

ความไวและความจำเพาะของผลทางเซลล์วิทยาจากการใช้เข็มขนาดเล็กเจาะเพื่อดูดตัวอย่างชิ้นเนื้อก้อนของต่อมไทรอยด์ที่ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

เทอดเกียรติ ตรงวงศา, ปาณัช อชินธรากร
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Received: February 18, 2022

Revised: March 24, 2022

Accepted: April 4, 2022

บทคัดย่อ

ก้อนผิดปกติของต่อมไทรอยด์ สามารถวินิจฉัยได้หลายวิธี ซึ่งการใช้เข็มขนาดเล็กเจาะเพื่อดูดชิ้นเนื้อไปตรวจผลทางเซลล์วิทยา (fine needle aspiration, FNA) เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก ปลอดภัย รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตาม ผลทางเซลล์วิทยาขึ้นอยู่กับวิธีการในการเจาะดูดเซลล์และความชำนาญในการอ่านผลทางเซลล์วิทยาของพยาธิแพทย์ ดังนั้น การทำนายการเป็นมะเร็งจากผลอ่านทางเซลล์วิทยาของแต่ละโรงพยาบาล อาจมีค่าคลาดเคลื่อนจากค่ามาตรฐานของ Bethesda System for reporting thyroid cytopathology (BSRTC) จากเหตุผลดังกล่าว การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ และค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) ของการรายงานผลตรวจทางเซลล์วิทยาในก้อนต่อมไทรอยด์ของผู้ป่วยในศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี กับมาตรฐานระบบ Bethesda ด้วยวิธีการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลัง (retrospective study) และการทดสอบวินิจฉัย (diagnosis test) ในผู้ป่วยทุกรายที่มาด้วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์และมีผลทางเซลล์วิทยาจากการใช้เข็มขนาดเล็กเจาะดูดเซลล์ของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 133 ราย ในศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี โดยนำมาเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอายุ เพศ ผลการตรวจ จากการใช้เข็มขนาดเล็กเจาะเพื่อดูดตัวอย่างชิ้นเนื้อ (fine needle aspiration) และผลการตรวจชิ้นเนื้อที่มาจากการผ่าตัด (surgical pathology) ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2561 เมื่อนำมาคำนวณค่าทางสถิติพบว่ามีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ร้อยละ 71.9, 96.4 และ 95 ตามลำดับ และค่าทำนายโอกาสที่จะเกิดมะเร็งของต่อมไทรอยด์เท่ากับร้อยละ 62.2 ค่าเหล่านี้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานและใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นๆ

คำสำคัญ: ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ เนื้องอกของต่อมไทรอยด์ การใช้เข็มขนาดเล็กเจาะเพื่อดูดเซลล์ไปตรวจค่ามาตรฐาน Bethesda รายงานผลทางเซลล์วิทยา

ผู้สนับสนุนประสานงาน:

ปาณัช อชินธรากร

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

62 หมู่ 7 ตำบลอ้อมครีษ อำเภอบางบาล จังหวัดนนทบุรี 26120

อีเมล: panut@swu.ac.th

Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytological report in thyroid nodule at Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center

Therdkait Trongwongsa, Panut Achintharangkoon

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Thyroid nodules may be investigated by various tests. Fine needle aspiration is one such test, which is easy, convenient, safe, fast, and effective. However, the cytology results are based on the method of obtaining specimens and the expertise of the pathologist. Therefore, the predictive value of cancer by FNA cytological reports from each hospital may vary from the Bethesda system for reporting cytopathology (BSRTC). For this reason, this study aimed to compare the sensitivity, specificity, accuracy and the positive predictive value of cytological reports in Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center (MSMC) with BSRTC. A retrospective and diagnostic testing of all patients with thyroid nodules with FNA cytological reports in MSMC were conducted. The samples consisted of 133 patients and the information was collected at MSMC between October 1, 2012 and September 30, 2018. The factors included age, gender, cytological reports on fine needle aspiration and surgical pathology from excision. The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 71.9%, 96.4% and 95%, respectively. The positive predictive value was 62.2%. These parameters were standard and close to that of other studies.

