

ความแม่นยำของผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก (FNAC)
ในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม ในโรงพยาบาลสุรินทร์
Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology in Diagnosis
of Breast Lump in Surin Hospital

สุวพีร์ วัชรหิรัญ, พ.บ.*

Suwapee Watcharahirun, M.D.*

กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย, 32000
Pathology Department Surin Hospital Surin Province Thailand, 32000

Corresponding author. Email address: Aeyq@yahoo.com

Received: 02 Jun 2021. Revised: 16 Jun 2021. Accepted: 09 Aug 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก (FNAC) เป็นส่วนหนึ่งในการประเมินผู้ป่วยมีก้อนที่เต้านม 3 ด้าน (Triple Assessment) ประกอบด้วย การตรวจร่างกายรวมถึงการซักประวัติ ร่วมกับการประเมินทางรังสีวินิจฉัย (Mammogram และ Ultrasound) และการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (Fine needle aspiration cytology: FNAC หรือ Core needle biopsy: CNB) มีบทบาทสำคัญสำหรับใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจก่อนการผ่าตัด มีประโยชน์เนื่องจากรายงานผลวินิจฉัยได้เร็ว มีความแม่นยำ ประหยัดต้นทุนและไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวมาก
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาความถูกต้องของ FNAC เมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อและศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการวินิจฉัยกรณีไม่สอดคล้องระหว่างผล FNAC และผลชิ้นเนื้อ
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง โดยการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีก้อนเต้านมและได้รับการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มเจาะดูดขนาดเล็ก (FNAC) ตามด้วยการตรวจชิ้นเนื้อจากรอยโรคเดียวกันในโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2563 มีการรายงานผล FNAC อ้างอิงจาก The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology จำนวนสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยามี 485 ตัวอย่าง คัดเลือกกลุ่มรายงานผลเซลล์วิทยาเป็น Inadequate ออกจากการศึกษา ได้จำนวนสิ่งส่งตรวจที่เข้าทำการศึกษาทั้งสิ้น 373 ตัวอย่าง จากจำนวนผู้ป่วย 342 ราย โดยจัดกลุ่ม C2 และ C3 อยู่ในกลุ่มไม่ใช่มะเร็ง จัดกลุ่ม C4 และ C5 อยู่ในกลุ่มมะเร็ง เพื่อคำนวณหา ค่าความแม่นยำ ข้อมูลเชิงปริมาณวิเคราะห์โดยใช้ซอฟต์แวร์การวิเคราะห์ทางสถิติ (STATA) และวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี Generalized Estimating Equations (GEE) ข้อมูลได้รับการประเมินอัตราส่วนความน่าจะเป็น (likelihood ratio) ค่าความแม่นยำ (accuracy) ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายเชิงบวก (positive predictive value) ค่าทำนายเชิงลบ (negative predictive value) ผลบวกเท็จ (false positive) และผลลบเท็จ (false negative) และมีการอธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการวินิจฉัยที่ไม่ลงรอยกัน (discordant) ระหว่างผล FNAC และผลชิ้นเนื้อ
- ผลการศึกษา** : การศึกษาสิ่งส่งตรวจทั้งหมดจำนวน 373 ตัวอย่าง พบรอยโรค benign (C2) 274 ตัวอย่าง (ร้อยละ 73.5); รอยโรค atypical (C3) 5 ตัวอย่าง (ร้อยละ 1.3); รอยโรค

สงสัยมะเร็ง (C4) 20 ตัวอย่าง (ร้อยละ 5.4) และรอยโรคที่เป็นมะเร็ง (C5) 74 ตัวอย่าง (ร้อยละ 19.8) ผลการศึกษาการตรวจวินิจฉัยก้อนบริเวณเต้านมโดย Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) เมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อ พบว่ามีค่าความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity), โอกาสที่ผู้ป่วยมีผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งหากรายงานผล FNAC เป็นมะเร็ง (positive predictive value), โอกาสที่ผู้ป่วยมีผลชิ้นเนื้อไม่เป็นมะเร็งหากรายงานผล FNAC ระบุว่าไม่เป็นมะเร็ง (negative predictive value) และ มีความแม่นยำ (accuracy) คิดเป็นร้อยละ 90.3, 99.6, 98.9, 96.4 และ 97.1 ตามลำดับ มีผลบวกกลาง (false positive) คิดเป็นร้อยละ 0.3 ผลลบกลาง (false negative) คิดเป็นร้อยละ 2.7 เมื่อได้รับการวินิจฉัย FNAC ไม่เป็นมะเร็ง (benign) อัตราการต่อ ร่องที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) ลดลงจาก baseline risk 0.10 เท่า ในช่วงความเชื่อมั่น 0.06-0.18 เมื่อได้รับการวินิจฉัยสงสัยเป็นมะเร็ง (suspicious, favor malignancy) อัตราการต่อร่องที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) เพิ่มขึ้นจาก baseline risk 49.81 เท่า ในช่วงความเชื่อมั่น 6.75 ถึง 367.31 แต่อัตรา การต่อร่องที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) เมื่อได้รับการวินิจฉัยเป็น atypical (C3) และ malignant (C5) มีค่าเป็นศูนย์และประเมินค่าไม่ได้ตามลำดับ การศึกษานี้พบ กรณีวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันระหว่างผล FNAC และผลชิ้นเนื้อ 11 ตัวอย่าง เกิดขึ้นใน ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (52.8 ± 13.8 ปี เทียบกับ 38.7 ± 15 ปี, $OR=1.06$, 95% CI (1.03-1.11), $p < 0.001$) ลักษณะก้อน ที่มีถุงน้ำร่วมมีแนวโน้มที่ จะทำให้มีการวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันเมื่อเทียบกับก้อนแข็ง ($OR = 4.76$, 95% CI (1.31-17.25), $p = 0.018$) การวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันยังพบได้ในกรณีมีปัญหาคุณภาพ สไลด์ ทั้งกรณีขีดจำกัดของปริมาณเซลล์ รวมถึงการเสียสภาพของเซลล์และการปน เปื้อน ($OR=10.09$, 95% CI (2.61-39.00), $p < 0.001$) และ $OR=22.42$, 95% CI (3.50 - 143.57), $p < 0.001$)

