

แนวทางเวชปฏิบัติ
ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การดูแลรักษาสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีรอยโรค
CIN และ AIS
RTCOG Clinical Practice Guideline
Management of Women with CIN and AIS

เอกสารหมายเลข GY 014
จัดทำโดย คณะอนุกรรมการมะเร็งวิทยานรีเวช
พ.ศ. 2556-2558
คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ
พ.ศ. 2556-2558
วันที่อนุมัติต้นฉบับ 20 มีนาคม พ.ศ. 2558

คำนำ

คำแนะนำฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์และผู้เกี่ยวข้อง ในการดูแลรักษาสตรีที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของปากมดลูก เป็น cervical intraepithelial neoplasia (CIN) และ adenocarcinoma in situ (AIS) ซึ่งเป็นคำแนะนำที่ต่อเนื่องมาจากการดูแลรักษาสตรีที่มีผลการ

ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกผิดปกติ การจัดทำคำแนะนำฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์เชิงประจักษ์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบัน โดยทั่วไปการรักษารอยโรคภายในเยื่ออุ้งทรวงมดลูกทั้ง CIN และ AIS ขึ้นกับความรุนแรงของรอยโรคว่าเป็น CIN 1, CIN 2, CIN 3 หรือ AIS ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปีเพียงพอหรือไม่เพียงพอ อายุและความต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย ความพร้อมของอุปกรณ์ที่ใช้รักษา ประสบการณ์และความชำนาญของแพทย์ ประสิทธิภาพหรือประโยชน์ของการรักษาแต่ละวิธี ความพึงพอใจของผู้ป่วยและโรคทางนรีเวชอื่น ๆ ที่เป็นร่วมด้วย เช่น เนื้องอกมดลูก เนื้องอกรังไข่หรือมดลูกหย่อน เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการรักษารอยโรค CIN และ AIS การดูแลให้คำแนะนำแก่สตรีในการปฏิบัติงานจริงอาจมีการปรับเปลี่ยนได้ตามบริบทของทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ รวมทั้งความต้องการของสตรี และบุคลากรผู้เกี่ยวข้อง คำแนะนำฉบับนี้มีไว้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติ หรือยกเลิกการปฏิบัติวิธีการดูแลรักษาและให้คำแนะนำแก่สตรี หรือใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมายแต่อย่างใด

ความเป็นมาของปัญหา

จุดประสงค์หลักของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก คือ การตรวจหาความผิดปกติเพื่อวินิจฉัย รอยโรคก่อนมะเร็ง (precancerous หรือ preinvasive lesions) ซึ่งได้แก่ CIN 2-3 และ AIS เพื่อให้การบำบัดรักษาก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ทั้งนี้เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งปากมดลูก คือ การลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูก คำแนะนำการรักษารอยโรคภายในเยื่ออุ้งทรวงมดลูกทั้ง CIN และ AIS ฉบับนี้อ้างอิงตามคำแนะนำของ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ฉบับล่าสุดที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2013^(1, 2)

วัตถุประสงค์

เพื่อให้การดูแลรักษาสตรีที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology) ของปากมดลูกเป็น cervical intraepithelial neoplasia (CIN) และ adenocarcinoma in situ (AIS) เป็นมาตรฐานเดียวกัน

ความครอบคลุม

สูตินรีแพทย์

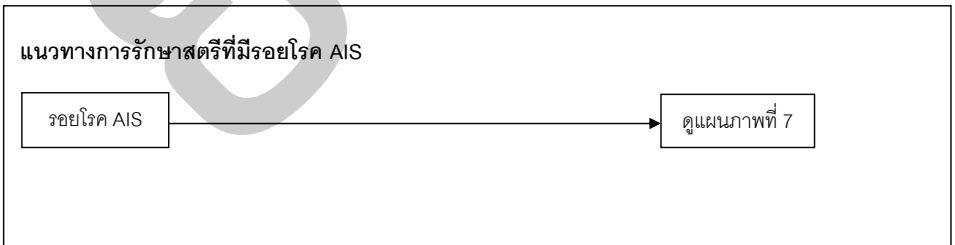
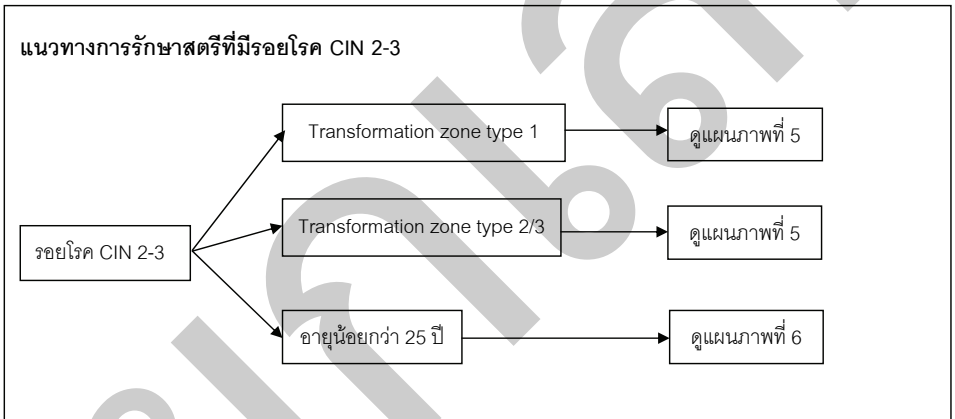
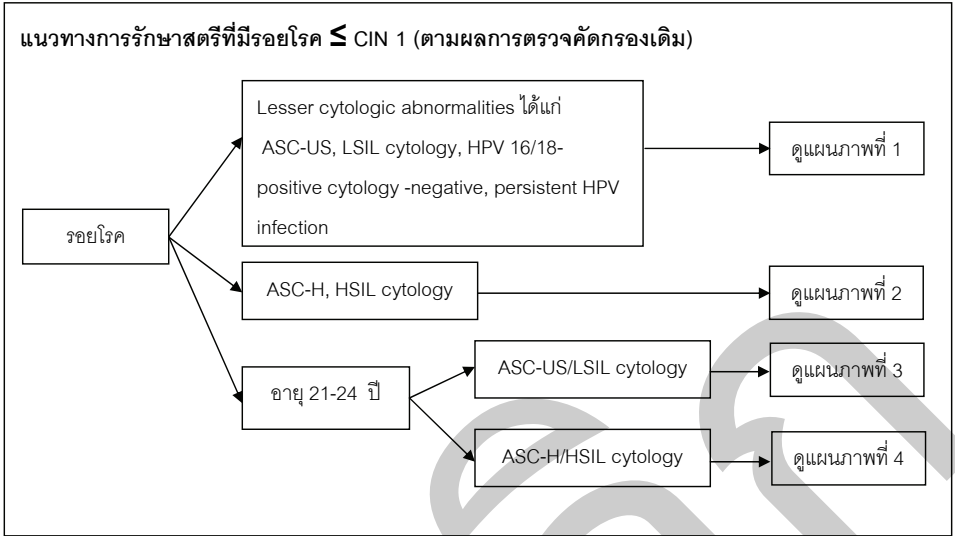
นิยามคำย่อและคำเต็ม