Keywords: thyroid nodule, thyroid tumor, fine needle aspiration, Bethesda system, cytology reporting

Corresponding Author:

Panut Achintharangkoon

Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Srinakharinwirot University

62 Moo 7, Rangsit Nakhon Nayok Road,
Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand.

E-mail: panut@g.swu.ac.th

บทนำ

เนื้องอกที่ต่อมไทรอยด์ (thyroid nodule) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป อุบัติการณ์ที่พบได้ในคนทั่วไปประมาณร้อยละ 3-7%^{1,2} โดยจะพบมะเร็งต่อมไทรอยด์ได้ประมาณ 5% ของก้อนที่พบในต่อมไทรอยด์^{3,4} การวินิจฉัยก้อนที่ต่อมไทรอยด์สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การสแกนต่อมไทรอยด์ (thyroid scan) อัลตราซาวด์ต่อมไทรอยด์ (ultrasound) และ การใช้เข็มขนาดเล็กเจาะเพื่อดูดตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อไปตรวจทางเซลล์วิทยา (fine needle aspiration : FNA) โดยใช้เข็มเบอร์ 25-27 นับว่าเป็นวิธีหนึ่งที่ได้รับการยอมรับในเชิงวินิจฉัยโรคเบื้องต้นและการวางแผนการรักษาต่อไป⁵ การวินิจฉัยและรักษาเนื้องอกที่ต่อมไทรอยด์จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือกันระหว่างพยาธิแพทย์ ศัลยแพทย์โสต คอ นาสิกวิทยา แพทย์เฉพาะทางต่อมไร้ท่อ และรังสีแพทย์ เพื่อเป็นการสื่อสารที่ตรงกัน การรายงานผลทางเซลล์วิทยา จากวิธีการใช้เข็มขนาดเล็กเจาะเพื่อดูดตัวอย่างชิ้นเนื้อจะอ้างอิงจาก The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology (BSRTC)^{4,6} ซึ่งปัจจุบันเป็นฉบับปี ค.ศ. 2017 ซึ่งเป็นระบบที่ได้รับความนิยมและการยอมรับจากทั่วโลกเช่นเดียวกับศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี (ศกพ.) ที่ได้อ้างอิงแนวทางในการรักษาจากระบบนี้เช่นกัน

การวินิจฉัยด้วยวิธีการ FNA ขึ้นอยู่กับวิธีการเจาะดูดเซลล์ คุณภาพของสไลด์และความชำนาญในการอ่านผลทางเซลล์วิทยาของพยาธิแพทย์ ดังนั้นค่าการทำนายผลจากการอ่านเซลล์ทางวิทยาในการเกิดมะเร็งอาจแตกต่างกับค่ามาตรฐานของ BSRTC ได้ในแต่ละสถาบัน^{3,7,8} ดังนั้น จึงเป็นที่มาของการศึกษาความไวและความจำเพาะในการทำนายโรคของศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี (ศกพ.) เพื่อเป็นประโยชน์ในการประเมินการรักษาของแพทย์ให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์มากที่สุด หากไม่มีข้อมูลนี้อาจจะทำให้แพทย์ตัดสินใจในการรักษาได้ลำบาก

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ และ positive predictive value ของการตรวจทางเซลล์วิทยาของต่อมไทรอยด์กับมาตรฐาน BSRTC ในศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ รหัส SWUEC/E-435/2563 เป็นวิจัยเชิงพรรณนาแบบ retrospective และ diagnosis test เพื่อหาความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ และ positive predictive value ของการตรวจทางเซลล์วิทยาของต่อมไทรอยด์ที่ ศกพ. กับค่ามาตรฐานของ BSRTC โดยการทบทวนข้อมูลส่งตรวจทุกรายการที่มาจากก้อนที่ต่อมไทรอยด์ และมีผลทางเซลล์วิทยาจากการทำ FNA ที่ ศกพ. ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2561 จากแหล่งข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นเวชระเบียนผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytological report) และผลชิ้นเนื้อทางศัลยกรรม (surgical pathology) ที่ตรวจจากแผนกพยาธิวิทยาของ ศกพ.