- สรุป** : FNAC มีความแม่นยำสำหรับการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม แต่ยังคงพบข้อจำกัดจากการวินิจฉัย ในรอยโรคบางลักษณะที่มีส่วนประกอบเป็นถุงน้ำ (cyst) ปัญหาทางเทคนิค (ขีดจำกัด ปริมาณเซลล์และการเตรียมสไลด์) และสิ่งส่งตรวจที่เก็บมาจากผู้ป่วยสูงอายุ ดังนั้น ควรพิจารณาร่วมกับการประเมินผู้ป่วย 3 ด้าน (Triple Assessment) เสมอเพื่อเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย
- คำสำคัญ** : เซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก การประเมินผู้ป่วย 3 ด้าน ความแม่นยำ ความไม่สอดคล้องกัน

ABSTRACT

- Background** : Fine needle aspiration cytology is a part of triple assessment of breast lesions, including clinical breast examination, imaging studies (Mammogram and Ultrasound) and pathological diagnosis (Fine needle aspiration cytology: FNAC or Core needle biopsy: CNB). It has an important role as a guide to preoperative decision and management. It is useful due to fast turnaround time, high accuracy, cost efficiency, and minimal invasive procedure.
- Objective** : The aim of this study was to evaluate the accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) compared with histology of breast lumps and was to determine factors affecting the discordant diagnosis between cytology and histology.

Materials and Methods: The study was a cross-sectional study by collecting data in patients with breast lumps and underwent a cytological diagnosis with fine needle aspiration cytology (FNAC) followed by a histology in the same lesion in Surin Hospital from 1st January 2012 to 31st December 2020. FNAC were reported based on The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. The numbers of cytological specimens were 485 cases; which remained 373 cases from 342 patients after inadequate samples were excluded. For calculating, categories of C2 and C3 were reclassified as benign diagnoses while C4 and C5 were reclassified as malignant diagnoses. The quantitative data were analyzed by using the statistical analysis software (STATA) and using Generalized Estimating Equations (GEE) method. Data were evaluated the likelihood ratio and were calculated accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, false positive and false negative. The relationships of factors affecting the discordant diagnosis were also described.

Results : A series of 373 cases revealed benign lesions (C2) in 274 cases (73.5%), atypical lesions (C3) in 5 cases (1.3%), suspicious for malignancy (C4) in 20 cases (5.4%) and malignant (C5) in 74 cases (19.8%). The present study showed sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of 90.3%, 99.6%, 98.9%, 96.4% and 97.1%, respectively. False positive and false negative were 0.3% and 2.7%, respectively. FNAC likelihood ratio for malignant of the benign diagnosis was 0.10 (95% CI, 0.06 - 0.18), of the atypical diagnosis was 0, of the suspicious favor malignant diagnosis was 49.81 (95% CI, 6.75-367.31), and of the malignant was not applicable. There were 11 cases in cytohistological discordance; occurred significantly in older patients (52.8 ± 13.8 years compared with 38.7 ± 15 years, OR=1.06, 95% CI (1.03 - 1.11), $p < 0.001$), correlated with breast lumps containing cysts (OR=4.76 95% CI (1.31 - 17.25), $p = 0.018$) and occurred in case of technical problems; including limited cellularity and slide preparation (OR=10.09, 95% CI (2.61 - 39.00), $p < 0.001$ and OR =22.42, 95% CI (3.50 -143.57), $p < 0.001$).

Conclusion : FNAC is still accurate for the diagnosis of breast lumps. However, the interpretation may be restricted in some conditions; breast lumps with cystic components, technical problems (limitation of cellularity and slide preparation) and specimens collecting from elderly patients, leading to cytohistological discordance. The triple assessment including physical examination, pathological assessment, and imaging studies are recommended to maximize accurate diagnosis.

Keywords : Fine-Needle Aspiration Cytology, Triple Assessment, Accuracy, Discordant

หลักการและเหตุผล

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในสตรีไทย และทั่วโลกตามฐานข้อมูลของ International Agency for Research on Cancer(IARC) ของ WHO ในปี 2020 พบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 2.3 ล้านราย คิดเป็นร้อยละ 11.7 ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด ส่วนในประเทศไทย เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในสตรีไทยคิดเป็นร้อยละ 22.8 ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่เพศหญิงทั้งหมด^(1, 2) เป็นโรคที่มีผลการรักษาดีหากวินิจฉัยได้ในระยะเริ่มแรก ก่อนที่เต้านมพบได้ทั้งลักษณะเป็นก้อนแข็ง (solid) หรือเป็นถุงน้ำ (Cyst) แม้ส่วนใหญ่ไม่ใช่มะเร็ง แต่มีถึงร้อยละ 10 ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็ง และจำเป็นต้องได้รับการรักษา ดังนั้นการค้นหาความผิดปกติของเต้านมได้เร็ว ประเมินความเป็นไปได้ของมะเร็งและให้การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมจึงมีความสำคัญเพื่อเพิ่มโอกาสในการรักษา และรอดชีวิต^(3, 4)

การวินิจฉัยโรคเต้านมสามารถทำได้โดยประเมินผู้ป่วย 3 ด้าน (Triple Assessment) ประกอบด้วย การตรวจร่างกายรวมถึงการซักประวัติสืบค้นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม ร่วมกับการประเมินทางรังสีวินิจฉัย (Mammogram และ Ultrasound) และการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (Fine needle aspiration cytology : FNAC หรือ Core needle biopsy : CNB)⁽⁵⁾ ในส่วนของ การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มีการศึกษาเปรียบเทียบผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก (FNAC) และผลการเจาะตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดใหญ่ (CNB) พบว่าในสถานการณ์ที่คล้ายคลึงกัน ความไว (Sensitivity) ของ CNB ดีกว่า FNAC ในขณะที่ความจำเพาะ (Specificity) ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ⁽⁶⁾ ข้อดีของการตรวจ FNAC คือเป็นหัตถการที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวมาก ทำได้เร็ว ต้นทุนต่ำ รายงานผลวินิจฉัยได้เร็ว อัตราการยอมรับของผู้ป่วยสูง พบโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนจากการทำหัตถการได้น้อย มีความไวและความจำเพาะสูงสำหรับการวินิจฉัยโรคลุ่มมะเร็ง สามารถใช้ในการวินิจฉัยรอยโรคที่รักแร้และการกลับเป็นซ้ำของโรคได้⁽⁷⁾ แต่เป็นเทคนิคที่ต้องอาศัยทักษะและประสบการณ์ของผู้ทำหัตถการและผู้วินิจฉัย ในประเทศไทยยังมีการตรวจ FNAC เพื่อช่วยวินิจฉัยก้อนที่เต้านม แม้หลายประเทศ อาทิ สหราชอาณาจักร เสนอให้เลือกทำ CNB ในการ

ประเมินมะเร็งเต้านมก่อนการผ่าตัด⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม FNAC ยังมีประโยชน์และมีบทบาทในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านมโดยเฉพาะกลุ่มประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด⁽⁹⁾

