

## การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเวลสโคป และโทลูอิดีน บลู ในการตรวจคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก

วิมลรัตน์ วรสุทธยากร\* สิริบังอร พิบูลนิยม ไชวิฑูรกิจ\*\* สรศักดิ์ รัชสิยานนท์\*\*\*

### บทคัดย่อ

การตรวจพบรอยโรคก่อนมะเร็งหรือมะเร็งในระยะแรกมีความสำคัญเพราะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ จึงมีการพัฒนาวิธีการเสริมทางคลินิกเพื่อช่วยในการตรวจและคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความแม่นยำในการวินิจฉัยรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปากทางคลินิก

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเวลสโคปและโทลูอิดีน บลูในการตรวจรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก

**วัสดุอุปกรณ์และวิธีการ:** เก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 30 คนที่มีรอยโรคที่น่าสงสัย โดยข้อมูลถูกเก็บเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนแรก ข้อมูลส่วนบุคคลและปัจจัยเสี่ยง และส่วนที่สอง การแสดงให้เห็นในช่องปากว่าเป็นรอยโรคสีขาวย้ำ หรือ สีขาวปนแดงที่ยังไม่สามารถวินิจฉัยได้ทางคลินิก มาตรวจด้วยเวลสโคป ตามด้วยโทลูอิดีน บลู หลังจากนั้นนำผลการวิเคราะห์ทั้ง 2 วิธีมาเปรียบเทียบค่าประสิทธิภาพโดยเปรียบเทียบกับผลทางจุลพยาธิวิทยา

**ผลการทดลอง:** ประชากรในการศึกษาที่มีรอยโรค 30 คน พบรอยโรค 37 รอยโรค ประกอบด้วยชาย 13 คน และหญิง 17 คน ซึ่งมีช่วงอายุ 28-87 ปี (เฉลี่ย  $59.40 \pm 15.01$  ปี) พบผู้สูบบุหรี่ร้อยละ 43.33 ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ร้อยละ 46.67 เคี้ยวหมากร้อยละ 10 จากรอยโรคทั้งสิ้น 37 รอยโรค มีผลทางจุลพยาธิวิทยา ได้แก่ ภาวะเยื่อบุหนา 12 รอยโรค (ร้อยละ 32.43) ดิสเพลเซีย 12 รอยโรค (ร้อยละ 32.43) ภาวะไม่เสถียร คาร์ซิโนมา 3 รอยโรค (ร้อยละ 8.11) โลเคน แพลนัส 7 รอยโรค (ร้อยละ 18.92) อื่น ๆ 3 รอยโรค (ร้อยละ 8.11) ผลวิจัยได้ค่าความไวของเวลสโคปร้อยละ 86.7 ค่าความจำเพาะร้อยละ 63.6 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 61.9 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 87.5 ค่าความแม่นยำร้อยละ 73.0 ตามลำดับ และของโทลูอิดีน บลูค่าความไวร้อยละ 53.3 ค่าความจำเพาะร้อยละ 77.3 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 61.5 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 70.8 ค่าความแม่นยำร้อยละ 67.6 ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าเวลสโคปมีค่าความไวที่มากกว่าโทลูอิดีน บลูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

**สรุปผล:** เวลสโคปมีความไวมากกว่าโทลูอิดีน บลูในการตรวจคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก

**คำสำคัญ:** การตรวจระยะเริ่มแรก รอยโรคก่อนมะเร็ง เวลสโคป โทลูอิดีน บลู

\*ทันตแพทย์, โรงพยาบาลกรุงเทพเมืองราช 59/3 ถ.เพชรเกษม ต.หน้าเมือง อ.เมือง จ.ราชบุรี 70000

\*\*รองศาสตราจารย์, ภาควิชาทันตกรรมทั่วไปชั้นสูง คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 6 ถนนโยธี เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

\*\*\*รองศาสตราจารย์, ภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เลขที่ 114 สุขุมวิท 23 คลองเตยเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

# Comparative study on The Effectiveness of Velscope<sup>®</sup> and Toluidine Blue for Oral Premalignant Lesion Screening

Wimolrat Worasuttayangkurn\* Siribang-on Piboonniyom Khovidhunkit\*\*  
Sorasun Rungsiyanont\*\*\*

## Abstract

The early detection of premalignant or malignant lesions is crucial in improving the survival rate of patients. Thus, clinical adjunctive techniques were improved by their effectiveness and accuracy in terms of the detection and screening of premalignant lesions.

**Objective:** To compare the effectiveness parameters of Velscope<sup>®</sup> and toluidine blue staining for premalignant lesion detection.

**Materials and Methods:** The data were collected from thirty patients who had suspicious lesions. These data were separated into two parts. Part one contained demographical data and histories of risk factors for oral premalignant lesions and part two was composed of the intraoral lesion presented with white, red or white-red lesions which have not been diagnosed clinically. Then, testing with the Velscope<sup>®</sup> was followed by a toluidine blue staining study. The effective parameters were also compared with histopathological results.

**Results:** There were thirty subjects included in this study with thirty seven lesions. The patients included in this study consisted of thirteen males and seventeen females. The ages of the subjects ranged from twenty eight to eighty seven years old (mean 59.40±15.01 years). There were 43.33% smokers, 46.67% alcohol drinkers, and 10% with a betel nut chewing habit. From thirty seven lesions, the histopathological results showed hyperkeratosis in twelve lesions (32.43%), epithelial dysplasia in twelve lesions (32.43%), squamous cell carcinoma in three lesions (8.11%), lichen planus in seven lesions (18.92%) and others in three lesions (8.11%). Based on the effective parameters, the Velscope<sup>®</sup> technique showed a sensitivity of 86.7%, a specificity of 63.6%, a positive predictive value of 61.9 %, a negative predictive value of 87.5% and an accuracy of 73.0%. Toluidine blue staining showed a sensitivity of 53.3%, a specificity of 77.3%, a positive predictive value of 61.5%, a negative predictive value of 70.8 % and an accuracy of 67.6%. The sensitivity value of Velscope<sup>®</sup> was significantly higher than toluidine blue staining (p <0.05).

**Conclusion:** The Velscope<sup>®</sup> technique had a higher level of sensitivity for premalignant lesion screening when compared with toluidine blue staining.

**Key words:** Early detection, premalignant lesion, Velscope<sup>®</sup>, Toluidine blue

\* Dentist, Bangkok-Muangraj Hospital 59/3 Amphoe Muang Rat Buri, Ratchaburi, Thailand 70000, Thailand.

\*\*Associate Professor, Department of Advanced General Dentistry, Mahidol University Faculty of Dentistry 6, Yothi Road, Ratchathewi District, Bangkok 10400, Thailand.

\*\*\*Associate Professor, Department of Oral Surgery and Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Srinakharinwirot University 114 Sukhumvit 23, Bangkok 10110, Thailand.

## บทนำ

มะเร็งช่องปากที่พบส่วนใหญ่จะพบเป็นชนิดสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา (squamous cell carcinoma) โดยมีรายงานว่าพบได้สูงถึงร้อยละ 96 [1] ซึ่งสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมาในช่องปากอาจเปลี่ยนมาจากรอยโรคแผ่นคราบขาว (leukoplakia) หรือ คราบเมือกแดง (erythroplakia) โดยพบอัตราการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคที่มีลักษณะดังกล่าวเป็นมะเร็งต่อปีเท่ากับร้อยละ 1-3 [2] สิ่งสำคัญที่สุด ที่จะทำให้การรักษาประสบผลสำเร็จนั้นคือ การตรวจพบรอยโรคตั้งแต่ยังไม่เปลี่ยนเป็นโรคมะเร็งหรือพบรอยโรคก่อนมะเร็ง โดยนับว่าเป็นสิ่งท้าทายเนื่องจากรอยโรคเหล่านี้มักมีลักษณะทางคลินิกที่ดูค่อนข้างปกติ แต่พบเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์เป็นไปในทางที่ไม่ดีแล้ว ดังมีรายงานว่าลิโคเพลเคียหรือคราบขาว พบเปลี่ยนเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งร้อยละ 25 [2] ด้วยเหตุนี้การตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจด้วยลักษณะทางจุลพยาธิจึงเป็นวิธีมาตรฐานเพราะระดับการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์ เช่น มีความผิดปกติของเยื่อผิวไม่รุนแรง (mild dysplasia) ปานกลาง (moderate dysplasia) หรือรุนแรง (severe dysplasia) จะช่วยบ่งบอกถึงการทำนายการเปลี่ยนเป็นมะเร็งของรอยโรคนั้น ๆ ได้ [2]

จากรายงานขององค์การอนามัยโลก พบอุบัติการณ์มะเร็งช่องปากเป็นอันดับหกถึงแปดของมะเร็งทั่วไปของทั่วโลก [3] จากรายงานสถานการณ์โรคมะเร็งของประเทศไทย โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในปี พ.ศ.2556 พบมะเร็งช่องปากเป็นอันดับที่หก [4] โดยมีผู้ป่วยรายใหม่ 2 แสน 7 หมื่นถึง 3 แสน 3 หมื่นคน [3] โดยจะพบผู้ป่วยรายใหม่ 139 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.54 [4]

ช่วงอายุที่พบมะเร็งช่องปากได้บ่อย คือผู้ป่วยในช่วงอายุ 40 ปี และอายุที่พบสูงสุดคือ 60 ปี ผู้ชายจะพบเป็น 2 เท่าของผู้หญิง โดยอาจมาจากพฤติกรรมที่มีความเสี่ยงของการสูบบุหรี่ และดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่น่าสนใจคือในปัจจุบันมีการศึกษาที่พบมะเร็งที่ลิ้นในผู้ป่วยอายุน้อยเพิ่มมากขึ้น และสันนิษฐานว่าอาจเป็นผลจากการสูบบุหรี่ชนิดไม่จุด จากการใช้ยาเสพติดและสถานะการติดเชื้อฮิวแมน แพปพิลโลมาไวรัส (human papillomavirus) [1]

