

東 海 大 學

工業工程與經營資訊學系

高階醫務工程與管理碩士在職專班

碩士論文



超音波導引 FNA 暨 LBP 術法
對於甲狀腺疾病診斷之影響

研 究 生：林玟君

指 導 教 授：黃欽印 博士

中 華 民 國 一 〇 七 年 六 月

**Influence Analysis for Ultrasound-guided FNA with LBP
Cytology in Thyroid Disease Diagnosis**

By
Wen-Chun, Lin

Advisor : Prof. Chin-Yin, Huang

A Thesis
Submitted to Tunghai University
in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Health Administration

June 2018
Taichung , Taiwan

超音波導引 FNA 暨 LBP 術法對於甲狀腺疾病診斷之影響

學生：林玟君

指導教授：黃欽印 教授

東海大學工業工程與經營資訊學系高階醫務工程與管理碩士在職專班

摘 要

甲狀腺結節 (Thyroid nodule, TN) 在臨床上是常見的並且已經成為重要的臨床問題，約 95% 的甲狀腺癌為單個結節，不過甲狀腺結節惡性的機率少於 15%。隨著國內甲狀腺癌的發生率增加，如何透過超音波導引甲狀腺結節細針抽吸及細胞學報告來診斷甲狀腺疾病是相當重要的。

傳統由非外科醫師包括放射科或內分泌科醫師執行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸(Fine needle aspiration, FNA)，近年來有越來越多訓練中的外科醫師（一般外科或頭頸外科醫師）運用超音波幫病患進行甲狀腺結節診斷，並參與甲狀腺結節患者的治療。液態薄層製備(liquid based preparation, LBP)與傳統抹片(Conventional smear, CS)細胞學方法相比，不受傳統抹片由人力製成的抹片因素的影響、讓細胞樣本更好保存，降低細胞不足的比率及可作進一步的染色，是取代傳統抹片最有競爭力的選擇之一。

本研究由本院臨床資料庫提供 2015/5/1~2016/5/1 期間，由非外科醫師施行超音波導引下甲狀腺抽吸合併使用傳統細胞抹片細胞學檢查的病惠及 2016/5/1~2017/5/1 期間由頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併使用液態薄層製備細胞學檢查的病惠。研究結果顯示，頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併使用液態薄層製備的無法診斷率較低；手術比率兩組無差異；敏感性、特異性及診斷率較高；偽陰性比率也較低。在分析造成術前術後診斷差異的原因，本研究發現較小的結節(小於 2 公分)、當超音波檢查發現為不止一顆結節、超音波特徵為有鈣化、囊性變化、邊緣不規則，及病理組織為非乳突癌(濾泡癌及分化不良癌)，和偽陰性的結果有關，故當術前符合愈多以上的特徵時，即使細胞學報告為惡性較低的結果，臨床醫師應較積極建議病人至少接受單側甲狀腺切除來排除惡性的可能，若病患無法接受，在 1-2 月內應再反覆作細針抽吸以避免偽陰性的結果。

關鍵字詞：甲狀腺結節、頭頸外科醫師、超音波導引細針抽吸、液態薄層製備

Influence Analysis for Ultrasound-guided FNA with LBP Cytology in Thyroid Disease Diagnosis

Student : Wen-Chun, Lin

Advisor : Prof. Chin-Yin, Huang

Master Program for Health Administration

Department of Industrial Engineering and Enterprise Information

Tunghai University

ABSTRACT

Thyroid nodules (TN) are common and became an important clinical problem. About 95% of thyroid cancers are single nodule, but the chance of malignancy is less than 15%. With the increase in the incidence of thyroid cancer in Taiwan, it is important to diagnose thyroid disease through ultrasound-guided fine needle aspiration and cytology report.

Traditionally, non-surgeon physicians including radiologists or endocrinologists, performed ultrasound guided-fine needle aspiration through thyroid nodules. In recent years, more and more newly trained surgeons including general surgeons or head and neck surgeons have used ultrasound to treat thyroid diseases. Compared with the Conventional smear(CS) method, the Liquid-based preparation(LBP) cytology is not affected by the human factors, allows the samples to be better preserved, reduces the rate of non-diagnostic rate, and the sample can be used for cell block. It is the most competitive alternatives to replace Conventional smear till now.

This study collected data during the period by the clinical data bank of the hospital, including patients who received thyroid nodule aspiration by non-surgeon physicians performed ultrasound guided-fine needle aspiration with Conventional smear cytology during 2015/5/1~2016/5/1 and Head and neck surgeon performed ultrasound guided-fine needle aspiration with liquid-based preparation cytology during 2016/5/1~2017/5/1.

The results of our study showed that head and neck surgeons performed ultrasound guided-fine needle aspiration with liquid-based preparation cytology had lower non-diagnostic rate; the surgical rate was none significant between the two groups; the sensitivity and diagnostic rate were higher; the false negative rate was also lower. In the analysis of the causes of false negatives, we found that smaller nodules (less than 2 cm), ultrasound image revealed more than one nodule, calcification, cystic changes, ill-defined margins, and pathological proved non-papillary carcinoma may be associated with false-negative results. Therefore, we suggested the patient should receive more aggressive treatment plan including unilateral thyroidectomy or repeated fined needle aspiration within 1-2 months when the patients meet more than one feature as above before surgery to avoid false negative results.

Keywords : Thyroid nodules, Head and neck surgeons, Ultrasound-guided fine needle aspiration(FNA), Liquid-based preparation cytology(LBP)

誌謝

兩年研究所的學習過程雖然常因為工作而覺得倍感艱辛，但也是收穫良多，要感謝的人很多，首先要感謝黃欽印主任和潘忠煜主任，在兩位主任帶領及不厭其煩的指導下才能夠讓我順利完成此篇論文，雖然因樣本數不夠以致於結果不夠完美，但期許我能以本篇論文為起頭，持續未來的研究。

感謝台中榮總臨床資料庫提供資料，感謝病理部陳韻安醫師、感謝台中榮總研究部江榮山主任、耳鼻喉頭頸部王仲祺主任、劉時安副主任支持我對於頸部超音波的學習與操作，及所有部內被我麻煩過的同事包括研究助理們(尤其是雅惠姐)的幫忙。最後感謝我的同學們，在這條無止盡學習的路上，因為有你們更加有意義！

林玟君 謹誌於東海大學醫務工程與管理碩士在職專班

2018年6月30日

目錄

摘要.....	i
ABSTRACT.....	ii
誌謝.....	iii
目錄.....	iv
表目錄.....	vi
圖目錄.....	vii
第一章 緒論.....	1
1.1 研究背景與動機.....	1
1.2 研究目的.....	3
第二章 文獻探討.....	4
2.1 甲狀腺生理及解剖.....	4
2.2 甲狀腺超音波導引細針抽吸.....	8
2.3 超音波導引細針抽吸技術.....	10
2.4 頭頸外科與非外科醫師.....	10
2.5 傳統細胞學抹片與液態薄層製備.....	14
第三章 研究方法.....	19
3.1 研究資料.....	19
3.2 研究設計.....	19
3.3 統計方法.....	23
3.4 本研究的限制.....	24
第四章 研究結果.....	25
4.1 分析原始資料之細胞學報告.....	25
4.2 甲狀腺結節病患手術比例.....	26
4.3 兩組有手術病患基本資料.....	26
4.4 依兩組有手術病患數據分別分析.....	28
4.5 以病理報告良惡性來分組.....	31
4.6 分析造成術前術後診斷差異之可能因素.....	35
第五章 討論.....	36
5.1 原始資料之細胞學報告.....	36
5.2 甲狀腺結節病患手術比例.....	37
5.3 兩組有手術病患之比較.....	37

5.4 分析兩組診斷比率.....	37
5.5 依病理報告良惡性來分組.....	39
5.6 造成術前術後診斷差異之可能因素.....	40
第六章 結論.....	41
參考文獻.....	43
1. 中文部分.....	43
2. 英文部分.....	44

表目錄

表 2.1 Bethesda System	5
表 4.1 兩組原始資料之分析.....	25
表 4.2 兩組原始資料細胞學分析.....	25
表 4.3 兩組有手術病患手術比例.....	26
表 4.4 兩組手術病患證實惡性比例.....	26
表 4.5 兩組手術病患連續型數據比較.....	27
表 4.6 NS-CS 細胞學分類	29
表 4.7 NS-CS 統計分析	29
表 4.8 HNS-LBP 細胞學分類	30
表 4.9 HNS-LBP 統計分析	30
表 4.10 病理證實為惡性.....	32
表 4.11 病理證實良性.....	33
表 4.12 術前術後診斷差異之病例.....	35
表 5.1 兩組比較.....	39

圖目錄

圖 2.1 甲狀腺結節診斷及治療建議.....	7
圖 2.2 檢查示意圖.....	10
圖 2.3 細針抽吸超音波所見.....	10
圖 3.1 短軸法.....	19
圖 3.2 CS cytology.....	20
圖 3.3 長軸法.....	21
圖 3.4 LBP cytology 圖	21
圖 3.5 本研究之研究流程.....	22
圖 4.1 NS-CS LOD 天數直方圖	27
圖 4.2 HNS-LBP LOD 天數直方圖	27
圖 4.3 病理證實惡性 NS-CS LOD 直方圖	34
圖 4.4 病理證實惡性 HNS-LBP LOD 直方圖	34
圖 4.5 病理證實良性 NS-CS LOD 直方圖	34
圖 4.6 病理證實良性 HNS-LBP LOD 直方圖	34

第一章 緒論

1.1 研究背景與動機

甲狀腺結節 (Thyroid nodule, TN) 在臨床上是常見的並且已經成為重要的臨床問題，約 95% 的甲狀腺癌為單個結節，不過甲狀腺結節惡性的機率少於 15% (Tyler, Shaha, & Udelman, 2000; 張玉君、莊傑仰、羅武嘉、鄭博文、廖立人, 2014)。根據衛福部國民健康署的統計，自民國 101 甲狀腺惡性腫瘤發生個案數為 2,895 人，粗發生率為每十萬人 12.42%，發生率首次擠進癌症發生率前十名；至民國 104 年，初診斷甲狀腺惡性腫瘤者共計 3,618 人，粗發生率上升至每十萬人 23.17%，當年死因為甲狀腺惡性腫瘤者共計 154 人，因甲狀腺癌死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.34%，發生率的排名於男性為第 14 位、女性為第 5 位，男女比例約為 1:3；死亡率排名男性為第 26 位、女性為第 24 位。男、女性患者的組織形態分布，均以乳突癌最多，分別占男性個案之 99.21%、女性個案之 99.56%。甲狀腺惡性腫瘤個案接受治療之情形，以手術治療者為主，占 94.86% (衛福部國民健康署, 2015, 2017)。

超音波導引細針抽吸 (Fine needle aspiration, FNA) 及細胞學判讀廣泛應用於甲狀腺結節的診斷 (Gharib & Papini, 2007; Sakorafas, 2010)，是一種區分良性、可疑或惡性結節的有效方法，而準確有效地區分臨床上無明顯結節與需要治療的結節之間的是相當重要的 (Hegedus, 2004)。根據 2015 年美國甲狀腺協會指南 (American Thyroid Association Guideline, ATA guideline) (Haugen et al., 2016)，甲狀腺結節細針抽吸適應症包括直徑大於 10 毫米的固體低迴音結節 (Andrioli & Persani, 2014) 或儘管直徑小於 10 毫米 (Cesur, Corapcioglu, & Bulut, 2006)，但超音波檢查的結果懷疑任何大小的甲狀腺結節生長在囊外或從頸淋巴結轉移 (Cusick, MacIntosh, & Krukowski, 1990)。關於多結節性甲狀腺腫的患者，若結節符合超音波檢查惡性腫瘤特徵，建議應用細針抽吸檢查結節次數至少 2 次以上。

傳統由非外科醫師包括放射科或內分泌科醫師執行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸，近年來有越來越多訓練中的外科醫師（一般外科或頭頸外科醫師）運用超音波幫病患進行甲狀腺結節診斷，並參與甲狀腺結節患者的治療 (Bumpous & Randolph, 2010; Rozycki, 1998)，外科醫生可以有效地執行甲狀腺超音波及經驗及熟練的細針抽吸技術對於檢查可疑病變，並獲

得足夠的穿刺樣本，不僅影響手術決定，增強細胞學標本的診斷適當性，即時成像顯著減少併發症和抽樣誤差，儘量減少其他不必要的程序 (Al-azawi, Mann, Judson, & Miller, 2012; Bhatki, Brewer, & Robinson-Smith, 2008; Mazzaglia, 2010)。此外，由外科醫生執行的經甲狀腺結節超音波導引細針抽吸會有助於通過減少患者的等候治療及門診時間，大大降低成本，及提高效率 (Maria et al., 2013; Seiberling, Dutra, & Gunn, 2008; Wei Xiang, Chuen Seng, & Thomas WT, 2014)。

細針抽吸取得的細胞學檢體，根據 Bethesda system 分為六類 (Ali & Cibas, 2009)：I、無法診斷 (Non-diagnostic or Unsatisfactory)；II、良性的 (Benign) (包括增生性腺瘤，慢性淋巴細胞性甲狀腺炎，橋本甲狀腺炎，腺瘤樣結節，膠體結節和囊腫)；III、不定型的非典型性顯著性或濾泡性病變未明確意義 (Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance)；IV、濾泡性腫瘤或懷疑濾泡腫瘤 (Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm)；V、懷疑惡性 (Suspicious for malignancy)；VI、惡性 (Malignancy)。合適的細胞學玻片樣本代表至少看到 6 群，每群各 10 個濾泡細胞才能符合細胞學報告的定義 ("Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice., 1996)，若不符合就歸類為無法診斷。

傳統抹片 (Conventional smear, CS)，將吸入的材料均勻地塗佈在一片載玻片上，再與另一片載玻片加壓對抹，空氣乾燥後使用 Romanowsky 染色或用酒精固定後使用 Papanicolaou 染色，已被廣泛應用於甲狀腺細胞學判讀好長達幾十年 (Lee, Papillo, St. John, & Eyerer, 1996)。自 1996 年推出液態薄層製備 (Liquid-based preparation, LBP) 以來，最初是為婦科抹片所使用，液體製劑採用先進的濃縮劑產生包含所有的單個抹片的技術收集細胞學材料，所有樣本都是直接收集在一瓶甲醇防腐劑中，提供更好的細胞保存，使用過濾和薄層沉積細胞，並在細胞病理學實驗室中進行機器標準處理，此溶液在甲狀腺細針抽吸的製備已被廣泛使用並逐漸取代傳統抹片。液態薄層製備可將細胞雜質或紅血球溶解，降低細胞不足的比率；細胞核更好保存，而且乾燥假影 (air-dry artifact) 較少，形成較乾淨的背景；傳統抹片需要熟練的個人經驗準備現場抹片 (Hall, Layfield, Philippe, & Rosenthal, 1989;

Witt, 2004), LBP 則不需要這一點, 因為所有吸入的材料都被存放進入保存劑, 經由高度自動化來製備抹片; 液態薄層製備相較於傳統抹片, 其適用於免疫細胞化學特殊染色(Dey et al., 2000; Hoda, 2007; Michael & Hunter, 2000; Rossi et al., 2012; Salhadar, Massarin-Wafai, & Wojcik, 2001; Veneti, Daskalopoulou, Zervoudis, Papatotiriou, & Ioannidou-Mouzaka, 2003)。

由於甲狀腺結節發生率普遍化, 甲狀腺癌的發生率日益攀升, 超音波導引甲狀腺結節細針抽吸已經成為甲狀腺疾病最重要的診斷方法, 除了傳統由非外科醫師, 如新陳代謝科或放射科醫師施行超音波檢查, 愈來愈多外科醫師包括頭頸外科醫師也開始投入甲狀腺超音波檢查, 以及經甲狀腺超音波導引細針抽吸; 而薄層液態製備的導入, 對甲狀腺疾病的診斷也有相當的助益, 但新的技術的引進或新的人員培訓, 需要時間及經驗的累積, 成效也需要經過數據的驗證, 無法一蹴可幾, 本研究希望透過客觀的研究分析, 了解這兩樣新的技術是否對於甲狀腺疾病之診斷有其重要性。

