

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความแม่นยำของผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก เพื่อวินิจฉัยมะเร็งก้อนที่ต่อมไทรอยด์ โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า

เฉลิมเกียรติ สังขนครา

โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า สมุทรสงคราม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำของผลเซลล์วิทยาในการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก เปรียบเทียบกับผลพยาธิวิทยาจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ วัตถุประสงค์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยก้อนต่อมไทรอยด์และชนิดของเซลล์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ **วัสดุและวิธีการ** ทำการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังจากเพิ่มประวัติการรักษาของผู้ป่วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ของกลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง วันที่ 31 กรกฎาคม 2562 (ระยะเวลา 4 ปี 7 เดือน) ที่มีผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก และมีผลพยาธิวิทยาจากการผ่าตัดก้อนที่ต่อมไทรอยด์ **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จำนวน 139 ราย เป็นเพศหญิง 123 ราย (ร้อยละ 88.49) อายุระหว่าง 14-89 ปี โดยอายุเฉลี่ย 48 ปี ($\bar{X} = 48.09$, $SD = 16.14$) ก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร้อยละ 93.52 เป็นก้อนเดี่ยว ขนาดก้อนโดยเฉลี่ย 4.83 เซนติเมตร ผลวินิจฉัยจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาพบเป็นมะเร็งร้อยละ 22.3 และพบว่าค่าการทำการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยามีค่า Positive predictive value, Negative predictive value, Accuracy rate, ความไว และความจำเพาะเป็นร้อยละ 91.18, 91.43, 91.37, 77.5 และ 96.97 ตามลำดับ **สรุป** การเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กมีความไวและความจำเพาะสูงซึ่งได้ผลลัพธ์มากกว่าร้อยละ 90 ในการวินิจฉัยแยกมะเร็งก้อนที่ต่อมไทรอยด์ และเป็นวิธีการที่ง่าย รวดเร็ว ค่าใช้จ่ายต่ำ และเป็นวิธีการที่มีความปลอดภัย และมีค่าการทำนายโรคของการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาของโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าที่ทำจากนักวิจัยเองอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกับสถาบันอื่นๆ ซึ่งสามารถนำข้อมูลไปใช้ในการรักษาต่อไปได้ โดยพบการเกิดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยก้อนต่อมไทรอยด์ ร้อยละ 28.78 พบการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยก้อนต่อมไทรอยด์ในเพศชายมากกว่าเพศหญิงถึง 2 เท่า และชนิดของเซลล์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์เป็นเซลล์papillary carcinoma

คำสำคัญ: ● การเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก ● ก้อนที่ต่อมไทรอยด์

เวชสารแพทย์ทหารบก 2563;73(1):39-49.

ได้รับต้นฉบับ 20 กันยายน 2562 แก้ไขบทความ 15 ตุลาคม 2562 รับลงตีพิมพ์ 12 พฤศจิกายน 2562

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.เฉลิมเกียรติ สังขนครา โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า อำเภอเมืองสมุทรสงคราม สมุทรสงคราม 75000

Original Article

Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy for Detection of Malignancy in Thyroid Nodules in Somdet Phra Phuttha Loetla Hospital

Chalermkiat Sungkanakara

Somdet Phra Phuttha Loetla Hospital

Abstract:

Objectives: To determine the predictive value of FNA in thyroid nodule compared with surgical pathology, and to determine the histopathological cell types of thyroid nodule. **Materials and Methods:** The study was conducted by reviewing cases of patients diagnosed with thyroid nodule by otolaryngologist in Somdet Phra Phuttha Loetla Hospital, since January 1, 2015 to July 31, 2019. **Results:** One hundred and thirty-nine patients were included, of which 88.49 were female. The average age was 48 years old ($\bar{X} = 48.09$, $SD = 16.14$). A total of 93.52% were solitary nodule and the average size was 4.83 cm in diameter. The result of FNA revealed 22.3% of malignancy. The positive predictive value, negative predictive value, accuracy rate, sensitivity, and specificity of FNA in thyroid nodule were 91.18, 91.43, 91.37, 77.5, and 96.97, respectively. **Conclusion:** The predictive value, accuracy rate, sensitivity, and specificity of FNA for thyroid nodule in Somdet Phra Phuttha Loetla Hospital are similar to those of other institutions. The result of pathology revealed 28.78% of malignancy, which was found more in male patients than in female patients (the ratio was 2:1). The most common malignancy in thyroid nodules was papillary carcinoma. FNA can be used as a reference for management the cases of thyroid nodule in Somdet Phra Phuttha Loetla Hospital. This FNA biopsy is simple, rapid, inexpensive, and is a harmless procedure.

Keywords: ● Thyroid nodule ● Fine needle aspiration ● Predictive value

RTA Med J 2020;73(1):39-49.

Received 20 September 2019 Corrected 15 October 2019 Accepted 12 November 2019

Corresponding author Chalermkiat Sungkanakara, M.D., Somdet Phra Phuttha Loetla Hospital Samut Songkhram.