โรงพยาบาลสุรินทร์ มีการตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาด้วยวิธีเจาะดูดเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็กตั้งแต่ปี พ.ศ.2550 แต่ยังมีข้อสงสัยในเรื่องความถูกต้องแม่นยำ รวมถึงข้อจำกัดในการวินิจฉัย แม้ที่ผ่านมามีหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงความแม่นยำของ FNAC ในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม ผลการศึกษามีความแตกต่างกันในแต่ละที่ ขึ้นกับหลายปัจจัย ทั้งจากผู้ทำหัตถการ ผู้ให้การวินิจฉัย และปัจจัยด้านเทคนิค อีกทั้งมีความแตกต่างในคัดเลือกและการเก็บข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่าง และรูปแบบการรายงานผล จึงเป็นที่มาในการศึกษาความแม่นยำของผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านม และศึกษากรณีวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันระหว่างผลเซลล์วิทยาและผลชิ้นเนื้อ และมีการเปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันเพื่อการแก้ไขปรับปรุง เฝ้าระวังและพัฒนากระบวนการในการวินิจฉัย และเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุรินทร์ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความแม่นยำของผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กเมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อ
2. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการวินิจฉัยกรณีไม่สอดคล้องระหว่างผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กและผลชิ้นเนื้อ

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นแบบ Cross-sectional study โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่มีพยาธิสภาพที่เต้านมที่โรงพยาบาลสุรินทร์ และได้รับการตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มเจาะดูดขนาดเล็ก (FNAC) ตามด้วยการตรวจชิ้นเนื้อของรอยโรคเดียวกันตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2563 การตรวจวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาเจาะด้วยเข็มเจาะดูดขนาดเล็ก ทำโดยผ่านเทคนิคการตรวจเต้านมหรืออัลตราซาวด์นำทาง เจาะดูดโดยแพทย์แผนกศัลยกรรมด้วยเข็มขนาด 21-23 หยดส่งส่งตรวจลงบนสไลด์กระจก

ประมาณ 4 แผ่น ใช้วิธีตรวจทางเซลล์วิทยาแบบปกติ (conventional cytology) แขนในเอทานอล 95% และ ย้อมด้วยวิธี Papanicolaou ตามวิธีมาตรฐาน แผลผล โดยพยาธิแพทย์รายละ 1 ท่าน รวม 4 ท่าน การรายงาน ผลอ้างอิงจาก The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology⁽¹⁰⁾ จัดเป็นกลุ่ม (category number) 1, 2, 3, 4 และ 5 บ่งถึง inadequate, benign, atypical, suspicious of malignancy และ malignant ตามลำดับ โดยมีตัวแปร ที่ร่วมศึกษาเป็นเพศ อายุ ขนาดก้อน ตำแหน่งก้อน ลักษณะก้อนและ ปัจจัยทางเทคนิค ก่อนจะเข้าสู่การ รายงานผลการวินิจฉัย และได้ทำการจัดกลุ่มการรายงาน ผลใหม่ โดยจัดกลุ่ม C4 และ C5 อยู่ในกลุ่มมะเร็ง และ จัดกลุ่ม C2 และ C3 อยู่ในกลุ่มไม่ใช่มะเร็ง เพื่อศึกษาและ คำนวณหาค่าความแม่นยำต่อไป

กลุ่มตัวอย่าง กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาคือ จำนวนสิ่งส่งตรวจทั้งหมด 485 ตัวอย่าง ที่ได้รับการตรวจ วินิจฉัยทางเซลล์วิทยาด้วยเข็มเจาะดูดขนาดเล็ก (FNAC) และมีการยืนยันโดยการตรวจชิ้นเนื้อในตำแหน่งเดียวกัน สิ่งส่งตรวจจะถูกคัดออกจากการศึกษากรณีที่เกิดทาง เซลล์วิทยาเป็น inadequate specimen (C1) ซึ่งมี จำนวนทั้งหมด 112 ตัวอย่าง ได้จำนวนสิ่งส่งตรวจที่ เข้าทำการศึกษาทั้งสิ้น 373 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 342 ราย สอดคล้องกับการคำนวณขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่าง จำนวนจากการทบทวน วรรณกรรมเพื่อศึกษาความถูกต้องของการวินิจฉัย FNAC เมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อภายใต้สมมติฐานว่ากลุ่มวินิจฉัยที่ ไม่สอดคล้องกัน (Discordant) ที่เป็น false negative น้อยกว่าร้อยละ 5 และการทำ Pilot study ในโรงพยาบาลสุรินทร์พบว่ากลุ่มวินิจฉัยที่ไม่สอดคล้องกัน (Discordant) ที่เป็น false negative ได้ร้อยละ 12 กำหนดการทดสอบเป็น one-sample comparison of proportion to hypothesized value กำหนด Power ที่ร้อยละ 80 เทียบสัดส่วนจากกลุ่มผู้ป่วย จึงคำนวณ ขนาดการศึกษาได้ อย่างน้อยจำนวน 370 ตัวอย่าง

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลด้วย โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติวิเคราะห์ STATA 15.1 และ วิเคราะห์ด้วยวิธี Generalized Estimating Equations

(GEE) ประเมินความสามารถในการทำนายความเป็น มะเร็งของก้อนด้วย likelihood ratio ที่ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 คำนวณค่าความแม่นยำในการวินิจฉัย (diagnosis of accuracy) ค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าการทดสอบให้ผลบวก แล้วเป็นโรคจริง (positive predictive value) ค่าการ ทดสอบให้ผลลบแล้วไม่เป็นโรคจริง (negative predictive value) ผลบวกหลง (false positive) และผลลบหลง (false negative) ตัวแปรเชิงปริมาณนำเสนอด้วยการ วิเคราะห์ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) อธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการ วินิจฉัยที่ไม่สอดคล้องกัน (Discordant)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการ พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่หนังสือรับรอง 28/2564

