

แนวทางเวชปฏิบัติ
ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การดูแลสตรีที่ผลการตรวจคัดกรอง
มะเร็งปากมดลูกผิดปกติ
RTCOG Clinical Practice Guideline
Management of Women with
Abnormal Cervical Cancer Screening Results

เอกสารหมายเลข GY 010
จัดทำโดย คณะอนุกรรมการมะเร็งวิทยานรีเวช
พ.ศ. 2556-2558
คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ
พ.ศ. 2556-2558
วันที่อนุมัติต้นฉบับ 16 พฤษภาคม พ.ศ. 2557

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลให้คำแนะนำ และตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้การดูแลรักษาสตรีที่มาปรึกษาเรื่องตรวจพบเซลล์ผิดปกติจากปากมดลูก หรือผลการตรวจ

หาเชื้อ human papillomavirus (HPV DNA testing) ผิดปกติ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์เชิงประจักษ์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบัน รวมทั้งข้อมูลสถิติของมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยเป็นส่วนประกอบ การดูแลให้คำแนะนำแก่สตรีในการปฏิบัติงานจริงอาจมีการปรับเปลี่ยนได้ตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาวะ รวมทั้งความต้องการของสตรีนั้น ๆ และบุคลากรผู้เกี่ยวข้อง แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้มีได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติ หรือยกเลิกการปฏิบัติวิธีการดูแลรักษาและให้คำแนะนำแก่สตรี หรือใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมายแต่อย่างใด

ความเป็นมาของปัญหา

จุดประสงค์หลักของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก คือ การตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็ง (precancerous หรือ preinvasive lesions) ซึ่งได้แก่ cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2, CIN 3 และ adenocarcinoma in situ (AIS) เพื่อให้การบำบัดรักษาก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ทั้งนี้เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งปากมดลูก คือ การลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูก คำแนะนำฉบับนี้จะครอบคลุมกรณีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูก และ/หรือผลการตรวจหาเชื้อ HPV (HPV DNA testing) ผิดปกติ โดยอ้างอิงตามคำแนะนำของ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ฉบับล่าสุดในปี ค.ศ. 2013⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ ได้ปรับแนวทางข้อแนะนำในการปฏิบัติบางประการ เช่น ระยะเวลา ความถี่หรือวิธีการ ให้เหมาะสมกับเศรษฐฐานะของประชากร และความพร้อมของห้องปฏิบัติการในประเทศไทยด้วย

แนวทางปฏิบัติเมื่อทราบผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยเซลล์วิทยา

I. ไม่พบ Epithelial cell abnormalities

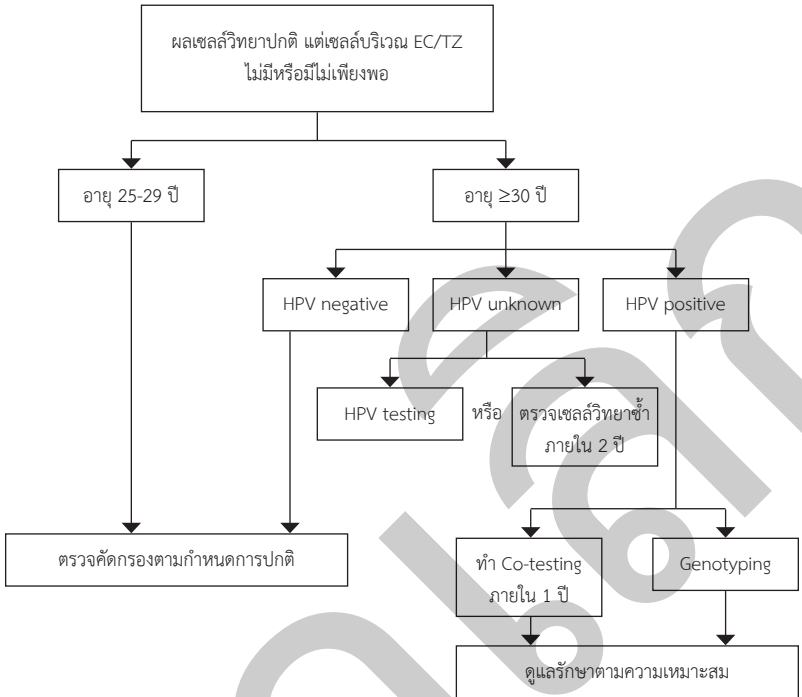
1. ในกรณีที่ผลการตรวจโดยเซลล์วิทยาไม่พบเซลล์ผิดปกติ – negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) แนวทางการนัดตรวจคัดกรองหรือตรวจซ้ำ เป็นดังนี้

1.1 กรณี satisfactory for evaluation และมีเซลล์จาก endocervical / transformation zone ให้นัดตรวจคัดกรองทุก 2 ปี ตามคำแนะนำแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

1.2 กรณี satisfactory for evaluation แต่ไม่มีเซลล์จาก endocervical / transformation zone หรือมีไม่เพียงพอ (แผนภูมิที่ 1)

- ในสตรีอายุ 25-29 ปี ให้ตรวจคัดกรองตามปกติด้วยเซลล์วิทยาทุก 2 ปี
- ในสตรีอายุ ≥ 30 ปี ให้ดูแลตามผลการตรวจ HPV testing
 - ถ้าไม่ทราบหรือไม่ได้ตรวจ HPV testing ให้ตรวจคัดกรองตามปกติด้วยเซลล์วิทยาทุก 2 ปี หรือทำการตรวจ HPV testing แล้วใช้ผลเป็นแนวทางในการดูแลต่อไป
 - ถ้าผล HPV test negative ให้ทำการตรวจคัดกรองตามปกติด้วย co-testing (การตรวจ HPV test ร่วมกับการตรวจ cervical cytology) ทุก 3 ปี หรือด้วยเซลล์วิทยาทุก 2 ปี
 - ถ้าผล HPV test positive ให้ทำการตรวจ co-testing ที่ 1 ปี หรือตรวจ HPV genotyping