AIS	= adenocarcinoma in situ
ASC-H	= atypical squamous cells cannot exclude HSIL
ASC-US	= atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	= cervical intra-epithelial neoplasia
CIN 1	= grade 1 cervical intra-epithelial neoplasia
CIN 2-3	= grade 2-3 cervical intra-epithelial neoplasia
ECB	= endocervical brushing
ECC	= endocervical curettage
ECS	= endocervical sampling หมายถึง การทำ ECB หรือ ECC ก็ได้
HPV	= human papillomavirus
HSIL	= high-grade squamous intra-epithelial lesions ในทางพยาธิวิทยา หมายถึง รอยโรค CIN 2 และ CIN 3
LSIL	= low-grade squamous intra-epithelial lesion ในทางพยาธิวิทยา หมายถึง รอยโรค CIN 1

Transformation zone type 1 = มองเห็น transformation zone ทั้งหมด สามารถมองเห็นรอยโรคได้โดยรอบ และรอยโรคอยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้าน ectocervix

Transformation zone type 2 = มองเห็น transformation zone ทั้งหมด สามารถมองเห็นรอยโรคได้โดยรอบ รอยโรคบางส่วนอยู่ใน endocervix

Transformation zone type 3 = ไม่สามารถมองเห็น transformation zone ทั้งหมด ไม่สามารถมองเห็นรอยโรคได้โดยรอบ รอยโรคบางส่วนที่อยู่ใน endocervix



การดำเนินโรคของ CIN 1

CIN 1 เป็นพยาธิสภาพที่เกิดจากการติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) ทั้งชนิดความเสี่ยงสูง (high-risk HPV) และชนิดความเสี่ยงต่ำ (low-risk HPV) CIN1 ส่วนใหญ่จะหายไปเองโดยเฉพาะในสตรีอายุน้อย โอกาสกลายเป็น CIN 2 ขึ้นไป (CIN 2+) ค่อนข้างน้อย^(1, 2) อย่างไรก็ตามอาจมีความเสี่ยงต่อการมีรอยโรค CIN 3 ขึ้นไป (CIN 3+) ซ่อนเร้นอยู่ในสตรีบางรายที่พบ CIN 1 จากการตัดชิ้นเนื้อโดยใช้คอลโปสโคปีชี้นำ (colposcopically directed biopsy) ความเสี่ยงดังกล่าวขึ้นกับผล cytology ก่อนหน้านั้น ถ้าเป็น ASC-US หรือ LSIL cytology จะมีความเสี่ยงต่อการมีหรือการเป็นรอยโรค CIN 3+ ภายใน 5 ปี ประมาณร้อยละ 3.8 หากผล cytology เป็น ASC-H, HSIL และ AGC⁽³⁾ ความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงขึ้นเป็นร้อยละ 15 ดังนั้น แนวทางการดูแลรักษา CIN 1 จึงขึ้นอยู่กับผล cytology ก่อนหน้านั้น

ถ้าผล HPV test และ cytology ที่พบจากการตรวจคัดกรองมีความผิดปกติเล็กน้อย ซึ่งได้แก่ ASC-US, LSIL หรือ cytology negative แต่พบ HPV 16/18 positive และ persistent high risk HPV infection สายพันธุ์ใดก็ตาม ความเสี่ยงต่อการเป็น CIN 3+ หรือ การมีรอยโรค CIN 3+ ซ่อนเร้นจะต่ำกว่าในกรณีที่พบผล cytology ผิดปกติรุนแรงมากกว่า ดังนั้น ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปีไม่พบรอยโรคหรือพบเพียง CIN 1 สามารถดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามได้^(1, 2)

การตรวจไม่พบรอยโรค CIN 2+ จากการตรวจด้วยคอลโปสโคปีในสตรีที่มี HSIL cytology ไม่ได้แสดงว่าไม่มีรอยโรคดังกล่าว ซึ่งหากไม่ได้ทำ diagnostic excision แล้วจะต้องมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินโรคของ HSIL cytology ที่ดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามมีน้อยมาก⁽³⁾

การดูแลรักษาผล endocervical sampling (ECS) เป็น CIN 1

การดูแลรักษากรณีผล ECS เป็น CIN 1 ขึ้นกับผลการตรวจเซลล์วิทยา ก่อนหน้านี้^(1, 2)

1. ถ้าผล cytology \leq LSIL และไม่พบรอยโรค CIN 2+ จากการทำ colposcopic biopsy แนะนำให้ตรวจติดตามตามแนวทางมาตรฐาน ในการดูแลรักษา CIN 1 และเพิ่มการตรวจ ECS ที่ 12 เดือนด้วย

2. ถ้าผล cytology เป็น ASC-H, HSIL หรือ AGC หรือผล colposcopic biopsy เป็น CIN 2+ แนะนำให้ดูแลตามแนวทางมาตรฐาน ที่จำเพาะต่อความรุนแรงของรอยโรค ถ้ายังไม่ได้รับการแนะนำให้ทำ ECS ซ้ำ ในช่วงที่ตรวจประเมินด้วย

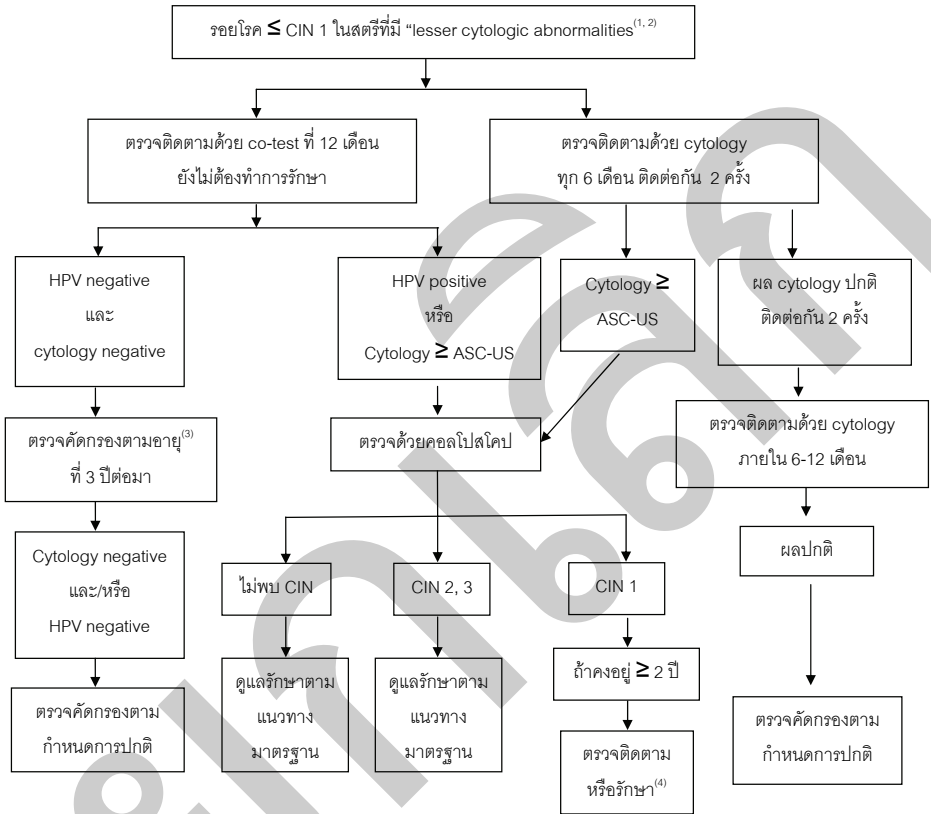
การดูแลรักษาสตรีที่มีผลเซลล์วิทยามีผิดปกติแบบรุนแรงน้อย (lesser abnormalities) และตรวจไม่พบรอยโรคหรือพบเพียงรอยโรค CIN 1