ผลการศึกษา

การศึกษาสิ่งส่งตรวจทั้งหมดจำนวน 373 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยทั้งหมด 342 ราย พบมีอายุอยู่ระหว่าง 12-78 ปี อายุเฉลี่ย 38.2±15.0 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการ วินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมมีแนวโน้มอายุมากกว่าอย่างมี นัยสำคัญ โดยผู้ป่วยที่มีก้อนที่เต้านมอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมสูงกว่า 11.84 เท่า (Adjusted OR = 11.84 ค่า 95% CI (6.08 - 23.06), p<0.001) ก่อนมีขนาดตั้งแต่ 0.5-16 เซนติเมตร ค่ามัธยฐานของขนาดก้อนเนื้อ (เปอร์เซ็นต์ไทล์ 25, เปอร์เซ็นต์ไทล์ 75) มีค่า 2.5 เซนติเมตร (1.6,3.4) โดยก้อนที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมมีแนวโน้มที่จะ มีขนาดใหญ่กว่ากลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ ค่ามัธยฐานของขนาดก้อนเนื้อในกลุ่มวินิจฉัยเป็นมะเร็ง เต้านมเทียบกับกลุ่มไม่เป็นมะเร็งเท่ากับ 2.7 เซนติเมตร (2.0, 4.0) เทียบกับ 2.3 เซนติเมตร (1.6, 3.0) (adjusted OR = 1.23 (95% CI 1.03-1.48); p = 0.026) โดยก้อน ที่มีลักษณะถุงน้ำและมีลักษณะร่วมมีโอกาได้รับการ วินิจฉัยมะเร็งน้อยกว่าก้อนแข็งอย่างมีนัยสำคัญตามลำดับ (adjusted OR = 0.08, 95% CI (0.01-0.78);

p = 0.03 และ adjusted OR = 0.32, 95% CI (0.14-0.76); p = 0.009) ในด้านการประเมินคุณภาพสไลด์ของสิ่งส่งตรวจส่วนใหญ่ไม่พบปัญหา แต่ร้อยละ 11.8 ของสิ่งส่งตรวจทั้งหมดเป็นสไลด์ที่มีขีดจำกัดของปริมาณเซลล์ และร้อยละ 2.4 เป็นสไลด์ที่มีการเสียสภาพของเซลล์และการปนเปื้อน คุณภาพสไลด์ที่มีการเสียสภาพของเซลล์และการปนเปื้อนไม่มีผลต่อการวินิจฉัยเป็นมะเร็ง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูล Risk factors associated with malignancy

ลักษณะที่ศึกษา	Histology		Adjusted OR 95% CI	p-value
	Malignant (n=103 lesions)	Benign (n=270 lesions)		
เพศ (102 : 240 patients)				
หญิง	102 (30.3%)	235 (69.7%)		
ชาย	-	5 (100.0%)		
อายุ (ปี) (102:240 patients)	52.4±12.0	33.5±12.7	1.17 (1.13-1.22)	<0.001†
ขนาดก้อน (cm.)				
≤2	34 (22.1%)	120 (77.9%)	1	
2.1-5	57 (29.1%)	139 (70.9%)	2.93 (1.46-5.90)	0.003*
>5	12 (52.2%)	11 (47.8%)	17.43 (4.45-68.23)	<0.001†
ลักษณะก้อน				
ก้อนแข็ง (Solid)	80 (29.5%)	191 (70.5%)	1	
ถุงน้ำ (Cysts)	1 (8.3%)	11 (91.7%)	0.08 (0.01-0.78)	0.030*
ลักษณะรวม	22 (24.4%)	68 (75.6%)	0.32 (0.14-0.76)	0.009*
ตำแหน่งก้อน				
Nipple/Central portion	5 (38.5%)	8 (61.5%)	0.08 (0.00-1.89)	0.118
Upper inner quadrant (UIQ)	10 (21.7%)	36 (78.3%)	1	
Lower inner quadrant (LIQ)	7 (25.9%)	20 (74.1%)	0.63 (0.17-2.31)	0.482
Upper outer quadrant (UOQ)	33 (36.3%)	58 (63.7%)	0.68 (0.26-1.81)	0.441
Lower outer quadrant (LOQ)	16 (55.2%)	13 (44.8%)	6.23 (1.77-21.89)	0.004*
Upper	6 (20.7%)	23 (79.3%)	0.21 (0.05-0.83)	0.026*
Lower	6 (30.0%)	14 (70.0%)	0.83 (0.16-4.27)	0.822
Medial	6 (46.2%)	7 (53.8%)	1.87 (0.32-11.01)	0.488
Lateral	6 (26.1%)	17 (73.9%)	1.22 (0.33-4.51)	0.762
Axillary tail	-	1 (100.0%)	N/A	N/A
No record	8 (9.9%)	73 (90.1%)	0.12 (0.03-0.46)	0.002*
คุณภาพสไลด์				
ไม่พบปัญหา	82 (25.6%)	238 (74.4%)	1	
ขีดจำกัดของปริมาณเซลล์	14 (31.8%)	30 (68.2%)	1.84 (0.83-4.07)	0.131
การเสียสภาพของเซลล์/ปนเปื้อน	7 (77.8%)	2 (22.2%)	6.41 (0.30-138.03)	0.236

*p <0.05 †p <0.001

‡Data were presented by number (percentage) or mean ± standard deviation or median (percentile 25, percentile 75)

Odds ratio (OR), Confidence interval (CI)

ตารางที่ 2 การรายงานผล Fine Needle Aspiration Cytology ในผู้ป่วยที่มีก้อนบริเวณเต้านม 373 ตัวอย่าง

Cytologic categories	Sample
C2: Benign (n= 274)(73.5%)	
Inflammatory breast lesions	17
Fibrocystic change	21
Fibroadenoma	216
Phyllodes tumor	7
Papilloma	2
No record	11
C3: Atypical (n= 5)(1.3%)	
C4: Suspicious, favor malignancy (n= 20)(5.4%)	
C5: Malignant (n= 74)(19.8%)	
Ductal carcinoma	72
No record	2
Total	373

การรายงานผลทางเซลล์วิทยานำมาซึ่งการผ่าตัดและยืนยันผลโดยการตรวจวินิจฉัยชิ้นเนื้อในตำแหน่งเดียวกัน โดยวิธีเจาะชิ้นเนื้อจากก้อนเต้านม (Core needle biopsy) การผ่าตัดก้อนเต้านม (Excision) และจากการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด (Mastectomy/ Radical mastectomy) คิดเป็นร้อยละ 2.1, 75.1 และ 22.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 3) ข้อสังเกตในการรายงานผลทางเซลล์วิทยากลุ่ม C3 ผลการวินิจฉัยชิ้นเนื้อพบว่าเป็นกลุ่มไม่ไข่มะเร็งทั้งหมด ในขณะที่กลุ่ม C4 จำนวน 19 ใน 20 ตัวอย่างมีผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งจริง ที่เหลือ 1 ตัวอย่างมีการรายงานผลเป็นก้อนไม่ไข่มะเร็ง คือ fibroadenoma

ตารางที่ 3 Histopathological diagnoses in 373 breast lesions based on cytologic categories

