

Conventional Pap Smear สำหรับตรวจหาโรคขั้นสูงหรือมะเร็ง กลับเป็นซ้ำในการติดตามภายหลังรักษามะเร็งปากมดลูก

ดวงพร รัตนลาภไพบูลย์^{1*}, สิริยา กิติโยดม¹, เฉลียว จันทร์หอม²

¹กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

³กลุ่มการพยาบาลผู้ป่วยนอก กลุ่มภารกิจด้านการพยาบาล โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

Conventional Pap Smear for Detecting High-grade or Recurrent Lesion in the Follow-up After Treatment of Cervical Cancer

Duangporn Rattanalappaiboon¹, Siraya Kitiyodom¹, Chaleaw Janhom²

¹Department of Obstetrics & Gynaecology, Maharat Nakhonratchasima Hospital

²Nursing service division, Maharat Nakhonratchasima Hospital

Received: 11 October 2021 / Edit: 9 November 2021 / Accepted: 12 November 2021

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินโอกาสตรวจพบรอยโรคขั้นสูง (cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2,3 หรือ vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) 2,3) หรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาที่มีผล conventional Pap smear ผิดปกติ

วิธีการศึกษา: ศึกษาแบบ screening test research รูปแบบ retrospective descriptive diagnostic test study เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติ 115 ราย ที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด (colposcopy) 149 ครั้ง ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562

ผลการศึกษา: ตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 54 ครั้งของการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด (ร้อยละ 36.2) โดยพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 28 ครั้ง (ร้อยละ 18.8) กลุ่ม high grade smear มีโอกาสตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มากกว่ากลุ่ม low grade smear 3.19 เท่า โดยมี PPV ร้อยละ 49.5 (95% CI 38.8-60.1) และร้อยละ 15.5 (95% CI 7.3-27.4) ในกลุ่ม high grade smear และ low grade smear ตามลำดับในกลุ่ม low grade smear 2 ใน 3 รายที่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ มีการติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ร่วมด้วย โดยมี PPV ของการตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ร้อยละ 5.2 (95% CI 1.1-14.4)

สรุป: ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติเป็น high grade smear ควรได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด ส่วน low grade smear ที่ไม่พบการติดเชื้อ HIV สามารถติดตามการรักษาได้

Objective: To evaluate the probability of the detection of high-grade dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2,3 or vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) 2,3) or locally recurrent cancer in treated women for cervical cancer with abnormal conventional pap smear

Method: A screening test research, retrospective descriptive diagnostic test study, by reviewing medical records of 115 cervical cancer patients with abnormal conventional Pap smear through 149 colposcopic examinations at Maharat Nakhonratchasima hospital from October 1, 2012 to September 30, 2019.

Results: Fifty-four (36.2%) of colposcopic examinations revealed high-grade dysplasia or locally recurrent cancer. Twenty-eight (18.8%) were locally recurrent cancer. High grade smear patients had a higher risk to detect high-grade dysplasia or locally recurrent cancer than low grade smear patients (risk ratio: 3.19). The results led to 49.5% (95% CI 38.8-60.1) and 15.5% (95% CI 7.3-27.4) of positive predictive value (PPV) in high grade smear and low grade smear, respectively. 2 of 3 locally recurrent cancer-detected patients in low grade smear also had a Human immunodeficiency virus (HIV) infection, with 5.2% (95% CI 1.1-14.4) of PPV in locally recurrent cancer detection.

Conclusion: Cervical cancer patients with high grade smear on conventional pap smear should undergo

*Corresponding author : Duangporn Rattanalappaiboon, Department of Obstetrics & Gynaecology, Maharat Nakhonratchasima Hospital. E-mail: Lekmd29@gmail.com

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก; การตรวจแปปเสมียร์; มะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

immediate colposcopic examination, while HIV-uninfected patients with low grade smear (ASC-US, LSIL) can be followed without colposcopy.

Keywords: cervical cancer; papanicolaou smear; local recurrence

ศรีนครินทร์เวชสาร 2564; 36(6): 657-663. • Srinagarind Med J 2021; 36(6): 657-663.