ลักษณะประชากรที่ศึกษา

1. เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

- สิ่งส่งตรวจทุกรายการที่มาจากก้อนที่ต่อมไทรอยด์ จะเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อนก็ได้ และต้องได้รับการทำ FNA เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาและมีผลอ่านจากแผนกพยาธิวิทยาที่ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

2. เกณฑ์การคัดออกกลุ่มตัวอย่าง

- สิ่งส่งตรวจที่มีผลทางเซลล์วิทยาเป็น diagnostic category I (Nondiagnostic/Unsatisfactory) ตามระบบ BSRTC

- สิ่งส่งตรวจที่มีผลขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ไม่เกี่ยวข้องกับต่อมไทรอยด์

การเก็บตัวอย่าง

ผลทางเซลล์วิทยาที่อ้างอิงตาม The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology พร้อมกับเก็บข้อมูล เพศ อายุ (ปี) และผลทางเซลล์วิทยา โดยแบ่งผลทางเซลล์วิทยา ออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. สงสัยมะเร็ง (malignancy) ได้แก่ กลุ่มที่ ผลทางเซลล์วิทยาเป็น

1. Suspicious for a follicular neoplasm/follicular neoplasm (FN/SFN) (diagnostic categories IV ตาม Bethesda System)
2. Suspicious for malignancy (Categories V ตาม Bethesda System)
3. Malignant (Categories VI ตาม Bethesda System)

2. ผลเป็นเนื้องอกธรรมดา (benign) ได้แก่ กลุ่มที่ผลทางเซลล์วิทยาเป็น benign (Categories II ตาม Bethesda System)

จากนั้นเก็บข้อมูลผลอ่านทางพยาธิวิทยาของ ชิ้นเนื้อทางศัลยกรรมโดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. ผลเป็นมะเร็ง (malignant) ได้แก่ กลุ่มที่ ผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อทางศัลยกรรมเป็น

- a. Papillary thyroid carcinoma
- b. Follicular thyroid carcinoma
- c. Medullary thyroid carcinoma
- d. Squamous cell carcinoma (Primary or metastasis)
- e. Metastatic carcinoma

2. ผลเป็นอย่างอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) ได้แก่ กลุ่มที่อ่านผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อทาง ศัลยกรรมเป็น

a. Goiter

- Adenomatous goiter
- Multinodular goiter
- Nodular goiter
- Colloid goiter

b. Follicular adenoma

c. Chronic non-specific lymphocytic thyroiditis

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

บันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม excel และแปลง เป็นรหัสเพื่อนำไปใช้วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติ SPSS หาค่า sensitivity specificity accuracy และ positive predictive value ของผลการตรวจทาง เซลล์วิทยา เปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานของ TBSRTC โดยคำนวณประชากรกลุ่มเป้าหมาย จากสูตร Cochran กำหนดให้ p (sensitivity) = 97%⁹, e = ค่าความ คลาดเคลื่อนนิยมใช้ 0.05, Z^2 = คืค่า standard normal deviation โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นไว้ที่ ร้อยละ 95 ดังนั้น ค่า Z จึงเท่ากับ 1.96, Prevalence = 27%, n (ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง) = 45

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทุกรายที่มาพบแพทย์ด้วยก้อนที่ต่อม ไทรอยด์และมีผลทางเซลล์วิทยาจากการทำ FNA ที่ ศกพ. ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2561 มีจำนวนทั้งหมด 1,118 ราย หลังจาก คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดออกจะเหลือผู้ป่วยที่ เข้าการวิจัยจำนวน 519 คน โดยมีค่ามัธยฐาน (median) ของอายุอยู่ที่ 50 ปี และมีพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range) อยู่ระหว่าง 40-59 ปี ซึ่งมี รายละเอียดข้อมูลทั่วไปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตารางแสดงเพศ อายุ

ข้อมูลทั่วไป (n = 519)	ราย	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	461	88.8
ชาย	58	11.2
อายุ		
10-29	57	11.0
30-49	188	36.2
50-69	223	43.0
>70	51	9.8

จากนั้นนำเฉพาะรายที่มีทั้งผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) และชิ้นเนื้อศัลยกรรม (surgical pathology) จะได้ทั้งหมด 133 ราย