1.2 研究目的

由於甲狀腺結節發生率普遍化, 甲狀腺癌的發生率日益攀升, 超音波導引甲狀腺結節細針抽吸已經成為甲狀腺疾病最重要的診斷方法, 除了傳統由非外科醫師, 如新陳代謝科或放射科醫師施行超音波檢查及使用傳統抹片外, 本院自 2016 年開始, 由頭頸外科醫師投入超音波檢查, 結合病理部使用液態薄層製備細胞學抹片。施行一年多來, 利用本院臨床資料庫的資料, 預比較頭頸外科醫師施行經甲狀腺超音波細針抽吸合併使用及非外科醫師施行經甲狀腺超音波細針抽吸合併使用傳統抹片, 對於甲狀腺疾病的診斷率是否有提升, 並嘗試分析兩組病例的特性, 是否對於甲狀腺結節的病患診斷有幫助。

期待透過本研究, 未來可以鼓勵更多頭頸外科醫生接受超音波的訓練, 結合超音波細針抽吸技術和了解確切的解剖結構, 進一步改善診斷和治療結果, 使得具有超音波技能的外科醫生可以獨立及更全面地參與治療甲狀腺疾病。也希望推廣液態薄層製備細胞學在甲狀腺細針抽吸的使用, 讓更多病患可以獲益, 提升醫療品質。

第二章 文獻探討

2.1 甲狀腺生理及解剖

甲狀腺是脊椎動物非常重要的腺體，屬於內分泌器官。形狀似蝴蝶，猶如盾甲。在胚胎發育期間，甲狀腺實際上位於舌頭的根部，並且在出生之前必須下降遷移到頸部的前部。出生後，它位於頸部甲狀軟骨下方，氣管兩旁，大約 2 英寸長。甲狀腺若不在正位置則稱為異位性的甲狀腺，甚至有甲狀腺留在舌根的情況，這就是所謂的舌甲狀腺。

甲狀腺是內分泌系統的一部分，內分泌系統由生產，儲存和釋放激素進入血液的腺體組成，因此激素可以到達人體的細胞。甲狀腺使用食物中的碘來製造兩種主要的激素：triiodothyronine (T3) 和 tetraiodothyronine (T4)。主要控制使用能量的速度、製造蛋白質、調節身體對其他荷爾蒙的敏感性、調控代謝、生長速率還有調解其他的身體系統。

T3 和 T4 的值維持恆定對於人體是相當重要的。大腦中的下視丘和腦下垂體交流以保持 T3 和 T4 平衡。下視丘產生甲狀腺促素釋素(TRH)發信號通知腦下垂體釋放促甲狀腺激素(TSH)。當血液中 T3 和 T4 水平低時，腦下垂體釋放更多的 TSH，使甲狀腺產生更多的甲狀腺激素。如果 T3 和 T4 水平高，腦下垂體向甲狀腺釋放更少的 TSH 以減緩這些激素的產生 (Hegedus, 2004; Tyler et al., 2000)。

2.1.1 甲狀腺結節及細胞學診斷

甲狀腺結節(Thyroid goiter, TN)是甲狀腺發生最常見的疾病之一，大於一半以上 50 歲成年美國人有一個甲狀腺結節(Ali & Cibas, 2009)，甲狀腺結節的患病率估計高達 64%，呈現明顯增加的趨勢，絕大多數沒有治療，因為它們通常是良性無症狀的。然而，有些是惡性的，甲狀腺癌是韓國在西元 2009 年最常見的癌症之一(Baloch, Fleisher, LiVolsi, & Gupta, 2002)，需要外科手術(Mazzaferrri & Jhiang, 1994)。據文獻指出，在超音波還未普及時，經由觸診評估的甲狀腺患病率約為 3%~7%(Tae, Lim, & Baek, 2007)；但甲狀腺結節的發生率近年來由於超音波普及化及細緻化而增加(Baloch & LiVolsi, 2002; Buley, 1995)，超音波診斷發現，30%~50%的人患有甲狀腺結節，根據不同人口數的研究，伴隨惡性腫瘤的發生在 5%~10%之間 (Hegedus, 2004; Lin, Chao, & Huang, 2005; Ogilvie, Piatigorsky, & Clark,

2006)。

西元 2007 年美國國家癌症研究院(National Cancer Institute)，集合超過 150 名細胞病理學者、內分泌學者、放射線科學者、外科病理學者與外科醫師一起開會討論，提出一種診斷甲狀腺結節細胞抽吸之細胞學分類 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) (見表 2.1) (Ali & Cibas, 2009; Kenneth & Leonard, 2015)，以整合甲狀腺結節細胞學診斷之依據(張玉君 et al., 2014)。

表 2.1 Bethesda System

Diagnostic Category	Percent Risk of Cancer median (range)
Nondiagnostic or unsatisfactory	20 (9–32)
Benign	2.5 (1–10)
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	14 (6–48)
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	25 (14–34)
Suspicious for malignancy	70 (53–97)
Malignant	99 (94–100)

資料來源: From “Thyroid nodules” by Kenneth, D. Burman and Leonard, Wartofsky, 2015, *The New England Journal of Medicine*, 373(24), p. 2353

由有經驗的細胞學家根據甲狀腺細胞學現代細胞學 Bethesda 分類系統 (BSRTC)(Ali & Cibas, 2009; Kenneth & Leonard, 2015)。如果細胞學檢查結果第一類無法診斷惡性或檢體不良(Non-diagnostic or Unsatisfactory)，定義為由細胞病理醫師評估一片檢體不足六群、每群 10 個以上的濾泡細胞群 ("Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice.," 1996)，可能是由於細胞抽吸時出血較多或是單純甲狀腺囊腫(pure thyroid cyst)抽吸的檢體大多為囊腫的組織液而非濾泡細胞，以致於無法判讀，一般建議應於 1 至 2 個月內施行在超音波導引下重做一次細針抽吸細胞學檢查，以期獲得更明確的決定診斷；第二類良性 (Benign)，可能為慢性淋巴細胞性甲狀腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis)，橋本甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、亞急性甲狀腺炎 (subacute thyroiditis) 或良性腺瘤 (Benign

adenoma) 等，表示癌症的可能性較低，一般建議可 1-2 年追蹤甲狀腺超音波及細針抽吸，除非結節快速地增大、頸部同時有異常淋巴腺腫大或超音波檢查下有懷疑惡性的發現時，就需要儘快再次行細胞抽吸；第三類不定型的非典型性顯著性或濾泡性病變未明確意義 (Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS)，此類於不同醫師間的判讀造成差異較大，而惡性的機會也差異很大(6-48%)(見表 2.1)，若反覆細胞抽吸多次都是如此，可考慮建議病人接受手術切除，一般為單側甲狀腺切除(unilateral lobectomy)，或者可作基因篩檢看是否有腫瘤基因之突變，如 BRAF，若有，則建議病人手術切除。

第四類濾泡性腫瘤或懷疑濾泡腫瘤(Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm, FN/SFN)，因為甲狀腺濾泡細胞癌和良性腺瘤的鑑別診斷需要看細胞是否有侵犯出腫瘤的包膜，或是侵犯血管及淋巴管，並無法用細胞學或術中冰凍切片診斷，故目前常是建議病人先做單側手術切除(unilateral lobectomy)，或加作基因篩檢，若有手術再看術後病理組織學的報告建議病人後續治療方式。

第五類疑似惡性 (Suspicious for malignancy) 惡性機率为 60-75% 及第六類惡性 (Malignant) 惡性的機會就可以高達 97-99%，一般都會建議病人手術切除，而手術方式可再與病人詳細解釋及討論(Kenneth & Leonard, 2015; 張玉君 et al., 2014)。

2.1.2 甲狀腺癌

常見為以下四種細胞型態：

1. 分化良好型

(1)乳突癌 (Papillary thyroid carcinoma)：乳突細胞甲狀腺癌是最常見的甲狀腺癌類型，占了所有甲狀腺癌案例的80%左右。乳突癌患者常年齡介於20到45歲之間，30~40%易有頸部淋巴結轉移，但卻是治療效果及預後最好的甲狀腺癌。

(2)濾泡癌 (Follicular thyroid carcinoma)：是第二常見的甲狀腺癌，約佔10~20%，濾泡癌容易從血管轉移，因為濾泡癌的診斷需看到血管、淋巴管或包膜侵犯，才能確定為惡性，故術前的細針抽吸細胞學檢查及術中的冰凍切片報告難以診斷，因此需要拿下整個甲狀腺檢體後才能

確定。

2. 分化不良型

(1)髓質癌 (medullary thyroid carcinoma)：約一半患者和家族遺傳有關，常併發其他內分泌瘤，像是腎上腺瘤、副甲狀腺瘤等。

(2)未分化型甲狀腺癌 (anaplastic thyroid carcinoma)：難治療且存活率最差的病，多數患者診斷後存活不到一年。

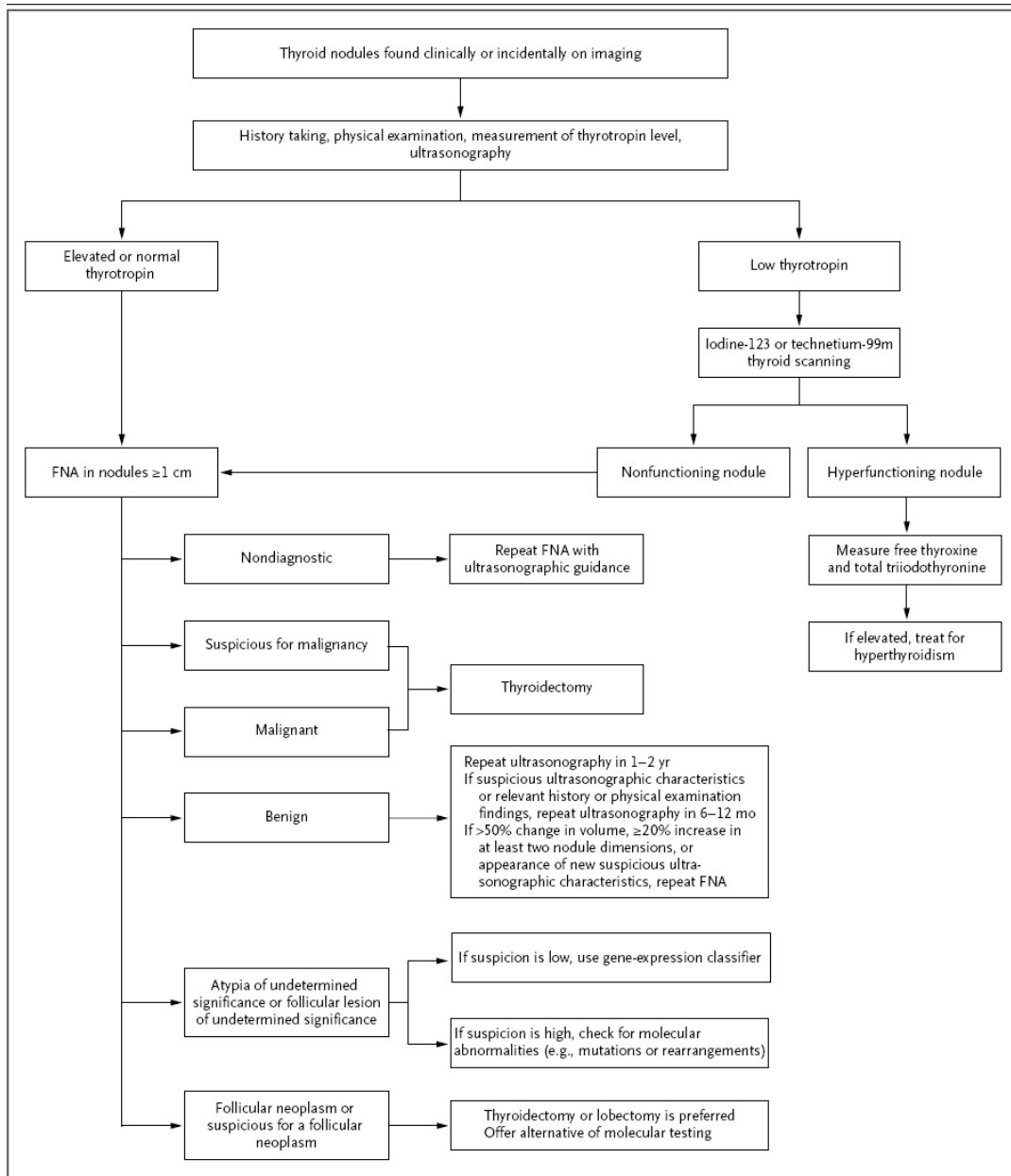


圖 2.1 甲狀腺結節診斷及治療建議

資料來源: From “ Thyroid nodules” by Kenneth, D. Burman and Leonard, Wartofsky, 2015, The New England Journal of Medicine, 373(24), p. 2349

2.2 甲狀腺超音波導引細針抽吸

甲狀腺超音波檢查相對便宜，無侵入性，易於執行，這種檢查具有即時成像的優點，沒有使患者因重複進行檢查造成過度的輻射暴露。高解析超音波通常被認為是區分甲狀腺結節良性和惡性的最有效和安全的診斷方法(Zhang, Chen, & Anil, 2015)，雖然觀察者之間判讀的變異性及過度依賴操作者的技術對診斷之準確率具有很大影響，是超音波在各種檢查之間比較中最常見的缺點之一。

細針抽吸應用於甲狀腺結節的診斷是一種安全、簡單、經濟且可靠的工具。因此，經超音波導引之細針穿刺被認為是排除甲狀腺惡性腫瘤的黃金標準方法(Suliburk & Delbridge, 2001)，用於診斷和給與病患治療建議。有鑒於準確診斷惡性甲狀腺結節越來越重要，特別是最常見的甲狀腺乳突癌，被轉介來醫學中心接受甲狀腺結節細針抽吸的病患近幾十年來逐漸增加(Cramer, Fu, Harth, Margevicius, & Wilhelm, 2010; Datta, Petrelli, & Ramzy, 2006; Davies & Welch, 2006; Zevallos, Hartman, Kramer, Sturgis, & Chiao, 2015)，因為其有助於臨床決定區分良惡性結節(Yassa, Cibas, & Benson, 2007)，已被證明是最準確和最具成本效益的診斷工具(Andrioli & Persani, 2014; Nasuti, Tam, & Gupta, 2001; Poller et al., 2000; Sack, Astengo-Osuna, Lin, Battifora, & LiVolsi, 1997; Zhao, 2010)。它可以準確區分約 75% 的病例良性和惡性(Fadda & Rossi, 2011; Gharib, Goellner, & Johnson, 1993)。當細針抽吸產生良性結果時，陰性預測值 (negative predictive value, NPV) > 95%，當細針抽吸產生惡性時結果，陽性預測值 (positive predictive value, PPV) > 99%(Fadda & Rossi, 2011; Olson, Clark, Erozan, & Ali, 2011)，而敏感性 (sensitivity) 和特异性 (specificity) 分別為 65%-98% 及 72%-100%(Gharib & Goellner, 1993; Wei, Lu, & Li, 2016)。研究顯示在最終病理學檢查中，對細胞抽吸報告懷疑惡性的結節，正確率為 97.1%。FN/SFN 中 60-75% 為惡性；在 AUS/FLUS 類別惡性率為 5%-15%；在 FN/SFN 類別中惡性率為 15-30%；56 例 (5.6%) 細針抽吸報告細胞不足，在之前的文獻中約 10%(Gharib & Goellner, 1993)，其中 46.4% 經過重複細針抽吸，診斷為 80.8%。之前的研究已經證明了細針抽吸報告細胞不足的最終的惡性腫瘤率較低，而觀察細針抽吸良性的結節接受手術後的惡性率，在之前的研究報告低於 3%，這符合大規模回顧研究，內分泌學家進行的甲狀腺結節細針抽吸若接受手術，

