

หัตถการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (Fine needle aspiration)

ของก้อนที่เต้านมสำหรับแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์

■ นิลยา สุคำวัง^{1*}

¹ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

* ผู้รับผิดชอบบทความ

บทนำ

หัตถการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก หรือ Fine needle aspiration (FNA) รู้จักกันในอีกชื่อว่า Fine needle aspiration biopsy (FNAB) คือการใช้เข็มเจาะบริเวณรอยโรค เพื่อเอาเซลล์ไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ หัตถการนี้เริ่มต้นมาตั้งแต่ปี 1930 โดย Martin และ Ellis โดยได้ทำ FNA ครั้งแรกกับก้อนที่เต้านม ในปัจจุบันนี้การทำ FNA เป็นที่รู้จักกันและแพร่หลายมากขึ้น ในหมู่แพทย์โดยเฉพาะศัลยแพทย์ และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาอื่น เช่น อายุรกรรม โสต-นสิก รังสีวิทยา การทำ FNA นั้น จะทำในกรณีที่ตรวจพบก้อนในอวัยวะต่างๆ ของผู้ป่วย เช่น ต่อมไทรอยด์ ต่อมน้ำเหลือง เต้านม ต่อมน้ำลาย และก้อนใต้ผิวหนัง เป็นต้น เนื่องจากหัตถการนี้ให้ผลวินิจฉัยที่ค่อนข้างแม่นยำ ช่วยในการวางแผนการรักษาเบื้องต้นและลดอัตราการใช้วิธีผ่าตัดเนื้อเยื่อไปตรวจ (Biopsy) ได้ นอกจากนี้แล้วยังใช้เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาอีกด้วย เช่น ในกรณีที่รอยโรคเป็นถุงน้ำ (Cyst) เป็นต้น นอกจากนี้ รังสีแพทย์ มักทำ FNA ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์เพื่อช่วยบอกตำแหน่งของรอยโรค ที่เรียกว่า ultrasound guidance ในบางอวัยวะที่ยากต่อการคลำ เช่น ปอด ตับ ก้อนที่ retroperitoneum ไต และก้อนในช่อง pelvis เพื่อให้การวินิจฉัยแม่นยำและมั่นใจว่าได้เซลล์ตรงกับตำแหน่งรอยโรคที่ต้องการ

ประโยชน์ของการทำ FNA มีหลายประการเช่น ก่อให้เกิดความเจ็บปวดกับผู้ป่วยน้อยภาวะแทรกซ้อนต่ำให้ผลการวินิจฉัยเบื้องต้นรวดเร็ว (ในกรณีที่มีอุปกรณ์ครบ เช่น ในหน่วย FNA clinic คือ อุปกรณ์เจาะดูด กล้องจุลทรรศน์และอุปกรณ์ย้อมสไลด์ พยาธิแพทย์สามารถรายงานผลได้ภายในเวลา 10 นาที) ค่าใช้จ่ายน้อยและที่สำคัญคือ สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นเพื่อขึ้นการวางแผนการรักษาต่อไป

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงหัตถการ FNA ของก้อนที่เต้านมในส่วนของการรายละเอียดการวินิจฉัย ประโยชน์และข้อจำกัดในการวินิจฉัย โดยปัจจุบันมะเร็งเต้านมถือเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 1 ของประเทศ (อ้างอิงข้อมูลจากรายงานทะเบียนมะเร็ง 2009 โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ) ดังนั้นการตรวจพบแต่เนิ่นๆ จะทำให้อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคลดลงในการคัดกรองมะเร็งเต้านมนอกจากการคลำด้วยตนเองแล้วยังมีวิธีการทำ mammogram ด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนที่คลำได้ค่อนข้างชัดเจน แพทย์จะใช้หัตถการการเจาะดูดด้วยเข็มเล็ก (FNA) และส่งให้พยาธิแพทย์วินิจฉัย ในกรณีที่คลำไม่พบก้อน (non-palpable mass) รังสีแพทย์ก็จะทำหัตถการ FNA คู่กับการทำอัลตราซาวด์ (ultrasound guidance) การทำ FNA ของเต้านมเป็นที่ทราบว่ามีมีความน่าเชื่อถือและแม่นยำสูง (sensitive 89-98% และ specificity 98-100%¹) และ FNA ยังถือเป็นส่วนหนึ่งของ Triple Test หรือหัตถการทั้งหมดที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคของเต้านม อันได้แก่ FNA การตรวจร่างกาย (clinical findings) และภาพถ่ายทางรังสี (radiologic findings)