รอยโรคก่อนมะเร็งมักจะปรากฏลักษณะทางคลินิกเป็นรอยโรคขาว รอยโรคแดง และรอยโรคขาวปนแดง โดยรู้จักกันในชื่อ ลิโคเพลเคีย อีริโทรเพลเคีย และอีริโทรลิโคเพลเคีย (erythroleukoplakia) ซึ่งรวมถึงไลเคน แพลนัส (lichen planus) ซับมิวคัล ไฟโบรซิส (submucous fibrosis) การอักเสบเรื้อรังลูปัสอีริธมาโตซัส (lupus erythematosus) และโรคทางพันธุกรรม เช่น ดิสเคอราโตซีส (dyskeratosis) และโรคเด็กดักแดด (epidermalosis bulosa) [5]

ลิโคเพลเคีย คือ แผ่นหรือคราบหนูนสีขาวที่ขูดไม่ออกและไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ทางคลินิก ส่วนลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาสามารถพบได้แตกต่างกันหลายแบบ ตั้งแต่พบการหนาตัวของชั้นสตราตัม คอร์เนียม (stratum corneum) ซึ่งเรียกว่าไฮเปอร์เคอราโตซีส (hyperkeratosis) หรือมีการเพิ่มจำนวนเซลล์เคอราติโนไซต์ (keratinocyte) มีนิวเคลียสเพิ่มขึ้นในบริเวณใกล้พื้นผิว เรียกว่าพาราเคอราโตซีส (parakeratosis) โดยมีรายงานว่าหากนำชิ้นเนื้อที่ลักษณะทางคลินิกเป็นลิโคเพลเคีย จะพบผลทางจุลพยาธิวิทยาร้อยละ 20-25 เป็นดิสเพลเซีย และตำแหน่งที่พบรายงานทางระบาดวิทยาถึงการเปลี่ยนเป็นดิสเพลเซียมากคือที่บริเวณพื้นปาก พบสูงถึงร้อยละ 40 [1] Silverman และคณะ รายงานถึงผู้ป่วยที่ตรวจพบดิสเพลเซีย และมีการเปลี่ยนเป็น สความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา ร้อยละ 36.4 ในช่วง 6 เดือนถึง 39 ปี [6]

อีริโทรเพลเคีย หมายถึง คราบเมือกสีแดง ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นรอยโรคชนิดใดในทางคลินิก อีริโทรเพลเคียมีความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง ได้สูงกว่าลิโคเพลเคีย โดย Silverman และคณะ [6] ปี ค.ศ.1984 ได้รายงานการเกิดเป็นมะเร็งในรอยโรคอีริโทรเพลเคียมากเป็น 7 เท่าของลิโคเพลเคีย ชนิดที่เป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous leukoplakia) อีริโทรลิโคเพลเคีย เป็นรอยโรคสีขาวแดง จัดเป็นลิโคเพลเคียชนิดไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (non-homogeneous) โดยอาจพบลักษณะเป็นแผ่น หรือ ก้อนหนูนเรียบ สีขาวแดง เรียก สเปกเคิล (speckled) หรือชนิดเวอรูคัส ลิโคเพลเคีย (verrucous leukoplakia) ชนิดย่อยคือ โปรลิเฟอเรทีฟ เวอรูคัส ลิโคเพลเคีย (proliferative verrucous leukoplakia)

ซึ่งพบว่า เป็นชนิดของลิโคเพลเคียชนิดไม่เป็นเนื้อเดียวกันและมักไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงมักพบการเปลี่ยนไปเป็นมะเร็งช่องปาก [5]

วิธีที่สำคัญและได้มาตรฐานที่สุด สำหรับการวินิจฉัยรอยโรคที่น่าสงสัยและอยู่ในกลุ่มรอยโรคก่อนมะเร็งคือการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจดูด้วยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจในบางครั้งอาจไม่สามารถทำได้ในทันที เพราะมีหลายปัจจัยที่เป็นข้อจำกัด อาทิ สุขภาพของผู้ป่วยไม่เอื้ออำนวย เช่น ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ หรือมีความกลัวในการตัดชิ้นเนื้อ เป็นต้น รวมถึงการใช้วิธีตัดชิ้นเนื้อเพื่อตัดกรองรอยโรคในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ อาจไม่เหมาะสม นอกจากนี้มีรายงานว่า การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจบางส่วน (incisional biopsy) สามารถให้ผลลบลงได้ และการตัดชิ้นเนื้อทั้งหมดเพื่อตรวจ (excisional biopsy) จะช่วยเพิ่มความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัยโรคได้อีกร้อยละ 10 ในการตรวจสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา [7] ทำให้ข้อจำกัดเหล่านี้มีผลลดประสิทธิภาพในการตรวจและตัดกรองรอยโรคสำหรับกลุ่มประชากรขนาดใหญ่

ในปัจจุบันจึงมีการคิดค้นวิธีการเสริมทางคลินิก เพื่อช่วยให้การตรวจและวินิจฉัยรอยโรคที่น่าสงสัยทางคลินิกมีประสิทธิภาพมากขึ้น มีวิธีเสริมหลายวิธีในการช่วยตรวจคัดกรองและตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก เช่น วิธีการใช้แปรงเล็ก ๆ ขูดเนื้อเยื่อพื้นผิวในช่องปาก (brush biopsy) แล้วจึงนำเนื้อเยื่อที่ขูดได้วางบนสไลด์และย้อมสีแปลผลโดยผู้เชี่ยวชาญทางพยาธิวิทยาและใช้ระบบคอมพิวเตอร์ช่วย Fontes และคณะ [8] ในปี ค.ศ. 2013 ใช้วิธีนี้ในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการนี้เทียบกับผลการตัดชิ้นเนื้อ โดยได้ค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบ คือร้อยละ 83.1 ร้อยละ 100 และร้อยละ 100 ตามลำดับ นอกจากนี้มีวิธีย้อมเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิต (vital tissue staining) จะแสดงที่รอยโรคที่มีการแบ่งตัวรวดเร็ว เช่น ชั้นบุผิวผิดปกติและมะเร็งที่ลุกลาม [2]

ในช่วง 40 ปีที่ผ่านมา มีความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีสามารถวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลของเซลล์ไปเป็นเซลล์มะเร็ง จึงทำให้ทราบถึงกลไกการเกิดและการดำเนินไปของเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้น การบ่งชี้ของโมเลกุลแต่ละชนิดซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง นั้นคือตัวชี้วัดระดับโมเลกุล (molecular marker) ในปัจจุบันมีการศึกษาและรายงานตัวชี้วัดระดับโมเลกุลเหล่านี้มากชนิดขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งนี้ตัวชี้วัดระดับโมเลกุลนั้นสามารถช่วยในการประเมินการพยากรณ์โรคได้ด้วยทั่วไปยอมรับว่ามะเร็งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุศาสตร์ซึ่งนำไปสู่ความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell proliferation) และกระบวนการแปรรูปของเซลล์ (differentiation) จีน (gene) ที่ควบคุมกระบวนการเพิ่มจำนวนและกระบวนการแปรรูปของเซลล์ ได้แก่ โปรโตอองโคจีน (proto-oncogene) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของเซลล์ที่ปกติถูกเปลี่ยนเป็นอองโคจีน (oncogene) [9] โดยหลายวิธี เช่นการเติมหมู่เมทิล (DNA methylation) ในทูเมอร์ ซับเพรสเซอร์ จีน (tumor suppressor gene) กระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA-repair) และกระบวนการส่งสัญญาณวงจรเซลล์ (cell-cycle-signaling) และกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) ซึ่งสามารถตรวจพบความผิดปกติของตัวชี้วัดระดับโมเลกุลของมะเร็งในช่องปาก [3] Sharma และคณะ [10] ปี ค.ศ. 2011 ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีติสเพลเซียร่วมกับโรคปริทันต์ เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อย่างเดียว โดยรายงานถึงการพบอินเทอร์ลิวคิน 6 (IL-6) ในตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม และตั้งข้อสังเกตไว้ว่า ผู้ป่วยที่มีติสเพลเซียขั้นรุนแรงกว่า จะพบการแสดงออกของ อินเทอร์ลิวคิน 6 เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าหากผู้ป่วยมีการใช้ยาสูบร่วมด้วย ก็จะพบอินเทอร์ลิวคิน 6 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

มีการพัฒนาการตรวจน้ำลาย เพื่อหาตัวชี้วัดระดับโมเลกุลสำหรับการตรวจพบมะเร็งช่องปาก เนื่องจากพบว่าในน้ำลายมี เอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNAs) โดยพบว่ามีจีน 4 ตัว เกี่ยวข้องกับมะเร็งสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา ในเอ็มอาร์เอ็นเอของน้ำลาย คือ โอแอลเอฟ/อีบีเอฟ ซึ่ง

เกี่ยวข้องกับโปรตีนซิงค์ฟิงเกอร์ (OLF/EBF associated zinc finger protein; OAZ) เอสเอที (Spermidine N1 acetyl transferase; SAT) อินเตอร์ลิวคิน 8 (IL8) อินเตอร์ลิวคิน 1บี (IL1b) และจากรายงานการศึกษาประสิทธิภาพของการวัดค่าระดับโมเลกุลที่นำสนใจในน้ำลาย พบค่าความไวและค่าจำเพาะคือร้อยละ 91 ซึ่งเป็นจัดว่ามีค่าที่สูง [7]

