การประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

50 Years Golden Jubilee RTCOG:

New Normal

วันพุธที่ 14 - วันศุกร์ที่ 16 ตุลาคม 2563

ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ซอยศูนย์วิจัย กรุงเทพมหานคร

รายนามคณะผู้บริหาร

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

วาระปีพ.ศ. 2562 - 2564

ที่ปรึกษา	ศ.นพ.ภิเศก	ลุมพิกานนท์
ประธาน	พล.อ.ท.นพ.การุณ	เก่งสกุล
ผู้รั้งตำแหน่งประธาน	ศ.คลินิกนพ.วิทยา	ถิฐาพันธ์
รองประธาน คนที่ 1	นพ.พิษณุ	ขันติพงษ์
รองประธาน คนที่ 2	ผศ.นพ.ณัฐพงศ์	อิศรางกูร ณ อยุธยา
เลขาธิการ	รศ.นพ.อรรณพ	ใจสำราญ
เหรัญญิก	รศ.พญ.พรพิมล	เรืองวุฒิเลิศ
กรรมการกลาง	ศ.นพ.กำธร	พฤกษานานนท์
	ศ.นพ.โกวิท	คำพิทักษ์
	รศ.นพ.ชเนนทร์	วนาภิรักษ์
	รศ.พญ.ฐิติมา	สุนทรสัจ
	รศ.นพ.ดิฐกานต์	บริบูรณ์หิรัญสาร
	รศ.นพ.พัญญู	พันธ์บูรณะ
	ศ.นพ.วรพงศ์	ภู่พงศ์
	นพ.วิสิทธิ์	สุภัครพงษ์กุล
	รศ.นพ.ศักนัน	มะโนทัย
	ศ.พญ.ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล
	นพ.โอฬาริก	มุสิกวงศ์

รายนามคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
วาระพ.ศ. 2562 - 2564

ที่ปรึกษา	รศ.นพ.มงคล	เบญจาภิบาล
ที่ปรึกษา	รศ.นพ.มานพชัย	ธรรมคันโธ
ประธาน	ศ.พญ.ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล
รองประธาน	ศ.พญ.จิตติมา	มโนนัย บาร์ทเล็ทท์
เลขานุการ	รศ.พญ.ธันยารัตน์	วงศ์วนานุรักษ์
ผู้ช่วยเลขานุการ	พญ.ศรัญญา	ชาญพานิชกิจโชติ
อนุกรรมการ	รศ.นพ.จิตติ	หาญประเสริฐพงษ์
	นพ.จักรพันธ์	ขุนณรงค์
	ผศ.นพ.ฉลอง	ชีวเกรียงไกร
	ผศ.นพ.ชยวัฒน์	ผาติหัตถกร
	รศ.พญ.ธารางรัตน์	หาญประเสริฐพงษ์
	ผศ.พญ.พรทิพย์	สิรยาภิวัฒน์
	ผศ.พญ.พิไลวรรณ	กลีบแก้ว
	ผศ.พญ.รุจิรา	วัฒนายิ่งเจริญชัย
	ศ.นพ.วรพงศ์	ภู่พงศ์
	พ.ท.นพ.ศักดิ์ชัย	พานิชวงษ์
	รศ.พญ.อธิตา	จันทเสนานนท์

คำกล่าวรายงานของ

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ ตั้งจิตกมล

ประธานคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ

เนื่องใน พิธีเปิดการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรียน คณะผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย อดีตผู้บริหาร ท่านคณาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และผู้เข้าร่วมประชุม ทุกท่าน

หลังจากที่การประชุมกลางปีของราชวิทยาลัยฯ ได้งดจัดไปตามภาวะคับขันจากโรค COVID -19 แต่จากสถานการณ์ของการควบคุมการแพร่กระจายของโรคดังกล่าวในประเทศไทยอยู่ในเกณฑ์ดีมากเมื่อเทียบกับนานาประเทศทั่วโลก ราชวิทยาลัยฯ จึงมีความเห็นให้จัดประชุมในครั้งนี้ระหว่างวันที่ 14-16 ตุลาคม 2563 ได้ภายใต้ธีม The New Normal หรือ ความปกติวิถีใหม่

ในยุคปัจจุบันที่มีความก้าวหน้าของเทคโนโลยีสารสนเทศที่มีบทบาทมากขึ้นทั้งในกิจกรรมประจำวันทั่วไปของประชาชนและในวิชาชีพแพทย์ สมาชิกทุกท่านจึงจำเป็นที่จะต้องเพิ่มพูนความรู้ทางวิชาการให้ทันสมัยอย่างต่อเนื่องและทันเหตุการณ์ การจัดประชุมครั้งนี้มีหัวข้อหลากหลายที่น่าสนใจ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าผู้เข้าร่วมประชุมจะได้รับความรู้ต่างๆ จากวิทยากรรับเชิญผู้ทรงคุณวุฒิที่เชี่ยวชาญและมากด้วยประสบการณ์ไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ประชาชนและผู้ป่วยทางสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา นอกจากนั้น การประชุมครั้งนี้ยังเป็นโอกาสที่เพื่อนสมาชิกจะได้มาพบปะแลกเปลี่ยนข่าวสารกัน เพื่อให้เกิดความคุ้นเคยและสมานสามัคคีหลังจากที่มีความเครียดในการปฏิบัติหน้าที่ในภาวะดังกล่าวมาเกือบ 1 ปี

ในการประชุมครั้งนี้ มีผู้เข้าร่วมประชุม ณ อาคารเฉลิมพระบารมีจำนวน 515 ท่าน และผู้ที่เข้าร่วมประชุมแบบ online จำนวน 443 ท่าน คณะอนุกรรมการฯ ได้เตรียมงานโดยหวังว่าทุกท่านได้ประโยชน์จากการประชุมครั้งนี้อย่างเต็มที่และปลอดภัย จึงขอความร่วมมือจากทุกท่านที่มาเข้าร่วมประชุมให้ปฏิบัติตามแนวทางการป้องกันการแพร่กระจายของโรคอย่างเคร่งครัด

บัดนี้ได้เวลาอันสมควร ดิฉันขอเรียนเชิญประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย กล่าวเปิดการประชุม

คำกล่าวเปิดประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
โดย พลอากาศโทนายแพทย์การุณ เก่งสกุล
ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ท่านอดีตประธานราชวิทยาลัยฯ อดีตผู้บริหารราชวิทยาลัยฯ คณะผู้บริหารราชวิทยาลัยฯ คณะอนุกรรมการชุดต่าง ๆ ของราชวิทยาลัยฯ และท่านผู้มีเกียรติทุกท่าน

ขอต้อนรับท่านทั้งหลายที่มาร่วมประชุมในวันนี้

การประชุมวิชาการครั้งนี้ถือเป็นการประชุมครั้งแรกของปี เนื่องจากผลกระทบจากสถานการณ์การระบาดของโรค COVID-19 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ภายใต้การบริหารงานของคณะผู้บริหารชุดปัจจุบัน จึงได้กำหนดการจัดประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35 ระหว่างวันพุธที่ 14 ถึง วันศุกร์ที่ 16 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ณ ห้องสยามมกุฎราชกุมาร อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี โดยมีชื่อของการประชุม คือ “50 Years Golden Jubilee RTCOG: New Normal” การประชุมครั้งนี้คณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ได้รวบรวมหัวข้อการประชุมที่หลากหลาย โดยมีหัวข้อทั้งทางสูติศาสตร์และนรีเวชกรรม ประกอบด้วย 11 scientific lectures และ 9 special lectures ซึ่งคาดว่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เข้าร่วมประชุมเป็นอย่างมาก โดยสามารถนำความรู้ต่าง ๆ ที่จะได้รับจากการประชุมวิชาการครั้งนี้สามารถนำกลับไปต่อยอดหรือปรับรูปแบบเพื่อใช้ในเวชปฏิบัติจริงได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาลของท่าน

การประชุมวิชาการปีนี้มีความพิเศษอย่างยิ่งคือ ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์ประมวล วีรุตมเสน ที่ได้มอบทุนสำหรับปาฐกถาเกียรติยศสำหรับการประชุมวิชาการกลางปีของราชวิทยาลัยฯ เป็นเงินจำนวน 1,000,000 บาท (หนึ่งล้านบาทถ้วน) ขอกราบขอบพระคุณมายังอาจารย์ ณ ที่นี้ด้วย

ความพิเศษอีก 2 ประการที่สำคัญ คือ ราชวิทยาลัยฯ ขอใช้โอกาสนี้ร่วมแสดงความยินดีกับศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงคุณหญิงกอบจิตต์ ลิมปพยอม อดีตประธานราชวิทยาลัยฯ ได้รับรางวัล President’s Award of International Menopause society

และขอแสดงความขอบคุณ พลตำรวจเอกนายแพทย์จงเจตน์ อาวเจนพงษ์ อดีตผู้บริหารราชวิทยาลัยฯ ที่บริจาคเงินให้ราชวิทยาลัยฯ เป็นเงินจำนวน 2,000,000 บาท (สองล้านบาทถ้วน) เพื่อมอบเป็นทุนงานวิจัยด้านสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา ประจำปี พ.ศ. 2563

ทางราชวิทยาลัยฯ มีความมั่นใจว่า การประชุมวิชาการครั้งนี้จะเป็นประโยชน์กับผู้เข้าร่วมประชุมทุกภาคส่วนทั้งแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน พยาบาล และบุคลาการทางการแพทย์

ในนามของคณะผู้บริหารราชวิทยาลัยฯ ขอขอบคุณ บริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ที่ให้การสนับสนุนในการจัดประชุมครั้งนี้ และขอขอบคุณคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการฯ ที่ได้ทุ่มเททำงานอย่างเต็มที่ จนทำให้การประชุมครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

บัดนี้ ได้เวลาอันควรแล้ว ขอเปิดการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35 ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

สารบัญ

รายนามคณะผู้บริหาร ราชวิทยาลัยฯ I

รายนามคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ราชวิทยาลัยฯ II

คำกล่าวรายงาน III

คำกล่าวเปิดประชุม IV

โปรแกรมการประชุม VII

ประวัติ ศ.กิตติคุณ นพ.ประมวล วีรุตมเสน XIV

การดูแลสุขภาพของกลุ่มเพศหลากหลายและคนข้ามเพศสำหรับนรีแพทย์ 1

อ.พญ.ณัฐนิตา มัทวานนท์

Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) 15

ผศ.นพ.มนัสวี มะโนปัญญา

รศ.นพ.เรืองศักดิ์ เลิศขจรสุข

ระบบการแบ่งประเภทการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ขณะรอคลอด 26

(Classification system of intrapartum fetal monitoring)

พญ.ชยดา ตั้งชีวินศิริกุล

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ตามคำแนะนำของสมาคมมะเร็งอเมริกัน ค.ศ. 2020 36

ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์

แนวทางใหม่ในการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย 51

CIN **หรือ** AIS **โดยยึดถือตามความเสี่ยง** (risk-based) **ของ** ASCCP 2019

รศ.นพ.สธน บุญลิขิต

ภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด 94

(Preterm Premature Rupture of the Membranes (pPROM)

อ.พญ.สุกัญญา ไชยราช

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด (Prelabor rupture of membranes) 102

ศ.น.พ.วรพงศ์ ภู่พงศ์

เนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline Epithelial Tumor 128

รศ.น.ท.นพ.คมสันติ์ สุวรรณฤกษ์

รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ / ผังบูธ 133

การประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

ระหว่างวันพุธที่ 14 – วันศุกร์ที่ 16 ตุลาคม พ.ศ. 2563

ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ซอยศูนย์วิจัย

ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพมหานคร

THEME: 50 Years Golden Jubilee RTCOG: New Normal

วันพุธที่ 14 ตุลาคม พ.ศ. 2563

07.30 - 08.30 น. **ลงทะเบียน** รับกระเป๋า และเอกสารการประชุม

08.30 - 08.45 น. **พิธีเปิดการประชุม**

โดย พล.อ.ท.นพ.การุณ เก่งสกุล
ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

08.45 - 09.30 น. **ปาฐกถาเกียรติยศศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์ประมวล วีรุตมเสน**

เรื่อง *"Ethical Consideration of Social Media/Telehealth in OB-GYN"*

วิทยากร	พล.อ.ท.นพ.การุณ เก่งสกุล
	นพ.พิษณุ ขันติพงษ์
ผู้ดำเนินการอภิปราย	ศ.พญ.ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล

09.30 - 10.30 น. Scientific Lecture I

เรื่อง *"Mental and physical Care for Lesbian, Gay, Bisexual & Transgender (LGBT)"*

วิทยากร	รศ.ดร.นพ.อติวุทธ กมุทมาศ
	อ.พญ.ณัฐนิตา มัทวานนท์
ผู้ดำเนินการอภิปราย	ผศ.พญ.รุจิรา วัฒนายิ่งเจริญชัย

10.30 - 11.00 น. *Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์*

11.00 - 11.50 น.	**Special Lecture I** **บริษัท เมด้า ฟาม่าร์ (ประเทศไทย) จำกัด** **เรื่อง** *"What Is Role of Intimate Cleanser in Gynecologic Disease?"* วิทยากร — รศ.นพ.กระเษียร ปัญญาคำเลิศ ผู้ดำเนินการอภิปราย — รศ.นพ.มานพชัย ธรรมคันโธ
11.50 - 12.40 น.	**Special Lecture II** ***(รับประทานอาหารกลางวัน)*** **บริษัท ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ จำกัด** **เรื่อง** *"Tdap in pregnancy: From research to clinical practice guideline"* วิทยากร — รศ.พญ.เจนจิต ฉายะจินดา รศ.พญ.ศนิตรา อนุวุฒินาวิน อ.พญ.ภัทรวรรณ หลิ่มศิริ ผู้ดำเนินการอภิปราย — ศ.คลินิก นพ.วิทยา ถิฐาพันธ์
12.40 - 13.30 น.	**Special Lecture III** **บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด** **เรื่อง** *"New Highlights on HPV Vaccination: Practical points to prevent HPV-related cancers"* วิทยากร — รศ.นพ.วิชัย เติมรุ่งเรืองเลิศ วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย — พ.ต.ต.นพ. ภาคภูมิ เตชะขะวนิชกุล
13.30 - 14.30 น.	**Scientific Lecture II** **เรื่อง** *"Gestational Trophoblastic Neoplasia"* วิทยากร — รศ.นพ.เรืองศักดิ์ เลิศขจรสุข ผศ.นพ.มนัสวี มะโนปัญญา ผู้ดำเนินการอภิปราย — ผศ.นพ.จักรพันธ์ ขุนณรงค์
13.00 - 14.20 น. *ห้องประชุม ชั้น 8* *และผ่านโปรแกรม ZOOM*	**การประชุม "Reproductive Medicine Conference ครั้งที่ 13"** **จัดโดย อนุกรรมการเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์** นำเสนอรายงานผู้ป่วยโดย - แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล - แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
14.30 - 15.00 น.	*Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์*

15.00 - 16.00 น.	**Scientific Lecture III**	
	เรื่อง *"Intrapartum Fetal Monitoring"*	
	วิทยากร	รศ.พญ.นิลภา พฤกษานุศักดิ์
		อ.พญ.ชยดา ตั้งชีวินศิริกุล
	ผู้ดำเนินการอภิปราย	ผศ.พญ.พิไลวรรณ กลีบแก้ว

วันพฤหัสบดีที่ 15 ตุลาคม พ.ศ. 2563

07.00 - 08.30 น. *การประชุม Interhospital Conference ครั้งที่ 5/2563*
ณ ห้องประชุม 809 ชั้น 8 **จัดโดย อนุกรรมการการศึกษา**
และผ่านโปรแกรม ZOOM นำเสนอรายงานผู้ป่วยโดย
- แพทย์ประจำบ้าน กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา
- แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

08.30 - 09.30 น. Scientific Lecture IV

เรื่อง *"Endometriosis:Update Medical and Surgical Treatment"*

วิทยากร รศ.นพ.ประสงค์ ตันมหาสมุทร
ผศ.นพ.ศรีเธียร เลิศวิกูล

ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.พญ.พรทิพย์ สิรยาภิวัฒน์

09.30 - 10.30 น. Scientific Lecture V

เรื่อง *"Fetal Growth Restriction (FGR)"*

วิทยากร รศ.นพ.กุศล รัศมีเจริญ
ผศ.นพ.เกษม เรืองรองมรกต

ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.พญ.อธิตา จันทเสนานนท์

10.30 - 11.00 น. *Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์*

11.00 - 11.50 น. Special Lecture IV

บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด

เรื่อง *"Optimizing the Management of Iron Deficiency Anemia in Women's Life"*

วิทยากร รศ.นพ.สุภร จันท์จารุณี
รศ.ดร.พญ.พรพิมล เรืองวุฒิเลิศ

ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ.อรรณพ ใจสำราญ

11.50 - 12.40 น. Special Lecture V *(รับประทานอาหารกลางวัน)*

บริษัท แกล็กโซสมิทไคล์น (ประเทศไทย) จำกัด

เรื่อง *"Maternal Immunization as 1st Step towards Childhood Protection"*

วิทยากร รศ.นพ.สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา
รศ.(พิเศษ) นพ.ทวี โชติพิทยสุนนท์

ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ. ชเนนทร์ วนาภิรักษ์

12.40 - 13.30 น.	**Special Lecture VI**		
	บริษัท วินเนอร์ยี่เมดิคอล จำกัด		
	เรื่อง *"Mobile Colposcope and Leveraging Telemedicine solutions"*		
		วิทยากร	รศ.นพ.กิตติภัต เจริญขวัญ
		ผู้ดำเนินการอภิปราย	ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์
13.30 - 14.30 น.	**Scientific Lecture VII**		
	เรื่อง *"ASCCP 2019: New Risk-based Management for Cervical Cancer Screening Test"*		
		วิทยากร	ศ.นพ. จตุพล ศรีสมบูรณ์
			รศ.นพ. สธน บุญลิขิต
		ผู้ดำเนินการอภิปราย	ผศ.นพ.ฉลอง ชีวเกรียงไกร
14.30 - 15.00 น.	***Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์***		
15.00 - 16.00 น.	**Scientific Lecture VIII**		
	เรื่อง *"Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)"*		
		วิทยากร	อ.พญ.สุกัญญา ไชยราช
		วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย	ศ.นพ.วรพงศ์ ภู่พงศ์

วันศุกร์ที่ 16 ตุลาคม พ.ศ. 2563

08.30 - 09.30 น. Scientific Lecture IX

เรื่อง *"Borderline Ovarian Tumor"*

วิทยากร ผศ.(พิเศษ) ดร.นพ.มรุต ญาณารณพ
รศ.นท.นพ.คมสันติ์ สุวรรณฤกษ์

ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ.จิตติ หาญประเสริฐพงษ์

09.30 - 10.30 น. Scientific Lecture X

เรื่อง *"Breast Cancer in Pregnancy"*

วิทยากร รศ.นพ.ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
อ.นพ.วิษณุ โล่ห์สิริวัฒน์

ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.พญ.ธารางรัตน์ หาญประเสริฐพงษ์

10.30 - 11.00 น. *Coffee break / เยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์*

11.00 - 11.50 น. Special Lecture VII

บริษัท ไบโอเนท-เอเชีย จำกัด

เรื่อง *"Recombinant pertussis vaccine for pregnancy : A breakthrough innovation"*

วิทยากร รศ.พญ.เจนจิต ฉายะจินดา
รศ.นพ.มานพชัย ธรรมคันโธ

ผู้ดำเนินการอภิปราย ศ.คลินิก นพ.วิทยา ถิฐาพันธ์

11.50 - 12.40 น. Special Lecture VIII *(รับประทานอาหารกลางวัน)*

บริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด

เรื่อง *"Modern Endometriosis Management : Individualized approach"*

วิทยากร ผศ.นพ.ศรีเธียร เลิศวิกูล

ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ. อัมพัน เฉลิมโชคเจริญกิจ

12.40 - 13.30 น. Special Lecture IX

บริษัท เฟอร์ริ่ง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด

เรื่อง *"The Champion of Uterotonic Agent for All Mothers: Prevent the PPH Before It's Too Late"*

วิทยากร ศ.นพ.เยื้อน ตันนิรันดร

13.00 - 14.30 น. นำเสนอผลงานวิจัยแพทย์ประจำบ้านที่ได้รับรางวัล
ห้องสัมมนา 4-6

13.30 - 14.30 น.	**Scientific Lecture XI**	
	เรื่อง *"Thyroid Disease in Pregnancy"*	
	วิทยากร	อ.พญ.วิรดา หรรษาหิรัญวดี
		รศ.พญ.สว่างจิต สุรอมรกูล
	ผู้ดำเนินการอภิปราย	รศ.นพ.ชยวัฒน์ ผาติหัตถกร
14.30 - 14.45 น.	**จับรางวัลและปิดการประชุม**	

ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์ประมวล วีรุตมเสน พบ. M.S. พ.ด.กิตติมศักดิ์

Pramuan Virutamasen, M.D. M.S. Ph.D. (Hon)

Obstetrician and Gynecologist

วันเดือนปีเกิด :

๒๔ พฤษภาคม พ.ศ.๒๔๗๙

สถานที่เกิด :

ตำบลท่าระหัด อำเภอเมือง จังหวัดสุพรรณบุรี

ประวัติการศึกษา :

พ.ศ.๒๔๘๖ – ๒๔๘๙	โรงเรียนประชาบาลวัดโพธิ์คอย
พ.ศ.๒๔๙๐ – ๒๔๙๖	มัธยมศึกษาโรงเรียนกรรณสูตศึกษาลัย
พ.ศ.๒๔๙๗ – ๒๔๙๘	โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา
พ.ศ.๒๔๙๙ – ๒๕๐๐	เตรียมแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลับ
พ.ศ.๒๕๐๑ – ๒๕๐๗	แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์
พ.ศ.๒๕๑๒ – ๒๕๑๖	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต *มหาวิทยาลัยเพนซิลเวเนีย*
พ.ศ.๒๕๑๘	อนุมัติบัตรแพทย์ผู้ชำนาญการ แพทยสภา

ประวัติราชการ/ตำแหน่งทางวิชาการ :

๒ ตุลาคม ๒๕๑๐	อาจารย์ประจำภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยา
พ.ศ.๒๕๑๘	ผู้ช่วยศาสตราจารย์
พ.ศ.๒๕๒๑	รองศาสตราจารย์
พ.ศ.๒๕๓๓	ศาสตราจารย์ ระดับ ๑๐
พ.ศ.๒๕๓๖	หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
พ.ศ.๒๕๓๘	ศาสตราจารย์ ระดับ ๑๑
พ.ศ.๒๕๔๓	ศาสตราจารย์กิตติคุณแห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ.๒๕๕๖	ปริญญาแพทยศาสตรดุษฎีบัณฑิตกิตติมศักดิ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตำแหน่งทางวิชาชีพ :

พ.ศ.๒๕๓๗-๒๕๓๘	ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
พ.ศ.๒๕๔๓-๒๕๔๖	เลขาธิการแพทยสภา
พ.ศ.๒๕๓๗-๒๕๓๘	ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
พ.ศ.๒๕๔๓-๒๕๔๖	เลขาธิการแพทยสภา

ตำแหน่งอื่นๆ :

พ.ศ.๒๕๓๖ - ปัจจุบัน	เป็นประธานคณะอนุกรรมการ/อนุกรรมการ องค์กรต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ 7 คณะอนุกรรมการ

รางวัล :

พ.ศ. ๒๕๖๒	รางวัลเชิดชูเกียรติบุคลากรคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. ๒๕๖๐	แพทย์ต้นแบบ แพทยสภา
พ.ศ.๒๕๕๗	อาจารย์ผู้เป็นแรงบันดาลใจ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
	“หอประวัติคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย”
พ.ศ.๒๕๓๕	นักวิจัยดีเด่น จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลงานวิจัย :

พ.ศ.๒๕๓๐	**ผลงานวิจัย “เด็กหลอดแก้ว” คนแรกของประเทศไทย**
พ.ศ.๒๕๕๐	สร้างเซลล์ต้นกำเนิด(Stem Cell) จากตัวอ่อนเป็นรายแรกของประเทศไทย

ผลงานทางวิชาการ :

บทความทางวิชาการและตำราทางวิชาการ ได้ตีพิมพ์ มากกว่า ๑๐๐ ชิ้น

การดูแลสุขภาพของกลุ่มเพศหลากหลายและคนข้ามเพศสำหรับนรีแพทย์

อ.พญ.ณัฐนิตา มัทวานนท์
หน่วยเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

เมื่อกล่าวถึงคำว่าเพศ คนทั่วไปมักจะนึกถึงเพศชายและหญิงตามเพศที่ติดตัวมาแต่กำเนิด แต่แท้จริงแล้วมิติด้านเพศ สามารถแบ่งออกเป็นหลายด้าน อาทิเช่น เพศกำเนิด อัตลักษณ์ทางเพศ และ รสนิยมทางเพศ (หรือเพศวิถี) ซึ่งแง่มุมทางเพศดังกล่าวเป็นเอกเทศต่อกัน และแต่บุคคลก็สามารถมีความเป็นตัวเองที่แตกต่างกันได้[1, 2] เนื่องจากกลุ่มเพศหลากหลายอาจมีความต้องการทางสุขภาพและความเสี่ยงต่อกลุ่มโรคที่ต่างออกไป บุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับพื้นฐานมิติทางเพศและสุขภาวะของผู้มีความหลากหลายทางเพศเพื่อเพิ่มขีดความสามารถในการดูแลกลุ่มเพศหลากหลายได้อย่างครอบคลุมและเหมาะสม

เนื่องจากคำเรียกในภาษาไทยเกี่ยวกับเพศอาจก่อให้เกิดความสับสน ผู้เขียนจึงขอให้ความหมายภาษาไทยเทียบเคียงกับคำภาษาอังกฤษมาตรฐาน[2, 3] เพื่อใช้ในบทความนี้ ดังนี้

- **เพศกำเนิด** (biological sex) คือเพศที่ติดตัวมาแต่กำเนิด ซึ่งมักตรงกับอวัยวะเพศภายนอกและโครโมโซมเพศแบ่งเป็น เพศชาย เพศหญิง (ในปัจจุบันมีการใช้คำว่า Sex assigned/designated at birth หรือเพศที่ถูกกำหนดให้เป็นแต่กำเนิด ซึ่งมีความหมายใกล้เคียงกัน คือเพศตามอวัยวะเพศแต่กำเนิด)
- **อัตลักษณ์ทางเพศ** (gender identity) คือ เพศที่คนคนหนึ่งรู้สึกว่าตนเองเป็น เกิดจากความรู้สึกนึกคิดภายใน โดยในแนวคิดปัจจุบันนี้ อัตลักษณ์ทางเพศไม่ได้มีเพียงชายหรือหญิง กล่าวคือคนคนหนึ่งอาจจะรู้สึกว่าเพศของตนเองอยู่นอกกรอบความเป็นชายหญิงแบบดั้งเดิมก็ได้ (gender non-binary) หรืออาจเป็นเหมือนพื้นที่กว้าง ๆ ที่สามารถเป็นส่วนผสมของทั้ง 2 เพศที่เปลี่ยนแปลงไปมาก็ได้ (gender nonconforming) หรืออาจจะไม่รู้สึกว่าตนเองเป็นเพศใดเลยก็ได้ (agender)
- **รสนิยมทางเพศ หรือ เพศวิถี** (sexual orientation) คือความสนใจรักใคร่หรือดึงดูดทางเพศต่อใคร เช่น ชอบมีความสัมพันธ์กับผู้ชาย (Androphilic) กับผู้หญิง (Gynephilic) ทั้งชายและ

หญิง (Bisexual) มีความสัมพันธ์ได้ทุกเพศ (pansexual) หรือไม่รู้สึกดึงดูดทางเพศกับเพศใดเลย (asexual)

- **ผู้มีเพศหลากหลาย** หรือ กลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศ (LGBTQ+) เป็นคำเรียกโดยรวมของผู้ที่มีอัตลักษณ์ทางเพศ หรือ เพศวิถี หรือการแสดงออกทางเพศที่ต่างออกไป โดยย่อมาจาก Lesbians Gay Bisexual Transgender และ Queer/Questioning
- **คนข้ามเพศ** (Transgender) คือผู้ที่มีอัตลักษณ์ทางเพศที่ต่างไปจากเพศกำเนิด (อีกคำหนึ่งที่มีการใช้ในความหมายเดียวกันคือ transsexual แต่เป็นคำเก่า ไม่นิยมใช้แล้วในปัจจุบัน)
  - หญิงข้ามเพศ (transwoman, transfeminine) คือผู้ที่มีเพศกำเนิดชายและมีอัตลักษณ์ทางเพศเป็นหญิง
  - ชายข้ามเพศ (transman, Transmasculine) คือผู้ที่มีเพศกำเนิดหญิงและมีอัตลักษณ์ทางเพศเป็นชาย
- **Non binary** ความเป็นเพศที่ไม่อยู่ในกรอบของความเป็นชายและหญิงแบบดั้งเดิม (binary) ในบริบทของสังคมนั้น ๆ คนข้ามเพศก็สามารถมีอัตลักษณ์ทางเพศแบบ Non binary ได้ โดยไม่จำกัดว่าจะต้องเป็นชายหรือหญิงข้ามเพศเท่านั้น

สิ่งหนึ่งที่มักเข้าใจผิดคือแนวคิดที่ว่ารสนิยมทางเพศและอัตลักษณ์ทางเพศจะต้องไปในแนวทางเดียวกัน เช่น หญิงข้ามเพศจะต้องชอบและมีคู่รักเป็นผู้ชายเท่านั้น แต่ความเป็นจริง รสนิยมทางเพศนั้นไม่ได้ขึ้นกับอัตลักษณ์ทางเพศเสมอไป เช่น หญิงข้ามเพศอาจจะมีคู่รักเป็นผู้หญิงหรือเพศอื่น ๆ ได้เป็นปกติ

การจัดสิ่งแวดล้อมของสถานพยาบาลให้เหมาะกับการดูแลกลุ่มเพศหลากหลาย

ผู้มีเพศหลากหลายอาจมีปมในใจ (Stigma) ที่เกิดจากประสบการณ์ที่ผ่านมาทั้งจากภายในตนเองและจากภายนอก ทำให้หลายคนหลีกเลี่ยงการมาโรงพยาบาล เพราะกลัวการตีตราหรือการเลือกปฏิบัติจากผู้ให้บริการทางการแพทย์ นอกจากนี้บางคนอาจเชื่อว่าบุคคลากรทางการแพทย์ไม่มีความรู้ความชำนาญในการดูแลกลุ่มเพศหลากหลาย[4-6] ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรให้เกียรติ เข้าใจความแตกต่าง เคารพความเป็นคนอย่างเท่าเทียม และให้การดูแลรักษาตามมาตรฐานโดยไม่แบ่งแยก ควรหลีกเลี่ยงการใช้คำพูดที่อาจทำร้ายจิตใจ เช่น ในกลุ่มคนข้ามเพศที่มีอัตลักษณ์ทางเพศต่างจากเพศกำเนิดมักรู้สึกไม่สบายใจที่จะต้องถูกระบุเพศหรือตอกย้ำเพศกำเนิด จึงควรหลีกเลี่ยงสรรพนามที่ระบุเพศ เช่น ใช้คำว่า “คุณ” แทนคำว่า “นายนางสาว” หรืออาจเปิดโอกาสให้ผู้รับบริการได้เลือกใช้ชื่อเรียกที่สบายใจ นอกจากนี้การเรียกอวัยวะที่ระบุเพศ เช่น เต้านม มดลูก องคชาติ อาจจะใช้คำที่เป็นกลางทางเพศ เช่น หน้าอก อวัยวะเพศภายใน อวัยวะเพศภายนอกหรือระบบสืบพันธุ์แทนเป็นต้น นอกจากการระวังการสื่อสารแล้ว การจัดสถานที่ให้เป็นมิตรแก่ผู้มีเพศหลากหลาย เช่น การมีห้องน้ำไม่ระบุเพศ หรือการอนุญาตให้นอนโรงพยาบาลในแผนกคนไข้ในตามอัตลักษณ์ทางเพศ และการจัดอบรมหรือสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องเพศและกลุ่มโรคจำเพาะแก่บุคลากร

ทุกระดับชั้นอย่างสม่ำเสมอก็จะช่วยอำนวยความสะดวกให้แก่กลุ่มเพศหลากหลายในการเข้าถึงบริการทางการแพทย์ได้มากขึ้นอีกด้วย[7]

ในแง่ของการให้บริการทางการแพทย์ กลุ่มเพศหลากหลายมีความต้องการทางสุขภาพที่แตกต่างกันไปตามบริบท และความเสี่ยงของแต่ละกลุ่ม โดยกลุ่มที่เป็นคนข้ามเพศ (มีความหลากหลายของ**อัตลักษณ์ทางเพศ**) มักมีภาวะ gender dysphoria ซึ่งการปรับลักษณะทางเพศภายนอกและการได้ใช้ชีวิตในเพศที่ตรงกับอัตลักษณ์ทางเพศ จะช่วยให้ภาวะ gender dysphoria ดีขึ้นและลดความทุกข์ทรมานลงได้ ในทางกลับกันกลุ่มที่มีความหลากหลายด้าน**รสนิยมทางเพศ** เช่น Gay, lesbian, bisexual, pansexual มักไม่ต้องการการเปลี่ยนเพศ แต่อาจมีความต้องการในการดูแลด้าน sexual health โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การคุมกำเนิดที่เหมาะสม เป็นต้น

การเปลี่ยนเพศ

ความไม่เข้ากันระหว่างเพศกำเนิดและอัตลักษณ์ทางเพศในกลุ่มคนข้ามเพศ มักก่อให้เกิดความขัดแย้งในใจนำมาซึ่งความทุกข์ทรมานใจเป็นอย่างมาก ภาวะนี้เรียกว่า Gender Dysphoria (GD) ตามเกณฑ์วินิจฉัย DSM-5 ของ American Psychiatry Association[8] ซึ่งภาวะ GD มีความสำคัญในแง่สุขภาพเป็นอย่างมากและสัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้า วิตกกังวล การใช้ยาเสพติด ไปถึงการฆ่าตัวตาย[9, 10] ภาวะ Gender Dysphoria มักดีขึ้นเมื่อได้รับการปรับเปลี่ยนเพศให้ตรงกับเพศในใจ ได้รับการยอมรับจากครอบครัวและคนรอบข้างรวมทั้งการปฏิบัติด้วยอย่างให้เกียรติและเท่าเทียมจากสังคม[3] โดยการวินิจฉัยภาวะ Gender Dysphoria ควรกระทำโดยจิตแพทย์หรือแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคของ gender dysphoria และภาวะอื่น ๆ ทางจิตใจได้ และควรมีการติดตามสม่ำเสมอตลอดช่วงของกระบวนการเปลี่ยนเพศ

การเปลี่ยนเพศ (transition) ประกอบไปด้วยการเปลี่ยนถ่ายทางสังคม เช่น การเปลี่ยนไปใช้ชีวิตตามเพศที่ต้องการในการในชีวิตประจำวัน เมื่อแน่ใจว่าการใช้ชีวิตตามเพศใหม่นั้นตอบโจทย์ชีวิตได้และพึงพอใจอาจจะเข้าสู่กระบวนการปรับลักษณะทางเพศภายนอกด้วยยาฮอร์โมนเพศ (Gender Affirming Hormone Therapy; GAHT) เพื่อปรับร่างกายให้มีลักษณะแสดงออกทางเพศภายนอกตามเพศที่ต้องการ เมื่อได้รับฮอร์โมนและมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายอย่างเต็มที่แล้ว แต่ยังต้องการปรับเปลี่ยนเพิ่มเติม ก็อาจพิจารณาการผ่าตัด เช่น ผ่าตัดหน้าอก ผ่าตัดแปลงเพศ รวมถึงการผ่าตัดกล่องเสียง หรือการผ่าตัดเพื่อศัลยกรรมให้มีโครงหน้าหรือโครงร่างในแบบของเพศตามอัตลักษณ์ทางเพศต่อไป[3]

ในทางข้อกำหนดทางกฎหมาย การเปลี่ยนคำนำหน้าชื่อในเอกสารทางราชการขึ้นกับกฎหมายในแต่ละประเทศ ซึ่งในปี พ.ศ.2563 ประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายเฉพาะสำหรับการเปลี่ยนคำนำหน้าชื่อ และในส่วนของสิทธิพลเมืองก็แตกต่างกันออกไปในแต่ละประเทศด้วยเช่นกัน เช่น บางประเทศสามารถจดทะเบียนสมรสได้ บางประเทศสามารถจด civil partnership ได้ และบางประเทศยังไม่อนุญาตให้จดทะเบียนใด ๆ ได้ ในแง่

ของสิทธิการรักษาพยาบาลที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนเพศ เช่น การใช้ยาฮอร์โมน หรือการผ่าตัดแปลงเพศของประเทศไทย ยังไม่สามารถใช้สิทธิเบิกจ่ายได้ในทุกสิทธิบัตรในปัจจุบันนี้

การใช้ฮอร์โมนเพื่อปรับลักษณะทางเพศภายนอก

ก่อนเริ่มกระบวนการรับฮอร์โมน ผู้รับบริการต้องได้รับการประเมินจากจิตแพทย์หรือแพทย์ที่เชี่ยวชาญในการดูแลและวินิจฉัยสภาวะทางจิตใจในกลุ่มเพศหลากหลาย เพื่อ 1) หาโรคร่วม เช่น Depression หรือ Anxiety หรือโรคร่วมอื่น ๆ 2) แยกภาวะอื่น (differential diagnosis) ที่ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนเพศออก และ 3) การประเมินพื้นฐานและความพร้อมทางจิตใจก่อนที่จะเริ่มใช้ยา เพื่อลดโอกาสการใช้ยาโดยไม่จำเป็นและผลข้างเคียงจากการใช้ยา เมื่อผ่านการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญแล้วจึงจะสามารถเริ่มฮอร์โมนได้ โดยแพทย์ที่ให้ยาฮอร์โมนจะต้องประเมินภาวะ Gender dysphoria ด้วยตนเองซ้ำอีกครั้งก่อนให้ฮอร์โมนเสมอ การเริ่มใช้ฮอร์โมนหรือผ่าตัด แปลงเพศโดยไม่ผ่านการประเมินอย่างเหมาะสมอาจก่อให้เกิดการเสียใจภายหลังจากการรักษาได้ โดยการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศ (Gender Affirming Hormone Therapy, GAHT) ในปัจจุบัน จะใช้ตามแนวทางของ Endocrine society[3] ดังนี้

ชายข้ามเพศ

การปรับลักษณะทางเพศภายนอกในชายข้ามเพศ ประกอบด้วยการใช้ฮอร์โมนเพศชาย (เทสโทสเทอโรน) โดยฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนที่มีใช้ในประเทศไทยมีหลายชนิดได้แก่ Testosterone enanthate ชนิดฉีด Testosterone undecanoate ชนิดฉีด และ เทสโทสเทอโรนชนิดเจลทาผิว โดยขนาดและการบริหารยาตามที่แนะนำโดย Endocrine society[3] ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

<u>ตาราง 1</u> ตารางแสดงชนิดละขนาดของยาฮอร์โมนเพื่อการข้ามเพศในชายข้ามเพศที่แนะนำโดย Endocrine Society ปี 2017[3]

ชนิดของยา	ขนาดที่แนะนำ	การตรวจติดตามระดับฮอร์โมน
Testosterone enanthate	100-200 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 2 สัปดาห์* หรือ 50 - 100 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 1 สัปดาห์	เจาะวัดระดับเทสโทสเทอโรนช่วงกลาง (midway) ระหว่างยา 2 เข็ม
Testosterone undecanoate	1,000 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 12 สัปดาห์ **	เจาะวัดระดับเทสโทสเทอโรนก่อนการฉีดเข็มถัดไป
Testosterone gel 1.6%	วันละ 50-100 mg	เจาะวัดระดับเทสโทสเทอโรนหลังจากใช้ยาไปแล้วอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และหลังจากทาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

* สามารถปรับขนาดและความถี่ตามระดับเทสโทสเทอโรนในเลือด โดยให้มีค่าอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานของเพศชาย (320 - 1000 ng/dL)

** หากระดับต่ำเกินไปให้พิจารณาให้ยาถี่ขึ้น โดยคงขนาดของยาเอาไว้

การติดตามระดับของฮอร์โมนสามารถทำได้โดยการเจาะวัดระดับ ฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนในเลือด ดังแสดงใน**ตาราง 1** โดยมีเป้าหมายที่ระดับฮอร์โมนปกติในเพศชายคือ 320-1,000 ng/dL หรือ 3.2-10 ng/ml[3] ไม่ควรให้ระดับฮอร์โมนสูงเกินไปเนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาได้ โดยควรปรับขนาดและความถี่ของการใช้ฮอร์โมนตามระดับฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนในเลือด เนื่องจากการตอบสนองต่อยาแตกต่างกันในแต่ละคน