ข้อบ่งชี้ในการทำ FNA ของเต้านม คือ

1. ช่วยวินิจฉัยแยกโรคของเต้านมในขั้นต้นว่าเป็น benign หรือ malignant (ส่วนหนึ่งของ Triple test) โดยเฉพาะในรอยโรคที่มีลักษณะคล้ายกับ malignant จากการตรวจร่างกาย เช่น fat necrosis และ duct ectasia
2. ช่วยวินิจฉัยในกรณีที่การตรวจทางรังสีได้ผลไม่แน่ชัด
3. ช่วยให้การวินิจฉัยรอยโรคที่สงสัยว่าจะเกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม (recurrent) เพื่อการเตรียมการรักษา
4. ช่วยในการติดตามการรักษา (follow-up)

5. เป็นหัตถการที่สามารถใช้รักษาโรคถุงน้ำ (cyst) ได้
6. สามารถส่งเซลล์ที่ได้ตรวจพิเศษ เช่น estrogen receptor, progesterone receptor

ข้อจำกัดในการวินิจฉัย FNA ของเต้านม คือ

1. ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรค ระหว่าง ductal carcinoma in situ และ invasive ductal carcinoma
 2. รอยโรคบางชนิดอาจทำให้ได้ผลการวินิจฉัยที่ไม่ชัดเจนยากต่อการให้การวินิจฉัย คือ
 - sclerosing adenosis
 - กลุ่ม atypical ductal hyperplasia และ ductal carcinoma *in situ*
 - กลุ่ม atypical lobular hyperplasia และ lobular carcinoma *in situ*
 3. การทำ FNA ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็น benign กับ malignant ของ papillary lesion ได้อย่างชัดเจน
 4. การทำ FNA ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็น benign กับ malignant ของ phyllodes tumor ได้อย่างชัดเจน
 5. ในการทำ FNA ของเต้านมนั้นความแม่นยำถูกต้องขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น
 - ลักษณะความแข็ง ตำแหน่ง และขนาดของก้อน
 - ทักษะความชำนาญของผู้ทำหัตถการ
 - ประสบการณ์ของพยาธิผู้ให้การวินิจฉัย
- เมื่อนำเซลล์ที่ได้จากการทำ FNA ไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ นอกจากพยาธิแพทย์จะสามารถบอกได้ว่าเป็นมะเร็งหรือไม่แล้ว ยังสามารถให้การวินิจฉัยโรคของเต้านมได้อีกหลายชนิด โดยอาศัยลักษณะของเซลล์ และพื้นหลังของสไลด์เป็นข้อมูลพื้นฐาน สรุปและให้การวินิจฉัย FNA สามารถใช้แยกโรคชนิด benign และ malignant lesion ได้โดยอาศัยลักษณะ ดังต่อไปนี้

FNA features ที่พบใน benign lesion

- cohesive flat, monolayered sheets
- uniform, small nuclei
- fine chromatin, no or inconspicuous nucleoli
- พบ myoepithelial cells
- พบ apocrine metaplasia

FNA features ที่พบใน malignant lesion

- high cellularity
- ไม่พบ myoepithelial cells (bipolar naked nuclei) หรือพบน้อย
- พบ single atypical cells หรือ loosely sheets of atypical cells
- enlarged, pleomorphism