Towle และคณะ [11] ปี ค.ศ. 2013 ได้แสดงตำแหน่งจีโนมโครโมโซม (loci) 3 ตัวใหม่ซึ่งไม่เคยพบในอดีต คือ TRHDE, ZNF454, KCNAB3 อีกทั้งตำแหน่งของจีโนมโครโมโซมใน p16, MGMT และ DAPK ก็มีการเปลี่ยนแปลงในระดับของดีเอ็นเอ เช่น พบหมู่เมทิลที่มากเกินไป (hyper-methylation) เพื่อยืนยันความเกี่ยวข้องของการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลที่สัมพันธ์กับสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนไปเป็นมะเร็งของเซลล์ด้วย

วิธีการเสริมที่แพร่หลาย และมีการนำมาใช้ทางการแพทย์มานานพอสมควร ได้แก่ การส่องแสงเนื้อเยื่อช่องปากเรืองแสงในตัว (autofluorescence) ซึ่งทางการแพทย์นั้นจัดว่าเป็นเทคโนโลยีที่ใช้ในการตรวจหลอดลม หลอดอาหาร และประเมินสภาพผิวหนังที่มีพยาธิสภาพ ต่อมาจึงเริ่มนำมาใช้ในตรวจเนื้อเยื่อช่องปาก เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่รุกราน โดยอาศัยหลักการสะท้อนความยาวคลื่นที่ต่างกันของฟลูออโรโครม (fluorochrome) ที่อยู่ในชั้นเนื้อเยื่อผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น คอลลาเจน (collagen) อีลาสติน (elastin) เคอราติน (keratin) ฟลาวิน อดีนีน ไดนิวคลีโอไทด์ (Flavin adenine dinucleotide; FAD) และนิโคตินาไมด์ อะดีนีน ไดนิวคลีโอไทด์ (Nicotinamide adenine dinucleotide; NADH) เป็นต้น ซึ่งสารต่าง ๆ ที่กล่าวมาจะสามารถเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ในตัวเอง โดยดูดกลืนแสง และสะท้อนแสงออกมาในระดับที่แตกต่างกันขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงหรือการเจริญที่ผิดปกติของเซลล์ มีการพัฒนาเครื่องมือนี้สำหรับใช้คัดกรองรอยโรคมะเร็ง แล้วจึงพัฒนาต่อยอดนำมาใช้กับรอยโรคก่อนมะเร็ง เพื่อการตรวจมะเร็งในระยะเริ่มแรก [12]

หลักการส่องแสงที่เนื้อเยื่อดังกล่าว มีได้หลายชนิด แต่มีชนิดหนึ่งที่มีการนำมาใช้และศึกษาวิจัยแพร่หลาย

ได้แก่ เครื่องเวลสโคป (Velscope®) โดยวิธีการนี้จะใช้แสงส่องเป็นแสงสีฟ้า มีความยาวคลื่น 400-460 นาโนเมตร ทำการกระตุ้นเนื้อเยื่อ ซึ่งจะสะท้อนความยาวคลื่นต่างกันออกมาให้เห็น โดยที่เนื้อเยื่อปกติจะสะท้อนแสงเห็นเป็นสีเขียวหรือเขียวอ่อน ด้านหน้ามีไฟวเดอร์ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการเพิ่มความเข้มแสงสีฟ้า โดยถ้าเป็นเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ จะไม่พบการเรืองแสงในตัว จึงเห็นเป็นบริเวณสีดำเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อโดยรอบ อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ จะพบเป็นสีดำได้ ซึ่งจะถือว่าไม่เรืองแสงในบริเวณที่หลุดเลือดมีการขยาย บริเวณที่มีการอักเสบ และเนื้อเยื่อที่ติดเม็ดสีเมลานิน (melanin pigment) การจะแปลผลว่ามีความผิดปกติของเนื้อเยื่อจึงต้องระมัดระวังด้วย [12]

อีกวิธีเสริมทางคลินิกที่แพร่หลายและนิยมใช้ คือการใช้สีย้อมเนื้อเยื่อ ตัวอย่างเช่น การใช้สีย้อมโทลูอิดีน บลู (toluidine blue staining) โดยเป็นสีย้อมติดเนื้อเยื่อที่มีส่วนประกอบของดีเอ็นเอ (DNA) และอาร์เอ็นเอ (RNA) ซึ่งเซลล์ที่มีความผิดปกติ หรือเซลล์ที่มีการเจริญผิดปกติไปในทางมะเร็งจะมีปริมาณกรดนิวคลีอิก (nucleic acid) มากกว่าเนื้อเยื่อปกติ และจะทำให้ติดสีของโทลูอิดีน บลูได้ง่าย เห็นเป็นสีม่วงเข้มจนถึงน้ำเงินดำ โดยวิธีการย้อมเนื้อเยื่อนี้เป็นวิธีที่ง่าย ราคาไม่แพง มีค่าผลบวกลวงร้อยละ 7-8 และค่าผลลบลวงร้อยละ 6 [13]

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาต่อจากการศึกษาของ Rungsiyanont และคณะ [14] ในปี ค.ศ. 2015 ที่ได้ศึกษาคนไข้ที่มีรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก ทุกคนถูกใช้เครื่องมือเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ในตัว และตามด้วยโทลูอิดีน บลู โดยการศึกษาครั้งนี้ได้เพิ่มข้อมูลปัจจัยส่วนบุคคลเช่น สภาวะโภชนาการ พฤติกรรมการสูบบุหรี่ หรือการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ และการเคี้ยวหมาก ซึ่งพบมีรายงานว่า เป็นปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็งและมะเร็งช่องปาก มาวิเคราะห์ด้วย ดังนั้นการศึกษานี้จึงจะมีการเก็บข้อมูลถึงปัจจัยร่วมดังกล่าว รวมทั้งใช้เกณฑ์ด้านอายุ เกณฑ์การกำหนดคัดเข้าและคัดออกของลักษณะรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปากที่ชัดเจนขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากพบว่า บางการทดลองวิจัยอื่น ๆ ที่ผ่านมาและใช้เครื่องมือ

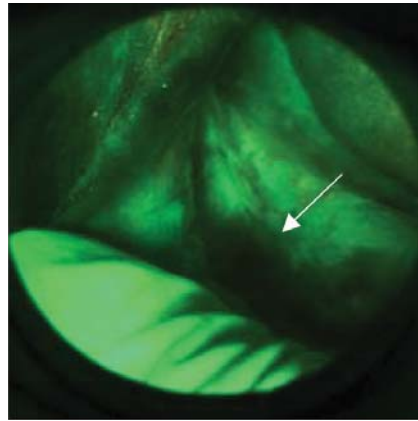
เดียวกับการศึกษาครั้งนี้ คือใช้วิธีการเสริม 2 วิธี คือ วิธีส่องแสงเนื้อเยื่อ และการใช้สีย้อมเนื้อเยื่อนั้น บางการศึกษาได้นำรอยโรคที่เป็นมะเร็งเข้ามารวมในกลุ่มประชากรศึกษาและส่งผลต่อบางค่าในการศึกษา เช่น มีผลให้ค่าความไวที่ได้รับมีค่าสูงมากถึง ร้อยละ 100 [23] เป็นต้น นอกจากนี้การศึกษาครั้งนี้ยังมีการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างประชากรให้สามารถวัดผลทางสถิติได้มาวิเคราะห์ให้ได้ความแตกต่างทางสถิติ เพื่อความมั่นใจในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเครื่องมือทั้งสองชนิด โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเวลสโคปและโทลูอิดิน บลูในการตรวจรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก

#### วัตถุประสงค์และวิธีวิจัย

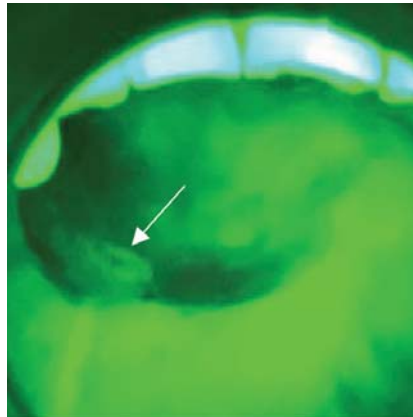
วิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยในมนุษย์จากมหาวิทยาลัย 2 แห่ง (คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เลขที่ 2/2559 และ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ MU-DT/DY-IRB 2016/068.2612) เก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 30 คน อายุตั้งแต่ 20 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป โดยเกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยมีรอยโรคสีขาว แดง และขาวปนแดง และรอยโรคอื่น ๆ หรือสภาวะอื่น ๆ ที่มีแนวโน้มเปลี่ยนเป็นมะเร็ง ได้แก่ โลเคน แพลนัส ปฏิกริยาไลคีนอยด์ในช่องปาก (oral lichenoid reaction) ผู้ป่วยที่รับประทานยากดภูมิหรือผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นมะเร็งช่องปากที่มีรอยโรคในช่องปากในบริเวณอื่นที่สงสัยการเป็นมะเร็งช่องปาก และมีเกณฑ์คัดออก คือ รอยโรคที่มีการผันแปรปกติ (normal variation) ได้แก่ ลิวโคอีดีมา (leukoedema) ลันกระพุ้งแก้มเหตุสบฟัน (buccal mucosa ridging) การติดเชื้อไวรัส (viral infection) การติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial infection) การติดเชื้อรา (fungal infection) แผลร้อนใน (aphthous ulcer) แผลเหตุกระแทก (traumatic ulcer) รอยโรคที่มีการอักเสบ (inflammation) มีอาการปวด บวม แดงของเนื้อเยื่อที่ทราบสาเหตุ รอยโรคอื่น ๆ เช่น เยื่อหนาจากการขัดสีของวัตถุ (frictional keratosis) การมีนิลยเคี้ยวกัดแก้ม (morsicatio buccarum)