แผนภูมิที่ 1 แนวทางปฏิบัติเมื่อผลการตรวจคัดกรองไม่พบเซลล์ผิดปกติ แต่เซลล์บริเวณ EC/TZ ไม่มีหรือมีไม่เพียงพอ



2. ในกรณีที่การรายงานผลการตรวจโดยเซลล์วิทยาเป็น “unsatisfactory for evaluation” โดยอาจเกิดจาก⁽²⁾ คุณภาพของเซลล์ไม่เหมาะสมในการตรวจ เช่น พบมีการอักเสบติดเชื้อ หรือมี squamous epithelial cells น้อยกว่าที่กำหนดไว้ว่าพอเพียงเหมาะสมต่อการแปลผล (< 8,000 – 12,000 เซลล์จาก conventional Pap smear หรือ < 5,000 เซลล์จาก liquid-based preparation) การดูแลสตรี้ที่มีผลเป็น unsatisfactory smear ให้พิจารณาตามผลการตรวจ HPV testing (แผนภูมิที่ 2)

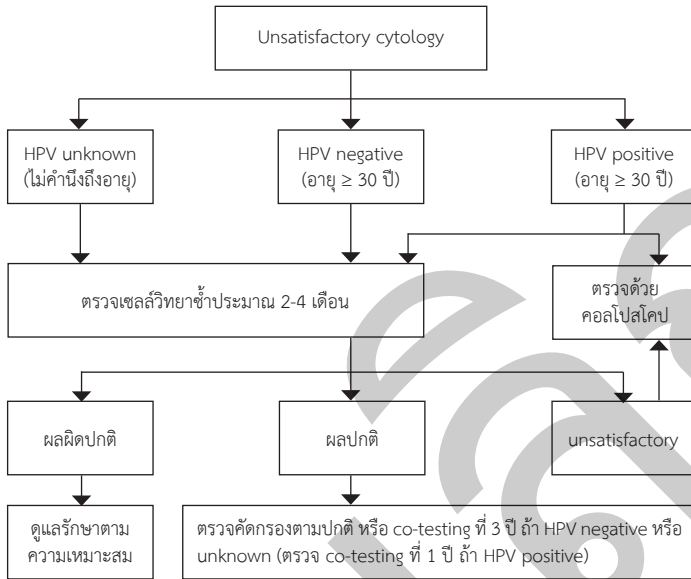
2.1 ถ้าไม่ทราบหรือไม่ได้ตรวจ HPV testing ให้ทำการตรวจเซลล์วิทยาซ้ำใน 2-4 เดือน ถ้ายังพบว่าเป็น “unsatisfactory” ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคป และถ้าผลเซลล์วิทยาปกติ ให้ตรวจคัดกรองตามปกติด้วยเซลล์วิทยาทุก 2 ปี หรือ ด้วย co-testing ทุก 3 ปี

2.2 HPV test negative ให้ทำการตรวจเซลล์วิทยาซ้ำใน 2-4 เดือน ถ้าผลเซลล์วิทยาปกติ ให้ตรวจคัดกรองตามปกติ ด้วยเซลล์วิทยาทุก 2 ปี หรือ ด้วย co-testing ทุก 3 ปี

2.3 ถ้าผล HPV test positive (อายุ ≥ 30 ปี) อาจดูแลโดยส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปเลย หรือตรวจเซลล์วิทยาซ้ำใน 2-4 เดือน ถ้าผลเซลล์วิทยาปกติ ให้ตรวจคัดกรองตามปกติด้วย co-testing ที่ 1 ปี

ในกรณีที่ unsatisfactory smear เกิดจากการอักเสบติดเชื้อให้ทำการรักษาตามสาเหตุ แล้วตรวจซ้ำใน 2-4 เดือน ถ้าผลจากการตรวจซ้ำยังคงเป็น unsatisfactory smear จากเลือด การอักเสบ หรือเนื้อเยื่อตาย (necrosis) ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคป

แผนภูมิที่ 2 แนวทางปฏิบัติเมื่อผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยา unsatisfactory for evaluation



II. ผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ

1. ผลเซลล์วิทยาเป็น atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)

การศึกษาจากสถาบันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศพบว่าสตรีที่ผลเซลล์วิทยาเป็น ASC-US มีโอกาสพบ CIN 2/3 และ AIS ประมาณร้อยละ 9-12⁽²⁻⁶⁾ และพบมะเร็งระยะลุกลามได้ประมาณร้อยละ 2-3⁽³⁻⁴⁾

การดูแลมี 3 แนวทาง ดังแผนภูมิที่ 3 โดยให้พิจารณาตามความเหมาะสม^(2, 7-10)

1.1 การตรวจติดตามโดยเซลล์วิทยา (conventional Pap smear หรือ liquid-based cytology) ซ้ำที่ 6 และ 12 เดือน แนวทางนี้จะเหมาะสมในสตรีที่สามารถกลับมารับการตรวจติดตามได้ และไม่มีภาวะวิตกกังวล ถ้าผลการตรวจซ้ำปกติทั้ง 2 ครั้ง สามารถนัดตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติตามคำแนะนำของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย หรือ ตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข ถ้าผลการตรวจซ้ำผิดปกติเป็น \geq ASC-US ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปี

หมายเหตุ สตรีที่อายุ $<$ 21 ปี แนะนำให้ดูแลโดยการตรวจติดตามด้วยการตรวจเซลล์วิทยาซ้ำที่ 12 เดือน ถ้าผลการตรวจซ้ำ \geq ASC-US ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปี

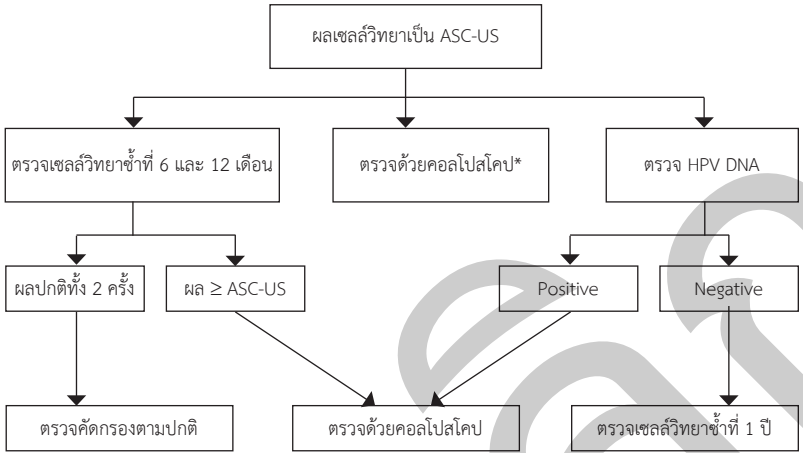
1.2 การตรวจด้วยคอลโปสโคปี ในรายที่ไม่เห็นรอยโรค หรือเป็น unsatisfactory colposcopy แนะนำให้ทำ endocervical sampling (ด้วยวิธี endocervical curettage หรือ endocervical brushing ก็ได้) แนวทางนี้อาจพิจารณาในสถาบันที่มีความพร้อมในการตรวจ ในสตรีที่มีความวิตกกังวล มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก หรือเสี่ยงต่อการไม่กลับมารับการตรวจติดตาม ถ้าผลการตรวจปกติให้นัดตรวจโดยเซลล์วิทยาซ้ำที่ 12 เดือน

หมายเหตุ ไม่แนะนำให้ดูแลรักษาด้วยวิธีนี้ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 21 ปี

1.3 การตรวจ HPV DNA testing (HPV test) แนวทางนี้อาจพิจารณาในสตรีที่มีพื้นฐานเหมาะสม และมีห้องปฏิบัติการรองรับ ถ้าผลการตรวจ HPV test ให้ผลลบ ให้นัดตรวจเซลล์วิทยาที่ 12 เดือน ถ้าผล HPV test ให้ผลบวก ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปี ซึ่งถ้าตรวจไม่พบรอยโรค CIN ให้ตรวจ HPV test และเซลล์วิทยาซ้ำที่ 12 เดือน

หมายเหตุ ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี ถ้าผลการตรวจ HPV test ให้ผลลบให้ตรวจติดตามตามกำหนดการปกติ แต่ถ้าผล HPV test ให้ผลบวกให้ตรวจเซลล์วิทยาซ้ำที่ 1 ปีโดยยังไม่ต้องตรวจด้วยคอลโปสโคปี

แผนภูมิที่ 3 แนวทางปฏิบัติเมื่อผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาเป็น ASC-US



*ในสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกหรือเสี่ยงต่อการที่จะไม่กลับมาตรวจติดตาม

2. ผลเซลล์วิทยาเป็น atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H) หรือ low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)⁽¹¹⁻¹⁴⁾

การศึกษาจากสถาบันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศพบว่า พบว่าสตรีที่ผลเซลล์วิทยาเป็น ASC-H มีโอกาสพบ CIN 2/3 และ AIS ประมาณร้อยละ 25-61^(6, 15) และพบมะเร็งระยะลุกลามประมาณ ร้อยละ 8⁽¹⁵⁾ ส่วนสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น LSIL มีโอกาสพบ CIN 2/3 และ AIS ประมาณร้อยละ 10-30^(6, 16-18) และพบมะเร็งระยะลุกลามประมาณร้อยละ 1-2⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

การดูแลให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปี ดังแผนภูมิที่ 4

2.1 ถ้าผลการตรวจเป็น unsatisfactory colposcopy ให้ทำ endocervical sampling (ECS)

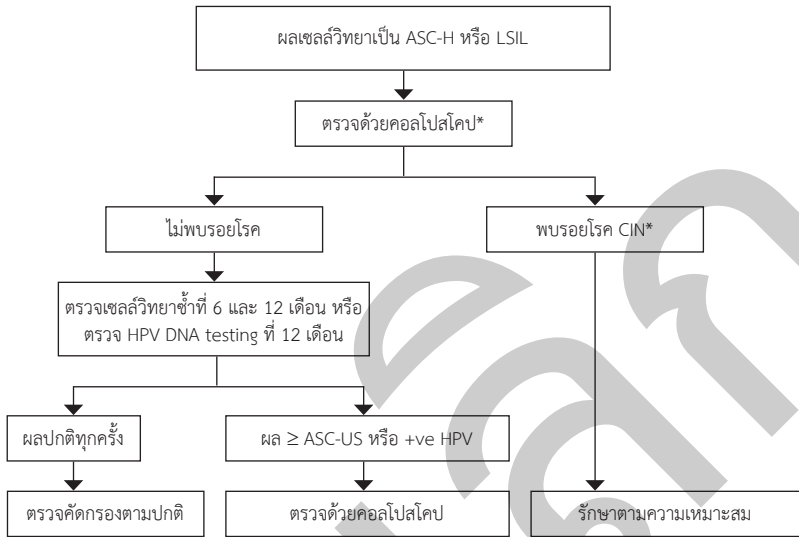
- ถ้าผล ECS ผิดปกติ หรือเห็นรอยโรคแต่ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา จากการทำ colposcopically directed biopsy (CDB) ปกติ ให้พิจารณาทำการตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยเพื่อการวินิจฉัย
- ถ้าผล ECS ปกติ ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปีไม่เห็นรอยโรค และ/หรือ ผลการตรวจชิ้นเนื้อจากการทำ CDB ปกติ ให้ตรวจโดยเซลล์วิทยาพร้อมกับ ECS ที่ 6 และ 12 เดือน ถ้าผลปกติ 2 ครั้ง ให้ตรวจคัดกรองตามปกติได้