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองของสตรีในประเทศกำลังพัฒนา รวมทั้งประเทศไทย ข้อมูลในปี พ.ศ. 2561 ประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ 8,622 ราย เสียชีวิต 5,015 ราย¹ ภายหลังการรักษา มะเร็งปากมดลูกพบการกลับเป็นซ้ำได้ร้อยละ 22² โดยเป็นมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (local recurrence) ร้อยละ 50.73 พบการกลับเป็นซ้ำสูงสุดในช่วง 7-36 เดือนแรกหลังการรักษา ผู้ป่วยร้อยละ 75 จะมีการผิดปกติ ที่เหลือไม่มีการผิดปกติ แต่ตรวจพบจากการตรวจร่างกาย ตรวจทางรังสี และตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอด (cervicovaginal cytology)⁴ ดังนั้นการตรวจติดตามภายหลังการรักษาจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาการกลับเป็นซ้ำของโรคให้ได้ตั้งแต่ในระยะแรกและให้การรักษาเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

แนวทางการติดตามประกอบด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน ตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอด และส่งตรวจเพิ่มเติมเมื่อมีอาการที่สงสัย แนะนำให้ติดตามทุก 3-4 เดือนใน 2-3 ปีแรก ทุก 6-12 เดือนจนถึงปีที่ 5 จากนั้นทุกหนึ่งปี^{4,5} การตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอดมี 2 วิธี คือ วิธี conventional pap smear และวิธี liquid based cytology มีการศึกษาพบว่า วิธี liquid based cytology มีความถูกต้องในการวินิจฉัยมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าวิธี conventional pap smear⁶ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีแนวทางการตรวจติดตามด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน ตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอดด้วยวิธี conventional pap smear ในผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาทุกครั้ง และส่งตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวินิจฉัย ถ้าผู้ป่วยมีอาการหรือตรวจพบความผิดปกติที่สงสัยการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง ถ้าผล conventional pap smear ผิดปกติจะส่งตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด (colposcopy) ร่วมกับตัดชิ้นเนื้อเมื่อพบรอยโรคที่สงสัย

การรายงานผลเซลล์วิทยาของปากมดลูก อ้างอิงตามระบบ Bethesda ปี ค.ศ.2001⁷ โดยรายงานความผิดปกติที่ตรวจพบตามความรุนแรง ตั้งแต่ความผิดปกติเล็กน้อยจนไปถึงความผิดปกติที่สงสัยมะเร็ง มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ภายหลังรักษา ที่มีผลเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอดที่เก็บด้วยวิธี liquid based cytology มีความผิดปกติเป็น atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) หรือ low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) โดยมองไม่เห็นรอยโรคด้วยตาเปล่า สามารถติดตามการรักษาโดยไม่ต้องส่งตรวจปากมดลูกด้วยกล้องขยาย

ทางช่องคลอด เนื่องจากไม่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำและไม่คุ้มค่า⁸⁻¹⁰ มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแรก (IB-IIA) ภายหลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด radical hysterectomy แล้วตรวจติดตามด้วย conventional pap smear พบว่า conventional pap smear มีความไวต่ำแต่ความจำเพาะสูงในการตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของโรค (sensitivity ร้อยละ 4.3 specificity ร้อยละ 99.3)¹¹ แต่ยังมีข้อมูลที่จำกัด

ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาโอกาสที่จะตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ภายหลังรักษา ที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติ เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาประกอบการตัดสินใจในการส่งตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดต่อไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้มีรูปแบบเป็น diagnostic test study เปรียบเทียบแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อทดสอบการวินิจฉัยในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาจนหายที่มาติดตามการรักษาและมีผล conventional pap smear ที่เก็บโดยใช้ ayres spatula ผิดปกติ รายงานผลตามระบบ Bethesda ปี ค.ศ.2001 หรือ ค.ศ.2014¹² ที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดโดยแพทย์เฉพาะทางมะเร็งนรีเวช ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2562 ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดยการศึกษาผ่านการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เลขที่ใบรับรอง 070/2020

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน โดยเก็บข้อมูล อายุ ระยะของโรค ชนิดของมะเร็ง (histology) การรักษาที่ได้รับ ระยะเวลาดังแต่รักษาจนตรวจพบความผิดปกติของ conventional pap smear อาการและผลการตรวจภายใน ผลของ conventional pap smear ที่ผิดปกติ ผลการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดและผลการตัดชิ้นเนื้อ และการติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามผล conventional pap smear ที่ผิดปกติเป็นกลุ่ม low grade smear ประกอบด้วย ASC-US หรือ LSIL และกลุ่ม high grade smear ประกอบด้วย atypical squamous cells-cannot exclude HSIL (ASC-H), High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), squamous cell carcinoma, atypical glandular cells (AGC), atypical glandular cells, favor neoplastic (AGC-FN), endocervical adenocarcinoma in situ (AIS) และ adenocarcinoma