ผู้ป่วยถูกสัมภาษณ์ข้อมูลทั่วไป พฤติกรรมการรับประทานอาหาร ประวัติการสูบบุหรี่ การดื่มเหล้า การเคี้ยวหมากหลังจากการนั้นตรวจอย่างละเอียดในช่องปากและบันทึกภาพทางคลินิกของรอยโรคที่พบ จึงทดสอบรอยโรคด้วยเวลสโคป (LED Medical Diagnostic Inc, White Rock, British Columbia, Canada) ใช้แสงสีฟ้าที่มีความยาวคลื่น 400-460 นาโนเมตร และโทลูอิดินบลู (Aqua Solution, USA) โดยผู้ป่วยจะใส่แว่นป้องกันสายตาจากแสงจ้าของเครื่องเวลสโคป ขั้นตอนต่อมาคือการย้อมสีเนื้อเยื่อด้วยสีโทลูอิดิน บลู เริ่มจากเช็ดรอยโรคที่สงสัยด้วยกระดาษเช็ดทำความสะอาดความเข้มข้นร้อยละ 1 แล้วใช้สำลีชุบโทลูอิดินบลูความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาบริเวณที่สงสัย ทิ้งไว้นาน 20 วินาทีจึงเช็ดส่วนเกินออกด้วยสำลีชุบกระดาษเช็ดทำความสะอาดความเข้มข้นร้อยละ 1 แล้วล้างออกด้วยน้ำ แล้วจึงอ่านผลการย้อมติดสีที่บริเวณรอยโรค บันทึกภาพตั้งแต่ตรวจรอยโรคในช่องปากทดสอบด้วยเวลสโคป และย้อมด้วยโทลูอิดิน บลู โดยวิธีเวลสโคปในบริเวณที่ไม่พบการเรืองแสงหรือดูดกสีแสงเป็นสีดำให้ผลบวก (รูปที่ 1) ส่วนที่ปรากฏการเรืองแสงเป็นสีเขียว หรือเขียวอ่อนให้ผลลบ (รูปที่ 2) วิธีย้อมสีด้วยโทลูอิดิน บลู คือบริเวณที่ติดสีม่วงเข้ม จนถึงน้ำเงินให้ผลบวก (รูปที่ 3) บริเวณไม่ติดสีหรือติดสีจาง ๆ ให้ผลลบ (รูปที่ 4) ทุกรอยโรคทดสอบเครื่องมือทั้งสองชนิด นำผลมาเปรียบเทียบวิธีมาตรฐาน คือการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจด้วยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ว่าผลที่ได้จากทั้ง 2 วิธี เป็นผลบวกจริงหรือลวง และเป็นผลลบจริงหรือลวง รวมทั้งเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปจนถึงปัจจัยเสี่ยงเพื่อดูความสัมพันธ์ของการเกิดดิสเพลเซีย ไปจนถึงสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา

การวิเคราะห์สถิติใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในการวิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคลและปัจจัยเสี่ยง ส่วนค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความแม่นยำในการใช้เวลสโคป และสีย้อมโทลูอิดิน บลู โดยการใช้การทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) ด้วยโปรแกรม SPSS version 20 for window คำนวณหาความสัมพันธ์ ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$



รูปที่ 1 แสดงการไม่ปรากฏการเรืองแสงเป็นผลบวกของการทดสอบเวลสโคป (ศรชี้)  
*Fig 1. Shows that light not reflected was positive result of the Velscope® testing (arrow)*



รูปที่ 2 แสดงการปรากฏการเรืองแสงเป็นผลลบของการทดสอบเวลสโคป (ศรชี้)  
*Fig 2. Shows that light reflected was negative result of the Velscope® testing (arrow)*



รูปที่ 3 แสดงการทดสอบสีโทลูอิดีน บลูเป็นผลบวกเมื่อติดสีน้ำเงินเข้มบนรอยโรค (ศรชี้)  
*Fig 3. Shows toluidine blue testing was positive result when dark blue was stained on the lesion (arrow)*



รูปที่ 4 แสดงการทดสอบสีโทลูอิดีน บลูเป็นผลลบเมื่อติดสีน้ำเงินจาง ๆ บนรอยโรค (ศรชี้)

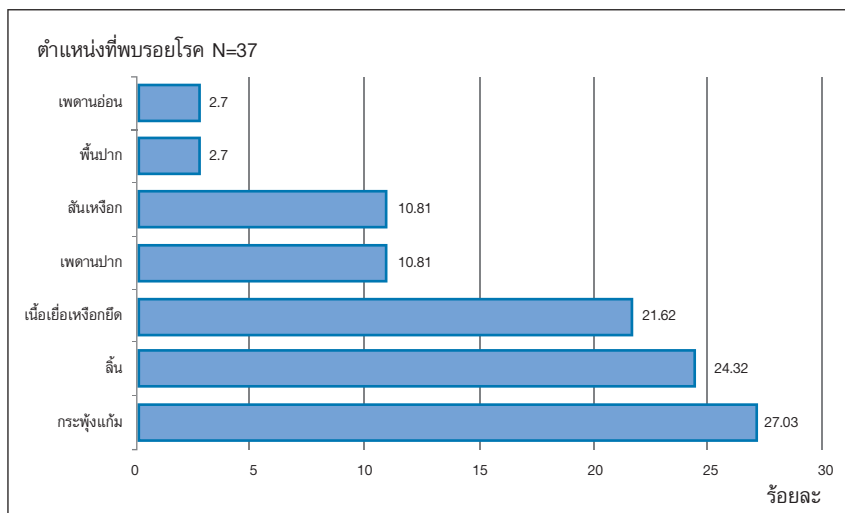
Fig 4. Shows toluidine blue testing was negative result when slightly blue was stained on the lesion (arrow)

**ผลการวิจัย**

ผู้ป่วยจำนวน 30 คน ประกอบด้วย ผู้ป่วยชาย 13 คน (ร้อยละ 43.33) และผู้ป่วยหญิง 17 คน (ร้อยละ 56.67) คิดเป็นอัตราส่วนชาย : หญิง เท่ากับ 1 : 1.3 มีอายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยเท่ากับ  $59.40 \pm 15.01$  ปี (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 28-87 ปี

ลักษณะอาหารที่รับประทานประจำแบ่งเป็น รับประทานครบ 5 หมู่ 28 ราย (ร้อยละ 93.33) และ รับประทานผัก 2 ราย (ร้อยละ 6.67) แต่ไม่มีผู้รับประทานมังสวิรัต

รอยโรคทั้งหมด 37 รอยโรค ตำแหน่งของรอยโรคในช่องปากที่พบมากที่สุดคือ บริเวณกระพุ้งแก้ม 10 ตำแหน่ง (ร้อยละ 27.03) บริเวณที่พบรองลงมาตามลำดับ ได้แก่ ลิ้น 9 ตำแหน่ง (ร้อยละ 24.32) เนื้อเยื่อเหงือกยึด 8 ตำแหน่ง (ร้อยละ 21.62) เพดานปาก 4 ตำแหน่ง (ร้อยละ 10.81) ลิ้นเหงือก 4 ตำแหน่ง (ร้อยละ 10.81) ฟันปาก 1 ตำแหน่ง (ร้อยละ 2.70) และเพดานอ่อน 1 ตำแหน่ง (ร้อยละ 2.70) ตามลำดับ ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงร้อยละของตำแหน่งที่พบรอยโรคของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

Fig 5. Shows percentage of the lesion sites among subjects.



จากจำนวนรอยโรคทั้งหมด 37 รอยโรคได้วิเคราะห์ขึ้นเนื้อด้วยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา ดังตารางที่ 1

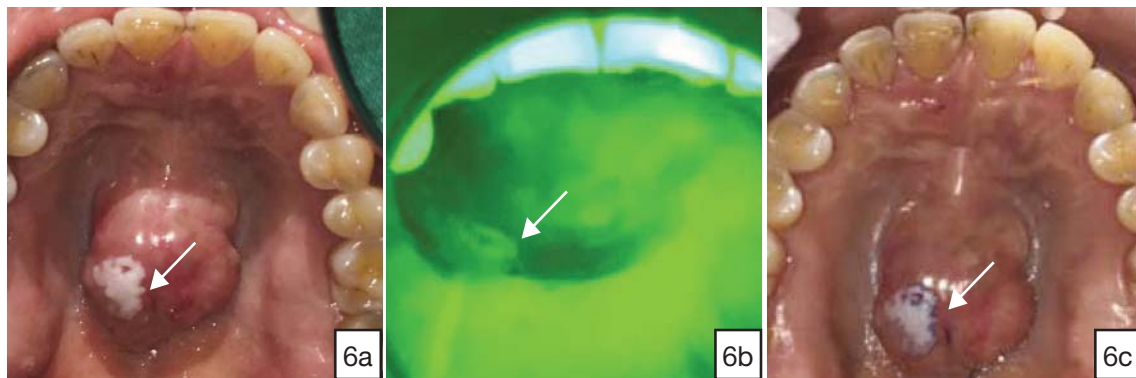
ตารางที่ 1 แสดงผลทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อตรวจ

Table 1. Shows histopathological results of the biopsied lesions.