การรายงานผล FNA ของเต้านม อ้างอิงจาก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ² แบ่งการออกผลเป็น 5 กลุ่ม ดังนี้

C1: Unsatisfactory

C2: Benign lesion

C3: Atypical, probably benign

C4: Suspicious, probably malignant

C5: Malignant

กลุ่ม C1: Unsatisfactory

สาเหตุอาจเกิดจากผู้เจาะไม่มีทักษะเพียงพอ ก้อนมีขนาดเล็ก ส่วนประกอบของ Fibrotic tissue มากทำให้ก้อนมีลักษณะแข็ง เจาะดูดยากหรือก้อนมีจำนวนเซลล์น้อย พยาธิแพทย์ส่วนใหญ่จึงมักขอให้แพทย์ทำการเจาะซ้ำหรือทำการตรวจด้วยวิธีตรวจพิเศษอื่นเพิ่มเติม เช่น mammogram หรือ core needle biopsy

กลุ่ม C2: Benign

- รอยโรคที่พบบ่อย ได้แก่ fibrocystic change และ fibroadenoma
- fat necrosis
- inflammatory breast (abscess, tuberculous mastitis)
- lactating breast

ในกลุ่มที่เป็น inflammatory breast การทำ FNA นับว่ามีประโยชน์มากเนื่องจากช่วยในการวินิจฉัยโรค เพื่อการรักษาเบื้องต้น ลดการรักษาโดยวิธีผ่าตัดออกไปโดยใช้เป็นการรักษาแบบ medical treatment แทน และสามารถส่งทำการเพาะเชื้อ (microbiological cultures) ต่อได้ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยรายที่แพทย์ตรวจพบและสงสัยว่าเป็น acute mastitis มักไม่ได้ถูกทำ FNA แต่มีบางรายงานพบว่า breast cancer สามารถพบร่วมกับ breast infection ได้ ดังนั้นแพทย์จึงควรทำ FNA ทุกราย โดยเฉพาะในกรณีที่หลังจากแพทย์ได้ให้การรักษาเบื้องต้นไปแล้วแต่ไม่มีการตอบสนองต่อยา หรือขนาดของก้อนยังคงอยู่³ ถึงแม้ว่าเต้านมจะเป็นอวัยวะที่เกิดการติดเชื้อ Mycobacterial ได้น้อยมาก (ประมาณ 0.1% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อทั้งหมด)^{4,5} แต่บางการศึกษาพบว่า FNA สามารถช่วยให้การวินิจฉัยโรค tuberculous mastitis ได้

กลุ่ม C3: Atypical, probably benign

กลุ่ม C3 หมายถึง กรณีที่ตรวจพบเซลล์ผิดปกติ (atypical change) แต่ยังมีลักษณะอื่นที่ช่วยในการวินิจฉัยว่าเป็นรอยโรคแบบ benign (เช่น พบ myoepithelial cells, small-uniform cells, cystic background, low cellularity) อย่างไรก็ตาม รอยโรคนี้ก็ยังมีโอกาสเป็นมะเร็งได้ การศึกษาผล FNA เปรียบเทียบกับ ผลการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อ (histologic study) ของเต้านมที่ทำในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่า 64% ของ FNA ที่จัดอยู่ในกลุ่ม C3 เป็นรอยโรคชนิด benign (fibroadenoma, papilloma, fibrocystic changes, gynecomastia, lactational change, epidermal cyst และ epithelial hyperplasia) และ

อีก 36% เป็นรอยโรคชนิด malignancy⁶ ดังนั้น หากพยาธิแพทย์ได้รับผลการวินิจฉัยว่าเป็นรอยโรคกลุ่ม C3 แพทย์ควรทบทวนประวัติ ลักษณะของก้อนและการตรวจวินิจฉัยอื่น เช่น การตรวจทางรังสี (mammogram) ถ้าหากผลที่ได้ไม่สอดคล้องกันแพทย์ควรทำการตัดเนื้อเยื่อไปตรวจ