Histology	Cytology				Total
	C2	C3	C4	C5	
Benign (n= 268)(71.9%)					
Inflammatory / infectious	6				6
Fibrocystic disease	15				15
Fibroadenoma	177	1	1		179
Benign phyllodes tumor	26	1			27
Hamartoma of breast	4				4
Adenosis	7	1			8
Intraductal papilloma	4				4
Duct ectasia	1				1
Gynecomastia	4				4
Radial scar	1	1			2
Fibroadenoma with fibrocystic change	10	1			11
Fibroadenoma with sclerosing adenosis	3				3
Benign phyllodes tumor with fibrocystic change	1				1
Myositis ossificans	1				1
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	1				1
Tubular adenoma	1				1
Atypical lesion (or borderline lesion) (n= 2)(0.5%)					
Atypical ductal hyperplasia	2				2
Malignant (n= 103)(27.6%)					
Ductal carcinoma in situ	1		2	2	5
Invasive ductal carcinoma and Variant	9		12	61	82
Invasive lobular carcinoma			3	1	4
Invasive ductal carcinoma with DCIS			2	10	12
Total	274	5	20	74	373

จากการศึกษายังพบว่า มี 11 ตัวอย่างที่ให้การวินิจฉัยไม่ตรงกัน (discordant) โดยรายงานผลทางเซลล์วิทยาไม่เป็นมะเร็ง แต่พิสูจน์ได้ว่าเป็นมะเร็งเมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อถือเป็นผลลบหลวง (false negative) 10 ตัวอย่าง และรายงานผลสงสัยมะเร็งแต่พิสูจน์ว่าไม่ใช่มะเร็งเมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อ ถือเป็นผลบวกหลวง (false positive) 1 ตัวอย่าง ผลการศึกษาการตรวจวินิจฉัยก้อนบริเวณเต้านมโดย FNAC เมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อ สามารถคำนวณค่าทางสถิติได้ดังตารางที่ 4 วิเคราะห์ได้ค่าผลลบหลวง (false negative) คิดเป็นร้อยละ 2.7 ค่าผลบวกหลวง

(false positive) ร้อยละ 0.3 และเมื่อได้รับการวินิจฉัย FNAC ไม่เป็นมะเร็ง (benign) อัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) ลดลงจาก baseline risk 0.10 เท่า และเมื่อได้รับการวินิจฉัยสงสัยเป็นมะเร็ง (suspicious, favor malignancy) อัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) เพิ่มขึ้นจาก baseline risk 49.81 เท่า แต่อัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง(likelihood ratio)เมื่อได้รับการวินิจฉัยเป็น atypical (C3) และ malignant (C5) มีค่าเป็นศูนย์และประเมินค่าไม่ได้ตามลำดับ

ตารางที่ 4 Table of comparison of FNAC diagnosis with histology (Gold standard)

ผลตรวจ FNA	ผลตรวจชิ้นเนื้อ จำนวน (ร้อยละ)		LR of positive (+) (95% CI)
	Malignancy (n=103)	Benign (n=270)	
Benign	10 (9.7%)	264 (97.8%)	0.10 (0.06-0.18)
Atypical	-	5 (1.9%)	0
Suspicious, favor malignancy	19 (18.4%)	1 (0.4%)	49.81 (6.75-367.31)
Malignancy	74 (71.8%)	-	N/A

Diagnosis test based on benign (include C2-C3) VS malignancy (include C4-C5)

Statistic	Value	95%CI
Accuracy	97.1%	(94.8-98.5)
Sensitivity	90.3%	(82.9-95.3)
Specificity	99.6%	(98.0-100.0)
Positive predictive value (PPV)	98.9%	(92.9-99.8)
Negative predictive value (NPV)	96.4%	(93.7-98.0)

Likelihood ratio (LR)

เมื่อเปรียบเทียบกรณีให้การวินิจฉัยที่ไม่สอดคล้องกัน (discordant) กับกรณีให้การวินิจฉัยตรงกัน (concordant) พบว่ากรณีผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็ง (malignant) มีโอกาสได้รับการวินิจฉัยไม่สอดคล้อง (discordant) มากกว่าผลชิ้นเนื้อที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR= 28.9, 95% CI (3.64-229.58), p=0.001) การวินิจฉัยไม่สอดคล้อง (discordant) พบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (52.8 ±13.8 ปี เทียบกับ 38.7 ± 15 ปี, OR= 1.06, 95% CI (1.03-1.11), p <0.001) ก้อนที่มีถุงน้ำเป็นลักษณะร่วมมีแนวโน้มที่จะให้การวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันเมื่อเทียบกับลักษณะก้อนแข็งอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 4.76, 95%

CI (1.31-17.25), p=0.018) และในกรณีที่ให้การวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันจะมีความสัมพันธ์กับคุณภาพสไลด์ที่มีปัญหา ทั้งกรณีขีดจำกัดของปริมาณเซลล์ รวมถึงการเสียสภาพของเซลล์และการปนเปื้อนอย่างมีนัยสำคัญตามลำดับ (OR =10.09, 95% CI (2.61-39.00); p = 0.001 และ OR = 22.42, 95% CI (3.50-143.57); p = 0.001) ดังตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามแม้ผลการศึกษาอาจพบว่ามีนัยสำคัญ แต่ขนาดของกลุ่มย่อยที่วินิจฉัยไม่สอดคล้องกันมีจำนวนไม่มากเพียง 11 ตัวอย่าง ฉะนั้นนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษากลุ่มย่อยนี้สำหรับกรณีการวินิจฉัยไม่สอดคล้องกันควรพิจารณาร่วมกับบริบทของโรงพยาบาลแต่ละแห่ง

ตารางที่ 5 Risk factors associated with discordant

ลักษณะที่ศึกษา	Discordant (n=11 lesions)	Concordant (n=362 lesions)	OR 95% CI	p-value
เพศ (11:331 patients)				
หญิง	11 (3.3%)	326 (96.7%)	N/A	N/A
ชาย	-	5 (100.0%)		
อายุ (ปี) (11:331 patients)	52.8±13.8	38.7±15.0	1.06 (1.03-1.11)	0.001*
ขนาดก้อน (cm.)	2.0 (1.2,3.0)	2.5 (1.7,3.4)	0.93 (0.52-1.67)	0.819
ลักษณะก้อน				
ก้อนแข็ง (Solid)	4 (1.5%)	267 (98.5%)	1	
ถุงน้ำ (Cysts)	1 (8.3%)	11 (91.7%)	6.11 (0.63-59.30)	0.118
ลักษณะรวม	6 (6.7%)	84 (93.3%)	4.76 (1.31-17.25)	0.018*
ข้าง				
ขวา	4 (2.2%)	175 (97.8%)	1	
ซ้าย	7 (3.6%)	187 (96.4%)	1.64 (0.47-5.67)	0.436
คุณภาพสไลด์				
ไม่พบปัญหา	4 (1.3%)	316 (98.8%)	1	
ซีตจำกัดของปริมาณเซลล์	5 (11.4%)	39 (88.6%)	10.09 (2.61-39.00)	0.001*
การเสียดสีของเซลล์และการปนเปื้อน	2 (22.2%)	7 (77.8%)	22.42 (3.50-143.57)	0.001*