หญิงข้ามเพศ

การใช้ฮอร์โมนในหญิงข้ามเพศจะต้องประกอบด้วยยา 2 ชนิด คือ ยาต้านฮอร์โมนเพศชาย เช่น GnRH agonist, Aldosterone หรือ Cyproterone acetate และยาฮอร์โมนเพศหญิง โดยมีชนิดและขนาดของยาดังแสดงใน**ตาราง 2**

ตาราง 2 ตารางแสดงชนิดละขนาดของยาฮอร์โมนเพื่อการข้ามเพศในหญิงข้ามเพศที่แนะนำโดย Endocrine Society ปี 2017[3]

ชนิดของยา	ขนาดที่แนะนำ	การตรวจติดตามระดับฮอร์โมน
Anti-androgen		
- GnRH agonist	3.75 มก. ฉีดเข้ากล้ามทุก 1 เดือน 11.25 มก. ฉีดเข้ากล้ามทุก 3 เดือน	เจาะเลือดตรวจวัดระดับ Testosterone ค่าเป้าหมายที่ < 50 ng/dl
- Aldosterone	100-300 มก. ต่อวัน	
- Cyproterone acetate	25-50 มก. ต่อวัน	
Estrogen		
- 17β-Estradiol *	2-6 มก. ต่อวัน	เจาะเลือดตรวจวัดระดับ Estrogen ค่าเป้าหมายที่ < 100-200 pg/ml
- 17β-Estradiol ชนิดแผ่นแปะ	0.025 - 0.2 มก. ต่อวัน (25-200 มคก ต่อวัน) ควรเปลี่ยนแผ่นทุก ๆ 3 ถึง 5 วัน	
- 17β-Estradiol ชนิดเจลทาผิว - 0.06% **	2.5-10 กรัม ต่อวัน	
- Estradiol valerate หรือ - cypionate ชนิดฉีดเข้ากล้าม ***	5-30 มก. ฉีดเข้ากล้าม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 2-10 มก. ฉีดเข้ากล้าม ทุก 1 สัปดาห์	

* ชนิดที่มีใช้แพร่หลายในไทยคือ Estradiol valerate ซึ่งสามารถเปลี่ยนไปเป็น active form ในร่างกายได้ ถือเป็นยาเทียบเท่ากับ 17β-Estradiol

** ไม่ได้ recommended โดย Endocrine society แต่มีใช้ในประเทศไทย

การติดตามระดับของฮอร์โมนสามารถทำได้โดยการเจาะวัดระดับ ฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนและเอสโตรเจนในเลือดดังแสดงใน**ตาราง 2** โดยมีเป้าหมายที่ระดับฮอร์โมนปกติในเพศหญิงคือ Testosterone 50 ng/dL และ estrogen 100-200 pg/ml[3] หากมีการผ่าตัดแปลงเพศที่มีการตัดอัณฑะออก สามารถงด Anti-androgen ได้ แต่ยังต้องใช้ Estrogen อย่างต่อเนื่อง

การตรวจติดตาม และเฝ้าระวังหลังการใช้ฮอร์โมน

หลังจากเริ่มฮอร์โมนร่างกายจะมีการเปลี่ยนแปลงในระยะเวลา 5 ปีสำหรับชายข้ามเพศ และ 3 ปี ในหญิงข้ามเพศดังแสดงในตารางที่ 3 ผู้ให้บริการทางการแพทย์ควรต้องตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอเพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน และประเมินการตอบสนองต่อยา ภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นจากการใช้ฮอร์โมนเทสโทสเทอโรนในชายข้ามเพศคือ ภาวะ erythrocytosis, sleep apnea, ความดันโลหิตสูง น้ำหนักเกิน การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในร่างกาย และการเป็นสิวอย่างรุนแรง ส่วนผลต่อตับจากยาฮอร์โมนชนิดฉีดหรือทางผิวหนังมีไม่มาก ภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นจากการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในกลุ่มหญิงข้ามเพศ คือ liver dysfunction ภาวะความดันโลหิตสูง และภาวะหลอดเลือดอุดตัน โดยความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันสัมพันธ์กับการใช้ Estrogen สังเคราะห์ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาคุมกำเนิดที่มี Ethinyl estradiol เป็นส่วนประกอบ นอกจากนี้ Ethinyl estradiol ยังไม่สามารถตรวจวัดระดับในเลือดได้ จึงไม่สามารถติดตามผลลัพธ์ในการรักษาได้อีกด้วย[3, 11]

ควรนัดตรวจติดตามทุก 3 เดือนในช่วงปีแรก และทุก ๆ 6-12 เดือนในปีต่อ ๆ ไป โดยในชายข้ามเพศควรตรวจการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต ร่วมกับการเจาะตรวจระดับฮอร์โมนเพศชาย ความเข้มข้นของเลือด (hemoglobin หรือ hematocrit) ทุกครั้ง และควรตรวจวัดระดับไขมันในร่างกายเป็นระยะตามความเหมาะสม สำหรับหญิงข้ามเพศที่ใช้ยาฮอร์โมนเอสโตรเจน ควรตรวจการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต ร่วมกับการเจาะตรวจระดับฮอร์โมนเพศชายและเพศหญิงทุกครั้งที่นัด ควรตรวจระดับฮอร์โมนโปรแลคตินก่อนเริ่มฮอร์โมน และทุก 1 ปีในช่วงแรก และทุก 2 ปีในช่วงหลัง และควรตรวจระดับไขมันและน้ำตาลในเลือดเป็นระยะตามความเหมาะสม[3, 11]

ตาราง 3 *ตารางแสดงลักษณะทางเพศหลังจากได้รับฮอร์โมนข้ามเพศ*[3]

การเปลี่ยนแปลงของร่างกาย	**ระยะเวลาที่เริ่มเปลี่ยนแปลง**	**ระยะเห็นผลลัพธ์สูงสุด**
ชายข้ามเพศ		
- หน้ามัน สิวขึ้น	1-6 mo	1-2 y
- เลือดประจำเดือนหายไป	1-6 mo	-
- คลิตอริสโตขึ้น ช่องคลอดฝ่อบาง	1-6 mo	1-2 y
- Fat redistribution	1-6 mo	2-5 y
- มวลกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น	6-12 mo	2-5 y

- เสียงแหบทุ้ม	6-12 mo	1-2 y
- ผมร่วงแบบเพศชาย	6-12 mo	-
- ขนขึ้นตามร่างกาย	6-12 mo	4-5 y
หญิงข้ามเพศ		
- spontaneous erection ลดลง	1-3 mo	3-6 mo
- ความต้องการทางเพศลดลง	1-3 mo	3-6 mo
- อัณฑะเล็กลง	3-6 mo	2-3 y
- เต้านมขยายขนาดขึ้น	3-6 mo	2-3 y
- ผิวมันน้อยลง และอ่อนนุ่มขึ้น	3-6 mo	ไม่มีข้อมูลเพียงพอ
- Fat redistribution	3-6 mo	2-3 y
- มวลกล้ามเนื้อลดลง	3-6 mo	1-2 y
- ขนตามร่างกายบางลง	6-12 mo	> 3 y
- การสร้างตัวอสุจิลดลง	ไม่มีข้อมูลเพียงพอ	> 3 y

การตรวจทางนรีเวชในกลุ่มเพศหลากหลาย

โรคทางนรีเวชในกลุ่มเพศหลายหลายขึ้นกับหลายปัจจัยอาทิ เช่น รสนิยมทางเพศ พฤติกรรมทางเพศ เพศของคู่นอน การใช้ยาฮอร์โมนข้ามเพศ รวมไปถึงการผ่าตัดแปลเพศ ดังนั้นการสอบถามประวัติในหัวข้อดังที่กล่าวอย่างครบถ้วนและสุภาพจึงเป็นสิ่งที่ควรกระทำเสมอเมื่อมีผู้รับบริการมาเข้ารับการตรวจรักษา

โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

การติดเชื้อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์พบได้ในทุกคนที่มีเพศสัมพันธ์ ไม่ว่าจะเป็นเพศใดและมีพฤติกรรมทางเพศแบบไหน โดยกลุ่มโรคจะแตกต่างกันไปตามช่องทางที่ใช้ในการมีเพศสัมพันธ์ ในผู้ที่มีเพศสัมพันธ์ทางทวารหนักจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงกว่าทั่วไป เนื่องจากมีโอกาสเกิดบาดแผลจากการเสียดสีได้ง่ายกว่าการมีเพศสัมพันธ์ในช่องทางอื่น ในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย และหญิงข้ามเพศมีโอกาสติดเชื้อ HIV มากกว่าประชากรทั่วไป โดยในประเทศไทยจากการรายงานโดย UNAIDS ในปี 2019 กลุ่มคนข้ามเพศมีความชุกของ HIV ร้อยละ 11 และในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายมีความชุกร้อยละ 11.9 เทียบกับร้อยละ 1 ของประชากรทั่วไป[12] นอกจากนี้กลุ่มประชากรนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการมี Syphilis หนองในแท้และหนองในเทียม มากกว่าทั่วไป โดยพบว่าร้อยละ 30.4 ของประชากรหญิงข้ามเพศชาวไทยมีการติดเชื้อ Chlamydia trachomatis หรือ Neisseria gonorrhoeae ที่ทวารหนัก ช่องลำคอ หรือท่อปัสสาวะ[13] ส่วนกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายที่มีโอกาสมีเชื้อChlamydia trachomatis ที่ทวารหนัก ช่องลำคอ หรือท่อปัสสาวะ ร้อยละ 21.4 และ Neisseria gonorrhoeae ร้อยละ 12.4[14] ดังนั้นผู้ให้บริการทางการแพทย์จึงควรแนะนำเน้นย้ำเรื่องการป้องกันโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์เสมอ เช่นใส่ถุงยางอนามัยก่อนการสัมผัสทุกช่องทาง การใช้ยา Pre-exposure prophylaxis (PrEP, เพร็พ) หรือ Post-exposure prophylaxis (PEP, เป๊บ) เพื่อลดโอกาสการติดเชื้อ HIV รวมทั้งการแนะนำให้ฉีดวัคซีน HPV และไวรัสตับอักเสบเอ และบี เพื่อ

ป้องการติดเชื้อในอนาคต นอกจากนี้ยังควรตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงถึงแม้ไม่มีอาการ โดยพิจารณาตรวจ HIV ซิฟิลิส ไวรัสตับอักเสบบีและซี หนองในแท้ และหนองในเทียม ทุก 3 เดือน[15] โดยการเก็บสิ่งส่งตรวจสำหรับหนองในแท้และหนองในเทียมควรเก็บจาก ช่องคอ ทวารหนัก และท่อปัสสาวะ 3 ตำแหน่งเสมอเพื่อลดโอกาสผิดพลาด[13, 14] ในกรณีที่หญิงข้ามเพศผ่าตัดแปลงเพศแล้วอาจพิจารณาเก็บสิ่งส่งตรวจจากช่องคลอดใหม่ด้วย[15] หากมีอาการของโรคหนองในให้เก็บสิ่งส่งตรวจจากอวัยวะที่มีอาการเพื่อย้อมแกรม เพาะเชื้อ หรือส่งตรวจ Nucleic acid amplification test (NAAT)[15] ในกลุ่มหญิงข้ามเพศที่มีช่องคลอดใหม่ยังไม่มีความจำเป็นต้องตรวจ PAP smear หรือ HPV ของช่องคลอดใหม่ แต่แนะนำให้ตรวจภายในเพื่อตรวจร่องรอยของโรคในช่องคลอดทุก 1 ปี[3]

ในกลุ่มหญิงที่มีเพศสัมพันธ์กับหญิงหากมีการสัมผัสของอวัยวะเพศก็มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ Bacterial vaginosis, Candidiasis, Herpes หรือ HPV จากคู่นอนได้เนื่องจากมีการสัมผัสสารคัดหลั่งของอีกฝ่าย[16] หากมีการสอดใส่ก็ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการติดโรคทางเพศสัมพันธ์ได้เหมือนกลุ่มประชากรทั่วไป โดยเฉพาะการใช้อุปกรณ์ต่าง ๆ ร่วมกันก็จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ถุงยางอนามัยกับอุปกรณ์ sex toys เสมอ และเข้ารับการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามมาตรฐาน[16] ในกลุ่มชายข้ามเพศจะมีโอกาสติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ตามวิธีการมีเพศสัมพันธ์ เช่น หากไม่มีการสัมผัสอวัยวะเพศก็จะลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ (แต่ใน คู่นอนเพศหญิงที่มีการสอดใส่ จะมีโอกาสติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์เหมือนประชากรทั่วไป และแนะนำให้คัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามมาตรฐาน) หากมีการทำ Oral sex แนะนำให้ใช้ Oral dam เพื่อลดโอกาสสัมผัสเชื้อทางเพศสัมพันธ์ที่สามารถติดในเยื่อบุช่องคอได้ หากมีเพศสัมพันธ์แบบสอดใส่และยังมีปากมดลูกอยู่จะมีโอกาสติดโรคทางเพศสัมพันธ์ได้เหมือนกลุ่มประชากรทั่วไป และแนะนำให้ตรวจมะเร็งปากมดลูกตามมาตรฐาน[3, 15-18] โดยการตรวจภายในในชายข้ามเพศควรกระทำอย่างระมัดระวัง ในชายข้ามเพศที่ใช้ยาฮอร์โมนอยู่จะมีการฝ่อบางของ ช่องคลอดได้ จึงควรใช้อุปกรณ์ขนาดเล็กและอาจพิจารณาใช้เจลหล่อลื่นเพื่อลดความเจ็บปวด

สุขอนามัยระบบสืบพันธ์หลังการผ่าแปลงเพศในหญิงข้ามเพศ

การผ่าแปลงเพศในหญิงข้ามเพศ จะมีการนำเยื่อบุส่วนอื่น ๆ ของร่างกายมาสร้างเป็นช่องคลอดใหม่ อาทิเช่น ผิวหนังขององคชาติ ส่วนของลำไส้ และส่วนของผนังเยื่อบุช่องท้อง[19] ช่องคลอดใหม่มีลักษณะเยื่อบุผิวที่แตกต่างจากช่องคลอดในเพศหญิงแต่กำเนิด เชื้อประจำถิ่นและเชื้อก่อโรคจะแตกต่างกันไป[20, 21] การดูแลความสะอาดของช่องคลอดใหม่ทำได้โดยการสวนล้างช่องคลอดด้วยน้ำสบู่ทุกวันพร้อมกับการถ่างขยายช่องคลอด หลังจากนั้น (หลังจากผ่าตัด 6-9 เดือน) แนะนำให้ทำ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์[22] เมื่อพบผู้รับบริการหญิงข้ามเพศที่มาด้วยมีตกขาวผิดปกติทางช่องคลอด ควรสอบถามชนิดของเยื่อบุที่ใช้ทำช่องคลอดใหม่ และระยะเวลาจากการผ่าตัดถึงวันที่มีอาการ และการดูแลรักษาช่องคลอดใหม่ที่ทำอยู่ในขณะนี้ โดยสาเหตุหลักของตกขาวทางช่องคลอดใหม่มักเกิดจาก กระบวนการหายของแผล การเกิด granulation tissue การติดเชื้อ การเกิดเนื้อตายหลังการผ่าตัด การเกิด fistula การติดโรคทางเพศสัมพันธ์ การเติบโตผิดปกติของ

เชื้อแบคทีเรีย และการมีเศษขี้ไคลหรือขนค้างอยู่ในช่องคลอด ถ้าหากเยื่อบุนั้นเป็นเยื่อบุสำไส้ก็อาจจะมีโรคของสำไส้เป็นเหตุให้เกิดตกขาวผิดปกติได้ด้วย เช่น inflammatory bowel disease หรือมะเร็งระบบทางเดินอาหาร[21] ดังนั้นแพทย์จึงควรตรวจภายใน ดูว่ามีปัสสาวะหรืออุจจาระออกมาในช่องคลอดหรือไม่ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคการเกิด fistula หากคนไข้เพิ่งได้รับการผ่าตัดแปลงเพศภายใน 3 เดือน สาเหตุมักเป็นจากแผลแยก มีการสร้าง granulation tissue มีการตายของเนื้อเยื่อบุผิว หรือมีการติดเชื้อเกิดขึ้น หากการผ่าตัดเกิดขึ้นมากกว่า 3 เดือน สาเหตุของตกขาวมักเกิดจากการเติบโตผิดปกติของแบคทีเรียในช่องคลอด และการดูแลช่องคลอดอย่างไม่เหมาะสม และในรายที่มีเพศสัมพันธ์อาจจะเกิดจากโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ก็ได้

เชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในช่องคลอดใหม่ชนิดที่ใช้ผิวองคชาติม้วนกลับ มักเป็น Staphylococcus epidermidis, Streptococcus anginosus, Enterococcus faecalis, Corynebacterium, Mobiluncus Curtisii, Bacteroides ureolyticus เป็นส่วนใหญ่ ส่วน Lactobacillus species และเชื้อรากลุ่ม Candida ก็มีรายงาน เช่นกัน [20, 21, 23] เมื่อมีอาการตกขาวผิดปกติ อาจพิจารณาเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจหาเชื้อก่อโรค หากเชื้อเป็นกลุ่มเชื้อประจำถิ่นอาจรักษาโดยการล้างรักษาความสะอาด โดยใช้น้ำผสมน้ำส้มสายชู หรือผสม povidine iodine สวนล้างช่องคลอด 2-3 วัน หากไม่ดีขึ้นอาจจะพิจารณาใช้ Metronidazole ได้[22] หากเป็นเชื้อรา candida สามารถใช้ Miconazole ทาได้ หากตรวจพบเป็นการติดเชื้อกลุ่มหนองในหรือหนองในเทียม ควรให้การรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐาน หากตรวจพบก้อนผิดปกติที่เยื่อบุผิวช่องคลอดใหม่ อาจพิจารณาตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ โดยโรคมะเร็งที่พบบ่อยในช่องคลอดใหม่ชนิดที่ใช้ผิวองคชาติม้วนกลับคือ squamous cell carcinoma และช่องคลอดใหม่ชนิดเยื่อบุลำไส้คือ adenocarcinoma อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดมะเร็งในช่องคลอดใหม่พบได้น้อยมาก[21]

การคุมกำเนิด

ในกลุ่มผู้มีความหลากหลายทางเพศที่มีคู่รักเป็นเพศกำเนิดตรงกันข้าม กล่าวคือเมื่อคนหนึ่งมีอวัยวะสืบพันธุ์เพศหญิง และอีกฝ่ายมีอวัยวะสืบพันธุ์เพศชายที่ยังทำงานอยู่ ก็มีโอกาสที่จะตั้งครรภ์ได้เสมอ ดังนั้นผู้ให้บริการทางการแพทย์จึงควรสอบถามเพศของคู่รักของผู้เข้ารับบริการเสมอ เนื่องจากอัตลักษณ์และการแสดงออกทางเพศกับรสนิยมทางเพศเป็นคนละเรื่องกันผู้ให้บริการจึงไม่ควรสรุปไปเอง การคุมกำเนิดในหญิงที่เป็น Bisexual สามารถพิจารณาได้ตามแนวทางของหญิงทั่วไป แต่ในกลุ่มชายข้ามเพศที่ยังไม่ได้ผ่าตัดแปลงเพศและมีเพศสัมพันธ์กับชาย ต้องมีการคุมกำเนิดเสมอ โดยควรพิจารณาใช้วิธีการคุมกำเนิดที่ไม่มีประจำเดือน เพื่อลดความรุนแรงของภาวะ gender dysphoria เช่น การฉีด DMPA การใช้ Implant หรือการใส่ Levonorgestrel IUD เป็นต้น แพทย์ควรพึงระลึกไว้เสมอว่า ฮอร์โมนเทสโทสเทอโรน ไม่ใช่ยาคุมกำเนิด ดังนั้นชายข้ามเพศที่ไม่มีประจำเดือนก็ยังมีความเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์ได้ และควรสนับสนุนให้ใช้ถุงยางอนามัยร่วมด้วยเสมอ เพื่อลดโอกาสเสี่ยงโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

การคัดกรองโรคมะเร็งในกลุ่มเพศหลากหลาย

ข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเกิดมะเร็งในกลุ่มเพศหลากหลายยังมีจำกัด อย่างไรก็ตามมะเร็งบางอย่างอาจมีอุบัติการณ์ในกลุ่มเพศหลากหลายต่างจากประชากรทั่วไป เช่น มะเร็งที่เกิดจากเชื้อ HPV เช่น มะเร็งปากมดลูก มะเร็งองคชาติ และมะเร็งทวารหนัก โดยอุบัติการณ์มะเร็งทวารหนักในกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายสูงกว่าประชากรทั่วไปมาก[24, 25] และมีอุบัติการณ์การติด HPV ที่ทวารหนักสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีเชื้อ HIV ร่วมด้วย[26] อย่างไรก็ตามในขณะนี้ยังไม่มีแนวทางมาตรฐานสำหรับการตรวจคัดกรอง Anal PAP smear สำหรับกลุ่มชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย หรือหญิงข้ามเพศ

สำหรับการติดเชื้อ HPV ในชายข้ามเพศและหญิงที่มีเพศสัมพันธ์กับหญิงนั้น มีอุบัติการณ์เท่าประชากรทั่วไป[18] จึงแนะนำให้มีการตรวจ PAP smear ในชายข้ามเพศที่ยังมีปากมดลูกอยู่ และหญิงที่มีเพศสัมพันธ์กับหญิงตามมาตรฐานเดียวกับผู้หญิงแต่กำเนิดทั่วไป[3, 16] อย่างไรก็ตามข้อมูลเรื่องอุบัติการณ์ของ HPV ในชายข้ามเพศนั้นยังไม่มีข้อมูลในประเทศไทย และจากข้อมูลในสถาบันของผู้เขียนพบว่าชายข้ามเพศชาวไทยมีพฤติกรรมทางเพศต่างจากกลุ่มประชากรตะวันตกมาก น้อยรายที่จะมีคู่รักเป็นผู้ชาย และน้อยรายที่เคยมีเพศสัมพันธ์แบบสอดใส่ ซึ่งส่งผลต่ออุบัติการณ์ของ HPV อย่างมาก การศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการสร้างแนวทางสำหรับคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่เหมาะสมกับกลุ่มประชากรชายข้ามเพศชาวไทยต่อไป นอกจากมะเร็งปากมดลูกแล้ว หญิงที่มีเพศสัมพันธ์กับหญิง และชายข้ามเพศที่ยังมีมดลูกและรังไข่อยู่ ควรตรวจภายในเพื่อคัดกรองมะเร็งของรังไข่ และมดลูกทุก 1-2 ปี[17]

ในกลุ่มคนข้ามเพศที่มีการใช้ฮอร์โมนข้ามเพศหรือผ่าตัดเปลี่ยนเพศ จะส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยหญิงข้ามเพศ ที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมมากขึ้น ในทางกลับกันชายข้ามเพศที่มีการผ่าตัดลดขนาดเต้านมจะมีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมลดลง และการมี BRCA 1 และ 2 จะเพิ่มความความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งทั้งในชายข้ามเพศแลหญิงข้ามเพศ ปัจจุบันแนะนำให้ทำการคัดกรองมะเร็งเต้านมตามมาตรฐานในชายข้ามเพศที่ไม่ได้ทำการผ่าตัดลดขนาดเต้านม สำหรับผู้ที่ตัดเต้านมแล้วให้แพทย์ทำการคลำตรวจบริเวณ Subareolar และ Periareolar ปีละ 1 ครั้ง สำหรับหญิงข้ามเพศให้คัดกรองตามแนวทางของเพศหญิงแต่กำเนิด

นอกจากนี้ในหญิงข้ามเพศที่ผ่าตัดแปลงเพศแล้วก็ยังมีความเสี่ยงต่อมะเร็งต่อมลูกหมากอยู่ จึงแนะนำให้ตรวจคลำ prostate gland ร่วมกับเจาะเลือดตรวจวัดระดับ PSA ทุก 1 ปี หลังจากอายุ 50 ปี[3]

ภาวะเจริญพันธุ์ในกลุ่มเพศหลากหลาย

ในทางการแพทย์หากคู่ที่มีเพศกำเนิดเดียวกันต้องการมีบุตร ก็สามารถเข้าสู่การรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ได้ โดยอาจต้องใช้เซลล์สืบพันธุ์บริจาคหรือหญิงอุ้มบุญตามความจำเป็นในแต่ละคู่ อาทิเช่น คู่ที่มีเพศกำเนิดหญิงทั้งคู่ สามารถใช้อสุจิบริจาคเพื่อทำการฉีดสู่โพรงมดลูก (IUI) หรือหากต้องการมีความสัมพันธ์กับเด็กทั้งคู่ ก็อาจจะเลือกทำเด็กหลอดแก้วจากไข่ของคนหนึ่งปฏิสนธิกับอสุจิบริจาคและให้อีก

คนหนึ่งเป็นคนอุ้มท้องเป็นต้น ในกรณีของคู่ที่มีเพศกำเนิดเป็นชายก็สามารถใช้อสุจิของตนเองกับไข่บริจาค และให้หญิงอุ้มบุญตั้งครรภ์ได้

อย่างไรก็ตามการใช้เทคโนโลยีในปัจจุบันยังต้องมีเซลล์สืบพันธุ์เป็นตัวตั้งต้น ในกลุ่มคนข้ามเพศการใช้ยาฮอร์โมนข้ามเพศหรือผ่าตัดแปลงเพศจะส่งผลเสียต่อเซลล์สืบพันธุ์อย่างมาก(27) โดยการผ่าตัดจะทำให้ความสามารถในการสืบพันธุ์เสียหายถาวร ดังนั้นปัจจุบันนี้ American society of reproductive medicine, European society of human reproduction and embryology และ Endocrine society จึงแนะนำให้แพทย์เสนอแนวทางการมีบุตรและให้ทางเลือกในการเก็บรักษาภาวะเจริญพันธุ์ก่อนการใช้ฮอร์โมนหรือการผ่าตัดแปลงเพศเสมอ(3, 28, 29) การเก็บรักษาภาวะเจริญพันธุ์สามารถทำได้หลายวิธี โดยอาจเลือกแช่แข็งอสุจิหรือไข่ หรือทำการผสมเป็นตัวอ่อนก่อนแล้วค่อยทำการแช่แข็งก็ได้ ทั้ง 3 วิธีนี้ถือเป็นวิธีมาตรฐานที่สามารถทำได้และมีผลลัพธ์ที่ดี นอกจากวิธีดังกล่าว ยังมีการแช่แข็งเนื้อเยื่อผิวรังไข่ หรือเนื้อเยื่ออัณฑะ การปลูกถ่ายมดลูก แต่ยังอยู่ในขั้นการทดลองและยังไม่ได้รับรองให้ใช้เป็นวิธีมาตรฐานในทางคลินิก(27, 28)

ความต้องการมีบุตรในกลุ่มเพศหลากหลายเป็นประเด็นอ่อนไหวที่สัมพันธ์กับกฎหมาย ถึงแม้จะมีหลักฐานว่าเด็กที่เกิดจากครอบครัวเพศเดียวกันมีสภาวะจิตใจที่ดีเทียบเท่าเด็กทั่วไป(30) แต่ก็ยังขาดข้อมูลในกลุ่มประชากรไทย ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายรองรับความเป็นครอบครัวของผู้ที่มีเพศกำเนิดเดียวกันและยังไม่สามารถให้บริการเกี่ยวกับเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์แก่กลุ่มผู้มีเพศหลากหลายได้ เนื่องจากตามข้อกำหนดของ พระราชบัญญัติคุ้มครองเด็กที่เกิดโดยอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์ พ.ศ.2558 สถานบริการจะสามารถให้บริการเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ได้ในคู่ที่มีทะเบียนสมรสถูกต้องตามกฎหมายเท่านั้น อย่างไรก็ตามการเก็บรักษาเซลล์สืบพันธุ์เอาไว้โดยไม่นำไปปฏิสนธิก็สามารถทำได้ตามขอบเขตของกฎหมาย แต่บุคลากรทางการแพทย์จะต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับข้อจำกัดของการนำไปใช้ในอนาคตและกฎหมายข้อบังคับในขณะนี้ ให้ผู้รับบริการเข้าใจขอบเขตก่อนที่จะตัดสินใจทำการเก็บเซลล์สืบพันธุ์

สรุป

แต่ละกลุ่มของความหลากหลายทางเพศจะมีความต้องการทางการแพทย์แตกต่างกันออกไปตามอัตลักษณ์ทางเพศ รสนิยมทางเพศ การใช้ฮอร์โมนและการผ่าตัดแปลงเพศ แพทย์และทีมผู้ดูแลควรมีความรู้เกี่ยวกับโรคและภาวะจำเพาะในกลุ่มเพศหลากหลาย เช่น การใช้ฮอร์โมนข้ามเพศและอาการข้างเคียงรวมทั้งวิธีการตรวจติดตามหลังได้รับฮอร์โมน นรีแพทย์มักเป็นด่านหน้าในการตรวจโรคของช่องคลอดและช่องคลอดใหม่ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ คัดกรองมะเร็งปากมดลูกและมะเร็งเต้านม นอกจากนี้ควรคำนึงถึงการคุมกำเนิดและการเก็บรักษาภาวะเจริญพันธุ์และการมีบุตรของกลุ่มเพศหลากหลายเสมอ การดูแลผู้ที่มีเพศหลากหลายต้องอาศัยความเข้าใจเกี่ยวกับเรื่องเพศในแง่มุมต่าง ๆ เพื่อให้บริการได้อย่างครอบคลุมและเหมาะสมทั้งในด้านการรักษาและด้านจิตใจของผู้เข้ารับบริการ

เอกสารอ้างอิง

1. American Psychological Association. Guidelines for psychological practice with transgender and gender nonconforming people. Am Psychol. 2015;70:832-64.
2. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. International Journal of Transgenderism. 2012;13:165-232.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:3869-903.
4. Baptiste-Roberts K, Oranuba E, Werts N, Edwards LV. Addressing Health Care Disparities Among Sexual Minorities. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44:71-80.
5. Dahlhamer JM, Galinsky AM, Joestl SS, Ward BW. Barriers to Health Care Among Adults Identifying as Sexual Minorities: A US National Study. Am J Public Health. 2016;106:1116-22.
6. Safer JD, Coleman E, Feldman J, Garofalo R, Hembree W, Radix A, et al. Barriers to healthcare for transgender individuals. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016;23:168-71.
7. Lampalzer U, Behrendt P, Dekker A, Briken P, Nieder TO. The Needs of LGBTI People Regarding Health Care Structures, Prevention Measures and Diagnostic and Treatment Procedures: A Qualitative Study in a German Metropolis. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct; 16: 3547.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition. American Psychiatric Association. 2013;Arlington:451-9.
9. Gonzales G, Przedworski J, Henning-Smith C. Comparison of Health and Health Risk Factors Between Lesbian, Gay, and Bisexual Adults and Heterosexual Adults in the United States: Results From the National Health Interview Survey. JAMA Intern Med. 2016;176:1344-51.
10. Hanna B, Desai R, Parekh T, Guirguis E, Kumar G, Sachdeva R. Psychiatric disorders in the U.S. transgender population. Ann Epidemiol. 2019;39:1-7 e1.
11. Safer JD, Tangpricha V. Care of Transgender Persons. N Engl J Med. 2019;381(25):2451-60.
12. Country Factsheets: HIV and AIDS estimation [Internet]. 2020. Available from: https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/thailand.
13. Hiransuthikul A, Janamnuaysook R, Sungsing T, Jantarapakde J, Trachunthong D, Mills S, et al. High burden of chlamydia and gonorrhoea in pharyngeal, rectal and urethral sites among Thai transgender women: implications for anatomical site selection for the screening of STI. Sexually transmitted infections. 2019;95:534-9.

14. Hiransuthikul A, Pattanachaiwit S, Teeratakulpisarn N, Chamnan P, Pathipvanich P, Thongpaen S, et al. High subsequent and recurrent sexually transmitted infection prevalence among newly diagnosed HIV-positive Thai men who have sex with men and transgender women in the Test and Treat cohort. International journal of STD & AIDS. 2019;30:140-6.
15. วรพล รัตนเลิศ, กฤติมา สมิทธิ์พล. ระยะเวลาในการตรวจคัดกรองโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. คู่มือการให้บริการสุขภาพคนข้ามเพศ ประเทศไทย. Bangkok2020. p. 77.
16. Acog Committee on Health Care for Underserved Women. ACOG Committee Opinion No. 525: Health care for lesbians and bisexual women. Obstet Gynecol. 2012;119(5):1077-80.
17. Unger CA. Care of the transgender patient: the role of the gynecologist. Am J Obstet Gynecol. 2014;210:16-26.
18. Dhillon N, Oliffe JL, Kelly MT, Krist J. Bridging Barriers to Cervical Cancer Screening in Transgender Men: A Scoping Review. Am J Mens Health. 2020;14:1557988320925691.
19. วรพล รัตนเลิศ, กฤติมา สมิทธิ์พล. การผ่าตัดเพื่อการข้ามเพศชนิดต่างๆ คู่มือการให้บริการสุขภาพคนข้ามเพศ ประเทศไทย. Bangkok2020. p. 53.
20. Birse KD, Kratzer K, Zuend CF, Mutch S, Noel-Romas L, Lamont A, et al. The neovaginal microbiome of transgender women post-gender reassignment surgery. Microbiome. 2020;8:61.
21. van der Sluis WB, de Haseth KB, Elfering L, Özer M, Smit JM, Budding AE, et al. Neovaginal discharge in transgender women after vaginoplasty: A diagnostic and treatment algorithm. International Journal of Transgender Health. 2020:1-6.
22. Vaginoplasty procedures, complications and aftercare [Internet]. UCSF transgender care,. 2016. Available from: https://transcare.ucsf.edu/guidelines/vaginoplasty.
23. Weyers S, Verstraelen H, Gerris J, Monstrey S, Santiago Gdos S, Saerens B, et al. Microflora of the penile skin-lined neovagina of transsexual women. BMC Microbiol. 2009;9:102.
24. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:896-905.
25. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2008;48:491-9.
26. Supindham T, Chariyalertsak S, Utaipat U, Miura T, Ruanpeng D, Chotirosniramit N, et al. High Prevalence and Genotype Diversity of Anal HPV Infection among MSM in Northern Thailand. PLoS One. 2015;10:e0124499.
27. Mattawanon N, Spencer JB, Schirmer DA, Tangpricha V. Fertility preservation options in transgender people: A review. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19:231-42.

28. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Hum Reprod. 2017;32:1802-11.
29. American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility services by transgender persons: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2015;104:1111-5.
30. Policy Statement on Gay, Lesbian, Bisexual, or Transgender Parents [Internet]. 2009. Available from: https://www.aacap.org/AACAP/Policy_Statements/2008/Gay_Lesbian_Bisexual_or_Transgender_Parents.aspx.

Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN)

ผศ.นพ.มนัสวี มะโนปัญญา
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.นพ.เรืองศักดิ์ เลิศขจรสุข
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทนำ

มะเร็งเนื้อรก (Gestational trophoblastic neoplasia, GTN) เป็นโรคในกลุ่มของ Gestational Trophoblastic Disease ที่มีลักษณะการแสดงทางคลินิกเหมือนมะเร็ง โรคในกลุ่ม GTN สามารถเกิดตามหลังการตั้งครรภ์ได้ทุกชนิด โดยผู้ป่วยราวครึ่งหนึ่งจะเกิดตามหลังการตั้งครรภ์ไข่ปลาอุก ผู้ป่วยอีกราวครึ่งหนึ่งจะเกิดหลังการตั้งครรภ์ อื่น ๆ ที่ไม่ใช่ครรภ์ไข่ปลาอุก ในบางกรณีเซลล์มะเร็งที่มีลักษณะเดียวกันอาจไม่ได้เกิดจากการตั้งครรภ์ ในกรณีนั้นจัดอยู่ในกลุ่ม Non-Gestational Choriocarcinoma ซึ่งถือเป็นมะเร็งในกลุ่ม Germ cell tumor

พัฒนาการในรอบ 50 ปี

ในอดีตโรคมะเร็งชนิดนี้เป็นโรคที่มีอัตราตายสูง แต่ในช่วงเวลาประมาณ 50 ปีที่ผ่านมา การพัฒนาทางการแพทย์ ทั้งเทคโนโลยีการตรวจวินิจฉัย ตลอดจนวิธีการรักษา ทำให้อัตราการหายจากโรคเพิ่มขึ้นมากจนอาจกล่าวได้ว่ามะเร็งเนื้อรกเป็นมะเร็งที่สามารถรักษาให้หายได้แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการกระจายของโรค นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคนี้ยังสามารถตั้งครรภ์และมีบุตรได้หลังจากรักษาหายแล้ว ในระยะเวลาดังกล่าวมีพัฒนาการในการดูแลผู้ป่วย GTN ดังต่อไปนี้

- **การตรวจวินิจฉัย** นับตั้งแต่มีการคิดค้นเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงและรายงานใช้ในการวินิจฉัยครรภ์ไข่ปลาอุก[1] ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยได้รวดเร็วขึ้นโดยวิธี Noninvasive ภาวะแทรกซ้อนลดลง พัฒนาการของ Imaging radiology อื่น เช่น CT scan หรือ PET CT ยังช่วยทำให้การตรวจหาการกระจายของโรคได้แม่นยำและรวดเร็วขึ้น
- **การตรวจ Human chorionic gonadotropin (hCG)** การคิดค้น radioimmunoassay ในการตรวจหา hCG[2] แทนที่การใช้ Bioassay ในอดีตช่วยให้การยืนยันโรคทำได้รวดเร็วและสะดวกขึ้น

เป็นอย่างมาก ปัจจุบันการตรวจ hCG ในโรค GTN ถือเป็นต้นแบบของการตรวจ Tumor marker ที่มีประสิทธิภาพที่สุดในการวินิจฉัยและตรวจติดตามมะเร็ง

- **พัฒนาการด้าน Molecular genetic** การพัฒนาองค์ความรู้ทางด้านนี้นำไปสู่ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรค นำมาสู่การประยุกต์ใช้ในการจำแนกผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเพื่อประเมินความเสี่ยงและความรุนแรงของโรค เช่นการใช้ Microsatellite genotyping ในการตรวจหาที่มาของมะเร็ง[3] นอกจากนี้การค้นพบยีน p57KIP2 ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคนำมาสู่การใช้ผลผลิตขององค์ความรู้ในการจำแนกชนิดของโรค โดยผ่านการตรวจ Immunohistochemistry[4] ซึ่งปัจจุบันเป็นมาตรฐานในกระบวนการตรวจชิ้นเนื้อ
- **การรักษา** การค้นพบเคมีบำบัดชนิดใหม่ ๆ นำไปสู่การใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัว (multiagent chemotherapy) ในการรักษา GTN แต่การนำสูตรยา EMA-CO มาใช้ในผู้ป่วยโรคนี้[5] ทำให้อัตราการตอบสนองเพิ่มขึ้น และเนื่องจากวิธีบริหารยาไม่ยุ่งยาก เคมีบำบัดสูตรนี้จึงใช้รักษา GTN มาจนปัจจุบัน

Update management of GTN

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกในปัจจุบันมักอ้างอิงตามคำแนะนำของสถาบันระดับนานาชาติ เช่น The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)[6], The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[7] หรือ the European Organization for Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD)[8] โดยภาพรวมคำแนะนำเหล่านี้มีแนวคิดในการดูแลรักษาที่ไม่ต่างกัน กล่าวคือ

- โรคมะเร็งเนื้อรกเป็นโรคที่สามารถวินิจฉัยได้โดยใช้ข้อมูลทางคลินิกเป็นสำคัญคือ จากประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจรังสีวินิจฉัย และที่จำเป็นคือการตรวจระดับ hCG การยืนยันโดยใช้ผลทางพยาธิวิทยาไม่ได้จำเป็นต้องมีผลยืนยันทุกราย
- การรักษาหลักของโรคนี้คือการให้เคมีบำบัด และเน้นที่รักษาภาวะการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย การผ่าตัดและรังสีรักษาพิจารณาเป็นการรักษาเสริมในบางราย
- การตรวจติดตามเป็นสิ่งจำเป็นโดยการตรวจระดับ hCG ในชุดตรวจที่เชื่อถือได้มีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยระยะเวลาตรวจติดตามอาจแตกต่างตามความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วย

การวินิจฉัย

ดังได้กล่าวมาแล้วว่า โรคของมะเร็งเนื้อรกสามารถเกิดตามหลังครรภ์ไข่ปลาอุกราวครึ่งหนึ่ง ที่เรียกว่า postmolar GTN ในกรณีนี้การวินิจฉัยใช้เกณฑ์ของ FIGO classification[6] ดังต่อไปนี้

1. ระดับ hCG ในซีรั่มคงที่หรือเปลี่ยนแปลงไม่เกินร้อยละ 10 (plateau) ในระยะเวลา 3 สัปดาห์ (เจาะเลือดวันที่ 1, 7, 14 และ 21)

2. ระดับ hCG ในซีรั่มเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 10 หรือมากกว่าในระยะเวลา 2 สัปดาห์ (เจาะเลือดวันที่ 1, 7 และ 14)

3. ได้ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเป็น choriocarcinoma

เดิมเคยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยว่า ถ้าระดับ hCG ในซีรั่มสูงเกินกว่าค่าปกตินานกว่า 6 เดือนหลังยุติการตั้งครรภ์ไข่ปลาอุก ให้วินิจฉัยเป็นมะเร็งเนื้อรก แต่ในปัจจุบันเกณฑ์ข้อนี้ได้มีการยกเลิก เนื่องจากพบว่ามีผู้ป่วยหลายรายมีระดับ hCG ลดลงเป็นปกติได้เองแม้ว่าจะเกินเวลา 6 เดือนไปแล้ว[9]

ส่วนในกรณีที่เกิดตามหลังการตั้งครรภ์อื่น ๆ ที่ไม่ใช่ครรภ์ไข่ปลาอุกนั้น การวินิจฉัยจะยากขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้มาตรวจติดตามหลังการรักษาตั้งแต่แรกแบบครรภ์ไข่ปลาอุก ทำให้การวินิจฉัยล่าช้าขึ้นเพราะอาจเกิดหลังการแท้ง หรือการคลอดครบกำหนดปกติซึ่งไม่ได้มีการตรวจค่า hCG ซ้ำ ผู้ป่วยจึงมักมาด้วยอาการที่โรคกระจายไปตามอวัยวะต่าง ๆ แล้ว เช่น หากกระจายไปปอดจะมาด้วยอาการไอเป็นเลือด ดังนั้นการวินิจฉัยในกรณีนี้คือต้องสงสัยในผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์ที่มีอาการคล้ายมะเร็งแพร่กระจาย โดยอาจมีอาการขาดประจำเดือนร่วมด้วย ในกรณีเหล่านี้แนะนำให้ตรวจระดับ hCG ในเลือดเพื่อยืนยัน การวินิจฉัยมะเร็งเนื้อรกไม่จำเป็นต้องได้ชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา การตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยเพื่อการวินิจฉัยอาจทำให้เสียเลือดมากจนมีอันตรายรุนแรงได้ และเมื่อวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อรกแล้วต้องประเมินการกระจายของโรคเพิ่มระบุระยะโรค เครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัยการกระจายของโรคที่แนะนำคือ[10]

1. เอกซ์เรย์ปอด เหมาะสมในการวินิจฉัยการแพร่กระจายไปที่ปอดและใช้สำหรับการนับจำนวนการแพร่กระจายของปอดเพื่อประเมินคะแนนความเสี่ยง อาจใช้เอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ปอด (CT chest) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยการแพร่กระจายไปที่ปอดก็ได้ แต่มีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่เอ็กซ์เรย์ปอดปกติ แต่เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดพบการกระจายของโรค (micrometastasis) มีการพยากรณ์โรคที่ไม่แตกต่างกัน[11]
2. การแพร่กระจายของตับอาจได้รับการวินิจฉัยโดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) หรือเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์
3. การแพร่กระจายของสมองอาจได้รับการวินิจฉัยโดยการถ่ายภาพด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก (magnatic resonance imaging, MRI) หรือเอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์

การแบ่งระยะของโรค

ปัจจุบันมะเร็งเนื้อรกใช้การแบ่งระยะของโรคของ FIGO classification โดยผสมผสานระหว่างการแบ่งระยะตามการกระจายของโรค (Anatomical staging) และการแบ่งระยะตามความเสี่ยงทางคลินิก โดยปรับจาก WHO scoring system เข้าด้วยกัน เพื่อให้สามารถจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ความเสี่ยงต่ำ และความเสี่ยงสูง รูปแบบการรายงานผลกำหนดให้ใช้ตัวเลขโรมันแทนระยะของโรคทางกายวิภาค ตามด้วยเลข

อารบิคแทนคะแนนความเสี่ยงทางคลินิก อาทิเช่น ถ้าโรคมีการกระจายไปที่ปอดและมีคะแนนความเสี่ยงทางคลินิกเท่ากับ 5 ให้รายงานเป็น Stage III : 5

The FIGO classification system[10]

FIGO Anatomical stage Stage					
I	Disease confined to the uterus				
II	GTN extends outside of the uterus but is limited to the genital structure (adnexae, vagina, broad ligament)				
III	GTN extends to the lungs, with or without known genital tract involvement				
IV	All other metastatic sites				
score		0	1	2	4
Modified WHO Prognostic Classification System, ad adapted by FIGO					
Age (years)		< 40	≥ 40	-	-
Antecedent pregnancy		Mole	Abortion	Term	-
Interval months from index pregnancy		< 4	4-6	7-12	> 12
Pre-treatment hCG (IU/L)		$< 10^3$	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	$> 10^5$
Largest tumor size including uterus (cm)		< 3	3-4	> 5	-
Site of metastases		Lung	Spleen, kidney	Gastrointestinal	Liver, brain
Number of metastases		-	1-4	5-8	> 8
Previous failed chemotherapy		-	-	Single drug	≥ 2 drugs
Score 0-6 = Low-risk, Score ≥ 7 = High-risk.					

