย

ได้ผลบวกร้อยละ 60

**ขั้นตอนที่ 2** ถ้ายังไม่พบคำตอบ ทำการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการวินิจฉัย/เพื่อการรักษาซ้ำ

1. วิธีการเซลล์วิทยา(cytology)
2. การเพาะเชื้อและการย้อมแบคทีเรีย,วัณโรค หรือเชื้อราในกรณีที่สูงสัย
3. การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดโดยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดด้วยเข็ม

Cope/Abrahms

ได้ผลบวกร้อยละ 70

**ขั้นตอนที่ 3** ถ้ายังไม่พบคำตอบ ทำการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการวินิจฉัย/เพื่อการรักษาซ้ำ โดยส่งสารน้ำ 3-4 ตัวอย่างเพื่อ

1. วิธีการเซลล์วิทยา(cytology)
2. วิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดโดยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดด้วยเข็ม

Cope/Abrahms

ได้ผลบวกร้อยละ 80

**ขั้นตอนที่ 4** ถ้ายังไม่พบคำตอบ และผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้และไม่มีข้อห้าม

1. การส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด (Medical pleuroscopy) ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อ
2. การผ่าตัด (Thoracotomy)

ได้ผลบวกร้อยละ 95

## การรักษา(treatment) [1-7,31,32]

การรักษาภาวะสสารน้ำจากมะเร็งในช่องเยื่อหุ้มปอดขึ้นกับอาการของผู้ป่วย ระยะของโรคที่ คาดว่าผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่และสภาพของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เนื่องจากจุดประสงค์ของการรักษาคือ การบรรเทาอาการเหนื่อยของผู้ป่วย ซึ่งขึ้นกับ ปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและ พยาธิสภาพในเนื้อปอด และเยื่อหุ้มปอดเดิม การเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการรักษาควรทำ ในผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อย เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการเจาะน้ำและสังเกตการกลับมาของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการ เจาะเพื่อช่วยให้แพทย์วางแผนการรักษาผู้ป่วยได้ดีขึ้น ในผู้ป่วยบางรายที่ปริมาณน้ำมากและ กด เบียด mediastinum อาจต้องใส่การใส่ intercostal drainage และ pleurodesis หรือ thoracoscopy ร่วมกับ talc pleurodesis

### การเจาะสสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการรักษา (therapeutic thoracentesis)

พิจารณาทำในผู้ป่วยที่อยู่ในมะเร็งระยะลุกลาม, poor performance status, pleural pH  $\leq$  7.2 ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณเซลล์มะเร็งที่มากในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยสามารถทำเป็นผู้ป่วยนอกได้ และการเจาะระบายน้ำนี้สามารถทำให้ total lung capacity (TLC) เพิ่มขึ้น ประมาณ 1/3 และ forced vital capacity (FVC) เพิ่มขึ้น 1/2 ของปริมาณสสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เจาะระบายออกไป ซึ่งทำให้อาการเหนื่อยของผู้ป่วยดีขึ้นได้ แต่ผลต่อ arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) ไม่แน่นอน อาจ เพิ่มขึ้น ลดลง หรือเท่าเดิมก็ได้ ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ระบายออกในแต่ละครั้ง ประมาณ 1-1.5 ลิตร ในเวลา 1/2 -1 ชั่วโมง หรือ pleural pressure ไม่ควรต่ำกว่า -20 cmH<sub>2</sub>O เพื่อป้องกันการเกิด reexpansion pulmonary edema และโดยส่วนใหญ่ น้ำมักจะกลับขึ้นมาภายใน 1-3 วัน ซึ่งทำให้ ต้องเจาะซ้ำบ่อย ๆ

### การทำ pleurodesis ด้วย sclerosing agent

จุดประสงค์เพื่อเป็นการบรรเทาอาการผู้ป่วยและปิดช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดน้ำขึ้น โดยการใช้ สารเคมีบางชนิด เช่น talc, doxycycline, bleomycin, tetracycline เป็นต้น โดยใส่เข้าช่องเยื่อหุ้ม ปอดผ่านทาง Intercostal drainage ซึ่งมีทั้งแบบขนาดปกติ (ICD standard 6-8 mm., 20-32 Fr) หรือ ขนาดเล็ก (Small-bore 3-4 mm., 9-14 Fr) หรือผ่านทางวิธีการส่องกล้องเข้าไปในช่องเยื่อหุ้ม ปอด (thoroscopic pleurodesis) ก็ได้ ผลสำเร็จของการทำ pleurodesis มีรายงานแตกต่างกัน ตั้งแต่ร้อยละ 54-93 และสามารถ นำ Intercostal drainage ออกได้เมื่อปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ออกน้อยกว่า 150 มล.เป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง

ข้อควรคำนึงถึงการรักษาด้วยวิธีนี้คือ ผู้ป่วยเป็นมะเร็งที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงหรือไม่ อาการเหนื่อยของผู้ป่วยมีสาเหตุมาจากปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เพิ่มมากขึ้นจริง และหลังการเจาะระบายเพื่อรักษา (therapeutic thoracentesis) อาการดีขึ้นชัดเจน คาดว่าผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานเกิน 2-3 เดือน ปอดข้างนั้นขยายตัวแล้วเต็มที่และไม่สงสัยภาวะ trapped lung

กรณีที่ pleurodesis ไม่ประสบผลสำเร็จ ซึ่งอาจพบในผู้ป่วยที่มีภาวะ trapped lung ซึ่งมักจะมี pleural pressure น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 ซม.น้ำ หรือเมื่อเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดออก 1000 มล. แล้ว pleural pressure ลดลง มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ซม.น้ำ, การอุดตันในหลอดลมใหญ่ (mainstem bronchus occlusion) หรือ วิธีการทำ pleurodesis ไม่เหมาะสม การรักษาอื่นๆ ได้แก่ การทำ pleurodesis ซ้ำ, การทำ pleuroperitoneal shunting, การทำ parietal pleurectomy, การ decortication หรือ การทำ pleuropneumectomy, การใส่ pleural indwelling catheters ในระยะยาวในผู้ป่วยบางรายเพื่อให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น

#### การรักษาโดยยาเคมีบำบัด

ในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายยังสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ ควรทำควบคู่ไปกับการเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อบรรเทาอาการ หรือการทำ pleurodesis มะเร็งที่มีแนวโน้มตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัดได้แก่ มะเร็งปอดชนิด small cell มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วนมะเร็งที่ตอบสนองบ้างได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งรังไข่ มะเร็งต่อมไทรอยด์ และมะเร็งชนิด germ cell

ตารางที่ 5 แสดงข้อดีข้อเสียของการรักษาสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งแต่ละวิธี [34]

วิธีการรักษา	ข้อดี	ข้อเสีย
วิธีสังเกตอาการ (observation)	-ไม่ invasive	-โรคอาจลุกลามเร็วและต้องการการรักษาเพิ่มเติม
วิธีเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำ (repeated therapeutic thoracentesis)	-เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ limited life expectancy -สามารถระบายน้ำเพื่อลดอาการได้รวดเร็ว	-กลับเป็นซ้ำ, ต้องทำซ้ำหลายครั้ง -ผู้ป่วยมารพ. หลายครั้ง -ภาวะแทรกซ้อน คือ reexpansion pulmonary edema -ลดคุณภาพชีวิต
วิธี chemical pleurodesis ผ่าน ICD	-ได้ผลดี (pleurodesis ร้อยละ 81-93)	-ผู้ป่วยต้องนอนรพ. 5-7 วัน -invasive และต้องใช้จ่ายค่าใช้จ่าย

ตารางที่ 5 (ต่อ) แสดงข้อดีข้อเสียของการรักษาสำรน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งแต่ละวิธี

วิธีการรักษา	ข้อดี	ข้อเสีย
วิธี medical thoracoscopy และ VATS	-ได้ผลดี (pleurodesis >ร้อยละ 90) -วินิจฉัยและรักษาโดย pleurodesis ได้พร้อมกัน	-ผู้ป่วยต้องนอนรพ. -invasive -ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ single lung ventilation ได้ (VATS)
Pleuro-peritoneal shunting	-ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการให้ยาเคมีบำบัด	-shunt malfunction -การติดเชื้อ -ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องปั๊มเอง
Chronic indwelling pleural catheters	-ผู้ป่วยใน/นอก ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยนอก (pleurodesis ร้อยละ 42-58) โดยไม่ได้ chemical pleurodesis -Minimal invasive -Cost effective -สามารถใช้ใน trapped lung เพื่อบรรเทาอาการผู้ป่วยได้	-ต้องการการดูแลที่บ้าน -Catheter site infection -อัตราการ pleurodesis ต่ำกว่าเทียบกับวิธี การใช้สาร sclerosing pleurodesis ผ่านทาง ICD หรือ medical pleuroscopy/VATS

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี pleurodesis [1-7,31,32] ได้แก่ pleural fluid pH, ระดับ pleural glucose, performance status ของผู้ป่วย และชนิดของมะเร็ง คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงขึ้นกับ ระดับอาการเหนื่อยของผู้ป่วยซึ่งอาจจะสัมพันธ์ หรือไม่สัมพันธ์กับปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ และความเจ็บปวดจากตัวโรคและการแพร่กระจายของโรคอาจทำให้ผู้ป่วยต้องทุกข์ทรมานได้ ดังนั้นจึงเป็นจุดประสงค์ของการศึกษาวิธีการรักษาในอนาคตต่อไป

### บทที่ 3

#### ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการตรวจทางเซลล์วิทยาน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid cytology)

ผลบวกของวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยา มีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 40-87 [8,17-20] โดยมีปัจจัยที่มีผล ได้แก่ ประการแรก สาเหตุอื่นของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด, ประการที่สองชนิดของเซลล์เช่น squamous cell ซึ่งพบผลลบมากกว่า adenocarcinoma, diffuse histiocytic lymphoma ซึ่งพบผลบวกร้อยละ 75 ขณะที่ Hodgkin disease พบผลบวกเพียงร้อยละ 25 และใน sarcoma พบผลบวกน้อยกว่า adenocarcinoma ประการที่สาม การเตรียม slide และ cell block ถ้าใช้วิธีมาตรฐานหลายวิธี มากกว่าการใช้ วิธีเดียว ซึ่งได้แก่ การเตรียม cell block ร่วมกับ การทำ cytospin และย้อมด้วย Diff-Quik และ Papniculaou stain ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการวิจัยนี้ ประการที่สี่ การส่งสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดหลายๆครั้งที่ต่างเวลากัน จะทำให้ได้ผลบวกที่มากขึ้น ดังหลายๆ การศึกษา

การศึกษาโดย Light และ Ball [31,32] การส่งครั้งแรกให้ผลบวกร้อยละ 60 ส่วนการส่งสาม ครั้งขึ้นไป ให้ผลบวกร้อยละ 80

การศึกษาโดย Salyer และ Eggleston [51] ในผู้ป่วย 95 ราย พบว่าการส่งครั้งแรกให้ผลบวกร้อยละ 53 ส่งครั้งที่สองให้ผลบวกร้อยละ 64 การส่งสามครั้งขึ้นไป ให้ผลบวกร้อยละ 69 ส่วน การส่งตั้งแต่สามครั้งขึ้นไป ให้ผลบวกร้อยละ 72 ถ้าใช้ทั้งวิธีทางเซลล์วิทยาร่วมกับวิธีพยาธิวิทยา ของเยื่อหุ้มปอดได้ผลบวกร้อยละ 90

การศึกษาโดย Winkelmann และ Pfitzer [52] ในผู้ป่วย 64 ราย พบว่าการส่งครั้งแรกให้ผลบวกร้อยละ 59 ส่งครั้งที่สองให้ผลบวกร้อยละ 65 ส่วนการส่งสามครั้งขึ้นไป ให้ผลบวกร้อยละ 70 ถ้าใช้ทั้งวิธีทางเซลล์วิทยาร่วมกับวิธีพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดได้ผลบวกร้อยละ 81

การศึกษาโดย Garcia และ Ducatman [53] ในผู้ป่วย 55 ราย พบว่าการส่งครั้งแรกให้ผลบวกร้อยละ 65 ส่งครั้งที่สองให้ผลบวกเพิ่มขึ้นร้อยละ 27 ส่วนการส่งสามครั้งขึ้นไป ให้ผลบวก เพิ่มขึ้นร้อยละ 5

การศึกษาโดย Ong และ Indumathi [54] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ในผู้ป่วย 103 ราย พบว่าการส่งครั้งแรกให้ผลบวกร้อยละ 48.5 ส่งครั้งที่สองให้ผลบวกเพิ่มขึ้นร้อยละ 15.8 ส่วนการส่งครั้งที่สามครั้ง ให้ผลบวกเพิ่มขึ้นร้อยละ 15.4 ส่วนวิธีพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดได้ผลบวกร้อยละ 53.8 และผลบวกเพิ่มจากวิธีทางเซลล์วิทยา ร้อยละ 23.1

ประการที่ห้า ประสิทธิภาพและความชำนาญของพยาธิวิทยา ประการที่หก ผลบวกขึ้นกับ ขนาดก้อนและ เซลล์มะเร็งในช่องเยื่อหุ้มปอด (tumor burden) ผู้ป่วยที่มี tumor burden มากย่อมมีโอกาสผลบวกมากกว่า ประการที่เจ็ด โอกาสผลบวกขึ้นกับชนิดของสารน้ำนั้น เช่น สารน้ำจากมะเร็ง (malignant effusion)หรือ สารน้ำที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant effusion) หรือ เป็นสารน้ำจากสาเหตุอื่นๆ ที่เกิดร่วม

ส่วนผลบวกหลง (false positive) หรือผลสงสัย (false suspicious) ของวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยา มีรายงานร้อยละ 0.1-0.5 [56,57] อาจเกิดจากเซลล์ mesothelial ซึ่งแยกได้ยากจากเซลล์ adenocarcinoma ในสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด โดยเซลล์ mesothelial สามารถพบได้ในภาวะอื่นๆ เช่น pulmonary infarction วัณโรค ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด

เซลล์มะเร็งที่พบในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด มักจะขนาดใหญ่ เส้นผ่าศูนย์กลางนิวเคลียสมากกว่า 50 ไมโครเมตร แยกจาก Mesothelial cell ซึ่งมักขนาดไม่เกิน 20 ไมโครเมตร

เซลล์มะเร็งมีนิวเคลียสขนาดใหญ่มากกว่า 5 ไมโครเมตร ขณะที่ เซลล์อื่นๆ น้อยกว่า 3 ไมโครเมตร และมักมี nucleocytoplasmic ratio สูง

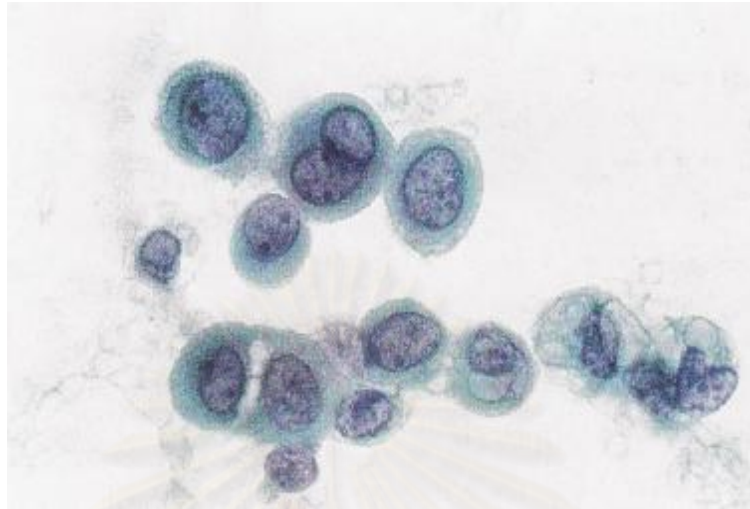
เซลล์ mesothelioma มักจะมี papillary aggregation, multinucleation with atypia, microvilli หลายอันและยาว และ cell-to-cell apposition ขณะที่ adenocarcinoma มี microvilli กระจัดกระจายและสั้น เซลล์จะเป็นลักษณะ acinus like structure และ balloon like vacuolation และมักจะอยู่รวมกลุ่มกันเป็นกลุ่มก้อน ดังแสดงในรูปภาพที่ 1-4