一次細針抽吸報告良性，而病理學的良好預測率為 90%，若兩次細針抽吸都良性，預測率是 98%(Oertel, Miyahara-Felipe, Mendoza, & Yu, 2007; Porterfield, Grant, & Dean, 2008)。如果我們排除觀察到的結節大小隨著時間的快速增加，良性細針抽吸的惡性率也降至 2.3%，大多數這些結節，只要它們是低風險，可以採取保守觀察(Richards, Bonhenblust, Sirinek, & Bingener, 2008; Yassa et al., 2007)。這些結節若為良性或囊性外觀，每半年接受超音波，追蹤時間中位數為 7.8 個月（平均值 17.1 個月），其大小大多保持穩定；而那些風險較高結節手術後，惡性率 26.3%(Bohacek, Milas, Mitchell, Siperstein, & Berber, 2012)。

根據目前大多數的研究指出，經超音波導引下進行甲狀腺結節細針抽吸，以保證插入角度和深度，避免周圍器官和血管受傷，進而滿足病理診斷的需要，因此每位患有疑似甲狀腺惡性病變的患者都應進行經甲狀腺超音波導引細針抽吸。許多研究比較超音波導引的細針抽吸與常規徒手細針抽吸，已經證明了前者可克服小或幾乎不能觸及甲狀腺結節，並且滿足樣本充足性，並改善可能錯過了細針抽吸的甲狀腺結節 (Cesur et al., 2006; Mehrotra, Viswanathan, & Johnson, 2006)，而準確的入針位置可得到超音波即時指導的確認。超音波導引細針抽吸確保可疑病變的準確採樣，通過即時可視的針頭穿過結節，特別是針頭的路徑定位，於節律抽樣過程中在組織可被看見，通過即時成像來避免本研究中的抽樣誤差，降低了樣本不足的比例，顯著提高了療效，敏感性和特異性和診斷準確度，已被證明是更多的比傳統細針抽吸更有效率，特別是當結節位於甲狀腺深處、體積小、或其具混合固體及液體成份時(Belfiore & La Rosa, 2001; Deandrea, Mormile, & Veglio, 2002; Greaves, Olvera, & Florentine, 2000)，減少發生假陰性(Lin et al., 2005; Sheth, 2010)的比例。在良性 FNA 的 671 個結節中，10%~25%接受手術(Ali & Cibas, 2009)，與常規診斷相比，超音波導引細針抽吸的常規使用能夠降低非診斷性抽樣，有助於減少診斷性甲狀腺切除手術，(Cesur et al., 2006; Cooper & Doherty, 2009; Danese, Sciacchitano, & Farsetti, 1998)，因此經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸被許多醫生接受為甲狀腺結節的標準檢查方式(Cesur et al., 2006; Robitschek, Straub, & Wirtz, 2010)。

雖然平均敏感度為 88%，特異度為高達 90.5%(Ali & Cibas, 2009)，且仍有診斷不確定的病例數(Scurry & Duggan, 2000)，其高診斷率取決於操作

者的技術以及其他因素。

2.3 超音波導引細針抽吸技術

操作醫師使用超聲波掃描儀及 8-12MHz 高頻率線性探頭，進行目標甲狀腺結節的橫向/軸向和縱向/矢狀面定位和其超音波評估特徵，包括迴音、邊界、邊緣、鈣化、血管分佈和形狀。病人以輕鬆的仰臥位檢查並拉伸頸部，依操作者的習慣不同，將一個 22 號、23 或 25 號針頭連接到一個 1.5 英寸、10 毫升注射針頭，2 毫升空氣在空針內，與皮膚約呈 45 度角，插入結節中，並且保持負壓(Aspiration technique)、或不維持負壓(Capillary technique)。長軸法是優於表面的結節，短軸技術則為其他位置的結節。長軸法技術提供可視整個針頭。短軸法技術可視針尖並確認其進入結節。顯示透過探頭定位即時可視整個管道和針頭的通過，並進行有節奏地四至六次來回穿刺為標準方式。結束後用紗布或棉球覆蓋於穿刺點上，並請病人自行加壓 20-30 分鐘即可(見圖 2.2, 圖 2.3)。



圖 2.2 檢查示意圖



圖 2.3 細針抽吸超音波所見

2.4 頭頸外科與非外科醫師

傳統上，外科醫生依靠放射醫師進行超音波檢查。近年來由外科醫生進行影像診斷檢查促進侵入性治療和影響手術方法。西元 1990 年代外科醫生施行超音波成功用於評估創傷患者首先引起了人們的關注(Rozycki, 1998)。從那時候開始，超音波已經成為改善診斷的寶貴的臨床工具和外科醫生在各個領域的治療結果(Milas et al., 2005)。最近，隨著攜帶式超音波設備的廣泛使用，外科醫生執行的超音波作為診斷和治療各種外科疾病不可或缺的工具。增加外科醫生的使用和高解析探頭超音波，成為鑑別診斷的基礎甲狀腺結節相當重要的工具(Cooper, Doherty, & Haugen, 2006; Moon, Jung, & Park, 2007)。使用超音波作為術前甲狀腺功能評估中的應用，及術中和術後評估的一部分。細緻的診斷評估目的是避免甲狀腺良性病變患者

接受大手術的百分比。但是目前對於誰應該執行的細針抽吸仍有爭議。內分泌外科醫生，頭頸外科醫師，病理學家，內分泌學家和放射科醫師目前都有執行本項技術，FNA 的診斷率在 77%~100% 之間的變化取決於執行的技術，包括放射科，外科，內分泌科和頭頸外科醫師的學習曲線(Kelly, Lim, & DeJong, 2006; Milas et al., 2005; Mittendorf, Tamarkin, & McHenry, 2002; Seiberling et al., 2008)。過去大多數經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸由放射科醫師執行，近年來有越來越多的臨床內分泌學家、細胞病理學家和外科醫生正在接受超音波訓練技術和執行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸，有些學者甚至提出手術比起細針穿刺是更好的甲狀腺結節診斷工具(McKoy, Jabbour, & Ogilvie, 2007; Meko & Norton, 1995; Schlinkert et al., 1997)。在甲狀腺疾病方面，由外科醫生操作超音波的經驗及熟練的 FNA 技術，對於檢測可疑病變是至關重要的，並可獲得足夠的細胞檢體。

而目前有愈來愈多證據證實外科醫生可以有效地執行甲狀腺超音波，並且盡量減少需要其他不必要的程序(Al-azawi et al., 2012; Bhatki et al., 2008; Mazzaglia, 2010)，愈來愈多訓練中的外科醫生，使用甲狀腺超音波技術參與甲狀腺結節患者的治療(Bumpous & Randolph, 2010; Rozycki, 1998)。研究已經顯示經驗豐富的外科醫生施行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸高敏感度 83~100%(Fadda, Rossi, Miraglia, Vecchio, & Capelli, 2006; Graciano et al., 2017; Karadeniz Cakmak et al., 2013)和高特異性 86%~98.8%(Bohacek et al., 2012; Fadda et al., 2006; Graciano et al., 2017; Karadeniz Cakmak et al., 2013);陽性預測值約 86.2%~97.0%和陰性預測值約 55.6%~92.5%(Bohacek et al., 2012; Fadda et al., 2006);診斷準確率為 88.2%~94.52%;非診斷率大約為 5%(Bhatki et al., 2008);偽陽性率為 3%~5%、偽陰性率為 2%~19%(Cusick et al., 1990)。

外科醫生執行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸包括以下的優點：

1. 可有效的運用貝塞斯達分類系統(Bethesda System)評估惡性腫瘤的比率，達到可接受的敏感度和特異性(Ali & Cibas, 2009)。
2. 由外科醫生執行的經甲狀腺超音波導引細針抽吸會有助於通過減少患者的等候治療時間，降低病患在和奔波於各科看診的時間，可以降低成本，提高成本效率(Isaac et al., 2014; Seiberling et al., 2008)。由於超音波高度的操作者依賴，不同科醫師的操作會造成超音波判讀結果的差異，

不同科醫師對於不同細胞學報告解釋的方向也會有差異，外科醫生執行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸可減少多科醫生看診，降低超音波的判讀結果及釋報告的差異，從這一點看來，外科醫生熟悉頸部解剖學基礎，對於基礎甲狀腺功能病理生理及超音波知識具充分的了解，似乎是適合參與診斷甲狀腺疾病的候選人之一，做出準確的病變診斷可判斷應該或不應該被穿刺，減少抽樣錯誤的和良好的細針抽吸適當率(Bhatki et al., 2008; Jabiev, Ikeda, & Reis, 2009; Mazzaglia, 2010)，不僅可以提高診斷率，識別可疑病變，甚至有可能降低不必要的手術比例。

3. 由於細針抽吸仍屬於一種侵入性的檢查，因此還是存在著併發症的可能，最可怕的併發症之一是出血造成血腫，在特定的情況下導致壓迫症狀需要緊急手術治療 (Donatini, Masoni, & Ricci, 2010)。文獻指出在若病人身上兩側甲狀腺都存在可疑結節，外科醫生執行超音波導引細針抽吸在某一側的一個結節，在穿刺時使用血流超音波的都普勒(Doppler)成像技術，提供了有價值的數據與相鄰血管結構的關係，減少這方面的併發症，故若發生血腫多數可自我止血，既不需要手術也不需要藥物治療，這個可能歸因於精細血流都普勒成像的準確性，以及在細針抽吸之後由外科醫生或技術人員手動壓迫至少10分鐘所致；另外，穿刺部位必須作為細針抽吸後的超音波檢查是否有血腫形成。根據以上所述細節和標準，故在外科醫生執行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸下，可確保準確的抽樣並有效排除併發症 (Kouvaraki, Shapiro, & Fornage, 2003; Mazzaglia, 2010; Solorzano, Carneiro, & Ramirez, 2004)。
4. 根據細胞學報告若有需要，可以提早接受手術(Seiberling et al., 2008)。一個有經驗的外科醫生執行甲狀腺超音波，眾多病人可在短時間內就有結果快速獲得經驗，除了避免了不必要的穿刺及追蹤，也可在患者中檢出額外結節改變了預期治療的行為(Moalem, Suh, & Duh, 2000)。因此，基於手術決策及成本效益的角度，外科醫生執行甲狀腺超音波確實大大提高了外科醫生的術前滿意度及預測疾病精確度，總總好處支持外科醫生執行超音波作為常規部分的想法評估提供無數患者和外科醫生的好處。

根據 Bethesda System of Reporting Thyroid Cytopathology，理想情況下，細胞病理學無法診斷報告占所有細胞樣本的 10%~15%為合理(Ali & Cibas, 2009)；也有其他研究，其中無法診斷率從 2%至 33.5%(Degirmenci,

Haktanir, & Albayrak, 2007; Gharib & Goellner, 1993; Graciano et al., 2017; Ravetto, Colombo, & Dottorini, 2000; Yang, Schnadig, Logrono, & Wasserman, 2007)。較高的無法診斷率，在經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸學習曲線的初始階段是常見的。有研究對此現象進行了評估(De Fiori, Rampinelli, Turco, Bonello, & Bellomi, 2010)，由 1 名放射科醫師進行 700 次連續經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸，並觀察其無法診斷率，前 100 例的無法診斷率為 32%，而次 200 例則下降至 13%。最近，也有研究顯示新訓練超音波的外科醫生，執行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸獲得的樣本的診斷率與一位經驗豐富的放射科醫生類似，無法診斷率在他們的初期大約為 28% (Fernandes, Magarey, Kamdar, & Freeman, 2016)；而有經驗的操作者(執行已超過 1000 名經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸)與經驗較少的操作者(少於 300 人)進行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸，其細胞樣本診斷率相似 (Son, Rhee, & Woo, 2014)。另一項評估由放射科住院醫師操作，經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸的無法診斷率的研究，發現無法診斷率隨著住院醫師培訓的第一年因為沒有先前的手術/介入經驗，而後逐年下降；而對於具有先前手術經驗的住院醫師或在他們訓練的最後幾年則沒有觀察到無法診斷率的差異(Beland, Anderson, Atalay, Grand, & Cronan, 2014)。從以上的結論經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸的診斷準確率與相關操作經驗雖有關係但似乎無法概括評斷。

另外，有研究顯示來回抽吸結節的次數不同，與超音波導引細針抽吸的效益無關聯。但另有研究發現(Musgrave et al., 1998)，從甲狀腺結節中央區域的穿刺數一次收集的細胞樣本不足率約 16%，而來回抽吸次數二次、三次及四次的依序分別為 5.3%，4%和 2.6%。這些發現顯示外科醫生可以增加每個甲狀腺結節抽吸次數，可改善他們經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸的初步結果。

結節的大小似乎並不是決定良惡性的絕對因素(Bohacek et al., 2012)。在一些過去的研究指出，惡性腫瘤的風險隨著甲狀腺結節的大小而增加，而在較大結節中細針抽吸的偽陰性率為更高(McKoy et al., 2007; Schlinkert et al., 1997)。有研究發表了 30 個例患者甲狀腺結節大於 3 厘米細針抽吸的 17%偽陰性率(Meko & Norton, 1995)，其中 10%的偽陰性率為微乳突癌。另外，有研究 149 例甲狀腺結節手術超過 4 厘米，當多發性微乳頭癌被排除

時，細針抽吸偽陰性為 13%(McKoy et al., 2007)。然而，這些研究有手術的患者除了大小以外，還有很多原因，並且惡性腫瘤不一定是乳突癌；但也有研究指出，並沒有因為結節大小增加而增加癌症風險。超音波導引的優越性強調了在無法診斷的報告中結節尺寸在統計學上無顯著性差異。

關於 TSH 水平和惡性腫瘤率，幾項研究顯示了惡性和升高的 TSH 水平的正相關(Boelaert et al., 2006; Gul, Ozdemir, & Dirikoc, 2010; Jonklaas, Nsouli-Maktabi, & Soldin, 2008; Polyzos, Kita, & Efstathiadois, 2008)。但也有研究持相反立場(Karadeniz Cakmak et al., 2013)。

其他因素也可能會影響無法診斷性甲狀腺結節細胞學報告率，包括解剖位置、病變局部化、不足抽樣、血塊（血液樣本）(Seiberling et al., 2008)，細胞變性、結節的囊性含量或不適當的玻片準備和固定方式（固定假像）(de Meer, Schreinemakers, & Zelissen, 2012)。有一分析 3715 例由細胞病理學家、非細胞病理學家（外科醫生和放射學家）和內分泌學家，操作經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸的研究，發現無法診斷率是細胞病理學家最低（3.2%）；而非細胞病理學家的比例（25.5%）和內分泌學家（16.9%）則相似(Bellevicine, Vigliar, & Malapelle, 2016)，顯示細胞病理學家可能由於準備玻片及細胞學抹片的經驗較佳而使結果較好。其中血液樣本可在採樣過程中使用超音波監測，以避開結節內的血管，可降低發生率。

然而，大多數研究分析超音波導引甲狀腺結節細針抽吸的準確性是針對內分泌學或放射學的經驗，由於有足夠經驗的外科醫師較少，大多數的研究數據評估接受細針抽吸患者的特徵及結果，是由不同科的專家來操作。專門關於外科醫師(一般外科或頭頸外科)執行的超音波導引甲狀腺結節抽吸的研究較少(Bhatki et al., 2008; Gharib & Goellner, 1993; Mittendorf et al., 2002; Seiberling et al., 2008; Wei Xiang et al. 2014)，因此，經由新接受超音波訓練後的外科醫師施行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸，所獲得細胞學結果也相對有限，這點則是本篇研究的目的之一。

2.5 傳統細胞學抹片與液態薄層製備

雖然甲狀腺結節細胞學收集(Olson, Tatsas, & Ali, 2012)和報告(Ali & Cibas, 2009; Boonyaarunnate, Olson, & Ali, 2013b; Kocjan et al., 2011; Olson, Boonyaarunnate, Atlinboga, & Ali, 2013)的方法近來發生了改善，在上個世紀細針抽吸準備標本進行顯微鏡檢查的評估變化不大。為了進一步改善細針