บทนำ

ก้อนเนื้อผิดปกติของต่อมไทรอยด์ (thyroid nodule) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติที่พบได้ประมาณร้อยละ 4-7 ในประชากรทั่วไป^{1,2} ส่วนในประเทศไทยมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 7-12^{3,4} พบมากถึงร้อยละ 40-50 โดยใช้อัลตราซาวด์หรือการตรวจศพในวัยกลางคน และพบสูงถึงร้อยละ 50-60 ในผู้สูงอายุ⁵ อายุที่พบบ่อยคือ 30-50 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 48 ปี พบได้บ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเป็นอัตราส่วนประมาณ 5 : 2⁶ ซึ่งสาเหตุของการเกิดก้อนเนื้อผิดปกติของต่อมไทรอยด์มีได้จากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะการอักเสบ ภาวะก้อนเนื้อผิดปกติจากไทรอยด์เป็นพิษ ภาวะต่อมไทรอยด์ ก้อนเนื้อที่เพิ่มและก้อนเนื้อที่ไม่ใช่มะเร็ง และพบว่าอุบัติการณ์การเกิดก้อนที่เป็นมะเร็งประมาณร้อยละ 5-10⁷ ที่ตรวจพบจากการคลำ อุตุนิการณของมะเร็งต่อมไทรอยด์พบได้น้อยโดยพบประมาณ ร้อยละ 4-7 ของผู้ป่วย thyroid nodule ทั้งหมดที่ทำการผ่าตัด⁶ แม้ว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์ร้อยละ 90 จะเป็นก้อนเนื้อธรรมดา (benign nodules)⁸ แต่จากการรายงานโรคไธโรไธด์ในอเมริกาพบผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งต่อมไทรอยด์ 1,000-1,200 รายต่อปี^{9,10} สำหรับประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งต่อมไทรอยด์รายใหม่ประมาณ 1,500 รายต่อปี¹² ในการศึกษาของ Brander et al¹² พบ 30 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยอายุ 19-50 ปี มากกว่าครึ่งหนึ่งของก้อนที่ต่อมไทรอยด์ พบมากกว่า 1 ก้อน¹² และพบร้อยละ 23 ของก้อนคลำได้ที่ต่อมไทรอยด์เป็น multinodular goiter¹³ ความชุกของการเกิดมะเร็งในก้อนคลำได้ที่ต่อมไทรอยด์เท่ากับร้อยละ 5 ซึ่ง papillary carcinoma พบมากที่สุด รองลงมาคือ follicular และชนิดอื่นๆ¹⁴ ดังนั้นจะมีผู้ป่วยเป็นจำนวนน้อยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ผิดปกติของต่อมไทรอยด์มักไม่มีอาการผิดปกติอื่นร่วมด้วยจึงเป็นการยากในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างก้อนที่เป็นมะเร็งและก้อนที่ไม่เป็นมะเร็ง จึงจำเป็นต้องใช้การตรวจวินิจฉัยโดยวิธีอื่นๆ ที่นอกเหนือจากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย

วิธีการวินิจฉัยก้อนเนื้อผิดปกติของต่อมไทรอยด์มีด้วยกันหลายวิธีตั้งแต่ในอดีตที่ผ่านมา เช่น การตรวจด้วยคลื่นความถี่สูง (ultrasound) ข้อดีของการตรวจด้วยวิธีนี้คือผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัว ไร้รู้ลักษณะ จำนวน และขนาดของก้อน แต่การตรวจชนิดนี้บอกได้แค่เพียงลักษณะของก้อนว่ามีลักษณะเป็นถุงน้ำ (cystic) หรือก้อนเนื้อ (solid) หรือแบบผสม แต่ไม่สามารถระบุสาเหตุของการเกิดก้อนได้ชัดเจน ซึ่งจากข้อมูลที่เคยได้มีการศึกษาพบว่าก้อนที่มี

ลักษณะเป็นถุงน้ำจะมีโอกาสเป็นมะเร็งไทรอยด์ได้น้อยกว่าก้อนที่เป็นก้อนเนื้อหรือแบบผสม

การตรวจด้วย radionuclide scan จะแยกลักษณะก้อนของไทรอยด์ได้เป็น cold, hot หรือ warm nodule ซึ่งโอกาสที่ cold nodule จะเป็นมะเร็งไทรอยด์มีได้มากกว่าก้อนลักษณะอื่น แต่จากการศึกษาของ Franklyn¹⁵ ก็พบว่าในผู้ป่วยที่ตรวจพบเป็น cold nodule พบเป็นมะเร็งไทรอยด์ประมาณร้อยละ 20 เท่านั้น และในการศึกษาอื่น¹⁶ พบว่าการตรวจด้วย radionuclide scan พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ตรวจพบเป็น cold, warm และ hot nodule เท่ากับร้อยละ 15-25, 9 และ 5.5 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการแยกเนื้องอกธรรมดาและมะเร็ง และนอกจากนี้การตรวจทั้งสองวิธีดังกล่าวข้างต้นยังมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และไม่สามารถตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล

ในปัจจุบันจึงได้มีวิธีการวินิจฉัยก้อนเนื้อผิดปกติของต่อมไทรอยด์โดยใช้เข็มขนาดเล็กเจาะดูดเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา (fine needle aspiration-FNA) เป็นวิธีที่ดีที่สุด ซึ่งผลการวินิจฉัยจะใช้เป็นแนวทางในการรักษาให้กับผู้ป่วยได้ การวินิจฉัยก้อนเนื้อผิดปกติของต่อมไทรอยด์โดยใช้เข็มขนาดเล็กเจาะดูดได้เริ่มมีการกล่าวถึงตั้งแต่ปี ค.ศ. 1930 โดย Martin และ Ellis การตรวจด้วยวิธีนี้เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก ประหยัด ทำได้ง่าย ไม่เจ็บปวดมาก¹⁷ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าข้อมูลที่แสดงถึงความแม่นยำ ความไว และความจำเพาะ มีความแตกต่างกันออกไปซึ่งเคยมีการกล่าวว่า ค่าความไวของการวินิจฉัยด้วยวิธีนี้เป็นช่วงกว้างระหว่าง 71-100%¹⁸⁻²⁰ เหตุที่ผลการศึกษามีความแตกต่างกันมากเนื่องจากความถูกต้องของการตรวจด้วยวิธีนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยสำคัญ 2 ประการคือความชำนาญในการเจาะดูดเซลล์และความชำนาญในการอ่านเซลล์วิทยา ดังนั้นในแต่ละสถานที่ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนผิดปกติของต่อมไทรอยด์จึงมีการทำนายโรคของการวินิจฉัยที่จำเพาะของแต่ละสถานที่แตกต่างกัน ซึ่งไม่สามารถนำมาอ้างอิงใช้กับสถานที่อื่นได้ ซึ่งการวินิจฉัยที่ผิดพลาดจะมีผลกระทบต่อแนวทางในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยว่าจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือไม่ ในกรณีเกิดการวินิจฉัยโรคที่ผิดพลาดจากการตรวจด้วย FNA อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดโดยไม่จำเป็นหรือบางรายที่วินิจฉัยผิดพลาดว่าไม่เป็นมะเร็งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องเมื่อโรคดำเนินไปมากแล้ว ซึ่งจะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะผู้ป่วยแทรกซ้อนและอัตรา