ในปัจจุบันมีวิธีการย้อมพิเศษเพื่อแยก กรณีที่รูปร่างเซลล์ยังไม่แน่ชัด ดังแสดงในตารางที่ 6

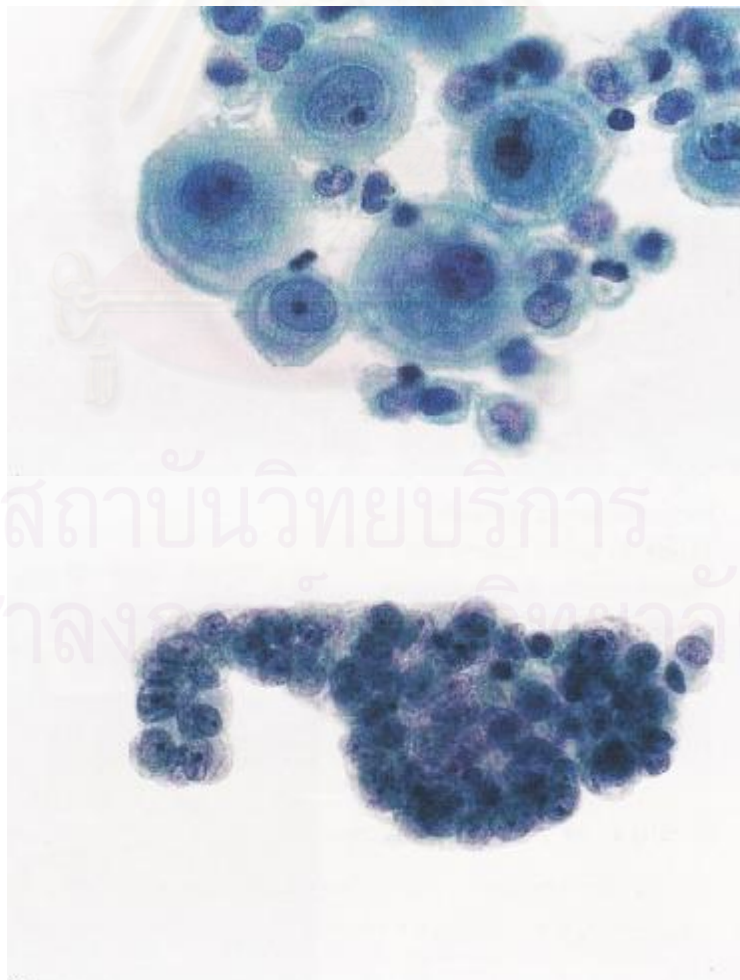
**ตารางที่ 6 วิธีการย้อมพิเศษเพื่อแยกมะเร็ง adenocarcinoma และ mesothelioma [56,57]**

การย้อมพิเศษ	Adenocarcinoma	Mesothelioma
Periodic acid-Schiff and diastase	+	-
Mucicarmine	+	-
Carcinoembryonic antigen	+	-
Leu M-1	+	-
B72.3	+	-
Thyroid transcription factor-1	+(nuclear)	-
Keratin proteins	+(peripheral)	+(perinuclear)
Calretinin	-	+
Wilms' tumor 1 (WT1) protein	-	+(nuclear)

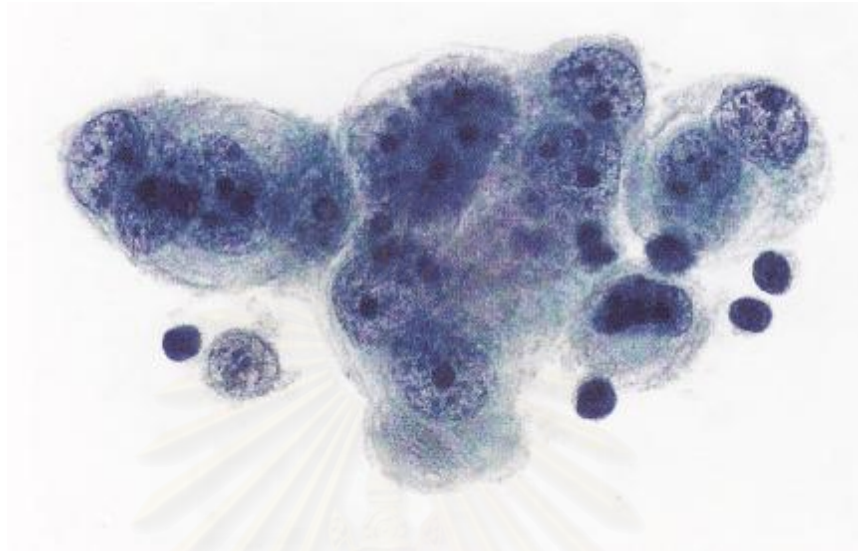




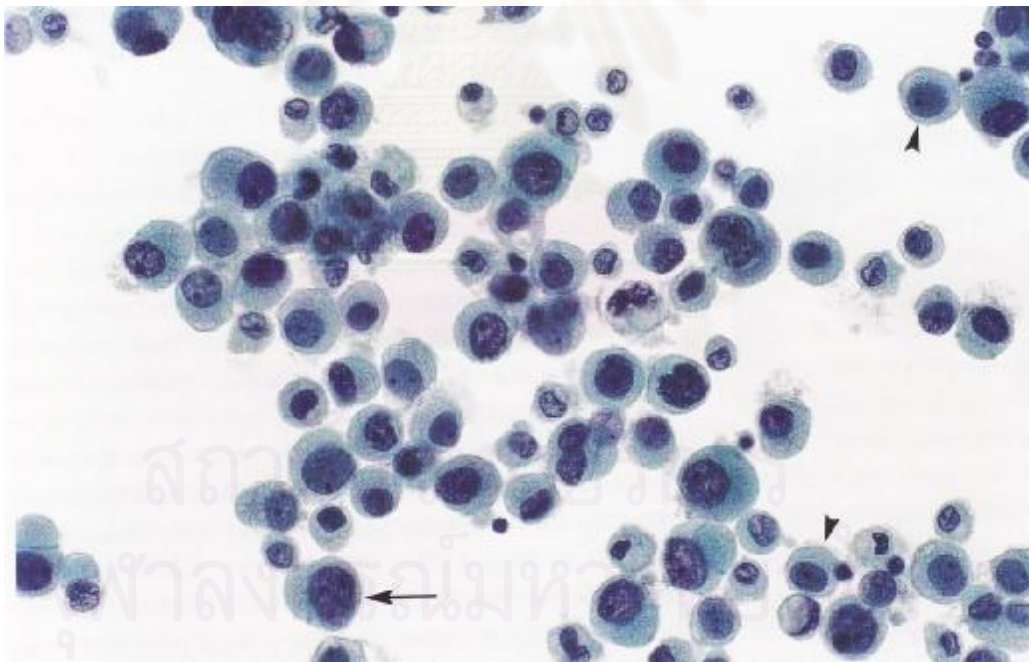
รูปที่ 1 แสดง mesothelial cells ที่มี peripheral lucent zone, หรือ halo, dense perinuclear zone, binucleation



รูปที่ 2 แสดง malignant Mesothelioma ที่มี nuclear to cytoplasmic ratio มาก และเรียงตัวเป็น solid, morule-like spheres, papillae



รูปที่ 3 แสดงมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่รวมกลุ่มกันและ atypical cells



รูปที่ 4 แสดงมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ที่อยู่กระจัดกระจาย สีเข้มกว่า และเห็น nucleoli ชัด (ลูกศรชี้) เปรียบเทียบกับ mesothelial cells (หัวลูกศร)

ในแง่ของปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่แนะนำให้ส่งตรวจ ปริมาณน้ำเจาะปอดที่แนะนำให้ส่งตรวจ ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 15-250 มล. [2,24,25] ยังไม่มีปริมาณที่แน่นอนชัดเจน

การศึกษาโดย Sallach[24] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) โดยการดูจากเวชระเบียนในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic thoracentesis) 282 ราย ได้สารน้ำตัวอย่าง 374 ตัวอย่างซึ่งวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาได้ผลบวกในผู้ป่วย 99 ราย (ร้อยละ 35.1) โดยแบ่งสารน้ำเป็น quartile ที่ 1(พิสัย 0.2-10 มล.), 2(15-80 มล.), 3(100-775 มล.) และ 4(800-2,800 มล.) หลังจากที่ได้ปรับข้อมูลพื้นฐาน โรคประจำตัวของผู้ป่วยแล้วพบว่า quartile ที่ 1, 2, 3, 4 ผลบวกร้อยละ 28.2, 27.5, 36.0, 48.0 ตามลำดับ และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างปริมาณสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ส่งตรวจกับผลบวกของวิธีทางเซลล์วิทยา

การศึกษาโดย Jimenez และ Diaz [48] ซึ่งเป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective) ในผู้ป่วยมีสารน้ำในช่องปอด 1084 ราย โดยแบ่งปริมาณสารน้ำเป็นสองกลุ่มคือ ปริมาณมาก (massive pleural effusion) และปริมาณน้อย (non massive pleural effusion) พบว่า โอกาสผลบวกของการตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา (cytology) ของกลุ่มสารน้ำปริมาณมาก เท่ากับร้อยละ 44.6 , กลุ่มสารน้ำปริมาณน้อย เท่ากับร้อยละ 24.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนวิธีทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด ผลบวกร้อยละ 36.9 ในกลุ่มสารน้ำปริมาณมากและร้อยละ 27.4 ในกลุ่มสารน้ำปริมาณน้อย ส่วนอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มสารน้ำปริมาณมาก ต่ำกว่ากลุ่มสารน้ำปริมาณน้อย (8 เดือนเทียบกับ 5 เดือน ตามลำดับ)

การศึกษาโดย Abouzgheib และ Bartter [58] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ในการหาปริมาณที่เหมาะสมในการส่งตรวจสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาในผู้ป่วย 44 ราย โดยปริมาณน้ำแบ่งเป็น 2 ระดับคือ ปริมาณมาก (large volume) เฉลี่ย  $890 \pm 375$  มล. (พิสัย 250-1,800 มล.) เทียบกับคือ ปริมาณ 50 มล. ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้ผลบวกทางเซลล์วิทยามาก่อนพบว่าผู้ป่วย 44 ราย พบผลบวก 23 ราย (ร้อยละ 55). ในผู้ป่วยซึ่งมีประวัติเป็นโรคมะเร็งอยู่ก่อนแล้ว ผลบวก 19 จาก 33 สิ่งส่งตรวจ (ร้อยละ 58) ในผู้ป่วยผลบวก 23 รายนั้น ผลบวกสอดคล้องกัน (concordant positive) ทั้งปริมาณ 50 มล. และปริมาณมาก (large volume) ส่วนผู้ป่วย 21 รายที่ผลลบ ก็เป็นผลลบสอดคล้องกัน (concordant negative) จึงสรุปว่าการส่งสารน้ำเจาะปอดที่มากกว่า 50 มล. ไม่เพิ่มโอกาสการวินิจฉัยมะเร็งจากสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

วิธีการตรวจทางเซลล์วิทยา หลังจากที่ได้สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดแล้ว ควรเก็บในภาชนะที่สะอาดและอาจจะใส่สารป้องกันการแข็งตัวของสารน้ำ คือ heparin 3 unit ต่อ มล.ของสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ถ้ายังไม่ได้ส่งไปห้องปฏิบัติการในทันที ควรเก็บไว้ในตู้เย็นที่ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลาหลายวัน หลังจากนั้น นำไปปั่น (centrifuge) 2000-3000 รอบต่อนาที นาน 5-10 นาที โดยนำน้ำหลังปั่น ส่วนบนทิ้งไป และส่วนตะกอนนำมาเตรียมสไลด์โดย direct smear, cytocentrifuged

preparation, thin layer slide หรือ filter preparation โดยใช้ alcohol-fixed และย้อมโดยใช้ Papanicolaou-stained ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถใช้ย้อมให้เห็น nuclear chromatin และ cytoplasm ได้ชัดเจน ซึ่งขั้นตอนการย้อมดั้งเดิมของ Papanicolaou-stained ถูกพัฒนาโดย Dr. Papanicolaou ในปี 1954 และ 1960 โดยขั้นตอนการย้อมประกอบด้วย 12 ขั้นตอนย่อย ดังนี้

#### ตารางที่ 7 แสดงขั้นตอนการย้อมของ Papanicolaou smear (PAP smear) [56,57]

1. Hydration	80%,70%,50% Ethyl alcohol and water 10 dips each
2.Nuclear stain	Harris hematoxylin half strength without acetic acid 6 min
3.Rinse	2 water rinses 10 dips each
4.Differential Extraction	0.25% Hydrochloric acid 6 dips
5.Bluing	Running tap water 6 min
6.Rinse and Hydration	50%,70%,80% and 95% Ethyl alcohol 10 dips each
7.Cytoplasmic Stain	Orange G-6 1 1/2 min
8.Rinse and Hydration	3 rinses 95% Ethyl alcohol 10 dips each
9.Cytoplasmic stain	Eosin alcohol 36,50,65 1 1/2 min
10.Rinse	3 rinses 95% Ethyl alcohol 10 dips each
11.Dehydration	3 rinses absolute Ethyl alcohol 10 dips each
12.Clearing	3 rinses in xylene 10 dips each until coverslippec

ในกรณีที่สงสัย มะเร็งทางระบบโลหิตวิทยา อาจจะใช้วิธี air-dried cyto centrifuge preparations โดยทั่วไป ห้องปฏิบัติการมักเตรียมสไลด์ โดยใช้ 2-3 วิธีขึ้นไป ถ้าใช้วิธีเดียวสามารถพบเซลล์มะเร็งได้ร้อยละ 67 ถ้าใช้หลายวิธีร่วมกัน เช่น cyto centrifugation, filter, cell block preparation สามารถพบเซลล์มะเร็งได้ ร้อยละ 83-85 [56,57]

#### การรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ

การรายงานผลทางห้องปฏิบัติการ มักรายงานเป็น 3 แบบ คือ ไม่พบเซลล์มะเร็ง (no malignant cells identified), สงสัยเซลล์มะเร็ง (suspicious cells present), พบเซลล์มะเร็ง (positive for malignant cells) ในรายที่รายงานว่าสงสัยเซลล์มะเร็ง อาจเป็นเพราะเซลล์ที่มีความผิดปกติ นั้น มีโครงสร้างของเซลล์ไม่ชัดเจนและมีปริมาณน้อยเกินกว่าจะวินิจฉัยแน่นอนว่าเป็น

เซลล์มะเร็ง ซึ่งพบได้ร้อยละ 5 ของตัวอย่างสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดทั้งหมด โดยแนะนำให้เจาะสารน้ำส่งตรวจใหม่ซ้ำ

สำหรับเกณฑ์ที่จะบอกว่าได้สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดพอเพียงหรือไม่ (adequacy of Pleural fluid) ยังไม่ได้มีการกำหนดชัดเจน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4 วิธีดำเนินการวิจัย

### รูปแบบการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study)

### ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

#### ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยที่มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซุเดทที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่นทุกราย

#### ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือน ธันวาคม 2550 ถึง ธันวาคม 2551

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทั้งหญิงและชาย
2. ผู้ป่วยที่ตรวจพบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่น (lymphocytic exudative pleural effusion)

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าการศึกษาแม้ได้อธิบายแล้ว
2. ผู้ป่วยที่มีโรคอื่นเป็นข้อห้ามในการเจาะปอดและตัดชิ้นเนื้อปอด
3. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องได้
4. ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งตามเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น
5. ผู้ป่วยที่เคยเจาะน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดแล้วพบ เซลล์มะเร็งมาก่อน

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$\text{จากสูตร} \quad n = \frac{Z^2 \alpha P(1-P)}{d^2}$$

$$n = \text{จำนวนตัวอย่างในกลุ่มสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง}$$

$$Z \alpha = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two tail) ที่ความเชื่อมั่น 95\%}$$

d = acceptable error between 2 volumesจากการศึกษาที่ผ่านมา = 15%

P = ค่าความคาดหวังโอกาสผลบวกของการตรวจ cytology positive ในที่นี้เท่ากับ 40%

$$n = 1.96 (0.40)(0.60) / (0.15)^2 = 21 \text{ ราย}$$

เนื่องจากความชุกของสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง เท่ากับ 40% ของผู้ป่วยที่มาด้วยสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซุเดทที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่น ดังนั้นจะต้องใช้จำนวนตัวอย่างทั้งหมด  $21 \times (100/40) = 52$  ราย

### วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย โรคร่วม โรคประจำตัวเดิม การรักษาที่ได้รับ ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ และบันทึกข้อมูล

2. เจาะเลือดตรวจหาระดับโปรตีน, LDH

3. เจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและตัดเยื่อหุ้มปอด ส่งตรวจ

#### น้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

- ตรวจดูสี ลักษณะทั่วไป ความขุ่น specific gravity

- ส่งตรวจโปรตีน, น้ำตาล, LDH ที่ห้องปฏิบัติการตึกเวชศาสตร์ชั้นสูต (5 มล.)