ในปัจจุบัน มีการศึกษาถึงผู้ป่วยกลุ่มที่มีคะแนนความเสี่ยงตั้งแต่ 12 ขึ้นไป (Extremely/Ultra high risk)[12, 13] พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาลดลง และมีอัตราตายเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงทั่วไป ดังนั้นจึงมีความเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาให้การรักษาที่มากกว่ากลุ่มความเสี่ยงสูงทั่วไป

การดูแลรักษา

เมื่อวินิจฉัยเป็นมะเร็งเนื้อรก และแบ่งระยะของโรคเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำและกลุ่มความเสี่ยงสูงแล้ว เคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักและมักเป็นการรักษาแรก (First line therapy)ในผู้ป่วยโรคนี้ เนื่องจากตอบสนองยาเคมีบำบัดดีมาก ในกลุ่ม low risk GTN หลักการให้เคมีบำบัดในกลุ่มนี้คือ ให้เคมีบำบัดเพียงชนิด

เดียว (Single agent chemotherapy) ส่วนกลุ่ม High risk GTN ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดหลายชนิดรวมกัน (Multi-agent chemotherapy) สูตรยาเคมีบำบัดที่ให้มีหลายชนิดประสิทธิภาพของยาแต่ละสูตรมีการรายงานผลที่ต่างกันโดยสรุปดังนี้

ตารางแสดงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในกลุ่ม low risk GTN

ขนาดและการบริหารยาเคมีบำบัด	การศึกษา	Remission rate (%)
Methotrexate		
Methotrexate 8-day regimen (1 mg/kg intramuscular (IM), days 1, 3, 5, 7) with folinic acid rescue (days 2, 4, 6, 8), repeated every 14 to 16 days	McNeish 2002[14], Srisomboon 2005[15], Lertkhachonsuk 2009[16]	66.8 - 89
Low-dose (30 to 50 mg/m²) IM methotrexate, repeated weekly	Homesley 1990[17]	74
Single dose methotrexate (100 mg/m² IV or IM) and 12-hour continuous methotrexate infusion (200 mg/m²) repeated if hCG not normalized	Wong 2000[18]	47.5
Actinomycin D		
Pulsed IV actinomycin D (1.25 mg/m² to a maximum 2 mg single dose), repeated every 14 days	Osborne 2011[19], Petrilli 1980[20]	70 - 80
5-day actinomycin D (0.5 mg IV), repeated every 14 days	Osathanondh 1975[21], Lertkhachonsuk 2001[22], Lertkhachonsuk 2009[16]	88.9 - 100

ตารางแสดงรายละเอียดสูตรเคมีบำบัดและประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม High risk GTN

สูตร	ส่วนประกอบ	Remission rate (%)
MAC[23]	Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide	68
EMA or MEA[24, 25]	Etoposide, Methotrexate, ActinomycinD	75 - 97.7
EMA/CO [5]	Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D/ Cyclophosphamide, Vincristine	87

FAEV[26]	Floxuridine, Actinomycin D, Etoposide, Vincristine	80
BEP[27]	Bleomycin, Etoposide, Cisplatin	89
EMACP[28]	Etoposide , Methotrexate , Actinomycin D, Cyclophosphamide, Cisplatin	91.6

ในผู้ป่วย Extremely high risk/ Ultra high-risk GTN หมายถึง ผู้ป่วยกลุ่ม GTN ความเสี่ยงสูง ที่มี FIGO score 12 คะแนน หรือมากกว่า[29] โดยอัตราการรอดที่ 5 ปีของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือร้อยละ 67.9 ซึ่งต่ำกว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกโดยรวมค่อนข้างมาก Cochrane meta-analysis พยายามรวบรวมและวิเคราะห์แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ดื้อยาเคมีบำบัดหรือ ultra high-risk GTN[30] เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้น้อยมากจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าเคมีบำบัดสูตรใดเป็นสูตรที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีบางรายงานกล่าวถึงการใช้ EMA-EP (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D/ Etoposide, Cisplatin) พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาแบบ complete response (CR) ร้อยละ 66 อีกร้อยละ 33 นั้นดื้อต่อการรักษา ดังนั้นจึงมีผู้นำเสนอว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะดื้อต่อ EMA-CO สูงนั้นเราอาจเริ่มให้การรักษาด้วย EMA-EP ไปเลย เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดหลายสูตรมากเกินความจำเป็น[31] แต่เนื่องจาก EMA-EP นั้นกดไขกระดูกค่อนข้างมาก จึงยังไม่เหมาะที่จะนำมาใช้เป็นสูตรการรักษาแรกในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดความเสี่ยงสูงทั่วไป

การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical Intervention)

ในกลุ่ม Low risk GTN อาจพิจารณาตัดมดลูกในกรณี[32]

1. ผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตรอีก ซึ่งจะช่วยลดจำนวนครั้งของการให้ยาได้
2. ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา และปรากฎรอยโรคในมดลูก
3. มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยตกเลือดมาก หรือติดเชื้อ

ส่วนในการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม High risk GTN นั้น จะมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ที่ดื้อต่อการรักษา โดยมักจะเป็นกลุ่มที่มีการกระจายของโรคไปหลายอวัยวะ ซึ่งมักต้องรักษาเพิ่มเติมด้วยเคมีบำบัดสูตรที่สอง (Second line chemotherapy) และมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30-50 ต้องได้รับการผ่าตัดร่วมด้วย[33] วัตถุประสงค์หลักของการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อรกชนิดความเสี่ยงสูงนั้นมี 2 วัตถุประสงค์ใหญ่ ๆ คือ เพื่อกำจัดบริเวณที่เป็นตำแหน่งที่ดื้อยา (resistant foci) และจัดการภาวะแทรกซ้อนของมะเร็งเนื้อรก เช่น เลือดออก โดยการผ่าตัดนั้นทำได้ตั้งแต่การตัดมดลูก การตัดปอด การผ่าตัดสมอง และนอกจากการผ่าตัดแล้วยังมีการรักษาเสริมอื่น ๆ เช่น การใช้รังสีรักษา ในบางรายที่มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกมาก การใช้ Arterial embolization มีรายงานความสำเร็จในการรักษาชีวิตผู้ป่วยได้[34]

มะเร็งเนื้อรกกลุ่มที่มีการดื้อยา หรือมีการกลับเป็นซ้ำ (Recurrent or Resistant GTN)

การนิยามการดื้อต่อยาเคมีบำบัดนั้นยังไม่มีมาตรฐานสากลที่ใช้ทั่วไป แต่ Gynecologic Oncology Group (GOG) เคยทำการศึกษาการดื้อยาใน GTD โดยกำหนดเกณฑ์การดื้อยาไว้ดังนี้[35]

- ระดับ hCG ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 ในระยะ 2 สัปดาห์
- ระดับ hCG ลดลงน้อยกว่า 1 log ในระยะเวลา 6 สัปดาห์
- พบการกระจายของโรคที่เกิดขึ้นใหม่

ในกลุ่ม Low risk GTN หากผู้ป่วยดื้อต่อเคมีบำบัดตัวแรกคือ methotrexate การเปลี่ยนเป็นยาเคมีบำบัดชนิดให้ตัวเดียวอีกชนิดหนึ่งคือ actinomycin D อาจใช้สูตรแบบ 5 วัน[14] ในทางกลับกัน สามารถใช้ methotrexate เมื่อดื้อต่อ actinomycin D[19] โดยไม่คำนึงถึงระดับ hCG สามารถตอบสนองต่อการรักษาราวร้อยละ 70

ในกลุ่ม High risk GTN นั้นร้อยละ 25-30 ของผู้ป่วยจะเกิดการดื้อยาและจำเป็นต้องได้รับเคมีบำบัดสูตรอื่น (salvage chemotherapy) เพื่อรักษา[36] ยาสูตรที่ใช้รักษามักใช้ EMA-EP[37] โดยเพิ่มกลุ่ม Platinum เข้าไปในสูตร นอกจาก EMA-EP แล้ว ยังมี second line chemotherapy สูตรอื่น ๆ ที่มีรายงานว่าได้ผล เช่น การให้ 5-fluorouracil และ actinomycin D พบว่ายังมีการตอบสนองโดยได้ complete remission ร้อยละ 20[38] การใช้ Paclitaxel ร่วมด้วยโดยสูตร TP/TE (Paclitaxel, Cisplatin/ Paclitaxel, Etoposide) มีรายงานว่ามีประสิทธิภาพที่ดี [39]

การศึกษาล่าสุดมีการใช้ยาในกลุ่ม Immunotherapy คือ Pembrolizumab มาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ดื้อยาพบว่ามีการตอบสนองต่อยาจนระดับ hCG ลงสู่ปกติ[40, 41] การใช้ยาในกลุ่มนี้จึงอาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในอนาคต

New Normal

การดูแลผู้ป่วย GTN ในช่วงเวลาหลังจากมีการระบาดของโรค COVID-19 เป็นความท้าทายทางการแพทย์ โดยต้องพิจารณาถึงผลการรักษาเป็นสำคัญ เนื่องจากโรคนี้เป็นมะเร็งที่สามารถหายขาดได้ จึงไม่ควร compromise ในเรื่องประสิทธิภาพการรักษา ขณะเดียวกัน ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงที่ผู้ป่วยอาจต้องสัมผัสโรคในช่วงเวลาที่รักษาหรือการตรวจติดตาม ในส่วนของการรักษานั้น การเลือกวิธีการรักษาที่ผู้ป่วยไม่ต้องพักอยู่ในโรงพยาบาลนาน หรือสูตรเคมีบำบัดที่มีระยะเวลาการรักษาสั้นอาจลดโอกาสสัมผัสโรคได้ดีกว่า เช่น การใช้เคมีบำบัดสูตร Pulse Act-D ซึ่งบริหารยาเพียง 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ และมีประสิทธิภาพสูง ในกลุ่ม High risk GTN ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหลายชนิดรวมกันควรติดตามและรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ที่เกิดจากการกดไขกระดูกเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ โดยอาจพิจารณาให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (granulocyte colony-stimulating factor) ในผู้ป่วยทุกราย ส่วนการตรวจติดตามอาจพิจารณาใช้ Telemedicine หรือเว้นระยะการตรวจติดตามห่างขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการกลับเป็นซ้ำ[42]

เอกสารอ้างอิง

1. Robinson DE, Garrett WJ, Kossoff G. The diagnosis of hydatidiform mole by ultrasound. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1968;8:74-8.
2. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am J Obstet Gynecol 1972;113:751-8.
3. Oranratanaphan S, Khongthip Y, Areeruk W, Triratanachat S, Tantbirojn P, Phupong V, et al. Determination of morphologic and immunohistochemical stain (p57 (kip2)) discrepancy of complete and partial hydatidiform mole by using microsatellite genotyping. Taiwan J Obstet Gynecol 2020;59:570-4.
4. Triratanachat S, Nakaporntham P, Tantbirojn P, Shuangshoti S, Lertkhachonsuk R. Role of p57kip2 immunohistochemical expression in histological diagnosis of hydatidiform moles. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17:2061-6.
5. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, Rustin GJ, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:550-7.
6. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet 2018;143 Suppl 2:79-85.
7. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:1374-91.
8. Lok C, van Trommel N, Massuger L, Golfier F, Seckl M, Clinical Working Party of the E. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. Eur J Cancer 2020;130:228-40.
9. Agarwal R, Teoh S, Short D, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet 2012;379:130-5.
10. Ngan HY. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2004;14:202-5.
11. Ngan HY, Chan FL, Au VW, Cheng DK, Ng TY, Wong LC. Clinical outcome of micrometastasis in the lung in stage IA persistent gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 1998;70:192-4.
12. Oranratanaphan S, Lertkhachonsuk R. Treatment of extremely high risk and resistant gestational trophoblastic neoplasia patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:925-8.

13. Kong Y, Yang J, Jiang F, Zhao J, Ren T, Li J, et al. Clinical characteristics and prognosis of ultra high-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: A retrospective cohort study. Gynecol Oncol 2017;146:81-6.
14. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. J Clin Oncol 2002;20:1838-44.
15. Srisomboon J, Suprasert P, Phongnarisorn C, Charoenkwan K, Siriaree S, Cheewakriangkrai C, et al. Treatment results of methotrexate and folinic acid as primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. J Med Assoc Thai 2005;88:886-90.
16. Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer 2009;19:985-8.
17. Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major FJ. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990;39:305-8.
18. Wong LC, Ngan HY, Cheng DK, Ng TY. Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 2000;183:1579-82.
19. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2011;29:825-31.
20. Petrilli ES, Morrow CP. Actinomycin D toxicity in the treatment of trophoblastic disease: a comparison of the five-day course to single-dose administration. Gynecol Oncol 1980;9:18-22.
21. Osathanondh R, Goldstein DP, Pastorfide GB. Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. Cancer 1975;36:863-6.
22. Lertkhachonsuk R, Limpongsanurak S. Serum human chorionic gonadotropin regression pattern in persistent trophoblastic disease during chemotherapy. J Med Assoc Thai 2001;84 Suppl 1:S352-9.
23. Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L, Creasman WT, Parker RT. Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. Am J Obstet Gynecol 1973;115:451-7.
24. Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. Br J Cancer 2000;82:1547-52.
25. Jareemit N, Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS, Elias KM. EMA vs EMACO in the treatment of gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol 2020;158:99-104.

26. Yang J, Xiang Y, Wan X, Feng F, Ren T. Primary treatment of stage IV gestational trophoblastic neoplasia with floxuridine, dactinomycin, etoposide and vincristine (FAEV): A report based on our 10-year clinical experiences. Gynecol Oncol 2016;143:68-72.
27. Song SQ, Wang C, Zhang GN, Shi Y, Zhu Y, Hu T, et al. BEP for high-risk gestational trophoblastic tumor: results from a cohort of 4 5 patients. Eur J Gynaecol Oncol 2015;36:726-9.
28. Lybol C, Thomas CM, Blanken EA, Sweep FC, Verheijen RH, Westermann AM, et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. Eur J Cancer 2013;49:860-7.
29. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet 2015;131 Suppl 2:S123-6.
30. Alazzam M, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD008891.
31. Cyriac S, Rajendranath R, Sridevi V, Sagar TG. Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2011;115:37-9.
32. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. N Engl J Med 1996;335:1740-8.
33. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. Cancer 1990;66:978-82.
34. Chandacham A, Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, et al. Successfully conservative treatment of large cervical choriocarcinoma with profuse vaginal bleeding. J Med Assoc Thai 2009;92:120-3.
35. Homesley HD. Development of single-agent chemotherapy regimens for gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994;39:185-92.
36. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2011;204:11-8.
37. Lu WG, Ye F, Shen YM, Fu YF, Chen HZ, Wan XY, et al. EMA-CO chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical analysis of 54 patients. Int J Gynecol Cancer 2008;18:357-62.
38. Manopunya M, Suprasert P. Resistant gestational trophoblastic neoplasia patients treated with 5-fluorouracil plus actinomycin D. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:387-90.
39. Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). Ann Oncol 2008;19:1578-83.

40. Goldfarb JA, Dinoi G, Mariani A, Langstraat CL. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab. Gynecol Oncol Rep 2020;32:100574.
41. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet 2017;390:2343-5.
42. Braga A, Elias KM, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. How to optimize the management of gestational trophoblastic disease during the coronavirus disease era? Am J Obstet Gynecol 2020.

ระบบการแบ่งประเภทการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ขณะรอคลอด (Classification system of intrapartum fetal monitoring)

พญ.ชยดา ตั้งชีวินศิริกุล
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

การประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ในขณะรอคลอด มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะขาดออกซิเจนหรือปริมาณออกซิเจนลดลงขณะรอคลอด และให้การดูแลรักษาได้ทันท่วงทีก่อนที่ทารกจะเสียชีวิตในครรภ์หรือมีภาวะทุพพลภาพหลังคลอด ระบบการแบ่งประเภทการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์มีหลายระบบ เช่น 3-tier classification system และ 5-tier classification system

ในปี 2008 *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) ร่วมกับ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) และ Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) มีการประชุมเกี่ยวกับการให้คำจำกัดความเสียงหัวใจทารกที่เต้นผิดปกติในรูปแบบต่าง ๆ และจัดระบบการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์โดยแบ่งเป็น 3 ระดับ (3-tier classification system)(1) ซึ่งได้มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวางในประเทศสหรัฐอเมริกา อย่างไรก็ตามองค์กรต่าง ๆ ในประเทศอื่นได้คิดระบบการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ที่แตกต่างกันออกไป เช่น International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)(2), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)(3) และ Society of Obstetetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)(4) ใช้ 3-tier classification system, Parer และ Ikeda นำเสนอการจัดระบบแบบ 5-tier classification system(5) ปัจจุบันยังคงมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ได้ระบบที่มีประสิทธิภาพที่ดี มีความน่าเชื่อถือ อ่านซ้ำได้ผลที่เหมือนเดิมและมีผลบวกลวงต่ำ

ในที่นี้จะกล่าวถึงระบบที่ใช้บ่อยในทางปฏิบัติและถูกนำมาอ้างอิงในงานวิจัย ได้แก่

- NICHD 3-tier classification system
- FIGO 3-tier classification system
- Parer และ Ikeda 5-tier classification system

NICHD 3-tier classification system(1)

แบ่งการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์เป็น 3 ระดับ ได้แก่ category I, II และ III ดังนี้

Category I แปลผลว่าทารกในครรภ์ไม่มีภาวะขาดออกซิเจนขณะรอคลอด สามารถรอคลอดต่อไปได้ตามปกติ

ประกอบด้วยทุกข้อดังต่อไปนี้

- FHR 110-160 bpm
- Moderate variability
- มีหรือไม่มี Acceleration
- มีหรือไม่มี Early deceleration
- ไม่มี variable deceleration
- ไม่มี late deceleration

Category II คือการเต้นของหัวใจที่ไม่ได้เป็นแบบ category I และ category III แปลผลว่าทารกในครรภ์มีภาวะที่ยังไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน ควรได้รับการช่วยเหลือทารกในครรภ์เบื้องต้น (Intrauterine resuscitation) และตรวจติดตามอย่างต่อเนื่อง อัตราการเต้นของหัวใจอาจเปลี่ยนเป็น category I หรือ category III ก็ได้

ตัวอย่าง เช่น

- Bradycardia ที่ไม่มี absent variability ร่วมด้วย
- Tachycardia
- Absent variability ที่ไม่มี recurrent decelerations ร่วมด้วย
- Minimal variability
- Marked variability
- Recurrent variable deceleration ร่วมกับ minimal/moderate variability
- Prolonged deceleration

Category III แปลผลว่าทารกในครรภ์มีภาวะผิดปกติขณะรอคลอด ควรรีบให้คลอด ระหว่างรอคลอดทารกในครรภ์ควรได้รับการช่วยเหลือเบื้องต้น (Intrauterine resuscitation) ร่วมด้วย

ประกอบด้วยข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- Absent variability ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
    - Bradycardia
    - Recurrent variable deceleration
- Recurrent late deceleration
- Sinusoidal pattern

FIGO 3-tier classification system[2]

แบ่งการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์เป็น 3 ระดับ ได้แก่ ปกติ (normal) สงสัยว่าผิดปกติ (suspicious) และผิดปกติ (pathological)

ปกติ (normal) แปลผลว่าทารกในครรภ์ไม่มีภาวะขาดออกซิเจนหรือเลือดเป็นกรด

สงสัยว่าผิดปกติ (suspicious) แปลผลว่าทารกในครรภ์มีความเป็นไปได้ต่ำที่จะเกิดภาวะขาดออกซิเจนหรือเลือดเป็นกรด

ผิดปกติ (pathological) แปลผลว่า ทารกในครรภ์มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดภาวะขาดออกซิเจนหรือเลือดเป็นกรด

ตารางที่ 1 FIGO 3-tier classification system

	ปกติ (normal)	สงสัยว่าผิดปกติ (suspicious)	ผิดปกติ (pathological)
Baseline	110-160 bpm	ไม่เข้าเกณฑ์ปกติอย่างน้อยหนึ่งข้อและยังเข้าไม่ได้กับเกณฑ์ผิดปกติ	<100 bpm
Variability	5-25 bpm		variability ต่ำหรือสูงกว่าปกติ หรือมี sinusoidal pattern
Decelerations	No repetitive decelerations		LD or PD ที่เกิดซ้ำ นาน >30 นาที หรือ 20 นาที และมี variability ต่ำลง หรือ PD นาน >5 นาที

LD; late deceleration, PD; prolong deceleration

Parer และ Ikeda 5-tier classification system[4]

แบ่งการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์เป็น 5 ระดับ ได้แก่ สีเขียว สีน้ำเงิน สีเหลือง สีส้มและสีแดง

สีเขียว แปลผลว่า ไม่มีภาวะเลือดเป็นกรด (acidemia)

สีน้ำเงิน แปลผลว่า ไม่มีภาวะเลือดเป็นกรดในส่วนแกนกลางของร่างกาย

สีเหลือง แปลผลว่า ไม่มีภาวะเลือดเป็นกรดในส่วนแกนกลางของร่างกาย แต่มีออกซิเจนลดลงเป็นบางช่วง

สีส้ม แปลผลว่า ภาวะที่ร่างกายไม่สามารถชดเชยการลดลงของออกซิเจนได้

สีแดง แปลผลว่า มีภาวะขาดออกซิเจน

ตารางที่ 2 Parer และ Ikeda 5-tier classification system

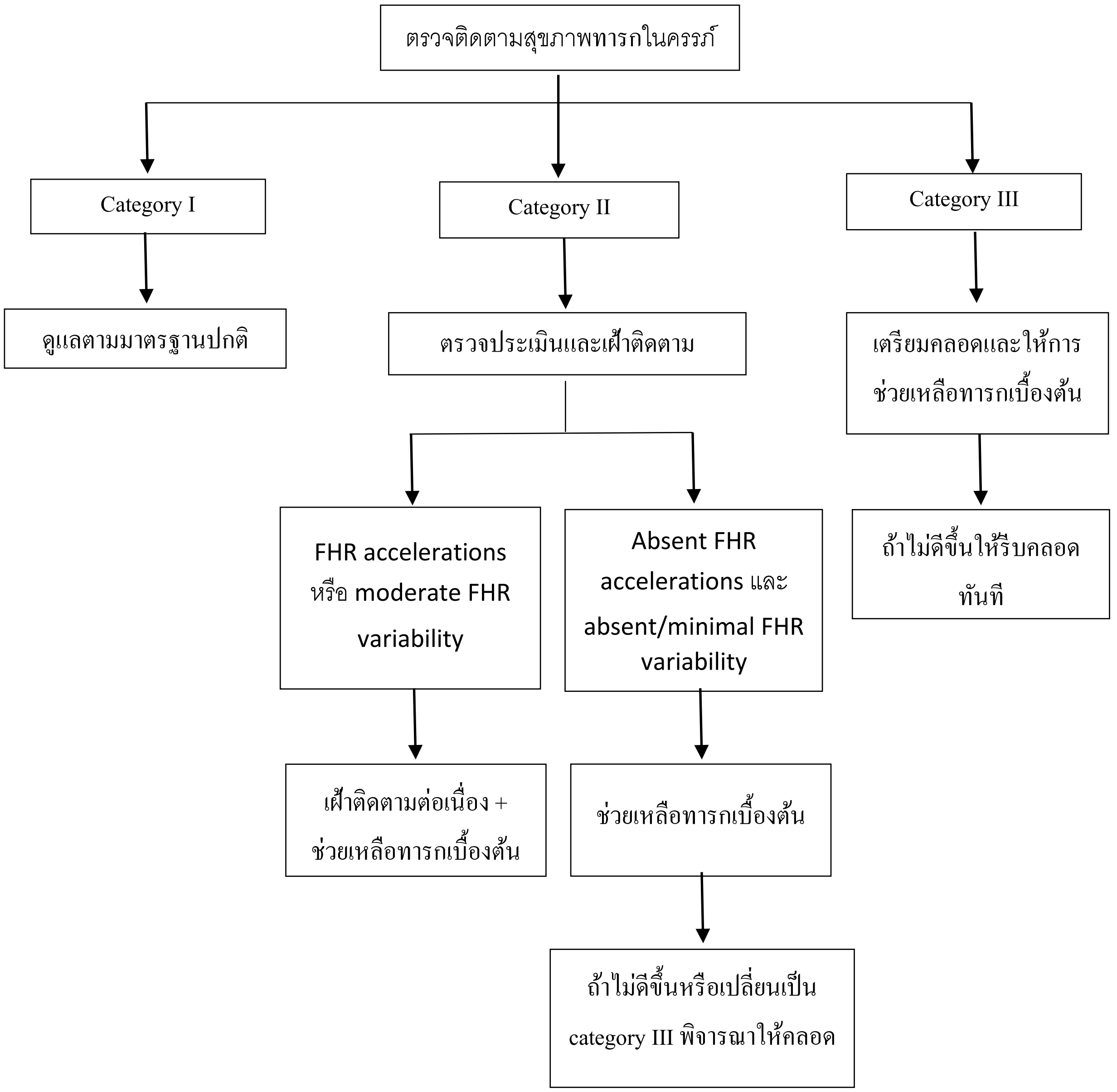
	No	Early	Mild VD	Mod VD	Severe VD	Mild LD	Mod LD	Severe LD	Mild PD	Mod PD	Severe PD
Mod variability											
Tachycardia	B	B	B	Y	O	Y	Y	O	Y	Y	O
Normal	G	G	G	B	Y	B	Y	Y	Y	Y	O
Mild brady	Y	Y	Y	Y	O	Y	Y	O	Y	Y	O
Mod brady	Y	Y			O		O	O			O
Severe brady	O	O			O			O			O
Minimal variability											
Tachycardia	B	Y	Y	O	O	O	O	R	O	O	O
Normal	B	B	Y	O	O	O	O	R	O	O	R
Mild brady	O	O	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Mod brady	O	O			R		R	R			R
Severe brady	R	R			R			R			R
Absent variability											
Tachycardia	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Normal	O	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Mild brady	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Mod brady	R	R			R		R	R			R
Severe brady	-	R			R			R			R
Sinusoidal	R										
Marked variability	Y										

สีเขียว - Baseline ปกติ - Moderate variability - มีหรือไม่มี ED หรือ mild VD **สีน้ำเงิน** ถ้า moderate variability - Tachycardia ร่วมกับ ED หรือ mild VD - Baseline ปกติ ร่วมกับ moderate VD หรือ mild LD ถ้า minimal variability - Tachycardia และไม่มี decelerations - Baseline ปกติ มีหรือไม่มี ED **สีเหลือง** ถ้า moderate variability - Tachycardia ร่วมกับ moderate VD หรือ mild/moderate LD หรือ PD - Baseline ปกติ ร่วมกับ severe VD หรือ moderate/severe LD หรือ mild/moderate PD - Mild bradycardia มีหรือไม่มี ED หรือ mild/moderate VD หรือ LD หรือ PD - Moderate bradycardia มีหรือไม่มี ED ถ้า minimal variability - Tachycardia ร่วมกับ ED หรือ mild VD - Baseline ปกติ ร่วมกับ mild VD Marked variability	**สีส้ม** ถ้า moderate variability - Tachycardia ร่วมกับ severe VD หรือ LD หรือ PD - Baseline ปกติ ร่วมกับ severe PD - Mild bradycardia ร่วมกับ severe VD หรือ LD หรือ PD - Moderate bradycardia ร่วมกับ severe VDหรือ LD หรือ PD - Severe bradycardia ถ้า minimal variability - Tachycardia ร่วมกับ moderate/severe VD หรือ mild/moderate LD หรือ PD - Baseline ปกติ ร่วมกับ moderate/severe VD หรือ mild/moderate LD หรือ PD - Mild หรือ moderate bradycardia มีหรือไม่มี ED ถ้า absent variability - Baseline ปกติ **สีแดง** ถ้า minimal variability - Tachycardia ร่วมกับ severe LD - Baseline ปกติ ร่วมกับ severe LD หรือ PD - Mild หรือ moderate หรือ severe bradycardia ร่วมกับ VD หรือ LD หรือ PD ถ้า absent variability - Baseline ปกติ/tachycardia/bradycardia ร่วมกับ deceleration Sinusoidal

G; green, B; blue, Y; yellow, O; orange, R; red, ED; early deceleration, VD; variable deceleration, LD; late deceleration, PD; prolong deceleration

แนวทางการดูแลภายหลังการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์

การดูแลตามแนวทางของ NICHD[6] แบ่งการดูแลจำเพาะแยกตาม category ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์ตามแนวทางของ NICHD

การช่วยเหลือทารกในครรภ์เบื้องต้น (Intrauterine resuscitation)[7]

ในกรณีที่ประเมินสุขภาพทารกในครรภ์แล้วเข้าเกณฑ์ category II ควรตรวจและวิเคราะห์หาสาเหตุที่เป็นไปได้เพื่อให้การดูแลรักษาแก้ไขได้ถูกต้องตามสาเหตุที่ตรวจพบ ในกรณีที่เป็น category III ควรให้การ

ดูแลเบื้องต้นในระหว่างรอคลอดหรือรอผ่าตัดคลอดเพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะขาดออกซิเจนของทารกในครรภ์

ตารางที่ 3 การช่วยเหลือทารกในครรภ์เบื้องต้น (Intrauterine resuscitation)

รูปแบบการเต้นของหัวใจทารก	จุดมุ่งหมายในการดูแลรักษา	การช่วยเหลือทารกในครรภ์เบื้องต้น
Tachysystole ร่วมกับ category II หรือ category III	ลดการหดรัดตัวของมดลูก	- หยุดยา oxytocin หรือยาที่ทำให้ปากมดลูกสุก - ให้ยา tocolytic drugs ได้แก่ terbutaline
Recurrent variable decelerations Prolonged decelerations หรือ bradycardia	ลดการกดสายสะดือทารก	- ให้หญิงตั้งครรภ์เปลี่ยนท่าการรอคลอดไม่ให้กดทับสายสะดือทารก - เติมน้ำในโพรงมดลูก - ตรวจภายในถ้าพบว่ามีสายสะดือไหลย้อยให้ดันส่วนนำของทารกขึ้นไปไม่ให้มากดกับสายสะดือทารกแล้วเตรียมการผ่าตัดคลอดฉุกเฉินทันที
Recurrent late decelerations Prolonged decelerations หรือ Bradycardia Minimal หรือ absent FHR variability	เพิ่มออกซิเจนให้ทารกในครรภ์และเพิ่มปริมาณเลือดที่ไหลผ่านรก	- ให้หญิงตั้งครรภ์นอนตะแคงซ้าย - ให้ออกซิเจนแก่หญิงตั้งครรภ์ - ให้สารน้ำทางเส้นเลือดแก่หญิงตั้งครรภ์ - ลดการหดรัดตัวของมดลูก

การดูแลตามแนวทางของ FIGO[2] แบ่งการดูแลจำเพาะแยกตามรูปแบบที่ตรวจพบดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การดูแลตามแนวทางของ FIGO

	ปกติ	**สงสัยว่าผิดปกติ**	**ผิดปกติ**
การดูแลรักษา	ดูแลตามมาตรฐานปกติ ไม่ต้องดูแลเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มปริมาณออกซิเจนให้ทารก	ดูแลเพิ่มเติมเพื่อแก้ไขสาเหตุที่ตรวจพบ เฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด หรือเพิ่มการตรวจพิเศษเพื่อประเมินปริมาณออกซิเจนของทารก	ดูแลอย่างเร่งด่วนเพื่อแก้ไขสาเหตุที่ตรวจพบ เพิ่มการตรวจพิเศษเพื่อประเมินปริมาณออกซิเจนของทารก ในกรณีเร่งด่วน เช่น สายสะดือโผล่แลบ มดลูกแตก หรือรกลอกตัวก่อนกำหนดควรให้รีบคลอดโดยด่วน

การดูแลรักษาตามแนวทางของ Parer และ Ikeda[4] แบ่งการดูแลจำเพาะแยกตามสีที่ตรวจพบดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การดูแลตามแนวทางของ Parer และ Ikeda

ประเภท	**ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรด**	**การดูแลรักษา**
สีเขียว	น้อยมาก	ไม่มี
สีน้ำเงิน	น้อย	รักษาแบบประคับประคองและเริ่มเตรียมความพร้อมในการให้คลอด
สีเหลือง	ปานกลาง	รักษาแบบประคับประคองและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด
สีส้ม	สูง	รักษาแบบประคับประคองและเตรียมความพร้อมในการคลอดฉุกเฉิน
สีแดง	สูงมาก	ให้คลอด

แนวทางการตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ในระยะคลอด[8]

การตรวจติดตาม	การตั้งครรภ์ความเสี่ยงต่ำ	การตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง
วิธีการประเมิน		
ฟังเสียงหัวใจเป็นระยะ	√	√*
ติดเครื่องฟังเสียงหัวใจทารกตลอดเวลา	√	√
ระยะห่างในการประเมิน		
ระยะที่ 1 ของการคลอด (ช่วง active)	30 นาที	15 นาที
ระยะที่ 2 ของการคลอด	15 นาที	5 นาที

*ฟังก่อน ระหว่างและหลังการหดรัดตัวของมดลูกเป็นเวลา 60 วินาที

บทสรุป

ระบบการแบ่งประเภทการประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ขณะรอคลอดมีองค์กรต่าง ๆ นำเสนอไว้หลายระบบทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เดียวกันคือเพื่อตรวจสอบความเสี่ยงที่ทารกในครรภ์จะขาดออกซิเจนขณะรอคลอดและให้การดูแลรักษาได้ทันท่วงทีเพื่อไม่ให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์จนถึงขั้นเสียชีวิต อย่างไรก็ตามการติดเครื่องฟังเสียงหัวใจทารกในครรภ์ไว้ตลอดเวลาไม่สามารถชดเชยการดูแลโดยบุคลากรทางการแพทย์อย่างใกล้ชิดและการตัดสินใจให้การดูแลรักษาในช่วงรอคลอดซึ่งถือเป็นภาวะอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN. 2008;37:510-5.
2. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraharan E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2015;131:13-24.
3. National institute of health and care excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline [Internet]. 2017 [cited 2020 September 1]. Available from: https://www.rcog.org.uk/en/about-us/nga/fetal-monitoring-recommendations/

4. Dore S, Ehman W. No. 396-Fetal Health Surveillance: Intrapartum Consensus Guideline. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2020;42:316-48.e9.
5. Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns. American journal of obstetrics and gynecology. 2007;197(1):26.e1-6.
6. Practice bulletin no. 116: Management of intrapartum fetal heart rate tracings. Obstetrics and gynecology. 2010;116:1232-40.
7. Simpson KR, James DC. Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. Obstetrics and gynecology. 2005;105:1362-8.
8. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 8th ed. Elk Grove Village, AAP, 2017.