แนะนำให้ดูแลรักษาโดยตรวจ cytology ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 1 ปี หากผลปกติติดต่อกัน ให้นัดสตรีให้มารับการตรวจ cytology ภายใน 6-12 เดือน อีก 1 ครั้ง ถ้าผลตรวจปกติทั้งสามครั้งติดต่อกัน แนะนำให้เข้ารับการตรวจคัดกรอง ตามปกติ^(3, 6) ในสถานที่ที่สามารถตรวจ HPV test ได้ แนะนำให้ทำการตรวจ co-testing ที่ 1 ปี ตั้งแผนภาพที่ 1 ถ้าผลปกติทั้งคู่แนะนำให้ตรวจคัดกรองซ้ำ ตามอายุที่ 3 ปี (ถ้าอายุน้อยกว่า 30 ปีให้ตรวจ cytology อย่างเดียว ถ้าอายุ \geq 30 ปี ให้ตรวจ co-testing) ถ้าผลปกติทั้งหมดอีก แนะนำให้ตรวจคัดกรอง ตามกำหนดการปกติได้ ถ้าผลผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วย คอลโปสโคป ต่อไป^(1, 2)

ถ้ารอยโรค CIN 1 คงอยู่นานเกิน 2 ปี จะดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามหรือจะทำการรักษาก็ได้ หากผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปเห็นรอยโรค

อยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้านนอก (transformation zone ชนิดที่ 1) จะรักษาด้วยวิธี ablation หรือ excision ก็ได้ หากผลการตรวจด้วยคอลโปสโกปีพบว่ารอยโรคบางส่วนมีการลามเข้าไปใน endocervix หรือไม่สามารถเห็นรอยโรคได้ทั้งหมด (transformation zone ชนิดที่ 2 หรือชนิดที่ 3) หรือผล ECS เป็น CIN 2-3 หรือ ungraded CIN หรือเคยได้รับการรักษามาก่อน แนะนำให้ excision ทั้งนี้ขึ้นกับดุลพินิจและประสบการณ์ของแพทย์ผู้ดูแลรักษา อุปกรณ์การรักษา และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับด้วย หากผลการตรวจด้วยคอลโปสโกปีพบว่ารอยโรคบางส่วนมีการลามเข้าไปใน endocervix หรือไม่สามารถเห็นรอยโรคได้ทั้งหมด ไม่ควรรักษาด้วยวิธี ablation เช่น การใช้ยา podophylline จี้ที่ปากมดลูกหรือช่องคลอด และไม่แนะนำให้ทำการตัดมดลูกออก (hysterectomy) เพื่อรักษา CIN 1

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาเมื่อตรวจไม่พบรอยโรคหรือพบรอยโรค CIN 1 ในสตรีที่มี lesser cytologic abnormalities^(1, 2)



1. ผลการตรวจคัดกรองที่มีความเสี่ยงต่อการมีรอยโรค CIN 3+ ต่ำกว่าผลการตรวจอื่น ได้แก่ ASC-US หรือ LSIL cytology, ผล HPV 16/18 positive แต่ cytology negative, persistent HPV infection ที่ไม่ระบุสายพันธุ์
2. ถ้าตั้งครรภ์หรืออายุ 21-24 ปี แนวทางการดูแลรักษาอาจจะแตกต่างออกไป
3. ถ้าอายุ < 30 ปี ตรวจด้วย cytology อย่างเดียว ถ้าอายุ ≥ 30 ปี ตรวจด้วย co-testing
4. อาจรักษาด้วยวิธี ablation หรือ excision แนะนำให้รักษาด้วย excision ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโกปีพบว่ารอยโรคบางส่วนมีการลามเข้าไปใน endocervix หรือไม่สามารถเห็นรอยโรคได้ทั้งหมด (transformation zone ชนิดที่สองหรือชนิดที่สาม) หรือ ECC พบ CIN 2+ หรือเคยได้รับการรักษามาก่อน

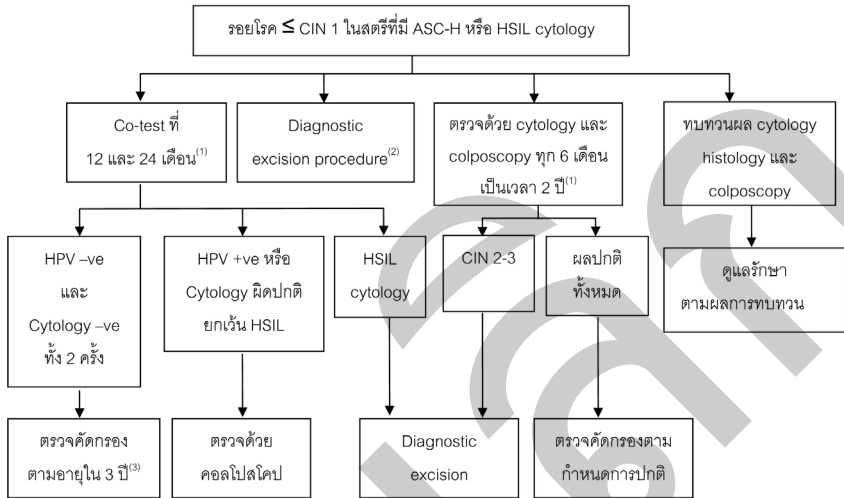
การดูแลรักษาสตรีที่มีผล ASC-H หรือ HSIL cytology และตรวจไม่พบรอยโรคหรือพบรอยโรค CIN 1

ถ้าเป็นไปได้ควรทำการทบทวนผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปี ผล cytology และผลพยาธิวิทยา แล้วดูแลตามผลการทบทวนนั้น

ถ้าตรวจไม่พบรอยโรค CIN 2+ แล้ว แนะนำให้ดูแลรักษาโดย^(1, 2)
(แผนภูมิที่ 2)