- ส่งตรวจเม็ดเลือดขาวและนับแยกชนิดที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคปอดตึกจิรประวัติ (5 มล.)

- ส่งตรวจเซลล์วิทยา (cytopathology) ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา (10 ,50 ,100 มล.) โดยเติมสาร EDTA 1 มก./ pleural fluid 50 มล. เพื่อป้องกันการแข็งตัวของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด และเก็บน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 มล ส่งหน่วยมะเร็งวิทยาเพื่อเลี้ยงเซลล์

- บั่น (centrifuge) ที่ 3,000 รอบต่อนาที, 10 นาที ,25 °C, acceleration/deceleration rate เท่ากับ 6 โดยเครื่อง centrifuge SORVALL Legend Mach 1.6R บริษัท Thermo electronic corporation ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา แล้วนำส่งแผนกเตรียมเซลล์ ภาควิชาพยาธิวิทยา (คุณ ดร.ณิษฐ์จ๋าแก้ว โทร. 089-4868700)

#### ชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด

- ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่ตึกพยาธิวิทยา อย่างน้อย 2 ชิ้นใส่สารละลายฟอร์มาลิน

4. เจาะน้ำออกให้มากที่สุด ในรายที่มีอาการหอบเหนื่อยซึ่งเป็นผลมาจากปริมาณน้ำที่มาก และให้การรักษาตามอาการ

5. ให้การรักษาตามอาการ และถ้ามีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค (สูตรมาตรฐาน 2HRZE/4HR) และประเมินผลที่ 8 สัปดาห์หลังการรักษา

6. รายที่ผลการตรวจเข้าได้กับโรคอื่น ๆ จะเข้ารับการรักษาตามโรคนั้นๆ

### การเพาะเชื้อวัณโรคจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด

การเพาะเชื้อทำที่ภาควิชาจุลชีววิทยาโดยผู้ตรวจไม่ทราบผลการตรวจอื่นและไม่ทราบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย

การตรวจโดยวิธีทางเซลล์วิทยา (cytopathology) เพื่อวินิจฉัย สารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง

#### วิธีการเก็บและการนำส่ง

น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจำนวน 10, 50, 100 มล. หลังจากเจาะแล้วนำส่งที่อุณหภูมิต่ำทันทีที่ภาควิชาจุลชีววิทยา ชั้น 16 อาคาร อปร. เพื่อปั่น น้ำช่องเยื่อหุ้มปอด แล้วนำส่งภาควิชาพยาธิวิทยา ชั้น 13 อาคาร อปร. ต่อไป รวมทั้งหมด ภายในระยะเวลา 30 นาที

#### วิธีการทำ ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน คือ

1. การเตรียมสิ่งส่งตรวจ มีขั้นตอนย่อยดังนี้คือ

1.1 ทำการปั่น (centrifuge) ตัวอย่างจำนวนต่างๆตามที่กำหนด 10 มล. 50 มล. 100 มล. ด้วยความเร็ว 3,000 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 10 นาที แล้วดูคูดส่วนรอยต่อระหว่างน้ำใส (supernatant) กับส่วนตะกอนมา

1.2 Smear ลงใน slide 2 แผ่น ต่อ 1 ปริมาตรที่ปั่น ไว้ ซึ่งฉาบ slide ด้วย 22% Bovine albumin และกำหนดไว้เป็น slide A, B จะได้ slide ทั้งหมด 6 แผ่นต่อผู้ป่วย 1 คน

1.3 Fix slide ด้วย 95% alcohol ทันที โดยไม่รอแห้ง

2. การย้อมสี ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนย่อย ดังนี้คือ

2.1 Rehydration ด้วย น้ำสะอาด 1 นาที

2.2 ย้อม nuclear staining ด้วย Haematoxylin 40 วินาที

2.3 ล้างสีส่วนเกิน ด้วย น้ำสะอาด 10 dips

2.4 ล้างสีส่วนเกิน ด้วย Bluing solution 10 dips

2.5 ล้างน้ำสะอาด 5 นาที ทำให้สี Haematoxylin ชัดเจนขึ้น

2.6 เตรียมการย้อม cytoplasm stain โดย dehydration ด้วย

-70% Ethyl alcohol 10 dips 1 ครั้ง

-80% Ethyl alcohol 10 dips 1 ครั้ง

-95% Ethyl alcohol 10 dips 2 ครั้ง

2.7 ย้อม cytoplasmic และ monochromatic staining ครั้งที่ 1 ด้วย Orange G-6 (OG-6 PAP) 40 วินาที

2.8 Rinse ด้วย 95% Ethyl alcohol 10 dips 3 ครั้ง



2.9 ย้อม cytoplasmic และ monochromatic staining ครั้งที่ 2 ด้วย Eosin alcohol-50 (EA-50) 40 วินาที

2.10 Rinse ด้วย 95% Ethyl alcohol 10 dips 4 ครั้ง

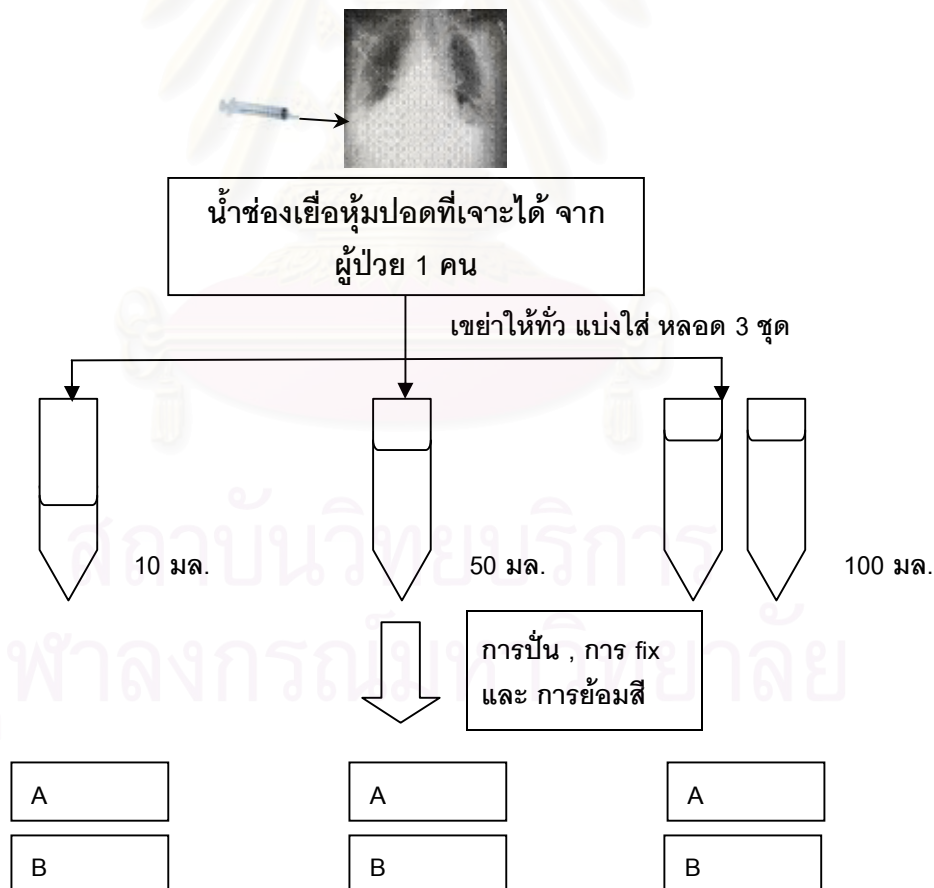
2.11 ล้างสีส่วนเกินออก และ dehydration ครั้งสุดท้าย ด้วย absolute Ethyl alcohol 10 dips 2 ครั้ง

2.11 Clearing ด้วย Xylene clearing solution 10 dips 4 ครั้ง

2.12 Mount สไลด์ และ ปิด coverslipped

3. ฝั่งให้แห้ง จัดเข้ากล่อง เตรียมอ่านครั้งละ 5 คน (30 สไลด์) โดยวิธีสุ่ม (Blinded) โดยคละสไลด์และปิดชื่อและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย ให้พยาธิแพทย์ 1 ท่าน อ่านและรายงานผลสไลด์คละกัน เพื่อนำมาจับคู่กับผู้ป่วยอีกครั้งในตอนการวิเคราะห์ห้ข้อมูลวิจัย โดยสรุปขั้นตอนดังแผนภูมิ

#### แผนภูมิที่ 4 สรุปขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย

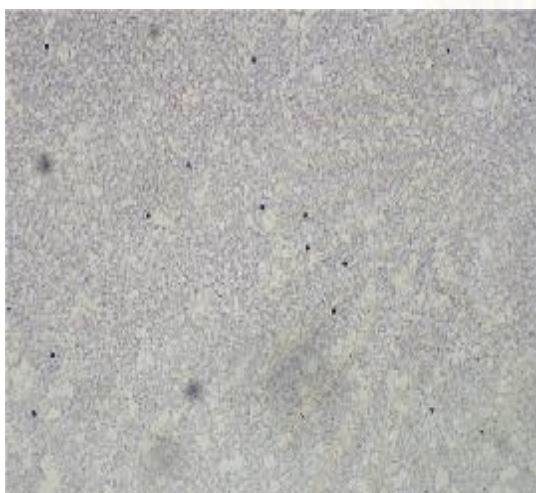


ปริมาณแต่ละระดับ คือ 10, 50, 100 มิลลิลิตร เตรียมเป็น 2 สไลด์ต่อหนึ่งปริมาณ คือ สไลด์ A และ B โดยพยาธิแพทย์อ่านผลทั้งสองสไลด์ จึงรายงานผลการตรวจของปริมาณนั้น ๆ ดังนั้น ผู้ป่วย 1 ราย เตรียมทั้งหมด 6 สไลด์

การรายงานผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytopathology)

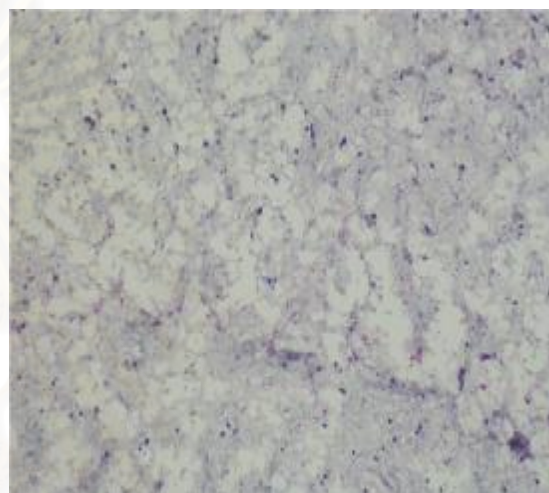
การจำแนกปริมาณเซลล์โดยวิธีคุณภาพ (qualitative cellularity) แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ

- ปริมาณเซลล์น้อย (low cellularity)
- ปริมาณเซลล์ปานกลาง (moderate cellularity)
- ปริมาณเซลล์มาก (high cellularity) ดังแสดงในภาพที่ 5-7 ตามลำดับ



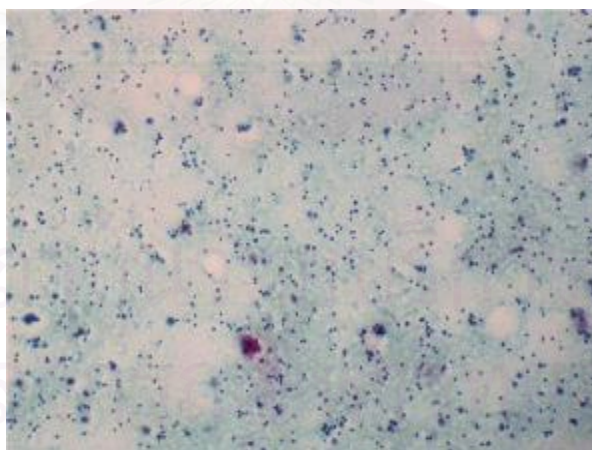
รูปที่ 5 ปริมาณเซลล์น้อย

(low cellularity :10xobjective,10xocular)



รูปที่ 6 ปริมาณเซลล์ปานกลาง

(moderate cellularity :10xobjective,10xocular)



รูปที่ 7 ปริมาณเซลล์มาก

(high cellularity :10xobjective,10xocular)

การรายงานและการแปลผลการตรวจทางเซลล์วิทยา แบ่งเป็น 3 ประเภท คือ

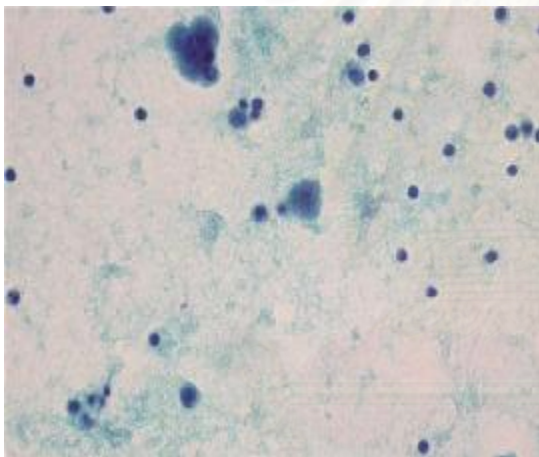
-Positive : พบเซลล์มะเร็ง โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้ [56,57]

- ขนาดใหญ่ และ pleomorphism การเรียงตัวรวมกลุ่มเป็น large cluster
- เส้นผ่าศูนย์กลางนิวเคลียสมากกว่า 5 ไมโครเมตร และ nucleocytoplasmic ratio สูง
- นิวคลีโอลัสขนาดใหญ่มากกว่า 5 ไมโครเมตร
- พบ mitoses, nuclear hyperchromatin, irregular nuclear contour

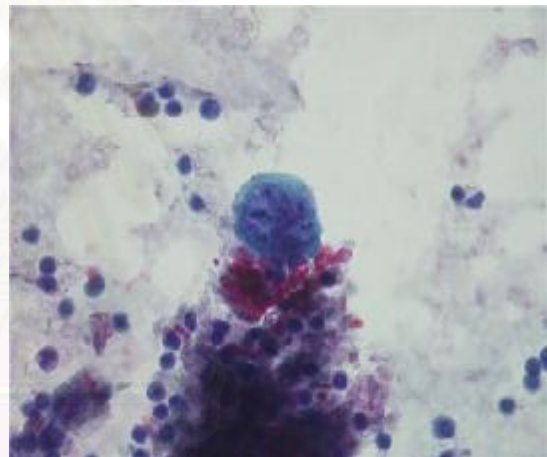
-Negative : ไม่พบเซลล์มะเร็ง

-Suspicious : สงสัยเซลล์มะเร็ง

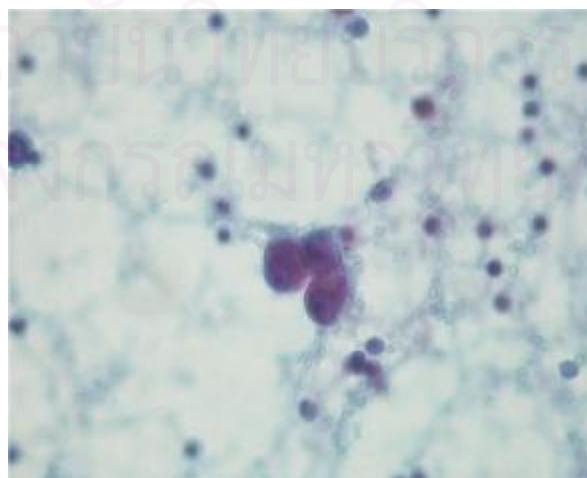
- จำนวนเซลล์ไม่มากพอ
- ลักษณะของเซลล์ไม่คงสภาพที่เห็นรายละเอียดได้ชัดเจน หรือไม่เข้ากับลักษณะเซลล์มะเร็ง  
ดังแสดงในภาพที่ 8-10 ตามลำดับ