*p<0.05

วิจารณ์

ตามแนวทางของ The National Breast Cancer Screening Programme แนะนำว่าการรายงานผล FNAC สามารถยอมรับได้ที่ค่าความไว (sensitivity) มากกว่าร้อยละ 80 ความจำเพาะ (specificity) มากกว่าร้อยละ 60 ผลลบหลวง (false negative) น้อยกว่าร้อยละ 5 และผลบวกหลวง (false positive) น้อยกว่าร้อยละ 1⁽¹¹⁾ เมื่อศึกษาข้อมูลในโรงพยาบาลสุรินทร์ พบว่ามีค่าดังกล่าวอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่ทำในลักษณะเดียวกันทั้งในไทยและต่างประเทศอ้างอิงการทบทวนวรรณกรรมโดย Chaiwun B และ Thorner P⁽¹²⁾ ที่รายงานความไวในช่วงร้อยละ 75.8-98.7 ค่าความจำเพาะในช่วงร้อยละ 60-100 Positive predictive value ในช่วงร้อยละ 93.5-100 Negative predictive value ในช่วงร้อยละ 67-95.7 และค่าความแม่นยำในการวินิจฉัยในช่วงร้อยละ 72-94.8 สำหรับผลบวกหลวงและผลลบหลวงอยู่ในช่วงร้อยละ 0-2.5 และ 2.5-17.9 ตามลำดับ ในส่วนการคำนวณ likelihood ratio มัก

คำนวณผลแยกกันตามกลุ่มการวินิจฉัย FNAC เนื่องจากการรายงานผลแต่ละกลุ่มจะส่งผลต่อการตัดสินใจของแพทย์ในการวางแผนการรักษาต่อไป ใกล้เคียงกับการทบทวนวรรณกรรมโดย Giard RW⁽¹³⁾ เปรียบเทียบอัตราส่วนความเป็นไปได้ต่อการวินิจฉัยมะเร็งโดย FNAC ในแต่ละกลุ่มการวินิจฉัย (แม้การแบ่งกลุ่มการวินิจฉัยจะเปลี่ยนแปลงไปบ้างในปัจจุบัน) พบว่าเมื่อได้รับการวินิจฉัยไม่เป็นมะเร็ง (benign) อัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) จะอยู่ในช่วง 0-0.3 เมื่อได้รับการวินิจฉัยสงสัยเป็นมะเร็ง (Suspicious, favor malignancy) อัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) จะอยู่ในช่วง 51 ถึงประเมินค่าไม่ได้ (infinite) และเมื่อได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็ง (malignancy) อัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) จะสูงถึง 777 ถึงประเมินค่าไม่ได้ (infinite) ส่วนกลุ่มวินิจฉัย unsatisfactory มีอัตราการต่อรองที่ผู้ป่วยจะเป็นมะเร็ง (likelihood ratio) อยู่ในช่วง 0-1.1

จากการศึกษาประเภทการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน⁽¹⁴⁾ ได้มีข้อพิพาทเรื่องการคัดเลือกการรายงานผลทางเซลล์วิทยาในกลุ่ม C1 เข้าร่วมการวิจัย หลายการศึกษาคัดกลุ่มวินิจฉัย C1 ออกจากการวิเคราะห์ เนื่องจากให้ความสำคัญกับการเก็บตัวอย่างที่เพียงพอ (adequate) ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัยรอยโรค แต่จากการศึกษาของ Lee HC⁽¹⁵⁾ กลับพบมะเร็งเต้านมอยู่ในกลุ่มวินิจฉัย C1 ถึงร้อยละ 8.5 โดยทั้งสองกลุ่มสามารถให้การวินิจฉัยที่มีค่าความไว (sensitivity) ใกล้เคียงกันทั้งกรณีคัดกลุ่ม C1 ออกและรวม C1 ไว้ในการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 92.7 และ 92.0 แต่ค่าความจำเพาะ (specificity) ในกรณีคัดกลุ่ม C1 ออกจะสูงกว่ากลุ่มที่รวม C1 ไว้ในการศึกษา คิดเป็นร้อยละ 94.8 และ 76.8 และอธิบายว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น C1 มีโอกาสวินิจฉัยไม่พบความผิดปกติ (underestimate rate) แต่ตรวจพบเป็นมะเร็งภายหลัง ดังนั้นหากพบข้อสงสัยทางคลินิกในกลุ่มวินิจฉัย C1 จึงไม่สามารถตัดการวินิจฉัยมะเร็งออกไปได้ ควรพิจารณา ร่วมการประเมินผู้ป่วย 3 ด้าน (Triple Assessment) ที่กล่าวไว้ข้างต้น และแนะนำให้เจาะชิ้นเนื้อจากก้อนเต้านมในเวลาต่อมา เพื่อลดโอกาสผิดพลาดในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมและนำมาซึ่งการรักษาที่ล่าช้า สำหรับการศึกษานี้ ผู้วิจัยเลือกทำการศึกษาแบบตัดกลุ่ม C1 ออก เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเมื่อได้รับการวินิจฉัยในกลุ่มดังกล่าวจะมีการเก็บตัวอย่างส่งตรวจซ้ำอีกครั้งในเวลาต่อมา ทั้งในรูปแบบการทำ FNAC ซ้ำหรือยืนยันโดยทำ CNB เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่นำไปสู่การวางแผนการรักษา ผลการศึกษานี้พบกลุ่มวินิจฉัย C1 คิดเป็นร้อยละ 23.1 ถือว่าเป็นอัตราที่สูง สาเหตุเกิดได้จากปริมาณเซลล์ที่น้อยเกินกว่าจะให้การวินิจฉัย การรักษาสภาพของเซลล์ (fixation) ไม่ดีพอ การเตรียมสไลด์ที่มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์ (artifacts) ปัญหาจากการย้อม มีเลือด ซากเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เน่าตายมาบดบังรายละเอียดของเซลล์ รวมถึงผู้ทำหัตถการหรือพยาธิแพทย์ผู้ให้การวินิจฉัยขาดประสบการณ์⁽¹⁶⁾