2.2 ถ้าผลการตรวจเป็น satisfactory colposcopy ไม่เห็นรอยโรค และผล ECS ไม่พบสิ่งผิดปกติ อาจตรวจติดตามโดยเซลล์วิทยาซ้ำที่ 6 และ 12 เดือน หรือตรวจ HPV test ที่ 12 เดือน ถ้าผลตรวจเซลล์วิทยา \geq ASC-US หรือผล HPV test เป็นบวก ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปี ถ้าผลตรวจเซลล์วิทยาปกติติดต่อกันทั้ง 2 ครั้ง หรือผล HPV test เป็นลบ สามารถนัดตรวจคัดกรองตามปกติได้

หมายเหตุ

- **สตรีตั้งครรภ์** อาจส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปเลย ห้ามทำ endocervical sampling ถ้าไม่สงสัยว่ามีมะเร็ง ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปซ้ำที่ 6 สัปดาห์หลังคลอด
- **สตรีอายุน้อยกว่า 21 ปี** ให้ตรวจโดยเซลล์วิทยาซ้ำปีละครั้งได้ ไม่แนะนำให้ตรวจ HPV test ในสตรีกลุ่มนี้ เนื่องจากจะพบผลบวกได้บ่อย โดยไม่มีความสำคัญทางคลินิก และมักจะหายไปได้เองภายใน 1-2 ปี แต่ถ้าได้รับการตรวจ HPV test ด้วยก็ไม่ควรนำผลการตรวจมาประเมินหรือวางแผนในการดูแลรักษา ถ้าผลตรวจซ้ำโดยเซลล์วิทยา \geq LSIL ที่ 12 เดือน หรือ \geq ASC-US ที่ 24 เดือน ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคป
- **สตรีวัยหมดระดู** นอกเหนือจากการตรวจด้วยคอลโปสโคป อาจพิจารณาตรวจติดตามโดยเซลล์วิทยาซ้ำที่ 6 และ 12 เดือน หรือตรวจ HPV test ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคป ปกติ หรือผล HPV test เป็นลบ ให้ตรวจติดตามโดยเซลล์วิทยาที่ 12 เดือนได้ ถ้าผลตรวจเซลล์วิทยาซ้ำ \geq ASC-US หรือ HPV test เป็นบวก ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคป และถ้าผลตรวจโดยเซลล์วิทยาซ้ำที่ 6 และ 12 เดือนปกติติดต่อกัน 2 ครั้ง ให้นัดตรวจคัดกรองตามปกติได้

แผนภูมิที่ 4 แนวทางปฏิบัติเมื่อผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยา เป็น ASC-H หรือ LSIL



* แนะนำให้ทำ endocervical sampling ร่วมด้วยในกรณีที่ไม่เห็นรอยโรคจากการตรวจด้วยคอลโปสโคปี หรือ unsatisfactory colposcopy ยกเว้นถ้าตั้งครรถ์ไม่ต้องทำ endocervical sampling

3. ผลเซลล์วิทยาเป็น high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

การศึกษาจากสถาบันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศพบว่าสตรีที่ผลเซลล์วิทยาเป็น HSIL มีโอกาสพบ CIN 2/3 และ AIS ประมาณร้อยละ 75 และพบมะเร็งระยะลุกลามประมาณ ร้อยละ 8-17^(17, 19)

การดูแลมี 2 แนวทาง (แผนภูมิที่ 5)⁽²⁰⁻²³⁾

3.1 ตรวจด้วยคอลโปสโคปี ควรทำ endocervical sampling (ECS) ร่วมด้วย ยกเว้นในสตรีตั้งครรถ์

- ถ้าผลเป็น satisfactory colposcopy และผลการตรวจชิ้นเนื้อจากการทำ CDB เป็น CIN2/3 ให้ดูแลรักษาตามความเหมาะสม
- ถ้าผลการตรวจเป็น unsatisfactory colposcopy ให้ทำการการตัดปากมดลูกออกเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic excision) ด้วยการทำให้ Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) / Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) หรือ cold-knife conization (CKC)
- ถ้าผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจากการทำ CDB ไม่พบรอยโรค CIN 2/3 ให้ทำการการตัดปากมดลูกออกเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic excision)

