

ความแม่นยำของการตัดชิ้นเนื้อแบบแช่แข็ง ในการวินิจฉัยก้อนเนื้องอกรังไข่

ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยากายวิภาค, ว.ว. สุนัขศาสตร์-นรีเวชวิทยา,
วุฒิปดษฐ์เชี่ยวชาญเฉพาะสาขามะเร็งวิทยานรีเวช*

สมนึก เจษฎาภักทรกุล พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยากายวิภาค**

สุนนมาลย์ มนัสศิริวิทยา พ.บ., ว.ว. สุนัขศาสตร์-นรีเวชวิทยา,
วุฒิปดษฐ์เชี่ยวชาญเฉพาะสาขามะเร็งวิทยานรีเวช*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความแม่นยำของการตัดชิ้นเนื้อแบบแช่แข็ง (frozen section) ในการวินิจฉัยก้อนเนื้องอกรังไข่ ในแง่ของสถานะความเป็นมะเร็งและชนิดของเนื้องอกและเพื่อศึกษาข้อผิดพลาดที่เป็นไปได้รวมทั้งสาเหตุ

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยแบบ Diagnostic study

กลุ่มตัวอย่าง: ก้อนเนื้องอกที่รังไข่ 212 ก้อนจากสตรีจำนวน 212 รายที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับการตรวจชิ้นเนื้อแบบ frozen และ permanent section ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลในระยะเวลา 11 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2535 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2545

วิธีดำเนินการวิจัย: ผู้วิจัยทำการค้นรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจ frozen section ทั้งหมดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ถึงปี พ.ศ. 2545 เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและใบรายงานทางพยาธิวิทยาทั้ง frozen และ permanent section บันทึกรายละเอียดเกี่ยวกับขนาดของก้อน จำนวนของ section ของก้อนที่รังไข่ รายละเอียดจุลพยาธิสภาพและผลของชิ้นเนื้อ จากนั้นจึงค้น slide เพื่อทบทวนในกรณีรายที่มีปัญหาว่าผลของ frozen และ permanent section ไม่ตรงกันหรือเมื่อให้การวินิจฉัย frozen section ไม่ได้ทั้งในแง่สถานะความเป็นมะเร็งและ/หรือชนิดของเนื้องอก (deferred case)

ตัววัดที่สำคัญ: ความแม่นยำในการวินิจฉัย (accuracy) ความไวในการตรวจว่าเป็นโรค (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) คุณค่าในการทำนายว่าเป็นโรค (positive predictive value) และไม่ได้เป็นโรค (negative predictive value) ของการตรวจ frozen section

ผลการวิจัย: จากก้อนเนื้องอกที่ส่งตรวจ frozen section ทั้งหมดจำนวน 212 ราย มีก้อนจากผู้ป่วย 13 รายที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยบอกสถานะความเป็นมะเร็งได้ (deferred case) เมื่อนำผลการตรวจจากผู้ป่วย 199 รายที่เหลือมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า accuracy โดยรวม ร้อยละ 90.9 sensitivity ในการวินิจฉัย benign tumor ดีที่สุด คือ ร้อยละ 99.1 รองลงมาคือ ในกลุ่ม malignant ร้อยละ 86.1 และต่ำสุดในกลุ่ม borderline คือ ร้อยละ 50.0 ส่วน specificity ในการวินิจฉัยกลุ่ม benign, borderline และ malignant คือ ร้อยละ 90.7, 94.6 และ 100.0 ตามลำดับ ในขณะที่ positive predictive value

* ภาควิชาสุนัขศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

และ negative predictive value ในการวินิจฉัย benign, borderline และ malignant คือ ร้อยละ 93.3, 41.2, 100.0 และ ร้อยละ 98.7, 96.2, 92.7 ตามลำดับ กลุ่มที่วินิจฉัยผิดพลาดในสถานะของความเป็นมะเร็งนั้นอยู่ในกลุ่ม common epithelial tumor ทั้งหมด เมื่อศึกษาแยกกลุ่มถึงชนิดของพยาธิสภาพ พบว่า sensitivity ในการวินิจฉัย malignant และ borderline tumor ของกลุ่ม mucinous ต่ำกว่า non-mucinous คือ ร้อยละ 62.5 และ 41.7 เทียบกับ ร้อยละ 96.9 และ 50.0 ตามลำดับ ในแง่ของความแม่นยำในการวินิจฉัยชนิดพยาธิสภาพจาก frozen section นั้นพบว่า มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 91.9 โดย 13 จาก 16 ราย (ร้อยละ 81.3) ที่วินิจฉัยไม่ถูกต้องนั้นเป็นชนิด common epithelial tumor และอีก 3 รายที่เหลือเป็น germ cell tumor

สรุป: การตรวจ frozen section มีความถูกต้องแม่นยำสูงทั้งในการวินิจฉัยความเป็นมะเร็งและชนิดของพยาธิสภาพ ยกเว้นในบางกรณีที่เป็นก้อนเนื้อออกขนาดใหญ่และชนิดของพยาธิสภาพเป็น mucinous และ/หรือ borderline tumor ซึ่งมี accuracy, sensitivity, specificity และ positive predictive value ต่ำกว่ากลุ่มอื่นอย่างชัดเจน แพทย์ผู้ทำการรักษาควรมีความเข้าใจถึงข้อจำกัดดังกล่าวและนำผลการรายงานมาประมวลกับข้อมูลทางคลินิก รวมทั้งรายละเอียดที่พบในห่องผ่าตัดเพื่อตัดสินใจให้การรักษาอย่างเหมาะสมที่สุด

Abstract

Accuracy of Frozen Section in Diagnosis of Ovarian Mass

Siriwan Tangjitgamol MD*
Somneuk Jesadapatrakul MD**
Sumonmal Manusirivithaya MD*

* Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Department of Pathology, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To determine the accuracy of frozen section compared to permanent section according to status of malignancy and histologic cell type.

Study design: Diagnostic study.

Subjects: Frozen and permanent pathological reports of 212 ovarian masses from 212 women who underwent ovarian resection at BMA Medical College and Vajira Hospital from January 1, 1992 to December 31, 2002 were studied.

Methods: All frozen and subsequent permanent pathologic reports of ovarian masses from the studied group were reviewed. The data of age, tumor size, number of frozen and permanent sections of the ovarian masses, the results of frozen and permanent section were taken from the pathological report. The pathological slides were reviewed when there was discrepancy of frozen and permanent section diagnosis, in deferred diagnosis for status of malignancy and/ or histologic cell type.

Main outcome measures: Accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of frozen section.