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ตามคำแนะนำของสมาคมมะเร็งอเมริกัน ค.ศ. 2020

ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้มีการพัฒนามาเป็นลำดับ เริ่มตั้งแต่การตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกโดยการป้ายเซลล์บนแผ่นกระจกที่เรียกกว่า Pap smear ในช่วงทศวรรษ 1950 พัฒนามาเป็นการเก็บเซลล์ในน้ำยารักษาสภาพเซลล์เพื่อตรวจทางเซลล์วิทยา ที่เรียกว่า liquid-based cytology ต่อมาเมื่อพบว่าเชื้อ HPV เป็นสาเหตุสำคัญของมะเร็งปากมดลูก จึงมีการพัฒนาไปสู่การสังเคราะห์ virus-like particles ของเชื้อ HPV นำมาผลิตเป็น HPV vaccine และพัฒนาการตรวจหา DNA ของเชื้อ HPV หรือ HPV testing เพื่อใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในปัจจุบัน บทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางล่าสุดของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ของสมาคมมะเร็งอเมริกัน (American Cancer Society, ACS) ปี ค.ศ.2020 ซึ่งเป็นแนวทางที่ปรับให้ทันสมัยจากแนวทางเดิมของ ACS ในปี ค.ศ.2012 โดยนำองค์ความรู้ใหม่จากงานวิจัยล่าสุดที่ทำในประเทศมาใช้อ้างอิงในการกำหนดแนวทางเพื่อพัฒนาการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกให้มีประสิทธิผลมากยิ่งขึ้น

ผู้เขียนได้เรียบเรียงบทความนี้ขึ้นเพื่อให้สูตินรีแพทย์และผู้สนใจได้ทราบแนวคิด เหตุผล ที่มาที่ไปของการให้คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในบริบทของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งแตกต่างจากของประเทศไทยทั้งในด้านโครงสร้างพื้นฐาน (infrastructure) ของการให้บริการทางสาธารณสุข ความพร้อม ความก้าวหน้าทางการแพทย์ ระบบประกันสุขภาพ สถานะทางเศรษฐกิจ สังคมและการศึกษา รวมทั้งความชุกของเชื้อ HPV อุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูก ฯลฯ เพื่อว่าจะเป็นประโยชน์ในการนำมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทย

จุดประสงค์สำคัญของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกคืออะไร

เพื่อตรวจหาความผิดปกติและรอยโรคก่อนมะเร็งที่สามารถรักษาได้ (treatable precancers) ได้แก่ CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ (AIS) ทำให้รอยโรคไม่สามารถคืบหน้าเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม

อุบัติการณ์การเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาลดลง จุดประสงค์รองลงมาคือ เพื่อตรวจหามะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเริ่มแรก (earlier stage) เพื่อลดการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

หลักการสำคัญของการตรวจคัดกรองคือ “maximize benefits & minimize harms” คือ ตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งให้ได้มากที่สุด และลดภยันตรายจากการรักษาเกินจำเป็น (overtreatment) ให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด ซึ่ง HPV testing จะช่วยตอบโจทย์ข้อนี้ได้ดีที่สุด เนื่องจากมีความไวสูงที่สุดในการตรวจคัดกรอง แต่จุดอ่อนสำคัญของ HPV testing คือการตรวจพบ transient HPV infection ที่อาจจะนำไปสู่การดูแลรักษาเกินจำเป็น

วิวัฒนาการของการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing

ในช่วงแรกของการใช้ HPV testing เพื่อตรวจคัดกรอง จะใช้ร่วมกับ cytology ที่เรียกว่า “cotesting” ต่อมาจึงนำมาใช้ HPV testing อย่างเดียว (stand alone) ในการตรวจคัดกรอง โดยเริ่มจาก

- 2002 ACS guideline แนะนำให้ใช้ HPV testing ตรวจคัดกรองร่วมกับ cytology (cotesting) ทุก 3 ปี ไม่ควรตรวจบ่อยกว่า 3 ปี และควรให้ความรู้และคำแนะนำเกี่ยวกับ HPV infection ด้วย(1)

- 2012 ACS guideline แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย cotesting ทุก 5 ปี มากกว่า (prefer) การตรวจ cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี(2)

- 2020 ACS guideline แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing อย่างเดียวทุก 5 ปี มากกว่า (prefer) การตรวจ cotesting ทุก 5 ปี หรือการตรวจ cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี(3) ดัง ***ตารางที่ 1*** และ***แผนภาพที่ 1***

ก่อนหน้านี้ ในปี ค.ศ.2018 US Preventive Services Task Force (USPSTF) ก็แนะนำให้ใช้ HPV testing อย่างเดียวในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก(4) ปัจจุบันมี HPV tests อยู่ 2 ผลิตภัณฑ์ ที่ FDA รับรองให้ใช้สำหรับ primary HPV testing ในสตรีอายุ ≥ 25 ปี อีก 5 ผลิตภัณฑ์รับรองให้ใช้สำหรับ cotesting(5-7)

คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของ ACS 2020

แนะนำให้สตรีที่มีปากมดลูกเริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเมื่ออายุ 25 ปีด้วย primary HPV testing ทุก 5 ปี จนถึงอายุ 65 ปี (แนะนำมากกว่า, prefer) ถ้าไม่มี primary HPV testing ให้ตรวจคัดกรอง สตรีที่อายุ 25-65 ปี ควรตรวจคัดกรองด้วย cotesting ทุก 5 ปี หรือ cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี (ยอมรับได้, acceptable) สตรีที่มีอายุอยู่ในช่วงดังกล่าวนี้ ทาง ACS แนะนำอย่างหนักแน่นให้ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก (strong recommendation)(3) ดัง ***แผนภาพที่ 1***

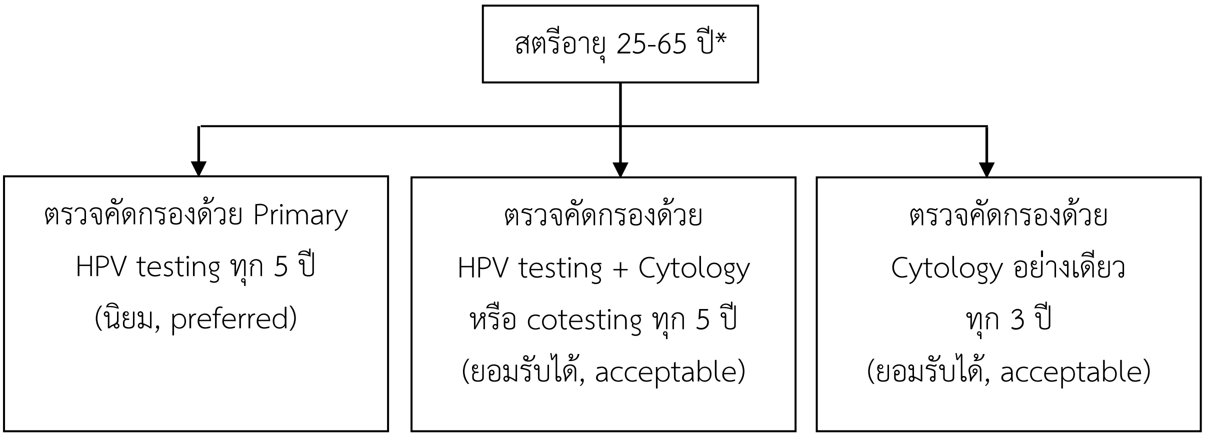
การตรวจคัดกรองด้วย cotesting หรือ cytology อย่างเดียว เป็นวิธีที่สามารถยอมรับได้ เนื่องจาก primary HPV test ที่ทาง FDA รับรอง อาจจะยังไม่มีในบางสถาบัน ขณะนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกากำลังอยู่ในช่วงของการเปลี่ยนผ่านไปสู่การใช้ primary HPV testing อย่างเดียวในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในอนาคต ซึ่งจะไม่ใช้ cotesting และ cytology แล้ว คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกนี้ ใช้สำหรับสตรีที่ไม่มีอาการผิดปกติ โดยไม่คำนึงถึงประวัติของการมีเพศสัมพันธ์และการฉีด HPV vaccine

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของ ACS 2012 กับ ACS 2020[3]

อายุ	คำแนะนำของ ACS 2020	คำแนะนำของ ACS 2012
< 25 ปี	- ไม่ตรวจคัดกรอง	- Cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี เริ่มตรวจที่อายุ 21 ปี
25-65 ปี	- เริ่มตรวจคัดกรองที่อายุ 25 ปี ด้วย primary HPV testing (นิยมหรือแนะนำมากกว่า)	- Cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี จนถึงอายุ 29 ปี ช่วงอายุ 30-65 ปี เปลี่ยนเป็น cotesting (นิยม) หรือ cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี (ยอมรับได้)
	- Cotesting ทุก 5 ปี หรือ cytology อย่างเดียว ทุก 3 ปี (ยอมรับได้) ในกรณีที่ไม่มี HPV tests ที่ FDA รับรองให้ใช้สำหรับ primary HPV testing*	- ยังไม่ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing อย่างเดียว
> 65 ปี	- หยุดตรวจคัดกรองได้ ถ้าผลตรวจคัดกรองก่อนหน้านี้ปกติอย่างเพียงพอ** - สตรีอายุ > 65 ปี ที่ไม่มีผลการตรวจคัดกรองก่อนหน้านี้อย่างเป็นลายลักษณ์อักษรควรตรวจคัดกรองต่อไปจนกว่าจะถึงเกณฑ์ของการหยุดตรวจคัดกรอง	- ไม่ตรวจคัดกรองถ้าผลการตรวจคัดกรองก่อนหน้านี้ปกติอย่างเพียงพอ
หลังตัดมดลูกออก	- ถ้าไม่มีปากมดลูกและไม่มีประวัติเป็น CIN2+ ในช่วง 25 ปีที่ผ่านมา ไม่ควรตรวจคัดกรอง	- ไม่ตรวจคัดกรองถ้าตัดมดลูกออกด้วยข้อบ่งชี้อื่นที่ไม่ใช่รอยโรคก่อนมะเร็งหรือมะเร็งปากมดลูก
ฉีด HPV vaccine แล้ว	- ตรวจคัดกรองตามอายุ เช่นเดียวกับสตรีที่ไม่ได้ฉีด HPV vaccine	- ตรวจคัดกรองตามคำแนะนำที่ให้ตรวจตามอายุ

* เฉพาะในช่วงเปลี่ยนผ่านไปใช้ primary HPV testing แนวทางการตรวจคัดกรองในอนาคตจะไม่ใช้ cotesting และ cytology แล้ว

** หมายถึง ผลการตรวจ primary HPV testing หรือ cotesting ปกติ 2 ครั้งติดต่อกัน หรือผล cytology ปกติ 3 ครั้งติดต่อกันในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โดยการตรวจล่าสุดอยู่ในช่วง 3-5 ปีที่ผ่านมา ขึ้นกับว่าตรวจคัดกรองด้วยวิธีใด



* สตรีทั่วไปที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูก (average risk) หมายถึง สตรีที่ไม่มีอาการผิดปกติ สตรีที่มีปากมดลูกโดยไม่คำนึงถึงประวัติของการมีเพศสัมพันธ์หรือการฉีด HPV vaccine สตรีที่ได้รับการผ่าตัด supracervical hysterectomy ผู้ชายข้ามเพศ (transgender men) หรือหญิงข้ามเพศเป็นชายที่ยังมีปากมดลูก สตรีที่มีอายุถึงวัยที่เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก สตรีที่เคยมีผลการตรวจคัดกรองปกติมาก่อน สตรีที่กลับเข้าสู่การตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติหลังจากการตรวจติดตามการรักษารอยโรค CIN คำแนะนำนี้ไม่ครอบคลุมถึงสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อมะเร็งปากมดลูก เช่น ติดเชื้อ HIV มีภาวะกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ปลูกถ่ายอวัยวะหรือ stem cell ได้รับยา diethylstilbestrol ขณะที่มารดาตั้งครรภ์

แผนภาพที่ 1 คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของสมาคมมะเร็งอเมริกัน ค.ศ.2020[3]

ทำไมจึงแนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 25 ปี

อายุที่แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ได้มีการปรับเปลี่ยนมาตลอดเมื่อมีองค์ความรู้มากขึ้นเกี่ยวกับธรรมชาติของการติดเชื้อ HPV และการดำเนินโรคเป็นมะเร็งปากมดลูก แนวทางการตรวจคัดกรองฉบับแรก ปี ค.ศ.1980 แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 20 ปี[8] ปี ค.ศ.1985 ให้เริ่มตรวจเมื่ออายุ 18 ปี[9] ปี ค.ศ.2002 ให้เริ่มตรวจเมื่ออายุ 21 ปี ในสตรีที่ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ และเริ่มตรวจเร็วขึ้นถ้ามีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกก่อนอายุดังกล่าว[1] ตั้งแต่ปี ค.ศ.2010 ทาง ACS และองค์กรแพทย์อื่น ๆ ต่างก็แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 21 ปี โดยไม่คำนึงถึงอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก[10-12] จนมาถึงแนวทางล่าสุดในปี ค.ศ.2020 ซึ่งทาง ACS แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 25 ปี[3]

ในประเทศสหรัฐอเมริกา ช่วงปี ค.ศ.2012-2016 มะเร็งปากมดลูกในสตรีอายุ 20-24 ปี พบได้น้อยมากเพียงร้อยละ 0.8 ของผู้ป่วยรายใหม่ทั้งหมด ในขณะที่ช่วงอายุ 25-29 ปี พบประมาณร้อยละ 4[13] ในช่วงเดียวกันการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกก็พบเพียงร้อยละ 0.5 ในสตรีช่วงอายุ 20-24 ปี และร้อยละ 3

ในช่วงอายุ 25-29 ปี[14] นอกจากนี้อุบัติการณ์และความชุกของ high-risk HPV infection ก็พบได้สูงที่สุดในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี และลดลงตามอายุที่มากขึ้น[15, 16]

ถึงแม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ของ HPV infection ได้สูงในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี แต่อัตราการติดเชื้อแบบเนิ่นนาน (persistence) และการคืบหน้าเป็นรอยโรค (progression) กลับต่ำกว่าสตรีที่อายุมากกว่า นอกจากนี้ รอยโรคก็มีโอกาสหายไปเอง (regression) ได้สูงกว่า[17-19] การติดเชื้อ HPV โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 90 หายไปได้เองภายใน 2 ปี[20, 21] ในการศึกษาใหญ่ ๆ หลายรายงานพบว่า สตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี มีรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกน้อยมาก และความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งก็ต่ำมากใกล้ศูนย์ (near zero cancer risk)[22-24] การตรวจคัดกรองในสตรีอายุ 21-24 ปี พบว่ามีประโยชน์น้อยมากในการช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูก เมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจคัดกรองในสตรีที่อายุ ≥ 25 ปี[25-30] นอกจากนี้รอยโรค CIN2 ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี ก็มีโอกาสที่จะหายไปเองได้สูง การรักษารอยโรค CIN2 ในสตรีวัยนี้จึงเป็นการรักษาเกินความจำเป็น (overtreatment) และอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางสูติศาสตร์ที่ไม่ดีในอนาคต เช่น มีลูกยาก แท้ง และคลอดก่อนกำหนด เป็นต้น[29, 31, 32]

สรุป เหตุผลที่แนะนำให้ให้เริ่มตรวจคัดกรองเมื่ออายุ 25 ปี คือ

1. มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปีพบได้น้อยมาก
2. การเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปีพบได้น้อยมาก
3. ความชุกของ HPV infection พบได้สูงที่สุดในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี การตรวจคัดกรองอาจทำให้เกิดการดูแลรักษาเกินจำเป็น
4. รอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี พบได้น้อยมาก ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกต่ำมาก

ทำไมจึงแนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย Primary HPV Testing มากกว่า Cytology

เหตุผลที่แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing มากกว่า cytology เนื่องจากหลักฐานงานวิจัยแบบ RCT จำนวนมากพบว่า การตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing[17, 18, 33-39]

1. มีความไวสูงกว่าการตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างมีนัยสำคัญ
2. มี negative predictive value ในระยะยาว สูงกว่า cytology อย่างมีนัยสำคัญ สตรีที่มีผล HPV-negative มีความเสี่ยงที่จะเป็นรอยโรค CIN3+ ในอนาคตต่ำกว่าสตรีที่มี cytology-negative อย่างมีนัยสำคัญ ดัง ***ตารางที่ 1*** พูดง่าย ๆ คือ ผล HPV-negative ให้ความเชื่อมั่นในการตรวจคัดกรองมากกว่า (greater reassurance) ผล cytology-negative ทำให้ไม่ต้องมาตรวจคัดกรองบ่อย ๆ
3. ช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียว โดยมี relative risk = 0.45 (95% CI : 0.25-0.81)[17]

4. ช่วยให้สามารถตรวจพบรอยโรค adenocarcinoma in situ (AIS) และมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma ได้มากขึ้น เนื่องจาก cytology มีสมรรถนะต่ำในการตรวจหารอยโรค AIS เพราะรอยโรคมักอยู่ภายใน endocervical canal และ glandular clefts ซึ่งการป้ายเก็บเซลล์มาตรวจทางเซลล์วิทยามักไม่ได้เซลล์ที่ผิดปกติ[17, 40-42]

ตารางที่ 1 ความเสี่ยงต่อการเป็นรอยโรค CIN3+ ภายใน 5 ปี เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสตรีที่มีผล HPV-negative กับ ผล Cytology-negative เมื่อเริ่มวิจัย[38, 39]

ผู้วิจัย	อายุ (ปี)	จำนวนสตรี (คน)	ความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ ภายใน 5 ปี	
			HPV-negative	Cytology-negative
Gage[38]	30-64	1,011,092	0.14	0.31
Dillner[39]	20+	24,295	0.25	0.83

การศึกษาที่มีชื่อว่า ATHENA study ในประเทศสหรัฐอเมริกา ทำการศึกษาในสตรีอายุ ≥ 25 ปี จำนวนมากกว่า 42,000 ราย ที่มาตรวจคัดกรองด้วย HPV testing ร่วมกับ cytology พบว่าการตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing มีความไวในการตรวจพบรอยโรค CIN3+ ได้มากกว่าการตรวจด้วย cytology อย่างมีนัยสำคัญ คือ ร้อยละ 92 และร้อยละ 53 ตามลำดับ[43] HPV16/18 positivity และ cytologic abnormalities สูงที่สุดในสตรีช่วงอายุ 25-29 ปี สตรีในกลุ่มนี้ที่มีรอยโรค CIN2+ หรือ CIN3+ จากการตรวจด้วยคอลโปสโคป มีผล cytology-negative มากกว่าร้อยละ 50 หรือตรวจคัดกรองไม่พบความผิดปกติทางเซลล์วิทยานั่นเอง[43]

ทำไมจึงแนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย Primary HPV Testing มากกว่า Cotesting

ในการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการตรวจคัดกรองด้วย cotesting มีความไวในการตรวจหารอยโรค CIN3+ มากกว่า primary HPV testing ประมาณร้อยละ 5[44] ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานประจักษ์ทางการแพทย์ว่าการตรวจคัดกรองด้วย cotesting จะมีสมรรถนะสูงกว่า primary HPV testing ในการลดอุบัติการณ์และการเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูกได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ข้อด้อยของ cotesting คือ ค่าใช้จ่ายของการตรวจสูงกว่า primary HPV testing มากกว่าร้อยละ 60 จากกระบวนการเตรียมสไลด์และการอ่านแปลผลทางเซลล์วิทยา ในขณะที่การตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing ก่อน แล้วจึงตรวจ cytology ต่อ (reflex cytology) เฉพาะในรายที่ HPV-positive (ซึ่งมีเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น) จะช่วยลดค่าใช้จ่ายลงได้อย่างมาก นอกจากนี้การดูแลรักษาสตรีที่มีผลตรวจ primary HPV testing ก็ง่ายกว่ามาก เพราะมีเพียง 2 ผลลัพธ์เท่านั้นคือ บวกหรือลบ ในขณะที่การตรวจ cotesting มีผลลัพธ์ถึง 4 แบบ และยังมี

ผล cytology ที่ความรุนแรงชนิดต่าง ๆ กันตั้งแต่ผลปกติ ผล ASCUS cytology จนถึงผล HSIL cytology การดูแลรักษาจะยากกว่า

ในการศึกษาที่เรียกว่า ATHENA study ข้างต้นพบว่า สตรีที่ HPV-negative มีความเสี่ยงสะสมต่อการเป็น CIN3 ภายใน 3 ปี ต่ำใกล้เคียงกับสตรีที่ cotest-negative คือร้อยละ 0.34 และร้อยละ 0.30 ตามลำดับ ในขณะที่สตรีที่ cytology-negative มีความเสี่ยงดังกล่าวสูงกว่าถึง 2 เท่า (ร้อยละ 0.78)[45]

การศึกษาเปรียบเทียบในสตรีจำนวนมากกว่า 1 ล้านคน ในประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ และมะเร็งปากมดลูกภายใน 5 ปี หลังจาก HPV-negative กับ cotest-negative ซึ่งไม่แตกต่างกันนั้น พบว่าสมรรถนะที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นในความปลอดภัยของ cotesting ส่วนใหญ่แล้วมาจากผลการตรวจ HPV testing[38] ความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ และมะเร็งปากมดลูกในอนาคตจะยิ่งลดลงตามจำนวนครั้งของ negative cotests และ negative HPV tests[36, 37] ด้วยเหตุนี้สตรีอายุ > 65 ปี ถ้า HPV-negative หรือ cotest-negative จำนวน 2 ครั้งติดต่อกัน จึงสามารถหยุดตรวจคัดกรองได้ใน 2020 ACS guideline

ข้อดีของ primary HPV testing ที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ สตรีสามารถตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยการเก็บเซลล์จากปากมดลูกและช่องคลอดด้วยตนเอง (self-collected specimens) เพื่อส่งตรวจ HPV testing ที่ห้องปฏิบัติการได้ ซึ่งพบว่ามีความแม่นยำในการตรวจหาเชื้อ HPV และรอยโรคก่อนมะเร็งได้เทียบเท่ากับเซลล์ที่เก็บโดยแพทย์ (clinician-collected specimens)[47, 48] ข้อดีนี้จะช่วยให้การตรวจคัดกรองสามารถเข้าถึงสตรีที่ไม่อยากตรวจภายใน (under-screened/unscreened/hard-to-reach women) ได้มากขึ้น

การตรวจคัดกรองโดยการเก็บเซลล์ในช่องคลอดด้วยตนเอง (self-sampling) มีข้อดีคือ สะดวกสามารถทำที่บ้านได้ (home-based screening) มีความเป็นส่วนตัว (privacy) มีความเขินอายและความกังวลน้อยกว่า ทำได้ง่าย มีความไม่สะดวกสบาย (discomfort) และความเจ็บปวดน้อยกว่า และเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการมาให้แพทย์ตรวจภายในที่โรงพยาบาลหรือคลินิก

ในการศึกษาโดยการวิเคราะห์แบบจำลองจุลภาค (microsimulation modeling analysis) เปรียบเทียบระหว่าง

1. การไม่ตรวจคัดกรองเลย
2. การตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี เริ่มที่อายุ 21 ปี
3. การตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี เริ่มที่อายุ 21 ปี แล้วตรวจคัดกรองด้วย cotesting ทุก 5 ปี เริ่มที่อายุ 30 ปี
4. การตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี เริ่มที่อายุ 21 ปี แล้วตรวจคัดกรองด้วย HPV testing ทุก 5 ปี เริ่มที่อายุ 30 ปี

ทุกกลุ่มหยุดตรวจคัดกรองที่อายุ 65 ปี พบว่าการตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing สามารถลดจำนวนการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกได้ไม่แตกต่างจากการตรวจคัดกรองด้วย cotesting เลย(46) ดัง ***ตารางที่ 2***

ตารางที่ 2 จำนวนการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก จำแนกตามวิธีการตรวจคัดกรอง(46)

วิธีการตรวจคัดกรอง	จำนวนการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกต่อสตรี 1,000 คน
ไม่ตรวจเลย	8.34
Cytology อย่างเดียว	0.76
Cytology → cotesting	0.30
Cytology → HPV testing	0.29

สรุป เหตุผลที่แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing มากกว่าการตรวจคัดกรองด้วย cotesting คือ

1. สมรรถนะของการตรวจหารอยโรค CIN3+ ใกล้เคียงกัน
2. ความเสี่ยงสะสมต่อการเป็น CIN3+ และมะเร็งในอนาคตไม่แตกต่างกัน
3. ลดจำนวนการเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูกได้ไม่แตกต่างกัน
4. Primary HPV testing
    - มีค่าใช้จ่ายถูกกว่า
    - การดูแลรักษาผลการตรวจที่ผิดปกติง่ายกว่า
    - สตรีสามารถเก็บเซลล์ตัวอย่างด้วยตนเองได้

ทำไมจึงแนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย Primary HPV Testing ทุก 5 ปี

การตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing ทุก 5 ปี มีความไวต่ำกว่าการตรวจทุก 3 ปี เพียงเล็กน้อยเท่านั้น แต่ค่าใช้จ่ายของการตรวจคัดกรองถูกกว่ามาก ผลเสียของการตรวจคัดกรองบ่อยคือ ทำให้ตรวจพบ HPV-positive มากขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็น transient HPV infection อาจจะเรียกว่าเป็นผลลบลวง (false-positive) ทำให้มีโอกาสถูกตรวจวินิจฉัยด้วยคอลโปสโคปมากขึ้น และอาจทำให้ตรวจพบรอยโรค CIN2 ชนิดที่มีโอกาสหายไปเองได้มากขึ้น ซึ่งอาจจะถูกรักษาเกินความจำเป็น (overtreatment) เช่น การทำ LEEP ซึ่งอาจจะมีผลกระทบต่อภาวะเจริญพันธุ์และการตั้งครรภ์ในอนาคต(32) รอยโรค CIN2 นี้ยังไม่ถือว่าเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งที่แท้จริง ต่างจากรอยโรค CIN3 ซึ่งเป็น รอยโรคใกล้มะเร็งหรือรอยโรคก่อนมะเร็งที่แท้จริง (immediate cancer precursor /true precancerous lesion)

ตั้งแต่ปี ค.ศ.2012 ทาง ACS ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย cotesting ทุก 5 ปี(2) ส่วน primary HPV testing ซึ่งมีสมรรถนะเทียบเท่ากับ cotesting องค์กรต่าง ๆ ทางการแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกา เช่น ACS(2), ASCCP(2), American Society for Clinical Pathology (ASCP)(2), USPSTF(4) และ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(49) ก็ได้แนะนำให้ใช้ตรวจคัดกรองได้ทุก 5 ปี ตามหลักฐานข้อมูลประจักษ์ทางการแพทย์ที่มีอยู่เป็นจำนวนมาก รวมทั้งผลของการศึกษาแบบจำลองจุลภาคที่กล่าวข้างต้น นอกจากนี้องค์การอนามัยโลก (WHO) ก็มีคำแนะนำว่าถ้าตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing แล้วผลปกติ การตรวจครั้งต่อไปไม่ควรเร็วกว่า 5 ปี (rescreen after a minimum interval of 5 years) เช่นเดียวกัน(50)

ทำไมจึงแนะนำให้หยุดตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่อายุมากกว่า 65 ปี

ทาง ACS แนะนำให้หยุดตรวจคัดกรองได้เมื่อสตรีอายุ > 65 ปี แต่ก็มีเงื่อนไขอยู่ 3 ประการคือ

1. ต้องมีผลการตรวจคัดกรองที่เป็นลายลักษณ์อักษร (documentation) ก่อนหน้านี้ว่าผลปกติอย่างเพียงพอ (adequate negative screening) ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ได้แก่
    - HPV testing ปกติ 2 ครั้งติดต่อกัน หรือ
    - Cotesting ปกติ 2 ครั้งติดต่อกัน หรือ
    - Cytology ปกติ 3 ครั้งติดต่อกัน

    โดยการตรวจคัดกรองครั้งล่าสุดอยู่ในช่วงห่างที่แนะนำให้ตรวจ เช่น HPV testing และ cotesting ห่างกัน 5 ปี และ cytology ห่างกัน 3 ปี เป็นต้น ถ้าไม่มีข้อมูลผลการตรวจคัดกรองปกติอย่างเพียงพอ ที่เป็นลายลักษณ์อักษรก่อนอายุ 65 ปี แนะนำว่าควรตรวจคัดกรองต่อไปจนกว่าจะเข้าเกณฑ์ของการหยุดตรวจดังกล่าวข้างต้น เกณฑ์ของผลปกติอย่างเพียงพอนี้ไม่ได้ใช้สำหรับสตรีที่อยู่ในระหว่างการตรวจติดตามผลการดูแลรักษาสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติ
2. ผู้ป่วยที่อายุ > 65 ปี ที่ไม่มีโรคหรือสภาวะที่จำกัดอายุขัย (life expectancy) ถ้าไม่มีผลการตรวจ คัดกรองที่เป็นลายลักษณ์อักษรก่อนหน้านี้ ควรตรวจคัดกรองต่อไปจนกระทั่งเข้าเกณฑ์ของการหยุดตรวจ
3. การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก อาจจะหยุดตรวจในสตรีที่มีอายุขัยจำกัดหรือคาดว่าจะมีชีวิตอยู่ไม่นาน ไม่ว่าจะมีอายุเท่าไรก็ตาม

ถ้าผลการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing หรือ cotesting ปกติ 2 ครั้ง หรือ cytology ปกติ 3 ครั้งติดต่อกันในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาแล้ว โอกาสที่จะเป็นมะเร็งปากมดลูกพบได้น้อยมาก ๆ มะเร็งปากมดลูกในประเทศสหรัฐอเมริกาส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดพบในสตรีที่ไม่มาตรวจคัดกรอง (unscreened) และไม่มารับการตรวจคัดกรองตามกำหนดทุก 5 ปี (under screened) การที่สตรีอายุ > 65 ปี จะติดเชื้อ HPV ใหม่ แล้วดำเนินโรคเป็น CIN3 จนกระทั่งคืบหน้าเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามในช่วงชีวิตที่เหลือ พบได้น้อยมากหรือไม่น่าจะเกิดขึ้นได้เลย

การตรวจคัดกรองต่อไปอีกในสตรีอายุ > 65 ปี ที่เข้าเกณฑ์ของ adequate negative screening ดังกล่าว มีประโยชน์น้อยมาก และอาจจะมีผลเสียด้วยซ้ำจากอาการไม่สะดวกสบายและเจ็บปวดขณะตรวจภายในสตรีที่ผนังช่องคลอดบาง อาจมีผลบวกลวงและการดูแลรักษาเกินจำเป็น การหยุดตรวจคัดกรองในสตรีที่อายุ > 65 ปี นี้อิงตามผลการศึกษาโดยการสังเกตข้อมูลจากแบบจำลองและความเห็นของคณะผู้เชี่ยวชาญ[1-3]

สตรีที่ไม่มีปากมดลูกและไม่มีประวัติเป็น CIN2+ หรือเคยเป็นมะเร็งปากมดลูกมาก่อนในช่วง 25 ปีที่ผ่านมา ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรอง สตรีที่ตัดมดลูกออกทั้งหมดแล้วและไม่มีประวัติเป็น CIN2+ มาก่อนไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรองมะเร็งของช่องคลอดด้วย cytology หรือ HPV testing เช่นกัน[2]

ในสหรัฐอเมริกา ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ และประมาณร้อยละ 25 ของสตรีที่เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก เป็นสตรีที่มีอายุมากกว่า 65 ปี แต่ส่วนใหญ่เป็นสตรีที่ไม่มารับการตรวจคัดกรอง (no screening) หรือไม่มารับการตรวจคัดกรองตามกำหนด (under screening) สตรีที่เสียชีวิตหลังอายุ 65 ปี นั้นเป็นมะเร็งปากมดลูกมาก่อนอายุ 65 ปี ประมาณ 1 ใน 3[51, 52] ช่วงอายุของสตรีที่ไม่มาตรวจคัดกรอง (unscreened) มากที่สุดคือ 60-65 ปี[53]

การศึกษาของ Kaiser Permanente Northern California ที่ตรวจคัดกรองด้วย cotesting ในสตรีจำนวนมากกว่า 1 ล้านคน ในช่วงปี ค.ศ.2003-2014 พบว่าความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ ภายใน 5 ปี ลดลงตามจำนวนครั้งของ negative cotests ในช่วง 10 ปี ก่อนอายุ 65 ปี โดยมีความเสี่ยงประมาณร้อยละ 0.034, 0.041 และ 0.016 หลัง negative cotests จำนวน 1, 2 และ 3 ครั้งตามลำดับ สตรีที่มีผล negative cotests 1-3 ครั้ง ไม่พบว่ามีมะเร็งปากมดลูกเกิดขึ้นเลยในช่วง 5 ปีที่ตรวจติดตาม[54] เนื่องจาก HPV testing มีสมรรถนะเทียบเท่ากับ cotesting จึงสรุปได้ว่าสตรีที่อายุมากกว่า 65 ปี ที่มีผล HPV testing ปกติติดต่อกัน 2-3 ครั้ง มีความเสี่ยงต่ำมาก ๆ ที่จะเป็นมะเร็งปากมดลูก[3]

สรุป เหตุผลที่แนะนำให้หยุดตรวจคัดกรองในสตรีที่อายุมากกว่า 65 ปี เป็นการหยุดคัดกรองแบบมีเงื่อนไข เพื่อความปลอดภัยของสตรี คือต้องมีผลตรวจคัดกรองด้วย HPV testing หรือ cotesting ปกติ 2 ครั้งติดต่อกัน หรือผล cytology ปกติ 3 ครั้งติดต่อกันในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา เหตุผลที่หยุดตรวจคัดกรองได้เพราะ

1. มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุมากกว่า 65 ปี ที่มีเกณฑ์ดังกล่าวพบได้น้อยมาก ๆ
2. โอกาสที่สตรีอายุมากกว่า 65 ปี จะติดเชื้อ HPV ใหม่ แล้วดำเนินโรคเป็น CIN3 จนกระทั่งเป็นมะเร็งปากมดลูกในช่วงชีวิตหลังจากนั้นพบได้น้อยมาก

บทสรุป

สมาคมมะเร็งอเมริกัน (American Cancer Society) ได้ออกแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกล่าสุดใน ปี ค.ศ.2020 โดยปรับจากแนวทางเดิมในปี ค.ศ.2012 ให้ทันสมัยและมีประสิทธิผลมากขึ้น

ในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก ทั้งนี้ยังคงยึดหลักการสำคัญของการตรวจคัดกรองคือ “maximize benefits & minimize harms” คือ ตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งให้ได้มากที่สุด และลดภยันตรายจากการรักษาเกินจำเป็นให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด สมาคมมะเร็งอเมริกัน แนะนำให้สตรีที่มีปากมดลูกเริ่มตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเมื่ออายุ 25 ปีด้วย primary HPV testing ทุก 5 ปี จนถึงอายุ 65 ปี (แนะนำมากกว่า) ถ้าไม่มี primary HPV testing ให้ตรวจคัดกรอง สตรีที่อายุ 25-65 ปี ควรตรวจคัดกรองด้วย cotesting ทุก 5 ปี หรือ cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี (สามารถยอมรับได้) และแนะนำให้หยุดตรวจคัดกรองเมื่อสตรีอายุ > 65 ปี ถ้ามีผลการตรวจคัดกรองที่เป็นลายลักษณ์อักษรก่อนหน้านี้ว่าผลปกติอย่างเพียงพอ

เอกสารอ้างอิง

1. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D,et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:342-62.
2. Saslow D, Solomon D, Lawson HW,et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin.2012;62:147-172.
3. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR ,et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society.CA Cancer J Clin. 2020 Jul 30.doi: 10.3322/caac.21628. Online ahead of print.
4. Curry SJ, Krist AH, Owens DK,et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2018; 320:674-86.
5. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Executive Summary: New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices. Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee.FDA; 2019. Accessed August 20, 2020.
6. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al.Use of primary high-risk human papillomavirus btesting for cervical cancerscreening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol. 2015;136:178-82.
7. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for humanpapillomavirus. J Am Soc Cytopathol.2019;8:284-92.
8. Eddy D. Cervical cancer screening. CA Cancer J Clin. 1980;30:215-23.
9. Fink DJ. Change in American Cancer Society checkup guidelines for detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin.1988;38:127-8.
10. Moscicki AB, Cox JT. Practice Improvement in Cervical Screening and Management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. J Low Genit Tract Dis. 2010;14:73-80.

11. Fontaine PL, Saslow D, King VJ. ACS/ASCCP/ASCP guidelines for the early detection of cervical cancer. Am Fam Physician. 2012;86:501,506-7.
12. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med.2012;156:880-91, W312.
13. North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR). NAACCR Incidence Data-Cancer in North America (CiNA) Analytic File, 1995-2016, Public Use (which includes data from the Centers for Disease Control and Prevention's National Program of Cancer Registries [NPCR], the Canadian Counsel of Cancer Registries Provincial and Territorial Registries, and the National Cancer Institute's SEER Registries), certified by the NAACCR as meeting high-quality incidence data standards for the specified time periods. NAACCR;2019.
14. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence-Based Mortality-SEER 18 Registries (Excluding Louisiana) Research Data, November 2018.
15. Argyri E, Papaspyridakos S, Tsimplaki E, et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology. BMC Infect Dis. 2013;13:53.
16. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, et al. The Onclarity Human Papillomavirus Trial:design, methods, and baseline results. Gynecol Oncol. 2018;149:498-505.
17. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM,et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet.2014;383:524-32.
18. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F,et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial.Lancet Oncol. 2010;11:249-57.
19. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al.Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet. 2004;364:1678-83.
20. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med.1998;338:423-8.
21. Islami F, Fedewa SA, Jemal A. Trends in cervical cancer incidence rates by age, race/ethnicity, histological subtype, and stage at diagnosis in the United States. Prev Med. 2019;123:316-23.
22. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(5 suppl 1):S64-S68
23. Wentzensen N, Nason M, Schiffman M,Dodd L, Hunt WC, Wheeler CM. No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study.J Infect Dis. 2014;209:855-64.

24. Castanon A, Leung VMW, Landy R, Lim AWW, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20-29 years. Br J Cancer. 2013;109:35-41.
25. Lonnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:1354-61.
26. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. Br J Cancer. 2003;89:88-93.
27. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J.Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. BMJ.2009;339:b2968.
28. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A,Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. Br J Cancer.2004;90:1784-6.
29. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. Br J Cancer.2014;110:1841-6.
30. Maura G, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Cervical cancer screening and subsequent procedures in women under the age of 25 years between 2007 and 2013 in France: a nationwide French healthcare database study. Eur J Cancer Prev. 2018;27:479-85.
31. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;360:k499.
32. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD008478.
33. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ.2012;345:e7789.
34. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M,et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. JAMA.2018;320:43-52.
35. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, et al. A randomized controlled trial of human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). BMC Cancer. 2010;10:111.
36. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer:an observational cohort study. Ann Intern Med. 2018;168:20-9.
37. Zhao C, Weng B, Li Z, Yang H, Austin RM. Follow-up outcomes of a large cohort of low-risk women with negative imaged liquid-based cytology and negative HPV test results. Am J Clin Pathol.2013;139:32-8.

38. Gage J, Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. J Natl Cancer Inst 2014; 106: 1-4.
39. Dillner, J., Rebolj, M., Birembaut, P., Petry, K.U., Szarewski, A., Munk, C. et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008; 337: a1754.
40. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, et al.Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst.2008;100:622-9.
41. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L,Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer,severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomized study within organised screening programme. BMJ. 2010;340:c1804.
42. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol.2011;12:663-72.
43. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM,Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol. 2015;136:189-97.
44. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 2006;24(suppl 3):S78-89.
45. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM.et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study.Lancet Oncol 2011;12:880-90.
46. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S.Screening for cervical cancer in primary care: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. JAMA.2018;320:706-14.
47. Arbyn M,Verdoodt F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis.Lancet Oncol 2014;15:172-83.
48. Arbyn M, Castle PE. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:769-72.
49. Practice Bulletin No. 168 summary: cervical cancer screening and prevention. Obstet Gynecol. 2016;128:923-5.
50. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013, WHO Press, Geneva, Switzerland.
51. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N,et al. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. Gynecol Oncol.2012;126:203-206.

52. Castanon A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P.Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. PLoS Med. 2014;11:e1001585.
53. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU,Senger CA, Durbin S, Weyrich MS.Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:687-705.
54. Landy R, Schiffman M, Sasieni PD,et al. Absolute risks of cervical precancer among women who fulfill exiting guidelines based on HPV and cytology cotesting. Int J Cancer. 2020;146:617-626.