รูปที่ 8 ผลลบ (Negative)



รูปที่ 9 ผลบวก (Positive)



รูปที่ 10 ผลสงสัย (Suspicious)

### วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล (data Collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลเลือดต่างๆ ผลน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ผลชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าวโดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

### การวิเคราะห์ข้อมูล (data Analysis)

1. ผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ - กลุ่มที่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง - กลุ่มอื่นๆ เช่น วัณโรคเยื่อหุ้มปอด
2. ค่าสถิติที่เก็บรวบรวม ดังนี้คือ ลักษณะข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ โรคที่พบร่วมด้วย

อาการ อาการแสดง

ลักษณะของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ปริมาณน้ำที่เจาะออกมาทั้งหมด และค่าทางห้องปฏิบัติการที่ได้จากการตรวจน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ถ้าเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย มัธยฐาน สัดส่วน อัตรา ร้อยละ และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และแผนภูมิ และทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Chi-square test

ถ้าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างโดยใช้ Independent sample T-test

3. การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) นำค่าผลบวกจากการตรวจทางเซลล์วิทยาที่ได้ของแต่ละจำนวนของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด มาคำนวณความแตกต่างของแต่ละคู่ เช่น 10 มล. กับ 50 มล. ,50 มล. กับ 100 มล. และ 10 มล.กับ 100 มล. โดยใช้ McNemar's Chi-square เนื่องจากเป็น dependent samples ที่มาจากผู้ป่วยคนเดียวกัน ว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

### ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)

- การได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกราย

- การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่สอดคล้องจริยธรรม มนุษยธรรม และไม่เป็นการกระทำที่ผิดกฎหมายเนื่องจากทำในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจะต้องเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดและตัดเยื่อหุ้มปอดทั้งเพื่อการวินิจฉัย และเพื่อการรักษาอยู่แล้ว ซึ่งอาจมีความเสี่ยงบ้างแต่ค่อนข้างต่ำและกระทำโดยแพทย์ที่มีความชำนาญ และมีการแนะนำการปฏิบัติตัวหลังเจาะปอดและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด รวมถึงวิธีที่ผู้ป่วยสามารถติดต่อแพทย์ได้หากมีปัญหาหรือ ข้อสงสัยใด ๆเกิดขึ้นภายหลังการเจาะ

- การศึกษานี้ได้ ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขอความเห็นชอบก่อน และได้ผ่านการอนุมัติเรียบร้อยแล้ว

-ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย จะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยคำนึงถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการวิจัย จะเป็นภาพรวมของการศึกษา ทั้งหมด ไม่ได้เปิดเผยข้อมูลรายละเอียดส่วนบุคคล และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัย ใช้เพื่อนำไปพัฒนาปรับปรุงการวินิจฉัยผู้ป่วยสรรนำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ต่อไป



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5 ผลการศึกษา

### การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาและข้อมูลพื้นฐาน

ในช่วงเวลาที่ศึกษาตั้งแต่เดือนธันวาคม 2550 ถึงเดือนธันวาคม 2551 นั้น มีผู้ป่วยที่เข้าตามวิธีการดำเนินการวิจัยจำนวน 77 ราย แบ่งเป็น กลุ่มสารถน้ำจากมะเร็ง จำนวน 60 ราย คิดเป็น ร้อยละ 77.92 และกลุ่มสารถน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอดจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.08 ของผู้ป่วยทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 8

ในผู้ป่วย กลุ่มสารถน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง จำนวน 60 ราย นั้นเข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยสารถน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง ทั้งจากสาเหตุโดยตรงและที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง และ กลุ่มสารถน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 17 ราย มีข้อมูลพื้นฐาน ดังแสดงในตารางที่ 9

### ตารางที่ 8 ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดจำแนกตามการวินิจฉัย\*

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	77 ราย (100)
ผู้ป่วยสารถน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง	41 ราย (53.25)
ผู้ป่วยสารถน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง**	19 ราย (24.68)
ผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด	17 ราย (22.08)

\*(ร้อยละ)

\*\*ผู้ป่วยสารถน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง คือ ผู้ป่วยที่ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดได้ผลลบ แต่พิสูจน์ชิ้นเนื้อจากตำแหน่งอื่นและหรือวิธีอื่นพบว่าเป็นมะเร็ง (paramalignant effusion)

ตารางที่ 9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม\*

	กลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง 60 ราย	กลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 17 ราย
เพศชาย : เพศหญิง	31:29	10:7
ผู้ป่วยนอก : ผู้ป่วยใน	43:17	12:5
อายุเฉลี่ย**	59.95±14.65	61.00 ±15.64
พิสัยของอายุ	27-89	33-83
ประวัติการสูบบุหรี่		
ไม่เคยสูบบุหรี่	35(58.33)	12(70.59)
เลิกสูบบุหรี่	13(21.67)	2(11.76)
ยังคงสูบบุหรี่อยู่	12(20.00)	3(17.65)
ปริมาณที่สูบ (Pack year)***	30	20
โรคที่พบร่วมทางอายุรกรรม		
ความดันโลหิตสูง	16(34.04)	7(36.84)
ไขมันในเส้นเลือดสูง	10(21.28)	1(5.26)
เบาหวาน	5(10.64)	1(5.26)
เส้นเลือดหัวใจตีบ	6(12.77)	1(5.26)
เก๊าท์	1(2.12)	2(10.53)
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2(4.26)	0
ไตวายเรื้อรัง	3(6.38)	2(10.53)
อัมพาตและพาร์กินสัน	4(8.51)	0
ตับแข็ง	0	3(15.79)
วัณโรคปอด	0	2(10.53)

\*(ร้อยละ)

\*\*Mean±SD , P-value = 0.798 โดย Independent samples T-Test

\*\*\*Median

ผู้ป่วยกลุ่มสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็ง มีอาการและอาการแสดงทางคลินิก ขณะที่มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังตารางที่ 10 และตารางที่ 11 ตามลำดับ

ตารางที่ 10 ลักษณะอาการของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม\*

ลักษณะอาการทางคลินิก	กลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง 60 ราย	กลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 17 ราย
ระยะเวลาก่อนมาโรงพยาบาล (วัน)		
ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน**	42.37±6.15	27.82±6.72
มัธยฐาน (วัน)	25.50	21.00
ไข้ (อุณหภูมิมากกว่า 38.3 C)	2(3.33)	3(17.65)
อาการไอ	50(83.33)	13(76.47)
ไอมีเสมหะ(productive cough)	20(33.33)	8(47.06)
ไอแห้ง(dry cough)	30(50.00)	5(29.41)
อาการเหนื่อย(dyspnea)		
Functional class I	6(10.00)	4(23.53)
Functional class II	25(41.67)	9(52.94)
Functional class III	22(36.67)	1(5.88)
Functional class IV	7(11.67)	3(17.65)
Performance status		
ECOG 1	32(53.33)	13(76.47)
ECOG 2	21(35.0)	3(17.65)
ECOG 3	7(11.67)	1(5.88)
อาการนอนราบไม่ได้(orthopnea)	12(20.00)	2(11.76)
อาการเจ็บหน้าอก(chest pain)		
Pleuritic chest pain	13(21.67)	5(29.41)
Non-pleuritic chest pain	14(23.33)	2(11.76)
น้ำหนักลด (significant weight loss)	32(53.33)	8(47.06)

\*(ร้อยละ)

\*\*P value = 0.31 โดย Mann-Whitney U Test



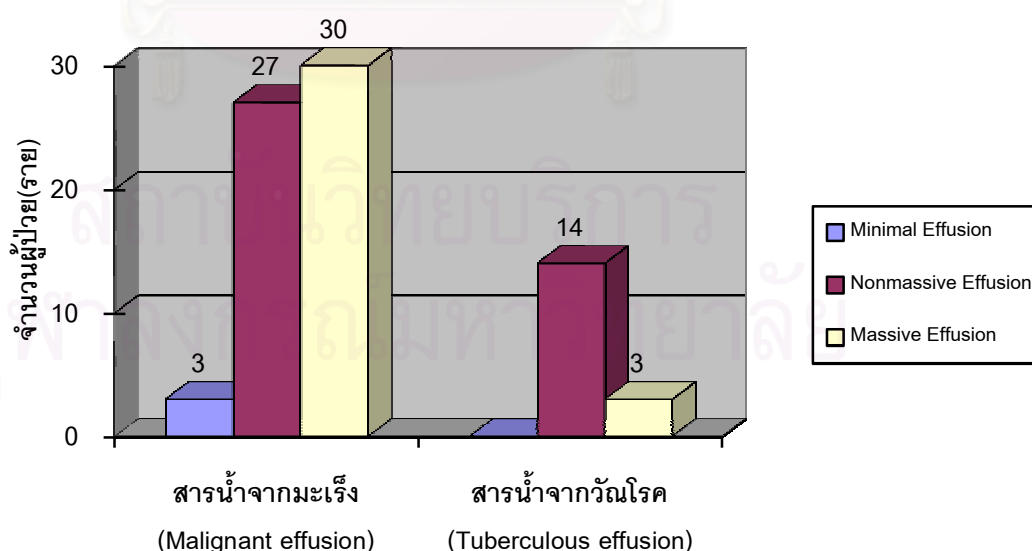
ตารางที่ 11 ลักษณะอาการแสดงของผู้ป่วยกลุ่มน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง\*

ลักษณะอาการแสดง	กลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง 60 ราย	กลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 17 ราย
อาการหายใจเร็ว(tachypnea>20/min)	14(23.33)	6(35.29)
Hypoxemia (SpO2 <90% room air)	3(5.00)	0
ตับม้ามโต (hepatosplenomegaly)	7(11.67)	0
ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy)	8(13.33)	1(5.88)
นิ้วป้อม (clubbing of fingers)	2(3.33)	0

\*(ร้อยละ)

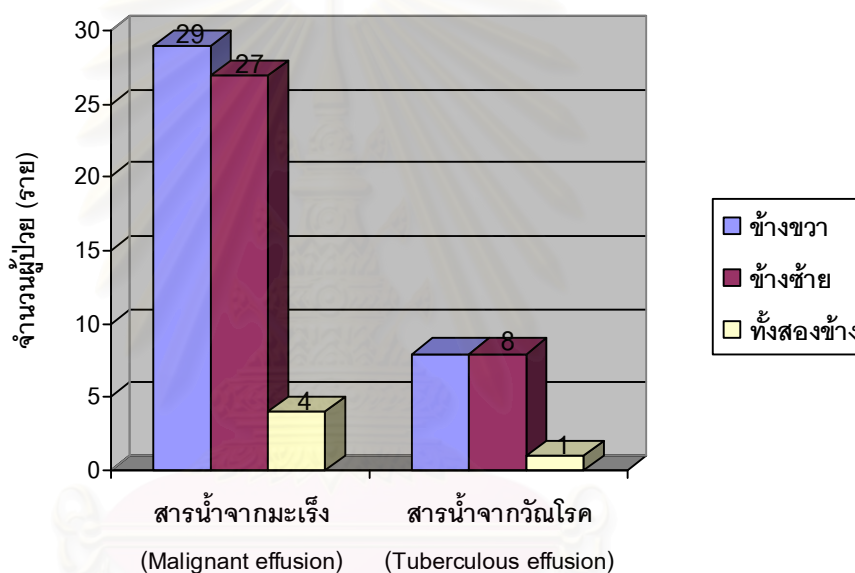
ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสอง เมื่อวิเคราะห์สารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด พบว่า พบสารน้ำปริมาณน้อย รวมทั้งหมด 3 ราย (ร้อยละ 3.9), ปริมาณปานกลาง 14 ราย (ร้อยละ 41) และปริมาณมาก 33 ราย (ร้อยละ 42.9) โดยสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็งและสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ในการศึกษานี้มีปริมาณน้ำค่อนข้างมาก (nonmassive-massive effusion) คือ พบร้อยละ 95 และ ร้อยละ 100 ตามลำดับ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5

แผนภูมิที่ 5 แสดงปริมาณสารน้ำที่พบในผู้ป่วย



การวิเคราะห์การเกิดสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดโดยพิจารณาว่าเป็นข้างเดียวหรือสองข้าง ข้างซ้ายหรือข้างขวานั้นพบว่า ในกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง พบสารน้ำด้านขวาจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 48.33), ด้านซ้าย 27 ราย (ร้อยละ 45) และทั้งสองด้าน 4 ราย (ร้อยละ 6.67) ในกลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด พบสารน้ำด้านขวาจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 47.06), ด้านซ้าย 8 ราย (ร้อยละ 47.06) และทั้งสองด้าน 1 ราย (ร้อยละ 5.88) และเป็นที่น่าสนใจว่า ทั้งสองกลุ่มพบสารน้ำในข้างขวา หรือซ้าย หรือทั้งสองข้างในอัตราใกล้เคียงกัน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6

แผนภูมิที่ 6 แสดงลักษณะข้างของปอดที่เกิดสารน้ำ



ลักษณะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่พบ ส่วนใหญ่เป็นแบบ typical pleural effusion โดยพบถึง 68 ราย (ร้อยละ 88.31) และแบบ loculated pleural effusion 9 ราย (ร้อยละ 11.69) แบ่งเป็นในกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง 7 ราย และกลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 2 ราย โดยไม่พบสารน้ำแบบ subpulmonic effusion ในการศึกษาครั้งนี้

ลักษณะภาพรังสีของปอดที่พบร่วมกับสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่พบมากที่สุดคือ pulmonary mass/hilar mass ร้อยละ 38.89 รองลงมา คือ interstitial infiltration ร้อยละ 27.78 ดังแสดงในตารางที่ 12

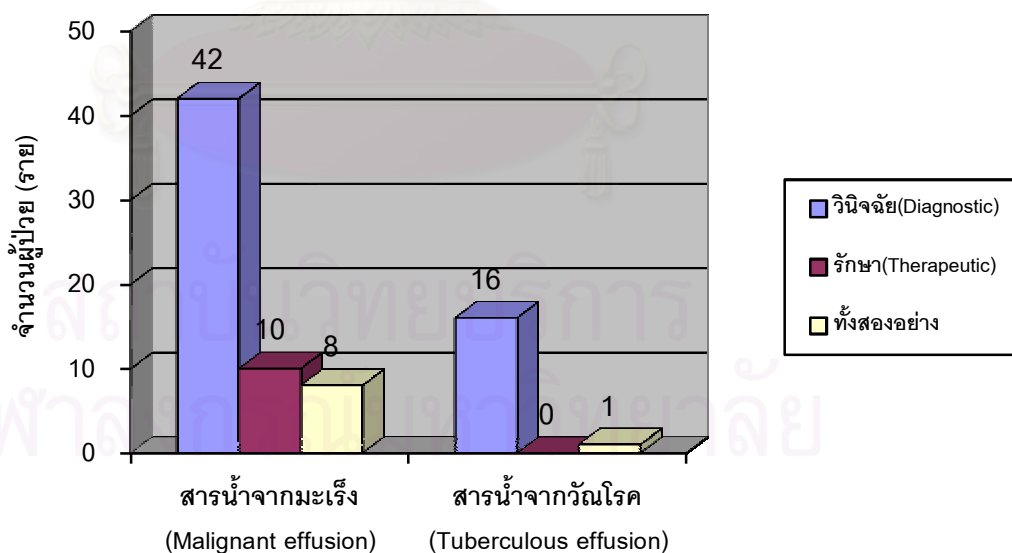
ตารางที่ 12 ลักษณะภาพรังสีของปอดที่พบร่วมด้วย\*

ลักษณะภาพรังสีของปอด	รวมทั้งหมด 54
Pulmonary/hilar Mass	21(38.89)
Interstitial infiltration	15(27.78)
Atelectasis	12(22.22)
Pulmonary Nodules	3(5.56)
Alveolar infiltration	3(5.56)