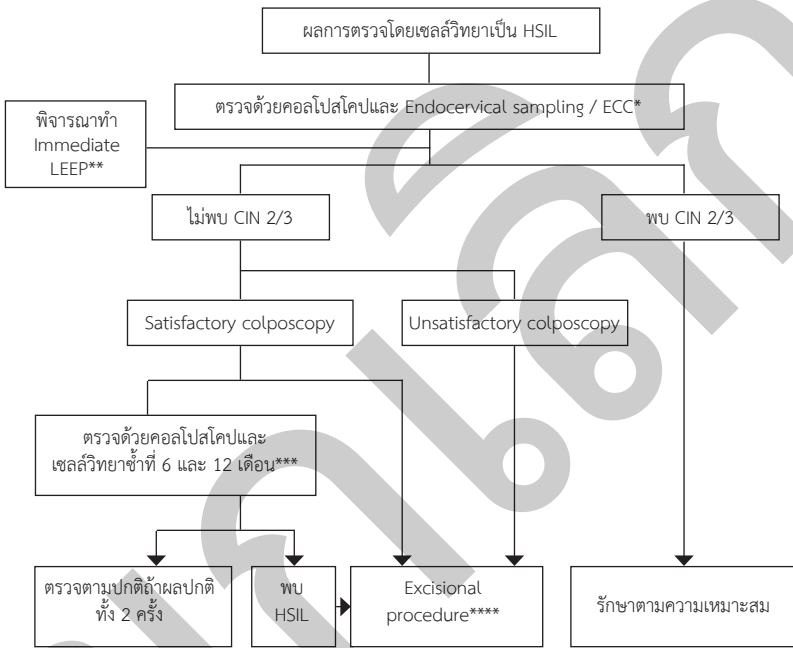
หมายเหตุ ในสตรีที่อายุ < 21 ปี ถ้าผลเป็น satisfactory colposcopy และผลการตรวจชิ้นเนื้อจากการทำ CDB และ ECS ไม่พบรอยโรค อาจตรวจติดตามโดยการตรวจด้วยคอลโปสโคป ร่วมกับตรวจเซลล์วิทยาซ้ำที่ 6 และ 12 เดือน ถ้าผลการตรวจติดตามปกติติดต่อกันทั้ง 2 ครั้ง ให้นัดตรวจตามปกติได้ ถ้าผลการตรวจติดตามด้วยคอลโปสโคปร่วมกับเซลล์วิทยาที่ 6 หรือ 12 เดือนพบรอยโรค CIN 2/3 หรือ เซลล์ชนิด HSIL ซ้ำอีกให้ทำการตัดปากมดลูกออกเพื่อการวินิจฉัย

3.2 การตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยด้วยห้วงลวดไฟฟ้า (LEEP/LLETZ) หลังการตรวจด้วยคอลโปสโคปแล้ว ไม่สงสัยมะเร็ง (see and treat approach) อาจพิจารณาทำได้ ในกรณีดังต่อไปนี้

- สตรีที่มีความเสี่ยงสูงที่จะไม่กลับมารับการตรวจติดตาม
- สตรีที่อายุมาก
- สตรีที่มีบุตรเพียงพอแล้ว

หมายเหตุ ไม่แนะนำให้ดูแลรักษาสตรีที่มีผลเซลล์ HSIL โดยการตรวจ HPV test หรือการตรวจเซลล์วิทยาซ้ำ หรือการจี้ทำลาย (ablation) ปากมดลูก โดยไม่ได้ตรวจด้วยคอลโปสโคปก่อน

แผนภูมิที่ 5 แนวทางปฏิบัติเมื่อผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาเป็น HSIL



- * ห้ามทำ endocervical sampling/ECC ในสตรีตั้งครรภ์
- ** พิจารณา immediate LEEP ในสตรีกลุ่มเสี่ยงสูงที่จะไม่กลับมารับการตรวจติดตาม (ไม่ควรใช้วิธีนี้ในสตรีตั้งครรภ์ สตรีที่อายุ < 21 ปี และสตรีที่ยังต้องการมีบุตร)
- *** พิจารณาวีธีการตรวจติดตามในสตรีที่อายุน้อย หรือ สตรีที่ยังต้องการมีบุตร
- **** การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย อาจตัดด้วยมีด (CKC) หรือ ด้วยห่วงลวดไฟฟ้า (LEEP)

4. ผลเซลล์วิทยาเป็น atypical glandular cells (AGC), endocervical adenocarcinoma in situ (AIS) และ adenocarcinoma

อาจจะพบความผิดปกติได้ทั้งบริเวณเยื่อภายในปากมดลูกและเยื่อบุโพรงมดลูก^(24, 25) หรือจากอวัยวะอื่น ๆ เช่น รังไข่ หรือ ลำไส้ใหญ่ เป็นต้น การดูแลจะใช้หลายวิธีร่วมกัน โดยลำดับวิธีการตรวจ ขึ้นกับชนิดของ AGC และสิ่งตรวจพบเบื้องต้น

การดูแลเบื้องต้นเมื่อผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาเป็น AGC เป็นดังนี้ (แผนภูมิที่ 6)⁽²⁶⁻³⁰⁾

4.1 AGC จาก atypical endometrial cells

การศึกษาจากสถาบันในต่างประเทศพบว่าสตรีที่ผลเซลล์วิทยาเป็น AGC – atypical endometrial cells มีโอกาสพบมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้สูงถึงร้อยละ 15 พบรอยโรค CIN 2/3 และ AIS ได้ประมาณร้อยละ 3 และพบมะเร็งปากมดลูกได้ประมาณร้อยละ 2⁽³¹⁾

การดูแลรักษา

- ทำ endometrial sampling และ endocervical curettage ถ้าไม่พบรอยโรคจึงตรวจด้วยคอลโปสโคป หรือ
- ตรวจคอลโปสโคปพร้อมกับการทำ endometrial sampling และ endocervical curettage

4.2 AGC ชนิดอื่น ๆ ทุกประเภท (นอกเหนือจาก atypical endometrial cells)

การศึกษาจากสถาบันในต่างประเทศพบว่าสตรีที่ผลเซลล์วิทยาเป็น AGC (ยกเว้น atypical endometrial cells) มีโอกาสพบ CIN 2/3 และ AIS ประมาณร้อยละ 10-13^(31, 32) พบมะเร็งปากมดลูกประมาณร้อยละ 2 และพบมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกประมาณร้อยละ 0.5-5⁽³¹⁾