แม้ว่าการศึกษานี้พบว่า FNAC ในการวินิจฉัยก้อนที่เต้านมมีความถูกต้องแม่นยำในเกณฑ์ที่รับได้ แต่ก็

ยังพบว่ามีข้อผิดพลาดในการวินิจฉัยที่ไม่สอดคล้องระหว่างผลเซลล์วิทยาและผลชิ้นเนื้อ ทั้งกรณีผลบวกหลวง (false positive) และผลลบหลวง (false negative) จากผลการศึกษานี้ กรณีวินิจฉัยเป็นผลลบหลวง (false negative) มีจำนวน 10 ตัวอย่าง เพศหญิงอายุตั้งแต่ 27-71 ปี 8 ใน 10 ตัวอย่างมีอายุมากกว่า 40 ปี ขนาดก้อนที่เต้านมอยู่ระหว่าง 0.6-8.0 เซนติเมตร ขนาดเฉลี่ย 2.7 ± 2.2 เซนติเมตร ใน 10 ตัวอย่างวินิจฉัย FNAC เป็นการอักเสบ (Mastitis) 3 ตัวอย่าง Fibrocystic disease 3 ตัวอย่าง Fibroadenoma 2 ตัวอย่าง และที่เหลือเป็น Benign phyllodes tumor เมื่อเทียบกับผลชิ้นเนื้อ พบว่า ใน 1 ตัวอย่างวินิจฉัยเป็น Ductal carcinoma in situ และอีก 9 ตัวอย่างการวินิจฉัยเป็น Invasive ductal carcinoma โดยจำนวน 6 ใน 9 ของกลุ่ม Invasive ductal carcinoma มี Differentiation เป็น Grade 1 และมีลักษณะพิเศษเป็น Papillary และ Mucinous subtype เมื่อพิจารณาด้านคุณภาพสไลด์ในกรณีวินิจฉัยเป็นผลลบหลวง (false negative) พบว่ามีคุณภาพที่ดีเพียง 3 ตัวอย่าง อีก 7 ตัวอย่างพบมีปัญหาทั้งเรื่องปริมาณเซลล์และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเซลล์ในสไลด์ ส่วนกรณีวินิจฉัยเป็นผลบวกหลวง (false positive) พบเพียง 1 ตัวอย่าง เป็นเพศหญิง อายุ 44 ปี ก้อนที่เต้านมมีขนาด 1.2 เซนติเมตร เป็นลักษณะร่วมของก้อนแข็งและถุงน้ำ ได้รับการวินิจฉัยเซลล์วิทยาสงสัยมะเร็ง (suspicious, favor malignancy) ไม่ระบุชนิด มีการรายงานผลชิ้นเนื้อเป็น Fibroadenoma ร่วมกับ Fibrocystic disease กรณีวินิจฉัยไม่สอดคล้องกัน (discordant) ระหว่างผลเซลล์วิทยาและผลชิ้นเนื้อ มีแนวโน้มพบในก้อนที่เป็นมะเร็งมากกว่าไม่ใช่มะเร็ง พบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่ากลุ่มวินิจฉัยตรงกัน (concordant) อย่างมีนัยสำคัญ โดยอายุเฉลี่ยเท่ากับ 52.8 ± 13.8 ปี เทียบกับ 38.7 ± 15.0 ปี สันนิษฐานว่าอายุที่มากขึ้นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของเต้านมซึ่งอาจเป็นอุปสรรคต่อการวินิจฉัย สอดคล้องกับข้อมูล⁽⁴⁾ ที่ได้กล่าวถึงลักษณะของเต้านมกับการเปลี่ยนแปลงตามอายุว่า ตั้งแต่ช่วงอายุ 30 จนถึงในช่วงก่อนวัยหมดประจำเดือนจนถึงหมดประจำเดือน เต้านมจะมีความเปลี่ยนแปลงลักษณะของ

กลีบต่อมนม (lobules) และเนื้อเยื่อเยื่อโครงสร้างพิเศษในกลีบต่อมนม (specialized stroma) ซึ่งเตรียมไว้สำหรับสร้างน้ำมันหัตถ์และฝอลง เนื้อเยื่อโครงสร้างระหว่างกลีบต่อมนม (interlobular stroma) ถูกเปลี่ยนจากเส้นใย fibrous stroma ไปเป็นเนื้อเยื่อไขมัน จนถึงวัยหมดประจำเดือนลักษณะเต้านมจะมีความยืดหยุ่นลดลง เสียรูปร่างและเกิดการหย่อนคล้อย โดยการเปลี่ยนแปลงมีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงทั้งภายในและภายนอก

การศึกษาของ Park IA และ Ha EK⁽¹⁷⁾ ได้กล่าวถึงสาเหตุที่มีความเกี่ยวข้องกับการรายงานผลเป็นผลลบ (false negative) มีได้หลายปัจจัย ทั้งตัวแปรทางคลินิก ประสิทธิภาพของกระบวนการการเจาะดูด ขนาดก้อน และ Differentiation ของเนื้อเยื่อเนื้องอก หรือลักษณะเซลล์มีความผิดปกติเพียงเล็กน้อย รวมถึงประสบการณ์ของผู้ทำหัตถ์หรือพยาธิแพทย์ผู้ให้การวินิจฉัย พยาธิแพทย์ขาดการฝึกอบรม มีปริมาณงานที่มากเกินไป และขาดการเชื่อมโยงกับข้อมูลทางคลินิกและผลทางรังสีวิทยา เทคนิคการสุ่มตัวอย่างที่ไม่ดี ตำแหน่งพยาธิสภาพคลาดเคลื่อน และลักษณะก้อนขอบเรียบที่เซลล์มีความผิดปกติเพียงเล็กน้อย^(18,19) แต่ผลการศึกษานี้ ขนาดก้อนเนื้องอกไม่มีผลต่อการวินิจฉัยที่ไม่สอดคล้องกัน ส่วนการวินิจฉัยที่เป็นผลบวก (false positive) มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า รอยโรคที่พบบ่อย คือกลุ่ม Epithelial proliferative lesions เช่น Ductal hyperplasia, Lobular hyperplasia รวมถึง Fibrocystic disease และพยาธิสภาพเต้านมที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Fibroadenomas ที่มีปริมาณเซลล์ของเยื่อบุผิว มีโอกาสสูงที่จะตกอยู่ในกลุ่มสงสัยมะเร็ง