1. การทำ diagnostic excisional procedure หรือ
2. การตรวจติดตามด้วยการตรวจ cytology และตรวจด้วยคอลโปสโคปี ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี แต่ต้องมีทั้ง 2 เงื่อนไขต่อไปนี้ คือ การตรวจด้วยคอลโปสโคปีครั้งแรก สามารถเห็นรอยโรคอยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้านนอก (transformation zone ชนิดที่หนึ่ง) และผลการทำ ECS ปกติ หากผลปกติติดต่อกันตลอด จึงแนะนำให้เข้ารับการตรวจคัดกรองตามปกติ⁽⁴⁾
3. ในสถานที่ที่สามารถตรวจ HPV test ได้ แนะนำให้ทำการตรวจติดตามด้วย co-testing ที่ 12 เดือน และ 24 เดือน แต่ต้องมีทั้ง 2 เงื่อนไขเช่นเดียวกับในข้อที่ 2 หากผล co-testing ปกติทั้ง 2 ครั้ง แนะนำให้กลับมาตรวจคัดกรองภายใน 3 ปีได้ ถ้าผลการตรวจผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี แต่ถ้าผลการตรวจติดตามเป็น HSIL cytology ครั้งใดครั้งหนึ่งแนะนำให้ทำ diagnostic excision ต่อไป^(1,2)

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการดูแลรักษาเมื่อตรวจไม่พบรอยโรคหรือพบรอยโรค CIN 1 ในสตรีที่มีผล ASC-H หรือ HSIL cytology^(1, 2)



1. เมื่อผลการตรวจด้วยคอลโปสโกปีสามารถเห็นรอยโรคอยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้านนอก (transformation zone ชนิดที่หนึ่ง) และผล ECS ปกติ ไม่เช่นนั้นแล้วต้องทำ diagnostic excision
2. ยกเว้นในสตรีตั้งครรภ์และสตรีอายุ 21-24 ปี
3. ถ้าอายุ < 30 ปี ตรวจด้วย cytology ถ้าอายุ ≥ 30 ปี ตรวจด้วย co-testing

การดูแลรักษารอยโรค CIN 1 ในสตรีอายุ 21-24 ปี

รอยโรค CIN 1 ที่ตรวจพบในสตรีอายุ 21-24 ปี ที่มีผล ASC-US หรือ LSIL cytology แนะนำให้ดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามด้วย cytology ทุก 12 เดือน ดังแผนภูมิที่ 3 ไม่แนะนำให้ตรวจติดตามด้วย HPV testing^(1, 2)

- ถ้าผล cytology ที่ 12 เดือน เป็น ASC-H หรือ HSIL แนะนำให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปี

- ถ้าผล cytology ที่ 24 เดือน เป็น \geq ASC-US แนะนำให้ตรวจด้วยคอลโปสโคป
- ถ้าผล cytology ปกติทั้ง 2 ครั้ง แนะนำให้ตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติได้

สำหรับรอยโรค CIN 1 ที่ตรวจพบในสตรีอายุ 21-24 ปี ที่มีผล ASC-H หรือ HSIL cytology การดูแลรักษามี 2 แนวทาง ขึ้นกับผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปและผลการทำ ECS ดังแผนภูมิที่ 4 คือ^(1,2)

1. ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปสามารถเห็นรอยโรคอยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้านนอก (transformation zone ชนิดที่ 1) และผล ECS ปกติ แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยการตรวจคอลโปสโคปและตรวจ cytology ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี

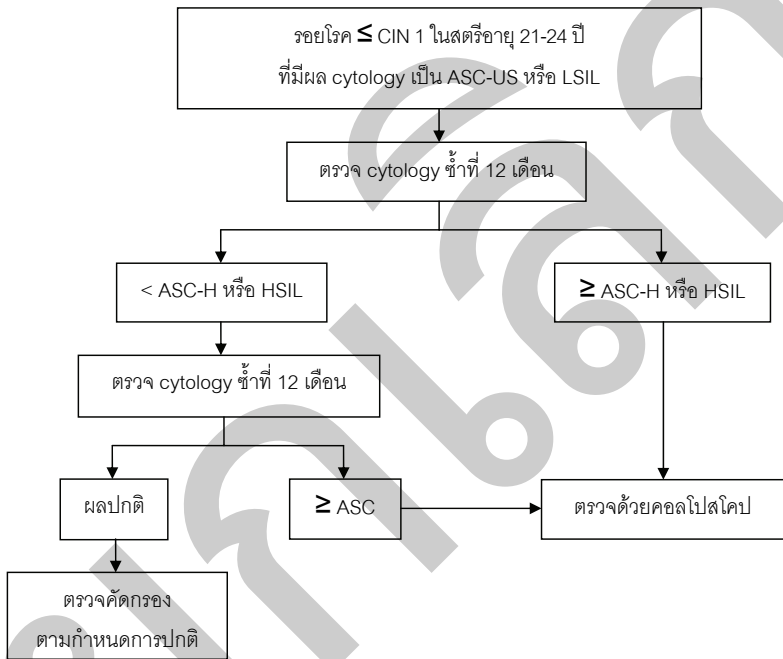
- ถ้าตรวจพบรอยโรค CIN 2-3 ให้ดูแลรักษาตามแนวทางสำหรับสตรีอายุน้อย
- ถ้าการตรวจด้วยคอลโปสโคป พบผลพยาธิวิทยาชนิดรุนแรง (high-grade lesion) หรือ HSIL cytology คงอยู่นาน 1 ปี แนะนำให้ทำการ biopsy
- ถ้า HSIL cytology คงอยู่นานถึง 2 ปี แล้วยังตรวจไม่พบรอยโรค CIN 2+ แนะนำให้ทำ diagnostic excision

2. ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปพบว่ารอยโรคบางส่วนมีการลามเข้าไปใน endocervix หรือไม่สามารถเห็นรอยโรคได้ทั้งหมด (transformation zone ชนิดที่ 2 หรือชนิดที่ 3) หรือผล ECS พบรอยโรค CIN 2-3 หรือ ungraded CIN แนะนำให้ดูแลรักษาโดยการทำการ diagnostic excision