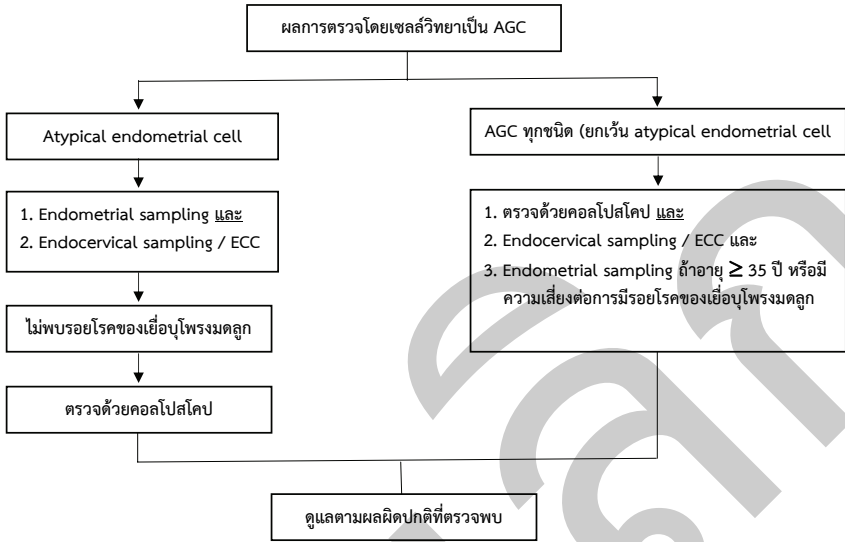
การดูแลรักษา

- ตรวจด้วยคอลโปสโกปี และ endocervical curettage และทำ endometrial sampling ร่วมด้วยในกรณีที่สตรีอายุ > 35 ปี หรือสตรีที่อายุ < 35 ปี แต่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อโพรงมดลูก

หมายเหตุ

- ไม่แนะนำให้ทำการตรวจ HPV test เพื่อใช้พิจารณาเลือกแนวทางการดูแลรักษาสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น AGC และ AIS
- ไม่แนะนำให้ดูแลรักษาโดยการตรวจเซลล์วิทยาซ้ำ
- สตรีตั้งครรภ์ที่มีผล AGC ให้ดูแลรักษาเหมือนสตรีทั่วไปที่มีผล AGC แต่ไม่ต้องทำ endocervical curettage และ endometrial sampling

แผนภูมิที่ 6 แนวทางปฏิบัติเบื้องต้นเมื่อผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาเป็น AGC



การดูแลขั้นต่อไปและการตรวจติดตามในสตรีที่ผลการตรวจโดยเซลล์วิทยาเป็น AGC (แผนภูมิที่ 7)

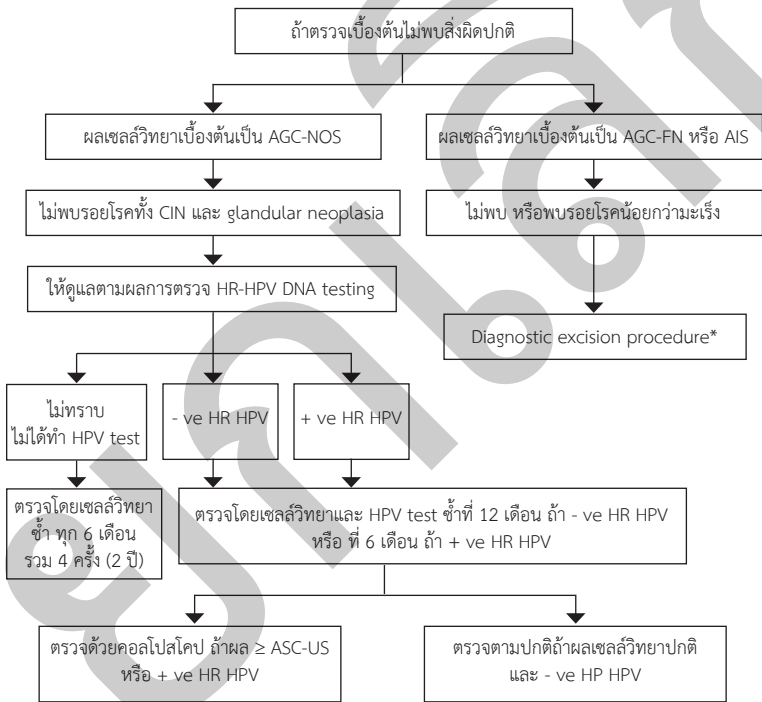
4.3 ในกรณีผลเซลล์วิทยา AGC-NOS (not otherwise specified) และผลการตรวจเบื้องต้น ไม่พบ CIN หรือ glandular neoplasia อาจดูแลรักษาโดย

- การตรวจติดตามโดยเซลล์วิทยาทุก 6 เดือน 4 ครั้ง
- การตรวจ HPV test ร่วมกับ cytology (co-testing) ที่ 12 และ 24 เดือน

ถ้าผลการตรวจติดตามปกติ ให้ทำการตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติได้ แต่ถ้าผลการตรวจติดตามพบเซลล์ \geq ASC-US หรือ ผล HPV test เป็นบวก ให้ตรวจโดยคอลโปสโคปต่อไป

4.4 ในกรณีผลเซลล์วิทยา AGC-FN (favor neoplastic) แต่ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคป และ endocervical curettage ไม่พบรอยโรคหรือพบรอยโรคที่รุนแรงน้อยกว่ามะเร็ง แนะนำให้ตัดปากมดลูกเพื่อการวินิจฉัย (diagnostic excision) โดยพยายามตัดให้ได้ชิ้นเนื้อที่สามารถประเมินรอยโรคที่ขอบได้ ร่วมกับการทำ endocervical sampling