กลุ่ม C4: Suspicious, probably malignancy

หมายถึง FNA ที่มีเซลล์ผิดปกติจำนวนมากและมีความเป็นไปได้ว่าจะเป็นรอยโรคชนิด malignant แต่อาจมีจำนวนของเซลล์ที่มีความผิดปกติหรือมีกลุ่ม ductal epithelial cell ที่ปกติและ bipolar naked nuclei ปนอยู่ใน background ทำให้การวินิจฉัย ductal carcinoma อาจไม่ถูกต้องแม่นยำและมักต้องทำการตรวจเพิ่มเติม หรือตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเพื่อยืนยันรอยโรคจากการศึกษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบว่า FNA ที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม C4 มีจำนวนมากกว่า 80% ที่ผลตรวจชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็ง และมีเพียงส่วนน้อยที่เป็น benign lesion ได้แก่ fibroadenoma, fibrocystic change, papilloma และ granulomatous inflammation⁶

กลุ่ม C5 : Malignant

สำหรับในกลุ่มนี้พยาธิแพทย์จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น “ductal carcinoma” (ในที่นี้กล่าวถึงมะเร็งในกลุ่ม ductal epithelium) หมายถึงรอยโรคที่เป็นมะเร็งและศัลยแพทย์สามารถดำเนินการ รักษาต่อไปได้ การวินิจฉัยโดย FNA นั้น จะไม่สามารถแยกได้ว่า เป็นชนิด invasive carcinoma หรือ carcinoma in situ เนื่องจากต้องอาศัยลักษณะการแทรกของเซลล์มะเร็งผ่าน basement membrane ซึ่งไม่สามารถเห็นได้จาก FNA specimen

การจำแนกชนิดของ ductal carcinoma ต้องอาศัยประสบการณ์ของพยาธิแพทย์โดยทั่วไปเมื่อเซลล์มีลักษณะของ malignant พยาธิแพทย์จะให้การวินิจฉัยว่า “ductal carcinoma” ส่วน specified type ที่พอจะให้การวินิจฉัยได้ คือ mucinous carcinoma โดยจะพบมี abundant mucin ใน background และมี clusters ของ bland tumor cells แต่ทั้งนี้ต้องแยกจาก myxoid fibroadenoma และ mucocoele ซึ่งเป็น benign lesion ด้วย ดังนั้น clinical correlation และการตรวจทางรังสีจึงมีความสำคัญ

Metaplastic carcinoma ซึ่งจะพบลักษณะเพิ่มเติมคือพบ metaplastic component (spindle cell, squamous, myxoid, chondroid, osseous differentiation) มะเร็งที่พบบ่อยได้อีกชนิดคือ medullary carcinoma จะพบลักษณะของเซลล์ที่มี high nuclear grade และ พบมี lymphocytes จำนวนมากใน background สำหรับการวินิจฉัยมะเร็งชนิด lobular carcinoma ค่อนข้างทำได้ยากเนื่องจากมีผลลบปลอมสูง ปัจจุบันเริ่มมีงานวิจัยที่ศึกษาถึงปัญหาการวินิจฉัยและลักษณะของเซลล์ที่จะช่วยให้การวินิจฉัย lobular carcinoma แม่นยำขึ้น^{7,8}

สรุปในการรายงานผล FNA ของพยาธิแพทย์มักจะให้ข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ตำแหน่งของก้อนที่เต้านม (ขวา ซ้าย O'clock)
2. ชนิดของ specimen ที่ได้รับ (FNA, scraping)
3. Adequacy
4. Microscopic findings
5. วินิจฉัยโรค (ในกลุ่มตาม category C1-C5)
6. Recommendation (clinical correlation radiologic correlation)
7. Advise for further investigation