แนวทางใหม่ในการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CIN หรือ AIS โดยยึดถือตามความเสี่ยง (risk-based) ของ ASCCP 2019

รศ.นพ.สธน บุญลิขิต
กลุ่มงานสูตินรีเวชศาสตร์
โรงพยาบาลราชวิถี

แนวทางใหม่การดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CIN หรือ AIS ในปัจจุบันเป็นแนวทางที่พัฒนาและปรับปรุงขึ้นใหม่[1] โดยก่อนหน้าเรามีแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจ คัดกรองปากมดลูกผิดปกติ ปี พ.ศ. 2555 (the ASCCP 2012 consensus guidelines) ของ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ซึ่งในขณะนั้นถือเป็นความก้าวหน้าทางการแพทย์ครั้งสำคัญยิ่งภายใต้แนวคิด “การดูแลแบบเดียวกันในความเสี่ยงที่เท่ากัน” (equal management of equal risk) ความเสี่ยงของสตรีในการเกิดมะเร็งปากมดลูก ประเมินโดยการใช้จุดสุดท้ายที่เป็นตัวแทน (surrogate end point) เป็นความเสี่ยงใน 5 ปี ของการเกิดมะเร็งปากมดลูกในเยื่อบุขั้นที่ 3 หรือรุนแรงกว่า (cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse , CIN3+)[2] แต่อย่างไรก็ตามในระยะต่อมาพบว่า การกำหนดแนวทางยังคงยึดการใช้ขั้นตอนวิธี (algorithm) ตามผลการตรวจคัดกรองในปัจจุบัน โดยมิได้คำนึงผลของการตรวจคัดกรองในอดีต และตัวแปรอื่นๆ ที่มีผลต่อความเสี่ยงในปัจจุบัน และจากปัญหาความซับซ้อนของแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ ปี พ.ศ. 2555 อีกทั้งมีวิทยาการใหม่ ๆ ทำให้มีการตรวจคิดค้นวิธีการตรวจคัดกรองวิธีใหม่ต่างๆ เพิ่มขึ้นมา ดังนั้น จึงสมควรมีการปรับเปลี่ยนแนวทางเพื่อให้ลดความซับซ้อนลงและสามารถใช้ได้ยั่งยืน แนวคิดของการดูแลแบบใหม่คือ การแบ่งสตรีที่มีความเสี่ยงในระดับต่าง ๆ ให้ชัดเจนขึ้น[3] สตรีที่มีความเสี่ยงสูงมากที่สุดควรได้รับการรักษาแบบทันที (expedited treatment, immediate treatment) โดยไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป (colposcopic biopsy) ในสตรีที่มีความเสี่ยงปานกลางจำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป ในสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำ ไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป ใช้การเฝ้าระวังในช่วงเวลาสั้นๆ (1-3 ปี) ไม่นานจนเกินไป เพื่อป้องกัน interval cancer ส่วนในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำสุด ให้รับการตรวจคัดกรองตามปกติที่ 5 ปี[3]

เปรียบเทียบกับแนวทางฯเดิมที่ยึดถือตามผลการตรวจ(result-based)[2] แนวทางปฏิบัติใหม่ที่ยึดถือตามความเสี่ยง(risk-based)[1] ถูกออกแบบให้สามารถรองรับการตรวจวิธีใหม่ๆ ในอนาคต และในอนาคตที่

ความชุกของ CIN3+ ในประชากรลดลงจากการใช้วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกอย่างแพร่หลาย ซึ่งทำให้สามารถใช้แนวทางนี้ได้อย่างยั่งยืนไม่ต้องปรับเปลี่ยนกันบ่อยครั้ง โดยยังมีการยึดแนวคิดเดิมในการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ ปี พ.ศ. 2555 คือ “equal management of equal risk” แต่นำมาใช้ให้กว้างขวางและครอบคลุมมากขึ้น ในหลักการให้การดูแลแบบเดียวกันในความเสี่ยงที่เท่ากัน โดยถือเอา CIN3+ (CIN3 และรวมถึง adenocarcinoma in situ, AIS) ซึ่งเป็นระยะก่อนมะเร็ง (precancer) ที่ใช้เป็นตัวชี้วัดถึงความเสี่ยง ส่วนการแบ่งระยะแบบ Lower Anogenital Squamous Terminology ที่กำหนดระยะก่อนมะเร็งชนิดสเควมัสขั้นสูง (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)[4] ไม่ได้นำมาใช้ในแนวทางใหม่ เพราะขาดข้อมูลและหลักฐานจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ที่เพียงพอ[3]

สรุปการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญจากแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติเดิม[1]

1. คำแนะนำจะยึดถือตามความเสี่ยง (risk-based) ไม่ใช่ผลการตรวจ (result-based)
    - คำแนะนำในการให้การดูแลทางคลินิก ได้แก่ การตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปตัดสินใจทำการรักษาหรือการเฝ้าตรวจติดตามยึดถือตามความเสี่ยงของ CIN3+ ของผู้ป่วย กำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีต (รวมทั้ง กรณีที่ไม่ทราบประวัติ) ดังนั้นผลการตรวจในปัจจุบันชนิดเดียวกันอาจนำไปสู่วิธีการให้การดูแลทางคลินิกที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยขึ้นกับประวัติของผลการตรวจในอดีตและอื่น ๆ
2. ลดการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปในบางกรณี
    - การตรวจซ้ำด้วยการตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี (HPV testing, HPV test) หรือ cotest (cotesting) ที่ 1 ปี เป็นที่แนะนำ (recommended) ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติแบบไม่รุนแรง (minor abnormality) ซึ่งมีความเสี่ยงของ CIN3+ ต่ำ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ผลการตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวีให้ผลบวก (HPV positive) และมีผลเซลล์วิทยาผิดปกติขั้นต่ำ (low-grade cytology) โดยมีประวัติผลการตรวจ HPV test หรือ cotest ให้ผลปกติมาก่อน
3. คำแนะนำในการรักษาแบบทันที (expedited treatment) คือ การรักษาโดยไม่ผ่านการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป ได้ถูกขยายความหมายให้ละเอียดและมีรูปแบบที่ชัดเจนขึ้น
    - เดิมในแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ ปี พ.ศ. 2555 ของ ASCCP การรักษาแบบทันที (immediate treatment) เป็นทางเลือก (option) ในผู้ป่วยที่มีผลเซลล์วิทยาชนิด HSIL แต่แนวทางใหม่ พ.ศ. 2562 ได้กำหนดเป็นการรักษาที่มีรูปแบบที่ชัดเจนขึ้น
    - ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไป และไม่ตั้งครรภ์ การรักษาแบบทันทีเมื่อความเสี่ยงของ CIN3+ ในขณะนั้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 เป็นที่แนะนำมากกว่า (preferred) ส่วน

ความเสี่ยงที่อยู่ระหว่างร้อยละ 25 และ 60 การให้การรักษาแบบทันทีก็เป็นที่ยอมรับ (acceptable)

- ในสตรีที่อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไปและไม่ตั้งครรภ์ที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น HSIL พร้อมกับผล HPV test สายพันธุ์ที่ 16 ให้ผลบวก (HPV genotype-16 positive) หรือ ผู้ป่วย HPV-positve HSIL ที่ไม่เคยหรือไม่ค่อยได้รับการตรวจคัดกรอง โดยไม่คำนึงถึงสายพันธุ์ของเชื้อเอชพีวี การรักษาแบบทันทีเป็นที่แนะนำมากกว่า
- ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจหากแพทย์พิจารณาการรักษาวิธีนี้

4. การรักษาแบบตัดออก (excisional treatment) เป็นที่แนะนำในการรักษา histologic HSIL (CIN2 หรือ CIN3) มากกว่าการรักษาแบบทำลาย (ablative treatment) และการรักษาแบบตัดออกเป็นการรักษาที่แนะนำใน adenocarcinoma in situ (AIS)
5. การเฝ้าตรวจติดตามเป็นการรักษาที่แนะนำมากกว่าสำหรับ CIN1
6. การรายงานผลทางพยาธิวิทยา โดยยึดถือตามระบบ Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST)/World Health Organization (WHO) แนะนำให้มีการระบุคำขยาย CIN2 หรือ CIN3
7. ผลตรวจการคัดกรองตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวีปฐมภูมิ (primary HPV testing) ที่รายงานผลเป็นบวก ไม่ว่าจะเป็นสายพันธุ์ (genotype) ใดก็ควรได้รับการทำ reflex triage testing จากสิ่งส่งตรวจเดียวกันในห้องปฏิบัติการเดียวกันอาทิเช่น การตรวจด้วยเซลล์วิทยาโดยอัตโนมัติ (reflex cytology) ด้วยเหตุผลที่ว่า
   - เนื่องจากการทำ reflex triage testing มีผลในการเปลี่ยนแปลงการรักษา ตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยที่ผลเซลล์วิทยาชนิด HSIL และการทดสอบหาเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดสายพันธุ์ 16 ให้ผลบวก สามารถทำการรักษาแบบทันทีโดยไม่ต้องทำการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
   - การติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดสายพันธุ์ 16 และ 18 มีความเสี่ยง CIN3 หรือ มะเร็งซ่อนเร้นสูงสุด ดังนั้น แม้ว่าผลตรวจเซลล์วิทยาเป็นปกติ (NILM) ก็จำเป็นต้องมีการตรวจประเมินเพิ่มเติม (ด้วยการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป)
   - กรณีที่ HPV test ชนิดสายพันธุ์ 16 และ 18 ให้ผลบวกแต่ไม่สามารถทำการตรวจด้วยเซลล์วิทยาโดยอัตโนมัติในห้องปฏิบัติการเดียวกันได้ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
8. การตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องภายหลังการรักษา histologic HSIL/CIN2/CIN3 หรือ AIS ด้วย HPV test หรือ cotest ในช่วงระยะทุก 3 ปี เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 25 ปี เป็นที่แนะนำ ซึ่งในแนวทางการดูแลฯ เดิมไม่ได้ระบุไว้ ภายหลังครบ 25 ปีแล้วการเฝ้าติดตามต่อทุก 3 ปี เป็นที่

ยอมรับตราบเท่าที่ผู้ป่วยมีสุขภาพดีไม่มีโรครุนแรง และคาดหมายว่าจะมีอายุขัยยาวนาน มีความสามารถรับการตรวจคัดกรอง

9. การใช้เซลล์วิทยาลดบทบาทลง โดยเป็นที่ยอมรับในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ HPV test หรือ cotest และเนื่องจากความไวของเซลล์วิทยาต่ำกว่า HPV test จึงแนะนำให้ตรวจบ่อยกว่า กรณีที่แนะนำการตรวจ HPV test หรือ cotest ทุก 1 ปี แนะนำให้ตรวจเซลล์วิทยาทุก 6 เดือน กรณีที่แนะนำ HPV test หรือ cotest ทุก 3 ปีแนะนำให้ตรวจเซลล์วิทยาทุก 1 ปี
10. การทดสอบหาเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดต่าง ๆ ควรใช้ให้สอดคล้องตามวัตถุประสงค์ที่ได้รับการอนุมัติและรับรองจากองค์การอาหารและยา (FDA) เท่านั้นไม่ควรนำไปใช้ผิดประเภท (คำว่าHPV test ในบทความนี้หมายถึงการทดสอบหาเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดสายพันธุ์ความเสี่ยงสูง)
    - HPV test ชนิดที่ไม่ได้ผ่านการรับรองจาก FDA ให้ใช้ในการตรวจคัดกรองปฐมภูมิ (primary screening) รวมถึง HPV mRNA test ควรใช้ร่วมกับเซลล์วิทยาในรูปแบบ cotest เท่านั้นจนกว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอ[1]

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ prospective longitudinal cohort ที่สถาบัน Kaiser Permanente Northern California (KPNC) นำไปสู่แนวคิดแนวทางปฏิบัติใหม่ที่ยึดถือตามความเสี่ยง (risk-based) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติแบบไม่รุนแรง โดยการใช้ตารางค้นหา (look-up table) ความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติจากการศึกษาของของ Egemen และคณะ[5] การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยต้องใช้ข้อมูลในผู้ป่วยแต่ละคน ที่สำคัญได้แก่ อายุและประวัติการตรวจคัดกรองในอดีต (รวมถึงการไม่ทราบประวัติการตรวจคัดกรอง) จากองค์ความรู้ที่ทราบกันดีแล้วว่า การติดเชื้อไวรัสเอชพีวีแบบเรื้อรัง (persistent HPV infection)เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดระยะก่อนมะเร็งและมะเร็งที่ปากมดลูก (CIN3+) ได้แก่ CIN3 , AIS และมะเร็งลุกลาม (invasive cancer) ข้อมูลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าทำให้ทราบว่า “การตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติครั้งใหม่ โดยมีประวัติผลการตรวจคัดกรอง HPV test หรือ cotest ที่ปกติภายใน 5 ปี ก่อนหน้า ความเสี่ยงประเมิน (estimated risk) ของ CIN3+ จะลดลงไปร้อยละ 50”[6] อย่างไรก็ตามกรณีเดียวกัน คือ ถ้าตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติครั้งใหม่โดยมีประวัติผลตรวจเซลล์วิทยาที่ปกติภายใน 3 ปีก่อนหน้า กลับไม่ได้ลดความเสี่ยงของ CIN3+ มากเช่นนั้น[7] นอกจากนี้แนวทางใหม่ พ.ศ. 2562 ยังให้ความสำคัญกับวิธีการตรวจด้วยกล้อง คอลโปสโคปด้วยเทคนิคที่เป็นที่ยอมรับ (เช่น ตามมาตรฐานของ KPNC หรือ ASCCP) และได้วินิจฉัยจากพยาธิวิทยาว่าผลปกติหรือรอยโรคขั้นต่ำ (CIN1 or less) จะลดความเสี่ยงประเมินในการมีระยะก่อนมะเร็งหรือมะเร็งลุกลามอย่างมากภายใน 2 ปี[8] ดังนั้นแนวทางใหม่คือ ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและได้วินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโสโคปได้ผลปกติหรือรอยโรคขั้นต่ำ แล้วได้รับการนัดตรวจติดตามที่ 1 ปี แล้วพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติขั้นต่ำ ได้แก่ ASC-US หรือ LSIL ไม่จำเป็นต้องตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปแต่ให้นัดตรวจด้วย HPV test หรือ cotest ที่ 1 ปีแทน

หลักการของแนวทางการดูแลใหม่ในสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติของ ASCCP

1. การประเมินความเสี่ยง ยึดถือตามหลักฐานหรือข้อมูลจากผลการตรวจที่มีการใช้การตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี (HPV-based test) เท่านั้น ไม่ว่าจะเป็น HPV test หรือ cotest ส่วนเซลล์วิทยาแม้ว่าจะมีความจำเพาะ (specificity) สูงและผลของเซลล์วิทยาสามารถใช้ประเมินความเสี่ยงในขณะนั้น(immediate risk) ได้ดีแต่ความไว (sensitivity) และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) ที่ต่ำจึงไม่อาจใช้ในการทำนายความเสี่ยงในระยะยาวได้[7] ผลตรวจของ HPV test หรือ cotest นั้นสามารถนำไปใช้ชี้นำแนวทางการขยายระยะเวลาการนัดตรวจติดตามหรือลดการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ในรายที่ผลตรวจมีความเสี่ยงต่ำลงได้
2. การให้การดูแลเฉพาะในผู้ป่วยแต่ละรายตามความเสี่ยง สามารถทำได้โดยข้อมูลของผู้ป่วย ผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีต ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ของผู้ป่วย กำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตรวมทั้งประวัติการตรวจรักษารอยโรคระยะก่อนมะเร็ง โดยใช้ “จุดตัดของความเสี่ยง” (thresholds of risk)

    2.1 <u>ชั้นความเสี่ยง (risk stratum= range of risk)</u>[1]

    เป็นการแบ่งชั้นความเสี่ยงเป็นชั้น ๆ ในแถบความเสี่ยง (risk bar) โดยแบ่งออกเป็นหลาย ๆ ชั้น ซึ่งในละชั้นมีการดูแลและจัดการที่แตกต่างกันจากน้อยไปมาก ได้แก่

    - การตรวจคัดกรองตามปกติ (routine screening) 5 ปี
    - การนัดตรวจติดตามภายใน 3 ปี
    - การนัดตรวจติดตามภายใน 1 ปี
    - ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
    - การให้การรักษา

    2.2 <u>จุดตัดการดำเนินการทางคลินิก (clinical action threshold)</u>[1,9]

    จุดตัดการดำเนินการทางคลินิก เป็นจุดตัดของความเสี่ยง คือ ค่าที่ต่ำสุดในแต่ละชั้น ความเสี่ยงซึ่งได้ถูกกำหนดว่า หากค่าความเสี่ยงมีระดับต่ำกว่าจุดตัดนี้จะเป็นจุดที่มีการเปลี่ยนวิธีการให้การดูแลทางคลินิกเป็นอีกวิธี

    2.3 <u>ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+</u>

    ตามที่กล่าวในข้างต้นว่า ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ของผู้ป่วยประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตของผู้ป่วย

    2.3.1 ในกรณีตัดสินใจส่งตรวจด้วยการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป และ/หรือตัดสินใจทำการรักษา จุดตัดการดำเนินการทางคลินิกและชั้นความเสี่ยง จะใช้ความเสี่ยงของ CIN3+ ในขณะนั้น (ณ เวลาที่ทราบผลการตรวจคัดกรอง) (immediate risk)

    2.3.2 ในกรณีตัดสินใจนัดตรวจติดตาม จุดตัดการดำเนินการทางคลินิกและชั้นความเสี่ยงจะใช้ความเสี่ยงของ CIN3+ ที่ 5 ปีแทน

2.4 <u>ตารางค้นหา (look-up table)</u>

การตัดสินใจรักษา ใช้ตารางค้นหา (look-up table) ความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ จากการศึกษาของของ Egemen และคณะ[5] โดยเริ่มต้นจาก "immediate CIN3+ risk"

3. แนวทางการดูแลใหม่ฯ มีโครงร่างและกรอบที่ออกแบบให้สามารถทำการปรับปรุงและผสมผสานวิธีการตรวจใหม่ ๆ ได้โดยรวมถึงการปรับปรุงให้รองรับแนวโน้มการลดความเสี่ยงของ CIN3+ ในอนาคตอันใกล้ เนื่องจากเยาวชนที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกกันอย่างแพร่หลายกำลังเข้าสู่วัยที่ได้รับการตรวจคัดกรองโดย "จุดตัดการดำเนินการทางคลินิก" จะเป็นค่าคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามข้อมูลประชากรที่เปลี่ยนไป การปรับปรุงแนวทางการดูแลใหม่ฯ นี้สามารถทำได้โดยง่าย โดยไม่ต้องจัดงานประชุมฉันทามติ ซึ่งเสียเวลา สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย และไม่ทันต่อความรวดเร็วและความก้าวหน้าของวิทยาการใหม่ ๆ และลดความสับสนของแพทย์จากการเปลี่ยนแปลงแนวทางปฏิบัติบ่อยครั้ง

4. การทำการตรวจผู้ป่วยด้วยกล้องคอลโปสโคป ต้องเป็นไปตามรายละเอียดคำแนะนำมาตรฐานของ ASCCP[10] เนื่องจากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป หากแพทย์ตรวจไม่พบรอยโรคระดับ CIN2 หรือรุนแรงกว่า (CIN2+) นั่นคือผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าผลปกติหรือรอยโรคขั้นต่ำ (CIN1 or less) แพทย์มักจะนัดตรวจติดตามในระยะห่างขึ้นหรือเลี่ยงการรักษาแบบผ่าตัด ดังนั้นการตรวจสืบค้น CIN2+ จากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปจึงเป็นสิ่งสำคัญตามหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based practice) เทคนิคในการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปแนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ทุกบริเวณที่มีสีขาวจากการป้ายด้วยกรดอะซีติก (acetowhitening) อย่างชัดเจน โดยทั่วไปตัดชิ้นเนื้อประมาณ 2-4 ตำแหน่งในการตรวจแต่ละครั้ง กรณีที่พิจารณาไม่ตัดชิ้นเนื้อผู้ป่วยต้องมีความเสี่ยงต่ำสุดคือ ผลเซลล์วิทยารุนแรงน้อยกว่า HSIL ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 หรือ 18 และผลการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นปกติ คือ ไม่มี acetowhitening, metaplasia หรือความผิดปกติที่พบจากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปอื่น ๆ และสามารถมองเห็น squamocolumnar junction ได้ชัดเจนครบวง 360 องศา ถ้าผู้ป่วยมีเกณฑ์ครบข้างต้นสามารถละเว้นการตัดชิ้นเนื้อได้ และไม่แนะนำการตัดชิ้นเนื้อแบบสุ่ม (random biopsy) โดยสรุปเพื่อไม่ให้มีการพลาดการตรวจพบ CIN2+, ASCCP เน้นความสำคัญและความจำเป็นของการตัดชิ้นเนื้อ แม้ว่าแพทย์จะคิดว่าผลการตรวจจากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปดูเป็นปกติแต่ยังมองเห็น acetowhitening ทุกระดับ, metaplasia หรือความผิดปกติใด ๆ

5. จุดประสงค์หลักของการตรวจคัดกรองและการดูแลรักษา คือการป้องกันมะเร็งโดยการตรวจคัดกรองค้นหาระยะก่อนมะเร็งและทำการรักษา จากการศึกษาระดับประชากรจำนวนมาก แสดงให้เห็นว่า อุบัติการณ์และอัตราตายของมะเร็งปากมดลูกลดลงเมื่อมีการตรวจพบ และรักษารอยโรคขั้นสูง (CIN2+) มากขึ้น เช่นเดียวกันกับแนวทางฯ ปี พ.ศ. 2555 ของ ASCCP แนวทางฯ ใหม่ยังคงยึดการตรวจพบและรักษา CIN3+ หรือ AIS เป็นเกณฑ์มาตรฐานและเป็นจุดประสงค์หลัก

เช่นเดิม จุดประสงค์รองคือการการตรวจพบและรักษามะเร็งปากมดลูกได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม เพื่อลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ของผู้ป่วย ประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจคัดกรองในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตของผู้ป่วย รวมทั้งประวัติการตรวจรักษารอยโรคระยะก่อนมะเร็ง คำแนะนำในการดูแลถูกกำหนดโดยจุดตัดของความเสี่ยงที่เรียกว่า “จุดตัดการดำเนินการทางคลินิก” แนวทางได้แก่ การตรวจคัดกรองตามปกติที่ 5 ปี การนัดตรวจติดตามภายใน 3 หรือ 1 ปี ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป การให้การรักษาสอดคล้องไปกับชั้นความเสี่ยงที่แบ่งโดยจุดตัดของความเสี่ยงตามที่ได้กล่าวไว้แล้ว

6. แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ พ.ศ.2562 ใช้กับสตรีที่มีปากมดลูกแต่มีคำแนะนำในกรณีที่สตรีได้รับการตัดมดลูกไปแล้วด้วยเช่นกัน
7. แนวคิด “การดูแลแบบเดียวกัน ในความเสี่ยงที่เท่ากัน” (equal management of equal risk) ประเมินความเสี่ยง CIN3+ โดยประวัติผลการตรวจในอดีตร่วมกับผลการตรวจในปัจจุบัน เพื่อนำมาคำนวณความเสี่ยงของผู้ป่วยในปัจจุบันและอนาคต ทั้งนี้ความเสี่ยงที่ใกล้เคียงกันจะให้การดูแลรักษาแบบเดียวกัน ไม่ว่าความเสี่ยงดังกล่าวจะคำนวณมาจากผลตรวจในปัจจุบันหรืออดีตแบบใดก็ตามมารวมผสมกันก็ตาม
8. แนวคิด “สร้างสมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยง” หมายถึง การสร้างสมดุลระหว่างการป้องกันมะเร็งกับการตรวจวินิจฉัยหรือการรักษาที่เกินความจำเป็น การป้องกันมะเร็งปากมดลูกในสตรีทุกรายนั้นไม่สามารถทำได้ในทางปฏิบัติ เพราะโดยวิธีการป้องกันมะเร็งปากมดลูกเองนั้นสามารถก่อให้เกิดความเสี่ยงได้ แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ พ.ศ.2562 ได้ถูกออกแบบให้ช่วยการป้องกันมะเร็งได้อย่างสูงสุด และมุ่งลดความเสี่ยงจากการตรวจวินิจฉัยเกินความจำเป็นหรือการรักษาที่เกินความจำเป็น โดยให้การดูแลผู้ป่วยตามระดับความเสี่ยง CIN3+ ในปัจจุบันและความเสี่ยงในอนาคต ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต้องการการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อช่วยค้นหา CIN3+ ได้อย่างสูงสุด ในขณะที่ผู้ป่วยที่ความเสี่ยงต่ำไม่ต้องทำเช่นนั้น
9. แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติที่กล่าวมา ใช้กับสตรีที่ไม่มีอาการและมีผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติเท่านั้น ในสตรีที่มีอาการผิดปกติ เช่น เลือดออกผิดปกติหรือมีปากมดลูกที่ดูมีลักษณะผิดปกติ ต้องการการตรวจวินิจฉัยไปตามขั้นตอนต่างหาก เพื่อวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งปากมดลูกออกไป
10. แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ มุ่งหมายให้ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับประเทศอื่น ๆ ย่อมต้องสร้างและปรับเปลี่ยนแนวทางให้สอดคล้องและเหมาะสมกับ โครงสร้างพื้นฐานทางเศรษฐกิจ สาธารณสุขและทรัพยากรที่แตกต่างกันไป

วิธีการสร้างแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CIN หรือ AIS

1. ในแนวทางฯ ใหม่นี้ ใช้คำนิยามทางพยาธิวิทยาระบบ CIN เพราะเป็นที่นิยม และข้อมูลจากการศึกษาทั้งหมดยึดถือตามระบบ CIN ส่วนระบบแบ่ง 2 ขั้น คือ 2-tiered terminology (histologic LSIL/HSIL) ที่แนะนำโดย LAST PROJECT[4] และ WHO[11] มีความคล้ายคลึงกันแต่ไม่ได้เน้นใช้ในแนวทางฯ ใหม่นี้
2. เลือก CIN3+ เป็นค่าหลักทางคลินิกในการประเมินความเสี่ยง โดยใช้เป็นตัวแทนของความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูก คำนิยามของ CIN3+ ในแนวทางฯ นี้ หมายถึง CIN3, AIS หรือ มะเร็งลุกลาม (ซึ่งมะเร็งลุกลามพบน้อยมากในโปรแกรมการตรวจคัดกรองในสหรัฐอเมริกา) ซึ่งอาจเป็นมะเร็งที่มีผล HPV test เป็นลบ หรือมะเร็งอื่น ๆ ไม่ได้เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัสเอชพีวี หรือผลลบลวงของ HPV test ดังนั้นจึงใช้ CIN3+ จึงเหมาะสมกว่า ไม่เลือกที่จะรวม CIN2 เป็นตัวแทนความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูก เพราะจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุ การดำเนินโรคของ CIN3 จะมีความใกล้เคียงมะเร็งปากมดลูกมากกว่า CIN2[12, 13] ที่มีการหายได้เองค่อนข้างสูง[14, 15] นอกจากนี้ การวินิจฉัย CIN2 ทางพยาธิวิทยาทำได้ยากมีความความแม่นยำในการทำซ้ำ (reproducibility) ต่ำกว่าCIN3[16] อย่างไรก็ตาม คำนิยามของ CIN3+ ที่ใช้มีข้อด้อยเพราะในรอยโรค CIN3 หรือ AIS ความเสี่ยงในการคืบหน้า (progression) ไปเป็นมะเร็งลุกลามมีความแตกต่างกัน รอยโรคเดียวกันในกรณีที่แตกต่างกัน เช่น รอยโรคในสตรีสูงอายุ รอยโรคแบบ glandular cell หรือมีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16/18 จะมีความเสี่ยงที่สูงกว่ารอยโรคในสตรีอายุน้อยหรือในรายที่มีรอยโรคที่ไม่ได้มีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีความเสี่ยงสูง
3. ความเสี่ยง CIN3+ จะใช้ร่วมกับ จุดตัดการดำเนินการทางคลินิก (clinical action threshold) โดยในการตัดสินใจเลือกการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป หรือ การให้การรักษาจะยึดถือตามความเสี่ยงของ CIN3+ ในขณะนั้น (immediate risk) ส่วนกรณีนัดตรวจติดตาม จุดตัดการดำเนินการทางคลินิกจะยึดถือตามความเสี่ยงของ CIN3+ ที่ 5 ปีแทน
4. แนวทางฯ ใหม่ สร้างขึ้นโดยเพิ่มข้อมูลจากฐานข้อมูลที่หลากหลายแตกต่างจากแนวทางฯ เดิม ที่อ้างอิงข้อมูลจาก KPNC เท่านั้น เพื่อให้มีความมั่นใจว่าแนวทางฯ จะสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีความหลากหลาย ซึ่งสรุปได้ว่าสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรอง และมีประวัติการตรวจในอดีตแบบเดียวกันจะมีความเสี่ยงCIN3+ คล้ายคลึงกัน ในทุกเชื้อชาติ ฐานะทางเศรษฐกิจสังคม หรือทางภูมิศาสตร์
5. ในแต่ละการรวมผสม (combination) ของผลการตรวจคัดกรองในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตในรูปแบบต่าง ๆ กัน (รวมทั้งกรณีที่ไม่ทราบประวัติการตรวจคัดกรอง) คำแนะนำในการให้การดูแลเริ่มโดยตรวจสอบความเสี่ยงของ immediate risk CIN3+ และความเสี่ยงของ CIN3+ ที่ 5 ปีแล้วนำมาเทียบกับจุดตัดการดำเนินการทางคลินิก เพื่อหาแนวทางการดูแลภายใต้แนวคิด “การดูแลแบบเดียวกันในความเสี่ยงที่เท่ากัน” ตัวอย่างเช่น ASC-US ชนิด HPV

positive และผลเซลล์วิทยา LSIL มีความเสี่ยงของ CIN3+ ใกล้เคียงกัน ดังนั้นจึงให้การดูแลแบบเดียวกัน กรณีที่ผลรวมของการตรวจคัดกรองกลุ่มที่ไม่ได้พบบ่อยที่ไม่มีจำนวนผู้ป่วย CIN3+ เพียงพอทำให้ไม่สามารถคำนวนความเสี่ยงได้ จะใช้องค์ความรู้จากแหล่งอื่นเช่น การทบทวนวรรณกรรม แนวทางปฏิบัติเดิม หรือความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ เพื่อพัฒนาคำแนะนำขึ้นมา

6. การปรับเปลี่ยนกระบวนทัศน์ (paradigm shift) : จุดตัดการดำเนินการทางคลินิก จากแนวทางเดิมที่ยึดถือตามผลการตรวจ (result-based) ปรับเปลี่ยนเป็นแนวทางที่ยึดถือตามความเสี่ยง (risk-based) แพทย์ผู้ดูแลสามารถใช้แนวทางฯ ใหม่โดยใช้ตารางค้นหา (look-up table) ความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ จากการศึกษาของของ Egemen และคณะ หรือจากเว็บไซด์ http://www.asccp.org หรือแอปพลิเคชั่น คำแนะนำในการให้การดูแลมาจากชั้นความเสี่ยงและจุดตัดการดำเนินการทางคลินิก (รูปที่ 1)
7. การประเมินคำแนะนำ การให้น้ำหนักคำแนะนำ (strength of recommendation) คุณภาพหลักฐาน (quality of evidence) และระบบคำศัพท์ (terminology) ใช้ระบบเดิมที่ใช้กับแนวทางฯ ปี พ.ศ. 2555[(1)]

จุดตัดการดำเนินการทางคลินิกและวิธีการให้การดูแลรักษา[(1)] (รูปที่ 1)

- **การนัดตรวจติดตามที่ 5 ปี** เนื่องจากระดับความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ที่ 5 ปี ในสตรีที่มีผลตรวจ HPV test หรือ cotest ให้ผลปกติในประชากรทั่วไป เท่ากับ ร้อยละ 0.14 และ 0.12 ตามลำดับ ซึ่งแนวทางของการคัดกรองทั่วไประดับประเทศจะนัดตรวจซ้ำที่ 5 ปี ดังนั้นความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ของผู้ป่วยที่ประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตของผู้ป่วยที่<u>ต่ำกว่าร้อยละ 0.15</u> การตรวจคัดกรองด้วย HPV- based test ที่ 5 ปีเป็นที่แนะนำ (AII)

- **การนัดตรวจติดตามที่ 3 ปี** เนื่องจากระดับความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ที่ 5 ปี ในสตรีที่มีผลตรวจเซลล์วิทยาให้ผลปกติในประชากรทั่วไป ประมาณร้อยละ 0.33-0.52 ซึ่งแนวทางของการคัดกรองทั่วไประดับประเทศจะนัดตรวจซ้ำที่ 3 ปี ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำกว่าหรือเท่ากับจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกระดับความเสี่ยงนี้ แต่สูงกว่าจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกนัดตรวจติดตามที่ 5 ปี แนะนำให้รับการตรวจคัดกรองด้วย HPV- based test ที่ 3 ปี ดังนั้น ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ของผู้ป่วยที่ประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตของผู้ป่วยตกอยู่ในช่วง<u>มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.15 แต่น้อยกว่า ร้อยละ 0.55</u> การนัดตรวจติดตามด้วย HPV- based test ที่ 3 ปี เป็นที่แนะนำ (AII)

- **การนัดตรวจติดตามที่ 1 ปี** ระดับความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ที่ 5 ปี สูงกว่าจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกของการนัดตรวจติดตามที่ 3 ปี (มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 0.55) แต่ต่ำกว่าจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกของการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (ความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้นซึ่งเท่ากับ ร้อยละ 4) ดังนั้น ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปี ของผู้ป่วยที่ประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจใน

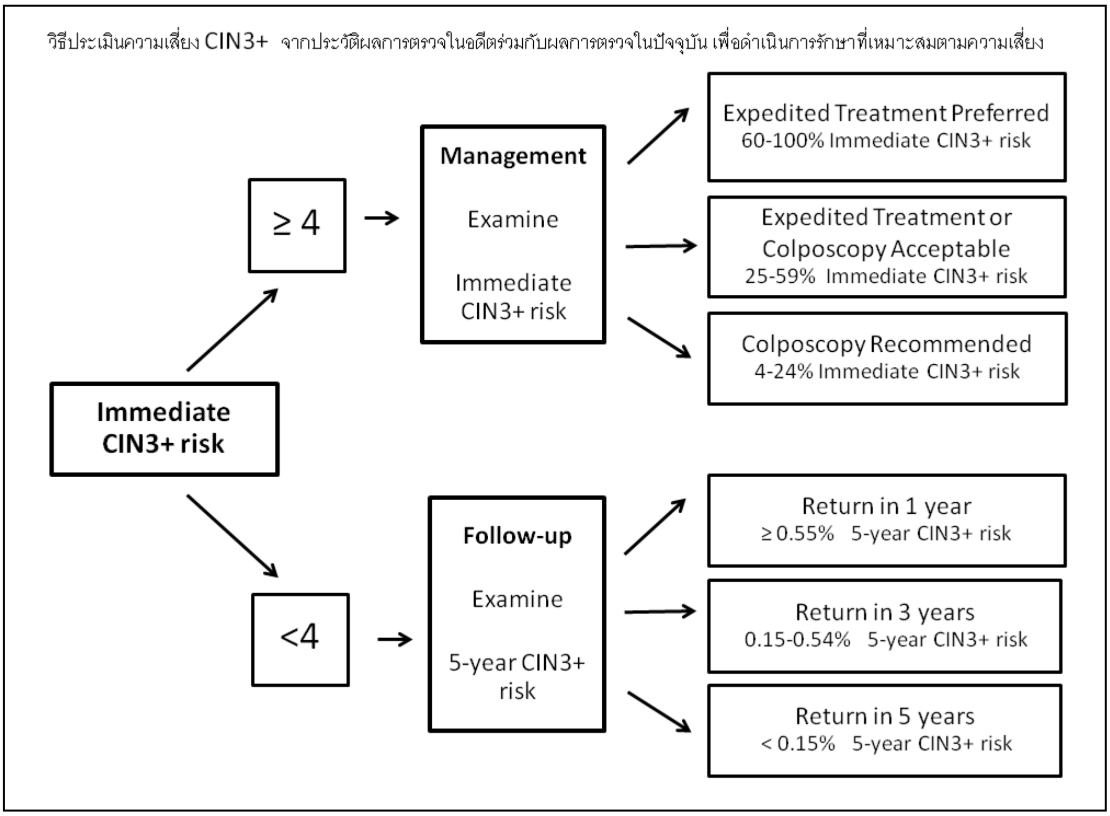
ปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตของผู้ป่วยตกอยู่ในช่วงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.55 แต่น้อยกว่า ร้อยละ4 การนัดตรวจติดตามด้วย HPV- based test ที่ 1 ปี เป็นที่แนะนำ (AII)

- **ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป** จากการศึกษาก่อนหน้า ระดับความเสี่ยงประมาณเท่ากับผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองแบบ ASC-US ชนิด HPV positive และผลเซลล์วิทยาชนิด LSIL ในประชากรทั่วไป ผู้ป่วยเหล่านี้แต่เดิมให้การดำเนินการทางคลินิกโดยตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น เท่ากับ ร้อยละ 3-7 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่ประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีต ตกอยู่ในช่วงสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 4 แต่ต่ำกว่าร้อยละ 25 การตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นที่แนะนำ (AII) อย่างไรก็ตามมีข้อยกเว้นในบางกรณีของผลการตรวจ เช่น ASC-H ที่มีความเสี่ยงมะเร็งลุกลามซ่อนอยู่ในสัดส่วนที่สูงจึงไม่สามารถใช้ความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ตัดสินได้

- **ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปหรือการรักษาแบบทันที** ระดับความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้นเท่ากับกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองชนิดที่รุนแรงกว่ากลุ่มก่อนหน้าที่ได้กล่าวมา ตัวอย่างของกลุ่มนี้ได้แก่ ASC-H ชนิด HPV positive (ร้อยละ 26) HSIL ชนิด HPV negative (ร้อยละ 25) AGC ชนิด HPV positive (ร้อยละ 26) HSIL ชนิด HPV positive (ร้อยละ 49) ในประชากรทั่วไปผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้นอยู่ในช่วงระดับความเสี่ยงนี้ แต่ต่ำกว่าจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกของการรักษาแบบทันที (ร้อยละ 60) จึงควรได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปหรือการรักษาแบบทันที ดังนั้นผู้ป่วยไม่ตั้งครรภ์ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 25 ปี ที่มีความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น โดยประเมินจากการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตตกอยู่ในช่วงสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 แต่ต่ำกว่าร้อยละ 60 การเลือกวิธีการดูแลระหว่างตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและตัดชิ้นเนื้อ หรือการรักษาแบบทันทีเป็นที่ยอมรับทั้งสองวิธี (AII)

- **การรักษาแบบทันที (expedited treatment)** จุดตัดการดำเนินการทางคลินิกระดับความเสี่ยงประมาณเท่ากับผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองเซลล์วิทยา HSIL ที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 (HPV16 - positive HSIL) ในประชากรทั่วไป จากการศึกษาที่ผ่านมาผู้ป่วยที่มีผลเซลล์วิทยาชนิด HSIL ที่ได้รับการรักษาทันทีโดยไม่ผ่านการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ได้ผลวินิจฉัย CIN3+ ร้อยละ 49-75 ของทั้งหมด แต่ถ้าเป็นกรณี HPV16 - positive HSIL มีความเสี่ยงประเมิน CIN3+ และมะเร็งลุกลามในขณะนั้นร้อยละ 60 และ 8.1 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น โดยประเมินจากการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 ระดับความเสี่ยงนี้ การรักษาแบบทันทีโดยการตัดปากมดลูกเพื่อการวินิฉัย (diagnostic excision) เป็นที่แนะนำมากกว่า แต่การตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและตัดชิ้นเนื้อ ก็เป็นที่ยอมรับ (BII) ยกเว้นกรณีสตรีตั้งครรภ์หรืออายุน้อยกว่า 25 ปี หรือผู้ป่วยที่กังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคตมากกว่าความเสี่ยงของมะเร็ง

- ข้อยกเว้นในรายที่มีความเสี่ยงสูง ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาชนิด CIN2 และได้รับการตรวจติดตามโดยไม่ได้ทำการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและตรวจซ้ำด้วยHPV- based test ที่ช่วงระยะเวลา 6 เดือน



รูปที่ 1 แสดงวิธีการใช้ แนวทางปฏิบัติฯ ใหม่โดยอาศัยตารางความเสี่ยง CIN3+ ที่ประเมินโดยผลการตรวจคัดกรองในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจคัดกรองในอดีต และแนวทางปฏิบัติที่แบ่งเป็นชั้นความเสี่ยงโดยจุดตัดการดำเนินการทางคลินิก(1) (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

สถานการณ์ทางคลินิกที่นำไปสู่การดำเนินการทางคลินิกตามคำแนะนำ

โดยทั่วไปการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติจะมี 5 สถานการณ์ทางคลินิกที่พบบ่อย(5)

ก. การดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ (ตารางที่ 1 และ 2)

ข. การดูแลสตรีที่เคยมีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ และไม่ได้รับการส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (เช่น HPV-negative ASC-US) ซึ่งให้การดูแลโดยการเฝ้าตรวจติดตาม โดยการมาตรวจตามนัดพบแพทย์ครั้งนี้ แพทย์พิจารณาตัดสินใจว่าจะดำเนินการนัดตรวจติดตามต่อ หรือส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (ตารางที่ 3-5)

ค. การประเมินผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป แล้วแพทย์ตัดสินใจเลือกที่จะให้การรักษาหรือเริ่มการเฝ้าตรวจติดตาม (ตารางที่ 6)

ง. การพิจารณาวิธีการดูแลตามผลการตรวจคัดกรองของผู้ป่วยที่กลับมาตรวจตามนัดหมาย โดยเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป มีความรุนแรงน้อยกว่า CIN2 (ตารางที่ 7)

จ. การนัดตรวจติดตามหลังการรักษา CIN2 หรือ CIN3

ทั้งหมดนี้ แพทย์ผู้ดูแลสามารถใช้แนวทางฯ ใหม่โดยใช้ตารางความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ ตามจุดตัดการดำเนินการทางคลินิก จากการศึกษาของของ Egemen และคณะ[5] และข้อมูลออนไลน์ https://cervixca.nlm.nih.gov/RiskTables

หลักการการนำตารางเหล่านี้ไปใช้โดยสรุป[5] คือ (รูปที่ 1)