มาแจกแจงเป็นผลชิ้นเนื้อชนิดไม่ร้ายแรง (benign) ได้ 97 ราย และชิ้นเนื้อชนิดร้ายแรง (malignant) ได้ 36 ราย ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการวินิจฉัยชิ้นเนื้อทางศัลยกรรม

ผลการวินิจฉัย		
Benign (n = 97)	จำนวน	ร้อยละ
Adenomatous goiter	2	2.06
Follicular adenoma	7	7.22
Multinodular goiter	33	34.02
Nodular goiter	38	39.18
Chronic non-specific lymphocytic thyroiditis	5	5.15
Colloid goiter	2	2.06
Goiter	7	7.22
Nodular goiter with chronic non-specific Lymphocytic thyroiditis	2	2.06
Follicular adenoma with chronic non-specific Lymphocytic thyroiditis	1	1.03
Malignant (n=36)		
Papillary thyroid carcinoma	30	83.33
Follicular thyroid carcinoma	3	8.33
Medullary thyroid carcinoma	1	2.78
Squamous cell carcinoma	1	2.78
Metastatic carcinoma	1	2.78

จากการศึกษาพบว่าผลทางเซลล์วิทยาที่เป็น diagnostic category II, III และ IV ตามระบบ Bethesda มีผลขึ้นเนื้อทางศัลยกรรมเป็น benign มากกว่า malignant ในขณะที่เดียวกันผลเซลล์วิทยา

ที่เป็น diagnostic category V, VI มีผลขึ้นเนื้อทางศัลยกรรมเป็น malignant มากกว่า benign ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนเปรียบเทียบผลทางเซลล์วิทยาและขึ้นเนื้อศัลยกรรมโดยแบ่งเป็น 5 กลุ่มตามระบบ Bethesda

Diagnostic categories		All FNAs		Surgical pathology			Benign		Malignant	
		n	% total	n	% total	% category	n	%	n	%
II	Benign	389	75	74	55.6	19	65	87.8	9	12.2
III	AUS/FLUS	67	12.9	22	16.5	32.8	18	81.8	4	18.2
IV	FN/SFN	25	4.8	13	9.8	52	10	76.9	3	23.1
V	Suspicious for malignancy	24	4.6	13	9.8	54.2	4	30.8	9	69.2
VI	Malignant	14	2.7	11	8.3	78.6	0	0	11	100
II-VI	Total	519	100	133	100	25.6	97	72.9	36	27.1

ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของ ศกพ. ทั้งหมดอยู่ในช่วงตามมาตรฐานของระบบ Bethesda ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การรายงานผลตามระบบ Bethesda สำหรับเซลล์พยาธิวิทยาของต่อมไทรอยด์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งและแนวทางปฏิบัติทางคลินิกที่แนะนำ

Diagnostic category	Cytological diagnosis	ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของระบบ Bethesda 2017, ⁶ %	ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของ ศกพ., %	แนวทางปฏิบัติทางคลินิก
II	Benign	0-3	2.3	ติดตามอาการและ sonographic
III	AUS/FLUS	10-30	18.2	ทำ FNA ซ้ำ, Molecular testing, ผ่าตัดแบบ lobectomy
IV	FNS/SFN	25-40	23.1	Molecular testing, ผ่าตัดแบบ lobectomy
V	Suspicious for malignancy	50-75	69.2	ผ่าตัดแบบ Near-total thyroidectomy หรือ lobectomy
VI	Malignant	97-99	100	ผ่าตัดแบบ Near-total thyroidectomy

จากสถิติที่ได้ในตารางที่ 3 พบว่ารายงานผลเป็นผลบวก (false positive) ทั้งสิ้น 4 รายจากผลทางเซลล์วิทยาอยู่ใน category IV, V และ IV และมีผลตรวจยืนยันว่าเป็น benign และรายงานผลเป็น

ผลลบ (false negative) ทั้งสิ้น 9 รายจากผลทางเซลล์วิทยาอยู่ใน category II และมีผลตรวจยืนยันว่าเป็น malignant แสดงแจกแจงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แจกแจงรายงานผลที่เป็นผลบวกлож (false positive) และผลลบлож (false negative)