ข้อควรทราบเกี่ยวกับเทคนิคในการทำ FNA เพื่อช่วยให้พยาธิแพทย์สามารถให้การวินิจฉัยได้แม่นยำขึ้น คือ

1. ก่อนทำการเจาะ ต้องดูเอาอากาศเข้าไปในกระบอกฉีดยาก่อนเพื่อให้สามารถพ่นเซลล์ได้โดยทันทีหลังเจาะ แต่ถ้าหากไม่ได้ดูอากาศไว้ สามารถถอดเอาเข็มออกก่อนแล้วดูเอาอากาศเข้ากระบอกฉีดยาก่อนนั้นต่อกับเข็มแล้วพ่นลงบนสไลด์แก้ว
2. หยุดการเจาะทันทีเมื่อเห็นว่าเลือดเข้ามาในกระเปาะของเข็มหลีกเลี่ยงการเกิด blood clot เข้าไปในเข็มเพราะจะทำให้ยากต่อการพ่น
3. หลังจากทำการเจาะดูเสร็จแล้วต้องรีบพ่นลงบนสไลด์แก้วโดยทันที ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในเข็ม
4. เตรียมฟิล์มบางอย่างรวดเร็วและนุ่มนวลไม่ควรกดแรงเกินไปเพราะจะทำให้เกิด crushing artifact ซึ่งยากต่อการแปลผล
5. ตรึงสไลด์ทันทีเพื่อป้องกันการเกิด air-drying artifact ซึ่งมักทำให้การแปลผลไม่แม่นยำ การตรึงสไลด์ สามารถใช้เปเปอร์ที่บรรจุน้ำยา (cell-fix) หรือแอลกอฮอล์ 95%

ดังได้กล่าวมาแล้วว่า FNA เป็นหัตถการที่มีประโยชน์มาก โดยเฉพาะการลดค่าใช้จ่ายและมีความรวดเร็วจึงเหมาะสมอย่างยิ่งที่จะใช้เป็นส่วนหนึ่งในการตรวจวินิจฉัยเพื่อให้การรักษาโรคของเต้านมต่อไป

มีการศึกษาวิจัยที่รวบรวมลักษณะทั้งหมดของ FNA specimen ที่สามารถนำมาประกอบการวินิจฉัยให้มีความแม่นยำมากขึ้นถึงเกือบ 100% และลดอัตราการเกิด false negative และ false positive⁹ โดยแบ่งเป็น 13 ลักษณะดังนี้

- 1) Cellularity: เป็นสิ่งแรกที่ใช้พิจารณาจากตัวอย่างที่ได้รับมาซึ่งสามารถบอกลักษณะและความเป็นไปได้ของโรคนั้น ตัวอย่างเช่น fibroadenoma มักจะเจาะได้เซลล์ค่อนข้างมากแตกต่างจาก fibrocystic change ซึ่งพบเซลล์ค่อนข้างน้อยและใน breast cancer มักจะเจาะได้เซลล์ค่อนข้างมาก ยกเว้นในบางชนิด เช่น lobular carcinoma โดยแบ่งเป็น 3 ระดับคือ scant (low), moderate และ high cellularity