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดแล้วพบรอยโรคที่ปากมดลูกหรือช่องคลอดจะได้รับการตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบรอยโรคหรือไม่ได้ตัดชิ้นเนื้อจะถูกรวมอยู่ในการวิเคราะห์ด้วย โดยถือว่าเป็นผู้ป่วยที่มีผลการตรวจปกติ ถ้าผลการตัดชิ้นเนื้อที่รายงานโดยพยาธิแพทย์ อ่านเป็น high grade squamous intraepithelial lesion, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 หรือ 3, vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) 2 หรือ 3, adenocarcinoma in situ จะถูกรวมเรียกว่า รอยโรคขั้นสูง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง จากการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ในผู้ป่วย 61 ราย ตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ในกลุ่ม high grade smear (positive predictive value ร้อยละ 57.57) และกลุ่ม low grade smear (positive predictive value ร้อยละ 3.57) โดยกำหนดค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง (significance) ที่ร้อยละ 5 และ power ร้อยละ 90 มีสัดส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม High grade smear ต่อกลุ่ม low grade smear เท่ากับ 1.18 จะได้จำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม high grade smear อย่างน้อย 16 คน และจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม low grade smear อย่างน้อย 19 ราย

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA ver.16 โดยวิเคราะห์ผลตาม conventional pap smear ที่ผิดปกติเป็นครั้งๆไป เนื่องจากข้อมูลเป็นอิสระต่อกัน การประเมินโอกาสที่จะตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติแบบ high grade smear และ low grade smear รายงานผลเป็น positive predictive value (PPV) และ 95% confidence interval

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังจากการรักษาที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดในช่วงเวลาที่ศึกษา 117 ราย ถูกคัดออก 2 รายเนื่องจากข้อมูลไม่ครบถ้วน 1 รายและได้รับการตรวจซ้ำเพื่อติดตามการรักษาโดยไม่มีผล conventional pap smear ผิดปกติ 1 ราย เหลือผู้ป่วยที่นำมาศึกษา 115 ราย จำนวนการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด 149 ครั้ง ผู้ป่วยมีอายุ 26 ถึง 83 ปี อายุเฉลี่ย 50.8 ปี (SD=11.5) ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 2 (ร้อยละ 44.4) มะเร็งที่พบเป็นชนิด squamous cell carcinoma ร้อยละ 79.1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงหรือฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (radiation or chemoradiation) 65 ราย (ร้อยละ 56.5) และการผ่าตัด (simple hysterectomy or radical hysterectomy) 24 ราย (ร้อยละ 20.9) ผู้ป่วยร้อยละ 72.4 พบความผิดปกติของ conventional pap smear ภายใน 2 ปีแรกหลังการรักษา (ตารางที่ 1)

เมื่อเก็บข้อมูลตามจำนวนครั้งของการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด พบว่า ร้อยละ 91.3 ไม่มีอาการผิดปกติ และร้อยละ 96.6 มีผลตรวจภายในปกติ ความผิดปกติของ conventional pap smear ที่พบบ่อยที่สุด คือ ASC-US (ร้อยละ

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วยและการรักษาที่เคยได้รับ (N=115)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ระยะของมะเร็ง	
IA	23 (20.0)
IB	15 (13.0)
IIA-IIIB	51 (44.4)
IIIA-IIIB	23 (20.0)
IVA-IVB	0
ไม่ทราบระยะ	3 (2.6)
ชนิดของมะเร็ง	
Squamous cell carcinoma	91 (79.1)
Adenocarcinoma	20 (17.4)
อื่นๆ*	2 (1.7)
ไม่ทราบชนิด	2 (1.7)
การรักษามะเร็งที่ได้รับ	
Simple hysterectomy	20 (17.4)
Radical hysterectomy	4 (3.5)
Surgery followed by radiation	9 (7.8)
Radiation/Chemoradiation	65 (56.5)
Radiation/chemoradiation followed by chemotherapy	16 (13.9)
Radiation followed by surgery	1 (0.9)
การติดเชื้อ HIV	
Positive	11 (9.6)
Negative	94 (81.7)
ไม่ทราบ	10 (8.7)