抽吸結果，2007 年國家癌症研究所開發了用於報告甲狀腺結節細針抽吸的 Bethesda 系統細胞病理學，目前正被執行大量內分泌手術的醫療中心逐漸採納(Ali & Cibas, 2009)。分類為非典型病變包括 Non-diagnostic 和 AUS/FLUS 的意義對於推斷診斷仍有重要意義，而其治療計劃取決於臨床因素，如超音波特徵和病灶增長率。

傳統細胞學抹片 (Conventional smear, CS) 直接用酒精塗抹固定和 Papanicolaou 染色已被用於幾十年(Solorzano et al., 2004)，傳統抹片將吸入的材料均勻地塗佈在一片載玻片上，再與另一片載玻片加壓對抹，空氣乾燥後使用 Romanowsky 染色來製成或用酒精固定後 Papanicolaou 染色。每個細針抽吸經過傳統抹片處理因此產生至少一個細胞學抹片，而大多數實驗室每次通過兩片玻片。若典型的三到六遍甲狀腺 FNA 結果可以產生高達 6-12 片抹片。合適的玻片樣本代表至少看到 6 組 10 個濾泡細胞才能符合細胞學報告的定義("Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice.," 1996; Nagarajan, Schneider, Ali, Zeiger, & Olson, 2015; Wei et al., 2016)。不過，近年來，液態薄層溶液製備 (Liquid-base preparation, LBP) 在甲狀腺結節細針抽吸的製備已被廣泛使用並取代。液體製劑採用先進的濃縮劑產生包含所有的單個抹片的技術收集細胞學材料。所有樣本都是直接收集在一瓶甲醇防腐劑中，提供更好的細胞保存，使用過濾和薄層沉積細胞，通過機械，氣動和液壓力學，並在細胞病理學實驗室中進行處理，再由機器統一製成抹片。液態薄層溶液製最初是為婦科開發的方法，自 1996 年推出以來，LBP 具有很多優點，可精簡子宮頸癌症篩查(Doyle et al., 2006)，之後被嘗試使用於非婦科細胞學標本類型，包括甲狀腺(Das et al., 2003; Dey et al., 2000; Fadda & Rossi, 2011; Parfitt, McLachlin, & Weir, 2007; Rana, O' Donnell, Malkin, & Griffin, 2001; Rossi et al., 2009; Veneti et al., 2003)。

液態薄層製備是傳統抹片最有競爭力的替代品之一，由於：

1. 細胞學標本由細胞學家進行篩選，並且每個病例篩選一個玻片減少總數審查的玻片數量，從而降低勞動力成本(VandenBussche, Ali, Adams, & Olson, 2014)。
2. 液態薄層製備是經由機器高度自動化和嚴格監管的，所以在使用這方面

擁有高水平的質性控制技術。

3. 液態薄層製備適用於免疫細胞化學特殊染色，(Dey et al., 2000; Hoda, 2007; Michael & Hunter, 2000; Rossi et al., 2012; Salhadar et al., 2001; Veneti et al., 2003)。
4. 傳統抹片需要熟練的個人經驗準備現場塗片(Hall et al., 1989; Witt, 2004)，液態薄層製備則不需要這一點，因為所有吸入的材料都被存放進入保存劑，由機器統一製作玻片。
5. 與傳統抹片細胞學方法相比，由於液態薄層製備的優點背景細胞顯著減少，降低細胞不足的比例；細胞更好保存而且乾燥假影(air-dry artifact)較少；抹片膠體減少形成較乾淨的背景，易於呈現密集染色的水滴形狀而不是擴散分佈的膜；細胞核總體小但可觀察到核膜，染色質和核仁，造成不滿意樣本及非典型病變的報告減少，為臨床醫生提供更好及方便的方式處理標本。

儘管有這些優勢，在細針抽吸中使用液態薄層製備和傳統抹片一樣仍有一些困難需要克服，對診斷過程產生細微差別：

1. 液態薄層製備仍然有機會產生形態學上的假像，包括膠體減少和炎症的存在細胞，以及大分子細胞的分解，使得背景、細胞形態、核特徵和細胞質和傳統抹片不同。
2. 材料直接沉積在液態薄層製備保存劑中不能進行現場立即評估 (Rapid on-site evaluation, ROSE)，所以沒有辦法馬上知道細胞的充分性，並採取額外的步驟來重新取得標本。
3. 沒有現場立即評估或其他方法，導致喪失用於執行其他的輔助測試如流程細胞計數或靶向分子檢測(Ali & Cibas, 2009; Biscotti, Hollow, Toddy, & Easley, 1995; Boonyaaranate, Olson, & Ali, 2013a; Dey et al., 2000; Fadda & Rossi, 2011; Hoda, 2007; Michael & Hunter, 2000; Veneti et al., 2003)。

甲狀腺結節細胞學診斷標準中，良性病變的特徵包括大量稀薄膠體、裂片、小濾泡細胞形成的濾泡單層、含有鐵血黃素的巨噬細胞及其數量是否存在倒退或囊性變性(Zheng, Bai, & Zhang, 2010)。經典的甲狀腺乳突癌診斷，包括核凹槽，細粉狀染色質、核內假性包囊，核擴大，突出核仁，核膜不規則和高核質比 (N/C ratio)。不管如何準備樣品，基本的判斷標準

保持不變，一般來說使用液態薄層製備與使用傳統抹片相比，膠體在樣本中不那麼突出(Logani, Gupta, LiVolsi, Mandel, & Baloch, 2000; Papotti et al., 2002)。有文獻指出甲狀腺乳突癌兩次細針抽吸比較了各種細胞學液態薄層製備與傳統抹片的特徵，結論指出液態薄層製備是較優越的(Logani et al., 2000; Papotti et al., 2002)，因為它有一個清晰背景，單層細胞製備和細胞保存。有研究指出液態薄層製備和傳統抹片診斷值沒有統計上的差異，但 Non-diagnostic or unsatisfactory 及 AUS/FLUS 的病變，則是使用液態薄層製備較低。另有研究指出使用傳統抹片” Non-diagnostic or unsatisfactory ” 相對較高 (25.9%)，診斷率 74.1%；使用液態薄層製備，” Non-diagnostic or unsatisfactory ” 比率為 12.6%，診斷率為 87.4%；其增加 60%術前細針抽吸診斷為良性或非典型性的但術後組織學證實為惡性腫瘤的比例，其中有 341 例傳統抹片及 311 例液態薄層製備接受手術，傳統抹片和液態薄層製備敏感度分別為 78.9%和 76.3%，特異性分別為 64.2%和 54.9%。陽性預測值分別為 92.3%和 94.3%；陰性預測值分別為 89.5%及 81.8%(Fadda et al., 2006)。

文獻回顧對於 CS 及 LBP 的偽陰性有不同的結果，一是在液態薄層製備的偽陰性病例較多(傳統抹片中為 11%，液態薄層製備為 18%)；然而有研究顯示液態薄層製備和傳統抹片在診斷 230 非婦科細胞學標本則是無統計學意義(Fadda et al., 1998; Fadda et al., 1995)。導致偽陰性的主要原因包括：(Cooper & Doherty, 2009)針頭太細，無法提供足夠的細胞樣本；(Andrioli & Persani, 2014)在抽吸中未抽到有病變的組織；(Cusick et al., 1990) 非熟練的操作技術(Cooper & Doherty, 2009; Cusick et al., 1990)。整體來說，液態薄層製備陽性率高於常規細胞學檢查或接近常規細胞學檢查(Frost, Sidawy, & Ferfelli, 1998)。

相反的，另有研究(Nagarajan et al., 2015)指出，使用液態薄層製備的病例被認為細胞不足及惡性比例較大，只有少部份患者使用液態薄層製備被鑑定為良性，特別是稀疏細胞傳統抹片標本在充分的膠體基礎上被認為是足夠的，所以它在液態薄層製備處理中的去除有可能使其較模糊而診斷為良性結節。此外，分解液態薄層製備細胞叢直接減少濾泡細胞數量可供分析。液態薄層製備過程不允許現場立即評估，所以可能會有樣本不夠無法檢測的問題，但無法現場立刻重新作細胞抽吸。雖然這些差異不一定影響

最後的組織學結果的相關性，但可能由於液態薄層製備的使用造成病患較少去接受手術。

若所有細針抽吸診斷懷疑惡性的患者都接受手術，意味著大量的沒有癌症的患者可能會接受手術，並將伴隨著術後可能的後遺症和終身服用甲狀腺素。因此，盡量減少懷疑的細胞學型態類別是非常重要的。為了克服這個缺點，即使細胞學診斷良性，甲狀腺手術必要時可使用術中冷凍切片幫助確定診斷，雖然冰凍切片並無法百分之百準確，但根據冰凍切片初步診斷，可幫助臨床醫師及病患決定手術治療方式，包括全甲狀腺切除術，甲狀腺次全切除術或結節切除術(Fadda et al., 2006)。

評估甲狀腺結節的首選方法是細針抽吸，細針抽吸結合液態薄層製備，可提前診斷率及時治療，有效降低不必要的甲狀腺手術情況，減輕患者的痛苦和經濟負擔(Wei et al., 2016)。目前對甲狀腺結節細針抽吸並沒有廣泛使用液態薄層製備(Afify, Liu, & Al-Khafaji, 2001; Fadda & Rossi, 2011; Linder, 1998; Nasuti et al., 2001; Rossi et al., 2009; Scurry & Duggan, 2000; Witt, 2004)，主要是因為證據的準確性有限，大部分文獻來自實驗室轉換液態薄層製備前後的經驗。這兩種細胞學抹片製備方法造成細胞形態學上的差異未來仍持續考驗著病理學家。

第三章 研究方法

3.1 研究資料

本研究已通過醫院人體實驗委員會核准。由本院臨床資料庫提供兩個區間的資料：

1. 2015/5/1~2016/5/1期間，非由外科醫師施行超音波導引下甲狀腺抽吸合併使用傳統細胞抹片細胞學檢查的病患；
2. 2016/5/1~2017/5/1期間由頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併使用液態薄層製備細胞學檢查(Liquid-based cytology)的病患。

資料收集包括兩組病患性別、年齡、細胞學報告、超音波報告包括大小(長、寬、長 x 寬)及超音波特徵，若有手術之病患，則包括術後外科病理報告、術前總共接受幾次細針抽吸、術前最後一次細針抽吸至手術的天數(LOD)若為惡性則含腫瘤大小及根據 7th AJCC 分期。

3.2 研究設計

由非外科醫師施行超音波導引細針抽吸技術

病人以輕鬆的仰臥位檢查並拉伸頸部。醫師位於病患右側並頭朝病患頭部，使用 Philip QUS-IIA 1938、12MHz 線性探頭進行目標甲狀腺結節的可疑結節橫向和縱向超音波定位。超音波評估特徵，包括迴音、邊界、邊緣、鈣化、血管分佈和形狀。頸前區域消毒後，將 22 號針頭連接到一個 10 毫升注射針筒，使用短軸法 (nonparallel approach)，即針頭垂直探頭插入結節中，並且保持負壓 (aspiration technique)，穿刺時可視針尖並確認其進入結節，至少四至六次來回抽吸為標準方式。

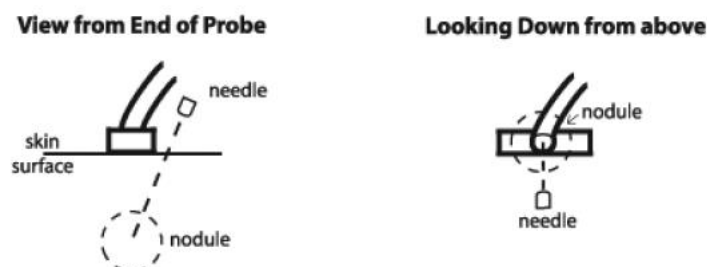


圖 3.1 短軸法

資料來源：”The Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration Biopsy Technique” by John C. Crockett, 2011, Journal of Ultrasound in Medicine, 30, p. 690

傳統細胞學抹片 (Conventional smear, CS)

將吸入的材料噴灑在一片載玻片上，並均勻地塗佈到另一片載玻片，空氣乾燥後，使用酒精固定後 Papanicolaou 染色，立即固定是避免乾燥假影。每次細針抽吸檢體經過至少產生兩片細胞學抹片，標本並沒有由細胞病理學家進行現場審查。合適的玻片樣本代表至少看到 6 組 10 個濾泡細胞才能符合細胞學報告的定義 ("Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice.," 1996)。(如圖 3.2)

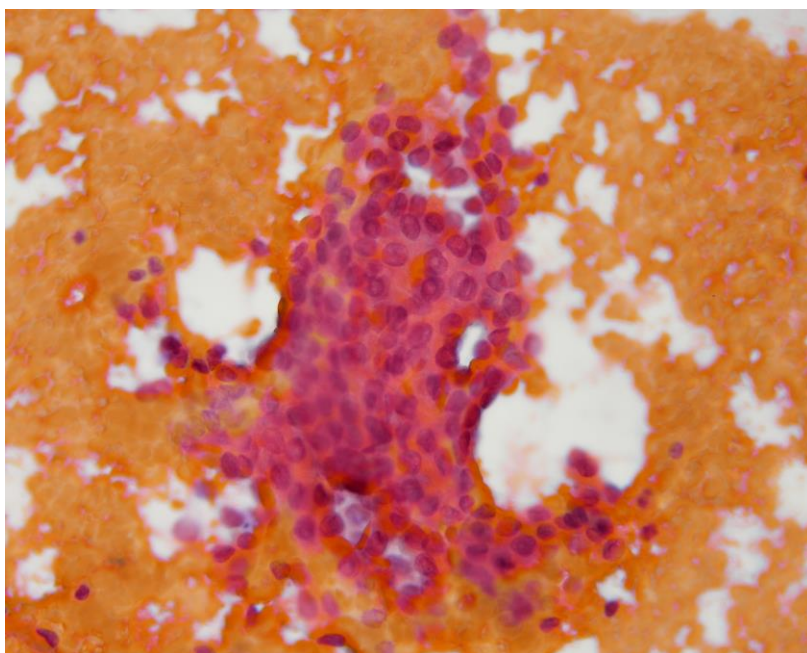


圖 3.2 CS cytology

3.2.3 由外科醫師施行超音波導引細針抽吸技術

病人以輕鬆的仰臥位檢查並拉伸頸部，醫師位於病患頭側面向病患的腳側，使用 Toshiba 超聲波掃描儀 (Xario 100)，12MHz 線性探頭進行可疑結節橫向和縱向定位。其超音波評估特徵，同樣包括迴音，邊界，邊緣，鈣化，血管分佈和形狀。將 22 號針頭連接到一個 10 毫升注射針筒，2 毫升空氣在空針內，使用長軸法插入探頭長軸的中間部分，穿刺過程中未保持負壓 (capillary technique)。長軸法 (parallel approach) 可透過探頭定位即時可視整個管道和針頭的通過，並進行有節奏地來回穿刺，至少四至六次來回抽吸為標準方式。

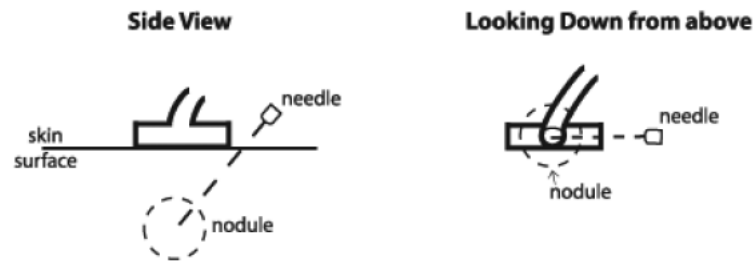


圖 3.3 長軸法

資料來源：”The Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration Biopsy Technique” by John C. Crockett, 2011, Journal of Ultrasound in Medicine, 30, p. 690

薄層液態溶液（LBP）（Liquid-based preparation, LBP）

將吸入的材料直接噴入在一瓶含甲醇的試管後並蓋上塑膠蓋，提供更好的細胞保存，使用過濾工藝和薄層沉積細胞，通過機械、氣動和液壓力學，並在細胞病理學實驗室中進行處理，再由病理科醫師判讀。