\*(ร้อยละ)

ข้อบ่งชี้ในการเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการเจาะสารน้ำเพื่อวินิจฉัย (diagnostic purpose) จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 75.32) ,เพื่อการรักษา (therapeutic purpose) จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 12.99) และทั้งสองข้อบ่งชี้ 9 ราย (ร้อยละ 11.69) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 7

แผนภูมิที่ 7 แสดงข้อบ่งชี้ในการเจาะสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดของผู้ป่วย



คุณสมบัติเบื้องต้นของสารน้ำเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง และกลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด จะพบว่า ลักษณะสีน้ำที่พบในกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง มีสีน้ำตาลใส (serosanguinous) (ร้อยละ 41.67) ส่วนกลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด มักเป็นสีเหลืองใส (straw color) (ร้อยละ 70.59)

จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนลิมโฟไซต์ ระดับน้ำตาลจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนความถ่วงจำเพาะ(sp.gr) ระดับโปรตีนในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ในกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง มีค่าต่ำกว่า ขณะที่ระดับ LDH ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ในกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง มีค่าสูงกว่ากลุ่มสารน้ำจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอด และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงคุณสมบัติเบื้องต้นของสารน้ำเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม\*

ลักษณะ	กลุ่มสารน้ำจาก มะเร็ง (60 ราย)	กลุ่มสารน้ำจาก วัณโรคเยื่อหุ้มปอด (17 ราย)	p-value
ปริมาณ (มิลลิลิตร)	755.50±366.22	711.76±431.40	0.677**
ลักษณะสี			0.030***
เหลืองใส (Straw color)	23 (38.33)	12 (70.59)	
เหลืองขุ่น(Turbid yellow)	10 (16.67)	4 (23.53)	
สีน้ำล้างเนื้อ (serosanguinous)	25 (41.67)	1 (5.88)	
สีเลือด (bloody)	2 (3.33)	0 (0)	
ความถ่วงจำเพาะ (sp.gr)	1.027±0.005	1.031±0.004	
มัธยฐาน (พิสัย)	1.028 (1.010-1.039)	1.030 (1.021-1.036)	0.002 <sup>†</sup>
จำนวนเม็ดเลือดขาว(/µL)	1815.38±2601.16	1096.65±933.20	
มัธยฐาน (พิสัย)	825 (50-13100)	960 (13-2950)	0.749 <sup>†</sup>
นิวโทรฟิล (%)	12.95±12.25	10.65±11.82	
มัธยฐาน (พิสัย)	8 (0-44)	5 (0-39)	0.409 <sup>†</sup>
ลิมโฟไซต์ (%)	85.78±13.05	88.59±12.59	
มัธยฐาน (พิสัย)	90.05 (56-100)	95 (61-100)	0.359 <sup>†</sup>
โปรตีนในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด(กรัม/ดล.)	4.70±0.91	5.51±0.60	0.001**
สัดส่วนโปรตีนน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อในเลือด	0.66±0.12	0.72±0.06	0.009**
LDH ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด (IU/L)	1240.63±2097.0	705.94±947.03	
มัธยฐาน (พิสัย)	666 (130-14530)	474 (200-4260)	0.019 <sup>†</sup>

ตารางที่ 13 (ต่อ) แสดงคุณสมบัติเบื้องต้นของสารน้ำเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม\*

ลักษณะ	กลุ่มสารน้ำจาก มะเร็ง (60 ราย)	กลุ่มสารน้ำจาก วัณโรคเยื่อหุ้มปอด (17 ราย)	p-value
สัดส่วน LDH น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดต่อในเลือด มัธยฐาน (พิสัย)	1.70±1.84 1.25 (0.22-11.78) (n=57)	1.41±0.96 1.13 (0.46-4.3) (n=17)	0.63 <sup>†</sup>
น้ำตาลในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด(มก./ดล.)	93.73±53.77 (n=52)	94.35±41.63 (n=17)	0.965 <sup>**</sup>

\* Mean±SD ,จำนวน (ร้อยละ)

\*\* เปรียบเทียบแต่ละกลุ่มด้วย Independent Sample T-Test

\*\*\*เปรียบเทียบแต่ละกลุ่มด้วย Chi square test ( $\chi^2=8.965$ )

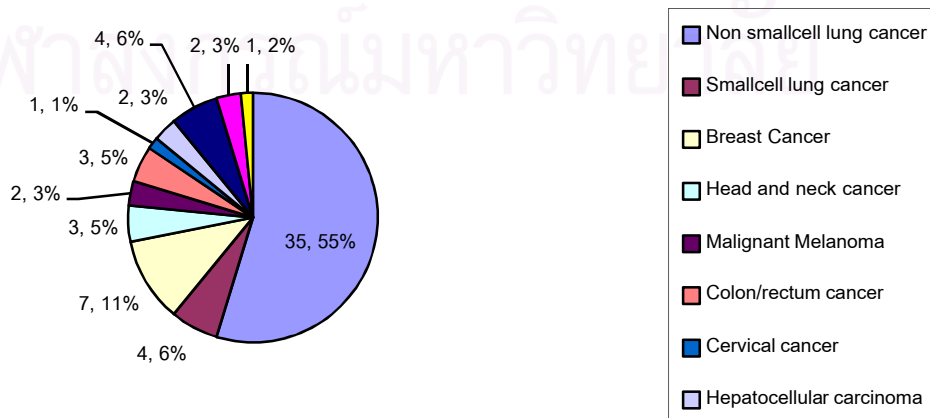
<sup>†</sup> เปรียบเทียบแต่ละกลุ่มด้วย Mann-Whitney U Test

#### ผลข้างเคียงจากการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด

ผู้ป่วยที่มารับเจาะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด เกิดภาวะแทรกซ้อน 7 ราย ได้แก่ เป็นลม (fainting/near syncope) 4 ราย ,บวมบริเวณที่เจาะ (local swelling) 2 ราย , ผลข้างเคียงจากยาชาเฉพาะที่ (xylocain toxicity) 1 ราย แต่ไม่มีรายใดเกิดลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax)

ในผู้ป่วยกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง 60 ราย พบมะเร็งที่พบร่วมด้วยทั้งหมด 64 ชนิด โดยพบมะเร็งปอด มากที่สุด จำนวน 39 ราย (ร้อยละ 60.94) รองลงมาได้แก่ มะเร็งเต้านม 7 ราย (ร้อยละ 10.94) ,มะเร็งรังไข่ 4 ราย (ร้อยละ 6.25) ,มะเร็งโพรงจมูกและมะเร็งลำไส้ใหญ่ อย่างละ 3 ราย (ร้อยละ 4.69) ตามลำดับ ดังแสดงใน แผนภูมิที่ 8

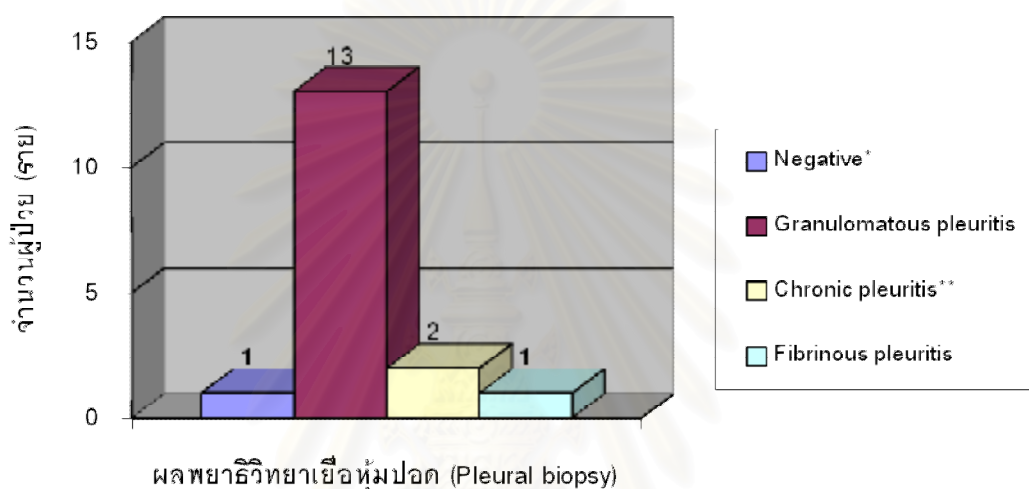
แผนภูมิที่ 8 แสดงชนิดของมะเร็งในผู้ป่วยกลุ่มสารน้ำจากมะเร็ง\*



\*ตัวเลขในแผนภูมิ แสดงจำนวนราย, ร้อยละ

ส่วนในการวินิจฉัยมะเร็งจากสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยวิธีทางเซลล์วิทยาในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 17 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ตรวจพบเซลล์มะเร็งจากการตรวจทางเซลล์วิทยา ซึ่งเป็นผลบวก และการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด ได้จากการวิธีตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดทั้งหมด ซึ่งได้ผลดังแสดงใน แผนภูมิที่ 9

แผนภูมิที่ 9 แสดงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด



\*วินิจฉัยจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดซ้ำครั้งที่สองพบ granulomatous pleuritis

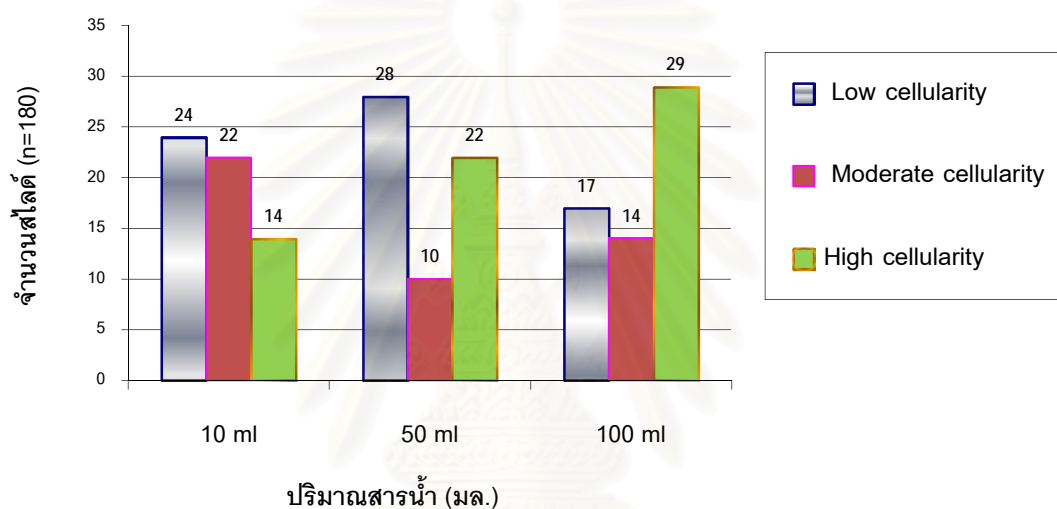
\*\*1 ราย พบผลตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด pleural cryptococcosis ร่วมด้วย

ในกลุ่มที่การตรวจทางเซลล์วิทยาได้ผลบวก จำนวน 33 ราย (ร้อยละ 55.0) ซึ่งอยู่ในกลุ่มสารน้ำจากมะเร็งทั้งหมด ในกลุ่มนี้ไม่มีรายใดที่เป็นผลบวกผลลบ เมื่อตรวจชิ้นเนื้อโดยวิธีอื่น และหรือติดตามผู้ป่วยต่อไปพบว่าเป็นมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดทั้งหมด

ส่วนผู้ป่วยสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant effusion) โดยที่ทั้งการตรวจทางเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดให้ผลลบ มีจำนวน 23 ราย ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยวิธีอื่นเพิ่มเติม ได้แก่ การส่องกล้องหลอดลมและตัดชิ้นเนื้อปอด 11 ราย (ร้อยละ 47.83), การตรวจชิ้นเนื้ออวัยวะอื่นด้วยวิธีทางพยาธิวิทยา 9 ราย (ร้อยละ 39.13), การตัดชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง 1 ราย (ร้อยละ 4.35), ไม่ได้ตรวจเพิ่มเติมเนื่องจากทราบว่าเป็นมะเร็งอยู่ก่อนแล้ว 2 ราย (ร้อยละ 8.70) โดยในท้ายสุดแล้ว ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นสารน้ำจากมะเร็งช่องเยื่อหุ้มปอดทั้งหมด

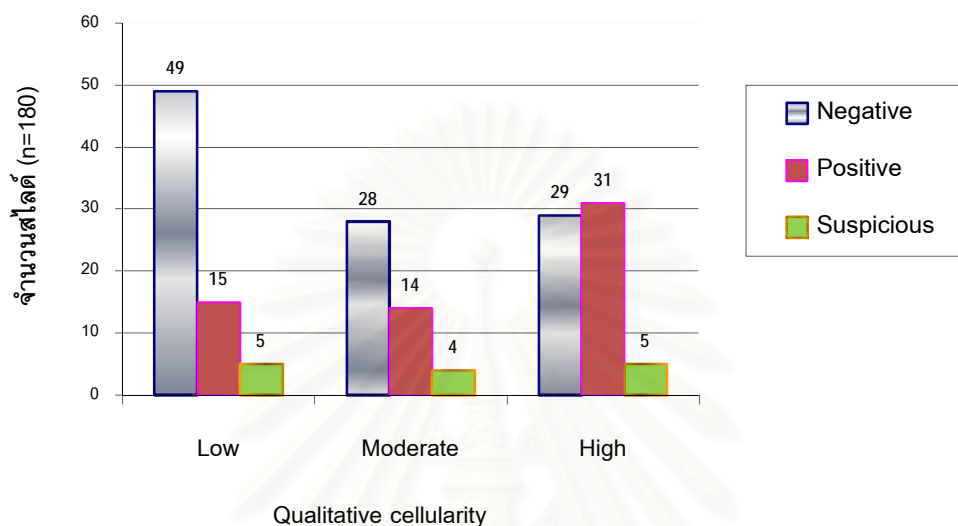
เมื่อพิจารณารายละเอียดของการตรวจทางเซลล์วิทยา ปริมาณสารน้ำที่ส่งตรวจทางเซลล์วิทยาเพิ่มขึ้นพบว่า ปริมาณสารน้ำที่เพิ่มขึ้นจาก 10 ,50 ,100 มล. ได้จำนวนเซลล์เพิ่มขึ้น แบ่งตามวิธีคุณภาพ (qualitative cellularity) ดังแผนภูมิที่ 10

แผนภูมิที่ 10 แสดงปริมาณสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด กับการจำแนกจำนวนเซลล์โดยวิธีคุณภาพ (qualitative cellularity)



โดยเมื่อเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด จาก 10, 50, 100 มล. จำนวนเซลล์ที่เพิ่มขึ้นตามไปด้วย โดยพบ จำนวนเซลล์มาก (high cellularity) มากที่สุดในสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 100 มล. และจำนวนเซลล์ที่เพิ่มขึ้นนี้เอง อาจจะเป็นโอกาสในการพบเซลล์มะเร็งมากขึ้นจากวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยา และเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างการจำแนกจำนวนเซลล์โดยวิธีคุณภาพ (qualitative cellularity) กับโอกาสผลบวกทางเซลล์วิทยาแล้ว พบว่า จำนวนเซลล์ที่มาก (high cellularity) โอกาสผลบวกมากขึ้นตามไปด้วย ดังแผนภูมิที่ 11

แผนภูมิที่ 11 แสดงการจำแนกเซลล์โดยวิธีคุณภาพ (qualitative cellularity) กับโอกาสผลบวกทางเซลล์วิทยา



จากแผนภูมิที่ 11 จะพบว่า จำนวนเซลล์ที่มาก (high cellularity) โอกาสผลบวกมากขึ้นตามไปด้วยคือ ร้อยละ 47.69 ขณะที่ จำนวนเซลล์ที่ปานกลาง (moderate cellularity) และจำนวนเซลล์น้อย (low cellularity) โอกาสผลบวกร้อยละ 30.43 และ ร้อยละ 21.74 ตามลำดับ ขณะที่ผลลบ (negative) มีแนวโน้มลดลงเมื่อจำนวนเซลล์ เพิ่มมากขึ้น คือ ร้อยละ 71.01, 60.87, 44.61 ตามลำดับ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis)