1. เริ่มต้นดูก่อนว่า ในคอลัมน์ในตารางช่อง ความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น (immediate risk) เท่ากับ 4 หรือมากกว่าหรือไม่?
2. ถ้าเท่ากับ 4 หรือมากกว่าคำแนะนำในการดูแลรักษาจะยึดถือตาม “ความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น”
3. ถ้าน้อยกว่า 4 คำแนะนำในการดูแลรักษาจะยึดถือตามคอลัมน์ “ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี” ให้ตรวจสอบที่คอลัมน์ดังกล่าว
4. เทียบความเสี่ยงกับชั้นความเสี่ยง และจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกจะทำให้ทราบวิธีการจัดการดูแลหรือรักษาผู้ป่วย

การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกผิดปกติ

แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในปัจจุบันผิดปกติ[1]

ความเสี่ยงที่จะประเมินขึ้นกับผลการตรวจคัดกรองในปัจจุบันร่วมกับประวัติการตรวจคัดกรองในอดีต (ตารางที่ 1-5)

ตารางที่ 1 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น และความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปีและคำแนะนำในการจัดการหรือรักษาของผลรวมของการตรวจคัดกรองในแต่ละชนิด ในกรณีที่ไม่ทราบประวัติผลการตรวจในอดีตของผู้ป่วย (ตัวอักษรเข้มคือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

ประวัติ	ผลตรวจ HPV ปัจจุบัน	ผลเซลล์วิทยา ปัจจุบัน	ความเสี่ยง CIN3+ ขณะนั้น (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
ไม่ทราบ	HPV-negative	NILM	0.00	**0.12**	ตรวจติดตามที่ 5 ปี
ไม่ทราบ	HPV-negative	ASC-US	0.04	**0.40**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี
ไม่ทราบ	HPV-negative	LSIL	1.1	**2.0**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
ไม่ทราบ	HPV-negative	ASC-H	3.4	3.8	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
ไม่ทราบ	HPV-negative	AGC	1.1	1.5	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
ไม่ทราบ	HPV-negative	HSIL+	**25**	27	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา
ไม่ทราบ	HPV-negative	ALL[b]	0.01	**0.14**	ตรวจติดตามที่ 5 ปี
ไม่ทราบ	HPV-positive	NILM	2.1	**4.8**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
ไม่ทราบ	HPV-positive	ASC-US	**4.4**	7.3	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
ไม่ทราบ	HPV-positive	LSIL	**4.3**	6.9	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
ไม่ทราบ	HPV-positive	ASC-H	**26**	33	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา
ไม่ทราบ	HPV-positive	AGC	26	35	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา[a]
ไม่ทราบ	HPV-positive	HSIL+	**49**	53	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา
ไม่ทราบ	HPV-positive	ALL[b]			

a = ดูรายละเอียดในเอกสาร

b = ALL เช่น primary HPV screening without cytology

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–43)

ตารางที่ 2 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น และความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปีและคำแนะนำในการจัดการดูแลหรือรักษาของผลรวมของการตรวจคัดกรองในแต่ละชนิด ในกรณีที่ประวัติผลการตรวจ HPV test ในอดีตของผู้ป่วย ผลเป็นลบ (negative) (ตัวอักษรเข้มคือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

ประวัติ	ผลตรวจ HPV ปัจจุบัน	ผลเซลล์วิทยา ปัจจุบัน	ความเสี่ยง CIN3+ ขณะนั้น (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
HPV-negative	HPV-negative	NILM	0.00	**0.09**	ตรวจติดตามที่ 5 ปี
HPV-negative	HPV-negative	ASC-US	0.01	**0.36**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี
HPV-negative	HPV-negative	LSIL	0.44	**0.79**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative	HPV-negative	ASC-H	2.8	3.3	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-negative	HPV-negative	AGC	0.78	0.88	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-negative	HPV-negative	HSIL+	**14**	14	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-negative	HPV-negative	ALL[a]	0.01	**0.10**	ตรวจติดตามที่ 5 ปี
HPV-negative	HPV-positive	NILM	0.74	**2.3**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative	HPV-positive	ASC-US	2.0	**3.8**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative	HPV-positive	LSIL	2.1	**3.8**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative	HPV-positive	ASC-H	**14**	18	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-negative	HPV-positive	AGC	**14**	21	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[b]
HPV-negative	HPV-positive	HSIL+	**32**	34	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา

a = ALL เช่นprimary HPV screening without cytology

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–43)

ตารางที่ 3 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น และความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปีและคำแนะนำในการจัดการดูแลหรือรักษาของผลรวมของการตรวจคัดกรองในแต่ละชนิด ในกรณีที่ประวัติผลการตรวจคัดกรองในอดีตของผู้ป่วย ผล HPV-negative ASC-US (ตัวอักษรเข้มคือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

ประวัติ	ผลตรวจ HPV ปัจจุบัน	ผลเซลล์วิทยา ปัจจุบัน	ความเสี่ยง CIN3+ ขณะนั้น (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	NILM	0.00	**0.14**	ตรวจติดตามที่ 5 ปี
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	ASC-US	0.06	**0.78**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	LSIL	2.4	**3.1**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	ASC-H	5.7	5.7	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	AGC	0.00	0.00	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	HSIL+	**11**	11	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[b]
HPV-negative ASC-US	HPV-negative	ALL[c]	0.06	0.27	
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	NILM	0.96	**2.4**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	ASC-US	**2.1**	**6.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	LSIL	2.6	**2.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	ASC-H	**24**	24	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	AGC	0.00	0.00	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative ASC-US	HPV-positive	HSIL+	**36**	36	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา

a = อ่านรายละเอียดในเอกสารในหัวข้อ ASC-H และ AGC

b = HPV-negative ASC-US ควรได้รับการติดตามด้วย cotest มากกว่า primary HPV test

c = HPV-negative ALL เช่น primary HPV screening

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–43)

ตารางที่ 4 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น และความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปี และคำแนะนำในการจัดการดูแลหรือรักษา ของผลรวมของการตรวจคัดกรองในแต่ละชนิด ในกรณีที่ประวัติผลการตรวจคัดกรองในอดีตของผู้ป่วย ผล HPV-negative LSIL (ตัวอักษรเข้มคือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

ประวัติ	ผลตรวจ HPV ปัจจุบัน	ผลเซลล์วิทยาปัจจุบัน	ความเสี่ยง CIN3+ ขณะนั้น (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
HPV-negative LSIL	HPV-negative	NILM	0.00	**0.40**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี
HPV-negative LSIL	HPV-negative	ASC-US	**0.00**	**4.0**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative LSIL	HPV-negative	LSIL	**0.00**	**4.4**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative LSIL	HPV-negative	ASC-H	0.00	0.00	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative LSIL	HPV-negative	AGC	0.00	0.00	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative LSIL	HPV-negative	HSIL+	0.00	0.00	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[b]
HPV-negative LSIL	HPV-negative	ALL[c]	0.00	1.1	
HPV-negative LSIL	HPV-positive	NILM	**0.00**	**8.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-negative LSIL	HPV-positive	ASC-US	**5.3**	6.9	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-negative LSIL	HPV-positive	LSIL	**7.9**	7.9	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-negative LSIL	HPV-positive	ASC-H	**50**	50	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative LSIL	HPV-positive	AGC	0.00	0.00	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-negative LSIL	HPV-positive	HSIL+	**33**	33	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา
HPV-negative LSIL	Cotest negative x2		0.00	**0.27**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี

a = อ่านรายละเอียดในเอกสารในหัวข้อ ASC-H และ AGC

b = HPV-negative LSIL ควรได้รับการติดตามด้วย cotest มากกว่า primary HPV test

c = HPV-negative ALL เช่น primary HPV screening

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–43)

ตารางที่ 5 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น และความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปีและคำแนะนำในการจัดการดูแลหรือรักษา ของผลรวมของการตรวจคัดกรองในแต่ละชนิด ในกรณีที่ประวัติผลการตรวจคัดกรองในอดีตของผู้ป่วย ผล HPV-positive NILM (ตัวอักษรเข้มคือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

ประวัติ	ผลตรวจ HPV ปัจจุบัน	ผลเซลล์วิทยา ปัจจุบัน	ความเสี่ยง CIN3+ ขณะนั้น (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
HPV-positive NILM	HPV-negative	NILM	0.01	**0.90**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive NILM	HPV-negative	ASC-US	0.35	**2.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive NILM	HPV-negative	LSIL	2.3	**2.3**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive NILM	HPV-negative	ASC-H	NA	NA	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-positive NILM	HPV-negative	AGC	**8.3**	8.3	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-positive NILM	HPV-negative	HSIL+	**44**	44	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา
HPV-positive NILM	HPV-negative	ALL[b]	0.06	**0.99**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive NILM	HPV-positive	NILM	**4.1**	7.2	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-positive NILM	HPV-positive	ASC-US	**5.4**	9.5	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-positive NILM	HPV-positive	LSIL	**5.0**	8.5	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-positive NILM	HPV-positive	ASC-H	**22**	29	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
HPV-positive NILM	HPV-positive	AGC	**33**	40	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[a]
HPV-positive NILM	HPV-positive	HSIL+	**44**	50	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป/ให้การรักษา
HPV-positive NILM	Cotest negative x2		0.0	**0.29**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี
HPV-positive NILM	Cotest negative x3		0.0	**0.17**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี

a = อ่านรายละเอียดในเอกสารหัวข้อ AGC

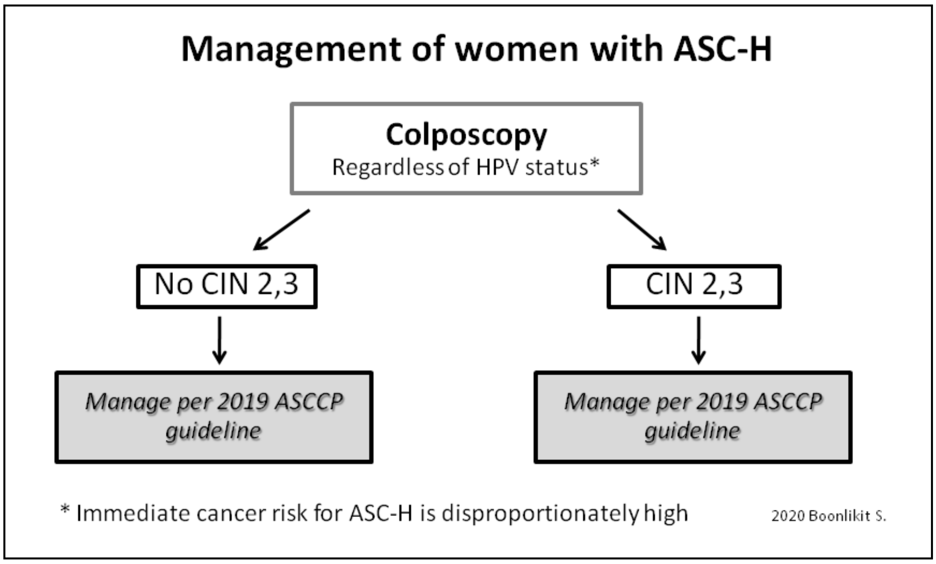
b = HPV-negative ALL เช่น primary HPV screening

NA= not applicable

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D,et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–43)

การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASC-H (ข้อยกเว้นในการใช้ตารางความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ) (รูปที่ 2)

จากการศึกษาของ KPNC พบว่า ผลเซลล์วิทยาชนิด ASC-H มี ความเสี่ยงมะเร็งลุกลามใกล้เคียงกันโดยไม่สัมพันธ์กับผลตรวจ HPV test โดย HPV-positive ASC-H ความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้นร้อยละ 26 ความเสี่ยงมะเร็งลุกลาม ร้อยละ 0.92 และ HPV-negative ASC-H ความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น ร้อยละ 3.4 ความเสี่ยงมะเร็งลุกลาม ร้อยละ 0.69 เนื่องจากความเสี่ยงมะเร็งลุกลามสูงอย่างไม่ได้สัดส่วนเมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยง CIN3+ คำแนะนำจึงไม่ได้เปลี่ยนไปจากแนวทางฯ เดิมของ ปี พ.ศ. 2555 คือ การส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ทุกรายโดยไม่คำนึงถึงผลตรวจ HPV test[2] เป็นที่แนะนำ (AII)



รูปที่ 2 แสดงการดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASC-H

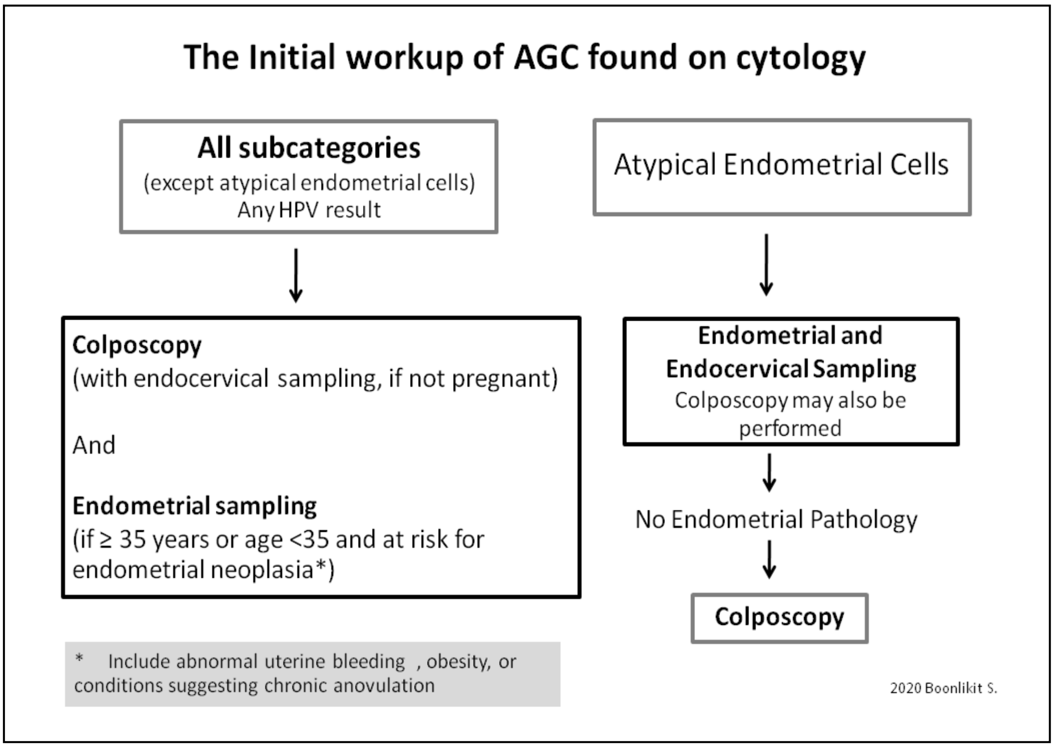
ผลเซลล์วิทยาที่พบได้ไม่บ่อย

ก. การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น atypical glandular cell (AGC), adenocarcinoma in situ (AIS)

การรายงานผล AGC พบไม่บ่อยและมี reproducibility ต่ำ[17] ผลการตรวจ HPV test ให้ผลบวก โดยเฉพาะสายพันธุ์ 18 เป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงสูงของการมีรอยโรค CIN2+ แต่อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปทุกราย โดยไม่คำนึงถึงผลการตรวจ HPV test ข้อมูลจากวรรณกรรมทางการแพทย์ค่อนข้างจำกัด atypical glandular cell สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งและไม่เกี่ยวข้อง ได้แก่ polyp, metaplasia, มะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma, มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก หรือท่อนำไข่ (fallopian tube), มะเร็งรังไข่ หรือจากบริเวณอื่น ๆ โดยเฉพาะ ผู้ป่วยอายุมากที่มีผลการตรวจ HPV test ให้ผลลบ[18,19] AGC-FN และ AIS จะมีความเสี่ยงมากกว่า AGC-NOS โดย AGC-NOS จะพบรอยโรคขั้นสูงทั้ง squamous หรือ glandular (CIN 2/3, AIS) หรือมะเร็งลุกลามได้สูงร้อยละ 9-41 ในขณะที่ AGC-FN จะพบร้อยละ 27-96[20-23] ผลเซลล์วิทยา AGC สัมพันธ์กับมะเร็งลุกลาม ร้อยละ 5[24] ดังนั้น diagnostic excision จึงจำเป็นแม้ว่าจะตรวจไม่พบรอยโรคขั้นสูงจากการตรวจขั้นแรก

AGC ทุกชนิด หรือ AIS ในสตรีทุกช่วงอายุและไม่ได้ตั้งครรภ์ การสืบค้นโดยเริ่มด้วยการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปร่วมกับการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก (endocervical sampling) (ยกเว้นในรายที่ผลเซลล์วิทยาเป็น AGC ชนิดที่ระบุเป็น atypical endometrial cell) เป็นที่แนะนำ (AII) ในกรณีที่ถ้าผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป หรืออายุน้อยกว่า 35 ปี แต่มีเลือดออกผิดปกติ หรือมีภาวะไม่ตกไข่เรื้อรัง หรืออ้วน การสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial sampling) ร่วมด้วยกับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป

และการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกเป็นที่แนะนำ (AII) แต่ถ้ารายที่ผลเซลล์วิทยาระบุว่าเป็น AGC ที่เป็น atypical endometrial cell จะต้องได้รับการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกร่วมกับการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกเป็นขั้นตอนแรก ส่วนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปร่วมด้วยนั้นก็เป็นที่ยอมรับในขั้นตอนนี้ แต่ก็อาจเลื่อนไปก่อนซึ่งถ้าผลการประเมินทางพยาธิวิทยาของเยื่อบุโพรงมดลูกเป็นปกติ การตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปต่อไป[1] เป็นที่แนะนำ (รูปที่ 3)

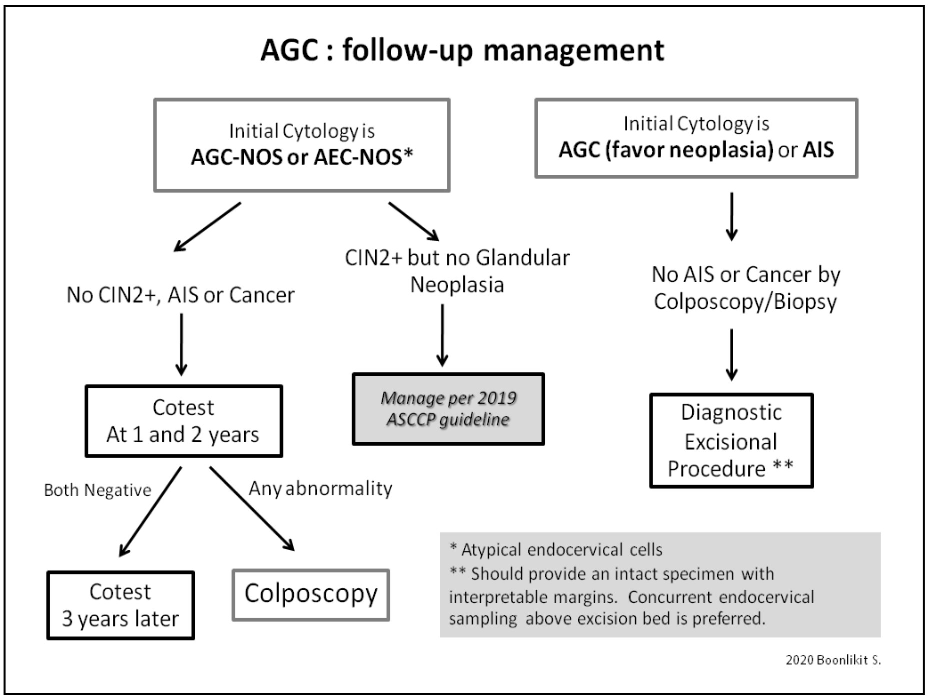


รูปที่ 3 การดูแลขั้นตอนแรกใน สตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น atypical glandular cell (AGC) (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB,et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

การดูแลขั้นตอนต่อไป (รูปที่ 4)

1. AGC-NOS (not otherwise specified) หรือ AEC-NOS (atypical endocervical cell, not otherwise specified) แต่ตรวจไม่พบ CIN 2+ หรือ AIS หรือมะเร็งจากผลพยาธิวิทยา แนะนำการดูแลแบบนัดตรวจติดตามโดยใช้ cotest ที่ 1 และ 2 ปี ถ้าผล cotest เป็นปกติทั้งสองครั้งแนะนำนัดตรวจ cotest ที่ 3 ปี แต่ถ้ามีผลตรวจใดผิดปกติ แนะนำให้ทำการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (BII)

2. AGC, AEC หรือ atypical endometrial cell ที่ระบุว่า not otherwise specified และตรวจพบผลพยาธิวิทยาเป็น CIN2 หรือ CIN3 แต่ไม่มี glandular neoplasia ให้รักษาตามแนวทางการรักษาแนวทางใหม่ของ ASCCP 2019[1] (CII)
3. ผลเซลล์วิทยา AGC-FN (favor neoplasia) หรือ endocervical AIS และตรวจไม่พบมะเร็งลุกลามจากการขั้นตอนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป แนะนำให้ทำ diagnostic excision ซึ่งควรเลือกใช้วิธีผ่าตัดที่ทำให้ได้ชิ้นเนื้อเป็นชิ้นเดียวกัน และขอบของชิ้นเนื้อมีสภาพดีสามารถแปลผลทางพยาธิวิทยาได้ดี (BII) ในระหว่างการผ่าตัด การสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกเหนือแผลผ่าตัดของ diagnostic excision ร่วมด้วยเป็นที่แนะนำมากกว่า (BII) เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาการตรวจติดตามภายหลัง

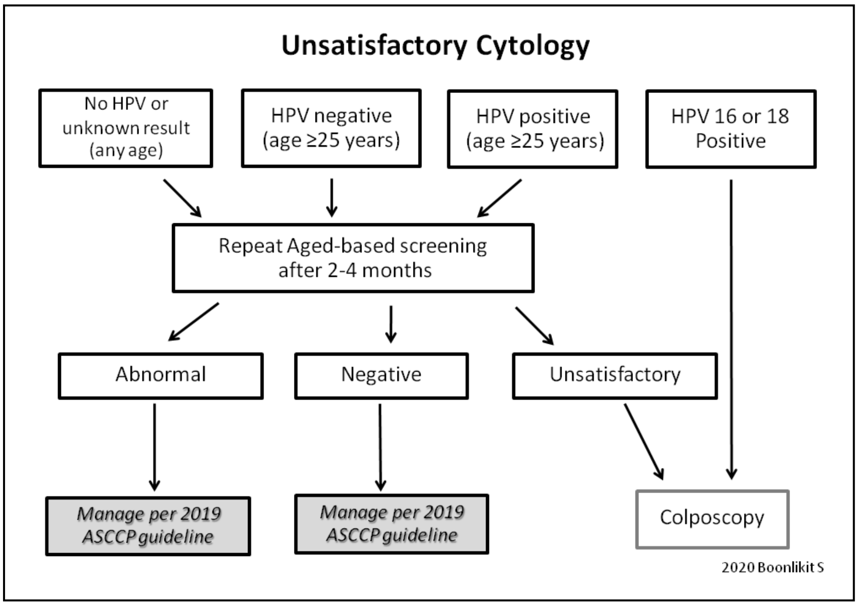


รูปที่ 4 การดูแลขั้นตอนต่อไปใน สตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น atypical glandular cell (AGC) หรือ AIS (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB,et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

ข. แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลทางเซลล์วิทยาปกติ แต่รายงานผลว่า unsatisfactory (รูปที่ 5)

ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มเติมจากแนวทางฯ เดิมในปี พ.ศ. 2555[1, 2] ที่สำคัญการศึกษาเรื่อง การแปลผล HPV test ในกรณีที่ความหนาแน่นของเซลล์ (cellularity) ไม่เพียงพอนั้น ผลยังไม่ชัดเจน การที่สตรีที่ได้รับการทำ cotest แล้ว มีผล HPV test เป็นลบ แต่มีผลของเซลล์วิทยารายงานว่า ความหนาแน่นของ

เซลล์ไม่เพียงพอ จึงไม่อาจแปลผลได้ว่าเป็น “การตรวจ HPV test แบบปฐมภูมิที่ได้ผลลบ” แนะนำการตรวจซ้ำ[1] (BIII)



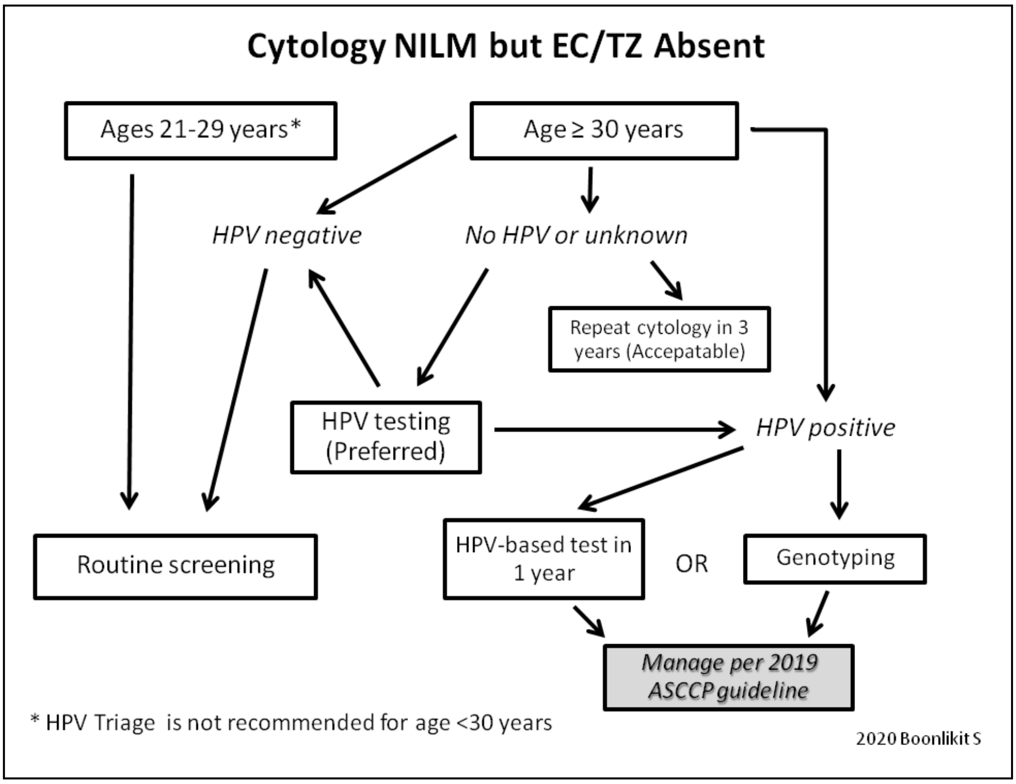
รูปที่ 5 แสดงแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลทางเซลล์วิทยาปกติ แต่รายงานผลว่า unsatisfactory (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102–31)

ค. แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลทางเซลล์วิทยาปกติแต่รายงานผลว่าไม่พบ endocervical cell หรือ เซลล์ metaplastic จาก บริเวณ transformation zone หรือพบไม่เพียงพอ (รูปที่ 6)

จากการศึกษาพบว่าสตรีในกลุ่มนี้มีความเสี่ยง CIN3 ต่ำลงกว่าปกติ จึงไม่จำเป็นต้องตรวจซ้ำ[25-27] สรุปไม่มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มเติมจากแนวทางฯ เดิมในปี พ.ศ. 2555[1, 2]

ง. สตรีวัยก่อนหมดระดูที่มีผลทางเซลล์วิทยารายงาน benign endometrial cells หรือ สตรีที่เคยได้รับการผ่าตัดมดลูกออก (posthysterectomy) ที่มีผลทางเซลล์วิทยารายงาน benign glandular cells

การรายงานผล benign endometrial cells, endometrial stromal cells or histiocytes ในสตรีวัยก่อนหมดระดูที่ไม่มีอาการผิดปกติ แนะนำว่าการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมไม่จำเป็นต้องกระทำ (BII) แต่หากพบ benign endometrial cells ในสตรีวัยหมดระดู การตรวจประเมินเยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มเติมเป็นที่แนะนำ (BII) คำแนะนำไม่เปลี่ยนไปจากแนวทางฯ เดิม[1, 2]



รูปที่ 6 แสดงแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปกติ (NILM) แต่รายงานผลว่าไม่พบ endocervical cell หรือ เซลล์ metaplatic จาก บริเวณ transformation zone หรือพบไม่เพียงพอ
(ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

คำแนะนำปรับปรุงในการตรวจคัดกรองทดสอบหาเชื้อไวรัสเอชพีวีปฐมภูมิ (ทดแทนคำแนะนำชั่วคราว พ.ศ. 2558)

เนื่องจากผลการตรวจคัดกรองชนิด “HPV16-positive HSIL” มีความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้นเท่ากับร้อยละ 60 ซึ่งตกอยู่ในชั้นความเสี่ยงของการรักษาแบบทันที[28] ดังนั้นจึงมีเปลี่ยนแปลงแนวทางการตรวจคัดกรอง โดยผลตรวจการคัดกรอง HPV test ปฐมภูมิ ที่รายงานผลเป็นบวก ไม่ว่าจะเป็นสายพันธุ์ใดก็ตาม การตรวจด้วย reflex triage test เพิ่มเติม (ตัวอย่างเช่น เซลล์วิทยา) จากสิ่งส่งตรวจเดียวกันในห้องปฏิบัติการเดียวกันเป็นที่แนะนำมากกว่า (CIII) โดยผู้ป่วยที่มีผลเซลล์วิทยาชนิด HSIL และ HPV test สายพันธุ์ 16 ให้ผลบวก ให้ทำการรักษาแบบทันทีโดยไม่ต้องทำการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ถ้าผล HPV test สายพันธุ์ 16 หรือ 18 ให้ผลบวก แต่ไม่สามารถส่ง reflex triage test เพิ่มเติมจากสิ่งส่งตรวจเดียวกันในห้องปฏิบัติการเดียวกันได้ การส่งผู้ป่วยไปรับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นที่ยอมรับ[29] (CIII) การเก็บส่งตรวจเพิ่มเติม (เช่น เซลล์วิทยา) ในขณะที่ทำการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นที่แนะนำ (CIII) ซึ่งถ้าผลเป็นชนิด “HPV16-positive HSIL” พิจารณาให้การรักษา แม้ว่าจะผลพยาธิวิทยาตรวจไม่พบ CIN2+ ก็ตาม

การดูแลรักษารอยโรคระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก CIN และ AIS

ประวัติ : ผลการตรวจคัดกรองก่อนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป	การวินิจฉัยจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 1 ปี (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
HPV-positive NILM x 2	<CIN1	0.56	**2.7**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive ASC-US	<CIN1	0.49	**3.2**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive LSIL	<CIN1	0.59	**2.1**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
ASC-H	<CIN1	**2.4**	**4.4**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
AGC	<CIN1	1.2	**1.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
HSIL+	<CIN1	**2.9**	**4.8**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
HPV-positive NILM x 2	CIN1	0.74	**2.8**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive ASC-US	CIN1	0.53	**2.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
HPV-positive LSIL	CIN1	0.74	**2.3**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
ASC-H	CIN1	**1.4**	**5.6**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
AGC	CIN1	1.3	**3.8**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
HSIL+	CIN1	**3.9**	**6.5**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี [a] (สถานการณ์พิเศษ)
-	CIN2	NA	NA	ให้การรักษา
-	CIN 3	NA	NA	ให้การรักษา
-	AIS	NA	NA	ให้การรักษา
-	Cancer	NA	NA	ให้การรักษา

ตารางที่ 6 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ที่ 1 ปี และ ความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปี และแสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป วินิจฉัย CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่า โดยแยกตามประวัติผลรวมของการตรวจคัดกรองก่อนหน้าของผู้ป่วยในชนิดต่าง ๆ กัน (ตัวอักษรเข้ม คือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

NA = not applicable เนื่องจากขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อยมาก

a = อ่านรายละเอียดในเอกสาร

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132-43)

ผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป วินิจฉัย CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่า (ตารางที่ 6)

เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและการตัดชิ้นเนื้อ และแพทย์ได้ทราบผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นที่เรียบร้อยแล้ว การคำนวณความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น (immediate risk) จึงไม่มีความหมายและไม่มีประโยชน์ ดังนั้นในสถานการณ์นี้เราจะสนใจความเสี่ยง CIN3+ ที่ 1 ปีแทน[5] (ตารางที่ 6) การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา LSIL หรือ CIN1 คือการแสดงออกของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำ ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องทำการรักษา ความเสี่ยงแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ขึ้นกับระดับความรุนแรงของผลการตรวจคัดกรองของผู้ป่วยก่อนที่จะได้รับการส่งตัวเข้ารับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป[2]

1. CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่าภายหลังการตรวจคัดกรองผิดปกติแบบไม่รุนแรง

การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา LSIL (CIN1) และ ผลเซลล์วิทยาชนิด ASC-US/HPV positiveและ LSIL มีลักษณะทางชีววิทยาเหมือนกัน ดังนั้นจึงควรได้รับการดูแลและจัดการแบบเดียวกัน มีการถอยกลับ (regression) และหายได้เองสูงโดยเฉพาะในสตรีอายุน้อย ที่สำคัญคือ การตรวจพบ CIN1 จากการตัดชิ้นเนื้อจาก transformation zone หรือจากการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก หรือแม้ว่าจะตรวจไม่พบความผิดปกติใด ๆจากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงในการตรวจพบ CIN2+ ได้น้อย[2, 30] จากการศึกษาของ KPNC พบว่า CIN1 หรือตรวจไม่พบรอยโรคจากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปภายหลังการตรวจพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบไม่รุนแรง (ผลเซลล์วิทยา ASC-US HPV positive หรือ LSIL) มีความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 2[1] แนวทางในการดูแลคือ แนะนำการนัดตรวจติดตาม 1 ปี ด้วย HPV-based test ในรอบการนัดตรวจติดตามที่ 1 ปี ถ้าผล cotest เป็นผลลบ แนะนำการนัดตรวจติดตามต่อไปที่ 3 ปี ถ้าผลการตรวจผิดปกติแบบไม่รุนแรงแนะนำการนัดตรวจติดตามต่อไปที่ 1 ปี หากมีผลเซลล์วิทยาเป็นชนิดรุนแรง (ASC-H/AGC/HSIL+) แนะนำให้ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปต่อไป (ตารางที่ 7 และ รูปที่ 7)

ตารางที่ 7 แสดงความเสี่ยง CIN3+ ในขณะนั้น และความเสี่ยงในการมีหรือการเกิด CIN3+ ที่ 5 ปี และแสดงแนวทาง การดูแลจัดการกับ ผลรวมของการตรวจคัดกรองชนิดต่าง ๆ ในรอบการนัดตรวจติดตาม ในสตรีที่เคยได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปด้วยข้อบ่งชี้ ผลตรวจคัดกรองผิดปกติแบบขั้นต่ำไม่รุนแรง และวินิจฉัย CIN1 หรือตรวจไม่พบรอยโรคจากการตรวจด้วยกล้อง คอลโปสโคป (ตัวอักษรเข้มคือ ค่าความเสี่ยงที่ใช้กำหนดการจัดการหรือรักษา)

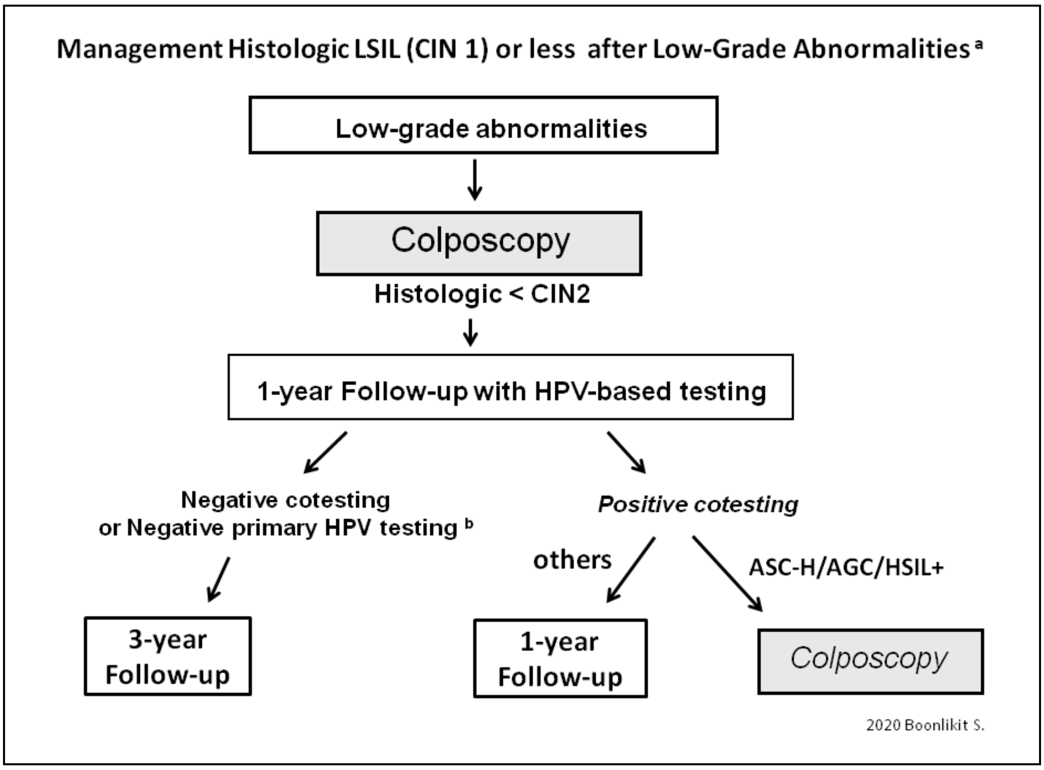
ประวัติ : ผลการตรวจคัดกรองก่อนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป	ประวัติ : การตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป	ผลตรวจ HPV ในปัจจุบัน	ผลเซลล์วิทยาในปัจจุบัน	ความเสี่ยง CIN3+ ขณะนั้น (ร้อยละ)	ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี (ร้อยละ)	คำแนะนำในการดูแล
Low grade[a]	<CIN2	HPV-negative	NILM	0.00	**0.42**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี
Low grade[a]	<CIN2	HPV-negative	ASC-US/LSIL	0.05	**0.92**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
Low grade[a]	<CIN2	HPV-negative	High grade[b]	1.6	4.1	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป
Low grade[a]	<CIN2	HPV-negative	ALL [c]	0.01	**0.51**	ตรวจติดตามที่ 3 ปี
Low grade[a]	<CIN2	HPV-positive	NILM	**2.1**	**5.2**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
Low grade[a]	<CIN2	HPV-positive	ASC-US/LSIL	3.1	**6.0**	ตรวจติดตามที่ 1 ปี
Low grade[a]	<CIN2	HPV-positive	High grade[b]	**23**	31	ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป

a = ผลตรวจคัดกรองก่อนหน้าที่ผู้ป่วยเข้ามารับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นชนิดขั้นต่ำ ได้แก่ ASC-US/LSIL (โดยไม่คำนึงถึงผลตรวจ HPV test)หรือ HPV-positive NILM

b = ASC-H/AGC/HSIL+

c = HPV-negative ALL เช่น primary HPV screening

(ดัดแปลงมาจาก Egemen D, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24: 132–43)



รูปที่ 7 แสดงการดูแลและวิธีการนัดตรวจติดตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปวินิจฉัย CIN1 หรือน้อยกว่า โดยมีผลเซลล์วิทยาก่อนหน้าผิดปกติแบบไม่รุนแรง

a = ASC-US/LSIL (โดยไม่คำนึงถึงผลตรวจ HPV test) หรือ HPV-positive NILM

b = ความเชื่อมั่นอยู่ในระดับไม่สูง

แนวทางการนัดตรวจติดตามในระยะยาว ในผู้ป่วยที่มีผลเซลล์วิทยาผิดปกติขั้นต่ำ (HPV-Positive NILM, ASC-US, **หรือ** LSIL) **หรือการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา** LSIL (CIN1)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีลักษณะที่ชัดเจนเหมือนกัน คือ ไม่พบหลักฐานว่ามีรอยโรคขั้นสูง (HSIL) ไม่ว่าจากพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยา ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปีต่ำมาก ซึ่งแนวทางการดูแลจัดการเหมือนกันคือแนะนำการเฝ้าตรวจติดตามต่อไปโดยขึ้นกับความเสี่ยงที่ประเมิน (CIII) หลังจากผู้ป่วยมาตรวจตามนัดแล้วมีผลการตรวจ HPV-based test ที่ปกติติดต่อกันหลายครั้งผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่ำมาก โดยความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปีภายหลังผลปกติ 2 ครั้งติดต่อกัน คือร้อยละ 0.23 จึงอยู่ในชั้นความเสี่ยงของการนัดตรวจใน 3 ปี[(5)] สถานการณ์ที่พบบ่อยคือ