ผลทางจุลพยาธิวิทยา	จำนวน (37 รอยโรค)	ร้อยละ
ภาวะเยื่อหนา	12	32.43
ดิสเพลเซียไม่รุนแรง	10	27.03
ดิสเพลเซียปานกลาง	1	2.70
ดิสเพลเซียรุนแรง	1	2.70
สความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา	3	8.11
ไลเคน แพลนัส หรือปฏิกิริยาไลเคนอยด์ในช่องปาก	7	18.92
เนื้อเยื่ออักเสบ	1	2.70
อื่นๆ (GVHD, เพมฟิกัส วัลการิส)	2	5.41

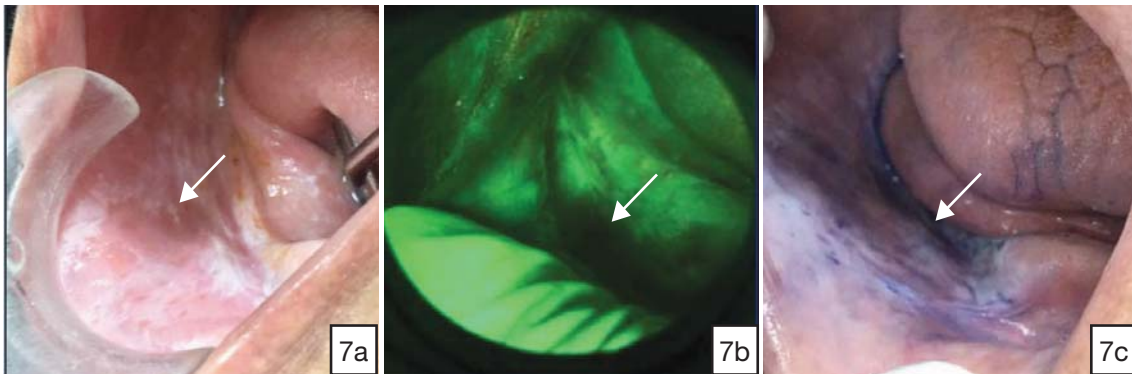
จากจำนวนรอยโรคทั้งหมด 37 รอยโรค ได้บันทึกภาพรอยโรคในช่องปากและทำการทดสอบด้วยเวลสโคป และตามด้วยโทลูอิดีน บลู โดยบันทึกภาพและแปลผลว่า

เป็นผลบวกหรือลบ ซึ่งหลังทดสอบได้ตัดชิ้นเนื้อเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางจุลพยาธิวิทยา ได้นำแสดงตัวอย่างผู้ป่วย 2 รายที่เข้าร่วมวิจัยนี้ ดังรูปที่ 6 และ 7



รูปที่ 6 ตัวอย่างผลทดสอบเวลสโคปได้ผลลบ และสีย้อมโทลูอิดีน บลูได้ผลลบ  
 (6a) แสดงลักษณะทางคลินิกของรอยโรคสีขาวบนบริเวณปุ่มกระดูกกลางเพดาน (ครซี่) ผู้ป่วยไม่มีประวัติการสูบบุหรี่แต่ให้ประวัติว่าคนในครอบครัวสูบ (second hand smoker) (6b) เมื่อทดสอบด้วยเวลสโคปปรากฏการเรืองแสงในตัว (ครซี่) (6c) เมื่อทดสอบโทลูอิดีน บลูไม่ติดสีน้ำเงิน (ครซี่)  
 ผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็นภาวะเยื่อหนา

Fig 6. Example for negative result of Velscope® testing and negative result of toluidine blue testing. (6a) shows clinical characteristics of white plaque lesion on torus palatinus (arrow) patient had no history of smoking but she was second hand smoker, (6b) when test with the Velscope® show that reflect of autofluorescence (arrow), (6c) when testing with toluidine blue not showed blue stained (arrow). Histopathological result was hyperkeratosis.



รูปที่ 7 ตัวอย่างผลทดสอบเวลสโคปได้ผลบวกและสีย้อมโทลูอิดีน บลูได้ผลบวก  
 (7a) แสดงลักษณะทางคลินิกของรอยโรคขาวปนแดง ที่สันเหงือกด้านขวาล่าง (ศรชี้)  
 โดยผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาต้านเชื้อรา 2 สัปดาห์ร่วมกับประวัติการเคี้ยวหมาก (7b) เมื่อทดสอบด้วย  
 เวลสโคปไม่ปรากฏการเรืองแสง (ศรชี้) (7c) เมื่อทดสอบโทลูอิดีน บลูติดสีน้ำเงินเข้ม (ศรชี้)  
 ผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็นดิสเพลเซียไม่รุนแรง

**Fig 7. Example for positive result of Velscope® testing and positive result of toluidine blue testing.**  
**(7a) shows clinical characteristics of mixed white and red plaque lesion on right alveolar ridge**  
**(arrow) patient had history of use antifungal drug and betel nut chewing habit,**  
**(7b) when test with the Velscope® showed that not reflect of autofluorescence (arrow),**  
**(7c) when testing with toluidine blue showed dark blue stained (arrow).**

**Histopathological result was mild dysplasia.**

เมื่อดูความสัมพันธ์พฤติกรรมความเสี่ยงกับการเป็นดิสเพลเซียหรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา จากตารางที่ 2 พบปัจจุบันสูบบุหรี่ เคยสูบบุหรี่ และไม่เคยสูบบุหรี่เป็นดิสเพลเซียหรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา 3 ราย (ร้อยละ 10.00) 2 ราย (ร้อยละ 6.67) และ 7 ราย (ร้อยละ 23.33) ตามลำดับ

สำหรับการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ พบปัจจุบันดื่มเคยดื่มและไม่เคยดื่มเป็นดิสเพลเซียหรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา 2 ราย (ร้อยละ 6.67) 3 ราย (ร้อยละ 10.00) และ 7 ราย (ร้อยละ 23.33) ตามลำดับ

สำหรับพฤติกรรมการเคี้ยวหมากเป็นดิสเพลเซียหรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมาพบปัจจุบันเคี้ยวหมาก 1 ราย (ร้อยละ 3.33) และไม่เคี้ยวหมาก 11 ราย (ร้อยละ 36.67)

สำหรับการวิจัยนี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างการเป็นดิสเพลเซียหรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา กับพฤติกรรมความเสี่ยงข้างต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์พฤติกรรมความเสี่ยงกับการเป็นดิสเพลเซียหรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมาเมื่อทดสอบด้วยสถิติไคสแควร์

Table 2. Shows correlations between risk behaviors and dysplasia or squamous cell carcinoma when chi-square statistical analysis.

พฤติกรรมความเสี่ยง	ดิสเพลเซียหรือ สความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา		ไม่เป็น ดิสเพลเซียหรือ สความัสเซลล์ คาร์ซิโนมา		p- value
	ราย	ร้อยละ	ราย	ร้อยละ	
<b>สูบบุหรี่</b>					
ปัจจุบันสูบบุหรี่ (7)	3	10.00	4	13.33	0.873
เคยสูบบุหรี่ (6)	2	6.67	4	13.33	
ไม่เคยสูบบุหรี่ (17)	7	23.33	10	33.33	
<b>ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์</b>					
ปัจจุบันดื่ม (6)	2	6.67	4	13.33	0.699
เคยดื่ม (8)	3	10.00	5	16.67	
ไม่เคยดื่ม (16)	7	23.33	9	30.00	
<b>เคี้ยวหมาก</b>					
ปัจจุบันเคี้ยว (1)	1	3.33	0	0	0.242
เคยเคี้ยว (2)	0	0	2	6.67	
ไม่เคยเคี้ยว (27)	11	36.67	16	53.33	

พบผู้ป่วย 7 รายได้รับการวินิจฉัยเป็นโลเคน แพลนัสหรือปฏิกิริยาไลคีนอยต์ในช่องปาก ซึ่งสองโรคนี้นิวินิจฉัยแยกจากกันได้ยาก โดยมีประวัติการใช้ยาและ

วัสดุทางทันตกรรมที่อาจเหนียวทำให้เกิดปฏิกิริยาไลคีนอยต์ในช่องปาก ได้ ดังตารางที่ 3 แต่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรคก่อนมะเร็งช่องปาก

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกและประวัติของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไลเคน แพลนัสหรือปฏิกิริยาไลเคนอยด์ในช่องปาก

Table 3. Clinical characteristics and history of patients diagnosed with oral lichen planus or oral lichenoid reaction.

ผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็น ไลเคน แพลนัส หรือปฏิกิริยา ไลเคนอยด์ ในช่องปาก	บริเวณรอยโรค ที่ทำการตัดชิ้นเนื้อ	ประวัติการใช้ยา ที่อาจเหนี่ยวนำให้เกิด ปฏิกิริยาไลเคนอยด์ ในช่องปาก	ประวัติการมีวัสดุ ทางทันตกรรมที่อาจ เหนี่ยวนำให้เกิด ปฏิกิริยาไลเคนอยด์ ในช่องปาก	ผลทาง จุลพยาธิวิทยา
รายที่ 1	ข้างลิ้นด้านซ้ายค่อนข้าง ทางด้านหลัง อยู่ข้าง เคียงกับฟันกรามแท้ ซี่ที่ 1	มีประวัติใช้ยา etionamide เนื่องจาก เป็นวัณโรค	มีครอบพอสชเลนเชื่อม กับโลหะที่บริเวณฟัน กรามแท้ซี่ที่ 1	Consistent with oral lichen planus or lichenlod reaction
รายที่ 2	บริเวณเหงือกยึดของ ฟันกรามน้อยซี่ที่ 1 ไป จนถึงฟันกรามแท้ซี่ที่ 1	มีประวัติรับประทาน ยา simvastatin และ metformin	มีสะพานฟันติดแน่น พอสชเลนเชื่อมกับ โลหะบริเวณฟันกราม น้อยซี่ที่ 1 ไปจนถึงฟัน กรามแท้ซี่ที่ 1	Consistent with oral lichen planus or lichenlod reaction
รายที่ 3	ร่องข้างแก้มด้านซ้าย ของฟันกรามแท้ซี่ที่ 2 ล่างซ้าย	มีประวัติรับประทาน ยา atenolol และ metformin	มีวัสดุอุดอมัลกัมที่ฟัน กรามแท้ซี่ที่ 2 ล่าง ซ้าย	Consistent with oral lichenlod reaction
รายที่ 4	บนลิ้นค่อนข้างด้าน ขวา	ไม่มีประวัติโรค ประจำตัว	มีวัสดุอุดอมัลกัมอยู่ ข้างเดียวกับรอยโรค	Consistent with oral lichen planus oral lichenoid reaction
รายที่ 5	กระพุ้งแก้มด้านซ้าย	ยากลุ่ม statin รักษา โรคไขมันในโลหิตสูง และ NSAIDS รักษา อาการหมอนรอง กระดูกทับเส้นประสาท	ใส่ฟันเทียมถอดได้ชนิด โครงโลหะและมีฟันที่ อุดอมัลกัมอยู่ข้าง รอยโรค	Consistent with oral lichen planus oral lichenoid reaction