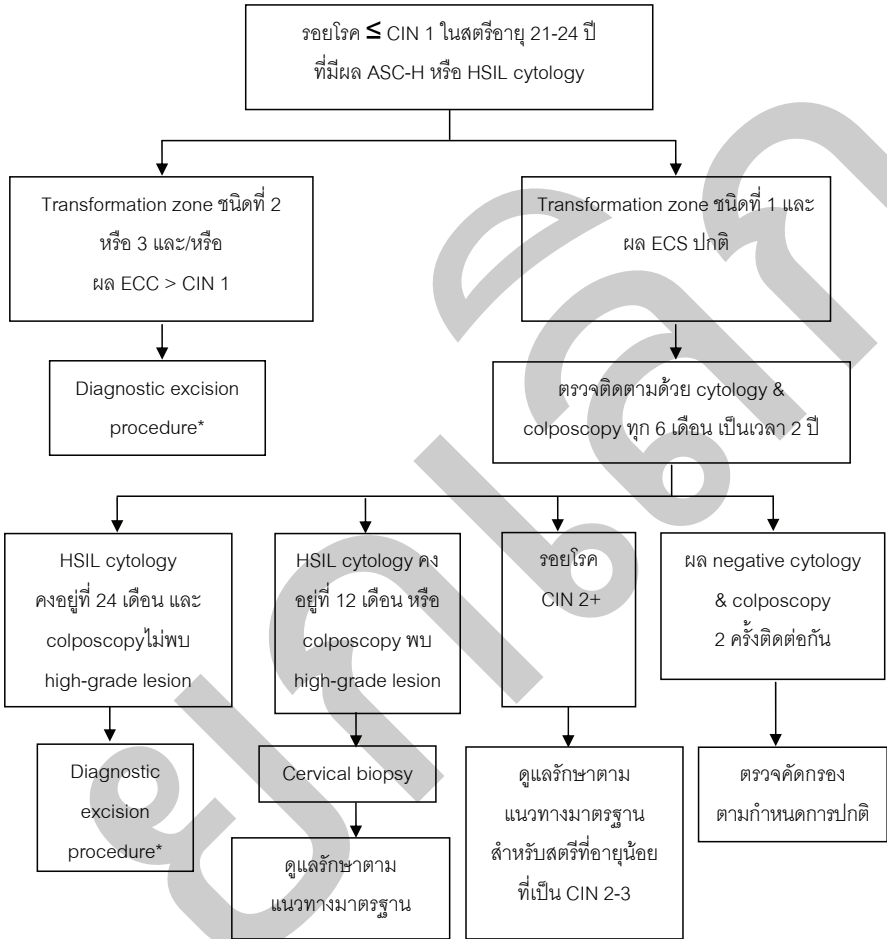
ประเด็นสำคัญ คือ ไม่ว่าผล cytology ก่อนหน้าจะเป็นอะไรก็ตาม ยังไม่แนะนำให้ทำการรักษาสตรีอายุ 21-24 ปีที่มีรอยโรค CIN 1 เนื่องจากรอยโรค

ส่วนใหญ่จะหายไปได้เอง ถ้าตรวจพบรอยโรค CIN 1 ในสตรีตั้งครรภ์ แนะนำให้ดูแลโดยการตรวจติดตาม ยังไม่ต้องทำการรักษาใด ๆ^(1, 2)

แผนภูมิที่ 3 แนวทางการดูแลรักษาเมื่อตรวจไม่พบรอยโรคหรือพบรอยโรค CIN 1 ในสตรีอายุ 21-24 ปี ที่มีผล ASC-US หรือ LSIL cytology^(1, 2)



แผนภูมิที่ 4 แนวทางการดูแลรักษาเมื่อตรวจไม่พบรอยโรคหรือ
พบรอยโรค CIN 1 ในสตรีอายุ 21-24 ปี ที่มีผล ASC-H
หรือ HSIL cytology^(1, 2)



* ถ้าไม่ได้ตั้งครรภ

การดูแลรักษารอยโรค CIN 2- 3

การวินิจฉัยแยกระหว่างรอยโรค CIN 2 กับ CIN 3 ในบางรายอาจจะยาก รอยโรค CIN 3 ถือว่าเป็น รอยโรคใกล้มะเร็งปากมดลูกมากกว่า โอกาสหายไปเองมีน้อยกว่า จึงไม่ควรดูแลด้วยการติดตามการรักษา ทั้งนี้โดยไม่คำนึงถึงอายุและความต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ในอนาคต อย่างไรก็ตาม ถ้าตรวจพบรอยโรค CIN 2 ต้องให้การรักษา ยกเว้นในบางกรณีพิเศษ เช่น อายุน้อย การตรวจพบ CIN 3 ในขณะตั้งครรภ์ ไม่ได้มีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์และมารดา แต่การรักษาจะมีความเสี่ยงสูงมากต่อการตกเลือดและการแท้ง จึงแนะนำให้ทำการรักษาภายหลังสิ้นสุดการตั้งครรภ์^(1,2)

การดูแลรักษารอยโรค CIN 2-3 ขึ้นกับผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปี และผล ECS ดังแผนภูมิที่ 5 ดังนี้^(1, 2)

1. ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปี สามารถเห็นรอยโรคอยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้านนอก (transformation zone ชนิดที่ 1) อาจรักษาด้วยวิธี excision หรือ ablation ก็ได้ ยกเว้นในสตรีตั้งครรภ์และสตรีอายุน้อย

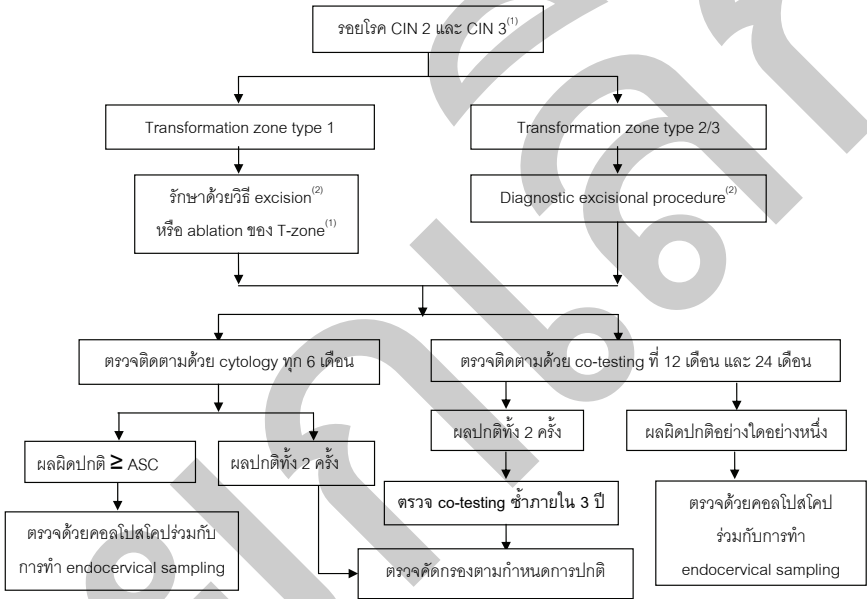
2. ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปีพบวาร์รอยโรคบางส่วนมีการลามเข้าไปใน endocervix หรือไม่สามารถเห็นรอยโรคได้ทั้งหมด (transformation zone ชนิดที่ 2 หรือชนิดที่ 3) หรือ ECS พบ CIN 2-3 หรือ ungraded CIN หรือ CIN 2-3 ที่มีการกลับเป็นซ้ำ แนะนำให้ทำ diagnostic excision ไม่ควรทำ ablation ไม่แนะนำให้ดูแลรักษารอยโรค CIN 2-3 โดยการตรวจติดตามด้วยการตรวจด้วยคอลโปสโคปี และการตรวจด้วย cytology ยกเว้นในกรณีสตรีตั้งครรภ์และสตรีอายุน้อยเท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้การตัดมดลูกออก (hysterectomy) เป็นการรักษาลำดับแรกสำหรับ CIN 2-3