Shabb NS และคณะ⁽²¹⁾ ได้ศึกษาถึงการรายงานผล FNAC ที่มีคุณลักษณะก้ำกึ่ง (gray zone) พบในการรายงานผลในกลุ่ม C3 และ C4 เมื่อตัดปัญหาทางเทคนิคออก จะพบในรอยโรคบางกลุ่มทำให้เกิดข้อผิดพลาดในการวินิจฉัย ได้แก่ Fibroadenoma กลุ่ม Proliferative breast lesions Gynecomastia กลุ่มมะเร็งที่มี Differentiation ค่อนข้างดีไม่ว่าจะเป็น

Ductal carcinoma in situ และ Invasive ductal carcinoma ที่เป็น Low grade หรือมีลักษณะเฉพาะ อาทิ Tubular Cribriform Lobular และ Mucinous แพทย์ผู้เกี่ยวข้องควรเพิ่มความตระหนักเมื่อพบการวินิจฉัย FNAC ในกลุ่มดังกล่าว

ข้อเสนอแนะ

ในการเพิ่มความถูกต้องของผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก (FNAC) ตั้งแต่กระบวนการทำหัตถ์ การอาจเลือกใช้วิธี Ultrasound guide เพื่อการกำหนดเป้าหมายที่ถูกต้องและแม่นยำของรอยโรค เพิ่มความสามารถในการเจาะดูดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในกรณีมีบุคลากรเพียงพออาจพิจารณาวิธี Rapid On-site Evaluation (ROSE)⁽¹⁰⁾ โดยพยาธิแพทย์หรือผู้เชี่ยวชาญด้านเซลล์วิทยาที่มีประสบการณ์จัดเตรียมสไลด์และการประเมินคุณภาพสไลด์ได้ทันที ลดการเกิด Inadequate specimen พยาธิแพทย์หรือแพทย์ผู้ทำหัตถ์ควรได้รับการฝึกอบรมต่อเนื่อง ส่วนกรณีลดปัญหาจากคุณภาพสไลด์ อาจพิจารณาเทคนิค Liquid based cytology⁽¹⁰⁾ ซึ่งเป็นกระบวนการเตรียมสไลด์ที่รักษาสภาพเซลล์ได้ดี ลดการซ้อนทับของเซลล์ มีการกำจัดเลือดและการอักเสบที่มากเกินไป ลดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเซลล์ และยังสามารถใช้สิ่งส่งตรวจที่เหลือเพื่อพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม (Ancillary tests)⁽¹⁰⁾ เช่น ER PR Her2 เพื่อเพิ่มขีดจำกัดต่อการวินิจฉัยที่ถือเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับการป้ายสิ่งส่งตรวจบนสไลด์โดยตรง (Conventional cytology)

สรุป

งานวิจัยนี้บ่งชี้ว่า FNAC ยังคงเป็นเครื่องมือที่ถูกต้องแม่นยำสำหรับการวินิจฉัยก่อนที่เต้านมเมื่อพิจารณาร่วมกับข้อมูลคลินิกและการประเมินทางรังสีวินิจฉัย แต่ยังมีขีดจำกัดในการวินิจฉัยบางรอยโรค ทำให้เกิดการวินิจฉัยที่ไม่ตรงกับผลชิ้นเนื้อ หากประเมินผู้ป่วย 3 ด้าน พบความไม่สอดคล้องทางคลินิก ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ CNB เพื่อประกอบการตัดสินใจก่อนการ

ผ่าตัด ในการวินิจฉัย FNAC ควรเพิ่มความระมัดระวังในรอยโรคบางลักษณะโดยเฉพาะรอยโรคที่มีถุงน้ำ (cyst) เป็นส่วนประกอบร่วม รวมถึงสิ่งส่งตรวจที่มาจากผู้ป่วยสูงอายุที่มักมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของเต้านม และให้ความสำคัญและปรับปรุงกรณีพบปัญหาทางเทคนิค อาทิ มีซีตจำกัดในปริมาณเซลล์และการเตรียมสไลด์ที่ต่อคุณภาพ ซึ่งมีผลให้ขาดความแม่นยำในการวินิจฉัย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุรินทร์ ศ.นพ.ดร.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ อาจารย์ผู้สอนระดับวิทยาคณิศ ดร.อรพรรณ สุภาพงษ์ ผู้ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติและการวิจัย รวมถึงเจ้าหน้าที่กลุ่มงานพยาธิวิทยาที่ช่วยอำนวยความสะดวกทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. World Health Organization. Thailand - Global Cancer Observatory. [internet]. 2020. [Cited 2020 Feb 15]. Available from: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
3. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999;130(8):651-7.
4. Lester SC. The breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

5. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(Suppl 1):1-22.
6. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017;31:157-66.
7. Cangiarella J, Simsir A, Tabbara SO. *Breast cytohistology*. Boston: Cambridge University Press; 2013.
8. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006;95(1):62-6.
9. Shyyan R, Masood S, Badwe RA, Errico KM, Liberman L, Ozmen V, et al. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J* 2006;12 Suppl 1:S27-37.
10. Field AS, Raymond WA, Rickard M, Arnold L, Brachtel EF, Chaiwun B, et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Acta Cytol* 2019; 63(4):257-73.
11. [No authors listed]. Guidelines for cytology procedures and reporting on fine needle aspirates of the breast. Cytology Subgroup of the National Coordinating Committee for Breast Cancer Screening Pathology. *Cytopathology* 1994;5(5):316-34.
12. Chaiwun B, Thorner P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):48-55.

13. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer* 1992;69(8):2104-10
14. Yu YH, Wei W, Liu JL. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12:41.
15. Lee HC, Ooi PJ, Poh WT, Wong CY. Impact of inadequate fine-needle aspiration cytology on outcome of patients with palpable breast lesions. *Aust N Z J Surg* 2000;70(9):656-9.
16. Mansoor I, Jamal AA. Role of fine needle aspiration in diagnosing breast lesions. *Saudi Med J* 2002;23(8):915-20.
17. Park IA, Ham EK. Fine needle aspiration cytology of palpable breast lesions. Histologic subtype in false negative cases. *Acta Cytol* 1997;41(4):1131-8.
18. Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, Bordon R, Fessia L. Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesions: analysis of a series of 4,110 cases. *Diagn Cytopathol* 1998;18(6):462-7.
19. Mendoza P, Lacambra M, Tan PH, Tse GM. Fine needle aspiration cytology of the breast: the nonmalignant categories. *Patholog Res Int* 2011;2011:547580.
20. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, Momiyama N, Chishima T, Nakatani Y, et al. False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer* 2007;14(4): 388-92.
21. Shabb NS, Boulos FI, Abdul-Karim FW. Indeterminate and erroneous fine-needle aspirates of breast with focus on the 'true gray zone': a review. *Acta Cytol* 2013;57(4): 316-31.