Results: From 212 ovarian masses, there were 13 deferred cases which frozen section diagnosis for status of

malignancy could not be given. Statistical analysis was then performed in 199 cases. The overall accuracy was 90.9%. Sensitivity of frozen section diagnosis was highest in the benign group at 99.1%, next was in the malignant group at 86.1% and lowest in borderline group at 50%. The specificity were 90.7, 94.6 and 100.0% in the benign, borderline and malignant groups respectively. Positive and negative predictive value of benign, borderline and malignant groups were 93.3, 41.2, 100.0% and 98.7, 96.2, 92.7% respectively. All inaccurate diagnosis were in the common epithelial group. When the statistical data were analyzed according to histology subgroup of common epithelial tumor, sensitivity in diagnosis malignant and borderline mucinous were lower than non-mucinous tumor, 62.5% and 41.7% compared to 96.9% and 50.0% respectively. For diagnosis of the histologic cell type, frozen section had 91.9% accuracy. Thirteen out of 16 incorrect histologic diagnosis cases (81.3%) were in the common epithelial group while only three cases were germ cell tumor.

Conclusion: The accuracy of frozen section in diagnosis of ovarian mass was generally high according to both status of malignancy and histologic cell type. There were exception in tumors with large size, mucinous or borderline tumor which yielded lower accuracy, sensitivity, specificity and positive predictive value than the other groups. The surgeon should recognize these limitations and appraise the test result together with other clinical data. This is to achieve for the correct final diagnosis and the proper management for the patient.

Key words: frozen section, ovarian mass, accuracy, malignancy, histologic cell type

บทนำ

ก้อนที่รังไข่ เป็นโรคทางนรีเวชประเภทหนึ่งซึ่งมีพยาธิสภาพได้หลากหลาย นับตั้งแต่ถุงน้ำที่เกิดจากการทำงานของรังไข่ (functional cyst) เนื้องอกชนิดธรรมดา (benign tumor) เนื้องอกชนิดร้าย (borderline and malignant tumors) หรือเนื้องอกที่กระจายมาจากที่อื่น (metastatic tumor) สถานะความเป็นมะเร็งและชนิดพยาธิสภาพของก้อนจะมีผลต่อแนวทางการและขอบเขตของการผ่าตัดรักษาต่อไป โดยทั่วไปแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดควรจะต้องทราบหรือประเมินสถานะความเป็นมะเร็งของก้อนนี้ได้ตั้งแต่ก่อนผ่าตัดเพื่อให้ข้อมูลผู้ป่วยตลอดจนการวางแผนการรักษา ทั้งนี้ทำได้โดยใช้ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การตรวจร่างกาย การตรวจพิเศษต่างๆ เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการเจาะเลือดเพื่อระดับสารเคมีบางชนิด (serum tumor marker) และในที่สุดแพทย์จำเป็นต้องประเมินและวินิจฉัยเบื้องต้นให้ได้ในห้องผ่าตัด ทั้งนี้เพื่อทำการผ่าตัดให้เหมาะสมที่สุด โดยส่วนใหญ่แพทย์จะสามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นถึงสถานะความเป็นมะเร็งได้จากการดูพยาธิสภาพของก้อนด้วยตาเปล่า (gross pathology) ในห้องผ่าตัด อย่างไรก็ตามมีบางครั้งที่

แพทย์ไม่อาจวินิจฉัยได้ด้วยตาเปล่าจึงจำเป็นต้องส่งให้พยาธิแพทย์ตรวจดูจุลพยาธิสภาพหรือ histology หลังผ่าตัดเอาก้อนออกโดยการส่งตรวจ frozen section ซึ่งสามารถทราบผลได้โดยเร็ว¹⁻⁴ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีอายุน้อยที่ยังต้องการมีบุตร (preservation of fertility)^{1,5,6}

นอกเหนือจากสำคัญของ frozen section ในการประเมินสถานะความเป็นมะเร็งของก้อนแล้ว ในบางครั้งชนิดหรือพยาธิกำเนิดของก้อนก็มีความสำคัญต่อจุดมุ่งหมายหรือขอบเขตและวิธีการของการผ่าตัดรักษา^{1,5,7} เช่น การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกให้หมด (optimal cytoreduction) จะมีประโยชน์ชัดเจนในกรณีของมะเร็งเยื่อบุโพรงรังไข่ ในขณะที่การผ่าตัดเช่นนี้อาจไม่จำเป็นหรือเหมาะสมนักในมะเร็งชนิด germ cell เนื่องจากผู้ป่วยมักมีอายุน้อยและเป็นมะเร็งที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีมาก หรือในกรณีที่เนื้องอกเป็นมะเร็งจากอวัยวะอื่นกระจายมาซึ่งแสดงว่ามีพยากรณ์โรคไม่ดีและจะไม่ได้รับประโยชน์มากนักจากการผ่าตัดแบบกว้างขวางซึ่งจะเพิ่มอันตรายจากการผ่าตัด^{1,7}

การศึกษาส่วนใหญ่ พบว่าความแม่นยำของ frozen section ในการวินิจฉัยเนื้องอกรังไข่จะสูงมากกว่าร้อยละ 90^{1-6,8-10} โดยส่วนใหญ่ที่ผิดพลาดเป็นการวินิจฉัยรุนแรงน้อย

กว่าที่เป็นจริง (underdiagnosis)

มีปัจจัยหลายประการที่ทำให้การวินิจฉัยโดย frozen section นี้ผิดพลาดได้ ประการแรกที่ Kindschi GW¹¹ เคยกล่าวไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 คือ รายละเอียดที่พยาธิแพทย์รายงานให้กับแพทย์ผู้ผ่าตัดได้นั้นสัมพันธ์โดยตรงกับข้อมูลที่แพทย์ผู้ผ่าตัดให้กับพยาธิแพทย์ ดังนั้น การสื่อสารที่ครอบคลุมถึงข้อมูลทางคลินิกจึงมีความสำคัญยิ่ง^{2,11} นอกจากนั้นยังมีปัจจัยอื่นๆ ของก้อนเนื้อเองที่พบว่ามีความแม่นยำในการวินิจฉัย เช่น สถานะความเป็นมะเร็งประเภท borderline tumor^{1,5,6} ชนิดของพยาธิสภาพชนิด mucinous^{1,2,6,9,10} หรือก้อนที่มีขนาดใหญ่^{10,12} และปัจจัยที่เกี่ยวกับขั้นตอนวิธีการ เช่น จำนวนชิ้นเนื้อที่ตัดมาเพื่อตรวจ frozen section^{8,9,12} เป็นต้น

การที่แพทย์มีความเข้าใจถึงข้อบ่งชี้ ประโยชน์และข้อจำกัดของ frozen section จะทำให้ตัดสินใจและเลือกวิธีการรักษาแก่ผู้ป่วยได้เหมาะสมต่อไป ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาถึงความแม่นยำของการตัดชิ้นเนื้อแบบแช่แข็ง (frozen section) ในการวินิจฉัยก้อนเนื้ออวัยวะทั้งในแง่การวินิจฉัยความเป็นมะเร็งและประเภทชนิดของเนื้องอก นอกจากนั้นเพื่อศึกษาหาข้อจำกัดที่เป็นไปได้รวมทั้งสาเหตุ ทั้งนี้เพื่อเป็นข้อควรระวังและป้องกันเพื่อลดความผิดพลาดดังกล่าวให้น้อยที่สุด