ตายมากขึ้นได้ ดังนั้นการวินิจฉัยที่ถูกต้องจะทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดโดยไม่มีความจำเป็นลดลงได้มาก

การตรวจวินิจฉัยก่อนผ่าตัดของไทรอยด์โดยการตรวจเจาะดูดเซลล์ด้วยเข็มขนาดเล็กเป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งถือว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุดในปัจจุบัน มีการศึกษาถึงการตรวจด้วย FNA ในผู้ป่วยที่มีก้อนผิดปกติที่ต่อมไทรอยด์โดย อาจารย์ลักขณา ทิมะคุณ และคณะ²¹ ผลการศึกษาพบว่า Sensitivity เท่ากับร้อยละ 87.5, Sensitivity ร้อยละ 100 และ Accuracy ร้อยละ 96.15 และในงานวิจัยโดยทั่วไปพบว่า Sensitivity ร้อยละ 65-98 และ Specificity ร้อยละ 72-100^{16,17} อัตรา False positive ประมาณร้อยละ 3, False negative พบประมาณร้อยละ 5^{15,22,23} แต่เนื่องจากยังไม่มีผู้ใดที่ทำการศึกษากับเรื่องของค่าการทำนายโรค (Predictive value) ในการวินิจฉัยด้วยวิธีนี้หลังจากได้มีการพัฒนาเทคนิคการเจาะดูดและความละเอียดของการอ่านผลแล้ว ซึ่งค่าการทำนายโรค (Predictive value) จะช่วยบอกถึงโอกาสที่ผู้ป่วยที่วินิจฉัยด้วย FNA จะเป็นโรคจริงตามที่ผลการวินิจฉัยด้วย FNA เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจทางชิ้นเนื้อซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน

เนื่องจากผลการตรวจ FNA ที่ได้จะนำมาใช้เป็นแนวทางในการให้การรักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะจะช่วยให้การตัดสินใจว่าผู้ป่วยรายใดมีความจำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด เพราะถ้า FNA วินิจฉัยได้ถูกต้อง จะทำให้ลดจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดลงได้มากกว่าที่ได้กล่าวข้างต้นว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไทรอยด์เข้ารับการผ่าตัดได้ สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลให้ลดลงได้และนอกจากนี้เนื่องจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ในรายที่ไม่จำเป็น ทำให้เพิ่มภาวะแทรกซ้อน และ อัตราตายที่มากขึ้นเพราะการผ่าตัดไทรอยด์เป็นการผ่าตัดที่มีภาวะแทรกซ้อนที่พบได้หลายชนิด ที่พบบ่อยคือเรื่องเสียงแหบหลังการผ่าตัด ซึ่งเป็นภาวะที่ผู้ป่วยยอมรับได้ยาก และนอกจากนี้การที่มีอัมพาตของสายเสียงทั้ง 2 ข้างทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจเองได้ จำเป็นต้องหายใจโดยผ่านทางท่อเจาะคอไปตลอดชีวิต และการที่วินิจฉัยได้ถูกต้องในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไทรอยด์จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เฉพาะกับโรคได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้นป้องกันไม่ให้โรคลุกลามไปมาก จากสาเหตุดังกล่าวข้างต้นงานวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงค่าการทำนายโรคเพื่อศึกษาความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำของเซลล์วิทยาในการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก (FNA) ในผู้ป่วยที่มีก้อนผิดปกติของไทรอยด์เทียบกับผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดในโรงพยาบาลสมเด็จพระ

พุทธเลิศหล้าเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าต่อไป

วัสดุและวิธีการ

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากแฟ้มประวัติการรักษาของผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นก้อนผิดปกติของต่อมไทรอยด์ที่ แผนกโสต คอ นสิก โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 กรกฎาคม 2562 มีทั้งหมด 423 ราย

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าในการศึกษา

1. ผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าก้อนของต่อมไทรอยด์อาจเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อนก็ได้
2. ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการเจาะดูดก้อนด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาจากแผนกโสต คอ นสิก โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า โดยแพทย์หู คอ จมูก และมีผลอ่านจากแผนกพยาธิวิทยา
3. ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์โดยแผนกโสต คอ นสิก โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า โดยแพทย์หู คอ จมูก และมีผลอ่านทางพยาธิวิทยาจากแผนกพยาธิวิทยา
4. ผู้ป่วยที่มีผลทางเซลล์วิทยาเป็น inadequate specimen หรือ unsatisfactory specimen เมื่อพบเป็นเซลล์วิทยาดังกล่าว จะทำการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำจนกว่าจะได้เซลล์วิทยาที่สามารถแปลผลได้

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะดูดก้อนของต่อมไทรอยด์ซึ่งมีผลตรวจ FNA จากโรงพยาบาลอื่น
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าแต่มีผลตรวจ FNA จากโรงพยาบาลอื่น
3. กรณีผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษาหรือปฏิเสธการรักษาต่อ และผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงในการดมยาสลบ จึงคัดออกจากการศึกษา

จากการคัดเลือกด้วยเกณฑ์ดังกล่าว ได้จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งสิ้น 139 ราย

การเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กของก้อนที่ไทรอยด์เริ่มจากเตรียมผู้ป่วยโดยทำความสะอาดผิวหนังเหนือก้อนด้วยแอลกอฮอล์ 75% ใช้กระบอกฉีดยาขนาด 10 มล. ต่อกับเข็มขนาด 24 แหงเข็ม