แผนภูมิที่ 7 การดูแลขั้นต่อไปและการตรวจติดตามในสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาเป็น AGC เมื่อผลการตรวจเบื้องต้นไม่พบความผิดปกติ



* Diagnostic excision procedure หมายถึง การตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวย ซึ่งอาจจะตัดด้วยมีด หัวงไฟฟ้า หรือเลเซอร์ ควรตัดให้ได้ชิ้นเนื้อเป็นชิ้นเดียวและสามารถแปลผลทางพยาธิวิทยาได้อย่างแม่นยำ

III. ผลการตรวจหาเชื้อ HPV ผิดปกติ

การตรวจหาเชื้อ HPV มี 2 แบบ คือ

1. HPV DNA testing (HPV testing) เป็นการตรวจหาเชื้อ HPV กลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk)⁽¹³⁻¹⁴⁾ สายพันธุ์ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งปากมดลูก มากกว่าร้อยละ 99^(33, 34)

2. HPV genotyping เป็นการตรวจระบุสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ซึ่งปัจจุบันจะตรวจหาเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 เป็นหลัก เพราะมีศักยภาพในการก่อมะเร็งสูงที่สุด

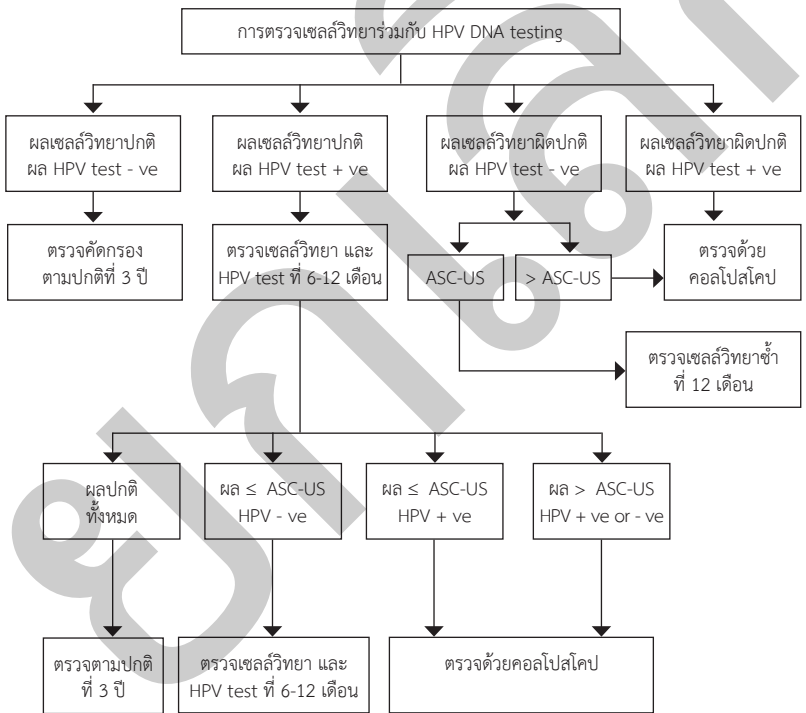
ในปัจจุบันถ้าจะตรวจคัดกรองโดยการตรวจหาเชื้อ HPV ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย แนะนำให้ทำ HPV testing ควบคู่ไปกับการตรวจทางเซลล์วิทยาซึ่งเรียกว่า “co-testing” ในสตรีที่มีอายุ ≥ 30 ปี แนวทางการดูแลรักษาต่อไปขึ้นกับผลการตรวจทางเซลล์วิทยาและผล HPV testing ดังต่อไปนี้⁽¹⁾ (แผนภูมิที่ 8)

1. ผลการตรวจทั้ง 2 วิธีปกติ คือ เซลล์วิทยาไม่พบความผิดปกติ และผล HPV testing เป็นลบ ให้ตรวจคัดกรองครั้งต่อไปได้หลัง 3 ปี ไม่ควรตรวจซ้ำเร็วกว่านั้น
2. ผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น \geq ASC-US และผล HPV testing เป็นบวก ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี
3. ผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASC-US และผล HPV testing เป็นลบ ให้ตรวจเซลล์วิทยาซ้ำที่ 12 เดือน
4. ผลการตรวจเซลล์วิทยาปกติ แต่ผล HPV testing เป็นบวก การดูแลรักษาอาจทำได้ 2 แนวทาง คือ⁽¹⁾ (แผนภูมิที่ 9)

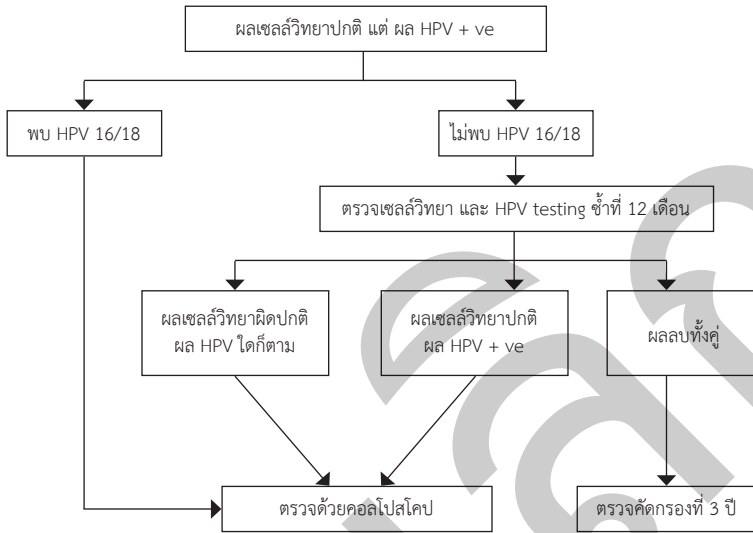
4.1 การตรวจ HPV 16/18 genotyping ถ้าไม่พบเชื้อ HPV 16/18 ให้ตรวจ HPV testing และตรวจเซลล์วิทยาซ้ำในอีก 12 เดือน ถ้าพบเชื้อ HPV 16/18 ให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปีต่อไป