ตารางที่ 3 (ต่อ)

ผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็น ไลเคน แพลนัส หรือปฏิกิริยา ไลคินอยด์ ในช่องปาก	บริเวณรอยโรค ที่ทำการตัดชิ้นเนื้อ	ประวัติการใช้ยา ที่อาจเหนี่ยวนำให้เกิด ปฏิกิริยาไลคินอยด์ ในช่องปาก	ประวัติการมีวัสดุ ทางทันตกรรมที่อาจ เหนี่ยวนำให้เกิด ปฏิกิริยาไลคินอยด์ ในช่องปาก	ผลทาง จุลพยาธิวิทยา
รายที่ 6	กระพุ้งแก้มด้านขวา	รับประทานยา fluoxetine เป็นยาทาง จิตเวชกลุ่ม serotonin reuptake inhibitor ที่มีรายงานการเกิด ปฏิกิริยาไลคินอยด์ ในช่องปาก	มีวัสดุอุดอะมัลกัม ทั้งสองข้าง	Consistent with oral lichen planus oral lichenoid reaction
รายที่ 7	เพดานปาก	มีประวัติรับประทานยา atenolol	ไม่มีวัสดุอุด และคนไข้ รอฟ่าฟันเทียมทั้งปาก	Consistent with oral lichen planus oral lichenoid reaction

เมื่อพิจารณาถึงผลการวิเคราะห์ทางจุลพยาธิวิทยา ที่มีความผิดปกติในชั้นเยื่อเมือกหรือจนถึงเป็นสความัสเซลล์  
คาร์ซิโนมา ในตารางที่ 4 เปรียบเทียบกับผลบวกจากการทดสอบด้วยเวลสโคป และจากการย้อมติดสีโทลูอิดีน บลู  
โดยเครื่องมือทั้งสองทดสอบรอยโรคมะเร็งได้ไม่ต่างกันและถูกต้องเท่ากัน แต่เมื่อรอยโรคเป็นระยะก่อนมะเร็ง  
เวลสโคปจะตรวจจับได้ดีกว่าประมาณ 2 เท่าตัว

ตารางที่ 4 แสดงการทดสอบที่ให้ผลบวกของเวลสโคปและโทลูอิดีน บลู เปรียบเทียบกับผลทางจุลพยาธิวิทยา  
Table 4. Shows positive results of the Velscope® and Toluidine blue staining in comparison with  
histopathological results.

ผลการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา (จำนวนชิ้นเนื้อ)	จำนวนชิ้นเนื้อที่ให้ผลบวก			
	เวลสโคป		โทลูอิดีน บลู	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สความัสเซลล์				
คาร์ซิโนมา (3)	3	100	3	100
ดิสเพลเซีย (12)	9	75.0	5	41.67
ภาวะเยื่อเมือกหนา (12)	3	36.36	2	16.67
เนื้อเยื่ออักเสบ (1)	0	0	0	0
ไลเคนแพลนัส หรือปฏิกิริยา ไลคินอยด์ในช่องปาก (7)	1	14.29	1	14.29
เพมฟิกัส, GVHD (2)	2	100	2	100

เมื่อนำค่าผลทดสอบเวลสโคปและโทลูอิดีน บลูไปเปรียบเทียบกับผลทางจุลพยาธิวิทยาแล้วจะได้ค่าดังตารางที่ 5 โดยคำนวณผล ได้ค่าความไว ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความแม่นยำของเวลสโคปมากกว่าโทลูอิดีน บลูแต่มีเพียงค่าความไวของเวลสโคปที่มากกว่าโทลูอิดีน บลูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ส่วนค่าความจำเพาะของโทลูอิดีน บลูมีค่ามากกว่าแต่ต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความแม่นยำของการใช้เวลสโคปและโทลูอิดีน บลูในการตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งช่องปาก

Table 5. The comparisons of effectiveness parameter (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy) between Velscope<sup>®</sup> and Toluidine blue staining for oral premalignant detection.

ประสิทธิภาพ	เวลสโคป (ร้อยละ)	โทลูอิดีน บลู (ร้อยละ)	p-Value
ค่าความไว	86.7	53.3	0.046**
ค่าความจำเพาะ	63.6	77.3	0.322
ค่าทำนายผลบวก	61.9	61.5	0.983
ค่าทำนายผลลบ	87.5	70.8	0.216
ค่าความแม่นยำ	73.0	67.6	0.611

เมื่อนำค่าผลทดสอบเวลสโคปและโทลูอิดีน บลูไปเปรียบเทียบกับผลทางจุลพยาธิวิทยาแล้วเปรียบเทียบค่าผลบวกหลง และผลลบหลงของทั้งสองเครื่องมือ พบว่าเวลสโคปมีค่าผลบวกหลงมากกว่า โดยแสดงถึงสามารถตรวจจับรอยโรคได้ แต่เนื้อเยื่อที่ปกติก็ถูกบ่งชี้ว่าผิดปกติ แต่ส่วนโทลูอิดีน บลูมีค่าผลลบหลงมากกว่า ซึ่งการทดสอบที่มีผลลบหลงทำให้รอยโรคจริงถูกละเลย เมื่อเนื้อเยื่อที่ผิดปกติไม่ได้รับการบ่งชี้ว่าผิดปกติ อย่างไรก็ตามค่าผลบวกหลงและลบหลงของทั้งสองวิธีของการศึกษานี้แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบค่าผลบวกหลง และลบหลงของทั้งสองเครื่องมือเปรียบเทียบกับผลทางจุลพยาธิวิทยา

Table 6. Shows false positive and false negative results of the Velscope<sup>®</sup> and Toluidine blue staining in comparison with histopathological results.

ค่าผลบวกหลง		ค่าผลลบหลง		p-value
เวลสโคป จำนวน (ร้อยละ)	โทลูอิดีน บลู จำนวน (ร้อยละ)	เวลสโคป จำนวน (ร้อยละ)	โทลูอิดีน บลู จำนวน (ร้อยละ)	
8 (21.62)	5 (13.51)	2 (5.41)	7 (18.92)	0.069

## อภิปรายผล

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักในการเปรียบเทียบเวลสโคปและสีย้อมโทลูอิดีน บลูในการตรวจรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปากจากค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่าความแม่นยำ เพื่อเลือกเครื่องมือที่เหมาะสม และใช้เป็นตัวช่วยในการเลือกตำแหน่งตัดชิ้นเนื้อที่เป็นบริเวณที่เป็นตำแหน่งที่แสดงรอยโรคที่ดีที่สุด เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องที่สุด ทำให้การรักษามีผลสัมฤทธิ์มากที่สุด

จากข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 30 คน เป็นชาย 13 คน และหญิง 17 คน คิดเป็นชายร้อยละ 43.33 หญิงร้อยละ 56.67 แตกต่างจากการศึกษาอื่น [15] ที่ชายมากกว่าคือ ร้อยละ 71.5 และหญิงร้อยละ 28.5 ในประชากรกลุ่มนี้ อายุโดยเฉลี่ยคือ 59.40 ปี ซึ่งเป็นช่วงสูงอายุ แต่ปัจจุบันบางการศึกษาพบในผู้ป่วยกลุ่มโรคมะเร็งช่องปากพบในช่วงอายุน้อยลง [3] เนื่องจากกลุ่มประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อยอาจไม่ครอบคลุมช่วงอายุผู้ป่วยจริง

ด้านพฤติกรรมการรับประทานอาหารซึ่งพบว่ามีผลสำคัญต่อสุขภาพกายของผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่รับประทานได้ครบ 5 หมู่ มีเพียง 2 คนที่ไม่รับประทานผัก โดยเป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 87 ปีไม่มีฟันเคี้ยวอาหารและผู้ป่วยรายนี้กินหมากด้วย โดยผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็นดิสเพลเซียไม่รุนแรง และอีกรายเป็นผู้ป่วยชายอายุ 62 ปีที่ไม่รับประทานผักตั้งแต่เด็กจนกระทั่งวัยรุ่น ซึ่งผลจุลพยาธิวิทยาเป็นภาวะเยื่อหุ้มหนา มีการศึกษาของ Levi และคณะ [16] ปีค.ศ.1998 พบว่าการรับประทานผักหรือผลไม้เป็นประจำมีส่วนช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งช่องปากถึงร้อยละ 50 การไม่รับประทานผักจึงอาจเกี่ยวข้องได้กับการพบดิสเพลเซียในผู้ป่วยหญิง อายุ 87 ปีที่มีปัจจัยที่เคี้ยวหมากด้วย และการขาดสารอาหารบางอย่าง เช่น เหล็ก วิตามินเอ วิตามินซี และวิตามินอี มีความสัมพันธ์เกี่ยวกับมะเร็งช่องปาก ปี ค.ศ.1975 Larsson และคณะ [17] รายงานว่าภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเรื้อรัง (chronic iron deficiency anemia) ซึ่งพบในกลุ่มอาการปลัมเมอร์ วินสัน (Plummer-Vinson syndrome) หรือกลุ่มอาการแพทเทอร์สัน บราวน์ เคลลี (Paterson-

Brown Kelly syndrome) ซึ่งมีการกลืนอาหารลำบาก (dysphagia) ลิ้นแดง และการฟ่อลิบของเยื่อเมือกในช่องปาก โดยผู้ป่วยเหล่านี้จะมีแนวโน้มในการเกิดมะเร็งช่องปากที่สูงทั้งนี้อาจมาจากการเปลี่ยนแปลงของเยื่อเมือกที่เกี่ยวกับธาตุเหล็ก

ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย 7 รายมีรอยโรคในช่องปากสีแดง ขาว หรือแดงปนขาว จากการซักประวัติพบว่าผู้ป่วยบางรายมีโรคประจำตัวที่ประวัติการเข้ายาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดปฏิกิริยาไลคีนอยด์ในช่องปากได้ เช่น ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง ไขมันในโลหิตสูง หรือเบาหวาน นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายยังได้รับยารักษาโรควัณโรคหรือยารักษาโรคหมอนรองกระดูกทับเส้นประสาทซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ นอกจากนี้ในผู้ป่วยเหล่านี้บางรายมีวัสดุทางทันตกรรมที่อยู่ข้างเคียงกับรอยโรคด้วย (ตารางที่ 3) การจะแยกลักษณะของไลเคน แพลนัส ออกจากปฏิกิริยาไลคีนอยด์ในช่องปาก ที่เกิดจากยาหรือวัสดุทางทันตกรรมนั้นทำได้ยากทั้งทางคลินิก และผลทางจุลพยาธิวิทยาหลังการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจก็ไม่สามารถแยกออกจากกันได้ อย่างชัดเจน ดังนั้นในการศึกษาในครั้งนี้จึงใช้คำ ไลเคน แพลนัสหรือปฏิกิริยาไลคีนอยด์ในช่องปากควบคู่กันไป

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก 3 ราย รายหนึ่งนั้นให้ผลทดสอบเวลสโคปเป็นบวก และโทลูอิดีนบลูเป็นลบ มีประวัติการปลูกถ่ายไขกระดูกมาเป็นเวลามากกว่า 10 ปี ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยากดภูมิคุ้มกันมาเป็นเวลานานจากการเริ่มรักษารอยโรคในช่องปากเมื่อ 5 ปีที่แล้ว ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อผู้ป่วยในช่องปากซึ่งผลทางจุลพยาธิวิทยาบ่งว่าเป็น การมีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย (graft versus host disease หรือ GVHD) ซึ่งการรักษาผู้ป่วยรายนี้ทำโดยการให้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่คือ ฟลูโอซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ร้อยละ 0.1 ในออราเบส (fluocinolone acetonide 0.1% orabase) ทาบริเวณรอยโรค ซึ่งสามารถควบคุมรอยโรคได้ดี แต่ภายหลังจากการใช้ยาในช่องปากมาเป็นเวลานาน หลังจากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ พบรอยโรคสีขาวและแดงเกิดขึ้นที่บริเวณกระพุ้งแก้มของผู้ป่วย เพื่อการยืนยันผลการมีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย และ

เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิคุ้มกันมาเป็นระยะเวลา นาน จึงมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปากจึง ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณกระพุ้งแก้มนี้ซ้ำ ซึ่งผลทาง จุลพยาธิวิทยาได้ยืนยันผลเดิม จึงคงการรักษาด้วยการ ให้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ คือ ฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ร้อยละ 0.1 ในออราเบส ทาบริเวณรอยโรคต่อไป

รายที่ 2 ให้ผลทดสอบเวลสโคปและโทลูอิดีนบลู เป็นบวก ผู้ป่วยใช้ยากดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกัน เนื่องจาก ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น เพมฟิกัส วัลการิส จึงได้รับ เพรดนิโซโลน 5 มิลลิกรัมเม็ด (prednisolone 5 mg) จากแพทย์ที่สถาบันโรคผิวหนัง ซึ่งเมื่อเริ่มรักษาเมื่อ ประมาณ 2 ปีที่แล้วผู้ป่วยได้รับยา 40 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วลดขนาดยาลงมาเรื่อย ๆ จนกระทั่งผู้ป่วยรับประทาน ยาเพรดนิโซโลน 10 มิลลิกรัม/วัน ส่วนการรักษาโรค ในช่องปากที่คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ทันตแพทย์เฉพาะทางด้านเวชศาสตร์ช่องปากได้ให้ยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ คือ ฟลูออซิโนโลน อะเซทโทไนด์ ร้อยละ 0.1 ในออราเบสผสมกับไมโคนาโซล เจล (miconazole gel) ทาที่รอยโรค 2 ครั้งต่อวัน รวมกับใช้ เดกซาเมทาโซน 0.5 มิลลิกรัมเม็ด (dexamethasone 0.5 mg) ละลายน้ำ 10 มิลลิลิตร อมแล้วบ้วนทิ้ง วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและก่อนนอน ซึ่งควบคุมรอยโรค ได้เป็นระยะเวลาหนึ่ง ต่อมาระยะหลัง ผู้ป่วยมีแผล รื้อรังที่โคนลิ้นด้านซ้าย มีอาการกลืนเจ็บ ได้เพิ่มการใช้สเตียรอยด์เฉพาะที่เป็น 4 ครั้งต่อวัน แต่ผู้ป่วยยังมี อาการเจ็บ และแผลมีลักษณะใหญ่ขึ้น เนื่องจากผู้ป่วย ใช้ยากดภูมิคุ้มกันมาเป็นเวลานาน และบริเวณที่เป็นแผล มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งช่องปากคือโคนลิ้น จึงทำการ ตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเพิ่มเติมอีกครั้ง เพื่อวินิจฉัยแยกโรค ออกจากมะเร็งช่องปาก ซึ่งผลทางจุลพยาธิวิทยาบ่งว่าเป็น เพมฟิกัส วัลการิส จึงได้เขียนจดหมายส่งต่อผู้ป่วยไปยัง สถาบันโรคผิวหนังเพื่อให้รับยาทางระบบเพิ่มเติม ซึ่ง ภายหลังจากการปรับยา รอยโรคดีขึ้น

รายที่ 3 ให้ผลทดสอบเวลสโคปและโทลูอิดีนบลู เป็นลบ เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งช่องปากที่บริเวณสัน เหงือกล่างไรฟันด้านซ้ายมาก่อน ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด แต่ไม่ได้รับรังสีรักษาเนื่องจากมีโรคประจำตัวหลาย โรคและมีอายุมาก (84 ปี) ตรวจพบรอยโรคเพิ่มเติมที่

บริเวณฟันกรามน้อยซี่ที่ 1 บนซึ่งมีการโยก ต้องได้รับ การถอน โดยเหงือกกรอบ ๆ ฟันซี่นี้มีลักษณะบวมแดง และมีหนองไหลออกมาจากร่องเหงือก ภาพถ่ายรังสีพบ การทำลายของกระดูกเข้าฟันบางส่วน จึงมีความจำเป็น ที่จะต้องถอนฟันร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเพื่อ ยืนยันว่าผู้ป่วยมีโรคมะเร็งช่องปากในบริเวณนี้หรือไม่ ผลทางจุลพยาธิวิทยาบ่งว่าผู้ป่วยมีเพียงภาวะเนื้อเยื่อ อักเสบ โดยไม่มีมะเร็งช่องปากแต่อย่างใด

ดังนั้นในการศึกษานี้จึงมีรอยโรคที่นอกจากจะ เป็นมะเร็งช่องปาก ดิสเพลเซีย หรือ เซลล์เยื่อหนาตัว แล้ว ยังมีโรคอื่น ๆ ที่ไม่ได้มีการวินิจฉัยเป็นโรคดังกล่าว ได้แก่ โลเคน แพลนัส หรือปฏิกิริยาไลคินอยด์ในช่องปาก เพมฟิกัส วัลการิส การมีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย ผู้ป่วย และภาวะเนื้อเยื่ออักเสบ เข้าร่วมโครงการด้วย

อดีตการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็ง ในช่องปากร้อยละ 80-90 และพบร้อยละ 75-80 ต่อม เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งการศึกษานี้จากตารางที่ 2 พบผู้ที่เกิดดิสเพลเซีย หรือสความัสเซลล์ คาร์ซิโนมาจาก สาเหตุการไม่สูบบุหรี่ และไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ น้อยกว่าผู้สูบบุหรี่และดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ โดย อาจมาจากเหตุอื่นดังเช่นการศึกษาในปี ค.ศ. 2001 Miller และ Johnstone [18] พบฮิวแมน แปปิลโลมาไวรัส แบบชนิดย่อย (subtype) 16 มีมากเป็น 2 เท่าในบริเวณ เยื่อเมือกช่องปากที่มีรอยโรคก่อนเกิดมะเร็ง และเป็น 5 เท่าของเยื่อเมือกปกติ

ในการศึกษานี้พบรอยโรคบริเวณกระพุ้งแก้ม มากที่สุด รองลงมาพบที่ลิ้น เนื้อเยื่อเหงือกยึด เพดาน ปาก ลันเหงือก ส่วนพื้นปาก เพดานอ่อน พบน้อยที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pallagaiti และคณะ [19] ปี ค.ศ.2013 โดยอันดับแรกเหมือนกันคือกระพุ้ง แก้ม ซึ่งต่างจาก Neville และคณะ [15] ปี ค.ศ. 2012 ที่พบบริเวณริมฝีปากด้านในมากที่สุด และแตกต่างจาก การศึกษาของ Rungsyanont และคณะ [14] ซึ่งพบ รอยโรคที่ลิ้นมากกว่าตำแหน่งอื่น ทำให้ผลการวิเคราะห์ ข้อมูลเปรียบเทียบวิธีการเสริมทั้ง 2 วิธีได้ผลต่างจาก การศึกษารั้งนี้ โดยพบว่าการศึกษาของ Rungsyanont และคณะ [14] พบแนวโน้มของการย้อมสีด้วยโทลูอิดีน บลู ที่ แสดงผลด้านประสิทธิภาพสูงกว่าวิธีเวลสโคป



แต่ในการศึกษาที่พบค่าความไวและค่าประสิทธิภาพอื่นที่สูงกว่าในวิธีเวลสโคป อาจสันนิษฐานได้ว่าเนื้อเยื่อที่ปกคลุมลึ้นเป็นชนิดพิเศษและมีความหนาของเคอราตินมาก อาจเอื้อต่อการย้อมติดสีโทลูอิดีน บลูที่มากกว่า