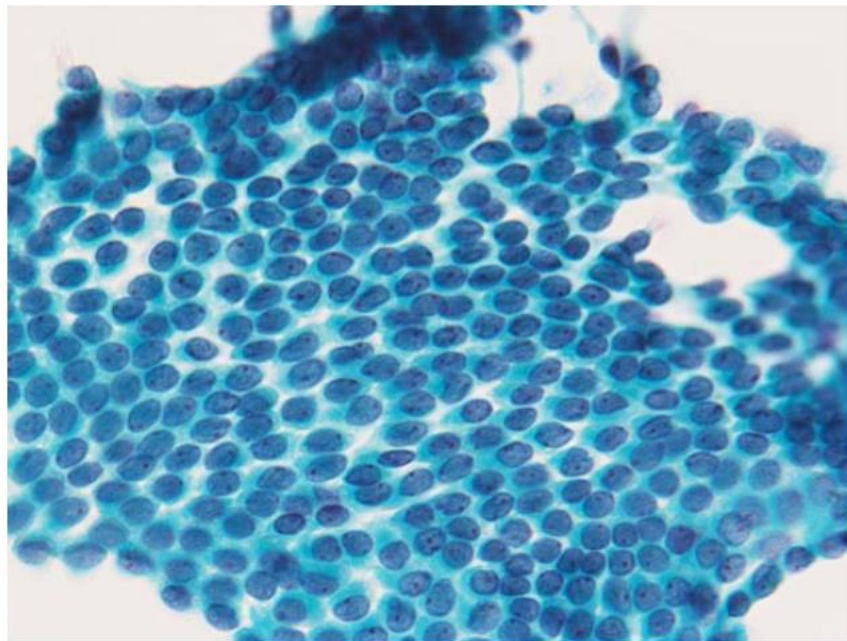


圖 3.4 LBP cytology 圖

資料來源：”Cytological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma on LBC Specimens, Compared with Conventional Specimens” by Ayana Suzuki, Mitsuyoshi Hirokawa, Miyoko Higuchi, Naoki Yamao, Seiji Kuma, Hirotohi Nakamura, Nobuyuki Amino, and Akira Miyauchi, 2015, Diagnostic Cytopathology, p. 110

細胞病理學檢查

傳統胞學抹片及薄層液態溶液製備，皆由本院病理科醫師判讀。細胞病理學檢查數據分為良性 benign, atypia, follicular neoplasm, suspicious for malignancy, malignancy(Yang et al., 2007)，如果每組至少 10 個甲狀腺濾泡細胞沒有多於 6 個分組，則將抹片定義為無法診斷。

使用臨床資料庫資料

第一組（非外科醫師合併使用傳統抹片細胞學分析）病患臨床資料庫提供共有 2042 筆甲狀腺結節抽吸細胞病理學醫囑及報告，只保留期間內最後一次抽吸的報告，剩下 2020 筆資料，排除超音波/病理報告未提及大小、內容不明確、接受不只一處結節細針抽吸的病惠及未手術之病患，最後得到 79 筆資料。

第二組病患（外科醫師合併使用薄層液態細胞學分析）臨床資料庫提供共有 241 筆甲狀腺結節抽吸細胞病理學醫囑及報告，同樣只保留期間內最後一次抽吸的報告，剩下 193 筆資料，及排除超音波/病理報告未提及大小、內容不明確、接受不只一處結節細針抽吸的病惠及未手術的病惠及，最後得到 10 筆資料。(如圖 3.5)

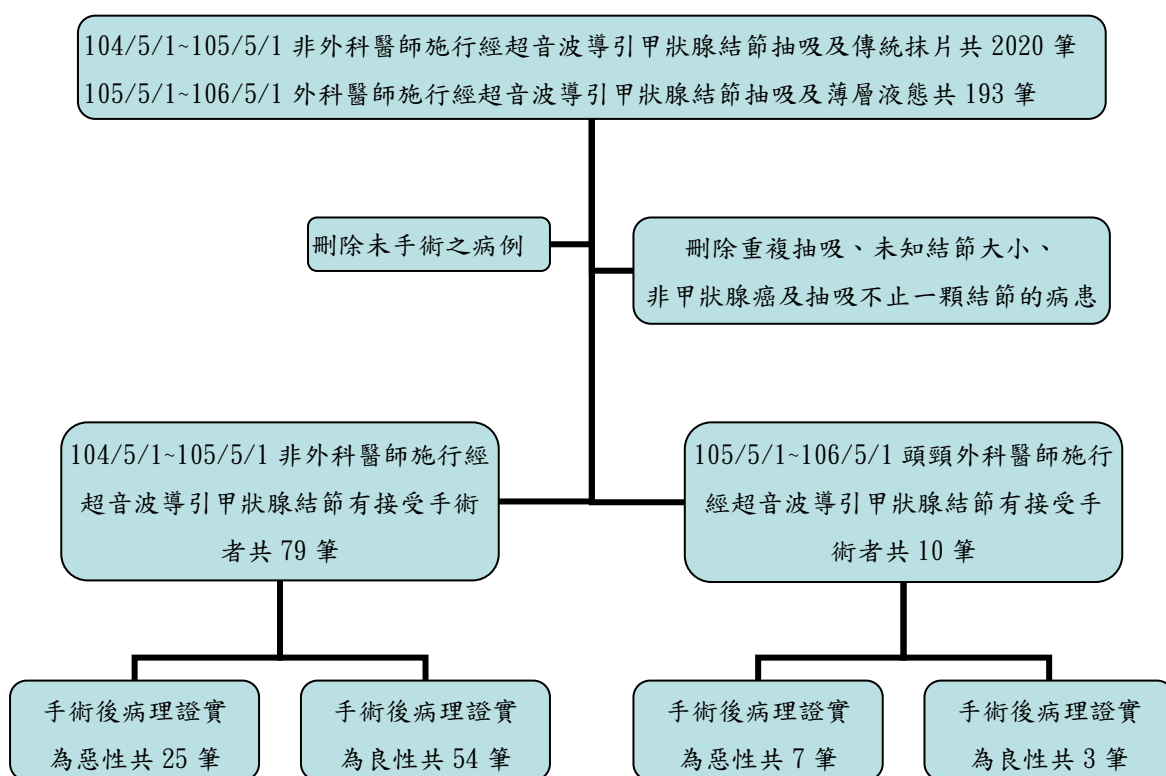


圖 3.5 本研究之研究流程

臨床資料庫提供病患整體平均年齡 53.12 ± 13.55 歲(非外科醫師行經超音波導引甲狀腺細針抽吸合併傳統抹片為 53.12 ± 13.60 歲；頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺細針抽吸合併液態薄層製備為 53.07 ± 13.04 歲)，女性病患佔了 79%；男性則佔了 21%；女性約為男性的 3.79 倍。

有手術之病患，共計 90 位病人，其中男性有 21 位（占 23%），女性有 69 位（占 77%），年齡介於 23 至 85 歲之間（平均年齡為 51.13 ± 12.576 歲）；甲狀腺結節大小（length x width）由 0.27 至 28.16 公分為（平均大小為 6.34 ± 5.98 公分）；以結節位置來分類，位於甲狀腺右側有 50 位、左側有 39 位，峽部有 1 位（分別占 55.6%、42.2%、2.2%）。依據超音波特徵來分類，57 例有囊性變化、27 例有鈣化、46 例有不清楚的邊緣。

依據細針穿刺細胞學分類（Bethesda Classification）結果區分為：第一類為檢體不足（non-diagnostic）共 24 位(占 26.7%)、第二類為良性（Benign）共 44 位(占 48.9%)、第三位為意義不明的非典型性病變（Atypia of undetermined significance，AUS）或意義不明的濾泡性病變（Follicular lesion of undetermined significance，FLUS）共 7 位(占 7.8%)、第四類為濾泡腫瘤或懷疑是濾泡腫瘤（Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm, FN/SFN）共 0 位、第五類為疑似惡性（Suspected for malignancy）共 11 位(占 12.2%)、第六類為惡性腫瘤（Malignant）共 4 位(占 4.4%)。

3.3 統計方法

連續型數據如：年齡、經超音波計算之甲狀腺結節長、寬、長 x 寬、惡性病理組織大小，使用獨立樣本 T 檢定。

非連續數據如：性別、有無接受手術、細胞學分類結果、細針抽吸細胞學無法診斷比例、細針抽吸的部位、病理組織良惡性與否及甲狀腺結節於超音波下的特徵(包括有無囊性變化、有無鈣化及邊緣是否不規則)，由於期望次數大於 1 且 20% 的期望次數大於 5，故使用費氏精確檢定。

最後，再計算出非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併使用傳統抹片及外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併使用液態薄層製備分別之偽陽性、偽陰性、陽性預測值、陰性預測值、敏感度、特異度及診斷率。

3.4 本研究的限制

1. 本研究的資料來源是來自本院的臨床資料庫，原始資料約莫兩千多筆資料，但實際接受手術的經篩選後只剩下共九十筆，會造成統計學上樣本數較少的誤差。
2. 兩組病患的樣本數又相差了八倍之多，主因為本院外科系醫師施行甲狀腺超音波檢查為2017年1月才正式上線，施行的時間較短，病人來源並不穩定，雖然開放給全院醫師可開立的檢查，但施行檢查的醫師目前只有一位，提供檢查時間較少，相較非外科系醫師不止一位可操作，有較多檢查時段可提供，故有此樣本數之較懸殊之差別。
3. 由於非外科醫師為不止一位醫師操作經甲狀腺超音波細胞抽吸檢查，且每位醫師操作經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸的經驗並不相同，學習曲線可能會導致結果的差異，對於超音波下的特徵的判讀及細胞抽吸的技巧可能略有差異。
4. 兩組病例使用的超音波機器不同，對於超音波下的特徵的判讀及細胞抽吸的技巧可能略有差異，可能會影響檢查結果的準確度。
5. 細胞學檢體非由同一位病理科醫師判讀，也可能會造成細胞學報告學結果的差異。

第四章 研究結果

4.1 分析原始資料之細胞學報告

非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片(NS-CS)這組女性共 1612 位、男性共 408 位，平均年齡 53.12 ± 13.60 歲；頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層製備(HNS-LBP)這組女性共 139 位、男性共 54 位，平均年齡 53.07 ± 13.04 歲。(見表 4.1)

表 4.1 兩組原始資料之分析

	NS-CS	HNS-LBP	合計	p value
Gender				
F	1612(80%)	139(72%)	1751	
M	408(20%)	54(28%)	462	
Age(y/o)	53.12 ± 13.60	53.07 ± 13.04		
total	53.12 ± 13.55			
Bethesda classification				
I(Non-diagnostic)	535	38	573(26%)	
II	1393	136	1529	
III	65	6	71	
IV	5	1	6	
V	13	6	19	
VI	9	6	15	
Non-diagnostic rate	26%	20%	26%	0.039*

* $p < .05$

而兩組甲狀腺結節細針抽吸的無法診斷比率為 HNS-LBP 這組較低，而且有顯著差異($p < 0.05$)；再計算出 Odds ratio 為 1.09，雖大於 1，但診斷率雖未達統計顯著。(見表 4.2)

表 4.2 兩組原始資料細胞學分析

	NS-CS (2020)	HNS-LBP(193)	P value
I, III, IV	605(30%)	45(23%)	0.053
II, V, VI	1415(70%)	148(77%)	
Odds Ratio: $148/193 / 1415/2020 = 1.09$			

4.2 甲狀腺結節病患手術比例

兩組病患接受手術比例分別為第一組（非外科醫師行\超音波導引甲狀腺結節抽吸合併使用傳統抹片）： $112/2020=0.055$ ；第二組（頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節抽吸合併使用薄層液態溶液製備）： $10/193=0.05$ ，整體接受手術比例為 $122/2113=0.058$ ，無統計上的顯著差異。（見表 4.1）

表 4.3 兩組有手術病患手術比例

	NS-CS (共 2020 例)	HNS-LBP (共 193 例)	合計	P 值
接受手術	80	10	122	0.833
接受手術比例	0.055	0.05	0.058	

手術後證實為惡性的比例分別為第一組： $25/80=30\%$ ；第二組： $7/10=70\%$ ；整體為 $32/90=35.6\%$ ，p 值為 0.016，有統計上有顯著差異。（見表 4.2）

表 4.4 兩組手術病患證實惡性比例

	NS-CS (80 例手術)	HNS-LBP (10 例手術)	合計	P 值
術後證實惡性	25	7	32	
術後證實惡性比例	0.313	0.7	0.356	0.016*

4.3 兩組有手術病患基本資料

4.3.1 連續型資料之比較

第一組(NS-CS)病患共計 79 位病人，年齡介於 23 至 85 歲之間（平均年齡為 50.89 ± 13.14 歲）；甲狀腺結節超音波測量大小（length x width）由 0.62 至 28.16 公分為（平均大小為 6.81 ± 6.09 公分）；自細胞穿刺至手術期間平均為 43.01 ± 51.38 天。每位病患平均接受重覆 FNA 追蹤次數為 2.14 ± 1.82 次。

第二組(HNS-LBP)病患共計 10 位病人，年齡介於 40 至 68 歲之間(平均年齡為 54.80 ± 8.00 歲)；甲狀腺結節大小（length x width）由 0.27 至 9.58 公分為(平均大小為 2.50 ± 3.68 公分)。自細胞穿刺至手術期間平均為 20.90 ± 18.79 天。每位病患平均接受重覆 FNA 追蹤次數為 1.70 ± 0.823 次。

分別分析兩組的基本資料，可知兩組在年齡無統計上的意義；病患接受細胞抽吸至手術間的天數雖為第二組較少，但並無統計學上的意義 ($P>0.05$)；而在經超音波測量的大小、長、寬及病理組織大小顯示第二組較小，有統計學上的意義 ($P<0.05$)。(見表 4.5)

表 4.5 兩組手術病患連續型數據比較

	NS-CS	HNS-LBP	p value
Number of patients	79	10	
Age, years(range)	50.89±13.14(23-85)	54.80±8.0(40-68)	0.655
Size of biopsied nodule, mm (Length x Width)	6.81±6.09	2.50±3.68	0.032*
Length	2.63±1.42	1.50±1.28	0.02*
Width	2.15±1.03	1.13±0.70	0.003*
Pathology size, mm (Length x Width) (malignancy only)	1.62±1.29	0.97±0.29	0.031*
LOD(Length between FNA to operation date)	43.01±51.38	20.90±18.79	0.183
FNA times	2.14±1.82	1.7±0.82	0.454

* $p < .05$

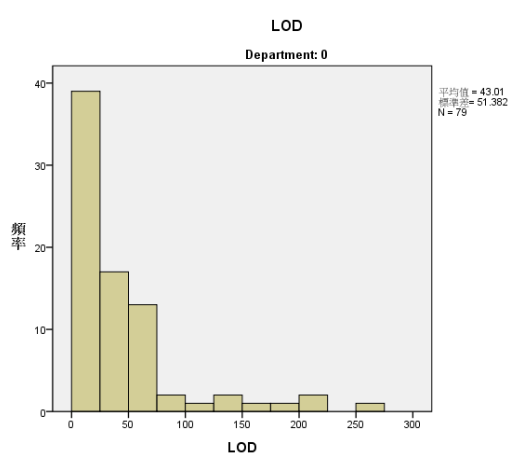


圖 4.1 NS-CS LOD 天數直方圖

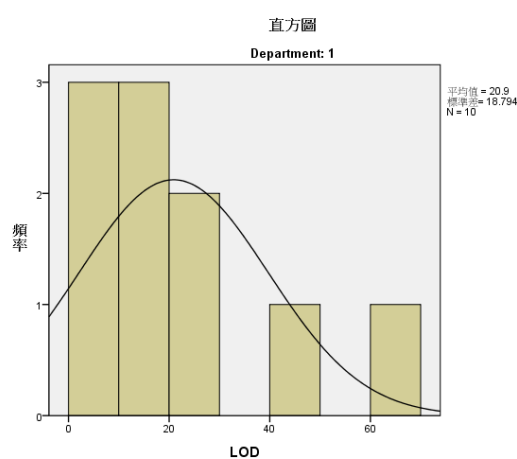


圖 4.2 HNS-LBP LOD 天數直方圖

4.3.2 非連續型資料之比較

第一組(NS-CS)病患其中男性有 17 位 (占 21%)，女性有 62 位 (占 79%)；以結節位置來分類，位於甲狀腺右側有 43 位、左側有 35 位，峽部有 1 位 (分別占 54%、44 %、1%)。依據超音波特徵來分類，48 例有囊性變化、21 例有鈣化、45 例有不規則的邊緣。第二組(HNS-LBP)病患其中男性有 4 位(占 21%)，女性有 6 位(占 79%)；以結節位置來分類，位於甲狀腺右側有 6 位、左側有 4 位，峽部有 0 位(分別占 60%、40 %、0%)。在性別與細針穿刺部位無顯著差別；但在病理組織良惡性則有顯著差異。