การวินิจฉัยสำรน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง โดยวิธีทางเซลล์วิทยาและวิธีพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดโอกาสตรวจพบเซลล์มะเร็งโดยรวมของทั้งสองวิธี ดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงผลการตรวจวินิจฉัยเซลล์มะเร็งโดยรวม จำแนกตามวิธีการตรวจ\*

ผลการตรวจวินิจฉัย	การตรวจทางเซลล์วิทยา (60 ราย)				การตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด (56 ราย)**	รวมทั้งสองวิธี (60 ราย)
	10 มล.	50 มล.	100 มล.	รวม**		
ผลบวก(positive)	18(30.00)	19(31.67)	23(38.33)	28(46.67)	22(39.29)	37 (61.67)
ผลลบ(negative)	37 (53.33)	37(61.67)	32(53.33)	27(45.00)	34(60.71)	
ผลสงสัย(suspicious)	5(8.33)	4(6.67)	5(8.33)	5(8.33)	0(0)	
ผลจากการศึกษาอื่น (ร้อยละ)		(55) [58]		(40-90) [8,17-20]	(40-75) [2,21-23]	(74) [3,23,31,32]

\*(ร้อยละ)

\*\* P-value = 0.063 เปรียบเทียบระหว่างผลรวมของวิธีทางเซลล์วิทยา กับวิธีพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด โดย Adjusted Chi-square

จากตารางข้างต้นจะเห็นว่า โอกาสผลบวกจากการตรวจทางเซลล์วิทยา โดยรวม เทียบกับการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด เป็น ร้อยละ 46.67 และ 39.29 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมา แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า ถ้าส่งตรวจโดยใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพียง 10 มล. ซึ่งเป็นปริมาณทั่วไปที่ใช้ทางปฏิบัติ กลับได้ผลบวกลดกว่าวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดมาก คือ พบผลบวกเพียง ร้อยละ 30.00 เทียบกับ ร้อยละ 39.29 ( $p = 0.10$ ) ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตแม้พบว่าปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดไม่ได้มีการระบุไว้ว่าใช้ปริมาณเท่าใดชัดเจน แต่การวินิจฉัยน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสาเหตุจากมะเร็ง โดย การตรวจทางเซลล์วิทยา จะให้ผลบวกมากกว่าวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด แต่จากการศึกษานี้ การใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณน้อย คือ 10 มล.ให้ผลต่ำกว่า อย่างชัดเจนและผลสงสัยมีจำนวนมากถึง ร้อยละ 8.33 ทำให้อาจจะทำให้ได้ผลบวกลดกว่าที่ควรจะเป็น ดังกล่าวข้างต้น

ในกลุ่มที่การตรวจทางเซลล์วิทยาได้ผลบวก จำนวน 33 ราย (ร้อยละ 55.00) มีจำนวนผู้ป่วยที่ผลบวกสอดคล้องกัน (concordance positive) จากการใช้สิ่งส่งตรวจน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดทั้ง 10, 50, และ 100 มิลลิลิตร จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 36.36) ส่วนผลลบทั้งสามปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 45.00)

ส่วนผู้ป่วยที่ผลตรวจไม่สอดคล้องกัน (discordance) จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 63.64) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 15

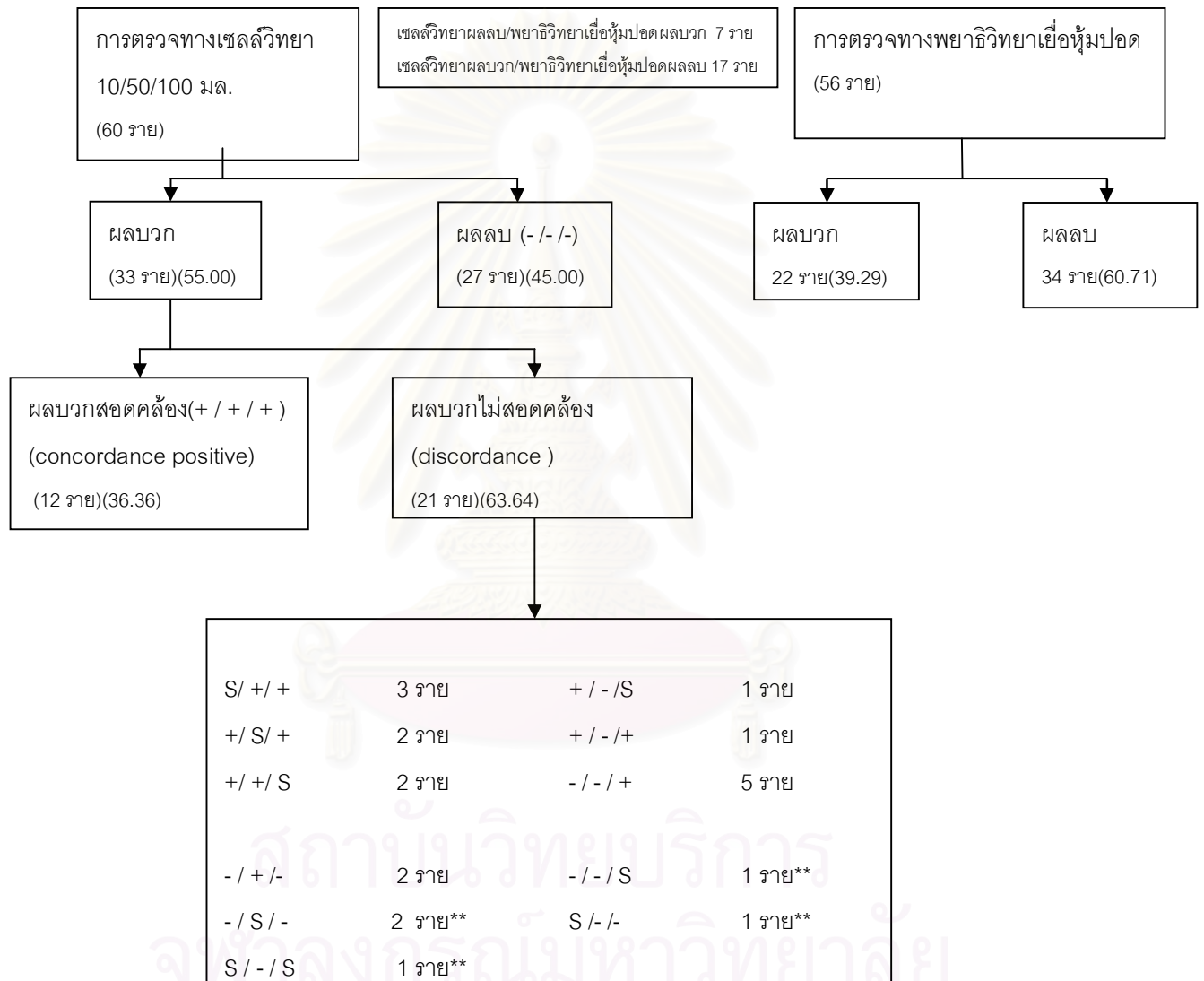
ตารางที่ 15 แสดงรายละเอียดผู้ป่วยแต่ละรายในกรณีผลตรวจที่ไม่สอดคล้องกัน\*

ลำดับ	ผู้ป่วยที่ผลไม่สอดคล้อง (discordance)	ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด		
		10 ml	50 ml	100 ml
1	รายที่ 4	suspicious	+	+
2	รายที่ 6	+	suspicious	+
3	รายที่ 7	-	suspicious	-
4	รายที่ 13	suspicious	-	suspicious
5	รายที่ 17	+	-	suspicious
6	รายที่ 21	-	+	-
7	รายที่ 25	-	-	+
8	รายที่ 37	+	+	suspicious
9	รายที่ 41	suspicious	-	-
10	รายที่ 42	+	suspicious	+
11	รายที่ 43	suspicious	+	+
12	รายที่ 45	-	-	suspicious
13	รายที่ 47	+	+	suspicious
14	รายที่ 48	-	+	-
15	รายที่ 53	-	suspicious	-
16	รายที่ 59	-	-	+
17	รายที่ 60	-	-	+
18	รายที่ 61	-	-	+
19	รายที่ 62	suspicious	+	+
20	รายที่ 67	+	-	+
21	รายที่ 74	-	-	+

\* + คือ ผลบวก (positive), - คือ ผลลบ (negative), suspicious คือ ผลสงสัย (suspicious)

โดยสรุป ผลการวิเคราะห์น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดกลุ่มย่อย ตามปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ส่งตรวจ ดังแผนภูมิที่ 11

**แผนภูมิที่ 12 แสดงผลการวิเคราะห์น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดกลุ่มย่อย ตามปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ส่งตรวจ \***



\* + คือ ผลบวก (positive) , - คือ ผลลบ (negative) , S คือ ผลสงสัย (suspicious)

\*\* ผลสงสัย (suspicious) ถูกจัดกลุ่มใหม่เป็น ผลลบ (negative)

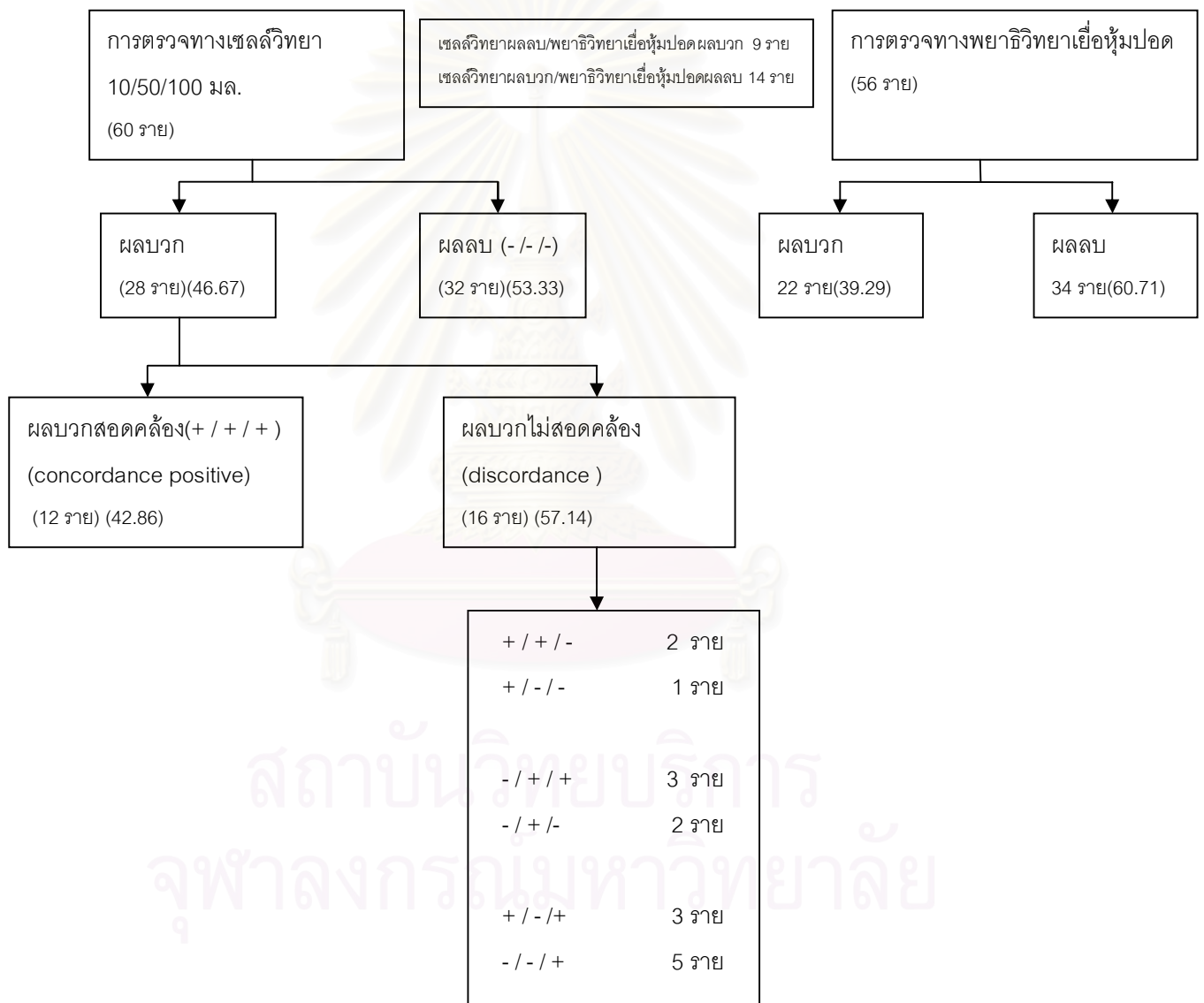
**การวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยถือว่าผลสงสัยเป็นผลลบ**

ในกลุ่มย่อย แต่ละกลุ่ม ถ้าผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาที่ผลสงสัย (suspicious) ถือว่าเป็นผลลบทั้งหมด (presumes all suspicious tests negative) เนื่องจากในทางปฏิบัติแล้ว ถ้าผู้ป่วยที่ตรวจน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้ผล suspicious ดังกล่าว คงต้องเจาะตรวจซ้ำ เพื่อการวินิจฉัยมะเร็งจาก

น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดให้ถูกต้องและมีผลต่อการรักษาต่อไป ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่ง (\*\*\*) จะถูกจัดกลุ่มใหม่เป็นกลุ่มน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดให้ผลลบ

โดยถ้าวิเคราะห์ในแง่ดังกล่าว จะได้ผลแสดง ดังแผนภูมิที่ 12 และตารางที่ 16

แผนภูมิที่ 13 แสดงผลการวิเคราะห์น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดกลุ่มย่อยโดยถือว่าผลสงสัยเป็นลบ\*



\* + คือ ผลบวก (positive) ,- คือ ผลลบ (negative)

ตารางที่ 16 แสดงผลการตรวจวินิจฉัยเซลล์มะเร็งโดยถือว่าผลสงสัยเป็นผลลบ จำแนกตามวิธีการตรวจ\*

ผลการตรวจวินิจฉัย	การตรวจทางเซลล์วิทยา (60 ราย)				การตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด (56 ราย)**	รวมทั้งสองวิธี (60 ราย)
	10 มล.	50 มล.	100 มล.	รวม**		
ผลบวก(positive)	18(30.00)	19(31.67)	23(38.33)	28(46.67)	22(39.29)	37(61.67)
ผลลบ(negative)	42(70.00)	41(68.33)	37(61.67)	32(53.33)	34(60.71)	
ผลจากการศึกษาอื่น (ร้อยละ)		(55) [58]		(40-90) [8,17-20]	(40-75) [2,21-23]	(74) [3,23,31,32]

\*(ร้อยละ)

\*\* P-value = 0.405 เปรียบเทียบระหว่างผลรวมของวิธีทางเซลล์วิทยา กับวิธีพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด โดย McNemar 's Chi-square

โดยสรุป เมื่อวิเคราะห์โดยวิธีดังกล่าว พบว่า ผลบวกรวมของการตรวจน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดทางเซลล์วิทยา คิดเป็น ร้อยละ 46.67 ขณะที่การตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด ได้ผลบวก ร้อยละ 39.29 (p=0.405) และถ้าใช้ทั้งสองวิธี ได้ผลบวก ร้อยละ 61.67 โดยวิธีทางการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดให้ผลบวกเพิ่มขึ้น ร้อยละ 16.07

เมื่อคิดเป็นจำนวนน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ผลบวกรวมที่ 10 มล. คือ 18/28 คิดเป็นร้อยละ 64.29 ของผลบวกทั้งหมด

เมื่อคิดเป็นจำนวนน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ผลบวกรวมที่ 50 มล. คือ 19/28 คิดเป็นร้อยละ 67.86 ของผลบวกทั้งหมด

เมื่อคิดเป็นจำนวนน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ผลบวกรวมที่ 100 มล. คือ 23/28 คิดเป็นร้อยละ 82.14 ของผลบวกทั้งหมด

#### การทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ

ผลบวกรวมของการตรวจน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดทางเซลล์วิทยาในการศึกษานี้ คิดเป็น ร้อยละ 46.67(เทียบกับการศึกษาอดีต ผลบวกร้อยละ 40 ,p=0.32)