บริเวณก้อนที่ต่อมไทรอยด์ตั้งก้นในกระบอกฉีดยาเพื่อให้เกิดความดันเป็นลบเพื่อดูดเนื้อเยื่อจากก้อนเคลื่อนเข็มเปลี่ยนทิศทางการภายในก้อนโดยใช้ความดันเป็นลบสม่ำเสมอเพื่อให้ได้เนื้อเยื่อมากที่สุด ปล่อยแรงดูดจนหมด แล้วจึงดึงเข็มออกจากก้อนต่อมไทรอยด์ ใช้ gauze กดบริเวณที่ถอนเข็มออกนานประมาณ 5 นาที เพื่อไม่ให้เกิด hematoma การ smear specimen บน slide ปฏิบัติดังนี้ ถอนเข็มออกจาก syringe แล้วดูดลมเข้าไปใน syringe สวมเข็มเข้าไปใน syringe และดันออกมาให้ specimen หยดลงบน slide ประมาณ 4 แผ่น ใช้ slide อีกแผ่นกดทับลงบน specimen และกดเคลื่อนลงมาด้านล่าง นำ slide 2 แผ่น ไป fix slide ด้วย 95% alcohol ทันที ถ้าทิ้งไว้จะทำให้การย้อมติดสีไม่ดี อ่านลำบาก ให้แช่ไว้นาน 15 นาที แล้วนำออกมาทิ้งไว้ให้แห้งแล้วนำไป ย้อมด้วย Papanicolaou's ตามวิธีมาตรฐาน

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ผลเซลล์วิทยาจากการทำการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็ก เปรียบเทียบผลทางพยาธิวิทยาจากการผ่าตัด ในการวินิจฉัยโดยกำหนดแบ่งผลการอ่านเซลล์วิทยาออกเป็น 2 กลุ่มดังนี้

1. ผลเป็นลบ (negative FNA) ได้แก่ กลุ่มที่มีผลอ่านเซลล์วิทยาเป็นเนื้องอกธรรมดาหรืออื่นๆ ที่ไม่ใช่เนื้องอก เช่น cystic lesion, thyroiditis, nodular goiter, thyroid adenoma, thyroid epithelium cell ปกติ หรือพบมี colloid ซึ่งต้องประกอบด้วย follicular cell มากกว่า 6 กลุ่ม แต่ละกลุ่ม ประกอบด้วยเซลล์ 15-20 เซลล์ เป็นต้น

2. ผลเป็นบวก (positive FNA) ได้แก่ ผลอ่านเป็นมะเร็ง ได้แก่ papillary carcinoma, follicular carcinoma, medullary carcinoma lymphoma metastasis, anaplastic thyroid

carcinoma เป็นต้น กลุ่มที่น่าสงสัย (suspicious) ได้แก่ กลุ่มที่อ่านผลเป็น follicular neoplasm, Hurthle cell neoplasm ซึ่งการตรวจทางเซลล์วิทยาไม่สามารถแยกแยะระหว่างมะเร็งกับเนื้องอกธรรมดาได้ กลุ่มที่อ่านว่า "malignancy can't be rule out" ซึ่งได้แก่กลุ่มที่มีลักษณะเซลล์ผิดปกติและสงสัยว่าจะเป็นมะเร็ง แต่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ชัดเจน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 139 ราย อายุอยู่ระหว่าง 14-89 ปี อายุเฉลี่ย 48 ปี เพศชาย 16 คน (ร้อยละ 11.51) เพศหญิง 123 คน (ร้อยละ 88.49) คิดเป็นอัตราส่วนชายต่อหญิง 1 : 7.7 กลุ่มอายุที่พบบ่อยมากที่สุดคือ กลุ่มช่วงอายุ 51 ถึง 60 ปี และ 60 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 27.34, 23.02 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ขนาดก้อนพบตั้งแต่ 2-10 เซนติเมตร โดยพบเฉลี่ย 4.83 เซนติเมตร พบ positive FNA 34 ราย (ร้อยละ 24.46) เป็นมะเร็ง 31 ราย (ร้อยละ 91.18) ผลเป็น suspicious 3 ราย (เป็นร้อยละ 8.82 ผลเป็น malignancy can't be rule out 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.73 ผลเป็น follicular neoplasm 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33) ซึ่งแจกแจงตามชนิดของเซลล์วิทยาได้ (ตารางที่ 2)

ผลพยาธิวิทยาจากการผ่าตัดกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็ง 99 ราย (ร้อยละ 71.22) กลุ่มที่เป็นมะเร็ง 40 ราย (ร้อยละ 28.78) ซึ่งได้จากการผ่าตัด lobectomy 97 ราย (ร้อยละ 69.78) ผ่าตัด subtotal thyroidectomy 4 ราย (ร้อยละ 2.88) ผ่าตัด total thyroidectomy 38 ราย (ร้อยละ 27.34) ผลพยาธิวิทยาแจกแจงได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไป

	ผู้ป่วยทั้งหมด	แบ่งแยกตามผลพยาธิของชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด	
		malignancy	benign
จำนวน(คน)	139	40	99
ชาย	16	7	9
หญิง	123	33	90
อายุเฉลี่ย	48	54	46
อายุสูงสุด	89	89	80
อายุต่ำสุด	14	21	14
ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Std deviation)	16.14	18.53	14.54

ตารางที่ 2 แสดงรายงานผลการตรวจ FNA (Preoperative cytopathologic reports)

ผล FNA	ชนิดของรอยโรค		จำนวน	
			ราย	ร้อยละ
Negative FNA	Cystic nodule		4	2.88
	Thyroiditis		3	2.16
	Nodular goiter		87	62.59
	Thyroid adenoma		4	2.88
	Benign lesion		7	5.04
Positive FNA	Malignancy	Papillary cell CA	21	15.11
		Anaplastic CA	1	0.72
		Follicular cell CA	9	6.47
	Suspicious		3	2.16
	รวม		139	100

ตารางที่ 3 แสดงรายงานผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด (Post Thyroidectomy histopathologic reports)