องค์การอนามัยโลก ได้แนะนำให้ใช้ loop electrosurgical excision procedure (LEEP) ในการรักษา CIN มากกว่าวิธี cryotherapy หากอยู่ในสถานที่ที่มีความพร้อม ไม่แนะนำให้ใช้วิธี cryotherapy ในรายที่รอยโรคมีการ

ลูกกลมเข้าไปใน endocervical canal หรือรอยโรคที่มีพื้นที่มากกว่าร้อยละ 75 ของปากมดลูกด้าน ectocervix^(5, 6)

นอกจากนี้ พยาธิแพทย์ควรรายงานว่าชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัดปากมดลูกมีส่วนของ squamo-columnar junction (SCJ) หรือไม่ เพื่อประเมินความสมบูรณ์ในการตัดและความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษา⁽⁷⁾

แผนภูมิที่ 5 แนวทางการดูแลรักษารอยโรค CIN 2 และ CIN 3 จาก การตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาด้วยการทำ biopsy^(1,2)



1. แนวทางการดูแลรักษาอาจแตกต่างกันในกรณีสตรีตั้งครรภ์หรือสตรีอายุน้อยกว่า 25 ปี
2. ถ้าตรวจพบรอยโรค CIN 2-3 ที่ขอบของชิ้นเนื้อ หรือจากการทำ ECS หลัง excision อาจดูแลโดย
 - การตรวจติดตามด้วย cytology และ ECS ที่ 6 เดือน หรือ
 - การทำ repeat excision หรือ
 - การทำ hysterectomy ถ้าไม่สามารถทำ re-excision ได้

การดูแลรักษารอยโรค CIN 2-3 ในสตรีอายุน้อยกว่า 25 ปี

แนวทางการดูแลรักษาขึ้นกับผลการตรวจด้วยคอลโปสโคป และความรุนแรงของรอยโรค CIN ดังแผนภูมิที่ 6^(1,2)

1. ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปสามารถเห็นรอยโรคอยู่ที่บริเวณปากมดลูกด้านนอก (transformation zone ชนิดที่ 1) อาจจะดูแลรักษาโดย

1.1 การรักษาดังวิธี ablation ส่วนการรักษาด้วยวิธี excision ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบถึงข้อดีข้อเสีย

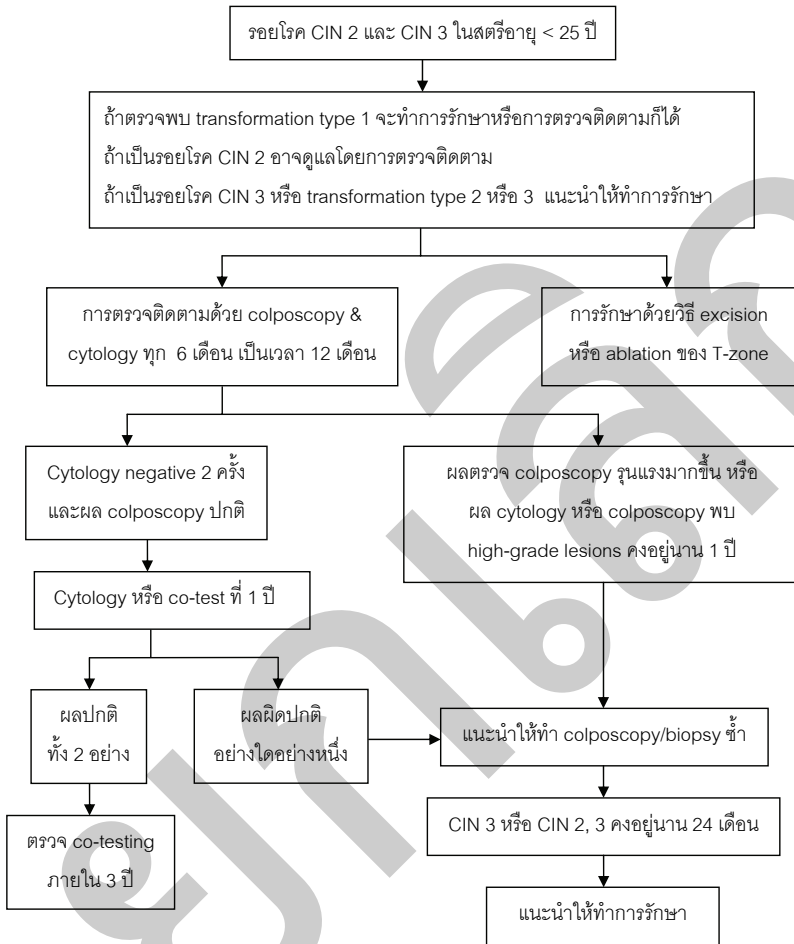
1.2 การตรวจติดตามด้วยคอลโปสโคป และ cytology ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 12 เดือน

- ถ้าผลการตรวจทั้ง 2 อย่างปกติ 2 ครั้ง อาจตรวจติดตามด้วย cytology หรือ co-testing ที่ 1 ปี ต่อมา ถ้าการตรวจติดตามครั้งใดครั้งหนึ่งผิดปกติ ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคป
- ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปพบรอยโรคที่รุนแรงมากขึ้น หรือพบ high-grade lesion ใน cytology หรือ colposcopy คงอยู่ที่ 1 ปี แนะนำให้ทำ biopsy ซ้ำ

2. ผลการตรวจคอลโปสโคป พบว่ารอยโรคบางส่วนมีการลามเข้าไปใน endocervix หรือไม่สามารเห็นรอยโรคได้ทั้งหมด (transformation zone ชนิดที่ 2 หรือชนิดที่ 3) หรือรอยโรคเป็น CIN 3 หรือ CIN 2-3 คงอยู่นาน 24 เดือน แนะนำให้ทำการรักษา

3. ถ้ารอยโรคเป็น CIN 2 แนะนำให้ดูแลรักษาโดยการตรวจติดตาม แต่จะทำการรักษาก็ได้

แผนภูมิที่ 6 แนวทางการดูแลรักษารอยโรค CIN 2-3 ในสตรีอายุน้อยกว่า 25 ปี^(1, 2)



การดูแลรักษารอยโรค CIN 2, 3 ในสตรีตั้งครรภ์

ถ้าไม่มีมะเร็งระยะลุกลาม และอายุครรภ์ยังไม่มาก แนะนำให้ดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามด้วย cytology และ/หรือตรวจด้วยคอลโปสโคปทุก 12 สัปดาห์ ถ้าลักษณะรอยโรคที่พบจากการตรวจด้วยคอลโปสโคป สงสัยมะเร็งระยะลุกลาม หรือผล cytology เป็นมะเร็งระยะลุกลาม แนะนำให้ทำ biopsy^(1,2)