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มที่ทำการศึกษา ได้แก่ ก้อนเนื้ออวัยวะ 212 ก้อน จากสตรี 212 รายที่ได้รับการผ่าตัดที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล และได้รับการตรวจชิ้นเนื้อแบบ frozen section และมีการอ่านชิ้นเนื้อแบบ permanent section ตามมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2535 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2545 เป็นเวลา 11 ปี

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาจะทำที่หน่วยมะเร็งนรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา และภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ผู้วิจัยทำการค้นรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจ frozen section ทั้งหมดตั้งแต่เดือน มกราคม ปี พ.ศ. 2535 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2545 เก็บรวบรวมข้อมูลจากสมุดทะเบียนใบส่งตรวจชิ้นเนื้อและใบรายงานผล ทั้ง frozen และ permanent section บันทึกข้อมูล

เกี่ยวกับ อายุ ขนาดของก้อน จำนวนของ section และผลรายงานซึ่งรวมคำบรรยายทางจุลพยาธิสภาพ (microdescription) และข้อวินิจฉัย (diagnosis) ของ frozen และ permanent section ผู้วิจัยจะศึกษาทบทวน slide ทั้ง frozen และ permanent section ในรายที่มีปัญหาในการวินิจฉัยข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่

1. ผลชิ้นเนื้อของ frozen และ permanent section มีความแตกต่างกันในแง่ของสถานะความเป็นมะเร็งและ/หรือ ชนิดของพยาธิสภาพ (discordant diagnosis)
2. ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสถานะความเป็นมะเร็งจาก frozen section ได้ (deferred status of malignancy)
3. ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพจาก frozen section ได้ (deferred histologic diagnosis)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลต่างๆ ใช้ microcomputer และใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS 9.0

- ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ ขนาดของก้อน จำนวนของ section ใช้วิธีการทางสถิติ คือ mean (ค่าเฉลี่ย) standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และ range (พิสัย)
- ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น สถานะความเป็นมะเร็ง ชนิดของเนื้องอก ใช้วิธีการทางสถิติ คือ frequency (ความถี่) คิดเป็นค่าร้อยละและเปรียบเทียบข้อมูลทั้ง 2 กลุ่มด้วย Chi-square test และใช้ Fisher's exact test แทนในกรณีค่า expected value น้อยกว่า 5 ใช้ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลที่เป็นจำนวนเต็ม หรือข้อมูลที่ได้จากการนับโดยตั้งระดับความมีนัยสำคัญที่ 0.05

ผลการวิจัย

ในช่วงเวลาที่ศึกษา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2535 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2545 มีสตรีที่ได้รับการผ่าตัดก้อนที่รังไข่ทั้งหมด 5,627 ราย และมีการส่งตรวจ frozen section จำนวน 212 รายหรือจำนวน 212 ก้อน (ร้อยละ 3.8)

สตรีกลุ่มที่ศึกษา จำนวน 212 ราย มีอายุเฉลี่ย 45.9 ± 17.05 ปี โดยมีช่วงตั้งแต่ 13-89 ปี เมื่อแยกตามสถานะความเป็นมะเร็ง คือ benign, borderline และ malignant tumor พบว่า อายุเฉลี่ยของสตรีแต่ละกลุ่มล้วนมากกว่า 40 ปี ขึ้นไป คือ 46.3 ± 17.62 , 48.2 ± 18.01 และ 44.7 ± 16.06 ปี

ตามลำดับ

ผลการตรวจทางพยาธิสภาพ พบว่า ขนาดของก้อนโดยเฉลี่ย (mean maximal dimension) คือ 13.1 ซม. โดยมีขนาดตั้งแต่ 0.9 - 40 ซม. มีการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจ frozen section และ permanent section ต่อราย ตั้งแต่ 1 - 5 ชิ้น และ 1 - 20 ชิ้น ตามลำดับ ชนิดพยาธิสภาพของก้อนที่วินิจฉัยขั้นสุดท้ายจาก permanent section มีหลากหลาย โดยพบกลุ่ม

common epithelial tumor มากที่สุด ในขณะที่กลุ่ม functional cyst or tumor- like, germ cell tumor และ sex cord-stromal tumor พบใกล้เคียงกัน คือ ประมาณ 20 ราย ส่วนกลุ่มที่พบน้อย คือ malignant mixed mullerian tumor, metastatic tumor, carcinoid tumor และมี 2 ราย ที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพได้เพราะมีเนื้อตายมาก รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทางพยาธิสภาพของก้อนที่รังไข่ (n = 212)

ข้อมูลทั่วไป

ขนาดของก้อน (maximal dimension in cm) (mean $\pm$ SD)	13.1 $\pm$ 7.21
Benign	11.3 $\pm$ 6.81
Borderline	19.6 $\pm$ 6.96
Malignant	14.5 $\pm$ 6.88
จำนวนชิ้นเนื้อที่ตัด frozen section ต่อก้อน (mean $\pm$ SD)	1.7 $\pm$ 0.81
จำนวนชิ้นเนื้อที่ตัด permanent section ต่อก้อน (mean $\pm$ SD)	4.7 $\pm$ 2.72
พยาธิสภาพของชิ้นเนื้อจาก permanent section : จำนวน (%)	
Functional cyst or tumor- like	26 (12.3%)
Common epithelial tumor	133 (62.7%)
Germ cell tumor	24 (11.3%)
Sex cord stromal tumor	22 (10.4%)
Others*	7 (3.3%)

* Others ได้แก่ malignant mixed mullerian tumor 2 ราย metastatic tumor 2 ราย carcinoid tumor 1 ราย และมี 2 ราย ที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพได้เพราะมีเนื้อตายมาก

การศึกษานี้ประเมินความแม่นยำและคุณค่าของการตรวจ frozen section ใน 2 รูปแบบ คือ สถานะความเป็นมะเร็ง (status of malignancy) และชนิดของพยาธิสภาพ (histologic cell type) ได้ผลการศึกษาดังมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ คือ

สถานะของความเป็นมะเร็ง (status of malignancy)

เมื่อประเมินตามสถานะความเป็นมะเร็งจากผลของ permanent section พบว่า ร้อยละ 43.4 เป็นเนื้อร้าย (malignant ร้อยละ 35.9, borderline ร้อยละ 7.5) จากก้อนเนื้องอกรังไข่ 212 ราย มี 18 ราย ที่ผลของ frozen section ผิดหรือไม่เข้ากับผลของ permanent section (discordant diagnosis) และ 13 ราย ที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จาก frozen section (deferred diagnosis) จำนวนก้อนเนื้องอกรังไข่จากการ

วินิจฉัยสถานะของความเป็นมะเร็งด้วย frozen section เปรียบเทียบกับ permanent section แสดงไว้ในตารางที่ 2

รายละเอียดและเหตุผลของ discordant และ deferred diagnosis ได้แก่

1. Discordant diagnosis

1.1 Underdiagnosis มี 17/18 ราย เป็นการวินิจฉัยน้อยกว่าความเป็นจริง (false negative) โดยที่ 8 ราย วินิจฉัยจาก frozen section เป็น benign tumor แต่ผลจาก permanent section เป็น borderline 7 ราย และ เป็น malignant 1 ราย อีก 9 รายที่เหลือรายงานเป็น borderline tumor แต่ผลเป็น malignant เหตุผลของการวินิจฉัยผิดพลาดนี้เกิดจากการสุ่มตัวอย่างผิดที่ (sampling error) 11 ราย พยาธิสภาพจำกัดอยู่เฉพาะที่ (focal limited pathology)

ตารางที่ 2 ผลของการวินิจฉัยจาก frozen และ permanent section แยกตามสถานะของความเป็นมะเร็ง (n = 212)

Frozen section	Permanent section			Total
	Benign	Borderline	Malignant	
Benign	112	7	1	120
Borderline	1	7	9	17
Malignant	-	-	62	62
Defer	7	2	4	13
Total cases (%)	120 (56.6)	16 (7.5)	76 (35.9)	212 (100.0)

5 ราย และมีเลือดออกและเนื้อตายมาก (extensive hemorrhage and necrosis) 1 ราย ขนาดเฉลี่ยของก้อนในกลุ่มนี้ คือ 21.7 ซม. และ 15 จาก 17 รายมีพยาธิสภาพเป็น mucinous tumor

1.2 Overdiagnosis มีเพียง 1 ราย จากการศึกษานี้ที่วินิจฉัยมากกว่าความเป็นจริง (false positive) ซึ่งเป็นเพียง benign serous tumor แต่วินิจฉัยจาก frozen section เป็น borderline tumor จากการที่พบจุดเชื่อมต่อผิวที่มีการเรียงตัวหลายชั้น ซึ่งเมื่อได้รับการประเมิน จาก permanent section แล้วพบว่าเป็นการตัดเนื้อแฉลบ (tangential cut)

2. Deferred diagnosis จาก 13 รายที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จาก frozen section นั้น พบว่า 6 ราย เป็นเนื้องอกชนิด mucinous tumor และมีขนาดใหญ่ รายละเอียดและเหตุผลของการ defer แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ชนิดของพยาธิสภาพของก้อนที่วินิจฉัยจาก permanent section, ขนาดและเหตุผลในรายที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสถานะของความเป็นมะเร็ง (deferred diagnosis for status of malignancy) (n = 13)

Permanent section	Number of cases	Size (cm)	Remarks
Uninterpretable (benign cyst)	1	14	twisting with massive necrosis
Common epithelium			
Serous			
Benign	2	24, 30	1 hemorrhagic infarction, 1 huge mass
Borderline	1	30	no descriptive rationale
Mucinous			
Benign	3	7.5, 10, 30	1 infarct, 2 no descriptive rationale
Borderline	1	15	focal epithelial stratification, not conclusiv
Carcinoma	2	18, 20	suspicious for invasion, not conclusive
Endometrioid CA	1	27	suspicious for invasion, not conclusive
Sex cord stromal tumor			
Fibrothecoma	1	17	stromal tumor, not otherwise specified
Granulosa cell tumor	1	13	stromal tumor, not otherwise specified

เมื่อแยกผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จำนวน 13 รายออกและจำแนกไว้ 199 รายมาศึกษาทางสถิติ พบว่ามีความ

แม่นยำโดยรวม ร้อยละ 90.9 โดยที่เมื่อแยกตามสถานะของความเป็นมะเร็งแล้ว ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Diagnostic value ของ frozen section แยกตามสถานะของความเป็นมะเร็ง (n = 199)

Statistical value	Benign (95%CI *)	Borderline (95%CI *)	Malignant (95%CI *)
Accuracy	95.5 % (92.6-98.4)	91.5 % (87.6-95.4)	94.0 % (90.7-97.3)
Sensitivity	99.1 % (95.2-99.8)	50.0 % (26.8-73.2)	86.1 % (76.3-92.3)
Specificity	90.7 % (82.7-95.2)	94.6 % (90.3-97.0)	100.0 % (97.1-100.0)
Positive predictive value	93.3 % (87.4-96.6)	41.2 % (21.6-64.0)	100.0 % (94.2-100.0)
Negative predictive value	98.7 % (93.2-99.8)	96.2 % (92.3-98.1)	92.7 % (87.1-96.0)

*95%CI = 95% confidence interval

เมื่อศึกษาถึงปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อความแม่นยำถูกต้องของการวินิจฉัย เช่น ชนิดของเนื้องอกโดยศึกษาในกลุ่ม common epithelial tumor 133 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มที่พบว่าส่งตรวจมากที่สุดและมีปัญหาในการวินิจฉัยผิดพลาดบ่อย เมื่อแยก 10 ราย ที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสถานะของความเป็นมะเร็งออก แบ่งเนื้องอกที่เหลือ 123 รายออกเป็น 2 กลุ่ม คือ mucinous

ซึ่งเป็นชนิดของเนื้องอกส่วนใหญ่ที่มีปัญหาในการวินิจฉัยจำนวน 69 ราย และกลุ่มที่เหลือ คือ non-mucinous จำนวน 54 ราย พบว่าขนาดเฉลี่ยของ mucinous และ non-mucinous เท่ากับ 16.5 ± 7.5 และ 12.8 ± 7.2 ซม. ตามลำดับ ($p = 0.001$) ได้ผลการศึกษาดังแสดงตามชนิดและสถานะของความเป็นมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 Diagnostic value ของ frozen section แยกตามสถานะของความเป็นมะเร็งและชนิดของพยาธิสภาพเฉพาะกลุ่ม common epithelial tumor (n=123)

Statistical value	Mucinous (n=69)			Non-mucinous (n=54)		
	benign	borderline	malignant	benign	borderline	malignant
Accuracy	89.9	76.8	86.9	96.3	94.4	98.2
Sensitivity	100.0	41.7	62.5	95.0	50.0	96.9
Specificity	80.6	84.2	100.0	97.1	96.2	100.0
Positive predictive value	82.5	35.7	100.0	95.0	33.3	100.0
Negative predictive value	100.0	87.3	83.3	97.1	98.0	95.7

ปัจจัยอื่นที่ประเมินและนำมาศึกษาว่าอาจมีผลต่อความถูกต้องในการวินิจฉัย ได้แก่ อายุ จำนวนชิ้นที่ตัด frozen section ขนาดของก้อน ขนาดของก้อนต่อการตัด frozen section 1 ชิ้น และขนาดของก้อนที่ระดับขนาด รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 6

ชนิดของพยาธิสภาพ (histologic cell type)

ชนิดพยาธิสภาพของก้อนเนื้องอกรังไข่จากการศึกษานี้มีหลากหลายดังได้แสดงไว้แล้วในตารางที่ 1 จากก้อนเนื้องอกรังไข่ 212 ราย มีจำนวน 14 ราย ที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดพยาธิสภาพได้จาก frozen section (deferred histologic

diagnosis) และมี 16 ราย ที่ผลของ frozen section ไม่เข้า กับผลของ permanent section (discordant histologic diagnosis) เมื่อแยกกลุ่มที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพ จำนวน 14 รายออกจาก 198 รายที่เหลือ พบว่ามีการวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพถูกต้อง 182 ราย (ร้อยละ 91.9)

รายละเอียดและเหตุผลของ deferred และ discordant diagnosis ได้แก่

1. Deferred histologic diagnosis

จากก้อนเนื้องอก 14 ราย ที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพได้นั้น มี 3 รายที่ไม่อาจให้การ

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่นำมาศึกษาผลต่อความถูกต้องในการวินิจฉัยสถานะของความเป็นมะเร็ง (n = 199)

Characteristics	Accuracy of frozen section diagnosis		p- value
	accurate (n=181)	inaccurate (n=18)	
อายุ (mean ± SD) (ปี)	46.1 ± 17.07	44.7 ± 16.82	0.752*
จำนวนชิ้นเนื้อที่ตัด frozen section ต่อราย (mean ± SD)	1.7 ± 0.73	1.9 ± 0.76	0.261†
ขนาดของก้อน (mean ± SD) (ซม.)	11.7 ± 6.28	21.7 ± 7.27	<0.001†
ขนาดของก้อนต่อจำนวนชิ้นเนื้อที่ตัด frozen section 1 ชิ้น (ซม.)	7.9 ± 5.42	12.9 ± 5.99	<0.001†
จำนวนของก้อนที่ระดับขนาด			
≤ 20 ซม.	170/178 (95.5%)	8/178 (4.5%)	<0.001∞
> 20 ซม.	11/21 (52.4%)	10/21 (47.6%)	
Histology			
Common epithelial cell type			<0.001"
mucinous	54/69 (78.3%)	15/69 (21.7%)	<0.012**
non-mucinous	51/54 (94.4%)	3/54 (5.6%)	
Others #	58/58 (100.0%)	-	

* Unpaired t test

† Mann Whitney U test

∞ Fisher's exact test

" Chi-square test comparing common epithelial and others

** Chi-square test comparing mucinous and non-mucinous tumor

Others ได้แก่ germ cell tumor, sex cord stromal tumor, malignant mixed mullerian tumor, metastatic and carcinoid tumor

ตารางที่ 7 ผลของชนิดพยาธิสภาพจาก permanent และ frozen section ในรายที่การวินิจฉัยไม่ตรงกัน (discordant histologic diagnosis) และรายที่เป็นเนื้องอกชนิดผสม (mixed tumor) (n=16)

Permanent section	Size (cm)	Number of permanent section	Frozen section	Number of frozen section
Discordant diagnosis				
Benign				
Serous cystadenoma	28	3	Mucinous, borderline	2
Mucinous cystadenoma	5	5	Serous cystadenoma	1
Malignant				
Endometrioid CA	27	12	Mucinous, borderline	2
Serous CA	12	7	Mucinous CA	1
Clear cell CA	20	2	Mucinous CA	2
Carcinoid tumor	14	4	Metastatic CA	2
Endometrioid CA	6	5	Serous CA	2
Undifferentiated CA	20	5	Dysgerminoma	1
Clear cell CA	20	6	Endometrioid CA	2
Serous CA	18	4	Endometrioid CA	1
Mucinous CA	13	3	Endometrioid CA	1
Endodermal sinus tumor	4	2	Adenocarcinoma, NOS	1
Mixed tumor				
Malignant mixed mullerian tumor (2 cases)	5,8	3,10	Endometrioid CA (2 cases)	2,3
Mixed epithelium	8	3	Adenocarcinoma	1
Mixed germ cell tumor	15	10	Immature teratoma	1

วินิจฉัยสถานะความเป็นมะเร็งได้ด้วย สาเหตุที่พบ คือ มีเลือดออกและเนื้อตายมาก (extensive hemorrhage and necrosis) จำนวน 8 ราย ซึ่งปรากฏจากผล permanent section ว่าเป็น mucinous tumor 4 ราย (3 benign, 1 malignant) เป็น endometriosis 1 รายและ benign serous tumor อีก 1 ราย อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 2 รายซึ่งไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้แม้จะตัดชิ้นเนื้อ permanent section มากขึ้นแล้วก็ตาม เหตุผลอีกประการหนึ่งที่ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพได้ คือ เชื้อไขบางมากหรือไม่เชื้อไขเลยใน 4 ราย (benign serous tumor 2 ราย benign mucinous tumor 1 ราย และ endometriosis อีก 1 ราย) และอีก 2 ราย ที่รายงานเพียงสถานะความเป็นเนื้อร้ายแต่ไม่ได้ระบุชนิดของพยาธิสภาพโดยไม่พบเหตุผลชัดเจน (benign serous และ borderline mucinous tumor)

2. Discordant histologic diagnosis

ในกลุ่มที่วินิจฉัยผิดพลาด 16 ราย (discordant diagnosis) พบว่า 13 ราย อยู่ในกลุ่ม common epithelial tumor และอีก 3 รายเป็น germ cell tumor เมื่อประเมินสถานะความเป็นมะเร็งด้วย พบว่า 16 ราย ที่วินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพผิดนั้นเป็น benign และ malignant 2 รายและ 10 ราย ตามลำดับ อีก 4 ราย เป็นเนื้องอกชนิดผสม (mixed tumor) ซึ่งพบพยาธิสภาพชนิดอื่นเพิ่มเติมหลังจากที่ตัดชิ้นเนื้อ permanent section เพิ่ม รายละเอียดของขนาด ชนิดและจำนวนชิ้นที่ตัด frozen section แสดงไว้ในตารางที่ 7

วิจารณ์

ในการผ่าตัดก่อนเนื้องอกรังไข่ แพทย์ผู้ผ่าตัดจะประเมินก่อนดังกล่าวในห้องผ่าตัดเพื่อจะทำการผ่าตัดรักษาให้เหมาะสม ในบางกรณีเมื่อแพทย์ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ด้วยตาเปล่าแล้ว จึงจะส่งปรึกษาพยาธิแพทย์ช่วยประเมินและวินิจฉัย โดยทั่วไปอัตราการส่ง frozen section นี้ไม่ควรมากกว่า ร้อยละ 10-15 มิฉะนั้นจะกลายเป็นการใช้วิธีการตรวจอย่างไม่ถูกต้องเหมาะสม (abuse diagnostic method) ได้แก่ เมื่อผลของการตรวจไม่มีผลต่อแนวทางการรักษา^{6,11} มีผู้ศึกษาจากหลายๆ รายงานได้ให้คำแนะนำถึงข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ frozen section ไว้^{3,7} เช่น Scurry และคณะ⁷ ในปี 1999 ได้จัดว่าการตรวจนี้มีคุณค่า (valuable) ในรายสตรีอายุน้อยที่ยังต้องการมีบุตร รายที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งชนิดแพร่กระจายมาจากที่อื่น หรือในกรณีของ

endometriosis ซึ่งบางครั้งแยกได้ยากจากมะเร็ง และถือว่าการตรวจนี้ไม่จำเป็น (unnecessary) ในกรณีที่เป็นการนำโดยไม่มีส่วนเนื้อต้นเลย ในขณะที่ Bastos และคณะ⁴ แนะนำให้ทำในสตรีอายุน้อยกว่า 40 ปีเพื่อการผ่าตัดรักษาแบบอนุรักษ์ ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลมีการส่งก้อนที่รังไข่เพื่อตรวจ frozen section ร้อยละ 3.8 ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับที่เหมาะสมตามที่เคยมีผู้แนะนำไว้¹¹

ในการศึกษานี้ ผู้วิจัยไม่รวม deferred cases จำนวน 13 รายในการวิเคราะห์คุณค่าของ frozen section เนื่องจากเป็นกลุ่มที่ไม่แน่ใจว่าถูกหรือผิด พบว่ามีความถูกต้องร้อยละ 90.9 สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 90-98^{1-6,8-10} ในการศึกษาครั้งนี้ รายที่วินิจฉัยผิดพลาดเกือบทุกรายเป็นการวินิจฉัยรุนแรงน้อยกว่าที่เป็นจริง (17/18 ราย) และส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกชนิด mucinous tumor (15/18 ราย) มีเพียงรายเดียวที่วินิจฉัยรุนแรงมากกว่าที่เป็นจริง (1/18 ราย) หรือ 1 จาก 199 ราย ของจำนวนก้อนเนื้องอกที่วินิจฉัยได้จาก frozen section คิดเป็นร้อยละ 0.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่าต่ำเพียง ร้อยละ 0-0.6 เช่นกัน^{2,4-6,8,9} ก่อนดังกล่าวเป็น benign tumor ซึ่งวินิจฉัยจาก frozen section ว่าเป็น borderline tumor แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้เป็นสตรีอายุมากและประเมินในห้องผ่าตัดแล้วว่าเป็นเพียง ระยะ IA แพทย์ผู้ผ่าตัดได้ทำเพียงตัดก้อนที่รังไข่ จึงนับว่าไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการผ่าตัดเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม กรณีเช่นนี้อาจถือได้ว่าเป็นการใช้การตรวจ frozen section โดยไม่เหมาะสม (abuse diagnostic procedure) เนื่องจากเมื่อแพทย์ทราบผลการตรวจแล้วแต่ไม่ได้เปลี่ยนวิธีการผ่าตัดรักษาแต่อย่างใด

เนื่องจากพบว่าการตรวจ frozen section นี้ยังมีข้อผิดพลาดเกิดขึ้นได้ จึงมีหลายการศึกษาที่พยายามหาความสัมพันธ์ระหว่างความแม่นยำในการวินิจฉัยกับปัจจัยต่างๆ เช่น สถานะความเป็นมะเร็ง (status of malignancy)^{1,5,6} ชนิดของพยาธิสภาพ (histologic cell type)^{1,2,6,8,10} น้ำหนักหรือขนาดของก้อน^{10,12} และจำนวนชิ้นเนื้อที่ตัดมาเพื่อตรวจ frozen section^{8,9,12}

ในการศึกษานี้ พบว่า ความไวและความแม่นยำของ frozen section ในการวินิจฉัยเนื้องอกกลุ่ม benign จะดีที่สุด และรองลงมา คือ malignant ในขณะที่ borderline จะมีปัญหามากในการวินิจฉัย คือ 9/17 รายที่วินิจฉัยจาก frozen section เป็น borderline กลายเป็น malignant และ 7/16 รายของ borderline tumor ได้รับการวินิจฉัยจาก frozen section ว่า

เป็นเพียง benign สรุป คือ ความแม่นยำ ความไวและคุณค่าในการทำนายว่าเป็นโรค (positive predictive value) ในการตรวจ borderline tumor ต่ำกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างชัดเจน

เมื่อเทียบชนิดของเนื้องอกในกลุ่มของ common epithelial tumor ซึ่งเป็นชนิดของเนื้องอกที่พบได้บ่อยและเป็นเพียงกลุ่มเดียวที่มีการวินิจฉัยไม่ถูกต้องนั้น พบว่าปัญหาส่วนใหญ่ในการวินิจฉัยผิดนั้นเป็น mucinous tumor (15/18 ราย) เมื่อศึกษาเปรียบเทียบกลุ่ม mucinous และ non-mucinous tumor พบว่าความไวและความแม่นยำในการวินิจฉัยสถานะความเป็นมะเร็ง mucinous tumor ต่ำกว่ากลุ่ม non-mucinous อย่างชัดเจน โดยเฉพาะกลุ่ม borderline และ malignant tumor (ร้อยละ 41.7 และร้อยละ 62.5 เทียบกับ ร้อยละ 50.0 และ 96.9 ตามลำดับ) ปัจจัยประการหนึ่งอาจเกิดจากการที่ mucinous tumor มีขนาดเล็กใหญ่กว่า non-mucinous tumor อย่างมีนัยสำคัญ คือ 16.5 ± 7.5 ซม. เทียบกับ 12.8 ± 7.2 ซม. ตามลำดับ ($p=0.001$)

ปัญหาของเนื้องอกทั้ง 2 ชนิด ได้แก่ mucinous type และ borderline หรือ low malignant potential tumor ที่มีความไวในการวินิจฉัยต่ำกว่าชนิดอื่นอย่างชัดเจนของการศึกษานี้ สอดคล้องกับรายงานการศึกษาอื่นๆ ได้แก่ Rose และคณะ¹ ในปี ค.ศ. 1994 ที่พบว่า การตรวจ frozen section มีความไวในการทำนายเนื้องอกชนิด benign และ malignant สูงถึงร้อยละ 98.7 และ 92.7 ตามลำดับ แต่สามารถทำนายเนื้องอกชนิด low malignant potential ได้ต่ำเพียง ร้อยละ 44.8 เท่านั้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม mucinous type ซึ่งต่ำเพียงร้อยละ 30.8 เทียบกับร้อยละ 64.3 ในกลุ่ม serous tumor เช่นเดียวกับ Twaalfhoven และคณะ⁶ ในปี ค.ศ. 1991 และ Pinto และคณะ⁵ ในปี ค.ศ. 2001 ที่พบว่าปัญหาส่วนใหญ่ในข้อผิดพลาดของ frozen section คือกลุ่ม borderline tumor โดยเฉพาะอย่างยิ่ง mucinous tumor เนื่องจากมักมีขนาดใหญ่และมีความหลากหลายของลักษณะทางพยาธิสภาพ⁶ Usutubun และคณะ² ในปี ค.ศ. 1998 ทบทวนผลการวินิจฉัยเนื้องอกรังไข่ด้วย frozen section พบว่ามีความแม่นยำ ความไว ความจำเพาะสูงมากกว่า ร้อยละ 90 ขึ้นไป กลุ่มที่มีปัญหา คือ กลุ่ม mucinous tumor เช่นเดียวกับ Wang และคณะ⁹ ในปี ค.ศ. 1997 ที่พบว่าความไวในการทำนายเนื้องอกรังไข่ชนิด borderline โดยรวมจะต่ำซึ่งเป็นผลมาจากค่าที่มาจาก การวินิจฉัย mucinous type และมีผู้ที่ศึกษาเฉพาะเนื้องอกรังไข่เฉพาะกลุ่ม borderline ได้แก่ Houck และคณะ¹² ในปี ค.ศ. 2000 ซึ่งพบว่า frozen

section มีความไวและความถูกต้องในการวินิจฉัยเพียง ร้อยละ 64.6 และ ร้อยละ 60 ตามลำดับ โดยมีกรณีที่วินิจฉัยเป็น malignant (overdiagnosis) และ benign (underdiagnosis) ถึงร้อยละ 10.7 และ 29.3 ตามลำดับ

ปัจจัยอื่นที่มีผู้ทำการศึกษาไว้ได้แก่น้ำหนักของก้อน Puls และคณะ¹⁰ ในปี ค.ศ. 1997 ทำการศึกษาตามน้ำหนักก้อน และ พบว่าเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมากกว่า 1,360 กรัม ความไวในการวินิจฉัยจะลดลงอย่างชัดเจน ส่วน Houck และคณะ¹² ในการศึกษาเฉพาะเนื้องอกรังไข่ชนิด borderline พบว่า ขนาดก้อนที่ใหญ่เกิน 20 ซม. จะมีโอกาสผิดพลาดในการวินิจฉัยมากขึ้น ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาถึงปัจจัยนี้โดยใช้ขนาดของก้อนเป็นเกณฑ์แทนน้ำหนักเนื่องจากการชั่งน้ำหนักไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกรายซึ่งอาจเป็นเพราะทำได้ยากกว่า เนื่องจากก้อนมีโอกาสดังกล่าวไปก่อนแล้ว ผลจากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Puls และคณะ¹⁰ และ Houck และคณะ¹² คือ กลุ่มที่วินิจฉัยผิดพลาดมีขนาดใหญ่กว่ากลุ่มที่วินิจฉัยถูกต้องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (21.72 ± 7.27 เทียบกับ 11.73 ± 6.28 ซม., $p<0.001$) และก้อนที่ใหญ่ขึ้นจะมีโอกาสผิดพลาดในการวินิจฉัยมากขึ้น โดยพบว่า ไม่มีก้อนที่มีขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 10 ซม. ได้รับการวินิจฉัยผิดพลาด ส่วนก้อนที่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 20 ซม. ผิดพลาดได้ร้อยละ 4.5 ในขณะที่เมื่อก้อนมีขนาดมากกว่า 20 ซม. ผิดพลาดได้สูงถึงร้อยละ 47.6 ($p<0.001$)

ปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อความแม่นยำของ frozen section คือ จำนวนชิ้นเนื้อที่ตัดตรวจจาก frozen section จากการศึกษานี้ของ Oblakor และคณะ⁸ ในปี ค.ศ. 1991 เกี่ยวกับความแม่นยำของ frozen section ในการวินิจฉัยของเนื้องอกรังไข่ พบว่าทุกรายที่วินิจฉัยผิดพลาดน้อยกว่าที่เป็นจริง (underdiagnosis) เกิดจากการสุ่มตรวจผิดที่ทั้งชิ้น (sampling error) จึงได้แนะนำว่าการตัดชิ้นเนื้อตรวจ frozen section ในจำนวนที่มากขึ้นจะลดข้อผิดพลาดดังกล่าวได้ เช่นเดียวกับ Wang และคณะ⁹ ในปี ค.ศ. 1997 ซึ่งพบว่า จำนวนชิ้นเนื้อที่ตัด frozen section ที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับความแม่นยำในการวินิจฉัยของเนื้องอกชนิด mucinous และแนะนำว่าควรตัดชิ้นเนื้อ 1 ชิ้นต่อทุกๆ 10 ซม. ของขนาดก้อน เนื่องจากพบว่ามีขนาดแตกต่างกันของขนาดก้อนต่อจำนวนชิ้นเนื้อ 1 ชิ้นที่ลงในกลุ่มที่วินิจฉัยถูกและไม่ถูกต้อง คือ 10.1 ซม. และ 17.6 ซม. ตามลำดับ ในขณะที่ Rose และคณะ¹ แนะนำว่าควรตัดชิ้นเนื้อตรวจทุกๆ 1 ซม. ของขนาดก้อนชนิด borderline tumor

จากการศึกษา พบว่าในกลุ่มที่วินิจฉัยถูกต้องและกลุ่มที่วินิจฉัยผิด มีการตัดจำนวนชิ้นเนื้อไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.70 เทียบกับ 1.89 ตามลำดับ, $p=0.261$) แต่เมื่อนำมาประเมินโดยเทียบกับขนาดของก้อน พบว่ามีการตัด frozen section 1 ชิ้นต่อขนาด 7.9 ซม. ในกลุ่มที่วินิจฉัยถูกต้อง ซึ่งแตกต่างจากขนาด 12.9 ซม. ในกลุ่มที่วินิจฉัยผิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ผลที่พบนี้เป็นการยืนยันว่า ขนาดชิ้นเนื้อที่ใหญ่ขึ้น ควรจะต้องได้รับการสุ่มตรวจมากขึ้น แต่ทั้งนี้ ควรต้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าเนื่องจากลักษณะของพยาธิสภาพในแต่ละก้อนที่อาจมีความแตกต่างในแต่ละบริเวณ ตลอดจนค่าใช้จ่ายและเวลาที่ใช้ในการตรวจที่จะเพิ่มขึ้นด้วย

ในแง่ของความถูกต้องในการวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพ (histologic cell type) จาก frozen section นั้น Pinto และคณะ⁵ นอกจากที่ศึกษาพบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยสถานะความเป็นมะเร็งสูงถึง ร้อยละ 94 แล้ว ยังศึกษาในแง่ของชนิดพยาธิสภาพ พบว่า แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพได้ถูกต้องเลยร้อยละ 84 โดยกลุ่มที่วินิจฉัยเป็น compatible with จาก frozen section นั้น ส่วนใหญ่ คือ ร้อยละ 87.5 ก็เป็นเช่นนั้นจริงจาก permanent section จากการศึกษานี้ เมื่อแยกกลุ่มที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพ (deferred histologic diagnosis) จำนวน 14 รายออก ผู้วิจัยพบว่า frozen section มีความถูกต้องในการวินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพ ร้อยละ 91.9 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Pinto และคณะ⁵ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้วิจัยจัดให้รายที่ได้รับการวินิจฉัยจาก frozen section ว่า consistent with, compatible with หรือ highly suggestive of เป็นข้อวินิจฉัยนั้นเลย

เมื่อพิจารณา 16 ราย ที่วินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพผิด นั้น พบว่า 9/16 ราย เป็นเนื้องอกชนิด common epithelium tumor ซึ่ง 2 รายมีการวินิจฉัยสถานะความเป็นมะเร็งไม่ถูกต้อง ด้วยคือ 1 รายวินิจฉัยรุนแรงมากกว่าเป็นจริง (overdiagnosis) ตามรายละเอียดที่กล่าวแล้วข้างต้นและ อีก 1 รายเป็น malignant tumor ที่วินิจฉัยเป็น borderline ซึ่งได้รับการรักษาไปในแนวทางเดียวกัน ส่วนอีก 7 ราย นั้นมีสถานะความเป็นมะเร็งเหมือนกัน (1 benign, 6 malignant) ดังนั้น ชนิดของเนื้องอกที่แตกต่างกันจึงไม่ปัญหาเนื่องจากมีการรักษาเช่นเดียวกัน

มีจำนวน 4/16 ราย ที่วินิจฉัยชนิดของพยาธิสภาพไม่ถูกต้อง โดยพบจาก permanent section ว่าเป็นเนื้องอกชนิดผสม (mixed tumor : 1 mixed epithelium, 2 malignant

mixed mullerian tumor และ 1 germ cell tumor) ซึ่งไม่นับว่ามีความสำคัญมากนักทางคลินิก เนื่องจากไม่ได้เปลี่ยนแนวทางการผ่าตัดรักษา

มีเนื้องอกมะเร็ง 3 รายที่เป็นเนื้องอกต่างกลุ่มกัน ได้แก่ undifferentiated carcinoma (frozen section วินิจฉัย dysgerminoma), endodermal sinus tumor (frozen section วินิจฉัย adenocarcinoma) และ malignant carcinoid tumor (frozen section วินิจฉัย metastatic carcinoma) ซึ่งตามหลักการแล้ว แนวทางการรักษาของเนื้องอกต่างชนิดนี้แตกต่างกันโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าต้องการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ (conservative surgery) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย 2 รายแรกมีบุตรเพียงพอแล้ว จึงให้การผ่าตัดแบบครบถ้วน (complete surgical staging) ในขณะที่รายที่ 3 นั้น เป็นการบรรเทาอาการก่อกวนแต่ผู้ป่วยได้ทำการผ่าตัดครบถ้วน โดยไม่เกิดอันตรายจากการผ่าตัด จึงถือว่าไม่ได้มีผลเสียต่อผู้ป่วยและเมื่อทราบผล permanent section จึงให้การดูแลตามแนวทางต่อไป

แม้ว่า frozen section จะมีความแม่นยำสูง แต่ก็ยังมีความข้อจำกัดในการวินิจฉัย ปัญหาส่วนใหญ่อยู่ที่กลุ่ม mucinous และ borderline tumor โดยเฉพาะอย่างยิ่งก้อนที่มีขนาดใหญ่ ควรตัดชิ้นเนื้อให้มีจำนวนชิ้นมากขึ้น ดังเช่นที่พบจากรายงานนี้คือจำนวน frozen section 1 ชิ้นต่อขนาดก้อน 8 ซม. อาจช่วยแก้ปัญหาได้บางส่วนแต่ก็มีข้อจำกัดในเรื่องของเวลาและค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น การสื่อสารที่ีระหว่างพยาธิแพทย์เกี่ยวกับรายละเอียดที่ตรวจพบทางจุลพยาธิสภาพ (microdescription) ตลอดจนระดับของความสงสัย (degree of suspicious) จะมีส่วนช่วยในการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษา ในขณะเดียวกัน แพทย์ผู้รักษาก็ควรเข้าใจถึงข้อจำกัดและโอกาสผิดพลาดที่หลีกเลี่ยงได้ยากของวิธีการ ทั้งนี้เพื่อการตัดสินใจขั้นสุดท้ายก่อนทำการรักษา

สรุป

การตรวจ frozen section มีความถูกต้องแม่นยำสูงในการวินิจฉัยก่อนเนื้องอกรังไข่ทั้งในแง่สถานะความเป็นมะเร็งและชนิดของเนื้องอก ปัญหาข้อผิดพลาดที่พบได้ในแง่การวินิจฉัยสถานะความเป็นมะเร็ง ได้แก่ ก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่และชนิดของพยาธิสภาพเป็น mucinous และ/หรือ borderline tumor ส่วนในแง่ชนิดของเนื้องอกนั้นพบได้ทั้งกรณีของเนื้องอกชนิดผสมและเนื้องอกคนละชนิด ซึ่งประการหลังนี้อาจมีผลต่อ

วิธีการผ่าตัดรักษา ทั้งพยาธิแพทย์และแพทย์ผู้ผ่าตัดรักษาควรตระหนักถึงข้อจำกัดเหล่านี้เพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณศาสตราจารย์พิเศษนายแพทย์มานิต ศรีประโมทย์ หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้ทำการศึกษา และขอขอบคุณคุณณุสบา ศุภวัฒน์ธนบดี ที่ช่วยให้คำแนะนำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

- Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR. Accuracy of frozen section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumor. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 823-6.
- Usubutun A, Altinok G, Kucukali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 1013-6.
- Prey AU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg* 1989; 124: 331-5.
- Bastos AC, Salvatore CA, Faria RM. Frozen section biopsy of ovarian neoplasms. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21: 103-10.
- Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 230-2.
- Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimboos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 189-92.
- Scurry JP, Sumithran E. An assessment of the value of frozen section in gynecologic surgery. *Pathology* 1989; 21: 159-63.
- Oblakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 61-3.
- Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC, Su TH. Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 105-10.
- Puls L, Heidtman E, Hunter JE, Crane M, Stafford J. The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 16-9.
- Kindschi Gw. Frozen section: their use and abuse. *JAMA* 1984; 251: 2559-60.
- Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 839-43.