ผลพยาธิวิทยา		จำนวน	
		ราย	ร้อยละ
Benign	Nodular goiter	78	56.12
	Thyroid adenoma	8	5.76
	Cystic nodule	10	7.19
	Thyroglossal duct cyst	3	2.16
Malignancy	Papillary carcinoma	23	16.55
	Follicular carcinoma	15	10.79
	Medullary carcinoma	1	0.72
	Anaplastic carcinoma	1	0.72
รวม		139	100

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบระหว่าง FNA และผลพยาธิวิทยา โดยรวม

ผลเซลล์วิทยา (ราย)	ผลพยาธิวิทยา (ราย)		รวม
	Malignancy	benign	
Positive FNA	31	3	34
Negative FNA	9	96	105
รวม	40	99	139

จากตารางที่ 4 สามารถคำนวณค่าทางสถิติได้ดังนี้

ความไว (Sensitivity) $(TP \times 100) / (TP + FN) = 77.5\%$

ความจำเพาะ (Specificity) $(TN \times 100) / (TN + FP) = 96.97\%$

ความแม่นยำ (Accuracy rate) $(TP + TN)$

$\times 100 / (TP + FP + FN + TN) = 91.37\%$

โอกาสที่ผู้ป่วยมีผลขึ้นเนื้อเป็นมะเร็งหากผล FNA เป็นมะเร็ง (Positive predictive value) $(TP \times 100) / (TP + FP) = 91.18\%$

โอกาสที่ผู้ป่วยมีผลขึ้นเนื้อไม่เป็นมะเร็งหากผล FNA เป็นก้อนที่ไม่เป็นมะเร็ง (Negative predictive value) $(TN \times 100) / (TN + FN) = 91.43\%$

ผลบวกปลอม (False positive) $(FP \times 100) / (TP + FP + FN + TN) = 2.16\%$

ผลลบปลอม (False negative) $(FN \times 100) / (TP + FP + FN + TN) = 6.47\%$

วิจารณ์

การทำการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายในการวินิจฉัยก้อนตามที่แตกต่างกัน เนื่องจากสามารถทำได้ทั้งที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกและไม่ต้องใช้ยาชาเฉพาะที่ และในการวินิจฉัยภาวะก้อนที่ถือว่าเป็นมะเร็งหรือไม่นั้น มีประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาโดยพบว่ามีการรายงานการเปิดแผลผ่าตัดเพื่อนำชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยา (open biopsy) ในกรณีที่ก้อนที่ก่อนหน้านี้เป็นมะเร็ง มีอุบัติการณ์ติดเชื้อของบาดแผลผ่าตัดมากขึ้น มีผลแทรกซ้อนของบาดแผลผ่าตัดมาก มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งสูง^{18,19} ขนาดของเข็มที่ใช้เจาะดูดโดยทั่วไปมีขนาด 20-25^{6,7,16,17,22} ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่ทำให้มีการแพร่กระจายของมะเร็งตามรอยเข็มที่แทงเข้าสู่ผิวหนัง¹⁶ จากรายงานต่างๆ พบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยก้อนที่ก่อด้วยการทำการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กขึ้นอยู่กับปัจจัย 3 ประการ คือ ตำแหน่งของก้อน ทักษะของผู้เจาะ และการอ่านผลของพยาธิแพทย์^{20,23,24}

ก้อนเนื้อผิดปกติของต่อมไทรอยด์ (thyroid nodule) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติอุบัติการณ์ที่พบได้ประมาณร้อยละ 4-7 ในประชากรทั่วไป^{1,2} ก้อนที่ต่อมไทรอยด์เป็นภาวะที่พบบ่อยในเพศหญิง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 80-90²⁵⁻²⁷ และพบบ่อยในวัยอายุ 40-49 ปี^{25,26,28} ซึ่งในการศึกษานี้ก็พบว่าผู้ป่วยจำนวน 139 ราย หรือร้อยละ 88.49 เป็นเพศหญิง และมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 48 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ดังกล่าว

ผลการเจาะดูดก้อนด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาพบว่าส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกธรรมดา (benign nodule) ชนิด goiter พบมากที่สุด จำนวน 87 ราย (ร้อยละ 62.59) และพบอุบัติการณ์ของมะเร็งร้อยละ 24.46 โดยพบเป็นชนิด papillary carcinoma มากที่สุด 21 ราย (ร้อยละ 15.11) ซึ่งผลการศึกษานี้ๆ ก่อนหน้านี้พบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 3.5-15^{5,7,29,33} และมีบางการศึกษาพบมีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 37³⁴

สำหรับผลพยาธิวิทยาจากการศึกษาชิ้นพบอุบัติการณ์ของมะเร็งคิดเป็นร้อยละ 28.78 ซึ่งค่อนข้างสูงปานกลางซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลของ Tangsathiporn R พบร้อยละ 21.9⁵⁰ ซึ่งพบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งประมาณร้อยละ 5-10^{5,7,35,36} สาเหตุคิดว่า ทั้งนี้อาจขึ้นอยู่กับความแตกต่างของการคัดเลือกรวมการวินิจฉัยที่แตกต่างกัน หรือขึ้นอยู่กับประสบการณ์ ความชำนาญ ความแม่นยำของการเจาะดูดได้ตรงตำแหน่ง ตลอดจนประสบการณ์การอ่านแปลผล ซึ่งการวินิจฉัยเซลล์วิทยาของไทรอยด์มีหลุมพราง (pitfall) ได้หลายอย่าง นอกจากนี้ชนิดของเนื้องอกในกลุ่ม follicular neoplasia จะมี False negative rate 20-30%⁵¹ จำเป็นต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์ผู้เจาะดูดและประสบการณ์ของผู้อ่านผลทางเซลล์วิทยา เพื่อให้ได้ผลที่ถูกต้องของ FNA ซึ่งจะสัมพันธ์กับชนิดเนื้องอกเป็นต้น และอาจจะเกิดจากข้อผิดพลาดในการเลือกผู้ป่วยมารับการผ่าตัด (selective bias) และเกิดจากการตัดสินใจของคนไข้แต่ละคนที่จะยอมรับการผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่มีลักษณะที่สงสัยว่าจะเป็นมะเร็งเช่นก้อนแข็ง กลืนลำบาก กลืนลำบาก มีประวัติทางพันธุกรรมโรคเกี่ยวกับไทรอยด์ หรือ ต่อมไทรอยด์ในครอบครัว มักจะได้รับคำแนะนำให้มารับการผ่าตัด ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีลักษณะบ่งว่าเป็นมะเร็งชัดเจนมักจะไม่ได้รับการผ่าตัด จึงทำให้อุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดค่อนข้างสูง