การทำ diagnostic excision จะแนะนำให้ทำก็ต่อเมื่อตรวจแล้วมีความสงสัยอย่างมากว่าเป็นมะเร็งระยะลุกลามเท่านั้น ถ้าไม่พบมะเร็งระยะลุกลามแล้ว ไม่แนะนำให้ทำการรักษารอยโรค CIN 2-3 ในขณะที่ตั้งครรภ์ หลังคลอดแล้วให้ทำการตรวจประเมินใหม่ด้วย cytology อาจร่วมกับการตรวจด้วยคอลโปสโคปแต่ไม่ควรทำก่อน 6 สัปดาห์หลังคลอด^(1,2)

การตรวจติดตามหลังการรักษารอยโรค CIN 2-3

หลังจากรักษารอยโรค CIN 2-3 แล้ว อาจตรวจติดตามด้วย

1. การตรวจ cytology ทุก 6 เดือน ถ้าผลผิดปกติ เป็น ASC-US หรือรุนแรงกว่า ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปต่อไป ถ้าผลปกติทั้ง 2 ครั้ง ให้ตรวจติดตามทุก 1 ปี เป็นเวลาอย่างน้อย 20 ปี^(1,2,4)

2. การทำ co-test ที่ 12 เดือน และ 24 เดือน ถ้าผลปกติทั้ง 2 ครั้ง แนะนำให้ตรวจ co-test ซ้ำที่ 3 ปี ถ้าผลตรวจผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วยคอลโปสโคป และ ECS ถ้าผล co-test ปกติทั้ง 3 ครั้ง แนะนำให้ตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติเป็นเวลานานอย่างน้อย 20 ปี แม้ว่าจะอายุมากกว่า 65 ปีแล้วก็ตาม ไม่แนะนำให้ทำการรักษาซ้ำหรือการตัดมดลูกออกเนื่องจากผล HPV positive^(1,2)

การดูแลรักษาในกรณีตรวจพบรอยโรค CIN 2-3 ที่ขอบของชั้นเนื้อ (Positive surgical margins)

ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจพบรอยโรค CIN 2-3 ที่ขอบของชั้นเนื้อที่ได้จากการทำ diagnostic excision จะมีโอกาสพบรอยโรคหลงเหลือ (residual lesion) สูงขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่พบรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อ โดยผู้ป่วยที่มีผลการตรวจพบรอยโรค CIN 2-3 ที่ขอบของชั้นเนื้อจะมีความเสี่ยงในการพบรอยโรคหลงเหลือได้ตั้งแต่ร้อยละ 15 ถึงร้อยละ 90 ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของชั้นเนื้อที่พบรอยโรค ขนาดของรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อ ขนาดของชั้นเนื้อจากการทำ diagnostic excision และเทคนิคการตัด⁽⁸⁻¹⁰⁾

ตำแหน่งที่พบรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อได้บ่อยที่สุดคือ ขอบด้าน endocervix ผู้ป่วยที่พบรอยโรคที่ขอบด้าน endocervix จะมีโอกาสพบรอยโรคหลงเหลืออยู่ได้ประมาณร้อยละ 30 ถึง ร้อยละ 90 โดยหากรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อมีความยาว 1-2 quadrants จะมีรอยโรคหลงเหลือประมาณร้อยละ 30 แต่หากรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อมีความยาว 3-4 quadrants จะพบรอยโรคหลงเหลือได้สูงถึงร้อยละ 90⁽⁹⁾ ส่วนผู้ป่วยที่พบรอยโรคที่ขอบด้าน ectocervix จะพบรอยโรคหลงเหลือได้ประมาณร้อยละ 20⁽⁸⁾

ส่วนความเสี่ยงต่อการพบรอยโรคหลงเหลือในผู้ป่วยที่พบความผิดปกติใน ECS ที่ทำหลัง diagnostic excision จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบความผิดปกติเกือบ 2 เท่า⁽⁹⁾

การดูแลรักษามี 3 แนวทาง ดังนี้^(1,2)

1. การตรวจประเมินซ้ำด้วย cytology และ ECS ที่ 4-6 เดือนหลังรักษา
2. ทำ diagnostic excision ซ้ำ

3. การตัดมดลูกออก ถ้าไม่สามารถทำ diagnostic excision ซ้ำได้อีก โดยง่าย

ถ้ารอยโรค CIN 2-3 กลับเป็นซ้ำหรือยังคงอยู่หลังรักษา อาจรักษา โดยการทำ diagnostic excision ซ้ำหรือการตัดมดลูกออกก็ได้^(1,2)

รอยโรค Adenocarcinoma in situ (AIS)

รอยโรค AIS แตกต่างจาก CIN หลายประการ เช่น ไม่มีลักษณะเฉพาะ ทางคอลโปสโคป การตรวจหาขอบเขตของรอยโรคยากกว่า และรอยโรคมักอยู่ใน endocervical canal ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ AIS จะคล้ายกับที่พบใน adenocarcinoma เพียงแต่จะไม่พบการลุกลามลงไปในพื้นที่stroma⁽¹¹⁾ ดังนั้น การทำ biopsy ถือว่าไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัยแยกมะเร็งระยะลุกลามได้ ต้องทำ diagnostic excision เพื่อการวินิจฉัยรอยโรค AIS เสมอ^(1,2)

การทำ diagnostic excision นั้น อาจทำได้ด้วยวิธี cold-knife conization (CKC) หรือ LEEP ก็ได้ แต่ควรหลีกเลี่ยงการตัดหลายชิ้น รวมทั้งการตัดแบบ top-hat หากเลือกทำ LEEP ควรใช้ห้วงขนาดใหญ่กว่าที่ใช้ตัดในรอยโรค CIN เพื่อให้สามารถตัดได้ลึกเข้าไปใน endocervix ในอดีตมักจะแนะนำให้ตัดด้วยวิธี CKC เพื่อลดการเกิดการทำลายเนื้อเยื่อจากความร้อน (thermal injury) ดังที่พบในชิ้นเนื้อที่ได้จากการทำ LEEP ซึ่งอาจจะส่งผลเสียต่อการแปลผล บริเวณขอบชิ้นเนื้อ และอาจจะมีผลต่อการวางแผนการดูแลรักษาต่อไปได้^(1,2)

การประเมินรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อมีความสำคัญต่อการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยที่พบ AIS โดยผู้ป่วยที่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อจะมีโอกาสพบรอยโรคหลงเหลือได้ตั้งแต่ร้อยละ 23 ถึง ร้อยละ 70⁽¹²⁻²⁰⁾ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อจะมีโอกาสพบรอยโรคหลงเหลือได้ตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง ร้อยละ 45^(13,16-23) นอกจากนี้ รอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อยังสามารถพยากรณ์ถึงโอกาสที่จะพบรอยโรคหลงเหลือแบบมะเร็งระยะลุกลามได้ โดยผู้ป่วยที่พบรอยโรค