ก. ผลการตรวจ cotest ได้ผลเป็น HPV positive และ ผลเซลล์วิทยา NLIM เป็นผลตรวจที่พบได้บ่อยหลังจากการตรวจติดตามด้วย cotest ผลเป็นปกติ 3 วงรอบ กลุ่มนี้มีความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี ร้อยละ 0.17 จึงอยู่ในชั้นความเสี่ยงของการนัดตรวจที่ 3 ปี

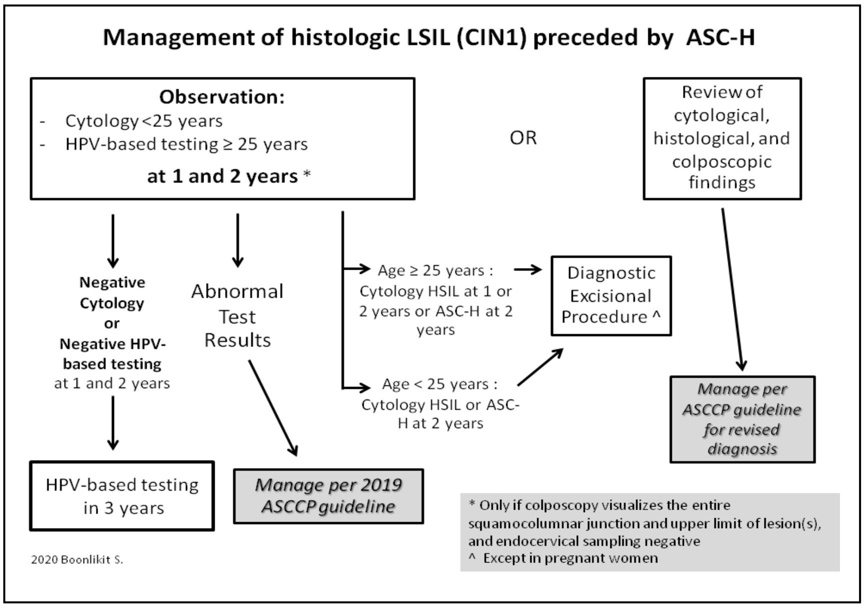
ข. ผู้ป่วยที่มีผลตรวจคัดกรองผิดปกติขั้นต่ำไม่รุนแรง และได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่พบ CIN2+ หลังจากนั้นได้ตรวจติดตามด้วย cotest ผลเป็นปกติ 3 วงรอบ กลุ่มนี้มีความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี ร้อยละ 0.03 จึงอยู่ในชั้นความเสี่ยงของการนัดตรวจที่ 5 ปี

2. CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่าภายหลังการตรวจพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบ ASC-H หรือ HSIL

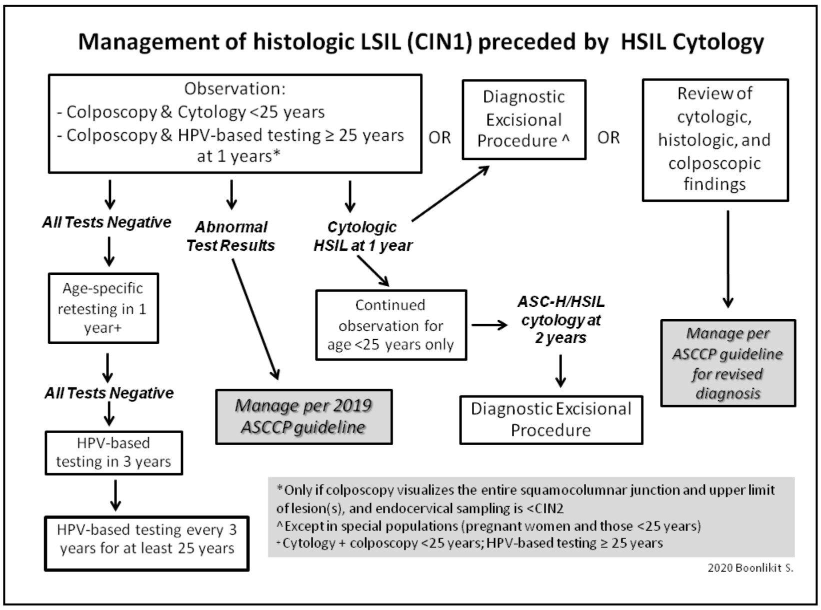
การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา LSIL (CIN1) ภายหลังการตรวจพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบรุนแรง คือผลเซลล์วิทยา ASC-H และ HSIL มีความเสี่ยง CIN3+ ที่ 1 ปี ประมาณร้อยละ 1.4 และ 3.9[5] ความจริงข้อหนึ่งที่พึงทราบคือ ข้อจำกัดของการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป การไม่พบรอยโรค CIN2+ จากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปในผู้ป่วยที่ผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบ HSIL ไม่ได้รับประกันว่าจะไม่มีรอยโรค CIN2+ เพียงแต่ค่อนข้างแน่ใจได้ว่าไม่น่าจะมีมะเร็งลุกลามซ่อนเร้น[1] นอกจากนั้นข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยHSIL ที่ไม่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด มีค่อนข้างน้อยและการติดตามจำกัด การดูแลรักษายึดถือตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ[2] จึงเป็นเหตุผลให้ผู้ป่วย HSIL ที่ไม่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด diagnostic excisionทันทีต้องนัดตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด กรณีที่ตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่พบ CIN2+ จากทางพยาธิวิทยาภายหลังการตรวจพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบ ASC-H หรือ HSIL การนำผลเซลล์วิทยา ผลพยาธิวิทยา และผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป มาทบทวนใหม่เป็นที่ยอมรับ ถ้าการทบทวนได้ผลวินิจฉัยใหม่ ควรให้การดูแลตามผลการวินิจฉัยใหม่ (CIII) อีกประการหนึ่งแพทย์จะต้องไม่ลืมที่จะตรวจดูช่องคลอดและปากช่องคลอดเสมอในกรณีที่ไม่พบรอยโรคที่ปากมดลูกเพื่อค้นหา vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN)หรือ vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)

2.1 กรณี ภายหลังASC-H หากผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปสามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน และผลการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก (กรณีที่ได้ทำ) ให้ผลปกติ แนะนำให้นัดตรวจติดตามผู้ป่วยโดย HPV-based testing ที่ 1 ปี การผ่าตัดdiagnostic excision ไม่เป็นที่แนะนำ (not recommended) (BII) การเลือกวิธีนำผลเซลล์วิทยา ผลพยาธิวิทยา ผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป มาทบทวนใหม่และเปลี่ยนวิธีการดูแลตามการวินิจฉัยใหม่เป็นที่ยอมรับ (รูปที่ 8)

2.2 กรณี ภายหลังHSIL การดูแลจะต้องทำมากกว่าข้างต้น โดยสามารถเลือกผ่าตัด diagnostic excision ทันที หรือหากผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปสามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน และผลการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก (กรณีที่ได้ทำ) ให้ผลพยาธิวิทยาที่รุนแรงน้อยกว่า CIN2 สามารถเลือกวิธีการนัดตรวจติดตามผู้ป่วยโดย HPV-based testing และการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปที่ 1 ปี เป็นที่ยอมรับ (BII) การเลือกวิธีนำผลเซลล์วิทยา ผลพยาธิวิทยา ผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปมาทบทวนใหม่และเปลี่ยนวิธีการดูแลตามการวินิจฉัยใหม่เป็นที่ยอมรับ (รูปที่ 9)



รูปที่ 8 แสดงการดูแลและวิธีการนัดตรวจติดตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปวินิจฉัย CIN1 หรือน้อยกว่า โดยมีผลเซลล์วิทยาก่อนหน้าชนิด ASC-H (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)



รูปที่ 9 แสดงการดูแลและวิธีการนัดตรวจติดตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปวินิจฉัย CIN1 หรือน้อยกว่า โดยมีผลเซลล์วิทยาก่อนหน้าชนิด HISL (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

3. **การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา LSIL (CIN1) ที่ได้รับการวินิจฉัยซ้ำอย่างน้อย 2 ปี**

CIN1 มีการถอยกลับและหายได้เองสูง ไม่ค่อยมีการคืบหน้าไปเป็นรอยโรคขั้นสูง ผลพยาธิวิทยาของ LEEP ที่ในผู้ป่วย CIN1 ได้รับการวินิจฉัยซ้ำติดต่อกัน 2 ปี พบว่าส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 80 ผลพยาธิวิทยาเป็น CIN1 หรือผลปกติ ในขณะที่ร้อยละ13 เป็น CIN2+[1] ในสตรีที่อายุ 25 ปีหรือมากกว่า ที่ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา LSIL (CIN1) ที่ได้รับการวินิจฉัยซ้ำติดต่อกันอย่างน้อย 2 ปี การเฝ้าติดตามต่อเป็นที่แนะนำมากกว่า (BII) แต่การให้การรักษาเป็นที่ยอมรับ (CIII) โดยคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วย ในการเลือกการรักษาหากผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปสามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน การทำablation หรือ excision เป็นที่ยอมรับ (CII)

ผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป วินิจฉัย CIN2 หรือ CIN3

CIN3 ถือว่าเป็นระยะก่อนมะเร็งอย่างแท้จริงและมีความชัดเจนกว่า CIN2 จึงจำเป็นต้องให้การรักษาเสมอ (ตารางที่ 6)

- ในผู้ป่วยที่ไม่ตั้งครรภ์ รอยโรค CIN3 ที่ได้การยืนยันวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา การรักษาเป็นที่แนะนำ การเฝ้าติดตามไม่เป็นที่ยอมรับ (unacceptable) (AII)
- ในผู้ป่วยที่ไม่ตั้งครรภ์ รอยโรค CIN2 ที่ได้การยืนยันวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา แนะนำการรักษา ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคตมากกว่าความเสี่ยงของมะเร็ง (BII) สามารถเลือกการเฝ้าติดตามได้เฉพาะในบางราย แต่ถ้าในรายที่ผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่สามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน และผลการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก (กรณีที่ได้ทำ) ให้ผลพยาธิวิทยา CIN2+ หรือ ungraded ต้องให้การรักษา การเฝ้าติดตามไม่เป็นที่ยอมรับ (EIII)

วิธีการรักษา (รูปที่ 10)

การรักษาชนิด excision ได้แก่ loop electrosurgical excision procedure (LEEP or LLETZ), cold knife conization, และ laser cone biopsy การรักษาโดยวิธี ablation ได้แก่cryotherapy, laser ablation และ thermoablation WHO แนะนำให้ทำ LEEP มากกว่า cryotherapy ถ้าเลือกได้ เพราะเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า เช่น ข้อมูลจากงานวิจัยแบบ meta-analysis พบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของ LEEP ต่ำกว่า cryotherapy[31] จาก Cochrane review เปรียบเทียบการรักษา CIN โดยการผ่าตัดโดยวิธีต่าง ๆ กัน พบว่าไม่แตกต่างกันทั้งในแง่ของความล้มเหลวจากการรักษา หรือ ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด[32] อย่างไรก็ตาม LEEP มีข้อได้เปรียบกว่า cryosurgery หลายประการ เช่น ได้ผลชิ้นเนื้อเพื่อตรวจพยาธิวิทยาซึ่งอาจพบรอยโรคขั้นรุนแรงกว่าหรือมะเร็งลุกลาม หรือ รอยโรคชนิด glandular ซ่อนเร้นได้และยังสามารถให้ข้อมูลทางพยาธิวิทยาของรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำนายผลการรักษา[33,34]

- การรักษาชนิด excision เป็นที่แนะนำมากกว่า ส่วน ablation เป็นที่ยอมรับ (BI)

- หากเลือกการรักษาโดยวิธี ablationโดยเฉพาะการจี้เย็น (cryotherapy)กรณีที่มีเกณฑ์ตาม WHO[35] ดังนี้ ไม่เป็นที่ยอมรับในการทำการรักษาวิธี ablation (EIII)
  - ก. รอยโรคขยายไปถึงช่องคอมดลูก (endocervical canal)
  - ข. รอยโรคครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 75 ของปากมดลูกด้านนอก (ectocervix) หรือครอบคลุมเกินกว่าขนาดของปลายของ cryoprobe

เงื่อนไขอื่นที่ไม่แนะนำในการใช้การจี้เย็นในการรักษา

- ผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่สามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน
- ผลการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกมีผลพยาธิวิทยา CIN2+ หรือ ungraded
- ภายหลังการรักษา CIN2+
- กรณีที่ขาดผลพยาธิวิทยาที่เพียงพอน่าเชื่อถือในการวินิจฉัย
- กรณีที่สงสัยมะเร็งลุกลาม
- การผ่าตัดมดลูกออก (hysterectomy) ในการรักษาลำดับแรกหรือเป็นการรักษาหลักโดยลำพังของ HSIL (CIN 2, CIN 3,หรือ HSIL ที่ไม่ได้ระบุรายละเอียด) ไม่เป็นที่ยอมรับ (EII)

ผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป วินิจฉัย HSIL (ไม่ได้ระบุละเอียด)

HSIL ที่ไม่ได้ระบุรายละเอียด

ปัจจุบันการรายงานผลทางพยาธิวิทยา ได้มีการเปลี่ยนแปลงไปใช้แบบระบบแบ่ง 2 ขั้น ตามเกณฑ์ของ LAST/WHO โดยรวม CIN2 และ CIN3 เป็น HSIL[4] แต่ยังไม่แพร่หลายมากนัก เนื่องจากเป็นทราบว่ารอยโรค CIN2 มีการถอยกลับและหายได้อย่างชัดเจน ดังนั้นแนวทางฯ ปี พ.ศ. 2562 จึงยังคงยึดถือตามการแบ่งระบบ CIN โดยแยกการจัดการรักษาใน CIN2 และ CIN3 ออกจากกัน ปัญหาคือในบางครั้งผลพยาธิวิทยาระบุเพียง HSIL ตามระบบ 2 ขั้น กรณีเช่นนี้ เราไม่สามารถแยก CIN3 ได้ ดังนั้นในผลพยาธิวิทยา HSIL ที่ไม่ได้ระบุรายละเอียด การรักษาเป็นที่แนะนำมากกว่า (CIII) เพื่อความปลอดภัย อีกทางเลือกหนึ่งคือ การทบทวนผลพยาธิวิทยากับพยาธิแพทย์เพื่อการระบุ CIN2 หรือ CIN3 เพื่อกำหนดแนวทางรักษาต่อไป

การนัดตรวจติดตามในระยะแรก ภายหลังจากการรักษา HSIL ที่ยืนยันจากผลพยาธิวิทยา (รูปที่ 10)

ปัจจุบันสนับสนุนให้ใช้การตรวจคัดกรองที่ใช้ HPV test (cotest or HPV primary test) ภายหลังการรักษาCIN2+ เนื่องจากมีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยทำนายผลลัพธ์ของการรักษา มีความไวในการพบรอยโรคกลับเป็นซ้ำสูงกว่าและความจำเพาะไม่ต่ำกว่าเซลล์วิทยา[36] ในขณะที่สถานะของรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อมีประโยชน์น้อยกว่า HPV testing ในการทำนายผลลัพธ์ของการรักษา[33] การตรวจด้วย HPV-based test ที่ 6

เดือน โดยไม่คำนึงถึงสถานะของรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อจากการ excision เป็นที่แนะนำ (BII) ถ้าผล HPV test ให้ผลบวก ควรตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อ (AII) ทางเลือกนัดตรวจติดตามด้วยการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป และการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกที่ 6 เดือน เป็นที่ยอมรับ (BIII) อย่างไรก็ดี ในกรณีที่ชิ้นเนื้อจากการexcision มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อหรือการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกในระหว่างการผ่าตัดพบ CIN2+ จะมีทางเลือกในการดูแลรักษาได้หลายวิธี โดยในผู้ป่วยที่อายุ 25 ปี หรือมากกว่าที่ไม่กังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต สามารถเลือกแนวทางได้ 2 วิธีที่เป็นที่ยอมรับคือ การทำ excision ซ้ำอีกครั้ง หรือการเฝ้าตรวจติดตามซึ่งอาจตรวจด้วย HPV-based test ที่ 6 เดือน หรือตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกที่ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 25 ปีหรือกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต แนะนำให้นัดเฝ้าตรวจติดตาม กรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำของ HSIL , CIN2 หรือ CIN3 ที่ยืนยันจากผลพยาธิวิทยา ภายหลังการทำ excision และการทำผ่าตัดexcision ซ้ำอีกไม่สามารถเป็นไปได้ หรือไม่ต้องการแนะนำการผ่าตัดมดลูกออก

การนัดตรวจติดตามในระยะยาว ภายหลังจากการรักษารอยโรคขั้นสูงที่ยืนยันจากผลพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยา (รูปที่ 10)

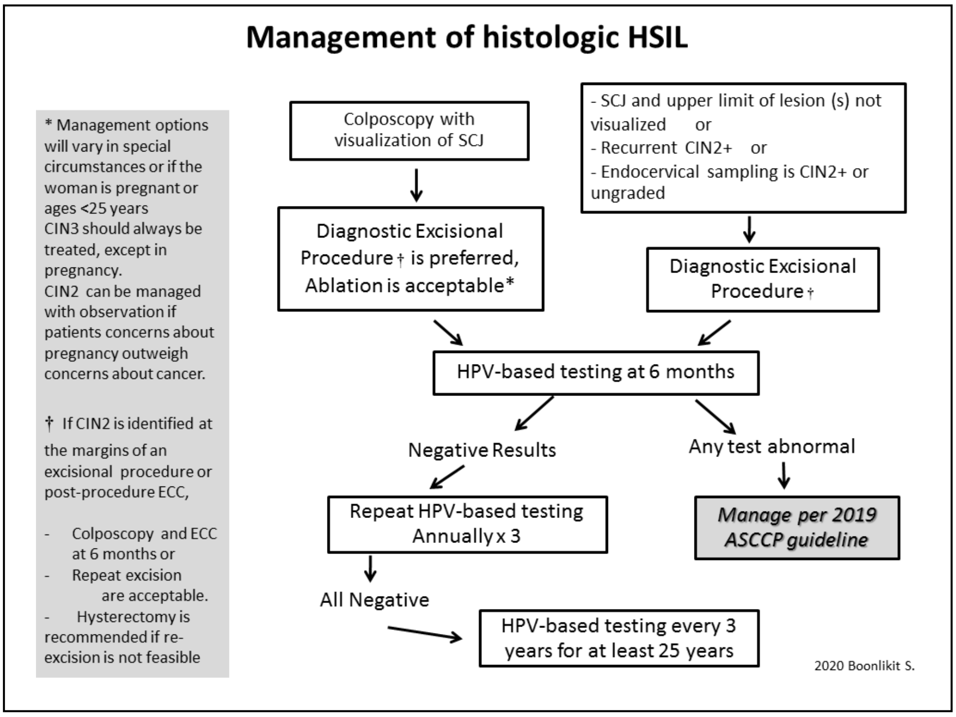
จากข้อมูลของ KPNC พบว่า “ความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ที่ 5 ปี” ในสตรีที่ได้รับการรักษา CIN3 แล้ว จะมีความเสี่ยงลดลงเรื่อย ๆ ตามจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้ตรวจติดตามด้วย cotest หรือ primary HPV test[5]

- cotest / HPV test ผลปกติที่ 1 ปี ความเสี่ยงร้อยละ 1.7/2.0 ตามลำดับ
- cotest / HPV test ผลปกติที่ 2 ปี ลดลงเหลือร้อยละ 0.68/0.91 ตามลำดับ
- cotest / HPV test ผลปกติที่ 3 ปี ลดลงเหลือร้อยละ 0.35/0.44 ตามลำดับ

ดังนั้น ภายหลังการตรวจติดตามในระยะแรกครบ 3 ปี ความเสี่ยงประเมินในการเกิด CIN3+ ของผู้ป่วยยังสูงกว่าประชากรทั่วไป กล่าวคือ สูงกว่าชั้นความเสี่ยงของการตรวจคัดกรองตามปกติที่ 5 ปี (< 0.15) แต่ตกอยู่ในช่วงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.15 แต่น้อยกว่า ร้อยละ 0.55 จึงแนะนำการนัดตรวจติดตามด้วย HPV-based test ที่ 3 ปี ในระยะยาวอุบัติการณ์ของมะเร็งลุกลามภายหลังการให้การรักษา CIN ไม่ว่าด้วยวิธีใด ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าความเสี่ยงจะไม่มีทางลดลงจนเท่ากับประชากรทั่วไปโดยสูงมากกว่าความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในประชากรทั่วไปประมาณสองเท่า เป็นระยะเวลา 10-25 ปี[37,38]

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจาก HSIL (ยืนยันจากพยาธิวิทยา หรือ เซลล์วิทยา) ถ้าการตรวจด้วย HPV-based test ที่ 6 เดือนให้ผลปกติ การตรวจติดตามด้วย HPV-based test ทุก 1 ปี จนมีผลปกติ 3 ครั้ง เป็นที่แนะนำมากกว่า (AII) เป็นอันครบการตรวจติดตามในระยะแรกอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือผู้ที่มีผลพยาธิวิทยาเป็นรอยโรคขั้นสูง (HSIL, CIN2, CIN3 หรือ AIS) หรือผลเซลล์วิทยาเป็นชนิดขั้นสูง (HSIL

หรือ ASC-H) ที่คงอยู่ ดังกล่าวข้างต้นว่ายังคงมีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกตลอดไปอย่างน้อย 25 ปี ในระยะยาว การตรวจติดตามทุก 3 ปี จนครบ 25 ปี แม้ว่าจะอายุของผู้ป่วยจะเลย 65 ปีไปก็ตามเป็นที่แนะนำ (BII) ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาผลพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยาชนิด high-grade มีอายุถึง 65 ปี และตรวจติดตามระยะยาวครบ 25 ปี แล้ว การเฝ้าตรวจติดตามต่อไปทุก 3 ปีเป็นที่ยอมรับ และสามารถดำเนินการตรวจติดตามต่อไปอีก ตราบเท่าที่ผู้ป่วยมีสุขภาพโดยทั่วไปดี (BIII) โดยประเมินถึงประโยชน์ที่จะได้รับกับสุขภาพโดยรวมและอายุขัยของผู้ป่วย

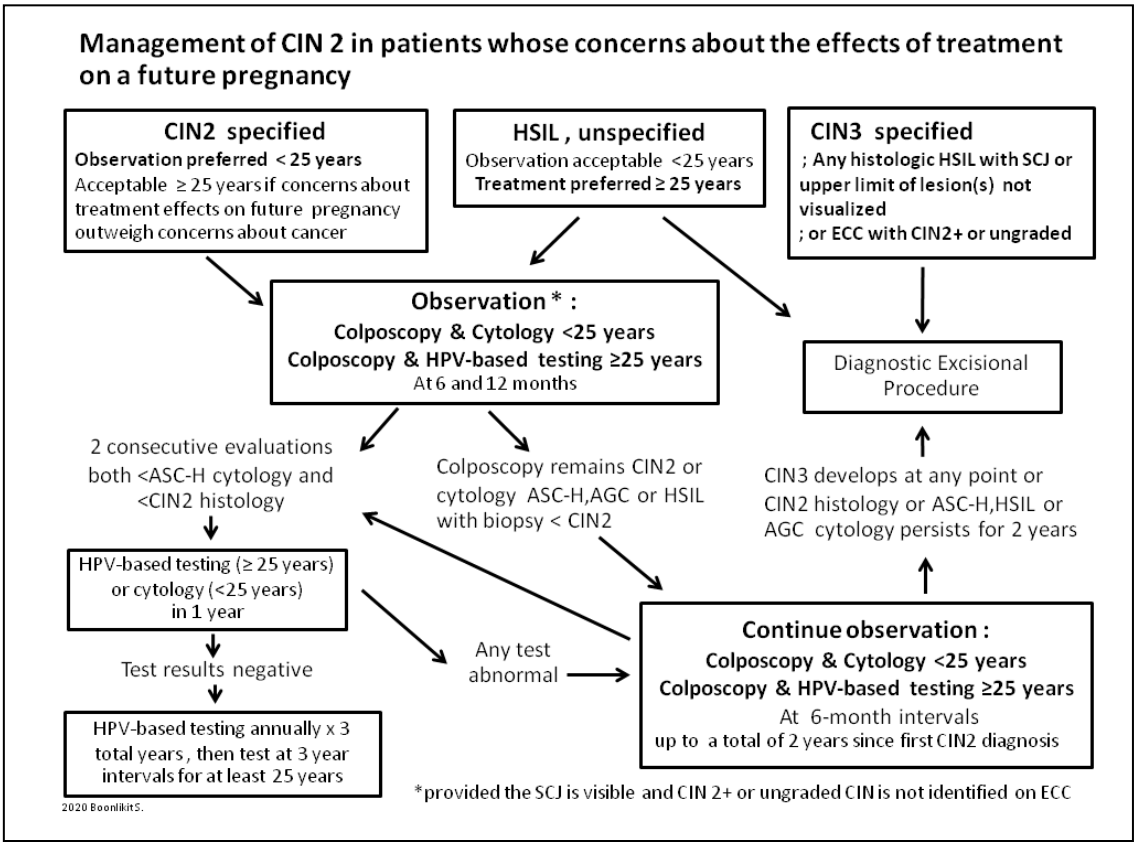


รูปที่ 10 แนวทางการดูแลรักษาและการเฝ้าติดตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากผลพยาธิวิทยา CIN2/CIN3 หรือ HSIL (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB,et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

การจัดการดูแล ผลพยาธิวิทยารายงานเป็น CIN2 ในกรณีที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต

CIN3 เป็นรอยโรคก่อนมะเร็งอย่างแท้จริง แต่ CIN2 มีการถอยกลับได้สูงกว่า จากการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่า CIN2 ที่ได้รับการดูแลแบบอนุรักษ์มีการถอยกลับร้อยละ 50 ยังคงอยู่ร้อยละ 32 และก้าวหน้าไปเป็น CIN3 ร้อยละ18 โดยเป็นที่น่าสังเกตว่าส่วนมากของการถอยกลับเกิดขึ้นภายใน 12 เดือนแรก แต่เมื่อเวลาผ่านไปอัตราการก้าวหน้าของรอยโรคจะเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง อัตราการถอยกลับ (regression rate) จะสูงร้อยละ 60 ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 30 ปี[15]

รอยโรค HSIL (CIN2) ที่ได้การยืนยันวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ในกรณีที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต มากกว่าความเสี่ยงของมะเร็ง การรักษา หรือการเฝ้าติดตาม เป็นที่ยอมรับ โดยมีเงื่อนไขว่าผลการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปต้องสามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วนและผลการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกมีผลพยาธิวิทยาที่น้อยกว่าCIN2 หรือ ไม่ได้เป็นชนิด ungraded (CII) รอยโรค HSIL ที่ไม่สามารถระบุว่าเป็นชนิด CIN2 การรักษาเป็นที่แนะนำมากกว่า แต่การเฝ้าติดตามก็เป็นที่ยอมรับ (CIII) ในสตรีอายุตั้งแต่ 25 ปี การเฝ้าติดตามทำโดยใช้ HPV based-test และการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ทุก 6 เดือน จนครบ 2 ปี ถ้า CIN 2 ยังคงอยู่นาน 2 ปี การรักษาเป็นที่แนะนำ (CII) (รูปที่11)



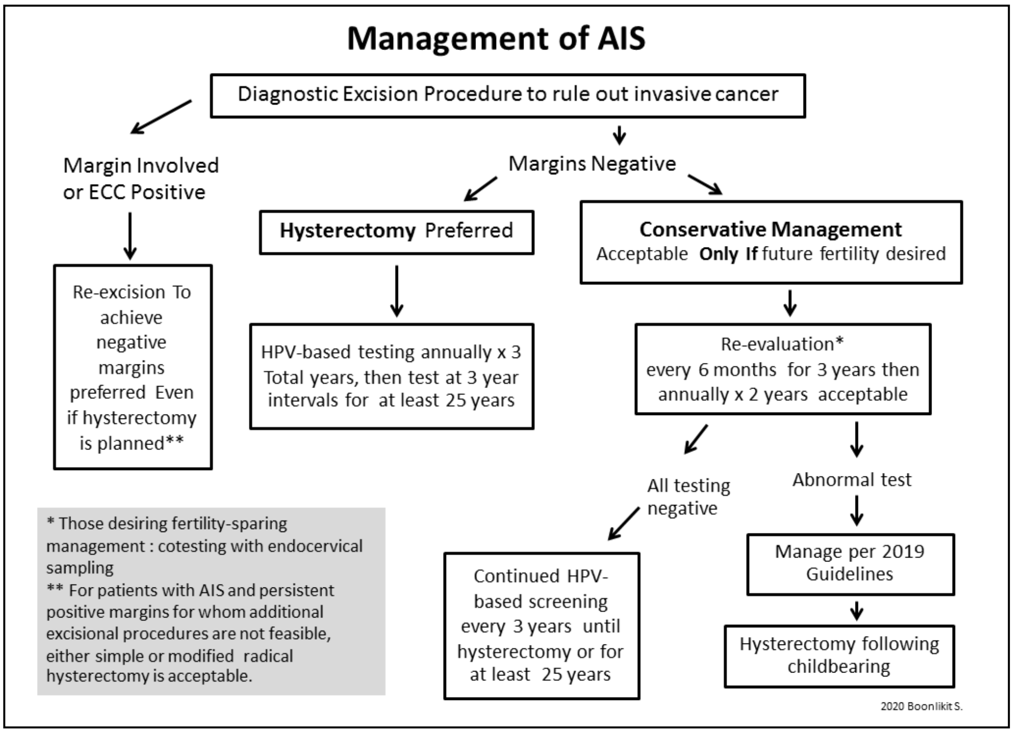
รูปที่ 11 แสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยาเป็น CIN 2 ในกรณีที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต
ECC = endocervical sampling
(ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

การจัดการดูแล ผลพยาธิวิทยา adenocarcinoma in situ (AIS) (รูปที่ 12 และตารางที่ 6)

เป็นการยอมรับแนวทางการปฏิบัติ การรักษา AIS ของ The Society of Gynecologic Oncology[39] มาใช้ ยังไม่มีข้อสนับสนุนชัดเจนว่า การตรวจคัดกรองรอยโรคระยะก่อนมะเร็งชนิด AIS จะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิด adenocarcinoma[40] เนื่องจาก AIS เป็นรอยโรคชนิดต่อม (gland) อยู่ในช่องคอมดลูก (endocervical canal) และมีลักษณะทางคอลโปสโคปไม่ชัดเจนเหมือนรอยโรคชนิด CIN นอกจากนี้ยังเกิดขึ้นได้หลาย ๆ ตำแหน่งแยกจากกัน (multifocal) จึงมีความยากในการกำหนดความลึกในการผ่าตัด excision ที่เพียงพอ และผลชิ้นเนื้อจากdiagnostic excision ที่ระบุว่าไม่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ก็ไม่รับประกันว่าตัดรอยโรคออกได้หมดแต่โดยรวมก็ยังเชื่อได้ว่า สถานะของรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อและการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกในระหว่างการผ่าตัด excision สามารถใช้ทำนายรอยโรคที่หลงเหลือและมะเร็งลุกลามซ่อนเร้นในชิ้นเนื้อของมดลูกที่ตัดออกมา[41-43] ที่สำคัญมากคือ การตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป ได้ชิ้นเนื้อที่รายงานผลพยาธิวิทยาเป็น AIS จะไม่สามารถใช้เป็นการวินิจฉัยได้ เพราะรอยโรคที่เหลือที่ปากมดลูกอาจมีความรุนแรงกว่าอาจมีมะเร็งลุกลามซ่อนเร้น จึงไม่สามารถวินิจฉัยแยกมะเร็งลุกลามออกได้ แนะนำให้ทำ diagnostic excision ทุกราย ในผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยารายงาน AIS จากการตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูก เพื่อวินิจฉัยแยกมะเร็งลุกลามชนิด adenocarcinoma ออกไป แม้ว่าแพทย์จะวางแผนรักษาโดยการผ่าตัดมดลูกออกก็ตาม การผ่าตัด excision นี้ ควรต้องผ่าตัดให้ได้ชิ้นเนื้อที่ปากมดลูกที่มีสภาพดีเป็นชิ้นเดียวกัน ไม่มีความเสียหายจากการตัดแยกหลุดเป็นส่วน ๆ เพื่อการแปลผลพยาธิวิทยาที่ขอบของชิ้นเนื้อมีความแม่นยำและถูกต้องปัจจุบันไม่ได้แนะนำว่าการผ่าตัดจะต้องเป็น cold knife conization เป็นที่เหมาะสมมากกว่า LEEP แต่ที่สำคัญคือ เทคนิคการตัด LEEP แบบ “top hat” ไม่เป็นที่ยอมรับเพราะทำให้เกิดความเสียหายของลักษณะทางพยาธิวิทยา โดยความร้อนจากการตัดแยกช่องคอมดลูกเป็นส่วน ๆ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีรอยโรคชนิดนี้ ทำให้แปลผลทางพยาธิวิทยาได้ลำบากและไม่แน่นอน โดยทั่วไปการตัดปากมดลูกให้ได้ลึกอย่างน้อย 10 มิลลิเมตรเป็นที่แนะนำมากกว่า ซึ่งเหมาะสมและเพียงพอ แต่สามารถตัดได้ลึกถึง 18 ถึง 20 มิลลิเมตร ในผู้ป่วยที่ไม่กังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต การตัดลึกเช่นนี้เป็นที่แนะนำมากกว่า ไม่ว่าแพทย์จะได้วางแผนรักษาโดยการผ่าตัดมดลูกออกหรือไม่ก็ตาม

เนื่องจากปัญหาในการตรวจคัดกรอง การวินิจฉัยและการเฝ้าติดตาม AIS การผ่าตัดมดลูกออก ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่ผลพยาธิวิทยาจาก diagnostic excision รายงานว่าเป็น AIS เป็นที่แนะนำมากกว่า ถึงแม้ว่าในบางกรณีอาจพิจารณา การดูแลรักษาเพื่อเก็บภาวะเจริญพันธุ์ก็เป็นที่ยอมรับ กรณีที่ผลชิ้นเนื้อdiagnostic excisionรายงานยืนยันว่าเป็น AIS และไม่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ การผ่าตัดมดลูกออกเป็นที่แนะนำมากกว่า แต่หากผล diagnostic excision รายงานยืนยันว่าเป็น AIS แต่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ การทำ diagnostic excision ซ้ำอีกครั้ง เพื่อมุ่งหวังให้ได้ชิ้นเนื้อที่ไม่มีรอยโรคที่ขอบเป็นที่แนะนำมากกว่า ซึ่งมีความจำเป็นที่ควรกระทำ แม้ว่ามีการวางแผนรักษาโดยการผ่าตัดมดลูกออกก็ตาม ปัญหาคือแต่หากทำ excision ซ้ำอีก แล้วยังไม่สามารถทำให้ ได้ชิ้นเนื้อที่ไม่มีรอยโรคที่ขอบ จนไม่สามารถทำ excision ซ้ำ

ได้อีก ทางเลือกคือการผ่าตัดมดลูกออกโดยวิธี simple hysterectomyหรือ modified radical hysterectomy ก็เป็นที่ยอมรับ (รูปที่ 12)



รูปที่12 แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยา adenocarcinoma in situ (AIS) (ดัดแปลงมาจาก Perkins R B, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

การดูแลรักษาเพื่อเก็บภาวะเจริญพันธุ์ในผู้ป่วย AIS ถือเป็นทางเลือกเป็นที่ยอมรับสำหรับสตรีที่ต้องการมีบุตรในอนาคต โดยต้องได้รับการทำ diagnostic excision ยืนยันว่าเป็น AIS และไม่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ และผู้ป่วยต้องยอมรับการเฝ้าตรวจติดตาม โดยมีความเสี่ยงกลับเป็นซ้ำร้อยละ 10 และมีความเสี่ยงมะเร็งลุกลามเล็กน้อย แม้ว่าจะตัดได้ชิ้นเนื้อที่ปราศจากรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อก็ตาม แต่หากผล diagnostic excision เป็น AIS แต่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ และได้พยายาม ทำ excision ซ้ำอีกอย่างเต็มที่แล้วก็ยังไม่สามารถทำให้ได้ขอบของชิ้นเนื้อปราศจากรอยโรค การดูแลรักษาเพื่อเก็บภาวะเจริญพันธุ์ไม่เป็นที่แนะนำ สำหรับแนวทางการดูแลเพื่อเก็บภาวะเจริญพันธุ์ ใช้การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด มีหลักฐานว่า การขจัดเชื้อไวรัสเอชพีวีออกจากร่างกายใช้เวลานานกว่าในกรณีที่รักษา CIN[44] ภายหลังการรักษา HPV test ถือเป็นปัจจัยทำนายการกลับเป็นซ้ำของโรคที่แน่นอนที่สุด การตรวจติดตามด้วย cotest หรือ HPV test ซึ่งมีความไวสูงกว่าเซลล์วิทยา[43, 44] และการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูกทุก ๆ 6 เดือน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี[43] หลังจากนั้นตรวจทุก 1 ปี เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี หรือจนกระทั่งผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมดลูกออกเป็นที่แนะนำ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดนาน 5 ปี แล้วมีผลตรวจทุกอย่างเป็นปกติ ในปีที่ 6

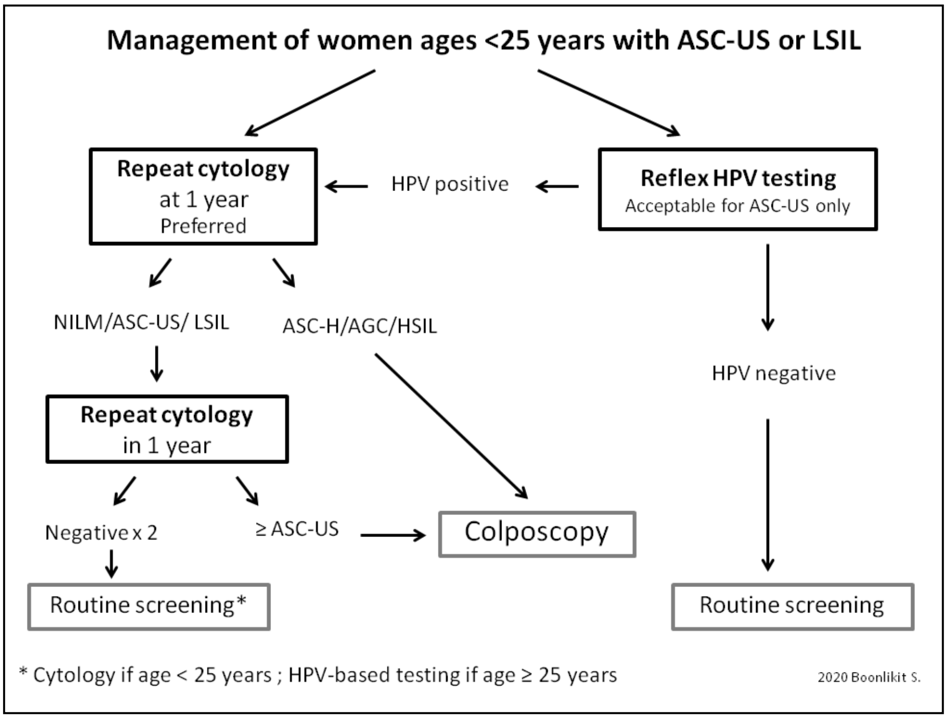
สามารถขยายเวลานัดตรวจเป็นทุก 3 ปี ได้และเป็นที่ยอมรับ กรณีที่ผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้วและมีผลการตรวจ cotest และการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก ปกติทุกครั้ง การเฝ้าติดตามต่อไปเป็นที่ยอมรับ แต่หากผู้ป่วยเคยมีผลการตรวจ HPV test ให้ผลบวก หรือผลเซลล์วิทยา พยาธิวิทยาผิดปกติ ในระหว่างการตรวจติดตาม การผ่าตัดมดลูกออกเมื่อผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้วเป็นที่แนะนำมากกว่า

การจัดการดูแลผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 25 ปี

มะเร็งลุกลามพบได้น้อยมากในสตรีอายุน้อยกว่า 25 ปี แม้ว่าจะมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีและรอยโรคขั้นสูงได้บ่อย ซึ่งมักพบ CIN2 ได้บ่อย เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยง CIN3+ ในประชากรกลุ่มนี้มีน้อย เพราะไม่มีการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและการตัดชิ้นเนื้อ จึงไม่มีผลพยาธิวิทยา การประเมินความเสี่ยงยังทำได้ยากเพราะผลจากการฉีดวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกในประชากรกลุ่มนี้เมื่อวัยเยาว์ จึงยังคงยึดตามแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติปี พ.ศ. 2555 ของ ASCCP[2]