เปรียบเทียบโอกาสผลบวกที่ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 มล.เทียบกับ 50 มล. ซึ่งเพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 64.29 เป็นร้อยละ 67.86 โดย McNemar  $\chi^2 = 0.11$  ,p= 1.00 (CI =95%) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบโอกาสผลบวกที่ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 มล.เทียบกับ 100 มล. ซึ่งเพิ่มขึ้น จาก ร้อยละ 64.29 เป็นร้อยละ 82.14 โดย McNemar  $\chi^2 = 2.27$  , $p=0.23$  (CI =95%) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เปรียบเทียบโอกาสผลบวกที่ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 50 มล.เทียบกับ 100 มล. ซึ่งเพิ่มขึ้น จาก ร้อยละ 67.86 เป็นร้อยละ 82.14 โดย McNemar  $\chi^2 = 1.33$  , $p=0.25$  (CI =95%) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จะเห็นว่าเมื่อส่งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมากขึ้น จาก 10 ,50 มล.โอกาสการพบเซลล์มะเร็ง จากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ใกล้เคียงกันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 70 และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าหากเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเป็น 100 มล.โอกาสพบเพิ่มขึ้น ร้อยละ 17.85 เป็น ร้อยละ 82.14 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.23$ )



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 6

### การอภิปรายผลการศึกษา

#### การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาและข้อมูลพื้นฐาน

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งศีรษะลำคอของเยื่อหุ้มปอดและกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด จำนวน 77 คน พบว่าวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยา สามารถตรวจพบผลบวกได้ 27 ราย (ร้อยละ 46.55) ส่วนวิธีตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด สามารถตรวจพบผลบวกได้ 22 ราย (ร้อยละ 39.29)

1. ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เหมาะสมในการส่งตรวจ ไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่าง ปริมาณ 10, 50 และ 100 มล. โดยได้ผลบวกจากการตรวจเป็นดังนี้ ร้อยละ 64.29, 67.86 และ 82.14 ตามลำดับ

จะเห็นว่าการเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจาก 10 มล. เป็น 100 มล. นั้น สามารถเพิ่มการตรวจที่ได้ผลบวกได้เพียงร้อยละ 17.85 ซึ่งเป็นจำนวนไม่มากนัก และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.23$ ) สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งสองการศึกษา โดยปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ได้ผลบวกส่วนใหญ่จะสอดคล้องกันตั้งแต่แรก ไม่ว่าจะส่งตรวจด้วยปริมาณ 10, 50 หรือ 100 มล. ก็ตาม

2. ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาในการศึกษานี้ ได้ผลบวกร้อยละ 46.67 ซึ่งได้ผลมากกว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด ซึ่งได้ผลบวกร้อยละ 39.29 ถ้าใช้ทั้งสองวิธีได้ผลบวก ร้อยละ 61.67 ในกรณีที่ผลตรวจทางเซลล์วิทยาได้ผลลบ การตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดสามารถเพิ่มโอกาสในการวินิจฉัยได้อีกร้อยละ 16.07

3. ถ้าส่งตรวจโดยใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพียง 10 มล. ซึ่งเป็นปริมาณทั่วไปที่ใช้ทางปฏิบัติ กลับได้ผลบวกน้อยกว่าวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอดมาก คือ พบผลบวกเพียงร้อยละ 30.0 เทียบกับ ร้อยละ 39.29 ซึ่งปริมาณนี้อาจจะไม่พอในทางเวชปฏิบัติ

4. ในกลุ่มผู้ป่วยศีรษะลำคอจากวัณโรคเยื่อหุ้มปอดสามารถวินิจฉัยได้โดยวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด โดยในกลุ่มนี้ไม่มีรายใดตรวจพบผลการตรวจทางเซลล์วิทยามะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นบวกเลย

5. การตรวจวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดด้วยวิธีมาตรฐานในปัจจุบันซึ่งใช้ในรพ. จุฬาลงกรณ์ฯ ยังคงเป็นวิธีที่ดี ทำได้ง่ายและมีผลแทรกซ้อนน้อยและการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดเพิ่มโอกาส ในการวินิจฉัยมากขึ้น

## ข้อบกพร่องของงานวิจัยนี้

### การวิจารณ์ผลโดยรวมของการศึกษา

1. ผลบวกของการตรวจทางเซลล์วิทยา โดยใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 มล. ซึ่งเป็นปริมาณทั่วไปที่ใช้ทางปฏิบัติทางคลินิก น้อยกว่าวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด มาก คือพบผลบวกเพียง ร้อยละ 30.0 เทียบกับ ร้อยละ 39.29 ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตแม้ไม่ได้มีการระบุไว้ว่าใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเท่าใดชัดเจน แต่การวินิจฉัยน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสาเหตุจากมะเร็ง โดยการตรวจทางเซลล์วิทยา มักจะให้ผลบวกมากกว่า วิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด แต่จากการศึกษานี้ การใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณน้อย คือ 10 มล. ให้ผลต่ำกว่าอย่างชัดเจน ต้องส่งปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดปริมาณมากขึ้นเป็น 100 มล. หรือคิดผลบวกรวมของวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยาจึงจะได้ผลใกล้เคียง กับ วิธีการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด อาจจะเป็นจากการที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (paramalignant effusion) จำนวน 19 ราย ซึ่งกลไกการเกิดสารน้ำ ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการที่เซลล์มะเร็ง กระจายไปที่เยื่อหุ้มปอด ย่อมจะได้ผลลบจากการตรวจทางเซลล์วิทยาอยู่แล้ว

เทคนิคการย้อมสี และการเตรียมสไลด์ซึ่งทำให้อ่านเซลล์และรายละเอียดของนิวเคลียสได้ไม่ชัดเจน ทำให้พยาธิแพทย์ไม่สามารถอ่านผลได้ ซึ่งอาจจะทำให้ได้ผลบวกน้อยกว่าที่ควรจะเป็น นอกจากนี้ยังพบ การอ่านผลเป็นผลสงสัย (suspicious) ซึ่งมีจำนวนมากถึง ร้อยละ 8.33 ทำให้ทางปฏิบัติถือว่าเป็น ผลลบ อาจจะทำให้ได้ผลบวกน้อยกว่าที่ควรจะเป็น

อีกทั้งการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 70 เป็นการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในครั้งแรก ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมา การเจาะในครั้งแรกอาจจะได้ผลบวก ต่ำกว่าครั้งต่อมา

นอกจากนี้ การที่ผลบวกจากการตรวจทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด มากกว่า การตรวจทางเซลล์วิทยาโดยใช้ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 มล. อาจเป็นจากการที่ผู้ป่วยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในการศึกษานี้เป็นระยะลุกลามและมีอาการมากแล้ว โดยแพร่กระจายไปเยื่อหุ้มปอด ทำให้พบผลบวกจากการตรวจเยื่อหุ้มปอดมากกว่าได้

2. การศึกษานี้ น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดบางส่วนด้วยส่งตรวจในวันรุ่งขึ้น เนื่องจากเป็นนอกเวลาราชการ แต่ได้เก็บส่งตรวจไว้ก่อน ที่ตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส โดยได้ปั่นแยกตะกอนเซลล์และน้ำไว้ก่อน แล้วทำการย้อมสไลด์ในวันรุ่งขึ้น แม้ว่าการปั่นแยกและการเก็บที่อุณหภูมิดังกล่าวจะสามารถรักษาสภาพเซลล์ได้ดี แต่บางข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจทางเซลล์วิทยา พบว่าการตรวจในทันทีได้ผลดีกว่า ซึ่งอาจจะเป็นเหตุผลที่ทำให้ถ้าเปรียบเทียบระหว่างการส่งน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด



ปริมาณ 10 มล. ซึ่งใช้ปฏิบัติจริง ๆ กับวิธีทางพยาธิวิทยาเยื่อหุ้มปอด แล้ว ผลบวกต่างกันมาก เทียบกับการศึกษาในอดีต

3. ขั้นตอนการเตรียมย้อมสไลด์รวมถึงสีที่ใช้ย้อม มีการเปลี่ยนน้ำยาย้อมใหม่ทุก 3 วัน อาจมีผลต่อการติดสีและการแตกของเซลล์ ทำให้ผลบวกจากการตรวจทางเซลล์วิทยาในการศึกษานี้โดยรวม น้อยกว่าผลการศึกษาที่ผ่านมาในอดีต

4. การเก็บตัวอย่างน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจำนวนมาก มีโอกาสที่น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจะแข็งตัว ทำให้ต้องปั่นแยกโดยเร็วหรือโดยการใส่สารป้องกันการแข็งตัวในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ซึ่งอาจจะมีผลต่อการย้อมและการติดสีได้

5. ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยบางที่ไม่ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดเนื่องจากสภาพร่างกายของผู้ป่วยไม่เอื้ออำนวยทำให้มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอด บางส่วนขาดหายไป

### การวิจารณ์ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการศึกษา

1. การตรวจทางเซลล์วิทยาแบบผลบวกสอดคล้อง (concordance positive) ในการศึกษาครั้งนี้ พบ ร้อยละ 42.86 แสดงถึงแนวโน้มโดยรวมของผลบวก ในผู้ป่วยซึ่งอาจจะได้ผลบวกอยู่แล้วไม่ว่าจะเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อส่งตรวจอีกปริมาณมากขึ้นเท่าใดก็ตาม

2. การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเทียบปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 ,50 ,100 มล. แต่ละกลุ่ม ผลทางเซลล์วิทยา บางส่วนเป็น ผลสงสัย (suspicious) ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วคงต้องเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำใหม่อีกครั้ง เพื่อยืนยัน และทำให้ผลบวกของวิธีเซลล์วิทยา บางส่วนต้องจัดอยู่ในผลลบ (negative) ทำให้ได้ผลบวกลดลงน้อยกว่าความเป็นจริง ทำให้การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ได้จำนวนผลที่นำมาวิเคราะห์ น้อยเกินไป ถึงแม้การเพิ่มปริมาณจาก 10 มล. เป็น 100 มล. จะได้แนวโน้มจำนวนเซลล์จากสไลด์เพิ่มขึ้น และ ผลบวกจากการตรวจทางเซลล์วิทยาเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ข้อเสนอแนะ

1. ในผู้ป่วยที่มีสารน้ำแบบเอกซุเดตที่มีเซลล์ลิมโฟไซต์เด่น และสงสัยสาเหตุจากมะเร็งจากการเจาะน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดยังคงเป็นการตรวจวินิจฉัยที่ได้ประโยชน์ โดยที่การเพิ่มปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่ส่งตรวจเป็น 100 มล. สามารถเพิ่มปริมาณเซลล์ได้เพิ่มขึ้น แต่การเพิ่มโอกาสในการวินิจฉัยไม่มากและไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะแก้ไขโดยเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการวิจัยให้มากขึ้นอาจจะเห็นความแตกต่างที่ชัดเจนกว่านี้ แต่ในทางปฏิบัติการส่งปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้ม

ปอดปริมาณ 100 มล. นั้นทำได้ยาก จึงควรทำการตรวจชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดร่วมด้วยเพื่อเพิ่มโอกาสการวินิจฉัยให้มากขึ้น

2. ข้อควรคำนึงถึงในการวินิจฉัยนี้คือ การเตรียมน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา มีปัจจัยของการส่งสิ่งตรวจที่ถูกต้อง ร่วมด้วยคือ ส่งตรวจทันทีที่ได้สารน้ำ ใช้สารกันการแข็งตัวของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด และ เทคนิคและวิธีการย้อมที่ถูกต้อง อันจะนำมาซึ่งสไลด์ที่สามารถแปลผลได้ถูกต้อง แม่นยำ ในขณะที่ทางปฏิบัติน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดส่วนใหญ่ มักจะเก็บไว้ค้างคืน หรือ ไม่ได้ทำการย้อมเตรียมสไลด์ทันที ทำให้โอกาสพบผลบวกน้อยลงไปอีก

3. ผลสงสัย (suspicious) ในการตรวจทางเซลล์วิทยา ในการศึกษานี้ อาจจะต้องทบทวนใหม่อีกครั้ง เพื่อลดความผันแปรภายใน (intraobserver variation) และอคติ (bias) ซึ่งถ้าจะยืนยันผลตรงกัน อาจต้องทบทวนโดยพยาธิแพทย์ 3 ท่าน เพื่อหาข้อสรุปในรายที่ผลยังไม่แน่ชัด

4. ในการวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาการส่งตรวจ tumor marker และ การส่องกล้องในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleuroscopy) เพื่อช่วยวินิจฉัยมากขึ้นโดยเฉพาะ ในรายที่ได้ผลลบจากการตรวจทางเซลล์วิทยา ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยได้ถูกต้องมากขึ้น และลดความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการรักษาที่ไม่ถูกต้องได้

### รายการอ้างอิง

- [1] Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. **Thorax** 2003 May;58 Suppl 2:ii29-ii38.
- [2] Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusions. **Eur Respir J** 2001 Aug;18(2):402-19.
- [3] Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. **Eur Respir J** 1997 Aug;10(8):1907-13.
- [4] Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. **Chest** 1993 Nov;104(5):1486-9.
- [5] Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San JE. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. **Chest** 1996 Jan;109(1):158-62.
- [6] Leff A, Hopewell PC, Costello J. Pleural effusion from malignancy. **Ann Intern Med** 1978 Apr;88(4):532-7.
- [7] Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. **Am J Med** 1977 Nov;63(5):695-702.
- [8] Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. **Cancer** 1985 Aug15;56(4):905-9.
- [9] Rodriguez-Panadero F, Borderas NF, Lopez MJ. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. **Eur Respir J** 1989 Apr;2(4):366-9.
- [10] Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. **Thorax** 1966 Sep;21(5):437-43.
- [11] Andrews BS, Arora NS, Shadforth MF, Goldberg SK, Davis JS. The role of immune complexes in the pathogenesis of pleural effusions. **Am Rev Respir Dis** 1981 Aug;124(2):115-20.
- [12] Tammilehto L, Maasilta P, Kostiainen S, Appelqvist P, Holsti LR, Mattson K. Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. **Respiration** 1992;59(3):129-35.

- [13] Estenne M, Yernault JC, De TA. Mechanism of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983 May;74(5):813-9.
- [14] Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusion: malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972 Mar;105(3):458-60.
- [15] Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998 Sep;114(3):713-22.
- [16] Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993 Nov;104(5):1482-5.
- [17] Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987 Mar;3(1):8-12.
- [18] van de Molengraft FJ, Vooijs GP. The interval between the diagnosis of malignancy and the development of effusions, with reference to the role of cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1988 Mar;32(2):183-7.
- [19] Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. A cost-benefit analysis. *Acta Cytol* 1991 Sep;35(5):533-7.
- [20] Loddenkemper R, Mai J, Scheffler N, Brandt HJ. [The diagnostic value of biopsy techniques in pleural effusion: inpatient comparison between examination of exudate, blind needle biopsy and thoracoscopy (author's transl)]. *Prax Klin Pneumol* 1978 May;32(5):334-43.
- [21] Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984 Feb;144(2):325-8.
- [22] Escudero BC, Garcia CM, Cuesta CB, Molinos ML, Rodriguez RS, Gonzalez PA, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990 Jun;150(6):1190-4.