*villoglandular papillary adenocarcinoma and clear cell carcinoma

ละ 33.6) HSIL (ร้อยละ 20.8) และ ASC-H (ร้อยละ 19.5) ในผู้ป่วยที่พบความผิดปกติเป็น ASC-US ร้อยละ 36 ASC-H ร้อยละ 17.2 LSIL ร้อยละ 12.5 HSIL ร้อยละ 3.2 ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดแต่ไม่ได้ตัดชิ้นเนื้อ

ผลการตัดชิ้นเนื้อตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 54 ครั้ง (ร้อยละ 36.2) โดยเป็นมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 28 ครั้ง (ร้อยละ 18.8) ทั้งหมดของมะเร็งที่กลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มีความผิดปกติของ conventional pap smear เป็น high grade smear ยกเว้นผู้ป่วย 3 รายที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น ASC-US (ตารางที่ 2) โดยสองรายเป็นผู้ป่วยอายุ 46 ปีและ 59 ปี พบการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 ชนิด squamous cell carcinoma ภายหลังจากการผ่าตัด simple hysterectomy ไปแล้ว 48 เดือนและ

33 เดือนตามลำดับ มาติดตามการรักษาโดยไม่มีการผิดปกติ ผลตรวจภายในปกติ ภายหลังตรวจพบการกลับเป็นซ้ำของโรค ได้รับการรักษาโดยการฉายแสง รายที่สามเป็นผู้ป่วยอายุ 47 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB ชนิด squamous cell carcinoma ได้รับการรักษาโดยฉายแสงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ไปแล้ว 29 เดือน มาติดตามการรักษาโดยไม่มีการผิดปกติ ผลตรวจภายในปกติ ผลการตัดชิ้นเนื้อพบเป็น atypical cells suggest carcinoma ได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วย magnetic resonance imaging ผลปกติ แพทย์ได้ให้คำแนะนำกับผู้ป่วยและญาติ ตัดสินใจติดตามการรักษา ขณะนี้ยังไม่มีการผิดปกติ

กลุ่ม high grade smear มีโอกาสตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มากกว่ากลุ่ม low grade smear โดย PPV ในการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในกลุ่ม low grade smear เท่ากับร้อยละ 15.5 (95% CI 7.3-27.4) PPV ในการตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

ร้อยละ 5.2 (95% CI 1.1-14.4) ในขณะที่ PPV ในการตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของกลุ่ม high grade smear เท่ากับร้อยละ 27.5 (95% CI 18.6-37.8) (ตารางที่ 3)

เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามวิธีการรักษามะเร็งปากมดลูก ออกเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงโดยอาจจะรักษาร่วมกับการผ่าตัดหรือเคมีบำบัด พบว่าในกลุ่ม low grade smear ที่เคยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมีโอกาสตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าที่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง 2.1 เท่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดย PPV ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเท่ากับ ร้อยละ 25 (95% CI 7.3-52.4) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงเท่ากับร้อยละ 11.9 (95% CI 4.0-25.6) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยสุดท้ายแยกตามผล conventional pap smear ที่ผิดปกติ (N=149)

ผลการวินิจฉัย	จำนวน (ร้อยละ)								
	ASC-US (n=50)	ASC-H (n=29)	LSIL (n=8)	HSIL (n=31)	SCCA (n=11)	AGC (n=8)	AGC-FN (n=6)	AIS (n=0)	AdenoCA (n=6)
น้อยกว่ารอยโรคขั้นสูง*	43 (86)	21 (72.4)	6 (75)	12 (38.7)	5 (45.4)	4 (50)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
รอยโรคขั้นสูง	4 (8)	5 (17.3)	2 (25)	12 (38.7)	2 (18.2)	1 (12.5)	0	0	0
มะเร็งกลับเป็นซ้ำ	3 (6)	3 (10.3)	0	7 (22.6)	4 (36.4)	3 (37.5)	4 (66.7)	0	4 (66.7)

*รอยโรคขั้นสูง คือ CIN2,3 หรือ VAIN2,3

ตารางที่ 3 Positive predictive value (PPV) ของการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (N=149)

	รอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำ		รอยโรคขั้นสูง		มะเร็งกลับเป็นซ้ำ	
	N (54)	PPV (95% CI)	N (26)	PPV (95% CI)	N (28)	PPV (95% CI)
Low grade smear*	9	15.5 (7.3-27.4)	6	10.3 (3.9-21.2)	3	5.2 (1.1-14.4)
High grade smear **	45	49.5 (38.8-60.1)	20	22.0 (14.0-31.9)	25	27.5 (18.6-37.8)

* Low grade smear = ASC-US, LSIL

**High grade smear = ASC-H, HSIL, SCCA, AGC, AGC-FN, AIS, Adenocarcinoma

ตารางที่ 4 Positive predictive value (PPV) ของการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ แบ่งตามการรักษาที่ได้รับก่อนหน้านี้

	ผ่าตัด*		ฉายแสง		Risk ratio (95% CI)
	N	PPV (95% CI)	N	PPV (95% CI)	
Low grade smear					
น้อยกว่ารอยโรคขั้นสูง	12	75 (47.6-92.7)	37	88.1 (74.4-96.0)	0.85 (0.6-1.2)
รอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำ	4	25 (7.3-52.4)	5	11.9 (4.0-25.6)	2.10 (0.6-6.8)
High grade smear					
น้อยกว่ารอยโรคขั้นสูง	4	23.5 (6.8-49.9)	42	56.8 (44.7-68.2)	0.41 (0.2-1.0)
รอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำ	13	76.5 (50.1-93.2)	32	43.2 (31.8-55.3)	1.77 (1.2-2.6)

*ผ่าตัด คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด Simple hysterectomy หรือ Radical hysterectomy

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติมีโอกาสตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ได้หนึ่งในสาม โดย high grade smear มีโอกาสตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าใน low grade smear ในกลุ่ม low grade smear มีโอกาสตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ต่ำมากถ้าไม่พบการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมีโอกาสดูตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาที่มีผลเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอดที่เก็บด้วยวิธี liquid based cytology ผิดปกติโดยพบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วย (45/135) ที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด พบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ผู้ป่วยที่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ทั้งหมดมีผลเซลล์วิทยารุนแรงมากกว่า ASC-US หรือ LSIL ยกเว้น 1 รายที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น ASC-US และพบการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) ร่วมกับมองเห็นรอยโรคที่ผิดปกติจากการตรวจภายใน⁸ การศึกษานี้นำไปสู่คำแนะนำว่าในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นมะเร็งปากมดลูกที่มีผลเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอดผิดปกติแบบ low grade smear ไม่ต้องส่งตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด เนื่องจากไม่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำและไม่คุ้มค่า^{9,10} มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแรก (IB-IIA) ภายหลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด radical hysterectomy แล้วตรวจติดตามด้วย conventional Pap smear พบว่า ผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติ 5 ราย ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด และตัดชิ้นเนื้อ พบว่าผู้ป่วยที่ผลเซลล์วิทยาเป็น low grade smear (ASC-US, LSIL) 3 ราย ผลตัดชิ้นเนื้อไม่พบความผิดปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ผลเซลล์วิทยาเป็น high grade smear (HSIL, cancer) ตรวจพบรอยโรคขั้นสูง 1 ราย และพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 1 ราย¹¹ ทั้งสองการศึกษาสนับสนุนว่าระดับความผิดปกติของเซลล์วิทยา ตามระบบ Bethesda ไม่ว่าจะเก็บด้วยวิธี conventional pap smear หรือ liquid based cytology มีผลต่อโอกาสการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ โดยถ้าผลเซลล์วิทยามีความผิดปกติแบบ low grade smear จะมีโอกาสในการตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่น้อยมากจึงอาจจะยังไม่ต้องส่งตรวจเพิ่มเติมด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดในทันที

การศึกษานี้ตรวจพบรอยโรคขั้นสูง (CIN2,3 หรือ VAIN2,3) 26 ครั้งของการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอด การรักษา VAIN2,3 ภายหลังการผ่าตัดมดลูกมีผลการรักษาที่ดี มีโอกาสหายสูง¹³ ส่วนการรักษา CIN2,3 ที่ตรวจพบภายหลังการรักษา มะเร็งปากมดลูกด้วยการฉายแสง ปัจจุบันมีการศึกษาที่จำกัด มีรายงานก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาด้วยการฉายแสง 4 ราย ที่ตรวจพบ CIN2,3 โดย 3 ใน 4 ราย ได้รับการติดตามการรักษา พบว่ารอยโรคสามารถหายได้เอง อีก 1 รายได้รับการผ่าตัดมดลูก รายงานนี้ไม่พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำ

เฉพาะที่ภายหลังรักษาด้วยการฉายแสงแม้ว่าจะตรวจพบ CIN2,3 ก็ตาม¹⁴

ผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear เป็น ASC-US ในการศึกษานี้พบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 3 ราย โดยสองในสามรายพบการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย ไม่พบการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ ASC-US กับการตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV มาก่อน แต่มีการศึกษาในสตรีที่ยังไม่ได้เป็นมะเร็งปากมดลูกพบว่า การติดเชื้อ HIV จะเพิ่มความเสี่ยงในการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงในผลเซลล์วิทยาปากมดลูก ASC-US หรือ LSIL เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อ HIV^{15,16} นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ติดเชื้อ HIV จะมีอุบัติการณ์สะสมของการตรวจพบ ASC-US สูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ (ร้อยละ 78 และ 38 ตามลำดับ) และมีโอกาสดูตรวจพบรอยโรคก่อนมะเร็ง (CIN) สูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อโดยเฉพาะถ้ามีค่า CD4+ lymphocyte count ต่ำกว่า 200 cell/mm³¹⁷ ในขณะที่บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ASC-US กับการติดเชื้อ HIV ในการตรวจพบรอยโรคขั้นสูง (CIN 2+)^{18,19} การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear เป็น ASC-US แล้วตรวจพบมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่จำนวนน้อย จึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HIV ได้ แต่เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การติดเชื้อ HIV จะทำให้มะเร็งปากมดลูกมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อ (HR 3.6, 95%CI 1.86-6.98)²⁰ ผู้วิจัยจึงแนะนำว่าในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังรักษาที่มีผล conventional Pap smear ผิดปกติร่วมกับมีการติดเชื้อ HIV ควรส่งตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดทุกราย

การรักษา มะเร็งปากมดลูกระยะแรก สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัดหรือฉายแสงในกรณีที่ผู้ป่วยไม่พร้อมหรือมีข้อห้ามในการผ่าตัด ส่วนมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามการรักษาหลักจะเป็นการฉายแสงโดยอาจจะใช้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค มะเร็งปากมดลูกระยะแรกมักเป็นการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ส่วนมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามมักจะมีการกระจายไปบริเวณที่ห่างไกล (distant metastasis) หรือกลับเป็นซ้ำหลายตำแหน่ง^{2,10} การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ถ้าผล conventional pap smear ผิดปกติมี PPV ในการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกที่มีมักพบเป็นการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ ซึ่งสามารถตรวจพบจากการตรวจ conventional pap smear นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงจะมีการเปลี่ยนแปลงบริเวณปากมดลูกหรือช่องคลอด ทำให้การเก็บตัวอย่างเซลล์และการแปลผลยากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการฉายแสง²¹ การตรวจปากมดลูกด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดและการตัดชิ้นเนื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงจะทำให้ยากกว่าเนื่องจากช่องคลอดจะตีบสั้น แห้ง และมีแผล (ulceration) ผู้ป่วยจะรู้สึกเจ็บและไม่ให้ความร่วมมือ ทำให้มีผลต่อการแปลผลการตรวจและการตัดสินใจตัดชิ้นเนื้อของแพทย์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการศึกษานี้ เนื่องจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อจะได้รับการแปลผลว่าเป็นปกติ ร่วมกับการศึกษานี้ไม่ได้มีการติดตามผู้ป่วยต่อไปใน

อนาคต จึงไม่สามารถบอกได้ว่าแน่นอนว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงแล้วมีผล conventional pap smear ผิดปกติไม่มีรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งกลับเป็นซ้ำซ่อนอยู่ แต่เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการตรวจติดตามเป็นระยะอยู่แล้ว จึงเชื่อว่าถ้าผลตรวจ conventional Pap smear มีความผิดปกติ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมต่อไป นอกจากนี้การศึกษานี้รวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติ ไม่มีข้อมูลผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear ปกติ ทำให้ไม่สามารถประเมิน diagnostic performance ของ conventional pap smear ได้อย่างครบถ้วน