ที่ขอบของชิ้นเนื้อจะมีโอกาสพบรอยโรคหลงเหลือแบบมะเร็งระยะลุกลามได้ ร้อยละ 5.2 ถึง ร้อยละ 7.7 เปรียบเทียบกับที่พบได้ร้อยละ 0.1 ถึง ร้อยละ 1.9 ในผู้ป่วยที่ไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ^(21,24)

ประโยชน์ของการทำ ECS หลัง diagnostic excision ในการใช้ทำนาย ความเสี่ยงต่อการมีรอยโรคหลงเหลือยังคงมีผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกัน^(15,25-27) มีรายงานพบว่าผู้ป่วย AIS ที่มีผล ECS ปกติ มีรอยโรคหลงเหลือสูงถึงเกือบร้อยละ 40⁽²³⁾

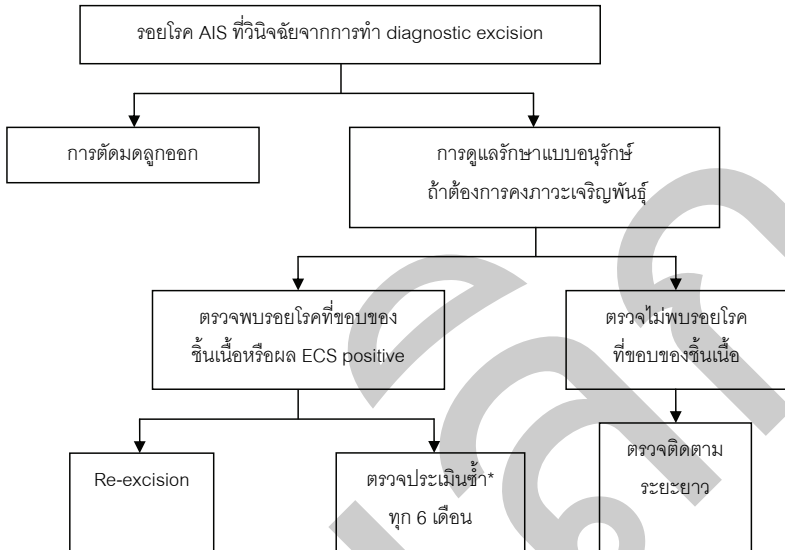
การตัดมดลูกออกแบบธรรมดา (simple hysterectomy) เป็นการรักษาหลักของโรคนี้นในสตรีที่มีลูกเพียงพอแล้ว ส่วนสตรีที่ต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ การดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามก็สามารถกระทำได้⁽²⁸⁻³⁰⁾ นอกจากนี้ ถ้าผล HPV negative หลังการรักษา ความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำหรือการคงอยู่ของ รอยโรค AIS ก็ต่ำมาก⁽²⁹⁾

การดูแลรักษารอยโรค AIS

แนวทางการดูแลรักษารอยโรค AIS ขึ้นกับความต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ และสถานะที่ขอบของชิ้นเนื้อ^(1,2) ดังแผนภูมิที่ 7

1. ถ้ามีลูกเพียงพอแล้ว แนะนำให้ตัดมดลูกออก
2. ถ้าต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์
 - ถ้าไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ได้จากการทำ diagnostic excision ให้ดูแลรักษาโดยการตรวจติดตาม
 - ถ้าพบรอยโรค CIN หรือ AIS ที่ขอบของชิ้นเนื้อ หรือจากการทำ ECS แนะนำให้ทำ re-excision เพื่อเอารอยโรคออกให้หมด หรืออาจจะดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามด้วย cytology หรือ co-testing ร่วมกับการตรวจด้วยคอลโปสโคป และการทำ ECS ทุก 6 เดือน แนะนำให้ตรวจติดตามในระยะยาว ถ้ายังไม่ได้รักษาโดยการตัดมดลูกออก

แผนภูมิที่ 7 แนวทางการดูแลรักษาโรยโรค adenocarcinoma in situ (AIS)^(1,2)



* ด้วยการศึกษา cytology หรือ co-testing ร่วมกับ colposcopy และ ECS (endocervical sampling)

เอกสารอ้างอิง

1. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 17: S1-S27.
2. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Available at <http://www.asccp.org/portals/9/docs/Updated> (accessed May 26, 2014).
3. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S69-77.
4. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340-5.
5. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization. 2013.
6. WHO guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. 2011.
7. Herfs M, Somja J, Howitt BE, Suarez-Carmona M, Kustermans G, Hubert P, et al. Unique recurrence patterns of cervical intraepithelial neoplasia after excision of the squamocolumnar junction. *Int J Cancer* 2014.

8. Suprasert P, Srisomboon J, Siriaungkul S, Ruangrongmorakot K, Phongnarisorn C. Significance of surgical margin status in cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Thai J Obstet Gynaecol* 1999; 11: 75-81.
9. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaungkul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 660-4.
10. Kietpeerakool C, Suprasert P, Khunamornpong S, Sukpan K, Settakorn J, Srisomboon J. "Top hat" versus conventional loop electrosurgical excision procedure in women with a type 3 transformation zone. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 59-62.
11. Kietpeerakool C, Soonthornthum T, Srisomboon J. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Thai J Obstet Gynaecol* 2013; 21: 88-94.
12. Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 935-9.
13. Im DD, Duska LR, Rosenshein NB. Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the cervix as a predictor of residual disease. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 179-82.
14. Wolf JK, Levenback C, Malpica A, Morris M, Burke T, Mitchell MF. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 82-6.

15. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 1-6.
16. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 6-10.
17. Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 207-10.
18. Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, Stoler MH, Irvin WP, Rice LW, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:195 e1-7; discussion e7-8.
19. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lim KT, Lee KH, Kim HS, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 25-31.
20. Li Z, Zhao C. Long-term follow-up results from women with cervical adenocarcinoma in situ treated by conization: an experience from a large academic women's hospital. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: 452-8.
21. Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 513-6.

22. DeSimone CP, Day ME, Dietrich CS, 3rd, Tovar MM, Modesitt SC. Risk for residual adenocarcinoma in situ or cervical adenocarcinoma in women undergoing loop electrosurgical excision procedure/conization for adenocarcinoma in situ. *J Reprod Med* 2011; 56: 376-80.
23. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Kasunan A, Sribanditmongkol N, Siriaungkul S. Predictive value of negative cone margin status for risk of residual disease among women with cervical adenocarcinoma in situ. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119: 266-9.
24. Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 182 e1-5.
25. Goldstein NS, Mani A. The status and distance of cone biopsy margins as a predictor of excision adequacy for endocervical adenocarcinoma in situ. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 727-32.
26. Srisomboon J, Kietpeerakool C, Suprasert P, Siriaungkul S, Khunamornpong S, Prompittayarat W. Factors affecting residual lesion in women with cervical adenocarcinoma in situ after cone excisional biopsy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8: 225-8.
27. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 129-32.

28. Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 316-9.
29. Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti Mi, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 490-5.
30. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S78-84.