Category	Case No	เพศ	อายุ	ผลทางเซลล์วิทยา	ผลชิ้นเนื้อทางศัลยกรรม
False-negative	1	หญิง	80	Benign	Micropapillary thyroid carcinoma, size 0.2 cm
	2	หญิง	26	Benign	Papillary thyroid carcinoma, size 2.5 cm
	3	หญิง	61	Benign	Micropapillary thyroid carcinoma, size 0.4 cm
	4	หญิง	23	Benign	Papillary thyroid carcinoma, size 3.2 cm with lymph node metastasis
	5	หญิง	23	Benign	Papillary thyroid carcinoma, size 2.3 cm
	6	หญิง	65	Benign	Micropapillary thyroid carcinoma, size 0.1 cm
	7	หญิง	30	Benign	Follicular thyroid carcinoma, size 3 cm
	8	หญิง	69	Benign	Papillary thyroid carcinoma, size 1.5 cm
	9	หญิง	30	Benign	Minimally invasive follicular thyroid carcinoma, size 4.5 cm
False-positive	10	หญิง	56	Suspicious papillary thyroid carcinoma	Chronic lymphocytic thyroiditis with Hurthle cell change
	11	หญิง	46	Suspicious papillary thyroid carcinoma	Nodular goiter
	12	หญิง	53	Suspicious papillary thyroid carcinoma	Nodular goiter
	13	หญิง	50	Suspicious papillary thyroid carcinoma	Chronic lymphocytic thyroiditis

จากข้อมูลที่ได้นำมาคำนวณความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำ ส่วนค่าความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของ ศกพ. ในแต่ละ diagnostic category

ในตารางที่ 4 จะนำเสนอเป็นค่า positive predictive value ทั้งนี้ผลเซลล์วิทยาที่เป็น benign จะนำเสนอเป็นค่า negative predictive value ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ค่าทางสถิติต่างๆ

Indicator	% 5-tiered system (95% CI)
Validity	
Sensitivity (DC IV + DC V + DC VI)	71.9 (63.5-80.3)
Sensitivity (DC IV + DC V + DC VI + DC III)	75 (67.6-82.4)
Specificity (DC IV + DC V + DC VI)	96.4 (92.9-99.9)
Diagnostic accuracy (DC IV, DC V, DC VI, DC II)	95
Diagnostic accuracy (DC IV, DC V, DC VI, DC III, DC II)	91

ตารางที่ 6 (ต่อ)

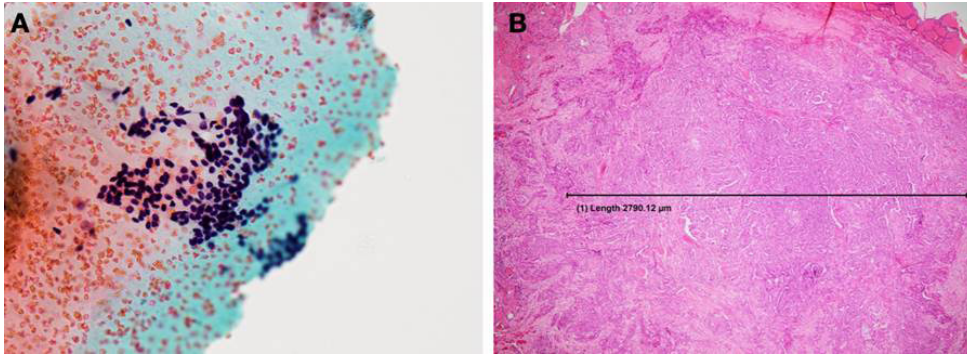
Indicator	% 5-tiered system (95% CI)
Efficacy	
NPV for DC II	97.7 (96.2-99.2)
PPV for DC III	18.2 (2.1-34.3)
PPV for DC IV	23.1 (0.2-46.0)
PPV for DC V	69.2 (44.1-94.3)
PPV for DC VI	100
PPV for DC IV + DC V + DC VI	62.2 (46.6-77.8)