มะเร็งต่อมไทรอยด์ที่พบในการศึกษานี้พบในเพศหญิง 33 ใน 123 ราย (ร้อยละ 26.83) และพบในเพศชาย 7 ใน 16 ราย (ร้อยละ 43.75) ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาโดยทั่วไปพบว่าก้อนที่ต่อมไทรอยด์ที่พบในเพศชายมีโอกาสเป็นมะเร็งมากกว่าที่พบในเพศหญิงได้ถึง 2-4 เท่า³⁷⁻⁴⁰

สำหรับช่วงอายุที่พบว่าเป็นมะเร็งในการศึกษานี้ไม่พบว่าช่วงอายุที่น้อยกว่าหรือมากกว่า 42 ปี จะมีผลต่ออุบัติการณ์ของมะเร็ง (ร้อยละ 30.95 และ 31.03) ในขณะที่มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี มีอุบัติการณ์ของมะเร็งมากกว่า²⁹ ซึ่งความแตกต่างนี้อาจจะอธิบายได้จากข้อผิดพลาดในการคัดเลือกผู้ป่วยเช่นกันและจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่มีปริมาณไม่มากนัก

ตารางที่ 5

เอกสารอ้างอิง	Sensitivity (ร้อยละ)	Specificity (ร้อยละ)	Accuracy (ร้อยละ)	PPV (ร้อยละ)	NPV (ร้อยละ)
Joanna L. Morgan, et al ⁴¹	55	73.7	62.7	70	67.4
Luis H. Lopez, M.d., et al ⁴²	90	99.8	99	98	99
N Leonard, D H Melcher ³⁰	88	78	80	46	97
Godinho-Matos, et al ⁴³	73	100	83	100	69
Rosen, et al ⁴⁴	-	-	-	100	80
Holleman, et al ⁴⁵	84	52	65	53	83
Chang, et al, 1997 ²⁴	65	98	-	92	95
Ogawa, et al, 2001 ⁴⁶	76	73	-	85	60
ขวัญชัย สุระเสียง ⁴⁷	63.7	78.9	72.9	-	-
วิสูตร รัชชัยพิชิตกุล ⁴⁸	70	98	91	-	-
ลักขณา หิมะคุณ ²¹	87.5	100	96.15	-	-
จิระวัฒน์ เขียวชาญ ⁴⁹	50	100	65.45	-	-
ผลการศึกษา	77.5	96.97	91.37	91.18	91.43

ในการศึกษาวินิจฉัยก้อนต่อมไทรอยด์ โดยใช้ผลเซลล์วิทยาจากการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กเปรียบเทียบกับผลทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการผ่าตัดซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในส่วนของค่าทางสถิติของการเจาะดูดก้อนของต่อมไทรอยด์เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาพบว่ามีความไว ค่าความจำเพาะ, Accuracy rate, Positive predictive value และ Negative predictive value เท่ากับ ร้อยละ 77.5, 96.97, 91.37, 91.18 และ 91.43 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ดังตารางที่ 5

ในกลุ่มที่ผลอ่านเซลล์วิทยาเป็น suspicious ซึ่งได้แก่กลุ่มที่มีผลอ่านเป็น “follicular cell neoplasm”, และ “malignancy can't be rule out” นั้นมีจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 2.16) ซึ่งในกลุ่มนี้ไม่พบการเกิดมะเร็ง ซึ่งเชื่อว่าเกิดภาวะ hyperplastic nodule หรือมีการอักเสบของก้อนไทรอยด์ซึ่งจะมีอัตราส่วนของเซลล์ต่อ colloid มากและมีเซลล์ที่ผิดปกติมากรวมด้วย ทำให้การวินิจฉัยผิดว่าเป็นมะเร็งได้ นอกจากนี้ในกลุ่มที่เป็น suspicious ซึ่งรวมอยู่ในกลุ่ม positive FNA ยังเป็นปัจจัยที่ทำให้ผลบวกสูงขึ้นได้ด้วย ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Flanagan และคณะ⁵² พบว่ามีผลบวกสูงเฉลี่ยร้อยละ 0-7.7 และผลลบสูง (False negative) ซึ่งมีความสำคัญในการวินิจฉัยมะเร็งไทรอยด์ผิดพลาด พบร้อยละ 6.47 ซึ่งใกล้เคียงกับจากการศึกษา ของ Gharib และคณะ⁵³ พบผลลบสูง 5.2 แต่การศึกษาของ Busseniers และ Oertel⁵⁴ ที่กล่าว

ว่าเมื่อผลเซลล์วิทยาบ่งชี้ว่าเป็น follicular lesion ก้อนเนื้อดังกล่าวมีโอกาสเป็นก้อนเนื้อธรรมดาหรือก้อนมะเร็งได้เท่าๆ กัน การทำการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กซ้ำก็ไม่สามารถช่วยให้เปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยได้ นอกจากนี้โดยทั่วไปเซลล์มะเร็งของต่อมไทรอยด์มักพบว่าเป็นชนิด papillary carcinoma of thyroid gland ซึ่งมีมะเร็งชนิดนี้มีความแม่นยำในการวินิจฉัยด้วยการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กร้อยละ 80 ส่วนเซลล์มะเร็งชนิด follicular carcinoma of thyroid gland นั้น พบได้น้อยกว่าและมีความแม่นยำในการวินิจฉัยด้วยการเจาะดูดด้วยเข็มขนาดเล็กต่ำกว่า (ร้อยละ 40)²⁹ ซึ่งในการศึกษาอื่นๆ อาจพบผลอ่านเป็น suspicious ประมาณร้อยละ 10^{32,33,35} และพบว่าในกลุ่มที่อ่านผลเป็น “follicular cell neoplasm” เป็นมะเร็งร้อยละ 8 ซึ่งต่างจากงานวิจัยชิ้นนี้อาจจะเนื่องจากปริมาณของผู้ป่วยที่เป็นไทรอยด์ที่มารับการผ่าตัดน้อยเกิน