表 4.6 兩組手術病患非連續型數據比較

	NS-CS	HNS-LBP	Total	p value
Gender				0.238
F	62	6	69	
M	17	4	21	
Biopsy side				0.898
Right	43	6	50	
Left	35	4	39	
Isthmus	1	0	1	
Pathology				0.031*
Benign	54	3	58	
Malignancy	25	7	32	

* $p < .05$

4.4 依兩組有手術病患數據分別分析

4.4.1 第一組(NS-CS)數據

以第一組(NS-CS)的病例來分析，術前細胞抽吸為第一類細胞不足、術後經病理診斷證實為良性為 17 例、惡性為 6 例；細胞抽吸為第二類良性，術後經病理診斷證實為良性為 31 例、術後發現惡性為 17 例；術前細胞抽吸為第五類、六疑似惡性及惡性，術後經病理診斷證實為良性為 0 例、術後發現惡性分別為 4 及 3 例(見表 4.7)。

表 4.6 NS-CS 細胞學分類

	病理證實良性	病理證實惡性
Bethesda calcification		
I	17	6
II	31	11
III	6	1
IV	0	0
V	0	4
VI	0	3

在第一組的病患，若術前以細胞學第五及六類推測其為惡性，第二類推測其為良性，對照術後病理組織的結果，可得敏感度(sensitivity)為 28%；特異性(specificity)為 57%；偽陰性(false negative rate)為 44%；偽陽性為(false positive rate)0%；陽性預測值(Positive predictive value)為 100%；陰性預測值(negative predictive value)為 74%；平均診斷率為 62.5%。(見表 4.8)

表 4.7 NS-CS 統計分析

	Malignancy	Benign	total	
				Sensitivity:7/25=28% Specificity:31/54=57%
I, III, IV	7	23	30	False negative rate: 11/25=44%
V, VI	7	0	7	False positive rate: 0/54=0%
II	11	31	42	Positive predictive value: 7/7=100%
total	25	54	79	Negative predictive value: 31/42=74% Diagnostic rate: 49/79=62.5%

4.4.2 第二組(HNS-LBP)數據

以第二組的病例來分析，術前細胞抽吸為第一類細胞不足及第二類良性，術後經病理診斷證實為良性為 1 例、術後發現惡性為 0 例；術前細胞抽吸為第五、六類疑似惡性及惡性，術後經病理診斷證實為良性為 0 例、術後發現惡性為 8 例(見表 4.9)。

表 4.8 HNS-LBP 細胞學分類

	Benign	Malignancy
Bethesda classification		
I	1	0
II	2	0
III	0	0
IV	0	0
V	0	6
VI	0	1

而在第二組的病患，若術前以細胞學第五及六類推測其為惡性，第二類推測其為良性，對照術後病理組織的結果，可得敏感度 (sensitivity) 為 100%；特異性 (specificity) 為 100%；偽陰性 (false negative rate) 為 0%；偽陽性為 (false positive rate) 0%；陽性預測值 (Positive predictive value) 為 100%；陰性預測值 (negative predictive value) 為 100%；平均診斷率為 90%(見表 4.10)。

表 4.9 HNS-LBP 統計分析

	Malignancy	Benign	total	
I, III, IV	1	0	1	Senitivity:7/8=88% Specificity:2/2=100%
V, VI	7	0	7	False negative rate: 0/2=0%
II	0	2	2	False positive rate: 0/7=0%
total	8	2	10	Positive predictive value: 7/7=100% Negative predictive value:2/2=100%
				Diagnostic rate: 9/10=90%

4.5 以病理報告良惡性來分組

若分析術後證實為惡性結節的病例共 32 例，年齡由 23 至 72 歲，男性有 5 位、女性有 27 位、位於甲狀腺右葉有 17 位、左葉有 15 位、峽部有 0 位，病理檢查結果分化不良癌 1 位(占 3%)、濾泡細胞癌 1 位(占 3%)、乳突細胞癌有 30 位(占 94%)。性別、年齡、穿刺部位、癌症分期、自細胞穿刺至手術之間天數、每位病患平均接受重覆 FNA 追蹤次數、病理組織大小、超音波特徵包括囊性變化及鈣化、病患為內科或外科的病人並無統計上的差異；而超音波特徵邊緣不清楚、超音波下測量之長、寬、長 x 寬及則有顯著差異。

術後證實為良性結節的病例共 58 例，年齡由 27 至 85 歲，男性有 16 位、女性有 42 位、位於甲狀腺右葉有 25 位、左葉有 32 位、峽部有 1 位。性別、年齡、穿刺部位、自細胞穿刺至手術之間天數、每位病患平均接受重覆 FNA 追蹤次數、超音波下測量之長、寬、截面積、超音波特徵包括囊性變化、邊緣不清楚及鈣化、病患為內科或外科的病人都無統計上的差異。(見表 4.11, 4.12)

表 4.10 病理證實為惡性

	NS-CS	HNS-LBP	p value
Age, years(range)	50.93+/-13.058(23-85)	54.80+/-7.997(40-68)	0.399
Gender			0.057
F	23	4	
M	2	3	
Biopsied nodule side			1.000
R	13	4	
L	12	3	
Stage			0.231
1	15	6	
2	2	0	
3	7	1	
4	1	0	
Cyst			0.150
Yes	17	7	
No	8	0	
Calcification			0.195
Yes	13	6	
No	12	1	
Margin			0.033*
regular	9	6	
irregular	16	1	
Size of biopsied nodule, mm (Length x Width)	6.8206+/-6.05117	2.5039+/-3.68147	0.000*
Length	2.63+/-1.41	1.50+/-1.28	0.000*
Width	2.15+/-1.02	1.13+/-0.70	0.000*
Pathology size, mm (Length x Width) (malignancy only)	1.62+/-1.29	0.97+/-0.28	0.216*
FNA times	1.72±1.34	1.57±0.79	0.783
LOD	42.72±61.81	16±12.38	0.27
Patient source			0.671
Internal medicine department patient	14	5	
Surgical department patient	11	2	

* $p < .05$; LOD: Length between FNA to operation date

表 4.11 病理證實良性

	NS-CS	HNS-LBP	p value
Gender			1.000
F	39	2	
M	15	1	
Biopsied nodule side			0.916
R	22	2	
L	31	1	
IS	1	0	
Cyst			0.576
Yes	31	1	
No	23	2	
Calcification			1.000
Yes	8	0	
No	47	3	
Margin			0.112
regular	26	3	
irregular	29	0	
Age, years(range)	52.02±13.65(27-85)	52.67±6.11(46-58)	0.936
Size of biopsied nodule, mm (Length x Width)	7.48±6.18	6.7838±4.64467	0.849
Length	2.83±1.38	3.0367±1.53262	0.801
Width	2.25±1.06	1.9833±0.74809	0.669
LOD			
Internal medicine department patient			
Surgical department patient			
FNA times	2.33±1.98	2±1	0.78
LOD	43.15±46.42	32.33±29.14	0.69
Patient source			0.279
Internal medicine department patient	36	1	
Surgical department patient	18	2	

* $p < .05$; LOD: Length between FNA to operation date

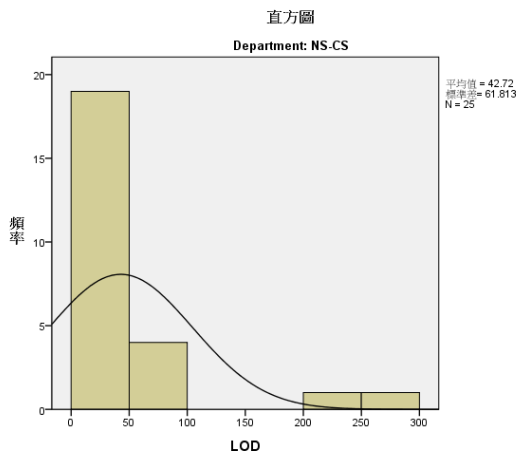


圖 4.3 病理證實惡性 NS-CS
LOD 直方圖

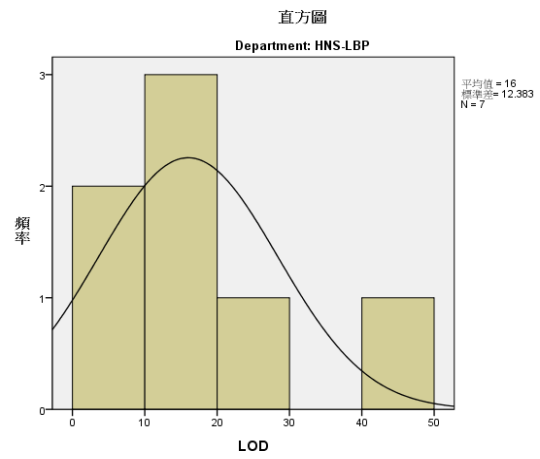


圖 4.4 病理證實惡性 HNS-LBP
LOD 直方圖

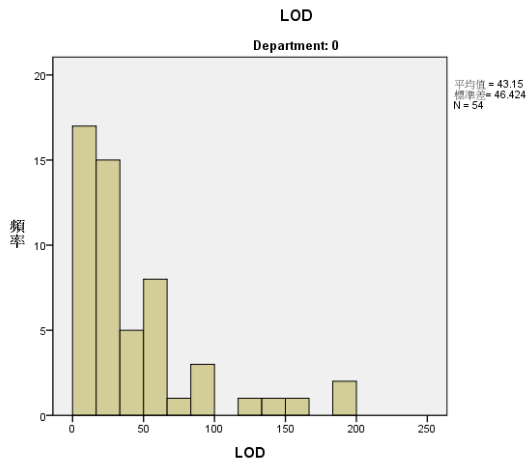


圖 4.5 病理證實良性 NS-CS
LOD 直方圖

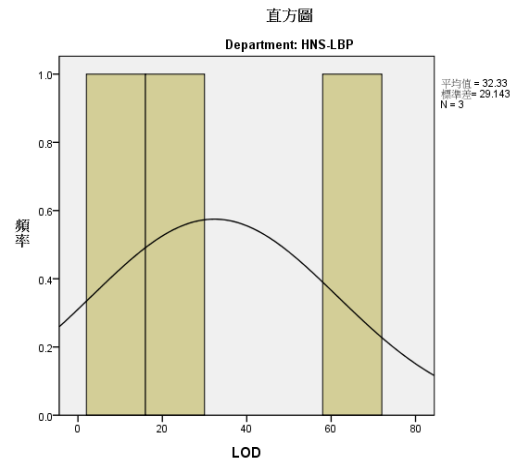


圖 4.6 病理證實良性 HNS-LBP
LOD 直方圖

4.6 分析造成術前術後診斷差異之可能因素

分析 18 例非外科醫師行超音波導引合併傳統抹片偽陰性(術前細針穿刺細胞學非第 5、6 類，但術後病理組織證實為惡性)的病例及 1 例外科醫師行超音波導引合併液態薄層製備術前細針穿刺細胞學第 1 類，但術後病理組織證實為良性的病例，本研究發現這些病理的共通點為超音波下有鈣化、有囊性變化、不止一顆結節及邊緣不清楚及長或寬小於 2 公分；其中有 9 例在超音波評估下不止一顆結節；8 例長或寬小於 2 公分；術後病理組織診斷為分化不良甲狀腺癌及濾泡癌各 1 例。(見表 4.13)

表 4.12 術前術後診斷差異之病例

	NS-CS	HNS-LBP
囊性變化	7	1
邊緣不清楚	7	
有鈣化	6	
不止一顆結節	9	
病理證實濾泡癌	1	
病理證實未分化癌	1	
長或寬<2 公分	8	
長或寬 2~4 公分	6	
長或寬>4 公分	4	

第五章 討論

5.1 原始資料之細胞學報告

據文獻顯示，甲狀腺結節易發於女性，女性比男性約為 4:1(Cooper, Doherty, & Haugen, 2006)，依本研究所得之結果為平均年齡 53.12 ± 13.55 歲，女性為男性的 3.79 倍(1751/462)，和文獻相符。

所有接受經甲狀腺超音波導引細針穿刺之無法診斷率為 25%(非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片 26%；頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層製備 20%)，雖然超過 15%(Ali & Cibas, 2009)，但和其他文獻比較仍在可接受範圍內(2~33.5%)(Degirmenci et al., 2007; Gharib & Goellner, 1993; Graciano et al., 2017; Ravetto et al., 2000; Wei Xiang et al., 2014; Yang et al., 2007)，使用卡方檢定顯示頭頸外科醫師合併薄層液態溶液製備的無法診斷比率較低($p < 0.05$)，這個結果支持頭頸外科醫師在足夠的訓練之後，可進行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層製備，可提供足夠準確的細胞學抹片，於臨床上足以提供病人明確的治療建議，減少病人不必要的反覆抽吸及看診。

依照 Bethesda classification 分類之惡性率來看(Ali & Cibas, 2009)，因第二類惡性率較低(2.5%)、第五、六類惡性率較高(Suspicious for malignancy:70%；Malignancy:99%)，臨床醫師較能經由第二、五、六類的報告結果來給病人治療之建議，而第一、三、四類因惡性率介於中間，臨床醫師比較無法給病人較肯定的解釋(如:手術或觀察即可)，故我們嘗試以第一、三、四類及第二、五、六類分為兩組，比較非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片及頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層溶液製備兩組的數據，發現後者的第一、三、四類較低及第二、五、六類較高，以卡方檢定顯示 p 值為 0.053，雖無統計顯著，但因兩組樣本差異較大，可能造成誤差。本研究顯示勝算比(Odds Ratio)為 1.09，顯示本院在頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層製備導入後，臨床醫師相較之前可以給與病患更正確的建議約 1.09 倍，雖未達統計顯著，但若追蹤時間拉長、樣本數增加應有意義。

5.2 甲狀腺結節病患手術比例

整體病患接受手術的比例大約為 5.8%；而兩組病患分別接受手術的比例也大約為 5%，並無顯著差異。而術後惡性之比率整體為 36%；非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片這一組為 31%、頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層製備則為 70%，頭頸外科醫師合併薄層液態溶液製備這組的術後診斷惡性的比率較高，但無統計上的顯著差異。本研究的結果雖無法說明後者的手術比率較低，但可支持並非接受頭頸外科醫師檢查的病患並非總是會被說服接受手術 (Al-azawi et al., 2012)，印證頭頸外科醫師能經由超音波客觀的分析及液態薄層製備細胞學的幫助，讓病患能理解接受手術的重要性，但可能由於後者樣本數較少，容易造成統計上的誤差。

5.3 兩組有手術病患之比較

兩組病患共計 90 位病人，其中男性有 21 位（占 23%），女性有 69 位（占 77%），男女比約為 3.29，也和參考文獻相似。性別、年齡、超音波特徵囊性變化及結節位置兩組皆無差異。但甲狀腺結節超音波測量大小（length x width）、長(length)、寬(width)及惡性病理組織大小為頭頸外科醫師合併薄層液態細胞製備較小，有統計上顯著差異，可推測這組病患甲狀腺結節在較小的時候就可接受經超音波導引細針抽吸。