หมายเหตุ: DC หมายถึง Diagnostic category, CI หมายถึง confidence interval

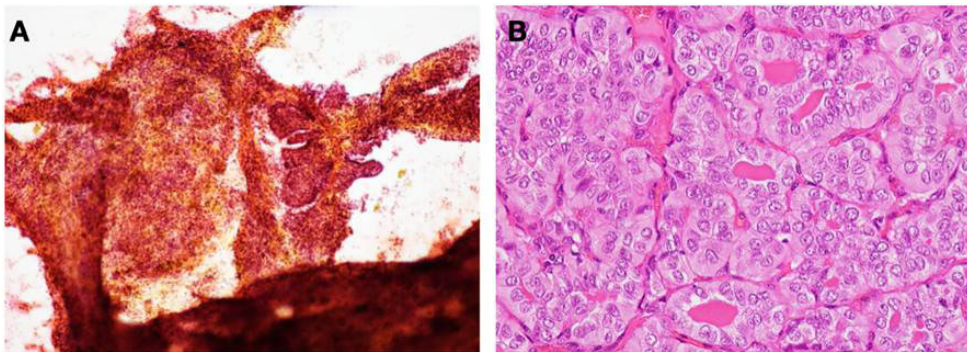
อภิปรายผล

ค่าทางสถิติของการทำ FNA เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาพบว่ามีความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ เท่ากับร้อยละ 71.9, 96.4 และ 95 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบแต่ละค่ากับ meta-analysis ของระบบ Bethesda^{9,10} พบว่าความไวของงานวิจัยนี้ต่ำกว่าค่อนข้างมาก ส่วนใหญ่เกิดจากขั้นตอนการทำ FNA ในรอยโรคเนื้องอกที่มีความซับซ้อน เช่น รอยโรคที่มีหลายก้อน และเป็นมะเร็งเพียงบางก้อน หรือรอยโรคที่มีขนาดเล็ก รอยโรคที่มีขนาดใหญ่และมีเนื้อมะเร็งอยู่เพียงบางส่วน เป็นต้น และยังขึ้นอยู่กับปัจจัยความชำนาญในการเจาะดูดเซลล์ และความชำนาญในการออกผล ส่วนปัจจัยที่ทำให้เกิด false negative จากการวิเคราะห์พบว่าส่วนหนึ่งเกิดจากรอยโรคขนาดเล็ก หรือเจาะได้ไม่เต็มรอยโรค^{11,12} จึงทำให้วินิจฉัยไม่ได้ ดังภาพที่ 1 ส่วนหนึ่งเกิดจากเซลล์ที่ซ้อนทับกัน หรือมีเลือดมาบดบังซึ่งเป็นข้อจำกัดในการวินิจฉัย ดังภาพที่ 2 นอกจากนี้ ยังมีรายที่วินิจฉัย follicular carcinoma

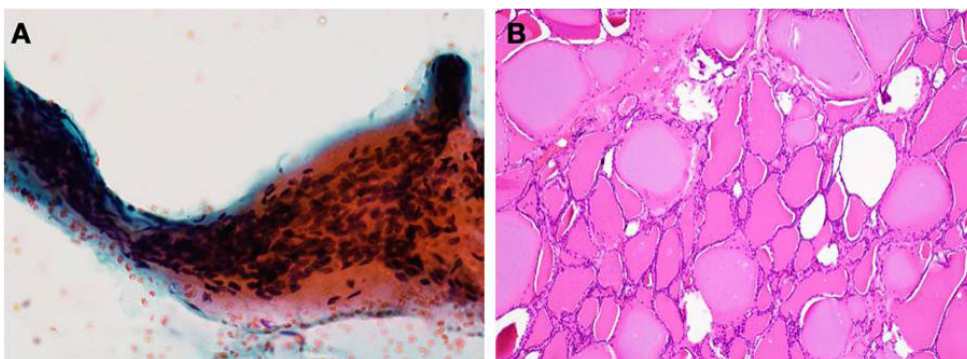
ซึ่งต้องอาศัยการดูชิ้นเนื้อทางศัลยกรรมเป็นหลัก ซึ่งการรายงานผลทาง cytology ต้องอาศัยความชำนาญในการออกผล^{13,14} ส่วนในด้าน false positive นั้นส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับบริเวณที่เจาะได้ การสเมียร์สไลด์ซึ่งถ้าไม่ชำนาญก็จะทำให้เซลล์เกาะกันหนาไป ถ้าทิ้งไว้นานก็จะทำให้เซลล์แห้งดูได้ลำบาก ซึ่งบางรายอาจเห็นคล้ายกับมะเร็งได้⁶ ดังภาพที่ 3 จากข้อมูลดังกล่าวแพทย์ผู้รักษาควรคำนึงถึง micropapillary thyroid carcinoma ด้วย หากรอยโรคมีขนาดใหญ่และผลตรวจ FNA อยู่ในกลุ่ม benign ซึ่งอาจจะต้องเจาะ FNA ให้หลากหลายบริเวณของรอยโรคมามากขึ้น ส่วนในเรื่องของการสเมียร์สไลด์ จะต้องมีการอบรมการสเมียร์สไลด์ที่ดีและมีพยาธิแพทย์ให้ความเห็นเมื่อได้ส่งส่งตรวจที่สเมียร์หนาจนเกินไป หรือแห้งจนเกินไป เพื่อผู้สเมียร์สไลด์ได้พัฒนาต่อไปและให้แพทย์ผู้รักษาตระหนักถึงข้อจำกัดในการออกผลในรายอื่นๆ ว่ามีโอกาสผิดพลาดจากการสเมียร์สไลด์