- [23] Loddenkemper R. Thoracoscopy--state of the art. **Eur Respir J** 1998 Jan;11(1):213-21.
- [24] Sallach SM, Sallach JA, Vasquez E, Schultz L, Kvale P. Volume of pleural fluid required for diagnosis of pleural malignancy. **Chest** 2002 Dec;122(6):1913-7.
- [25] Motherby H, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Bocking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. **Diagn Cytopathol** 1999 Jun;20(6):350-7.
- [26] Sugiura S, Ando Y, Minami H, et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. **Clin Cancer Res** 1997;3:47-50.
- [27] Rodriguez-Panadero F. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. **Ann Oncol** 1995;6[Suppl 3]:S25-S27.
- [28] Fentiman IS, Millis R, Sexton S, et al. Pleural effusion in breast cancer; a review of 105 cases. **Cancer** 1981;47:2087-92.
- [29] Xauber A, Diumenjo MC, Marin A, et al. Characteristic and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphoma. **Eur J Respir Dis** 1985;66:135-140.
- [30] Elis A, Blickstein D, Mulchanov I, et al. Pleural effusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma; a case controlled study. **Cancer** 1998;83:1607-11.
- [31] Light RW, Hamm H. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? **Eur Respir J** 1997;10:1701-02.
- [32] Light RW. Pleural effusion related to metastatic malignancies. In: Light RW, editors. **Pleural diseases**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins, 2001:108-134.
- [33] Ghulam K, Ali LM. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusions. **Respiratory medicine** 2008;102:939-848.
- [34] Gary L, Light RW. Management of malignant pleural effusions. **Respirology** 2004;9:148-156.
- [35] Heffner E, Jeffrey SK. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusion. **Mayo Clin Proc** 2008;83(2):235-250.
- [36] Siyamek NM. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. **Lung Cancer** 2006;54:1-9

- [37] C Alliman, L Sanchez, J Alegre, et al. Differentiating between malignant and idiopathic pleural effusions: the value of diagnostic procedures. **Q J Med** 2007;100:351-359.
- [38] Heffner E. Diagnosis and management of malignant pleural effusion. **Respirology** 2008;13:5-20.
- [39] Moris EF. Diagnostic work-up of pleural effusion. **Respirology** 2008;75:4-13.
- [40] QL Liang, HZ Shi, XJ Qin, XD Liang, J Jiang, HB Yang. Diagnostic accuracy of tumor marker for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Thorax** 2008;63:35-41.
- [41] Sahn SA. The value of pleural fluid analysis. **Am J Med Sci** 2008;335(1):7-15.
- [42] O'Donovan PB, Eng P. Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. **Cleve Clin J Med** 1994;61:127-131.
- [43] Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. **Chest** 2000; 117: 79–86.
- [44] Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure. **Chest** 2000; 117: 87–95.
- [45] Burrows CM, Mathew WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. **Chest** 2000; 117: 73–78.
- [46] Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. **Am Rev Respir Dis** 1989;139:663-667.
- [47] Prakah URS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion : analysis of 414 cases. **Mayo Clin Proc** 1985;60:158-164.
- [48] Jimenez D, Diaz G, Gil D, et al. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusion. **Respiratory Medicine** 2005;99:1183-87.
- [49] Andoni PT, Angela DT, Christopher DR. Intervention in the pleura. **Eur J Radiol** 2000;34:119-132.
- [50] Victoria VG, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. **Arch Bronconeumol.** 2006 ;42(7) :349-72.

- [51] Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS . Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. **Chest** 1975 ;67(5) :536-38.
- [52] Wickelmann M, Pfitzer P. Blind pleural biopsy in combination of cytology of pleural effusion, **Acta Cytol** 1981;25:373.
- [53] Garcia LW,Ducatman BS,Wang HH.The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. **Mod Pathol** 1994;7:665-8.
- [54] Ong KC ,Indumathi V, Poh WT, Ong YY. The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusion. **Singapore Med J** 2000;41(1):19-23.
- [55] Hausheer FH, Yarbrow JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. **Cancer and Metastasis Reviews** 1987;6:23-40.
- [56] Carol EB. Cytologic techniques . In : Leopold GK, editors. **Diagnostic cytology and Its Histopathologic bases**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins, 1992;2:1451-1515.
- [57] Cibas ES, Ducatman BS. Pleural and pericardial fluids. In : Cibas ES, editors. **Cytology Diagnostic principles and clinical correlates** 2<sup>nd</sup> ed . Philadelphia: Saunders 2003;2:119-144.
- [58] Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, Pratter M, Klump W. A Prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. **Chest** 2008 ;Nov(18).



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด  
(Exudative Lymphocytic Pleural Effusion Form)

Number \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ .... 0.OPD ....1.IPD

## 1. Identification Information

Sex ... 0.male .....1.female Age \_\_\_\_\_

## 2. Underlying Disease

a. PH of CA/TB ....0 No ...1 Yes stage ...early ....advanced ...metastasis

\_\_\_\_\_

b. treatment

\_\_\_\_\_

c. contact TB ....0 No ...1.Yes

d. smoking ....0 No ...1.Ex-smoker ...2.smoking \_\_\_\_\_packyear  
นาน \_\_\_\_\_ ปี เลิกมา \_\_\_\_\_ ปี

e. Underlying disease \_\_\_\_\_

f. medication \_\_\_\_\_

## 3. Presenting symptoms \_\_\_\_\_ วัน

a. fever ....0 No ...1.Yes

b. cough ....0 No ...1.Yes .....productive .....non-productive  
.....hemoptysis

c. dyspnea ....0 No ...1.Yes FC..... .....orthopnea .....PND

d. chest pain ....0 No ...1.Yes .....non-pleuritic .....pleuritic pain

e. weight loss ....0 No ...1.Yes \_\_\_\_\_ kgs. In \_\_\_\_\_ month

f. asymptomatic....0 No ...1.Yes

g. other \_\_\_\_\_

## 4. Physical Examination and Chest Radiographs

BP..... BT..... RR..... SpO2..... BW.....kg Ht.....cm

Lung.....ECOG.....

Liver/spleen.....

Lymphadenopathy ....0 No ...1.Yes

Digital clubbing .....0 No ...1.Yes

a. correlation .....0 No ...1.Yes

b. effected side .....0 right ...1.left .....2.bilateral

c. amount of fluid

.....0.minimal .....1.nonmassive .....2.more than 50%

d. pattern

.....0.typical .....1.subpulmonic .....2.loculated

e. pulmonary infiltration ....0 No ...1.Yes

pattern\_\_\_\_\_

5. Presumptive diagnosis \_\_\_\_\_

6. Indication for thoracentesis

.....0.diagnosis .....1 therapeutic .....2.both

Interval .....days

7. Pleural Fluid amount\_\_\_\_\_cc

a. appearance

- color \_\_\_\_\_

- foul-smelled \_\_\_\_\_

- specific gravity \_\_\_\_\_

b. cell count and differential count RBC \_\_\_\_\_ WBC \_\_\_\_\_ PMN \_\_\_\_\_%

L \_\_\_\_\_%

8. Specific test

a. pleural protein/serum \_\_\_\_\_ pleural LDH/serum \_\_\_\_\_

Pleural Glucose \_\_\_\_\_

b. culture/sensitivity \_\_\_\_\_

c. cytology

- |                                  |                |                 |
|----------------------------------|----------------|-----------------|
| 15 cc ....0.Negative             | ....1.Positive | ...2.Suspicious |
| 50 cc ....0.Negative             | ....1.Positive | ...2.Suspicious |
| 100 cc....0.Negative             | ....1.Positive | ...2.Suspicious |
| d. pleural biopsy ....0.Negative | ....1.Positive | ...2.Suspicious |
| e. others (specify) _____        |                |                 |

## 9. Conclusion

diagnosis \_\_\_\_\_

## 10. Plan of treatment \_\_\_\_\_



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

### แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม

หน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วันที่ \_\_\_\_\_

**ชื่อโครงการ** การศึกษาความแตกต่างของจำนวนน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีผลต่อการวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทางเซลล์วิทยา

**แพทย์ผู้ทำการวิจัย** นายแพทย์นรินทร์ จินดาเวช

หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-2564252 ต่อ 3 หรือ 081-9468350

**เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยอย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

**คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ศึกษาในการวิจัย**

น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็งเป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแบบเอกซุเดทที่มีเซลล์มะเร็งที่เด่น พบได้ตั้งแต่อายุ 42-77 ส่วนใหญ่เกิดจากมะเร็งของอวัยวะอื่นกระจายมาที่เยื่อหุ้มปอด ที่พบมักจะเป็นมะเร็งปอด รองลงไป คือมะเร็งเต้านม (พบเป็นสาเหตุของ มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด บ่อยที่สุดในผู้หญิง) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด non-Hodgkin lymphoma) มะเร็งรังไข่ และทางเดินอาหาร

การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจพบเซลล์มะเร็ง จากการดูน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมาตรวจ หรือ พบเซลล์มะเร็งในชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด โอกาสที่จะพบเซลล์มะเร็งจากการดูน้ำมาตรวจจะมากกว่าการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดโดยทั่วไปอยู่ที่ ร้อยละ 62-90 และมักได้ผลบวกในมะเร็งปอดที่กระจายมาที่ช่องเยื่อหุ้มปอด มากกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้การดูน้ำมาตรวจซ้ำๆ หลายครั้ง

จะเพิ่มโอกาสที่จะได้ผลบวกมากขึ้น กล่าวคือการดูน้ำมาตรวจครั้งแรกจะมีโอกาสพบเซลล์มะเร็งประมาณร้อยละ 57-60 แต่ถ้าดูมาตรวจตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปจะมีโอกาสพบเซลล์มะเร็งถึงร้อยละ 90 ในขณะที่การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดจะให้ผลบวกร้อยละ 40-75 การตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด ร่วมกับการส่งตรวจหาเซลล์มะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด จะทำให้มีโอกาสได้ผลบวกเพิ่มขึ้น ประมาณร้อยละ 7-12 แต่ ปริมาณน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่แนะนำให้ส่งตรวจ ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 15-250 มล.โดยที่ยังไม่มีปริมาณที่แน่นอนและปริมาณที่ใช้เป็นเท่าใดจึงจะทำให้มีโอกาส วินิจฉัยมะเร็ง จากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมากขึ้น

การวินิจฉัยเพื่อให้ได้คำตอบ โดยวิธี ที่จะทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวน้อยที่สุด เช่น การเจาะ น้ำช่องเยื่อหุ้มปอดส่งตรวจทางเซลล์วิทยา ย่อมเป็นวิธีที่เหมาะสม จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อ ศึกษาปริมาณสารน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เหมาะสมที่ใช้ในการส่งตรวจ เพื่อวินิจฉัยภาวะดังกล่าว

### คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ และผลข้างเคียงของการศึกษา

หลังจากที่ท่านเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้แล้ว ถ้านอนพักรักษาในโรงพยาบาล แพทย์ ผู้ทำการวิจัยจะไปดำเนินการเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่หุ้มผู้ป่วย หรือส่งผู้ป่วยมาเจาะที่ตึกสันติวัน หน่วยโรคปอด แต่หากท่านเป็นผู้ป่วยนอกจะต้องเดินทางมาเจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดอีกครั้งในวัน เวลา ที่นัดหมาย

#### วิธีการศึกษา

1. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย โรคร่วม โรคประจำตัวเดิม การรักษาที่ได้รับ ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ และบันทึกข้อมูล
2. เจาะเลือดตรวจหาระดับโปรตีน, LDH
3. เจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและตัดเยื่อหุ้มปอด ส่งตรวจ
  - น้ำช่องเยื่อหุ้มปอด
  - ตรวจดูสี ลักษณะทั่วไป ความขุ่น
  - ส่งตรวจโปรตีน, LDH ที่ห้องปฏิบัติการตึกเวชศาสตร์ชั้นสูตร (5 มล.)
  - ส่งตรวจเม็ดเลือดขาวและนับแยกชนิดที่ ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคปอดตึกจิรประวัติ (5 มล.)
  - ส่งตรวจเซลล์วิทยา cytopathology ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา (10 ,50 ,100 มล) โดยเติมสาร EDTA 1 mg/ pleural fluid 50 cc เพื่อป้องกันการแข็งตัวของน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด และเก็บน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด 10 มล ส่งหน่วยมะเร็งวิทยาเพื่อเลี้ยงเซลล์
  - ปั่น (Centrifuge) ที่ 3,000 รอบต่อนาที, 10 นาที ที่ภาควิชาจุลชีววิทยา แล้วนำส่งภาควิชาพยาธิวิทยา

### ขึ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด

- ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่ตีพิมพ์พยาธิวิทยา อย่างน้อย 2 ชิ้นใส่สารละลายฟอร์มาลิน
- 4. เจาะน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดออกให้มากที่สุด ในรายที่มีอาการหอบเหนื่อยซึ่งเป็นผลมาจากปริมาณน้ำที่มาก (Therapeutic thoracentesis) และให้การรักษาตามอาการ
- 5. ให้การรักษาตามอาการ และถ้ามีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับวัณโรคเยื่อหุ้มปอด จะได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค (สูตรมาตรฐาน 2HRZE/4HR)
- 6. รายที่ผลการตรวจเข้าได้กับโรคอื่น ๆ จะเข้ารับการรักษาตามโรคนั้นๆ

### อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

1. การเจาะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดออกนั้น เป็นวิธีมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับทั่วไปว่าสามารถใช้ในการวินิจฉัยภาวะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ไม่ทราบสาเหตุได้ดี และมีผลข้างเคียงน้อยมาก เช่น เลือดออกในช่องปอด, ลมรั่วในช่องปอด เป็นต้น ซึ่งเกิดน้อยมาก และมักไม่รุนแรง
2. หลังจากการทำหัตถการดังกล่าว อาจมีอาการปวดบริเวณแผล, มีเลือดออกบริเวณแผลเล็กน้อยได้ และผู้ป่วยจะได้รับยาแก้ปวดและคำแนะนำในการดูแลแผล

### ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมจะได้รับการเจาะปอดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคปอดและไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจพิเศษ ซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการเจาะปอดจะเป็นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการเจาะปอดเพื่อการวินิจฉัยโรคอยู่แล้ว และผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเฉพาะตามผลของการตรวจสารน้ำและอาการของผู้ป่วย โดยมีการติดตามการรักษาสม่ำเสมอ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคปอดโดยเฉพาะตลอดช่วงการศึกษา

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ โดยผู้ป่วยอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษาได้ทุกเมื่อ ข้อมูลทั้งหลายที่ได้รับจากการศึกษาจะถูกเก็บเป็นความลับ หากผู้ป่วยมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อผู้วิจัย นพ.นรินทร์ จินดาเวช หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-2564252 ต่อ 3 หรือ 081-9468350 ได้ทุกเมื่อ ขออนุญาตทำการเจาะสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดตรวจ โดยมีข้อบ่งชี้คือ มีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัย

## ภาคผนวก ค

### ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ** การศึกษาความแตกต่างของจำนวนน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีผลต่อการวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทางเซลล์วิทยา

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาและข้าพเจ้า  
ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้  
ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบ  
ยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลา  
ของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะ  
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน  
การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่  
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้อง  
แจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่  
ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้  
เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย  
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวล  
ข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล  
เท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูล  
ประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและหรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้า และสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม

(.....)ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยรวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....)ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....)ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....



## ภาคผนวก ง

### เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

**ชื่อโครงการ** การศึกษาความแตกต่างของจำนวนน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีผลต่อการวินิจฉัยมะเร็งจากน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยใช้วิธีทางเซลล์วิทยา

วันที่ให้คำยินยอม วันที่..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว .....ซึ่งมีความสัมพันธ์เป็น ..... ของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ ..... และข้าพเจ้ายินยอมให้ ด.ช./ด.ญ./นาย/นาง/นางสาว ..... เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมโครงการมีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยครั้งนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อมีการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของ

ผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยมีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมให้ผู้เข้าร่วมวิจัยในโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้แทนโดยชอบธรรม

(.....) ชื่อผู้แทนโดยชอบธรรมตัวบรรจง

.....ความสัมพันธ์ของผู้แทนโดยชอบธรรมกับผู้เข้าร่วมวิจัย

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ประวัติผู้เชี่ยวชาญนิพนธ์

นายรินทร์ จินดาเวช เกิดเมื่อวันที่ 12 มิถุนายน 2519 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษา แพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2544 จากนั้นเข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 รพ.บุรีรัมย์ จ.บุรีรัมย์ และแพทย์ใช้ทุนปีที่ 2-3 รพ.โนนสุวรรณ จ.บุรีรัมย์ ต่อมาได้เข้าฝึกอบรมเป็นแพทย์ประจำบ้าน แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปีพ.ศ. 2547-2550 ได้รับวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญทางอายุรศาสตร์ เมื่อปี พ.ศ. 2550 หลังจากจบการศึกษา ได้ศึกษาต่อในตำแหน่ง แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคระบบการหายใจ และเวชบำบัดวิกฤติโรคระบบการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2550 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย