

การติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีเซลล์คอมดลูกผิดปกติ

พิชัย เจริญพานิช

สมหมาย อุสุวรรณ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Management of Abnormal Papanicolaou Smear

P. Charoenpanich, S. Toongsuwan

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Mahidol University.

Cervical cancer has been the most important disease of the Thai female genital tract because it is the leading cause of death. Early diagnosis and early treatment are necessary to decrease the mortality and morbidity of the disease and the treatment. Treatment in the precancerous stage is one for prevention of cervical cancer. Papanicolaou smear is the best screening for the diagnosis of precancerous lesions and early cervical cancer. Some aspects of Papanicolaou smear are controversial, especially the significances of mildly atypical smear or mild dysplasia. Should patients with mild atypia be referred for colposcopy? What are we going to do with these patients without colposcopy? Is cervical conization necessary to do on these patients? All these questions are discussed.

ถึงแม้ว่าการตรวจหามะเร็งระยะแรกเริ่มที่คอมดลูกจะได้กระทำกันมานานแล้วในวงการแพทย์และในประเทศไทย แต่ความสับสนก็ยังคงมีอยู่ในการแปลผล การติดตามและการดูแลผู้ป่วยต่อไป ทั้งนี้เนื่องจากความเชื่อถือในความแม่นยำของการอ่านและแปลผลการตรวจเซลล์มะเร็งในแต่ละสถาบัน โอกาสที่จะติดตามผู้ป่วย และโอกาสที่จะนำเอา colposcopy มาใช้

เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย ด้วยเหตุต่าง ๆ เหล่านี้จึงทำให้ในร่วแพทยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบเซลล์ผิดปกติแตกต่างกัน—X—

ผู้เขียนมีจุดประสงค์ที่จะทบทวนหลักการและรายละเอียดต่าง ๆ เกี่ยวกับการตรวจหาเซลล์มะเร็งที่คอมดลูกและในช่องคลอด การติดตามเพื่อการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย และแนวทางรักษาผู้ป่วยที่มีเซลล์ผิดปกติ

โดยทั่วไปแล้วการวินิจฉัยมะเร็งคอมดลูก ระยะแรกเริ่มและในระยะก่อนที่จะเป็นมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia and early stromal invasion of the cervical cancer) อาจกระทำได้ โดยการตรวจพิเศษทางคลินิกเท่านั้น เพราะผู้ป่วย เหล่านี้มักจะไม่มีอาการหรืออาการแสดงแต่อย่างใด การตรวจพิเศษเหล่านี้ได้แก่

1. การตรวจหาเซลล์มะเร็ง (Papanicolaou smear)
2. การตรวจด้วยกล้องส่องคอมดลูก (colposcopy)
3. การตัดเนื้อคอมดลูกเป็นรูปกรวย (cervical conization)

การตรวจพิเศษเหล่านี้ต่างก็มีข้อดีข้อเสีย ที่แตกต่างกัน จำเป็นที่จะต้องเลือกใช้ให้เหมาะสม เพื่อให้การวินิจฉัยแม่นยำที่สุด สั้นเปลืองน้อยที่สุด และก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด

การตรวจหาเซลล์มะเร็งเป็นวิธีการที่ยอมรับกันมานานแล้วว่าเป็นการตรวจแบบ screening ที่ดีที่สุดเนื่องจากเชื่อถือได้ ทำได้ง่าย และไม่สิ้นเปลือง แต่วิธีการนี้ยังไม่สามารถที่จะให้ข้อมูลได้มากนัก อาจให้ได้แต่เฉพาะความรุนแรงของโรคเท่านั้น เช่น เป็นเพียง mild dysplasia (CIN I), moderate to severe dysplasia (CIN II), severe dysplasia to carcinoma in situ (CIN III), micro-invasive carcinoma หรือ frank invasive carcinoma แต่ไม่สามารถที่จะบอกรายละเอียดอื่น ๆ ได้ เช่น พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นเป็นมากน้อยเพียงใด กินลึกลงไปใน endocervical glands หรือ endocervical canal หรือไม่ เป็นต้น

ยิ่งไปกว่านั้นการตรวจหาเซลล์มะเร็งยังมีความสับสนอยู่มากเกี่ยวกับ

1. ข้อบ่งชี้ในการตรวจ
2. ระยะเวลาในการตรวจแต่ละครั้ง
3. เมื่อตรวจพบเซลล์ที่ผิดปกติแล้วควรจะตรวจต่อไปหรือให้การรักษา ติดตามอย่างไร
4. ปัญหาเกี่ยวกับ false negative และ positive

เกี่ยวกับข้อบ่งชี้ในการตรวจนั้น American Cancer Society ในปี ค.ศ.1980 ได้ให้หลักการสำหรับการตรวจหา cervical dysplasia ว่าให้ตรวจในหญิงทุกรายที่มีอายุ 20 ปีหรือมากกว่า และหญิงที่มีเพศสัมพันธ์ทุกวัยแม้จะอายุน้อยกว่า 20 ปีก็ตาม ถ้าผลการตรวจปกติให้ตรวจทุกปีติดต่อกัน 2 ครั้ง ถ้าทั้งสองครั้งให้ผลปกติ ให้ตรวจต่อไปอย่างน้อยทุก 3 ปีจนกว่าจะมีอายุ 65 ปี⁽¹⁾

ส่วน The National Institutes of Health (NIH) ได้ให้ข้อคิดเห็นว่า⁽²⁾

1. หญิงที่ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ไม่จำเป็นต้องตรวจ เว้นแต่เคยมีประวัติได้รับยา diethylstilbestrol (DES) ขณะที่ยังอยู่ในครรภ์
2. หญิงในวัยเจริญพันธุ์หรือในช่วงมีเพศสัมพันธ์ที่เคยตรวจเซลล์ให้ผลปกติติดต่อกัน 2 ครั้งแล้วในการตรวจร่างกายประจำปี ให้ตรวจซ้ำอีกทุก 1-3 ปี
3. หญิงที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และในช่วงนี้ได้รับการตรวจเซลล์มะเร็ง 2 ครั้งให้ผลปกติ ไม่จำเป็นต้องตรวจอีก

หลักการต่าง ๆ เหล่านี้ได้ตั้งขึ้นมาเนื่องจากงบประมาณในแต่ละปีที่รัฐบาลต้องจ่ายเป็นค่า

บริการในการตรวจหาเซลล์มะเร็งที่คอมดลูกเพิ่มขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยที่เป็นชาวอเมริกันเสียชีวิตเนื่องจาก มะเร็งคอมดลูกน้อยลงทุกปีและมะเร็งคอมดลูก ไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอีกแล้ว^(3,4) ประกอบกับธรรมชาติของมะเร็งคอมดลูกเป็น มะเร็งที่ลุกลามช้า ดังนั้นการติดตามในแต่ละ ช่วงที่ยาวนานก็ยังทันที่จะให้การรักษาให้หายได้ ซึ่งภาวะต่าง ๆ เหล่านี้จะนำมาเปรียบเทียบกับ ประเทศไทยคงจะไม่ได้ เนื่องจากรัฐบาลไม่ได้ จัดเป็นค่าตรวจเซลล์มะเร็งโดยตรง และมะเร็ง คอมดลูกยังเป็นปัญหาหลักของประเทศไทยและ เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากที่สุดในจำนวน มะเร็งของสตรีทั้งหมด

แม้แต่ในประเทศอเมริกาเอง American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ก็ยังไม่เห็นด้วยกับหลักการอันนี้ และ กล่าวว่าการทำให้ช่วงระยะเวลาเนิ่นไปอาจจะ ทำให้ผู้ป่วยหมดโอกาสที่จะได้รับการรักษาตั้งแต่ ก่อนจะเป็นมะเร็ง หรือในระยะที่เป็นมะเร็งระยะ แรก ๆ ทำให้รักษายาก มีภาวะแทรกซ้อนสูง ไม่เพียงแต่จะทำให้เสียชีวิต หรือพิการเท่านั้น แต่ยังทำให้สิ้นเปลืองในการรักษามากขึ้น กลุ่ม นรีเวชแพทย์กลุ่มนี้จึงได้แนะนำว่าผู้ป่วยที่มีอัตรา เสี่ยงสูงที่จะเป็นมะเร็งคอมดลูก ได้แก่ ผู้หญิง ที่เริ่มมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อ่อนอายุ 18 ปี มี เพศสัมพันธ์กับผู้ชายหลายคน แต่งงานหลายหน มีเศรษฐฐานะต่ำ หรือเคยมีประวัติเป็นเริ่มที่ อวัยวะสืบพันธุ์ ควรจะได้รับการตรวจหาเซลล์ มะเร็งคอมดลูกทุกปี⁽⁵⁾

ในประเทศไทยนั้นผู้เขียนแนะนำให้ตรวจ หาเซลล์มะเร็งในหญิงทุกคนที่ได้รับการตรวจ

ภายในช่องคลอด ไม่ว่าจะแต่งงานแล้วหรือไม่ และจะมีอายุเท่าใด เมื่อสมารถที่จะสอดเครื่องมือ (vaginal speculum) เข้าไปได้ การตรวจควร จะได้กระทำทุกครั้งแม้แต่จะเคยรับการตรวจมาก่อน ในช่วงระยะเวลา 1 ปีก็ตาม เพราะโดยหลักการ แล้ว การตรวจหาเซลล์มะเร็งทุก 6 เดือน น่า จะให้อัตราการเกิด false negative ได้ต่ำกว่า 1 ปี, 2 ปี และ 3 ปี ตามลำดับ

การตรวจหาเซลล์มะเร็งคอมดลูกนี้อาจจะ ให้ได้ทั้ง false negative และ false positive ซึ่ง ก่อให้เกิดปัญหาต่อผู้ป่วยได้ทั้งสิ้น การตรวจ ไม่พบเซลล์มะเร็งทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยเป็นมะเร็งคอ- มดลูก (false negative) ทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาส ที่จะได้รับการรักษาตั้งแต่ก่อนจะเป็นมะเร็งหรือ ตั้งแต่เป็นมะเร็งระยะแรกที่สามารถรักษาให้หาย ได้โดยง่าย ส่วนการตรวจและอ่านผลว่าผู้ป่วย มีเซลล์มะเร็งทั้ง ๆ ที่ไม่เป็นมะเร็งคอมดลูก นั้น (false positive) ทำให้ผู้ป่วยต้องรับการตรวจ กันต่อไป เป็นผลให้เสียเงินเสียเวลา และอาจ เกิดอันตรายจากการตรวจพิเศษเหล่านี้ได้โดย ไม่จำเป็น ดังนั้นภาวะนี้จึงจำเป็นต้องควบคุม ไม่ให้เกิดขึ้น หรือทำให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด ซึ่งโดย ทั่วไปแล้วทั้ง false negative และ false positive ไม่ควรจะเกินร้อยละ 5⁽⁶⁾ แต่จะมากหรือน้อย อย่างไรนั้นขึ้นกับสถาบัน ในโรงพยาบาลศิริราช ได้มีผู้รวบรวมและรายงานเอาไว้ในปี พ.ศ. 2524 เกี่ยวกับความเกี่ยวข้องระหว่างผลการตรวจหา เซลล์มะเร็งกับผลการตรวจเนื้อทางพยาธิวิทยา ไว้ดังตารางที่ 1⁽⁷⁾

ในการศึกษาค้นคว้านี้ไม่สามารถที่จะบอกได้ว่า มี false negative มากน้อยเพียงใด แต่ผลการ

ตารางที่ 1 แสดงผลการตรวจเซลล์และการตรวจเนื้อรูปกรวย

ผลการตรวจเซลล์	ผลการตรวจเนื้อ					
	Negative	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	CIS	Cancer
Few abnormal cells	0	0	0	1	1	0
Mild dysplasia	1	0	0	1	0	0
Moderate dysplasia	3	0	1	1	1	2
Severe dysplasia	1	2	1	4	3	1
CIS	4	0	1	0	2	7
Cancer	11	1	6	13	13	19

ตรวจเซลล์มะเร็งบอกให้ทราบว่าแม้ผลการตรวจจะอ่านว่ามีเพียง few abnormal cells หรือ mild dysplasia แต่ผลการตรวจเนื้อทางพยาธิจริง ๆ อาจจะเป็น CIS หรือ severe dysplasia ก็ได้ ขณะที่ผลการตรวจเซลล์เป็น CIS หรือ cancer แต่ผลการตรวจเนื้ออาจเป็นเพียง mild dysplasia หรือเป็นคอมดลูกที่ปกติก็ได้ ดังนั้นความแม่นยำจากการตรวจเซลล์จึงใช้ไม่ได้มากนัก อาจเป็นได้เพียงแนวทางในการตรวจวินิจฉัยขั้นต่อไป เหตุที่การตรวจเซลล์มะเร็งมีผลผิดพลาดนั้นจะไม่นำมาพิจารณาในที่นี้ เนื่องจากเรื่องนี้ไม่ได้เป็นจุดประสงค์ในการทบทวนบทความนี้ อย่างไรก็ตามก็อาจข้อคิดเห็นต่าง ๆ น่าจะสรุปการตรวจหาเซลล์มะเร็งได้ดังแผนภูมิที่ 1

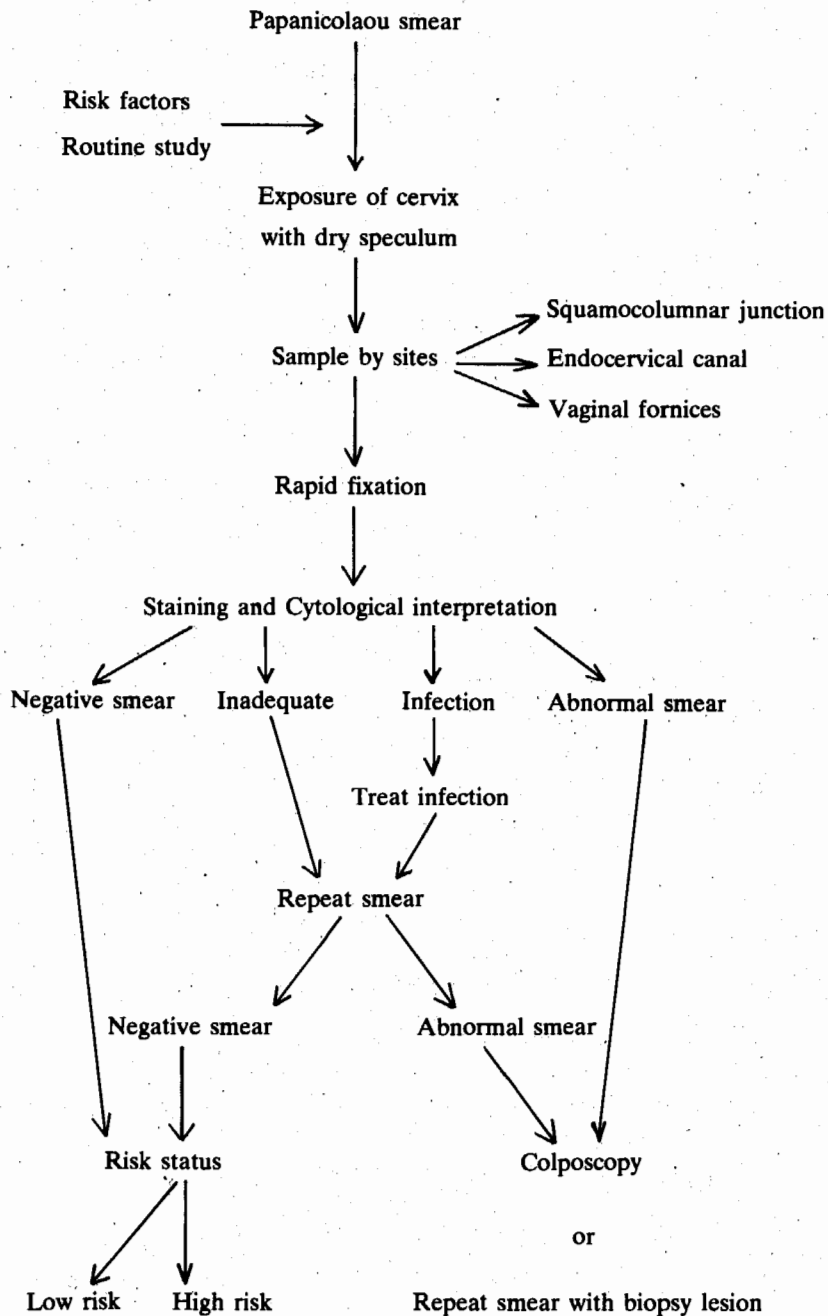
การตรวจหาเซลล์มะเร็งควรจะต้องถือเป็นการตรวจทางคลินิกที่ควรจะได้กระทำอย่างน้อยทุกปี เมื่อไม่มีอาการใด ๆ ที่บ่งชี้ว่าอาจจะเป็นมะเร็ง เช่น มีตกขาวมาก มีเลือดออกทางช่องคลอด หลังการร่วมเพศ มีระดูผิดปกติ เป็นต้น กลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการบ่งชี้ว่าเป็นมะเร็งดังกล่าวแล้วให้รับการตรวจแยกโรคทันที ในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงที่อาจเป็นมะเร็งได้ง่ายควรจะได้ตรวจทุก 6

เดือน เพราะการตรวจสามารถกระทำได้ง่าย ไม่ก่อให้เกิดอาการเจ็บปวด ไม่เสียเวลา ไม่สิ้นเปลืองมาก และเชื่อถือได้มากพอสมควร

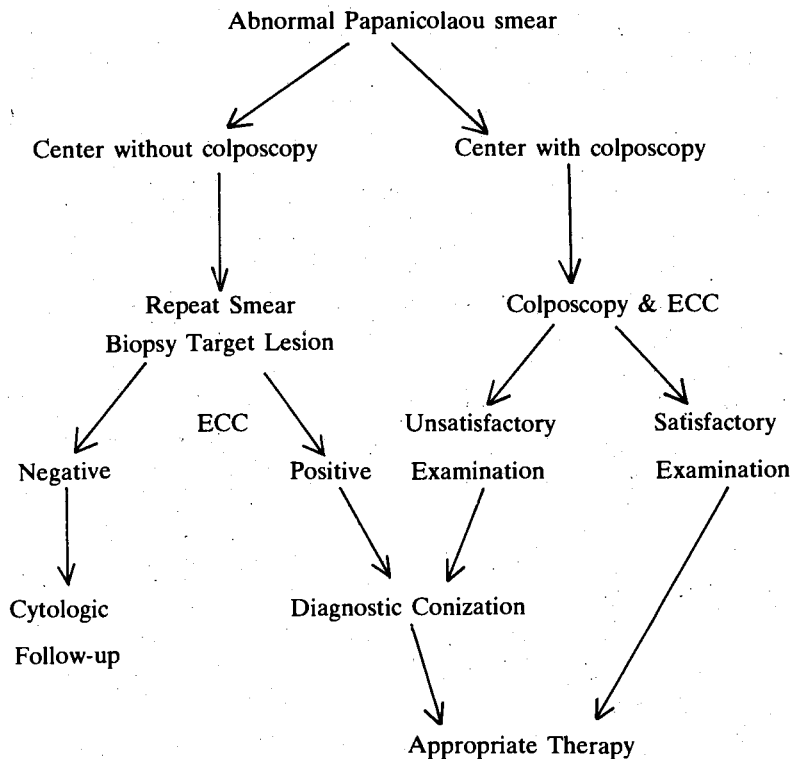
ควรจะได้ตรวจอย่างถูกวิธีเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ false negative หรือ inadequate smear โดยการเตรียมผู้ป่วยที่ถูกต้อง การเปิดช่องคลอด การเก็บเซลล์ การ fixation ที่รวดเร็ว

ผู้ป่วยควรจะได้งดการร่วมเพศก่อนการตรวจอย่างน้อย 2-3 วันเพื่อหลีกเลี่ยง contamination หรือ trauma เปิดช่องคลอดด้วย vaginal speculum ที่แห้งและไม่มีสารหล่อลื่น เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำที่ติดเครื่องมือเข้าไปในช่องคลอดทำให้เซลล์ที่รวบรวมมีจำนวนน้อยลงหรืออาจลง น้ำที่ไหลเข้าไปในช่องคลอดถ้าเป็นสารฆ่าเชื้อหรือมีสารหล่อลื่นติดอยู่จะทำให้เซลล์ตายหรือพับหักงอ ทำให้อ่านและแปลผลยาก เซลล์ควรจะได้เก็บพร้อมกันทั้งสามแห่ง ได้แก่ จุดโดยแรงโดยรอบรูเปิดของ ectocervical canal จุดหรือซับเอาเซลล์ภายใน endocervical canal และตรวจน้ำหรือกลุ่มเซลล์ในช่องคลอดที่ posterior fornix อาจจะใช้ slides 2 แผ่นแยกเซลล์ทั้งสองสามกลุ่มนี้ออกจากกัน เพื่อให้มีจำนวนเซลล์ที่จะตรวจมากขึ้น เซลล์ที่

แผนภูมิที่ 1 หลักการในการตรวจหาเซลล์มะเร็งที่คอมคูลูก



แผนภูมิที่ 2 หลักการติดตามตรวจผู้ป่วยที่มี abnormal Papanicolaou smear



เช็ดหรือกลิ้งลงไปบนแผ่น slides นี้ให้รีบ fix โดยเร็วก่อนที่จะเซลล์จะแห้ง เพราะจะทำให้ย้อมได้ไม่ดี เซลล์หักพับ และอ่านแปลผลยาก⁽⁸⁾

ผลการอ่านเซลล์ในสมัยก่อนมักจะอ่านกันเป็น classification I-V ทำให้ต้องมาแปลผลอีกทีว่าหมายความว่าอะไร และไม่ได้ช่วยเหลือแพทย์ทางคลินิกในการตัดสินใจรักษาหรือการติดตามมากนัก ดังนั้นในทุกวันนี้จึงนิยมอ่านออกมาเป็นขั้นตอนแสดงความรุนแรงของโรคเลยทีเดียว เช่น few abnormal cells (atypia), mild dysplasia, moderate dysplasia, severe dysplasia, carcinoma in situ, microinvasive carcinoma หรือ frank invasive carcinoma, negative smear หรือ inadequate smear เป็นต้น

ในรายที่ผลการตรวจเซลล์เป็น negative smear ให้นัดผู้ป่วยมาตรวจต่อทุกปี หรือทุก 6

เดือนแล้วแต่จะเป็นกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงสูงหรือต่ำต่อการที่จะเป็นมะเร็งคอมดลูก

ส่วนในรายที่การอ่านผลบ่งชี้ว่ามีการอักเสบ ติดเชื้อหรือเซลล์ที่ได้เป็นแบบ inadequate smear ให้รักษาและนัดมาตรวจซ้ำอีก 2 เดือน การติดเชื้อหลายอย่างโดยเฉพาะเชื้อ Trichomonas vaginalis อาจทำให้เซลล์มีลักษณะผิดปกติเหมือนภาวะก่อนเป็นมะเร็ง (dysplasia) ได้ ลักษณะเซลล์ที่ดีและเป็นตัวแทนกลุ่มได้ควรจะเป็นกลุ่มเซลล์ที่บริเวณ transformation zone ที่ประกอบด้วย mature และ immature squamous metaplastic cells จำนวนมาก เพราะบริเวณนี้เป็นบริเวณแรกที่จะเกิดเป็นมะเร็งหรือภาวะก่อนเป็นมะเร็ง

ถ้าผลการตรวจเซลล์ผิดปกติ (abnormal smear) บ่งชี้ว่าอาจจะเป็นมะเร็งหรือภาวะก่อน

เป็นมะเร็ง ไม่ว่าจะเป็น few abnormal cells, mild dysplasia, moderate dysplasia, severe dysplasia, carcinoma in situ หรือ invasive carcinoma ให้ส่งตรวจด้วย colposcope ร่วมกับการตัดเนื้อในบริเวณที่ผิดปกติส่งตรวจทางพยาธิวิทยา หลังจากนั้นให้ขูดเนื้อในบริเวณคอมดลูก (ECC) ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยทุกครั้ง

ในโรงพยาบาลศิริราชวิธีเวชแพทยบางท่านมักจะไม่งส่งผู้ป่วยที่ผลการตรวจเซลล์เป็นเพียง few abnormal cells หรือ mild dysplasia หรือแม้แต่ moderate dysplasia เพื่อตรวจด้วยกล้อง colposcope ทันที แต่จะทำการตรวจเซลล์ซ้ำ ถ้าผลการตรวจบ่งชี้ว่าผิดปกติจึงจะส่งตรวจ ซึ่งการกระทำเช่นนี้ไม่น่าจะเป็นสิ่งถูกต้อง เนื่องจากการศึกษาจากรายงานทั่วไปในต่างประเทศให้ข้อสรุปตรงกันว่าผลการตรวจเซลล์ไม่ได้เป็นสิ่งที่ถูกต้องอย่างแท้จริงนัก^(7,9-20)

ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อผู้ป่วยที่มี few abnormal cells (class II) หรือ mild dysplasia ได้รับการส่งตรวจต่อโดย colposcopy with direct biopsy หรือ diagnostic conization ก็พบว่าผลการตรวจเนื้อเป็น severe dysplasia, carcinoma in situ หรือแม้แต่ invasive cancer ก็เคยรายงานเอาไว้⁽¹⁴⁾

มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีเพียง mildly atypical cells และ mild dyskeratosis (dysplasia) จากการตรวจเซลล์และพบว่าผลการตรวจเนื้อที่ได้จากการตัดเนื้อจากคอมดลูกด้วยกล้องส่องคอมดลูกนั้นมีพยาธิสภาพที่เป็น precancerous และ cancerous lesions ประมาณ 37% และ 49% ตามลำดับ ในกลุ่มที่เป็น atypical หรือ few abnormal cells นั้นเป็น CIN I, II, III และ invasive

cancer จำนวน 1, 4, 12 และ 1 รายตามลำดับ จากจำนวนผู้ป่วย 44 ราย ขณะที่ mild dysplasia นั้นเป็น CIN I, II, III จำนวน 2, 9 และ 16 รายตามลำดับ จากผู้ป่วย 15 ราย⁽⁸⁾

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าวิธีเวชแพทยบางท่านอาจถือว่าผู้ป่วยที่ผลการตรวจเซลล์เป็นเพียง mildly atypical cells หรือ mild dysplasia ไม่มีความหมาย หรือมีความหมายน้อยมาก แล้วให้การติดตามรักษาเพียงการตรวจเซลล์ซ้ำนั้นน่าจะเป็นการกระทำที่หละหลวมเกินไป เนื่องจากการตรวจเซลล์นั้นอาจให้ false negative ได้ราว 2.4-69% แล้วแต่สถาบัน⁽²¹⁻²⁵⁾ และจะยังให้ผล false negative มากขึ้น ถ้าได้ทำการตรวจเซลล์ซ้ำภายใน 1-2 สัปดาห์หลังการตรวจครั้งแรก หรือทันทีทันใดเมื่อผู้ป่วยมาฟังผลการตรวจเซลล์ในวันนัด เพราะในระยะนี้เซลล์ผิดปกติหลุดออกไปจะเจริญขึ้นมาใหม่ทัน หรือในบางครั้งอาจจะแปลผลผิดเป็น false positive จากเซลล์ใหม่ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการซ่อมแซมบริเวณที่เนื้อหลุดออกไปจากการขูดเอาเซลล์ออกไปตรวจ ผลการตรวจเซลล์ในโรงพยาบาลศิริราช⁽⁷⁾ ให้ผลในลักษณะเดียวกับที่ British Columbia⁽²⁰⁾ ที่แสดงความสำคัญของ few abnormal cells (Class II) หรือ mild dysplasia ที่ให้ผลสุดท้ายของการตรวจเนื้อคอมดลูกทางพยาธิวิทยาเป็นได้ทั้ง severe dysplasia และ CIS ดังตารางที่ 1 และ 2

ยิ่งไปกว่านั้นได้มีผู้รายงานว่ามีผู้ป่วยจำนวน 20% ที่มีผลการตรวจเซลล์เป็นเพียง atypical smear ให้ผลสุดท้ายจากการตรวจชิ้นเนื้อเป็น CIN III หรือเลวกว่านี้ และมีผู้ป่วยถึง 39 ราย หรือ 55% ของกลุ่มที่เป็น CIN III หรือเลวกว่า

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจเซลล์และตรวจเนื้อ
คอมดลูกทางพยาธิวิทยา⁽²⁰⁾

Final histological diagnosis	Presenting cytology		
	Class II	Class III	Class IV
Negative	208	31	0
Mild dysplasia	110	18	0
Moderate dysplasia	94	37	0
Severe dysplasia	84	95	2
CIS	179	387	25
Microinvasive	0	5	2
Invasive	0	8	3
Total	675	581	32

นี้ไม่เคยมีผลการตรวจเซลล์ที่มีผลรุนแรงไปกว่านี้
และในจำนวนนี้เป็น invasive cancer ถึง 7 ราย⁽¹⁴⁾
ดังนั้นผู้เขียนจึงมีความเห็นเดียวกับนรีเวชแพทย์
ยังกฤษบางท่านว่าแพทย์ทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการ
วินิจฉัยมะเร็งคอมดลูกระยะแรกเริ่มนั้นควรจะให้
ความสำคัญของความผิดปกติที่บ่งชี้ว่าอาจเป็น
มะเร็งจากการตรวจเซลล์เท่า ๆ กัน ไม่ว่าจะเป็น
dysplasia ชนิดใด และควรจะได้ส่งผู้ป่วยตรวจหา
ข้อมูลต่อไปด้วย colposcopy⁽¹⁶⁾

เป็นที่รู้กันอยู่แล้วว่าการตรวจเซลล์มะเร็ง
คอมดลูกเป็นวิธีที่ดีที่สุดที่จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาส
ที่จะได้รับการวินิจฉัยและรักษาภาวะก่อนเป็น
มะเร็งหรือมะเร็งระยะแรกเริ่ม (precancerous or
early cancer) ดังนั้นเมื่อตรวจพบว่าเซลล์ที่ได้
ผิดปกติแล้วไม่จัดการอย่างใดอย่างหนึ่ง เพียงแค่
ติดตามตรวจเซลล์ซ้ำเท่านั้น ผลที่ได้จากการ
ตรวจหามะเร็งระยะแรกจะลดลงไป เพราะการ
ตรวจเซลล์ซ้ำอาจทำให้เกิดความล่าช้าที่จะให้การ
รักษา ทำให้เกิดความวิตกกังวลต่อผู้ป่วยโดยไม่-
จำเป็น และยังไปกว่านั้นการตรวจเซลล์ซ้ำอีก
อาจจะให้ผล false negative ก็ได้

นรีเวชแพทย์บางท่านจะเลือกส่งผู้ป่วยตรวจ
ต่อด้วยการใช้กล้องส่องคอมดลูก เมื่อการตรวจ
หาเซลล์มะเร็งซ้ำยังให้ผลแสดงว่ามีเซลล์ที่ผิดปกติ
หรืออาจโดยคำแนะนำจากพยาธิแพทย์หรือเทค-
นิกการแพทย์ผู้ตรวจและอ่านเซลล์ แต่จากการ
ศึกษาให้ผลสรุปว่าการที่ตรวจเซลล์ซ้ำ ๆ ว่าเป็น
persistent abnormal cells (Class II) นั้น ไม่ได้
แสดงว่ามีพยาธิสภาพจริง ๆ น้อยกว่าหรือ
แตกต่างจากการตรวจพบเซลล์ผิดปกติเพียงครั้ง
เดียว ดังตารางที่ 3⁽⁹⁾

ตารางที่ 3 แสดงผลการเปรียบเทียบการตรวจเนื้อคอมดลูกกับการตรวจพบเซลล์
คอมดลูกผิดปกติอย่างอ่อน ๆ (atypia or mild dysplasia)

Number of abnormal smears	Histological diagnosis		
	Normal or viral infection	CIN or invasive	Total
1	16	18	34
2	26	24	50
> 2	10	3	13
Total	52	45	97

การติดตามรักษาผู้ป่วยด้วยการตรวจหาเซลล์มะเร็งที่คอมดลูกซ้ำอีกนั้นนอกจากเป็นการกระทำที่สิ้นเปลืองและทำให้ผู้ป่วยกังวลหรืออาจจะให้ผล false negative แล้วยังไม่ให้ประโยชน์ใด ๆ นอกจากทำให้เกิดความล่าช้าในการตรวจและรักษาผู้ป่วย ดังจะเห็นได้จากการศึกษาหลายรายงานที่ได้กล่าวว่า 31.2% และ 28.1% ของผู้ป่วยที่ผ่าตัดคอมดลูกเป็นรูปกรวยเพื่อการวินิจฉัยเนื่องจาก persistent atypical smears (Class II) นั้น ผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายเป็น CIN III หรือพยาธิสภาพที่รุนแรงกว่านี้^(10,11)

ผู้ป่วยที่มีเซลล์คอมดลูกผิดปกติเช่นนี้ มักจะตรวจพบเซลล์ในลักษณะเดิมถึง 20% และรุนแรงกว่าเดิม 21% เมื่อส่งตรวจหาเซลล์มะเร็งซ้ำอีก ในกลุ่มนี้ 36% จะเป็น persistent atypical smears เมื่อตรวจหลาย ๆ ครั้ง⁽¹²⁾ และกลุ่มผู้รายงานเดียวกันนี้ได้กล่าวเพิ่มเติมอีกว่าผู้ป่วยจำนวน 26 ราย (7%) และ 16 ราย (4.5%) ที่ผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายเป็น CIN III และ invasive cancer ตามลำดับนั้น ผลการตรวจเซลล์คอมดลูกครั้งแรกเป็นเพียง atypical cells ในจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบเซลล์ในลักษณะเดียวกัน 359 ราย⁽¹²⁾ ดังนั้นจึงน่าจะสรุปได้ว่าเป็นการกระทำที่ผิดที่ตรวจเซลล์ซ้ำอีกทั้ง ๆ ที่ผลการศึกษาได้สรุปว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ 1 ใน 4 หรือ 5 คน มีพยาธิสภาพที่รุนแรงที่คอมดลูก ขณะที่การทำการ direct biopsy under colposcopy ไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออันตรายแต่อย่างใด

ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วว่าการตรวจหามะเร็งคอมดลูกในระยะแรก ๆ นั้นอาจกระทำได้หลายวิธี ที่ง่ายที่สุดได้แก่ การตรวจหาเซลล์มะเร็ง แต่

วิธีนี้อาจผิดพลาดได้ง่าย ทั้ง false negative และ positive ขณะที่ colposcopy ให้ความแม่นยำและน่าเชื่อถือได้มากกว่า⁽²¹⁻²³⁾

ปัญหาที่สำคัญได้แก่ สถาบันที่ไม่มี colposcopy หรือ experienced colposcopist จะให้การติดตามอย่างไรกับการตรวจพบเพียงแต่ความผิดปกติเล็กน้อยแค่นี้ ควรจะได้ตรวจเซลล์ซ้ำ ตัดเนื้อตรวจแบบสุ่ม (random biopsy) หรือ diagnostic conization สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้จำเป็นต้องคำนึงถึงผลประโยชน์และอัตราเสี่ยงไว้ก่อน (benefit/risk ratio)

การตัดเนื้อรูปกรวยเพื่อวินิจฉัยนี้เป็นการวินิจฉัยที่ให้ข้อมูลได้มากที่สุดและถูกต้องที่สุดไม่ว่าจะเกี่ยวกับความรุนแรงของโรค ขนาดของพยาธิสภาพ รายละเอียดอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการรักษา เช่น พยาธิสภาพที่เป็น CIN นั้นอยู่ใน endocervical glands ด้วยหรือไม่และเล็กน้อยเพียงใด นอกจากเป็น CIN แล้วมีจุดใดที่เกิดเป็น invasion หรือให้ลักษณะที่เป็น microinvasive carcinoma (stage Ia1, Ia2)⁽²⁴⁾ เป็นต้น แต่การวินิจฉัยด้วยการผ่าตัดคอมดลูกเป็นรูปกรวยนี้ นอกจากสิ้นเปลืองมากเพราะผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาลแล้วยังอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก ไม่ว่าจะเป็นเกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัดหรือหลังการผ่าตัด เช่น เลือดออกมาก มดลูกหรือคอมดลูกทะลุ การติดเชื้อ ผลเสียที่อาจเกิดที่หลังได้แก่ รูเปิดที่คอมดลูกอุดตันทำให้เลือดระดูกั่งค้างในโพรงมดลูก คอมดลูกได้รับการผ่าตัดลึกมากจนทำให้เกิดการแท้งเมื่อมีการตั้งครรภ์^(25,26) ดังนั้นการที่จะนำผู้ป่วยที่ผลการตรวจเซลล์มะเร็งเป็นเพียง mildly atypical smear หรือ mild dyspla-

sia ไปทำ conization นั้นอาจต้องคิดคำนึงมากกว่า การตัดเนื้อตรวจด้วยกล้องส่องดูคอมดลูกที่ภาวะแทรกซ้อนเกือบจะกล่าวได้ว่าไม่มีเลย

ผู้เขียนขอเสนอการติดตามผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์ผิดปกติแต่ไม่มี colposcopy ที่จะใช้ให้เลียนแบบและดัดแปลงการติดตามที่กระทำที่ British Columbia⁽²⁰⁾ และ Louisville⁽²⁷⁾ ตามแผนภูมิที่ 2 โดยการตรวจหาเซลล์มะเร็งซ้ำอีกที่ร่วมกับการตัดเนื้อตรวจพร้อมกันไปด้วย การตัดเนื้อตรวจนั้นให้กระทำหลังการทำ Schiller test ตัดเนื้อบริเวณที่ไม่ติดสีราว 4-8 ชิ้น (อาจตัดเอาบริเวณที่ติดสีร่วมด้วยถ้าบริเวณที่ไม่ติดสีนั้นมีขนาดเล็ก) ด้วยเครื่องมือตัดคอมดลูกที่คมเพียงพอ ชิ้นใหญ่มากพอ จะทำให้การตรวจเนื้อนี้ให้ผลการอ่านได้ง่าย โดยวิธีนี้พบว่าให้ความเชื่อถือได้มาก⁽²⁸⁾ และจะยิ่งดีกว่านี้ถ้าได้ร่วมกับการขูดเอาเนื้อในบริเวณคอมดลูกมาตรวจพร้อมกันไปด้วย โอกาสที่จะผิดพลาดไม่ว่าจะเป็น false negative หรือ positive จะเกิดขึ้นน้อยมาก ถ้าผลการตรวจไม่ว่าจะเป็นการตรวจเซลล์หรือการตรวจเนื้อที่ตัดออกมาให้ผลบวกไม่ว่าจะเป็น CIN I - III หรือ microinvasive cancer ให้ตามด้วยการทำ diagnostic หรือ therapeutic conization

การขูดเอาเนื้อในคอมดลูก (endocervical curettage) ออกตรวจพร้อมกันไปด้วย ไม่ว่าจะกระทำในขณะที่ทำ direct biopsy under colposcopy, multiple biopsy under Schiller test หรือ cervical conization นั้นควรได้กระทำทุกครั้งแม้ว่าในบางรายงานว่าไม่ได้ประโยชน์ก็ตาม เว้นแต่ในรายที่ผู้ป่วยตั้งครรภ์^(25-27,29-31) เพราะถ้าผลการตรวจเนื้อที่ขูดออกมาแสดงว่ามีเซลล์ผิดปกติหรือพยาธิสภาพหลงเหลืออยู่ภายในคอมดลูกที่ตัดออกโดยการผ่าตัดกรวยไม่หมด พยาธิสภาพ

ในคอมดลูกยังคงมีอยู่โดยไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยการใช้กล้องส่องดูคอมดลูก หรือมีพยาธิสภาพมากกว่าที่เห็น การขูดเนื้อในรูที่คอมดลูกนั้นมากครั้งที่จะได้เนื้อไม่พอจะตรวจโดยการตรวจเนื้อทางพยาธิสภาพจึงทำให้แพทย์บางท่านกล่าวว่าไม่จำเป็นที่จะต้องกระทำ ซึ่งเป็นความเห็นที่ผิดเนื่องจากถ้าเนื้อออกมาได้ไม่มากพอ แสดงว่าแพทย์ท่านนั้นต้องแก้ไขวิธีการขูดหรือการเก็บเนื้อ ไม่ใช่จะหลีกเลี่ยงไม่กระทำไปเลย อาจโดยการใช้เครื่องมือขูดที่คมมากพอ เก็บเนื้อด้วยความระมัดระวังให้หมด เป็นต้น จากประสบการณ์ของผู้เขียนเคยพบว่าการตรวจคอมดลูกด้วยกล้องส่องคอมดลูกและตัดเนื้อตรวจให้ผลสรุปว่าเป็นเพียง CIS แต่จากการขูดเนื้อในรูคอมดลูกพบว่าเนื้อที่ออกมาเป็นลักษณะยุ่ยๆ จำนวนมาก จนอาจสรุปได้ด้วยตาเปล่าว่าน่าจะเป็น invasive cancer และผลการตรวจเนื้อก็สนับสนุนข้อมูลที่คาดไว้

ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องทำ diagnostic conization เมื่อผลการตรวจทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ดังที่กล่าวแล้ว แต่ข้อบ่งชี้จากการผ่าตัดกรวยเพื่อการวินิจฉัยนี้อาจจะสรุปได้ดังนี้คือ

1. ตรวจเซลล์มะเร็งซ้ำหรือจากการตัดเนื้อตรวจด้วยตาเปล่า หรือหลังจากใช้ Schiller test แล้ว ผลการตรวจพบว่ามีพยาธิสภาพจริง ๆ ที่คอมดลูก เช่น ผลการตรวจเซลล์พบเซลล์ที่ผิดปกติ ส่อว่าอาจจะเป็นมะเร็ง หรือผลการตรวจเนื้อแสดงว่าเป็น precancerous lesions (CIN I - III) หรือ microinvasive carcinoma

2. ผลการตรวจด้วยกล้องส่องคอมดลูก (colposcopy) เห็น transformation zone หรือ

lesion ได้ไม่หมดหรือไม่ทั่วถึง อาจเนื่องจากมีบางส่วนหายไปในการคอมดลูก (endocervical canal)

3. Endocervical curettage specimen หรือ ผลการตรวจเนื้อที่ขูดออกมาจากกรคอมดลูกแสดงว่ามีพยาธิสภาพภายในคอมดลูกด้วย เช่น ตรวจพบเซลล์หรือกลุ่มเซลล์ที่ผิดปกติไม่ว่าจะเป็นเพียง dysplastic cells, dysplasia, CIS หรือ microinvasive cancer ก็ตาม

4. ผลการตัดเนื้อตรวจด้วยกล้องส่องคอ-มดลูกเป็น microinvasive cancer เพราะเนื้อที่ตัดออกมานั้นไม่พอที่จะศึกษาและให้ข้อมูลที่ละเอียดเกี่ยวกับการรักษาได้

5. นรีเวชแพทย์ไม่มีความชำนาญมากพอที่จะใช้เครื่องส่องดูคอมดลูกแยกโรคว่าผู้ป่วยไม่เป็น invasive cancer

6. มีพยาธิสภาพแน่นอน แต่ผลการตรวจเซลล์ การตรวจด้วยกล้องส่องคอคอมดลูกและการตัดเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา ให้ผลไม่ตรงกัน

7. แม้จะตรวจไม่พบพยาธิสภาพที่คอมดลูกไม่ว่าจะโดยการตรวจด้วยกล้องส่องดูคอมดลูกหรือการตัดเนื้อตรวจด้วยตาเปล่า หรือหลังจากการทำ Schiller test ก็ตาม แต่ผลการตรวจเซลล์ชี้ว่าเซลล์ผิดปกติแน่นอน (persistent abnormal Papanicolaou smear) หรือในบางสถาบันอาจถือเป็นข้อบ่งชี้ด้วยถ้าผลการตรวจเซลล์เป็น invasive cancer แต่การตรวจด้วย colposcopy หรือตัดเนื้อตรวจไม่เป็นมะเร็ง⁽²⁰⁾

เมื่อผลการตรวจเนื้อออกมาเป็นอะไร อย่างไรแล้ว การรักษาจึงให้ไปตามความเหมาะสมในแต่ละราย และแต่ละพยาธิสภาพ^(32,33) ได้แก่

1. Local destructive therapy เช่น cryosurgery, electric cauterization, laser therapy เมื่อเป็นเพียง CIN I - III

2. Cervical conization เมื่อเป็นพยาธิสภาพต่ำกว่า stage IA1

3. Simple hysterectomy เมื่อเป็นเพียง stage IA1-2

4. Extensive hysterectomy เมื่อเป็นเพียง stage IA1-2

5. Hysterectomy with pelvic lymphadenectomy เมื่อเป็น stage IA1-2 with lymphatic or vascular invasion

6. Radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy เมื่อเป็น stage IA-B

รายละเอียดต่าง ๆ เหล่านี้ได้กล่าวเอาไว้แล้วในรายงานก่อน ๆ ของผู้เขียน^(32,33) แต่สิ่งต่าง ๆ ที่ได้พบทวนในครั้งนี้จะบรรจุจุดประสงค์ได้ก็ต่อเมื่อมะเร็งคอมดลูกไม่ว่าจะเป็นระยะใด ๆ ลดน้อยลงในประเทศไทย แต่จากการรวบรวมผู้ป่วยที่มารับการตรวจทางคลินิกที่ Tumor Clinic ในโรงพยาบาลศิริราชในช่วงระยะเวลา 1 ปี (ระหว่าง 2 พ.ค.2529 - 1 พ.ค. 2530) มะเร็งคอมดลูกระยะที่ 2-4 ก็ยังคงมีจำนวนมากให้เห็นอยู่ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงมะเร็งคอมดลูกระยะต่างๆ ในช่วงเวลา 1 ปี

ระยะของมะเร็ง	จำนวน	
	ราย	ร้อยละ
ระยะที่ 1	172	21.9
ระยะที่ 2	284	36.1
ระยะที่ 3	254	32.3
ระยะที่ 4	76	9.7
รวม	786	100

ภาวะต่าง ๆ เหล่านี้เกิดขึ้นเนื่องจากความผิดพลาดทั้งจากตัวผู้ป่วยเองและจากตัวแพทย์ที่มีหน้าที่รับผิดชอบ ผู้ป่วยส่วนมากไม่ได้มารับการตรวจหาเซลล์มะเร็งในระยะเวลา 3-5 ปี แต่ก็มีเป็นบางส่วนที่มารับการตรวจตามนัดทุกครั้ง แต่ผลการตรวจเซลล์ไม่บ่งชี้หรือในบางคราวแพทย์ที่เกี่ยวข้องไม่ได้บริหารจัดการตรวจหาสาเหตุต่อ โดยเฉพาะรายที่เป็นเพียง mild dysplasia หรือ few abnormal cells (persistent class II)

ท่าอย่างไรประชาชนคนไทยจะได้รับการตรวจหาเซลล์มะเร็งได้ทั่วถึงทุกปี แพทย์จะสอนให้เขาตระหนักถึงความสำคัญของการตรวจหาเซลล์มะเร็งคอมพิวเตอร์ได้อย่างไร สิ่งนี้ไม่เพียงแต่จะเป็นหน้าที่ของกระทรวงสาธารณสุขเท่านั้น แต่ยังเป็นที่ของแพทย์ทุกท่านโดยเฉพาะนรีเวชแพทย์ที่จะต้องช่วยเหลือกันทั้งการให้การศึกษา บริการ และรับผิดชอบต่อสิ่งเหล่านี้ สิ่งเหล่านี้ไม่เพียงแต่จะเกิดในประเทศไทยเราเท่านั้นแต่ยังเกิดในต่างประเทศด้วย ได้มีผู้ศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับการตรวจหาเซลล์มะเร็งคอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งคอมพิวเตอร์ระยะต่าง ๆ (invasive cancer) จำนวน 85 และ 245 รายตามลำดับ และพบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเหล่านี้มักเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจหาเซลล์มะเร็งในระยะเวลา 3 ปี ผลการตรวจเป็น inadequate smear, few abnormal cells, mild dysplasia หรือภาวะที่รุนแรงกว่านี้แต่แพทย์ไม่ได้สนใจที่จะตรวจผู้ป่วยต่อไป ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยบางคนได้รับการตรวจร่างกายจากแพทย์เป็นประจำอยู่แล้ว^(34,35) และจากผลการศึกษาที่บ่งชี้ว่ามารับการตรวจหาเซลล์มะเร็งห่างเกินไปทำให้เขาสรุปได้ว่าการตรวจทุกครั้งต่างก็มีโอกาสที่จะเกิดภาวะ false negative ได้และยังกระทำการตรวจในช่วงที่ยังห่างออกไปจะยังมีโอกาสที่จะ

เกิดได้มากขึ้น เช่น ถ้าตรวจทุก 1, 2, 3, และ 4 ปีจะมี false negative เกิดได้ราว 1, 3-5, 7-20 และ 16-20% ตามลำดับ⁽³⁴⁾

อย่างไรก็ดีเมื่อคิดในอัตราทั่วไปแล้วภาวะ false negative อาจเกิดได้มากกว่านี้มากนัก ดังนั้นเป็นหน้าที่ของนรีเวชแพทย์ที่จะต้องช่วยลดภาวะนี้ลงในส่วนที่สามารถช่วยได้ ได้แก่^(36,37)

1. ใช้การทำ duplicate smear ซึ่งอาจช่วยลด false negative ลงได้ 18.5% อันประกอบด้วย sampling error 11.1% และ screening error 7.4%

2. ใช้ Annovical plastic spatula แทน Ayre wooden spatula เพื่อรวบรวมเซลล์เพราะทำให้ได้เซลล์ในรคอมพิวเตอร์มากกว่า

3. ใช้ endocervical swab, aspirator หรือ Miley spatula ทุกครั้งในการรวบรวมเซลล์ส่งตรวจ เพราะทำให้ได้เซลล์มากพอ ช่วยลดทอนภาวะ inadequate smear ลงไปได้มากพอควร

นอกจากการตรวจเซลล์ที่เป็นหน้าที่ที่นรีเวชแพทย์ต้องรับผิดชอบโดยตรงแล้วยังเกี่ยวกับความรับผิดชอบของ colposcopist ที่จะต้องทำการตรวจให้ถูกขั้นตอน หมั่นฝึกฝนหาความชำนาญ⁽³¹⁾ ผู้ป่วยรายใดที่ต้องให้การวินิจฉัยด้วยการตัดคอมพิวเตอร์เป็นรูปกรวยก็จำเป็นที่จะต้องกระทำทันทีโดยมีข้อบ่งชี้ดังกล่าวแล้ว

ผู้เขียนหวังว่าการทบทวนครั้งนี้คงทำให้ความเข้าใจเกี่ยวกับการตรวจผู้ป่วยเพื่อการวินิจฉัยมะเร็งคอมพิวเตอร์ การส่งผู้ป่วยหรือการดูแลผู้ป่วยที่ตรวจพบเซลล์ผิดปกติขึ้นบ้าง ก่อให้เกิดความก้าวหน้าในการพัฒนาความคิดและความรู้ ตลอดจนการดัดแปลงเพื่อจะเลือกใช้วิธีการต่าง ๆ ให้ถูกต้อง

เอกสารอ้างอิง

1. American Cancer Society report on the cancer-related health checkup. CA 1980; 30: 194.
2. Cervical Cancer Screening: The Pap Smear. National Institute of Health Consensus Development Conference Summary, 1980; Vol 3, No 4.
3. Foltz A, Kelsey JL: The annual Pap test: A dubious policy success. Milbank Mem Fund Q 1978; 56: 426.
4. Silverberg E: Cancer Statistics, 1980; CA 30: 23.
5. Periodic Cancer Screening for Women: Task Force on Periodic Cancer Screening for Women. American College of Obstetrics and Gynecologists, June 1980.
6. Ng ABP: Diagnostic cytopathology. In Gynecology Oncology, ed Coppleson M. London: Churchill Livingstone, 1981 pp 201.
7. Toongsuwan S, Suvannakote T, Prasongsuksun C, Leelahawongse C: Evaluation of cytological and colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. Siriraj Hosp Gaz 1981; 33: 243.
8. Butler EB: Problems in diagnostic cytology. In Postgraduate Obstetrical and Gynecological Pathology, eds Fox H, Langley FA. New York: Pergamon Press, 1973, pp 281-289.
9. Soutter WP, Wisdom S, Brough AK, Monaghan JM: Should patients with mild atypia in a cervical smear be referred for colposcopy? Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 70.
10. Davis RM, Cooke JK, Kirk RF: Cervical conization: an experience with 400 patients. Obstet Gynecol 1972; 40: 23.
11. Nyirjesy I: Atypical or suspicious cervical smears: an aggressive diagnostic approach. JAMA 1972; 222: 691.
12. Hulka BS: Cytologic and histologic outcome following an atypical cervical smear. Am J Obstet Gynecol 1968; 101: 190.
13. Figge DC, Bennington JL, Schweid AI: Cervical cancer after initial negative and atypical vaginal cytology. Am J Obstet Gynecol 1970; 108: 422.
14. Sandgren HF, Austin SD, Bechtel RC: Experience with 40,000 Papanicolaou smears. Obstet Gynecol 1976; 48: 56.
15. Jordan SW, Smith NL, Dike LS: The significance of cervical cytologic dysplasia. Acta Cytologica 1981; 25: 237.
16. Evans DMD, Hibbard BM, Jones JM, Sweetnam P: The Cardiff cervical cytology study: prevalence of cytologic grades and initial histological findings. Br Med J 1981; 282: 689.
17. Seybolt JF, Johnson WD: Cervical cytodiagnostic problems a survey. Am J Obstet Gynecol 1971; 109: 1089.
18. Shulman JJ, Leyton M, Hamilton R: The papanicolaou smear: an insensitive case-finding procedure. Am J Obstet Gynecol 1974; 120: 446.
19. Kern WH, Zivovich MR: The accuracy and consistency of the cytologic classification of squamous lesions of the uterine cervix. Acta Cytologica 1977; 21: 519.
20. Benedet JL, Anderson GH: Cervical intraepithelial neoplasia in British Columbia: A comprehensive program for detection, diagnosis, and treatment. Gynecol Oncol 1981; 12: S280.
21. Kolstad P, Stafl A: Atlas of colposcopy. 3rd ed, Baltimore: University Park Press, 1982.
22. Kolstad P: Vascular changes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical carcinoma. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 938.
23. Coppleson M, Pixley EC: Colposcopy. In Gynecology Oncology, ed Coppleson M. London: Churchill Livingstone, 1981, pp 205-224.
24. International Federation of Gynecology and Obstetrics: Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 263.
25. Burghardt E: Technique and place of cervical conization. Clin Obstet Gynecol 1982; 25: 849.
26. Jones HW III: Cone biopsy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 968.
27. Christerpherson WM, Parker JE: A critical study of cervical biopsies including serial sectioning. Cancer 1961; 17: 213.
28. Christerpherson WM, Gray LA: Dysplasia and preclinical carcinoma of the uterine cervix: Diagnosis and management. Seminars in Oncology.

- 1982; 9: 265.
29. Townsend DE, Richart RM: Diagnostic errors in colposcopy. *Gynecol Oncol* 1981; 12: S259.
30. Richart RM, Crum CP, Townsend DE: Workup of the patients with an abnormal Papanicolaou smear. *Gynecol Oncol* 1981; 12: S265.
31. Townsend DE, Richart RM, Marks E, et al: Invasive cancer following outpatient evaluation and therapy for cervical disease. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 145.
32. พิชัย เจริญพานิช, แฉล้ม วรธนาอนุสาร. ปัญหาและข้อสรุปในการรักษา Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) หรือ Carcinoma in situ (CIS) ในประเทศไทยระยะปัจจุบันนี้. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2529; 1(2): 139-54.
33. พิชัย เจริญพานิช, สมหมาย อังสุวรรณ. การแบ่งระยะของมะเร็งคอมดลูกทางคลินิกและมะเร็งระยะแรกเริ่ม. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2530; 2(1): 45-61.
34. Morell ND, Taylor JR, Snyder RN, et al: False negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 41.
35. Carmichael JA, Jeffrey JF, Steele HD, et al: Cytologic history of 245 patients developing invasive cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 685.
36. Beilby JO, Bourne R, Guillebaud J, et al: Paired cervical smears: A method of reducing the false negative rate in population screening. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 46.
37. Hambin JE, Brock CE, Lichfield L, et al: Papanicolaou smear adequacy: Effect of different techniques in specific fertility states. *J Fam Practice* 1985; 20: 257.