5.4 分析兩組診斷比率

根據 Bethesda system 的分類 (Ali & Cibas, 2009)，由於第二類 (Benign) 的惡性率較低 (2.5%)，故會建議病患可採取保守追蹤即可；而第五、六類 (Suspicious for malignancy、malignancy) 惡性率較高，故會建議病患積極採取手術治療。本研究比較術前細胞學報告及對照術後病理組織的結果，可得非外科醫師合併傳統抹片這組敏感度 (sensitivity) 為 28%；特異性 (specificity) 為 57%；偽陰性 (false negative rate) 為 61%；偽陽性為 (false positive rate) 0%；陽性預測值 (Positive predictive value) 為 100%；陰性預測值 (negative predictive value) 為 74%。在另一組的病患，可得敏感度 (sensitivity) 為 100%；特異性 (specificity) 為 100%；偽陰性 (false negative rate) 為 0%；偽陽性為 (false positive rate) 0%；陽性預測值 (Positive predictive value) 為 100%；陰性預測值 (negative predictive value) 為 100%。(見表 5.1)

文獻統計甲狀腺細針抽吸整體陰性預測值 (negative predictive value, NPV) > 95%、陽性預測值 (positive predictive value, PPV) > 99%(Fadda & Rossi, 2011; Olson et al., 2011)，而敏感性 (sensitivity)和特異性 (specificity) 分別為 65-98%及 72-100%(Ali & Cibas, 2009; Gharib & Goellner, 1993; Wei et al., 2016)。

另有研究已經分析經驗豐富的外科醫生施行經超音波導引甲狀腺結節細針抽吸敏感度(83%~100%)(Fadda et al., 2006; Graciano et al., 2017; Karadeniz Cakmak et al., 2013)和特異性(86%~98.8%)(Guido Fadda et al., 2006; Graciano et al., 2017; Karadeniz Cakmak et al., 2013)；陽性預測值(86.2~97.0%)(Bohacek et al., 2012; Fadda et al., 2006)和陰性預測值(55.6%~92.5%)(Bohacek et al., 2012; Fadda et al., 2006)；診斷準確率為 77%~100%；偽陽性率為 3%~5%、偽陰性率為 2%~19%。(Bhatki et al., 2008; Cusick et al., 1990; Jabiev et al., 2009; Mazzaglia, 2010)。

Papotti et al(2002)及 Logani et al(2000)研究 71 例甲狀腺乳突癌兩次細針抽吸比較了各種細胞學液態薄層製備與傳統抹片的特徵，結論指出液態薄層製備是較優越的，因為它有一個清晰背景，單層細胞製備和細胞保存。但也有研究指出液態薄層製備和傳統抹片在診斷率沒有統計上的差異。在 230 例非婦科細胞學標本無統計學意義(Fadda et al., 1995)；Fadda et al(1998)也報導了類似的 41 例手術切除甲狀腺結節術前使用細針抽吸分別用液態薄層製備和傳統抹片準備標本有類似的結果；Fadda et al(2006)使用傳統抹片” Non-diagnostic or unsatisfactory ” 相對較高(25.9%)，診斷率 74.1%；使用液態薄層製備，” Non-diagnostic or unsatisfactory ” 比率為 12.6%，診斷率為 87.4%；其增加 60%術前細針抽吸診斷為良性或非典型性的但術後組織學證實為惡性腫瘤的比例，其中有 341 例傳統抹片及 311 例液態薄層製備接受手術，傳統抹片和液態薄層製備敏感度分別為 78.9%和 76.3%，特異性分別為 64.2%和 54.9%。陽性預測值分別為 92.3%和 94.3%；陰性預測值分別為 89.5%及 81.8%；而在液態薄層製備的偽陰性病例較多(傳統抹片中為 11%，液態薄層製備為 18%)。

從本研究的數據可以發現頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併薄層液態細胞製備這組在敏感度及特異性均略勝一籌；偽陰性則是非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片這組較高；陰性預測值是頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併薄層液態細胞製備這組較高。和前述文獻顯示的數據來比較，在頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併薄層液態細胞製備這組的各項數值都在可接受範圍內，有些甚至有更佳的结果。另外，本研究發現在頭頸外科醫師合併液態薄層製備較不會遺漏惡性甲狀腺結節的病患。

而在細針抽吸整體的診斷率也可發現頭頸外科醫師合併薄層液態細胞製備這組較高，和文獻顯示的介於 75%~100%(Fadda & Rossi, 2011; Gharib et al., 1993; Kelly et al., 2006; Milas et al., 2005; Mittendorf et al., 2002; Seiberling et al., 2008)相符。從本研究顯示的數據，雖然樣本數較少，但診斷的可信度仍在水平之上，除了無法診斷率較文獻顯示高(Bhatki et al., 2008)，這可能還是跟經驗值有關，造成在初期的無法診斷率較高，但會隨著學習曲線而逐漸降低(Fernandes et al., 2016)，再加上液態薄層製備的技術與判讀也是在初期的階段，故有此結果，但整體仍在可接受範圍內。

表 5.1 兩組比較

	NS-CS	HNS-LBP
sensitivity	28%	88%
specificity	57%	100%
False negative	44%	0%
False positive	0%	0%
Positive predictive value(NPV)	100%	100%
Negative predictive value(PPV)	74%	100%
Diagnostic rate	62.5%	90%

5.5 依病理報告良惡性來分組

兩組中只有在病理報告證實惡性這組其中超音波特徵邊緣不清楚、超音波下測量之長、寬、長 x 寬有顯著差異，雖然病理大小沒有顯著差異，再次印證病患有機會在甲狀腺癌還較小時就被診斷。

再分析病患最後一次接受細針抽吸到手術之間天數，不論在惡性和良

性之間都顯示頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併薄層液態細胞製備這組較短，但無統計顯著差異，分析原因除樣本數不足外，其他原因可能為接受細針抽吸的病患若為內科的病患(兩組雖無統計上的差異)，病患在接受頭頸外科醫師經超音波導引細針抽吸後，仍回到內科門診看報告，才再由內科醫師轉診至外科門診排手術，故無顯著差異；文獻顯示外科醫生執行的經甲狀腺超音波導引細針抽吸會有助於通過減少患者的等候治療時間，減少多科醫生看診，降低病患在和奔波於各科看診的時間，提早接受手術，進而降低成本及提高成本效率(Isaac et al., 2014; Seiberling et al., 2008)。此外，除了避免了不必要的穿刺及追蹤，也可在患者中檢查出額外結節改變了預期治療的行為(Moalem et al., 2000)。

5.6 造成術前術後診斷差異之可能因素

分析 19 個術前術後診斷差異的病例，本研究發現這些病理的共通點為超音波下有鈣化、有囊性變化、不止一顆結節及邊緣不清楚、長或寬小於 2 公分，以及術後病理組織診斷為分化不良甲狀腺癌及濾泡癌各 1 例。

過去的研究有些顯示在較大的甲狀腺結節細針抽吸的偽陰性較高(McKoy et al., 2007; Meko & Norton, 1995; Schlinkert et al., 1997)；也有研究顯示愈小的結節的偽陰性較高(Bohacek et al., 2012)，本研究分析的結果支持後者的結論。事實上較小的甲狀腺結節可能會較難抽吸到目標造成細胞量不足；而較大的甲狀腺結節則是可能因為沒有抽到真正有病變的區域而造成偽陰性，故單看大小可能並不完全客觀。

多發性的甲狀腺結節可能會遇到接受細針抽吸的位置和真正有癌症的位置不同而造成偽陰性，而對於多發性結節，操作者判斷哪一顆結節惡性機率較高而需要抽吸，會隨著經驗而不同；非乳突癌則是很難從細胞學來診斷，這點是很難克服的一點。超音波檢查顯示的特徵包括囊性變化、鈣化及邊緣不清楚都是美國甲狀腺協會(Haugen et al., 2016)建議惡性度較高的特徵，尤其在本研究的分析發現儘管符合愈多上述的特徵，即使細胞學為非第五、六類，可能還是要建議病患採取較積極的處置，包括在 1-2 月內反覆進行經超音波導引細針抽吸或接受單側甲狀腺切除手術，以避免偽陰性的結果。

第六章 結論

甲狀腺結節及甲狀腺癌的發生率愈來愈普遍，本院自民國 105 年頭頸外科醫師加入施行經超音波行甲狀腺結節細針抽吸，病理部引進以及薄層液態細胞製備，以期能夠提升甲狀腺癌之診斷率，並降低無法診斷率(Non-diagnostic rate)。本研究利用本院臨床資料庫的原始資料，分析本院自民國 105 年 05 月 01 日至 106 年 05 月 01 日一年間，接受頭頸外科醫師施行超音波行甲狀腺結節細針抽吸，以及薄層液態細胞製備的病患，和前一年由非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片來作比較。

本研究結果顯示由頭頸外科醫師施行經超音波行甲狀腺結節細針抽吸合併薄層液態細胞製備的細胞學無法診斷率較低，且診斷率(Bethesda classification II, V, VI)較高，可惜因樣本數較少，無統計顯著。另外，兩組的手術比率並無差異。

在分析有接受手術的病患，甲狀腺結節超音波下大小 (length x width)、長(length)、寬(width)、及術後病理組織大小(若為惡性)為頭頸外科醫師合併薄層液態細胞製備較小，顯示甲狀腺結節在較小的時候就可接受經超音波導引細針抽吸，預期病患有機會在腫瘤較小時就可被診斷，使臨床醫師可即早建議病人接受治療。

在對照兩組在術後病理組織診斷和術前細胞學的比較，發現頭頸外科醫師合併薄層液態溶液製備這組在敏感度、陰性預測值、及診斷正確率較高。顯示在頭頸外科醫師合併薄層溶液細胞製備較不會遺漏惡性甲狀腺結節的病患，其各項數據有些甚至有比先前文獻顯示的更佳。

在分析細胞學檢查為偽陰性的病例，當超音波檢查發現為不止一顆結節、超音波特徵為有鈣化、囊性變化、邊緣不規則，及病理組織為非乳突癌(濾泡癌及分化不良癌)，故當術前病患符合愈多以上的特徵時，即使細胞學報告為惡性較低的結果，臨床醫師應較積極建議病人至少接受單側甲狀腺切除來排除惡性的可能，若病患無法接受，在 1-2 月內應再反覆作細針抽吸以避免偽陰性的結果。

本研究因只有收集兩組病患各一年的時間，由於本院頭頸外科醫師開始參與甲狀腺超音波檢查及病理部開始引進液態薄層製備的技術並沒有很

長，病患來源不穩定，以及使用新的細胞學製備技術一開始並沒有很普遍，若持續收案將觀察時間拉長，可望將樣本數增加。除此之外，若加入非外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併液態薄層製備的病例，以及頭頸外科醫師行超音波導引甲狀腺結節細針抽吸合併傳統抹片的病例，應可更進一步分析診斷率的影響因子；或是將確診甲狀腺癌病患治療後續預後狀況都是未來可考慮的研究方向。

參考文獻

1. 中文部分

張玉君、莊傑仰、羅武嘉、鄭博文、廖立人 (2014). 超音波檢查與現代細胞學分類(TBSRTC)於甲狀腺結節之診斷, *臺灣耳鼻喉頭頸外科雜誌*, 49(2), 04-06.

衛福部國民健康署.(2015). 101 年癌症登記年報.

衛福部國民健康署.(2017). 104 年癌症登記年報.

2. 英文部分

- Afify, A., Liu, J., & Al-Khafaji, B. (2001). Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep. *Cancer Cytopathology*, *93*, 179–186.
- Al-azawi, D., Mann, G. B., Judson, R. T., & Miller, J. A. (2012). Endocrine surgeon-performed US guided thyroid FNAC is accurate and efficient. *World Journal of Surgery*, *36*(8), 1947-1952.
doi:10.1007/s00268-012-1592-2
- Ali, S., & Cibas, E. (2009). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *American Journal of Clinical Pathology*, *132*(5), 658–665.
- Andrioli, M., & Persani, L. (2014). Elastographic techniques of thyroid gland: current status. *Endocrine*, *46*, 455-461.
- Baloch, Z., Fleisher, S., LiVolsi, V., & Gupta, P. (2002). Diagnosis of “follicular neoplasm”: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathology*, *26*, 41–44.
- Baloch, Z., & LiVolsi, V. (2002). Follicular-patterned lesions of the thyroid: The bane of the pathologist. *The American Journal of Clinical Pathology*, *117*, 143–150.
- Beland, M., Anderson, T., Atalay, M., Grand, D., & Cronan, J. (2014). Resident experience increases diagnostic rate of thyroid fine-needle aspiration biopsies. *Academic Radiology*, *21*, 1490–1494.
- Belfiore, A., & La Rosa, G. (2001). Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *30*, 361–400.
- Bellevicine, C., Vigliar, E., & Malapelle, U. (2016). Cytopathologists can reliably perform ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration: a 1-year audit on 3715 consecutive cases. *Cytopathology*, *27*, 115-121.
- Bhatki, A., Brewer, B., & Robinson-Smith, T. (2008). Adequacy of surgeon-performed ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *139*, 27–31.
- Biscotti, C., Hollow, J., Toddy, S., & Easley, K. (1995). ThinPrep versus conventional smear cytologic preparations in the analysis of thyroid fine-needle aspiration specimens. *The American Journal of Clinical Pathology*, *104*, 150–153.
- Boelaert, K., Horacek, J., Holder, R., Watkinson, J., Sheppard, M., & Franklyn, J. (2006). Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*, 4295–4301.
- Bohacek, L., Milas, M., Mitchell, J., Siperstein, A., & Berber, E. (2012). Diagnostic accuracy of surgeon-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Annals of Surgical Oncology*, *19*(1), 45-51. doi:10.1245/s10434-011-1807-z
- Boonyarunnate, T., Olson, M., & Ali, S. (2013a). Impact of flow cytometry in thyroid cytopathology. *Acta Cytologica*, *57*, 562–566.
- Boonyarunnate, T., Olson, M., & Ali, S. (2013b). “Suspicious for a follicular neoplasm” before and after The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: impact of standardized terminology. *Acta Cytologica*, *57*, 455–463.
- Buley, I. (1995). The thyroid gland. In: Gray W (ed) *Diagnostic Cytopathology*. *Diagnostic Cytopathology*, 557–582.