- 2) Background: ข้อมูล background ช่วยในการวินิจฉัยได้ โดยมักบรรยายเป็น clean, slightly dirty, very dirty, bloody โดยจำกัดความของ dirty คือการมี dead cells ค่อนข้างมาก ในรายที่เป็น carcinoma ใน background มักพบเป็นชนิด bloody หรือ dirty
- 3) Cohesiveness: หมายถึงความสามารถของเซลล์ในการเกาะกลุ่มกัน โดย benign lesion มักจะมี cohesiveness ที่มากกว่า
- 4) Nuclear membrane: มักบอกรายละเอียดว่า thin, slightly thicker, thick ในเซลล์ที่มีความผิดปกติมักจะพบ thickened membrane
- 5) Bare nuclei (bipolar naked nuclei) : หากพบมี bipolar naked nuclei ในสไลด์ มักบ่งชี้รอยโรคไปทาง benign lesion ในที่นี้จะนำมาประกอบกับเซลล์อื่นๆ ด้วยโดยเฉพาะลักษณะของ ductal epithelial cell เพราะหาก ductal epithelial cells มีความผิดปกติมากอาจจะต้องใช้การตรวจวินิจฉัยอื่นเพิ่มเติม
- 6) Significant stromal component: หากพบมี stromal fragment มักจะบ่งชี้เป็นรอยโรค fibroadenoma แต่หากพบเป็น cellular stromal fragment จะบ่งชี้ว่าเป็น phyllodes tumor
- 7) Clump thickness: มักแบ่งเป็น monolayer, multilayered และ monolayered and folding ซึ่งลักษณะ monolayer มักบ่งชี้ว่าเป็น benign lesion
- 8) Nucleoli: ใน malignant lesion มักพบ prominent nucleolus และบางรายพบมากกว่า 1 nucleolus
- 9) Mitosis: ใน malignant lesion มักพบอัตราการเกิด mitotic figures ที่มากกว่ากลุ่ม benign lesion
- 10) Nucleus stain: ในรายที่เป็น malignant พบ nucleus มี coarse chromatin ซึ่งต่างจาก benign lesion ที่จะพบ fine chromatin
- 11) Uniformity of cell: ใน benign lesion เซลล์มักจะมีลักษณะ monomorphism ส่วน malignant lesion จะพบ pleomorphism ของเซลล์ คือ มีความแตกต่างกันมากทั้งรูปร่าง และขนาดของเซลล์
- 12) Fragility: ในรายที่เป็น benign เซลล์จะค่อนข้างดูเปราะบางกว่า
- 13) Cell in cluster: เซลล์ที่เกาะติดกันเป็นกลุ่มใหญ่ๆ มักพบในรอยโรคชนิด benign โดยเฉพาะ fibroadenoma และอาจจะพบได้ในบาง malignant lesion แต่ cell จะมี atypical change

เอกสารอ้างอิง

1. Chaiwun B, Settakorn J, Ya-In C, et al. Effectiveness of fine-needle aspiration cytology of breast: analysis of 2,375 cases from northern Thailand. Diagn Cytopathol 2002; 26: 201-5.
2. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. Diagn Cytopathol 1997; 16: 295-311
3. Demay, RM: Diseases and conditions of the breast in: The Art and Science of Cytopathology : Aspiration Cytology. USA ASCP press Chicago; 1996: 856-9.
4. Thomson KS, Donzelli J, Jensen J, Pachucki C, Eng AM, Reyes CV. Breast and cutaneous mycobacteriosis: diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 1997; 17: 45-9.
5. Khanna R, Prasanna GV, Gupta P, Kumar M, Khanna AK. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. Postgrad Med J 2002; 78: 422-4.
6. Chaiwun B, Sukhamwang N, Lekawanvijit S, Sukapan S, Rangaeng S, Muttarak M, Thorner PS. Atypical and suspicious categories in fine needle aspiration cytology of the breast: histological and mammographic correlation and clinical significance. Singapore Med J 2005; 46: 706-9.
7. Rajesh L, Dey P, Joshi K. Fine needle aspiration cytology of lobular breast carcinoma. Acta Cytol 2003; 47: 177-82.
8. Menet E, Becette V, Briffod M. Cytologic diagnosis of lobular carcinoma of the breast : experience with 555 patients in the Rene Hungenin Cancer Center. Cancer 2008; 114(2): 111-7.
9. Mat-Isa NA, Subramaniam E, Mashor MY, Othman NH. Fine needle aspiration cytology evaluation for classifying breast cancer using artificial neural network. American Journal of Applied Sciences 2007; 4(12): 999-1008.