ส่วนในรายที่ได้ผลลบสูง 9 ราย (ร้อยละ 11) เชื่อว่าอาจเกิดจากผู้ป่วยที่มีก้อนเป็นลักษณะถุงน้ำ (cystic) ซึ่งเวลาเจาะดูดเซลล์จะได้จำนวนเซลล์น้อย หรือไม่สามารถดูดเอาส่วนของผนังของถุงน้ำมาตรวจได้ ทำให้ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ หรือบางรายที่มีก้อนหลายก้อนอาจเจาะเลือกเจาะดูไม่ได้ก้อนที่เป็นมะเร็งมาตรวจก็ได้หรืออาจจะมีก้อนขนาดใหญ่ซึ่งอาจจะเจาะดูดได้ไม่ทุกตำแหน่ง จึงทำให้ผลลบสูงขึ้น

สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะดูดก้อนด้วยเข็มขนาดเล็กไม่พบว่ามีการบันทึกภาวะแทรกซ้อนใดๆ ซึ่งอาจสรุปไม่ได้ว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นแต่ไม่มีการบันทึก จากการศึกษานี้เกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนพบว่าการเกิดภาวะแทรกซ้อนพบได้น้อยมาก เช่น การเกิดเลือดออกในตำแหน่งที่เจาะก้อน หรือการเกิดเลือดออกในก้อนของต่อมไทรอยด์จนอาจทำให้เกิดการอุดตันทางเดินหายใจส่วนต้น⁵⁵⁻⁵⁷

ดังนั้นสิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ คือ การวินิจฉัยแยกให้ได้ว่าผู้ป่วยรายใดเป็นก้อนที่เกิดจากมะเร็ง เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมคือ การผ่าตัด ขณะเดียวกันก็เป็นการหลีกเลี่ยงการผ่าตัดที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ก้อนมะเร็ง และอุบัติการณ์จริงในการเกิดมะเร็งต่อมไทรอยด์อาจสูงกว่านี้ เพราะยังมีกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งจากการตรวจทางเซลล์วิทยาของ FNA ไม่ได้กลับมาตรวจซ้ำ การตรวจติดตามผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาต่อเนื่องจึงเป็นเรื่องสำคัญ ไม่ควรละเลย ซึ่งใช้การเจาะดูดก้อนของต่อมไทรอยด์เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาจึงเป็นวิธีที่ได้ประโยชน์อย่างมากในการใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกการรักษา เพราะนอกจากจะมีค่า Positive และ Negative predictive value ค่อนข้างสูงแล้ว ยังทำได้ง่าย ราคาถูก สามารถทำซ้ำได้และมีภาวะแทรกซ้อนน้อย

สรุป

จากการศึกษาพบว่าค่าการทำนายโรคของการเจาะดูดก้อนที่ต่อมไทรอยด์ด้วยเข็มขนาดเล็กเพื่อตรวจทางเซลล์วิทยาในโรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้าซึ่งดูแลประชากรทั้งจังหวัดและอำเภอใกล้เคียง ซึ่งยังไม่เคยมีผลงานวิจัยเก็บข้อมูลมาก่อน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ มีค่าใกล้เคียงกันอีกทั้งยังสะดวก รวดเร็ว ค่าใช้จ่ายต่ำ เจ็บน้อยกว่าการผ่าตัด และแพทย์มีโอกาสสัมผัสกับเลือดผู้ป่วยน้อย ดังนั้นวิธีนี้จึงสามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยเพื่อวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ต่อมไทรอยด์ได้เทียบเท่ากับสถาบันอื่นๆ อย่างไรก็ตาม ควรใช้ผลเซลล์วิทยาร่วมกับการซักประวัติ, ตรวจร่างกายหรือการตรวจพิเศษอื่นๆ ประกอบกันด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Mahar SA, Husain A, Islam N. Fine needle aspiration cytology of thyroid nodule: diagnostic accuracy and pitfalls. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18(4):26-9.
- Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S, Wheeler TM. Accuracy of fine-needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(4):484-8.
- Damrongvadha P. Solitary thyroid nodule. *J Med Ass Thai*. 1985;68(6):288-92.
- Settakorn J, Chaiwan B, Thamprasert K, Wisedmongkol W, Rangdaeng S. Fine needle aspiration of the thyroid gland. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(10):1401-6.
- Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodular: Finding a needle in the haystack. *Am J Med*. 1992;93(4):359-62.
- Giles GG, Thursfield V. Cancer in Victoria 1999. CANSTAT No. 34. Melbourne: Anti-Cancer Council of Victoria; 2001.
- Rojeski MT, Gralib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med*. 1985;313(7):428-36.
- Intamakul N. Management and analysis 459 cases of thyroid nodule in ENT, Central Hospital. *Otolaryngol Thai J*. 1993;1(1):17-22.
- Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. Thyroid cancers. I. Papillary, follicular, and Hürthle cell. *Otolaryngol Clin of North Am*. 1996;29(4):593-609.
- Pickle LW, Manson TJ, Howard N, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Atlas of U.S. cancer mortality among Whites: 1950-1980. Bethesda, Maryland: U.S. Department of Health and Human services, Public Health Services, Nation Institutes of Health; DHHS Publication No.(NIH) 87-2900;1987. p. 177.
- Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al. Cancer incidence in Thailand, 1995-1997. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(3):276-81.
- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*. 1991;181(3):683-7.
- Walsh RM, Watkinson JC, Franklyn J. The management of the solitary thyroid nodule: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24(5):388-97.
- Welker MJ, Orlov D. Thyroid Nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67(3):559-66.
- Franklyn JA, Daykin J, Young J, Oates GD, Sheppard MC. Fine needle aspiration cytology in diffuse or multinodular goiter compared with solitary thyroid nodular. *BMJ*. 1993;307(6898):240.
- Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid gland. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical finding. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(5):1105-29.
- Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg*. 1930;92(2):169-81.
- Hopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Giuliano AE. Clarifying the role of fine-needle aspiration cytology evaluation and frozen section in operative management of thyroid cancer. *Arch Surg*. 1989;124(10):1201-5.
- Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Frierson HF, Hanks JB. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg*. 1998;187(5):494-502.