- Bumpous, J., & Randolph, G. (2010). The expanding utility of office-based ultrasound for the head and neck surgeon. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *43*, 1203–1208.
- Cesur, M., Corapcioglu, D., & Bulut, S. (2006). Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *THYROID*, *16*, 555-561.
- Cooper, D., & Doherty, G. (2009). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *THYROID*, *19*, 1167-1214.
- Cooper, D., Doherty, G., & Haugen, B. (2006). Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *THYROID*, *16*, 109–142.
- Cramer, J., Fu, P., Harth, K., Margevicius, S., & Wilhelm, S. (2010). Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery*, *148*, 1147-1152.
- Cusick, E., MacIntosh, C., & Krukowski, Z. (1990). Management of isolated thyroid swellings: a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *British Medical Journal*, *301*, 318-321.
- Danese, D., Sciacchitano, S., & Farsetti, A. (1998). Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *THYROID*, *8*, 15-21.
- Das, K., Hameed, M., Heller, D., Mirani, N., Doty, N., Benevenia, J., . . . Aisner, S. (2003). Liquid-based vs. conventional smears in fine needle aspiration of bone and soft tissue tumors. *Acta Cytologica*, *47*, 197–201.
- Datta, R., Petrelli, N., & Ramzy, J. (2006). Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surgical Oncology*, *15*, 33–42.
- Davies, L., & Welch, H. (2006). Increasing incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA*, *295*, 2164–2167.
- De Fiori, E., Rampinelli, C., Turco, F., Bonello, L., & Bellomi, M. (2010). Role of operator experience in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *La radiologia medica*, *115*, 612–618.
- de Meer, S., Schreinemakers, J., & Zelissen, P. (2012). Fine-needle aspiration of thyroid tumors: identifying factors associated with adequacy rate in a large academic center in the Netherlands. *Diagnostic Cytopathology*, *40*(Suppl 1), E21–E26.
- Deandrea, M., Mormile, A., & Veglio, M. (2002). Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: comparison between thyroid palpation and ultrasonography. *Endocrine Practice*, *8*, 361–400.
- Degirmenci, B., Haktanir, A., & Albayrak, R. (2007). Sonographically guided fine needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. *Clinical Radiology*, *62*, 798-803.
- Dey, P., Luthra, U., George, J., Zuhairy, F., George, S., & Haji, B. (2000). Comparison of ThinPrep and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material. *Acta Cytologica*, *44*, 46–50.
- Donatini, G., Masoni, T., & Ricci, V. (2010). Acute respiratory distress following fine needle aspiration of thyroid nodule: Case report and review of the literature. *Il Giornale di Chirurgia*, *31*, 387-389.
- Doyle, B., O'Farrell, C., Mahoney, E., Turner, L., Magee, D., & Gibbons, D. (2006). Liquid-based cytology improves productivity in cervical cytology screening. *Cytopathology*, *17*, 60–64.
- Fadda, G., Balsamo, G., Fiorino, M., Mule, A., Lombardi, C., Raffaelli, M., & Bellantone, R. (1998). Follicular

- thyroid lesions and risk of malignancy: A new diagnostic classification on fine needle aspiration cytology. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, *17*, 103–107.
- Fadda, G., Rabitti, C., Minimo, C., Minimo, C., Ieraci, A., Verzi, A., . . . Capelli, A. (1995). Morphologic and planimetric diagnosis of follicular thyroid lesions on fine-needle aspiration cytology. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, *17*, 247–256.
- Fadda, G., & Rossi, E. (2011). Liquid-based cytology in fine needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Acta Cytologica*, *55*, 389–400.
- Fadda, G., Rossi, E. D., Raffaelli, M., Mulè, A., Pontecorvi, A., Miraglia, A., . . . Vecchio, F. M. (2006). Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Lesions Processed by Thin-Layer Cytology One-Year Institutional Experience with Histologic Correlation. *THYROID*, *16*(10), 975-981.
- Fernandes, V., Magarey, M., Kamdar, D., & Freeman, J. (2016). Surgeon performed ultrasound-guided fine-needle aspirates of the thyroid: 1067 biopsies and learning curve in a teaching center. *HEAD & NECK*, *38*(Suppl 1), E1281–E1284.
- Frost, A., Sidawy, M., & Ferfelli, M. (1998). Utility of thin-layer preparations in thyroid fine-needle aspiration: diagnostic accuracy, cytomorphology, and optimal sample preparation. *Cancer*, *84*, 17-25.
- Gharib, H., & Goellner, J. (1993). Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Annals of Internal Medicine*, *118*, 282–289.
- Gharib, H., Goellner, J., & Johnson, D. (1993). Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clinics in Laboratory Medicine*, *13*, 699–709.
- Gharib, H., & Papini, E. (2007). Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *36*, 707-735.
- Graciano, A. J., Fischer, C. A., Chone, C. T., Bublitz, G. S., Sonagli, M., & Filho, C. A. (2017). Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration performed by surgeons newly trained in thyroid ultrasound. *HEAD & NECK*, *39*(3), 439-442. doi:10.1002/hed.24603
- Greaves, T., Olvera, M., & Florentine, B. (2000). Follicular lesions of thyroid: a 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer*, *90*, 335–341.
- Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. (1996). *Diagnostic Cytopathology*, *15*, 84-89.
- Gul, K., Ozdemir, D., & Dirikoc, A. (2010). Are endogenously lower serum thyroid hormones new predictors for thyroid malignancy in addition to higher serum thyrotropin? *Endocrine*, *37*, 253–260.
- Hall, T., Layfield, L., Philippe, A., & Rosenthal, D. (1989). Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer*, *63*, 718–725.
- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., . . . Wartofsky, L. (2016). 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*, *26*(1), 1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020
- Hegedus, L. (2004). The thyroid nodule. *The New England Journal of Medicine*, *351*, 1764-1771.
- Hoda, R. (2007). Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: a morphologic review of facts and

- artifacts. *Diagnostic Cytopathology*, 35, 621–663.
- Isaac, A., Jeffery, C. C., Seikaly, H., Al-Marzouki, H., Harris, J. R., & O'Connell, D. A. (2014). Predictors of non-diagnostic cytology in surgeon-performed ultrasound guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 43(1), 48.
doi:10.1186/s40463-014-0048-0
- Jabiev, A., Ikeda, M., & Reis, I. (2009). Surgeon-performed ultrasound can predict differentiated thyroid cancer in patients with solitary thyroid nodules. *Annals of Surgical Oncology*, 16, 3140–3145.
- Jonklaas, J., Nsouli-Maktabi, J., & Soldin, S. (2008). Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid*, 9, 943–952.
- Karadeniz Cakmak, G., Emre, A. U., Tascilar, O., Gultekin, F. A., Ozdamar, S. O., & Comert, M. (2013). Diagnostic adequacy of surgeon-performed ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Journal of Surgical Oncology*, 107(2), 206–210. doi:10.1002/jso.23212
- Kelly, N., Lim, J., & DeJong, S. (2006). Specimen adequacy and diagnostic specificity of ultrasound-guided fine needle aspirations of nonpalpable thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology*, 34, 188–190.
- Kenneth, D. B., & Leonard, W. (2015). Thyroid Nodules. *The New England Journal of Medicine*, 373(24), 2347–2356.
- Kocjan, G., Chandra, A., Cross, P., Giles, T., Johnson, S., Stephenson, T., . . . Poller, D. (2011). The interobserver reproducibility of thyroid fine-needle aspiration using the UK Royal College of Pathologists' classification system. *The American Journal of Clinical Pathology*, 135, 852–859.
- Kouvaraki, M., Shapiro, S., & Fornage, B. (2003). Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 134, 946–954.
- Lee, K., Papillo, J., St. John, T., & Eyerer, G. (1996). Evaluation of the Thin Prep processor for fine needle aspiration specimens. *Acta Cytologica*, 40, 895–899.
- Lin, J., Chao, T., & Huang, B. (2005). Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *THYROID*, 15, 708–717.
- Linder, J. (1998). Recent advances in thin-layer cytology. *Diagnostic Cytopathology*, 18, 24–32.
- Logani, S., Gupta, P., LiVolsi, V., Mandel, S., & Baloch, Z. (2000). Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Follow-up and management. *Diagnostic Cytopathology*, 23, 380–385.
- Maria, B., Paige, M., S Mark, T., Jonathan, T., Scott, M., & Rob, H. (2013). Expectantly waiting: a survey of thyroid surgery wait times among Canadian Otolaryngologists. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 42–47.
- Mazzaferri, E., & Jhiang, S. (1994). Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine*, 97, 418–428.
- Mazzaglia, P. (2010). Surgeon-performed ultrasound in patients referred for thyroid disease improves patient care by minimizing performance of unnecessary procedures and optimizing surgical treatment. *World Journal of Surgery*, 34, 1164–1170.
- McKoy, K., Jabbour, N., Ogilvie, J., Ohori, P., Carty, S., & Yim, J. (2007). The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*, 142, 837–844.
- Mehrotra, P., Viswanathan, H., & Johnson, S. (2006). Ultrasound guidance improves the adequacy of our

- preoperative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathology*, *17*, 137–144.
- Meko, J., & Norton, J. (1995). Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *Surgery*, *118*, 996–1004.
- Michael, C., & Hunter, B. (2000). Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep technique: cytologic artifacts and diagnostic pitfalls. *Diagnostic Cytopathology*, *23*, 6–13.
- Milas, K., Stephen, A., Berber, E., Wagner, E., Miskulin, J., & Siperstein, A. (2005). Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable tool that enhances clinical and surgical outcomes. *Surgery*, *138*, 1193–1200.
- Mittendorf, E., Tamarkin, S., & McHenry, C. (2002). The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery*, *132*, 648–653.
- Moalem, J., Suh, I., & Duh, Q. (2000). Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: An evidence-based review of the literature. *World Journal of Surgery*, *32*, 13001-11312.
- Moon, G., Jung, E., & Park, S. (2007). Role of ultrasonography in predicting malignancy in patients with thyroid nodules. *World Journal of Surgery*, *31*, 1410–1416.
- Musgrave, Y., Davey, D., Weeks, J., Banks, E., Rayens, M., & Ain, K. (1998). Assessment of fine-needle aspiration sampling technique in thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology*, *18*, 76–80.
- Nagarajan, N., Schneider, E. B., Ali, S. Z., Zeiger, M. A., & Olson, M. T. (2015). How do liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration compare with conventional smears? An analysis of 5475 specimens. *THYROID*, *25*(3), 308-313. doi:10.1089/thy.2014.0394
- Nasuti, J., Tam, D., & Gupta, P. (2001). Diagnostic value of liquid-based (Thin Prep) preparations in nongynecologic cases. *Diagnostic Cytopathology*, *24*, 137–141.
- Oertel, Y., Miyahara-Felipe, L., Mendoza, M., & Yu, K. (2007). Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *THYROID*, *17*, 1061–1066.
- Ogilvie, J., Piatigorsky, E., & Clark, O. (2006). Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Advances in Surgery*, *40*, 223–238.
- Olson, M., Boonyarunnate, T., Atlinboga, A., & Ali, S. (2013). “Suspicious for papillary thyroid carcinoma” before and after The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: impact of standardized terminology. *Acta Cytologica*, *58*, 15–22.
- Olson, M., Clark, D., Erozan, Y., & Ali, S. (2011). Spectrum of risk of malignancy in subcategories of “atypia of undetermined significance.”. *Acta Cytologica*, *55*, 518–525.
- Olson, M., Tatsas, A., & Ali, S. (2012). Cytotechnologistattended on-site adequacy evaluation of thyroid fine-needle aspiration comparison with cytopathologists and correlation with the final interpretation. *The American Journal of Clinical Pathology*, *138*, 90–95.
- Papotti, M., Volante, M., Saggiorato, E., Deandreis, D., Veltri, A., & Orlandi, F. (2002). Role of galectin-3 immunodetection in the cytological diagnosis of thyroid cystic papillary carcinoma. *European Journal of Endocrinology*, *147*, 515–521.
- Parfitt, J., McLachlin, C., & Weir, M. (2007). Comparison of ThinPrep and conventional smears in salivary gland fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Cytopathology*, *111*, 123–129.
- Poller, D., Ibrahim, A., Cumming, M., Mikel, J., Boote, D., & Perry, M. (2000). Fine-needle aspiration of the thyroid. Importance of an indeterminate diagnostic category. *Cancer Cytopathology*, *90*, 239–244.

- Polyzos, S., Kita, M., & Efstathiadois, Z. (2008). Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *9*, 953–960.
- Porterfield, J., Grant, C., & Dean, D. (2008). Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery*, *144*, 963–969.
- Rana, D., O'Donnell, M., Malkin, A., & Griffin, M. (2001). A comparative study: conventional preparation and Thin-Prep 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology*, *12*, 390–398.
- Ravetto, C., Colombo, L., & Dottorini, M. (2000). Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer*, *90*, 357–363.
- Richards, M., Bonhenblust, E., Sirinek, K., & Bingener, J. (2008). Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies no longer a dilemma. *The American Journal of Surgery*, *196*, 398–402.
- Robitschek, J., Straub, M., & Wirtz, E. (2010). Diagnostic efficacy of surgeon-performed ultrasound-guided fine needle aspiration: A randomized controlled trial. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *142*, 306–309.
- Rossi, E., Raffaelli, M., Zannoni, G., Pontecorvi, A., Mule, A., Calla, C., . . . Fadda, G. (2009). Diagnostic efficacy of conventional as compared to liquid-based cytology in thyroid lesions: evaluation of 10,360 fine needle aspiration cytology cases. *Acta Cytologica*, *53*, 659–666.
- Rossi, E., Zannoni, G., Monceli, S., Stigliano, E., Santeusano, G., Lombardi, C., . . . Fadda, G. (2012). Application of liquid-based cytology to fine-needle aspiration biopsies of the thyroid gland. *Frontiers in Endocrinology*, *3*, 57.
- Rozycki, G. (1998). Surgeon-performed ultrasound: Its use in clinical practice. *Annals of Surgery*, *228*, 16–28.
- Sack, M., Astengo-Osuna, C., Lin, B., Battifora, H., & LiVolsi, V. (1997). HBME-1 immunostaining in thyroid fine-needle aspirations: A useful marker in the diagnosis of carcinoma. *Modern Pathology*, *10*, 668–774.
- Sakorafas, G. (2010). Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician—practical considerations. *Surgical Oncology*, *19*, 130–139.
- Salhadar, A., Massarin-Wafai, R., & Wojcik, E. (2001). Routine use of ThinPrep method in fine-needle aspiration material as an adjunct to standard smears. *Diagnostic Cytopathology*, *25*, 101–103.
- Schlinkert, R., Van Heerden, J., Goellner, J., Gharib, H., Smith, S., & Rosales, R. (1997). Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is “suspicious for follicular neoplasm.”. *Mayo Clinic Proceedings*, *72*, 913–916.
- Scurry, J., & Duggan, M. (2000). Thin layer compared to direct smear in thyroid fine-needle aspiration. *Cytopathology*, *11*, 104–115.
- Seiberling, K., Dutra, J., & Gunn, J. (2008). Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules performed in the office. *Laryngoscope*, *118*, 228–231.
- Sheth, S. (2010). Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *43*, 239–255.
- Solorzano, C., Carneiro, D., & Ramirez, M. (2004). Surgeon performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *The American Surgeon*(70), 576–580.
- Son, J., Rhee, S., & Woo, J. (2014). Insufficient experience in thyroid fine needle aspiration leads to

- misdiagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism (Seoul)*, 29, 293–299.
- Suliburk, J., & Delbridge, L. (2001). Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: State of the art. *Surgical Clinics of North America*, 89, 1171–1191.
- Tae, H., Lim, D., & Baek, K. (2007). Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *THYROID*, 17, 461-466.
- Tyler, D., Shaha, A., & Udelman, R. (2000). Thyroid cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 7, 376–398.
- VandenBussche, C., Ali, S., Adams, C., & Olson, M. (2014). Cytotechnologist performance at screening for nuclear atypia in thyroid fine needle aspirates. *Acta Cytologica*, 58, 239–247.
- Veneti, S., Daskalopoulou, D., Zervoudis, S., Papasotiriou, E., & Ioannidou-Mouzaka, L. (2003). Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration. *Acta Cytologica*, 47, 188–192.
- Wei Xiang, G., Chuen Seng, T., & Thomas WT, H. (2014). Surgeon-Performed Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology (SP-US-FNAC) Shortens Time for Diagnosis of Thyroid Nodules. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 43, 320-324.
- Wei, Y., Lu, Y., & Li, C. (2016). Clinical Application of Ultrasound-Guided Thyroid Fine Needle. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(10), 4689-4692. doi:10.22034/APJCP.2016.17.10.4689
- Witt, R. (2004). A comparison of the results of monolayer versus smear cytopreparatory techniques for fine-needle aspiration in 100 consecutive patients undergoing thyroidectomy: a surgeon's perspective. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 131, 964–967.
- Yang, J., Schnadig, V., Logrono, R., & Wasserman, P. (2007). Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*, 111, 306–315.
- Yassa, L., Cibas, E., Benson, C., Frates, M., Doubilet, P., Gawande, A., . . . Alexander, E. (2007). Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer Cytopathology*, 111, 508–516.
- Zevallos, J., Hartman, C., Kramer, J., Sturgis, E., & Chiao, E. (2015). Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer*, 121, 741–746.
- Zhang, J., Chen, Z., & Anil, G. (2015). Ultrasound-guided thyroid nodule biopsy: outcomes and correlation with imaging features. *Clinical Imaging*, 39, 200-206.
- Zhao, Y. (2010). The current status on ultrasonic diagnosis of thyroid carcinoma. *Medication Reconciliation*, 16, 835-837.
- Zheng, J., Bai, T., & Zhang, Y. (2010). Cytology diagnosis and clinical management of fine-needle aspiration for thyroid nodules. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 39, 349-352.