4.2 การตรวจ HPV testing และเซลล์วิทยาซ้ำในอีก 12 เดือน ถ้าผลผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปีต่อไป ถ้าผลการตรวจปกติทั้ง 2 วิธี ให้ตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติที่ 3 ปี

แผนภูมิที่ 8 การดูแลสตรีตามผลการตรวจเซลล์วิทยาร่วมกับการตรวจ HPV DNA testing



แผนภูมิที่ 9 การดูแลสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปกติ แต่ ผล HPV test positive โดยการตรวจ HPV 16/18 genotyping



เอกสารอ้างอิง

1. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17(5 Suppl 1): S1-S27.
2. Davey DD, Cox JT, Austin RM, Birdsong G, Colgan TJ, Howell LP, et al. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines. J Low Genit Tract Dis 2008; 12: 71-81.

3. Kiatpongsan S, Niruthisard S, Mutirangura A, Trivijitsilp P, Vasuratna A, Chaithongwongwatthana S, et al. Role of human papillomavirus DNA testing in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 262-5.
4. Kantathavorn N, Kietpeerakool C, Suprasert P, Srisomboon J, Khunamornpong S, Nimmanhaeminda K, et al. Clinical relevance of atypical squamous cells of undetermined significance by the 2001 Bethesda system: experience from a cervical cancer high incidence region. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 785-8.
5. Panyanupap A, Thaweekul Y, Poomtavorn Y, Mairaing K, Suwannarurk K, Pattaraarchachai J, et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) pap smears: hospital based, dynamic population area. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 159-63.
6. Pothisuwan M, Pataradool K, Tangjitgamol S, Srijaipracharoen S, Manusirivithaya S, Thawaramorn T. Visual inspection with acetic acid for detection of high grade lesion in atypical squamous cells and low grade squamous intraepithelial lesions from cervical Pap smear. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 145-51.
7. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.

8. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1383-92.
9. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-55.
10. Management of abnormal cervical cytology and histology. ACOG Practice Bulletin No. 99. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1419-44.
11. Ferris DG, Wright TC, Jr., Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract* 1998; 46: 125-34.
12. Liman AK, Giampoli EJ, Bonfiglio TA. Should women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, receive reflex human papillomavirus-DNA testing? *Cancer* 2005; 105: 457-60.
13. Srodon M, Parry Dilworth H, Ronnett BM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic performance, human papillomavirus testing, and follow-up results. *Cancer* 2006; 108: 32-8.
14. Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer* 2006; 108: 298-305.

15. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Tantipalakorn C, Suprasert P, Khunamornpong S, Nimmanhaeminda K, et al. Underlying pathology of women with “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” smears, in a region with a high incidence of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 204-9.
16. Khuakoonratt N, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Pataradule K, Thavaramara T, et al. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) at cervical pap smear. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 253-7.
17. Boonlikit S. Prevalence of high-grade cervical lesion in women with LSIL and HSIL cytology and prevalence of invasive cancer in women cytologically positive for malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 715-8.
18. Kiatiyosnusorn R, Suprasert P, Srisomboon J, Siriaree S, Khunamornpong S, Kietpeerakool C. High-grade histologic lesions in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology from a region of Thailand with a high incidence of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 110: 133-6.
19. Kantathavorn N, Phongnarisorn C, Srisomboon J, Suprasert P, Siriaungkul S, Khunamornpong S, et al. Northern Thai women with high grade squamous intraepithelial lesion on cervical cytology have high prevalence of underlying invasive carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 477-9.

20. Ferris DG, Hainer BL, Pfenninger JL, Zuber TJ. 'See and treat' electrosurgical loop excision of the cervical transformation zone. *J Fam Pract* 1996; 42: 253-7.
21. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 102-7.
22. Charoenkwan K, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Khunamornpong S, Suprasert P, Phongnarisorn C, et al. A "See and Treat" approach for high grade squamous intraepithelial lesion on cervical cytology. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 865-8.
23. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, 3rd, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM, Jr. A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9: 2-6.
24. Sawangsang P, Sae-Teng C, Suprasert P, Srisomboon J, Khunamornpong S, Kietpeerakool C. Clinical significance of atypical glandular cells on Pap smears: experience from a region with a high incidence of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 496-500.
25. Chatchotikawong U, Ruengkachorn I, Laiwejpithaya S. Factors predicting pathologic significance among women with atypical glandular cells on liquid-based cytology. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119: 30-4.

26. Tam KF, Cheung AN, Liu KL, Ng TY, Pun TC, Chan YM, et al. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 603-7.
27. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 494-500.
28. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS, 3rd, Eastham ML, Modesitt SC. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1,285-91.
29. Diaz-Montes TP, Farinola MA, Zahurak ML, Bristow RE, Rosenthal DL. Clinical utility of atypical glandular cells (AGC) classification: cytohistologic comparison and relationship to HPV results. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 366-71.
30. Lai CR, Hsu CY, Tsay SH, Li AF. Clinical significance of atypical glandular cells by the 2001 Bethesda System in cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 2008; 52: 563-7.
31. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 243-8.
32. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital

laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 383-9.

33. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
34. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-32.