จากผลการค่าทดสอบประสิทธิภาพของวิธีเสริมทั้งสองวิธี พบว่าค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ความแม่นยำของเวลสโคปคือ ร้อยละ 86.7, 63.6, 61.9, 87.5, 73.0 ตามลำดับ และโทลูอิดีน บลู ร้อยละ 53.3, 77.3, 61.5, 70.8, 67.6 ตามลำดับ (ตารางที่ 5) โดยพบค่าความไวและค่าทำนายผลลบของเวลสโคปมากกว่า แสดงได้ว่าเวลสโคปสามารถตรวจจับรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปากได้ดีกว่าซึ่งเกิดผลลบลงน้อย ค่าทำนายผลบวก และค่าความแม่นยำสูงกว่าเล็กน้อย อาจดีกว่าในแง่ความถูกต้องของการตรวจโรคสูงกว่า มีเพียงค่าจำเพาะเท่านั้นที่โทลูอิดีน บลูสูงกว่าซึ่งช่วยในแง่การตรวจคัดกรองโรคที่ไม่ใช่รอยโรคก่อนมะเร็งได้ดีกว่า

พบการศึกษาของ Epstein และคณะ ปี ค.ศ. 1997 [20] อธิบายการติดสีของโทลูอิดีน บลูจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีความชุกของการเกิดดิสเพลเซีย หรือมะเร็งมากขึ้นคือมีปริมาณดีเอ็นเอ อาร์เอ็นเอมากกว่าเนื้อเยื่อปกติและการศึกษาได้กล่าวว่ามีผลบวกลงร้อยละ 8.5 ในบริเวณที่เป็นแผลกระแทก หรือการอักเสบ การศึกษาพบการเป็นดิสเพลเซียและมะเร็ง (ร้อยละ 40.54) ไกลเคียงของ Rungsiyanont และคณะ [14] (ร้อยละ 40) แต่การศึกษาของ Rungsiyanont และคณะ [14] มีการอักเสบมากกว่าคือร้อยละ 15 ค่าความไวของโทลูอิดีน บลูน่าจะมีความน้อย แต่การวิจัยไม่มีการเช็ครอยโรคก่อนทาโทลูอิดีน บลูทำให้มีเคอราตินติดโดยเฉพาะที่ลึ้นจากการศึกษาของ Iwasaki [21] ปี ค.ศ. 2006 พบมีการติดของโทลูอิดีน บลู ที่ลึ้นของหนอง่ายจากที่มีฟิลิฟอร์มแบบปิลี่ (filiform papillae) มาจากการพัฒนาความยาวและความลึกของร่องเมื่อเวลาผ่านไป ถ้ามีเคอราตินมากก็ส่งเสริมให้ติดง่าย และผลทดสอบทางจุลพยาธิวิทยาของการศึกษาของ Rungsiyanont และคณะ [14] ที่มีเคอราตินเป็นดิสเพลเซียทำให้ประสิทธิภาพของโทลูอิดีน บลูสูงกว่าค่าเวลสโคป

จากการศึกษาของเวลสโคปนั้นการศึกษาของ Scheer และคณะปี ค.ศ. 2011 [22] มีค่าความไว (ร้อยละ 100) และค่าทำนายผลลบ (ร้อยละ 100) สูงกว่าค่าอื่นสอดคล้องกับการศึกษานี้ (ร้อยละ 86.7 และ ร้อยละ 87.5) และอีก 3 การศึกษา ถ้าพิจารณาเฉพาะค่าความไวนั้น เช่น การศึกษาของ Rana และคณะ [23] ปี ค.ศ. 2012 Moro และคณะ [24] ปี ค.ศ. 2010 และ Koch และคณะ [25] ปี ค.ศ. 2011 มีค่าความไวของเวลสโคปสูงกว่าค่าอื่นซึ่งตรงกับการศึกษานี้

เมื่อพิจารณาส่วนโทลูอิดีน บลูกับการศึกษาของ Pallagaiti และคณะ [26] ปี ค.ศ. 2013 มีค่าความจำเพาะร้อยละ 71.4 เท่านั้นที่ต่ำกว่าการศึกษานี้ และการศึกษาของ Scully และคณะ [27] ปี ค.ศ. 2008 ได้บันทึกช่วงค่าความไวคือร้อยละ 93.5 ถึง 97.8 และค่าความจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 73.3 ถึง 92.9 ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้

### สรุปผลการศึกษา

เวลสโคปมีค่าความไวที่สูงกว่า คือ ร้อยละ 86.7 เมื่อเปรียบเทียบค่าความไวของโทลูอิดีน บลูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถใช้คัดกรองผู้ป่วยที่มีรอยโรคก่อนมะเร็งช่องปากในขั้นแรก แต่อาจใช้โทลูอิดีน บลูเสริมเนื่องจากพบว่ามีค่าความจำเพาะมากกว่าคือร้อยละ 77.3 เพื่อเลือกตำแหน่งที่เหมาะสมในการตัดชิ้นเนื้อเพื่อการรักษาที่ถูกต้อง

นอกจากนี้หากพบการให้ผลบวกทั้งสองวิธีก็เป็นสิ่งที่ต้องตระหนักว่าการเป็นโรคมะเร็งโอกาสสูงจึงควรแนะนำผู้ป่วยตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว เพราะถ้าพบโรคในระยะเริ่มโอกาสรักษาหายขาดย่อมสูงขึ้น

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนการวิจัยจากเงินรายได้ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประจำปี 2559 สัญญาเลขที่ 352/2559

## เอกสารอ้างอิง

1. Messadi D. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Inter J oral sci* 2013; 5(2): 59-65.
2. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller J. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111(5): 568-577.
3. Shridhar K, Walia G, Aggarwal A, Gulati S, Geetha A, Prabhakaran D, et al. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: A critical review. *Oral Oncol* 2016; 53: 1-9.
4. Chaiwerawattana A, Laowahutanont P, editors. hospital based cancer registry annual report. Bangkok: BTS PRESS Co., LTD; 2015. ISBN 978-616-11-2581-3. Information and Technology Division National Cancer Institute.
5. Van der Waal. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317-323.
6. Silverman S Jr, Gorsky F, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53(3): 563-568.
7. Scully C, Bagan J, Hopper C, Epstein J. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008; 21(4): 199-209.
8. Fontes KB CK, Rodriguez FR, Saliva LE, Dias EP. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Braz Oral Res* 2013; (27): 122-127.
9. Bhalang K, Suesuwan A, Dhanuthai K, Sannikorn P, Luangjarmekorn L, Swasdison S. The application of acetic acid in the detection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(3): 371-376.
10. Mohit S, Indiral B, Keerthilatha P, Kapaettu S, Shailendra P, Barry B, et al. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. *Clin Oral Invest* 2011; 15(5): 705-714.
11. Towle R, Truong D, Hogg K, Robinson W, Poh C, Garnis C. Global analysis of DNA methylation changes during progression of oral cancer. *Oral Oncol* 2013; 49(11): 1033-1042.
12. Sebnem EY. A light based screening method based on tissue autofluorescence for oral precancerous lesions: A review. *Musbed* 2013; 3(2): 107-113.
13. Nagaraju K, Prasad S, Ashok L. Diagnostic efficiency of toluidine blue with Lugol's iodine in oral premalignant and malignant lesions. *Indian J Dent Res* 2010; 21(2): 218-223.
14. Rungsiyanont S, Khovidhunkit PS, Talungchit S and Vacharotayangul P. A comparative study of the effectiveness of clinical adjunctive techniques on diagnosis of potentially malignant disorders and oral cancers. *Swu Dent J* 2015; 8(2): 49-67.
15. Neville BW, Damm DD, Allen CR, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2002. P.393-408.
16. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998; 77(5): 705-709.
17. Larsson L, Sandstrom A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975; 35(11 Pt. 2): 3308-3316.

18. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91(6): 622-635.

19. Pallagatti S, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R, Handa R, et al. Toluidine blue staining as an adjunctive tool. *J Clin Exp Dent* 2013; 5(4): 187-191.

20. Epstein JB, Oakley C, Millner A, Emerton S. The utility of toluidine blue application as a diagnostic aid in patients previously treated for upper oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(5): 537-547.

21. Iwasaki S, Yoshizawa H, Aoyagi H. Immunohistochemical expression of keratins 13 and 14 in the lingual epithelium of rats during the morphogenesis of filiform papillae. *Arch Oral Biol* 2006; 51(5): 416-426.

22. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111(5): 568-577.

23. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21(5): 460-466.

24. Moro A, Di Nardo F, Boniello R, Marianetti TM, Cervelli D, Gasparini G, et al. Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. *J Craniofac Surg* 2010; 21(6): 1899-1903.

25. Koch FP, Kaemmerer PW, Biesterfeld S, Kunkel M, Wagner W. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions--a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig* 2011; 15(6): 975-982.

26. Pallagatti S, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R, Handa R, et al. Toluidine blue staining as an adjunctive tool. *J Clin Exp Dent* 2013; 5(4): 187-191.

27. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008; 21(4): 199-209.

#### **ติดต่อบทความ**

รศ.ทพ.ดร. สรลัณฑ์ รังสิยานนท์

ภาควิชาศัลยศาสตร์และเวชศาสตร์ช่องปาก

คณะทันตแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

สุขุมวิท 23 แขวงคลองเตยเหนือ

เขตวัฒนา กทม 10110

โทรศัพท์ 02-6495000 ต่อ 15063

จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ peted2000@hotmail.com

#### **Corresponding author:**

Associate Professor Dr. Sorasun Rungsiyanont

Department of Oral Surgery and Oral Medicine,

Faculty of Dentistry, Srinakharinwirot University,

Sukhumvit 23, Klongtuoey Nue, Wattana,

Bangkok 10110

Tel: 02-6495000 Ext.15063

E-mail: peted2000@hotmail.com