20. Keller MP, Crabbe MM, Norwood SH. Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. *Surgery*. 1987 May;101(5):632-5.
21. Himakoun L, Kanjanavirojkul N, Vatanasapt V, Jaroensiri DJ, Aranyasen O. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of the thyroid nodule in Srinagarind Hospital. *Srinagarind Hosp Med J*. 1991;6(4):243-51.
22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
23. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803.
24. Chang HY, Lin JD, Chen JF, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, et al. Correlation of fine needle aspiration cytology and frozen section biopsies in the diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Pathol*. 1997;50(12):1005-9.
25. Charies MA, Haller KS. Cytologic determinants of well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1997;174(5):545-7.
26. Cheung YS, Poon CM, Mak SM, Suen MW, Leong HT. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules-how well are we doing? *Hong Kong Med J*. 2007;13(1):12-5.
27. Chokuchitchai S. Fine Needle Aspiration Biopsy in Patients with Solitary Thyroid Nodule in Ayutthaya Hospital. *Phra Nakhon Si Ayutthaya Med J*. 2002;4(1):2-8.
28. Hall TL, Layfield LJ, Phillippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer*. 1989;63(4):718-25.
29. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 1993;118(4):282-9.
30. Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of the needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swelling. *J Clin Pathol*. 1997;50(11):941-3.
31. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cyto*. 1987;31(5):587-90.
32. Gharib H, Goellner JR. Fine needle aspiration cytology of thyroid nodule. *Endocr Pract*. 1995;1(6):410-7.
33. Castro MR, Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*. 2003;9(2):128-36.
34. Mazeh H, Beglaibter N, Prus D, Ariel I, Freund HR. Cytohistologic correlation of thyroid nodules. *Am J Surg*. 2007;194(2):161-3.
35. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule: advantage, limitations and effect. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(1):44-9.
36. Smith J, Cheifetz RE, Schneidereit N, Berean K, Thomson T. Can cytology accurately predict benign follicular nodules? *Am J Surg*. 2005;189(5):592-5.
37. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB. Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid*. 1998;8(5):377-383.
38. Rifast SF, Ruffin MT 4th. Management of thyroid nodules. *Am Physician*. 1994;50(4):785-90.
39. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, Clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by FINE-NEEDLE ASPIRATION cytology. *Thyroid*. 1999;9(11):1105-9.
40. Juntakul V. Solitary thyroid nodule in Songkhal Hospital. *Thailand. Songkla Med J*. 1998;9(4):25-8.
41. Morgan JL, Serpell JW, Cheng MS. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: how useful is it? *ANZ J Surg*. 2003;73(7):408-3.
42. Lopez LH, Canto JA, Herrera MF, Gamboa-Dominguez A, Rivera R, Gonzalez O, et al. Efficacy of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule: experience of Mexican institution. *World J Surg*. 1997;21(4):408-11.
43. Godinho-Matos L, Kocjan G, Kurtz A. Contribution of fine needle aspiration cytology to diagnosis and management of thyroid disease. *J Clin Pathol*. 1992;45(5):391-5.
44. Rosen IR, Azadian A, Walfish PG, Salem S, Landsdown E, Bedard YC. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg*. 1993;166(4):326-9.
45. Holleman F1, Hoekstra JB, Ruitenberg HM. Evaluation of fine needle aspiration (FINE-NEEDLE ASPIRATION) cytology in the diagnosis of thyroid nodules. *Cytopathology*. 1995;6(3):168-75.
46. Ogawa Y, Kato Y, Ikeda K, Aya M, Ogisawa K, Kitani K, et al. The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules: an assessment of its diagnostic potential and pitfalls. *Surg Today*. 2001;31(2):97-101.
47. Suraseang K. Diagnostic performance of fine needle aspiration biopsy among thyroid gland neoplasms. *6/2 Region Medical J*. 2004;12(1):28-35.
48. Rechaipichikul W, Suetrong, Prakunhungsit, Kulpradittaom, Jiamjunya. The Management of Thyroid mass: A seven - year experience at Ramathibodi Hospital. *Khon Kaen Hosp Med J*. 1999;23(2):80-91.
49. Chealchan J. Diagnostic accuracy of thyroid nodule by fine-needle aspiration in Uthathani Hospital. *Sawanpracharak Med J*. 2004;1(3): 182-8.
50. Tangsatthitporn R. Clinical and pathological characteristics of solitary thyroid nodules in Trang hospital. *Songkla Med J*. 2011;29(2): 65-75.

51. Vajrabukka T, Sapisiraporn W. Management of solitary thyroid nodule. *Chula Med J.* 2004;48(3): 191-212.
52. Flanagan MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat thyroid nodule fine needle aspiration in patient with initial benign cytologic result. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(5):698-702.
53. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patient with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1998;128(5):386-94.
54. Busseniers AE, Oertel YC. "Cellular adenomatoid nodules" of the thyroid: Review of 219 fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 1993;9(5):581-9.
55. Tsang K, Duggan MA. Vascular proliferation of the thyroid. A complication of fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116(10):1040-1042.
56. Roh JL. Intrathyroid hemorrhage and acute upper airway obstruction after fine needle aspiration of the thyroid gland. *Laryngoscope.* 2006;116(1):154-156.
57. Noordzij JP, Goto MM. Airway compromise caused by hematoma after thyroid fine-needle aspiration. *Am J Otolaryngol.* 2005;26(6):398-399.