รูปที่ 1 Case No 1 (A) ภาพ cytology ที่มีส่วนของ follicular cells ที่แสดงลักษณะ benign (magnification, x200) (B) ภาพ histology จาก thyroidectomy ที่พบ micropapillary thyroid carcinoma (magnification, x100)



รูปที่ 2 Case No 4 (A) ภาพ cytology ที่มีเซลล์ซ้อนทับกันหนาแน่นกับเลือดบัง เป็นข้อจำกัดในการวินิจฉัย (magnification, x100) (B) ภาพ papillary thyroid carcinoma ขนาด 3.2 cm ที่เห็น papillary nuclear feature ชัดเจน (magnification, x400)



รูปที่ 3 Case No 11 (A) ภาพ cytology ที่เซลล์ถูกเบียดและซ้อนทับกันจนเห็นนิวเคลียส elongation, overlapping, irregular nuclear membrane และบางเซลล์เห็น intra-nuclear groove ซึ่งพบได้ใน papillary thyroid carcinoma (magnification, x200) (B) ภาพ histology ที่เป็น goiter ไม่พบ papillary nuclear feature (magnification, x100)

นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ยังกำหนดผลทางเซลล์วิทยาที่เป็น benign แต่ไม่มีผลตรวจชิ้นเนื้อ ให้มีผลชิ้นเนื้อเป็น benign histology จึงทำให้ความจำเพาะและความแม่นยำ มีค่าสูงกว่าค่อนข้างมาก แต่อย่างไรก็ตามผลงานวิจัยนี้สอดคล้องกับหลายงานวิจัยที่กล่าวว่า การวินิจฉัยด้วย FNA มีความไวในช่วงระหว่างร้อยละ 57.89-97 ความจำเพาะเป็นช่วงระหว่างร้อยละ 50.7-100 และความแม่นยำอยู่ที่ร้อยละ 68.8-100%^{7-9,15-19} ดังนั้น จากการศึกษาชิ้นค่าต่างๆ ถือว่าสามารถยอมรับได้

สำหรับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ (positive predictive value) ของ ศกพ. เมื่อเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานของ BSRTC⁶ พบว่ามีความสอดคล้องกันในกลุ่มที่ II, III, IV, V และ VI ซึ่งถือว่ายอมรับได้ จากข้อมูลดังกล่าว เป็นการตอกย้ำความน่าเชื่อถือในการอ่านผลของห้องปฏิบัติการ ของศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือ ไม่สามารถนำรอยโรคทุกรอยมาทำการผ่าตัดเพื่อตรวจทางสัลยพยาธิวิทยาได้ เนื่องจากแนวทางการรักษารอยโรคในกลุ่มที่ II (Benign) นั้น ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด รวมทั้งอาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับการตรวจทางเซลล์วิทยาจาก ศกพ. แต่เลือกทำการผ่าตัดที่โรงพยาบาลอื่น ส่งผลให้ขาดการติดตามผล ซึ่งทั้ง 2 กรณีจัดว่าเป็น selection bias อย่างหนึ่ง รวมทั้งสไลด์ที่มีปริมาณเซลล์ที่ผิดปกติไม่มากพอ สไลด์ที่มีคุณภาพและการย้อมสีที่ไม่ได้มาตรฐานแต่ยังสามารถอ่านผลได้ (suboptimal slide) ซึ่งส่งผลให้มี information bias