จุดเด่นของการศึกษานี้ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทุกระยะที่ได้รับการรักษาที่แตกต่างกัน ที่มีผลเซลล์วิทยาของปากมดลูกหรือช่องคลอดที่เก็บด้วยวิธี conventional pap smear ผิดปกติ อ้างอิงตามระบบ Bethesda ซึ่งเป็นมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน ผลการศึกษาสามารถนำไปประกอบการตัดสินใจว่าจะส่งตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดต่อหรือไม่ และเป็นการศึกษาในสถาบันเดียว ผู้ป่วยได้รับการดูแลด้วยมาตรฐานและแนวทางเดียวกัน

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกภายหลังการรักษาที่มีผล conventional Pap smear ผิดปกติมากกว่า ASC-US หรือ LSIL ควรได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดเพิ่มเติมทันที ส่วนผู้ป่วยที่มีผล conventional pap smear ผิดปกติแบบ Low grade smear (ASC-US หรือ LSIL) โดยไม่พบการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยสามารถติดตามการรักษาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Quinn M, Benedet J, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: S43–103.
3. Poolkerd S, Leelahakorn S, Manusirivithaya S, Tangjitgamol S, Thavaramara T, Sukwattana P, et al. Survival Rate of Recurrent Cervical Cancer Patients. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(3): 275–282.
4. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143(S2): 22–36.
5. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 64–84.

6. Singh U, Anjum, Qureshi S, Negi N, Singh N, Goel M, et al. Comparative study between liquid-based cytology & conventional Pap smear for cytological follow up of treated patients of cancer cervix. *Indian J Med Res* 2018; 147: 263–267.
7. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114–2119.
8. Rimel BJ, Ferda A, Erwin J, Dewdney SB, Seamon L, Gao F, et al. Cervicovaginal Cytology in the Detection of Recurrence After Cervical Cancer Treatment. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 548–553.
9. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, Lee PS, Lutman CV, Parker L. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of gynecologic oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 280–284.
10. Tergas AI, Havrilesky LJ, Fader AN, Guntupalli SR, Huh WK, Massad LS, et al. Cost analysis of colposcopy for abnormal cytology in post-treatment surveillance for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 421–425.
11. Injumba N, Suprasert P, Srisomboon J, Phongnarisorn C, Siriaree S, Cheewakiangkrai C, et al. Limited Value of Vaginal Cytology in Detecting Recurrent Disease After Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 656–658.
12. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015;123:271–81.
13. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, Lombardi D, Sanctis VD, Catalano A, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Therapeutic Dilemma. *Anticancer Res* 2013; 33: 29–38.
14. Salcedo MP, Milbourne AM, Jhingran A, Eifel PJ, Ramirez PT, Schmeler KM. High-Grade Cervical Dysplasia following Radiation Therapy for Invasive Cervical Cancer: A Report of Four Cases. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 217–221.
15. Suwankanta N, Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Underlying Histopathology of HIV-infected Women with Squamous Cell Abnormalities on Cervical Cytology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 441–444.
16. Curry CL, Sage YH, Vragovic O, Stier EA. Minimally Abnormal Pap Testing and Cervical Histology in HIV-Infected Women. *J Womens Health* 2011; 21: 87–91.
17. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Effect of HIV Infection on Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 855–861.

18. Srisomboon S, Tantipalakorn C, Muangmool T, Srisomboon J. Risk of High-Grade Cervical Lesions in Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) Cytology: Comparison between HIV-Infected and HIV-Negative Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021; 22: 547–551.
19. Boardman LA, Cotter K, Raker C, Cu-Uvin S. Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or Worse in Human Immunodeficiency Virus–Infected Women With Mildly Abnormal Cervical Cytology. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 238–243.
20. Ferreira MP, Coghill AE, Chaves CB, Bergmann A, Thuler LC, Soares EA, et al. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer (2001–2013). *AIDS Lond Engl* 2017; 31: 523–531.
21. Shield PW, Wright RG, Free K, Daunter B. The accuracy of cervicovaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma following radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 223–229.

SMJ