สรุปผล

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การตรวจทางเซลล์วิทยาที่ ศกพ. สามารถช่วยวินิจฉัยแยกก้อนมะเร็งต่อมไทรอยด์ออกจากโรคอย่างอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งได้ โดยมีความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ

และ positive predictive value ในแต่ละ diagnostic category อยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกับมาตรฐานเมื่อเทียบกับบทความและงานวิจัยอื่นๆ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.กิตติพงษ์ คงสมบูรณ์ และ อ.ดร.อัลเฟรโด วิทยาโรเอล อาจารย์ประจำภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม ที่ได้ให้ความรู้ คำปรึกษา และคำแนะนำต่างๆ ตลอดระยะเวลาของการทำโครงการวิจัยทำให้งานวิจัยในครั้งนี้ประสบผลสำเร็จ ลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Jiang H, Tian Y, Yan W, et al. The Prevalence of thyroid nodules and an analysis of related Lifestyle factors in Beijing communities. Int J Environ Res Public Health 2016;13:442.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1-133.
3. Gunes P, Demirturk P, Aker F, et al. Evaluation of fine-needle aspiration of thyroid nodules in a series of 1,100 Patients: Correlation between cytology and Histopathology Original Article. Indian J Surg 2015;77:990-5.

4. Alhashem MH, Alabidi A, Aly MG. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A retrospective review of its diagnostic utility at Johns Hopkins Aramco Healthcare, Saudi Arabia. *Am J Otolaryngol* 2021;42:103088.
5. Huang J, Shi H, Song M, et al. Surgical Outcome and Malignant Risk Factors in Patients With thyroid nodule classified as Bethesda category III. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:686849.
6. Ali. SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
7. Machala E, Sopinski J, Iavorska I, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology of thyroid gland with histopathological results. *Pol Przegl Chir* 2018;90:1-5.
8. Nandedkar SS, Dixit M, Malukani K, et al. Evaluation of thyroid lesions by fine-needle aspiration cytology according to bethesda system and its histopathological correlation. *Int J Appl Basic Med Res* 2018; 8:76-82.
9. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56:333-9.
10. Sheffield BS, Masoudi H, Walker B, et al. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A comprehensive review and meta-analysis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014;9:97-110.
11. Perez LA, Gupta PK, Mandel SJ, et al. Thyroid papillary microcarcinoma. Is it really a pitfall of fine needle aspiration cytology? *Acta Cytol* 2001;45:341-6.
12. Harach HR, Saravia DE, Zusman SB. Occult papillary microcarcinoma of the thyroid--a potential pitfall of fine needle aspiration cytology? *J Clin Pathol* 1991;44:205-7.
13. Na HY, Moon JH, Choi JY, et al. Preoperative diagnostic categories of fine needle aspiration cytology for histologically proven thyroid follicular adenoma and carcinoma, and Hurthle cell adenoma and carcinoma: Analysis of cause of under- or misdiagnoses. *PLoS One* 2020;15:e0241597.
14. Park KW, Shin JH, Hahn SY, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration or core needle biopsy for diagnosing follicular thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol* 2020;92:468-74.
15. Alshoabi SA, Binnuhaid AA. Diagnostic accuracy of ultrasonography versus fine-needle-aspiration cytology for predicting benign thyroid lesions. *Pak J Med Sci* 2019; 35:630-5.
16. Hang JF, Lilo MT, Bishop JA, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration in thyroid nodules arising in patients with graves disease. *Acta Cytol* 2017;61:117-24.
17. Roy PK, Bandyopadhyay S, Dubey AB, et al. A comparative study on aspiration cytology and histopathology in diagnosis of thyroid nodule and its correlation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 71:997-1001.

18. Singh P, Gupta N, Dass A, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in patients undergoing thyroid surgery. *Otolaryngol Pol* 2020; 75:1-5.
19. Erkinuresin T, Demirci H. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis (Berl)* 2020; 7:61-6.