- กรณีที่ ผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็นชนิดขั้นต่ำไม่รุนแรง ได้แก่ LSIL, ASC-US HPV-positive หรือ ASC-US ที่ไม่ได้ตรวจ HPV test แนะนำให้ตรวจเซลล์วิทยาเพียงอย่างเดียวที่ 1 และ 2 ปี (BII) ถ้าพบเซลล์วิทยาเป็นชนิดขั้นสูง (HSIL, ASC-H, AGC, AIS) หรือเซลล์วิทยาเป็นชนิดขั้นต่ำยังคงอยู่ที่ 2 ปีแนะนำให้ส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (BII) (รูปที่ 13)
- กรณีที่ผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็นชนิดขั้นสูงซึ่งรุนแรงได้แก่ ASC-H และ HSIL แม้ว่าผู้ป่วยอายุน้อยแต่ความเสี่ยง CIN3+ ยังคงสูง แนะนำให้ส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (AII) ส่วนวิธีการรักษาทันที (immediate treatment) โดยไม่มีผลพยาธิวิทยายืนยันก่อน ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่แนะนำเนื่องจากมีการถอยกลับและหายเองของ CIN2+ ในผู้ป่วยอายุน้อยได้สูงและการตัดปากมดลูกอาจมีผลกระทบเกิดขึ้นต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต
- กรณีผลพยาธิวิทยาวินิจฉัย CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่า (<CIN2) ภายหลังการตรวจพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบ ASC-H หรือ HSIL พบได้ไม่บ่อย หากผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปสามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน และผลการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก (กรณีที่ได้ทำ) ให้ผลพยาธิวิทยารุนแรงน้อยกว่า CIN2 และ ผลเซลล์วิทยา/ผลพยาธิวิทยาที่นำมาทบทวนใหม่ไม่ทำให้เปลี่ยนการวินิจฉัย การตรวจติดตามผู้ป่วยโดยการตรวจเซลล์วิทยา ที่ 1 และ 2 ปี เป็นที่แนะนำ โดยในกลุ่ม HSIL แนะนำให้เพิ่มการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปด้วย (รูปที่ 8 และ 9)
- ผลพยาธิวิทยารายงานเป็น HSIL (CIN2 หรือ CIN3) พบว่ามีอัตราการถอยกลับและหายเองของ HSIL ในผู้ป่วยอายุน้อยได้สูง (โดยเฉพาะ CIN2) และมีการคืบหน้าไปเป็นมะเร็งต่ำ ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 25 ปี ที่มี HSILไม่ได้ระบุว่า CIN2 หรือ CIN3 ถ้ามีผลการตรวจปากมดลูกด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นที่น่าพอใจ การดูแลแบบนัดตรวจติดตามด้วยการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและเซลล์วิทยาทุก 6 เดือน นาน 12 เดือน หรือ ให้การรักษาเป็นที่ยอมรับ แต่ถ้าผลพยาธิรายงานว่า

CIN2 การดูแลโดยการเฝ้าติดตามเป็นที่แนะนำมากกว่า แต่การรักษาก็เป็นที่ยอมรับ (BII) ทั้งนี้ กรณีผลพยาธิวิทยารายงานระบุ CIN3 หรือกรณีใด ๆ ที่ผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่สามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วน แนะนำให้ทำการรักษา CIN 3 ถือเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งโดยตรงอย่างแท้จริงต้องให้การรักษาโดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย การเฝ้าติดตามไม่เป็นที่ยอมรับใน CIN 3 (EII) (รูปที่ 11)



รูปที่ 13 แสดงการดูแลผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 25 ปีกรณีที่ ผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็นชนิดขั้นต่ำไม่รุนแรง (ดัดแปลงมาจาก Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31)

การดูแลผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

การรักษาต้องชั่งน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงของมารดาและทารกในครรภ์ และความเสี่ยงในความผิดพลาดในการตรวจไม่พบมะเร็งลุกลาม ความเสี่ยงของมะเร็งไม่ได้เพิ่มขึ้นแตกต่างไปจากปกติและการตั้งครรภ์ไม่ได้ทำให้อัตราการคืบหน้า (progresson rate) ของระยะก่อนมะเร็งไปเป็นมะเร็งลุกลามแตกต่างไปจากเดิม ปัญหาที่พบคือการเปลี่ยนแปลงเช่น hyperemia และการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาต่าง ๆ ที่เกิดจากการตั้งครรภ์อาจทำให้มีผลกระทบต่อการตรวจคัดกรอง การตรวจสืบค้นระยะก่อนมะเร็งและมะเร็งลุกลาม เช่น รอยโรคมีลักษณะเปลี่ยนไป หรือการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุตามสรีระวิทยาอาจดูคล้ายมะเร็ง แนะนำให้ผู้ป่วยรับการตรวจโดยแพทย์ที่ทำตรวจผู้ป่วยด้วยกล้องคอลโปสโคป (colposcopist) ที่เชี่ยวชาญที่

คุ้นเคยและเข้าใจกับการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ การทำการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปถือว่าปลอดภัยในระหว่างการตั้งครรภ์

ในสตรีตั้งครรภ์ แนะนำให้ใช้จุดตัดการดำเนินการทางคลินิกของการเฝ้าติดตามและการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเช่นเดียวกับสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์[1] (CIII) หัตถการบางอย่างได้แก่ การสุ่มตรวจชิ้นเนื้อเยื่อบุช่องคอมดลูก (endocervical curettage) การตัดชิ้นเนื้อในโพรงมดลูก (endometrial biopsy) และการรักษาโดยไม่มีการตัดชิ้นเนื้อ ไม่เป็นที่ยอมรับให้ทำในสตรีตั้งครรภ์ (EIII) การทำ diagnostic excision หรือการตัดชิ้นเนื้อซ้ำ แนะนำก็ต่อเมื่อสงสัยมะเร็งลุกลามจากเซลล์วิทยา ผลตรวจจากกล้องคอลโปสโคป หรือพยาธิวิทยา (BII) ถ้าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา HSIL (CIN2 หรือ CIN3) จากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปเป็นครั้งแรกในขณะที่ตั้งครรภ์แนะนำการเฝ้าติดตามด้วยการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและการตรวจคัดกรอง (เซลล์วิทยา, HPV test ขึ้นกับอายุของผู้ป่วย) ทุก 12-24 สัปดาห์ แต่การเลื่อนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไปตรวจในช่วงหลังคลอดก็เป็นที่ยอมรับ (BII) การตัดชิ้นเนื้อซ้ำแนะนำเมื่อสงสัยมะเร็งลุกลามหรือตรวจพบลักษณะรอยโรคที่ดูรุนแรงขึ้น (BII) การรักษาผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา HSIL (CIN2 หรือ CIN3) ไม่เป็นที่แนะนำ (DII) กรณีที่วินิจฉัย AIS ในระหว่างตั้งครรภ์ การส่งตัวผู้ป่วยให้แพทย์มะเร็งนรีเวชเป็นที่แนะนำมากกว่า แต่การดูแลรักษาโดยนรีแพทย์ที่มีทักษะในการวินิจฉัยทางกล้องคอลโปสโคปและการรักษา AIS ก็เป็นที่ยอมรับ (CIII)

ระยะหลังคลอด แนะนำว่าการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่ควรกระทำเร็วกว่า 4 สัปดาห์หลังคลอด (BII) ในผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา HSIL (CIN2 หรือ CIN3) ระหว่างการตั้งครรภ์ เมื่อผู้ป่วยมาประเมินหลังคลอด หากการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปยังพบรอยโรค การรักษาโดยการ excision หรือการประเมินเพื่อการวินิจฉัยอย่างเต็มที่ (เซลล์วิทยา, HPV test และการตัดชิ้นเนื้อ) ต่างก็เป็นที่ยอมรับ (BII) แต่หากตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปไม่พบรอยโรค แนะนำการประเมินเพื่อการวินิจฉัยอย่างเต็มที่ การรักษาแบบทันทีไม่เป็นที่แนะนำ (BII)

การดูแลผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ สตรีที่มีโรค HIV, SLE ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือไขกระดูก inflammatory bowel disease หรือโรคข้ออักเสบที่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หลักฐานทางการแพทย์รวมทั้งการศึกษาแบบไปข้างหน้ามีจำนวนมากในผู้ป่วย HIV ในขณะที่กรณีอื่น ๆ มีข้อมูลจำกัดมาก ดังนั้นกรณีผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำจากสาเหตุอื่น ๆ สมควรยึดตามแนวทางการตรวจคัดกรองและปฏิบัติตามแนวทางฯ ของผู้ป่วย HIV[45] การตรวจคัดกรองควรเริ่มต้นภายใน 1 ปี หลังจากเริ่มต้นมีเพศสัมพันธ์และต่อเนื่องตลอดชีวิต: เริ่มต้นด้วยเซลล์วิทยาทุก 1 ปี นาน 3 ปี ต่อไปทุก 3 ปี จนถึงอายุ 30 ปี หลังจากนั้นตรวจต่อด้วยเซลล์วิทยาหรือ cotest ทุก 3 ปี

เนื่องจากความเสี่ยง CIN3+ ในสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาขั้นต่ำในสตรีกลุ่มนี้สูงกว่าประชากรทั่วไป ข้อมูลจาก KPNC ในประเด็นนี้ค่อนข้างน้อยและไม่สามารถนำมาคำนวนความเสี่ยงได้ แต่เราทราบดีว่าสตรีในกลุ่มที่

ติดเชื้อ HIV นี้มักเริ่มมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อยมากอาจเพิ่มความเสี่ยงความคืบหน้าของระยะก่อนมะเร็ง และมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสูงกว่าประชากรทั่วไป ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย cotest ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปี มีการศึกษาที่แนะนำให้ส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปในสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองชนิด HPV-positive ASC-US[46] แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติในผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำทุกอายุ ในผลการตรวจที่รุนแรงตั้งแต่ HPV-positive ASC-US ขึ้นไปแนะนำให้ส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปทุกราย กรณี ASC-US ที่ไม่ได้ตรวจ HPV test แนะนำให้ตรวจติดตามด้วยเซลล์วิทยาที่ 6 และ 12 เดือน ถ้ามีผลชนิด ASC-US หรือรุนแรงกว่าให้ส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป ผลตรวจคัดกรองชนิด LSIL หรือรุนแรงกว่า (ASC-H, AGC, AIS และ HSIL) แนะนำให้ส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปโดยไม่คำนึงถึงผล HPV test

การดูแลผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดมดลูกออก

ภายหลังการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยาชนิดรอยโรคขั้นสูงแล้วผู้ป่วยอาจได้รับการผ่าตัดมดลูกออกด้วยข้อบ่งชี้บางกรณีซึ่งอาจจะเกี่ยวกับโรคของปากมดลูกหรือไม่เกี่ยวข้องตาม ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามด้วย HPV-based test ทุก 1 ปี นาน 3ปีติดต่อกันก่อนจะเข้าสู่กระบวนการเฝ้าติดตามในระยะยาว ซึ่งการนัดตรวจติดตามในระยะยาว ภายหลังจากการรักษารอยโรคขั้นสูง(CIN2/3 หรือ AIS) คือการตรวจติดตามด้วย HPV-based test ทุก 3 ปี เป็นเวลานาน 25 ปี ซึ่งจะไม่คำนึงถึงว่าผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดมดลูกออกไปในช่วงระยะเวลาดังกล่าวหรือไม่ ด้วยข้อบ่งชี้ใด (CIII)

กรณีในสตรีกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออก และมีประวัติไม่เคยได้รับการวินิจฉัย CIN2+ ภายใน 25 ปีก่อนหรือได้ตรวจติดตามจนครบ 25 ปีแล้ว โดยทั่วไปการตรวจคัดกรองไม่เป็นที่แนะนำอีก

กรณีในสตรีกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกจากโรคที่ไม่เกี่ยวกับมะเร็ง แนวทางปฏิบัติกรณีมีผลการตรวจคัดกรองที่ช่องคลอดผิดปกติโดยสังเขป คือถ้าผลตรวจเซลล์วิทยาขั้นสูง (HSIL, ASC-H, AGC) ควรส่งตรวจช่องคลอดด้วยกล้องคอลโปสโคป ส่วนผลตรวจเซลล์วิทยาขั้นต่ำ (HPV-positive ASC-US, LSIL) ควรนัดตรวจที่ 12 เดือน[47]

การดูแลผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี และเคยมีประวัติมีความผิดปกติของการตรวจคัดกรอง

ประมาณร้อยละ 20 ของมะเร็งปากมดลูก เกิดขึ้นในสตรีอายุมากกว่า 65 ปี ข้อมูลการตรวจคัดกรองในสตรีกลุ่มนี้จำกัดในแง่ของประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองวิธีต่าง ๆ รวมถึงการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป เนื่องจากมีข้อมูลและการศึกษาในสตรีอายุมากกว่า 65 ปีค่อนข้างน้อย มีข้อมูลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการตรวจคัดกรองในสตรีกลุ่มนี้สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภายหลัง[48] สตรีอายุมากกว่า 65 ปี ที่มีสุขภาพโดยรวมดี คาดหมายว่าจะมีอายุขัยยาวนานได้รับการตรวจ HPV test แนะนำให้ใช้แนวทางปฏิบัติฯ เดียวกันกับผู้ป่วยอายุ 25-65 ปี (CII) รวมทั้งวิธีการเฝ้าติดตาม ควรประเมินสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย ถ้าสุขภาพดีและคาดหมายว่าจะมีอายุขัยยาวนาน สามารถตรวจคัดกรองต่อไป แต่ถ้า

สตรีมีความคาดหมายว่าจะมีอายุขัยไม่นาน แนะนำการหยุดการเฝ้าติดตาม (EIII) กรณีที่การนัดตรวจติดตามเป็นคำแนะนำจากผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติหรือภายหลังการรักษาระยะก่อนมะเร็ง การหยุดการเฝ้าติดตามที่อายุ 65 ปี ไม่เป็นที่ยอมรับหากผู้ป่วยยังมีสุขภาพดีและสามารถดำเนินการตรวจได้ (DII) ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติผลพยาธิวิทยาเป็นรอยโรคขั้นสูง (HSIL, CIN2, CIN3 หรือ AIS) ยังคงมีความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งปากมดลูก มะเร็งช่องคลอด ในระยะยาวอาจต้องตรวจติดตาม แม้ว่าจะอายุของผู้ป่วยจะเลย 65 ปีไปก็ตาม ทั้งนี้ให้ประเมินถึงประโยชน์ที่จะได้รับตามโดยคำนึงถึงสุขภาพโดยรวมและอายุขัยของผู้ป่วย การให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจนับว่าเป็นสิ่งสำคัญ ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการตรวจคัดกรอง อาจพิจารณาให้เอสโตรเจนทางช่องคลอดนาน 3 สัปดาห์ ก่อนตรวจจะช่วยให้เพิ่มการเก็บสิ่งตรวจได้เพียงพอมากขึ้น

สรุป

แนวทางฯ ใหม่มีการเปลี่ยนแนวคิดโดยยึดถือตามความเสี่ยงโดยรวมของผู้ป่วยแต่ละคน ไม่ใช่ยึดถือตามผลการตรวจ ความเสี่ยงของ CIN3+ ของผู้ป่วยกำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีต โดยมีการใช้ตารางแสดงความเสี่ยงเป็นแนวทางเพื่อการเทียบในแถบความเสี่ยงซึ่งแบ่งเป็นชั้น ๆ โดยจุดตัดการดำเนินการทางคลินิก การแบ่งความเสี่ยงในระดับต่าง ๆ อย่างแน่นอนนี้ เพื่อการปฏิบัติที่ชัดเจนขึ้น ผู้ป่วยความเสี่ยงที่สูงมากควรได้รับการรักษาแบบทันทีโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป ในสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำ ไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปแต่ใช้การเฝ้าระวังในช่วงเวลาต่าง ๆ กันตามระดับความเสี่ยง วิธีนี้ใช้ทดแทนการใช้แผนภาพแสดงขั้นตอนวิธีแบบเดิมในกรณีที่ผลการตรวจคัดกรองประเภทพบได้บ่อย มีข้อมูลการติดตามที่เพียงพอ เช่น ASC-US , LSIL ส่วนผลการตรวจคัดกรองที่พบไม่บ่อย เช่น AGC ยังคงใช้แผนภาพแบบเดิม ในแง่การตรวจคัดกรองแนะนำการใช้ HPV-based test เท่านั้น การใช้เซลล์วิทยาลดบทบาทลง ส่วนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป (ด้วยเทคนิคที่เป็นที่ยอมรับ) มีความสำคัญมากเพราะช่วยลดความเสี่ยงในการมีระยะก่อนมะเร็งหรือมะเร็งลุกลามได้ จึงช่วยลดการนำผู้ป่วยมาตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปซ้ำในการตรวจติดตาม ในแง่การตรวจติดตามภายหลังการรักษา CIN2/3 เน้นถึงการตรวจติดตามในระยะยาวด้วย HPV-based test นานหลายสิบปี ดังนั้นการผสมผสานระหว่างประวัติการตรวจ HPV test และผลการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและวินิจฉัยจากพยาธิวิทยาในอดีตและผลการตรวจในปัจจุบันจะช่วยในการตรวจค้นและรักษา CIN3+ ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยสามารถหลีกเลี่ยงการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชพีวีใหม่ที่มีความเสี่ยงต่ำและลดขั้นตอนการตรวจรักษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31.
2. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol 2013;121:829-46.
3. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis 2020;24:87-9.
4. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis 2012;16:205-42.
5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis 2020;24:132-43.
6. Castle PE, Kinney WK, Xue X, et al. Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. Ann Intern Med 2018;168:20-9.
7. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. J Natl Cancer Inst 2018;110:501-8.
8. Demarco M, Cheung LC, Kinney WK, et al. Low Risk of Cervical Cancer/Precancer Among Most Women Under Surveillance Postcolposcopy. J Low Genit Tract Dis 2018;22:97-103.
9. Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. N Engl J Med 1980;302:1109-17.
10. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, Jr., et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. J Low Genit Tract Dis 2017;21:216-22.
11. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. (Accessed 10 January 2020, at https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006.)
12. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. Gynecol Oncol 2019;154:354-9.
13. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn ST, et al. Grading the severity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV genotype distribution among 1,700 women referred to colposcopy in Oklahoma. Int J Cancer 2009;124:964-9.
14. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, et al. Clinical Outcomes after Conservative Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) in Women Ages 21-39 Years. Cancer Prev Res (Phila) 2018;11:165-70.

15. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;360:k499.
16. Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. Int J Gynecol Pathol 2007;26:441-6.
17. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): Interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. Am J Clin Pathol 2002;117:96-102.
18. 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.
19. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2016;138:303-10.
20. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. Gynecol Oncol 1996;63:14-8.
21. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. Arch Pathol Lab Med 2000;124:672-81.
22. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. J Low Genit Tract Dis 2002;6:127-43.
23. Soofer SB, Sidawy MK. Atypical glandular cells of undetermined significance: clinically significant lesions and means of patient follow-up. Cancer 2000;90:207-14.
24. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. Obstet Gynecol 2006;107:701-8.
25. Polanco Jacome EC, Maerki J, Chau K, et al. Lack of transformation zone in cervical Pap tests, should it be a concern? A quality assurance initiative. Diagn Cytopathol 2018;46:584-8.
26. Sultana F, English DR, Simpson JA, Canfell K, Gertig DM, Saville M. High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women following a negative Pap smear with and without an endocervical component: a cohort study with 10 years of follow-up. Int J Cancer 2014;135:1213-9.
27. Mitchell HS. Longitudinal analysis of histologic high-grade disease after negative cervical cytology according to endocervical status. Cancer 2001;93:237-40.

28. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis 2020;24:144-7.
29. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol 2015;136:178-82.
30. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Lorey T, Littell RD. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. J Low Genit Tract Dis 2013;17:255-60.
31. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gynecol Minim Invasive Ther 2018;7:145-51.
32. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD001318.
33. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2017;18:1665-79.
34. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. Eur J Gynaecol Oncol 1997;18:113-6.
35. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. World Health Organization, 2011. (Accessed January 13, 2020, at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/.)
36. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30 Suppl 5:F88-99.
37. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2006;118:2048-55.
38. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. BMJ 2007;335:1077.
39. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. Obstet Gynecol 2020;135:869-78.
40. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Jr., Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. Cancer 2004;100:1035-44.

41. 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.
42. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. Gynecol Oncol 2002;87:129-32.
43. Costa S, Venturoli S, Negri G, 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.
44. Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. Ecancermedicalscience 2015;9:528.
45. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. 2018. (Accessed 25 November 2019, at https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/human-papillomavirus.)
46. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, et al. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. AIDS 2017;31:1035-44.
47. Cong Q, Song Y, Wang Q, Zhang H, Gao S, Sui L. A Retrospective Study of Cytology, High-Risk HPV, and Colposcopy Results of Vaginal Intraepithelial Neoplasia Patients. Biomed Res Int 2018;2018:5894801.
48. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: A SEER-Medicare analysis. Gynecol Oncol 2016;142:395-400.

ภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Preterm Premature Rupture of the Membranes (pPROM)

อ.พญ.สุกัญญา ไชยราช
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ภาวะน้ำเดิน เป็นกระบวนการที่เกิดระหว่างการคลอด โดยอาจจะเกิดก่อนหรือหลังการเจ็บครรภ์คลอด และสามารถเกิดขึ้นได้ในทุกช่วงอายุครรภ์ ภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์ (Premature Rupture of the Membranes (PROM) พบได้ประมาณร้อยละ 8 ในสตรีตั้งครรภ์ครบกำหนด และร้อยละ 95 ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้จะคลอดภายใน 28 ชั่วโมงหลังมีภาวะน้ำเดิน[1] ส่วนภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (preterm premature rupture of the membranes; pPROM) พบได้ประมาณร้อยละ 2-3 ของการตั้งครรภ์และพบได้ร้อยละ 40 ในการคลอดก่อนกำหนด (spontaneous preterm birth) ภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ประมาณร้อยละ 1 ของการตั้งครรภ์[2-3] ภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในสตรีตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ ประมาณร้อยละ 0.4-0.7 ของการตั้งครรภ์[4-5]

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง (Causes and Associated risk factors)[1-9]

การเกิดภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนดมีสาเหตุได้จากหลายอย่าง ได้แก่

1. การติดเชื้อในโพรงมดลูก (intrauterine infection)
2. การเสียหายของสารพันธุกรรมจากสารออกซิเดชั่น (oxidative stress-induced DNA damage)
3. การชราภาพของเซลล์ก่อนวัยอันควร (Premature cellular senescence of fetal membrane)

ปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด

1. มีประวัติน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดหรือการคลอดก่อนกำหนดในครรภ์ก่อน
2. มีภาวะปากมดลูกสั้น (short cervical cervix)

3. มีเลือดออกทางช่องคลอดในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 (second-trimester and third-trimester bleeding)
4. ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection)
5. ติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ (sexual transmitted disease)
6. Acute pulmonary disease
7. polyhydramnios
8. สถานะยากจน (lower socioeconomic status)
9. ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 19.8 (body mass index)
10. ภาวะขาดสารอาหาร (nutritional deficiencies)
11. สูบบุหรี่หรือใช้สารเสพติด (cigarette smoking, illicit drug use)

ภาวะแทรกซ้อน[1, 4, 8-11]

ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา (maternal complication)

1. ภาวะติดเชื้อในรกและถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis)
2. ภาวะติดเชื้อในโพรงมดลูกหลังคลอด (endometritis)
3. ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (maternal sepsis)
4. เสียชีวิต (maternal death)

ภาวะแทรกซ้อนต่อทารกในครรภ์ (fetal complication)

1. การติดเชื้อ (intrauterine infection)
2. ภาวะสายสะดือถูกกด (umbilical cord compression)
3. ภาวะสายสะดือย้อย (umbilical cord prolapse)
4. เสียชีวิตในครรภ์ (fetal death)

ภาวะแทรกซ้อนต่อทารกแรกเกิด (neonatal complication)

1. ภาวะปอดติดเชื้อ (Congenital pneumonia)
2. โรคปอดเรื้อรัง (Chronic lung disease)
3. ปัญหาทางสายตาและการได้ยิน (Visual or hearing difficulty)
4. พัฒนาการบกพร่อง (Developmental disabilities)
5. พิการทางสมอง (Cerebral palsy)
6. Periventricular leukomalacia
7. ความบกพร่องทางสติปัญญา (Cognitive impairment)
8. ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis)
9. เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (Meningitis)

10. เสียชีวิต (Death)

การทำนายและการป้องกัน[1, 12]

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าวิธีใดสามารถนำมาทำนายการเกิดภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด เพียงแต่มีข้อมูลการศึกษาพบว่าในสตรีครรภ์แรกในช่วงอายุครรภ์ 22-24 สัปดาห์ที่ตรวจพบปากมดลูกสั้นน้อยกว่า 25 มิลลิเมตรและ cervicovaginal fetal fibronectin test มีผลเป็นบวกมีโอกาสคลอดก่อนกำหนดจากภาวะน้ำเดินร้อยละ 16.7 ส่วนสตรีตั้งครรภ์ที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดจากภาวะน้ำเดินร่วมกับตรวจพบปากมดลูกสั้นและ cervicovaginal fetal fibronectin test มีผลเป็นบวกเพิ่มความเสี่ยงทีจะคลอดก่อนอายุครรภ์ 35 สัปดาห์ 10.9 เท่า แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อแนะนำให้ตรวจคัดกรองในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงต่ำทุกรายเนื่องจากจากการศึกษาแบบ prospective observational cohort พบว่าการตรวจ fetal fibronectin และ cervical length ในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงต่ำทุกราย ค่าความไว (sensitivity) และ positive predictive value ในการทำนายการคลอดก่อนกำหนดจากภาวะน้ำเดินก่อนกำหนดต่ำ

การให้วิตามินซีอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับวิตามินชนิดอื่น เช่น วิตามินอี รวมถึงการให้ α-lipoic acid เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดจากภาวะน้ำเดินก่อนกำหนด ยังไม่เป็นข้อแนะนำในปัจจุบันเนื่องจากยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

การวินิจฉัย[1, 8-9]

ประวัติ

สตรีตั้งครรภ์มักจะให้ประวัติว่ามีน้ำไหลจากช่องคลอด ควรซักประวัติเพิ่มเติมถึงเวลาเริ่มต้นที่มีน้ำเดิน ลักษณะและปริมาณ อาการร่วม เช่น ไข้ เจ็บครรภ์ การดิ้นของทารกในครรภ์ เป็นต้น

ตรวจร่างกาย

สามารถวินิจฉัยจากการตรวจภายในโดยใช้เครื่องถ่างขยายปากมดลูดปราศจากเชื้อ (Sterile speculum) สอดเข้าไปในช่องคลอด ซึ่งอาจจะพบน้ำใส ๆ ขังที่บริเวณด้านหลังของช่องคลอดส่วนบน (posterior fornix) หรือเห็นน้ำใสไหลออกจากปากมดลูก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยภาวะน้ำเดิน[1, 8-9. 13-15]

1. การตรวจหาระดับความเป็นกรดหรือด่างของสารน้ำที่เก็บได้จากช่องคลอด (pH determination) โดยปกติสารน้ำในช่องคลอดจะมีค่า pH 4.5-5.5 ในขณะที่น้ำคร่ำจะมีค่า pH 7.0-7.5
2. การตรวจสารน้ำในช่องคลอดด้วยกระดาษไนตราซีน (nitrazine) ซึ่งกระดาษจะมีปฏิกิริยาเปลี่ยนสีไปตามสภาพความเป็นกรดหรือด่างของสารที่สัมผัส แปลผลด้วยการเทียบสีของกระดาษไนตราซีน (nitrazine) กับแผ่นสีมาตรฐานที่บอกระดับค่า pH ในช่วงสีต่าง ๆ (standard color chart)

ซึ่งถ้าหากเป็นน้ำคร่ำจะตรวจได้ค่า pH 6.5 ขึ้นไป แต่สามารถตรวจพบผลบวกลวงได้ในกรณีดังต่อไปนี้

1. สารน้ำในช่องคลอดปนเปื้อนด้วยเลือดหรือน้ำอสุจิ
2. ช่องคลอดมีภาวะอักเสบด้วยเชื้อแบคทีเรีย

และสามารถตรวจพบผลลบลวงได้จากภาวะน้ำคร่ำแห้ง (Scant fluid)

3. การตรวจการตกผลึกของโซเดียมคลอไลด์ (sodium chloride) ในสารน้ำจากช่องคลอด โดยการนำสารน้ำที่ได้จากช่องคลอดป้ายลงในแผ่นสไลด์ ทิ้งไว้ประมาณ 10 นาทีให้แห้งเอง จึงนำมาส่องกล้องจุลทรรศน์เพื่อดูลักษณะตามภาพที่แสดง ซึ่งจะพบลักษณะจะคล้ายใบเฟิร์น (ferning test) แต่อย่างไรก็ตามผลบวกลวงของการตรวจ ferning test นี้เกิดจากการปนเปื้อนของมูกจากคอมดลูกได้
4. การตรวจหาระดับ alpha-fetoprotein ในสารน้ำจากช่องคลอด ด้วยวิธี electroluminescence ซึ่งน้ำคร่ำจะมีระดับ alpha-fetoprotein มากกว่าหรือเท่ากับ 30ng/ml
5. การตรวจ fetal fibronectin ปกติน้ำคร่ำจะประกอบด้วย fetal fibronectin ประมาณ 50,000 ng/ml ซึ่งวิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากค่าใช้จ่ายสูง
6. การฉีดสาร indigo carmine เข้าไปในโพรงมดลูก และสังเกตสีน้ำออกมาจากช่องคลอด ซึ่งถ้าน้ำเดินจะพบสีน้ำเงินออกมาทางช่องคลอด
7. การตรวจ placenta alpha microglobulin-1 หรือ Insulin-like growth factor binding protein 1 ในสารน้ำจากช่องคลอด
8. การตรวจอัลตราซาวด์

การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะน้ำเดินอายุครรภ์ $\geq$ 37 สัปดาห์[1, 8-10, 16-17]

ดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Expectant management)

การดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์เมื่ออายุครรภ์ มากกว่า 37 สัปดาห์ขึ้นไป สามารถดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (expectant management) เนื่องจากร้อยละ 95 ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มนี้จะคลอดภายใน 28 ชั่วโมงหลังมีภาวะน้ำเดิน อย่างไรก็ตามหากเลือกดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (expectant management) ต้องเฝ้าระวังภาวะติดเชื้อในรกและถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ซึ่งพบได้ร้อยละ 9 และจะพบอุบัติการณ์มากขึ้นเป็นร้อยละ 24 หากน้ำเดินก่อนคลอดนานกว่า 24 ชั่วโมงขึ้นไป นอกจากนั้นอาจเกิดภาวะติดเชื้อในโพรงมดลูก (endometritis) รกลอกตัว (abruption placenta) สตรีตั้งครรภ์ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)

การกระตุ้นให้เกิดการคลอดทันที (Immediate induction)

การกระตุ้นให้เกิดการคลอดหลังมีภาวะน้ำเดินสามารถทำได้ด้วยการให้ยา oxitocin หรือ prostaglandin จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2000(14) เทียบระหว่างการให้กระตุ้นคลอดทันทีด้วยยา Prostaglandin และการดูแลโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (expectant management) พบว่าระยะการคลอด อัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในรกและถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) และทารกได้รับการดูแลต่อใน neonatal intensive care unit (NICU) ลดลง ส่วนอัตราการผ่าคลอดไม่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นคลอดทันที อย่างไรก็ตามหากเลือกกระตุ้นให้คลอดทันทีหลังมีภาวะน้ำเดินต้องอธิบายภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยากระตุ้นแก่สตรีตั้งครรภ์และญาติก่อนการกระตุ้นคลอดทุกครั้ง

การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะน้ำเดินอายุครรภ์ < 37 สัปดาห์

แนะนำการดูแลรักษาตามช่วงอายุครรภ์ ดังนี้

อายุครรภ์ 34 สัปดาห์ขึ้นไป

1. แนะนำให้คลอดด้วยการกระตุ้นคลอดหรือผ่าคลอดเมื่อมีข้อบ่งชี้
2. ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ในลูกระหว่างการคลอด

อายุครรภ์ 32-33 สัปดาห์

หากไม่ทราบถึงภาวะ Lung maturity ของทารกในครรภ์ แนะนำดังนี้

1. ให้ดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (expectant management)
2. ให้ยาปฏิชีวนะ (หากไม่มีข้อห้าม) เพื่อยืดเวลาการคลอด (prolong latency period)
3. ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ในลูกระหว่างการคลอด
4. การให้ยากระตุ้นปอดทารกในครรภ์ (corticosteroid) ในช่วงอายุครรภ์นี้ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่ามีประโยชน์

อายุครรภ์ 24-31 สัปดาห์

1. ให้ดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Expectant management)
2. ให้ยากระตุ้นการทำงานของปอดทารกในครรภ์ (corticosteroid)
3. ให้ยาปฏิชีวนะ (หากไม่มีข้อห้าม) เพื่อยืดเวลาการคลอด (prolong latency period)
4. การให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามการให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกอย่างน้อย 48 ชั่วโมงอาจช่วยยืดเวลาเพื่อให้ยากระตุ้นปอดทารกในครรภ์ได้ออกฤทธิ์ก่อนเกิดการคลอด และเมื่อปล่อยให้เกิดการคลอดต้องให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ในลูกระหว่างการคลอด
5. การให้ magnesium sulfate เพื่อ fetal neuroprotection เมื่อปล่อยให้เกิดการคลอดโดยให้ magnesium sulfate 4 g iv loading dose ใน 30 นาที ตามด้วย maintenance dose: intravascular drip 1g/hour จนกระทั่งคลอด

น้อยกว่า 24 สัปดาห์

สามารถเลือกให้การดูแลแบบเฝ้าสังเกตอาการ แต่อย่างไรก็แนะนำให้ปรึกษาหารือกับสตรีตั้งครรภ์และญาติถึงความเสี่ยงของทารกในครรภ์ที่จะมีโอกาสเกิดภาวะปอดเล็ก แขนขาผิดรูปของทารกในครรภ์ ติดเชื้อในโพรงมดลูก ทารกเสียชีวิตในครรภ์ หรือสามารถเลือกยุติการตั้งครรภ์ได้ด้วยการกระตุ้นให้เกิดการคลอด ทั้งนี้ต้องอธิบายให้สตรีตั้งครรภ์และญาติเข้าใจในโอกาสการรอดของทารกในครรภ์ตามอายุครรภ์นั้น ๆ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดได้จากการกระตุ้นการคลอด ส่วนการให้ยากระตุ้นปอดทารกและการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ของทารกในครรภ์หรือให้เพื่อยืดเวลาการคลอดนั้นไม่มีประโยชน์

แนวทางการดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Expectant management)

การให้ยา Corticosteroid กระตุ้นปอดทารกในครรภ์

ภาวะหอบในเด็กทารกแรกคลอด (Respiratory distress syndrome (RDS)) เป็นภาวะทุพลภาพที่พบบ่อยในการคลอดก่อนกำหนด จากการศึกษาวิจัยแบบ meta-analysis พบว่าการให้ยา corticosteroid ก่อนการคลอดช่วยลดการเกิดภาวะหอบในเด็กทารกแรกคลอด (Respiratory distress syndrome (RDS)) ภาวะเลือดออกในสมองทารก (intraventricular hemorrhage (IVH)) ภาวะลำไส้อักเสบของทารก โดยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดการติดเชื้อทั้งในมารดาและทารก

National Institutes of Health Consensus Development Panel แนะนำให้ยา corticosteroid ในสตรีตั้งครรภ์ที่ดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Expectant management) ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ ซึ่งสามารถให้ได้ทั้ง Betamethasone 12 มิลลิกรัมทุก 24 ชั่วโมง 2 ครั้ง หรือ Dexamethasone 6 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง 4 ครั้ง

การให้ยาปฏิชีวนะ (Antimicrobial Therapy)

แนะนำให้ยาปฏิชีวนะในสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ที่ได้รับการดูแลรักษาโดยการเฝ้าสังเกตอาการ (Expectant management) เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อในรกและถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ลดการติดเชื้อในทารกแรกคลอด (neonatal infection) และเพื่อยืดเวลาการคลอด (prolong latency period) โดยให้เป็นยา ampicillin 2 กรัมทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับ erythromycin 250 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อน 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็นรับประทานยา amoxicillin 250 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมงร่วมกับ enteric-coated erythromycin 333 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมงต่ออีก 5 วัน

การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ของทารก (GBS prophylaxis)

หากพิจารณาให้คลอด การให้ intrapartum antimicrobial prophylaxis ก่อนการคลอดอย่างน้อย 4 ชั่วโมงจะเกิดประสิทธิภาพสูงสุด ยาที่แนะนำให้ใช้ดังแสดงในตาราง

Regimen	Treatment
ยาแนะนำ (Recommendation)	ยาเพนนิซิลิน (Penicillin G) 5 มิลลิกรัม ฉีดทางเส้นเลือดดำ ในครั้งแรก (initial dose) แล้วฉีดต่อด้วย 2.5-3.0 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมงจนคลอด
ยาทางเลือก (alternative drugs)	ยาแอมพิซิลิน (ampicillin) 2 กรัม ฉีดทางเส้นเลือด ในครั้งแรก (initial dose) และฉีดต่อด้วย 1 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง หรือ 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมงจนคลอด
ในกรณีแพ้ยากลุ่มเพนนิซิลิน	1. ยา cefazolin 2 กรัมฉีดทางเส้นเลือดในครั้งแรก และฉีดต่อด้วย 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง จนคลอด 2. ยา clindamycin 900 มิลลิกรัม ฉีดทางเส้นเลือด ทุก 8 ชั่วโมง จนคลอด 3. ยา vancomycin 1 กรัม ฉีดทางเส้นเลือด ทุก 12 ชั่วโมง จนคลอด

(ดัดแปลงจาก Williums Obstetrics and Gynecology 25th edition)

การให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูก (tocolytic treatment)

การให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามการให้ยายับยั้งการหดรัดตัวของมดลูกอย่างน้อย 48 ชั่วโมงอาจช่วยยืดเวลาเพื่อให้ยากระตุ้นปอดทารกในครรภ์ได้ออกฤทธิ์ก่อนเกิดการคลอด

เอกสารอ้างอิง

1. Robert KC, Robert R, Jay DI, Charles JL, Thomas RM. Premature Rupture of the Membranes. Maternal and Fetal Medicine Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia, 2014; 712-22.
2. French J, McGregor J. The pathobiology of premature rupture of membranes. Semin Perinatol 1996;20:344-68.
3. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. Am J Obstet Gynecol 1990;163:130-7.
4. Michael T, Natalia SL, James M, Jörg B, Yuri N, Andreas SW, Gregor S. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. J. Perinat. Med. 2018; 46: 465-88.
5. Lorthe E. Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF preterm premature rupture of membranes guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol 2018;46:1004-21.

6. Thomas L, Marshall WC, Walter WH, Helayne MS. Preterm premature rupture of membranes: Risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. Am J Obstet Gynecol 2003;188:209-13.
7. Ramkumar M, John JM. Fetal Membranes, Not a Mere Appendage of the Placenta, but a Critical Part of the Fetal-Maternal Interface Controlling Parturition. Clin N Am 47 (2020) 147–162 https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.004
8. Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 172. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016; 128:e165-77.
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse, DJ, Spong CY. Preterm labor. Williams Obstetrics. 25th ed. New York: McGraw-Hill, 2010; 803-34.
10. Mia K, Elizabeth A, Jon B, Michael SD, Carly T, Alex P, Nir M. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. OBSTETRICS & GYNECOLOGY VOL. 128, NO. 2, AUGUST 2016;313-20.
11. Malgorzata SF, Anetta TL, Anna P. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks of gestation. Ginekol Pol 2019;90:645-50.
12. Deepak K, Robert MM, Anudeepa S, Brian MM, Joseph MM, John JM. In an in-vitro model using human fetal membranes, α-lipoic acid inhibits inflammation induced fetal membrane weakening. Placenta 68 (2018) 9-14.
13. Abdelazim IA, Makhlouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure(®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. Arch Gynecol Obstet 2012; 285:985-9.
14. Chhavi Rana S ingh, Rajesshwari, Gurumoorthy Bhat. Alpha-Fetoprotein in the Diagnosis of prelaboour Rupture of membranes. J Clin Diagn Res. 2014 Nov; 8: OC01-OC02.
15. Ramsauer B1, Vidaeff AC, Hösli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. J Perinat Med 2013 May; 41:233-40.
16. Bhalerao S, Desai A. Premature rupture of membranes. Principles and practice of Obstetrics and Gynaecology. 2nd edition. Vol.9 New Delhi, 2003.; p.125
17. Tan BP, Hannah ME: Prostaglandins for prelabour rupture of membranes at or near term, Cochrane Database Syst Rev (2):CD000178, 2000

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด (Prelabor rupture of membranes)

ศ.น.พ.วรพงศ์ ภู่พงศ์
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดเป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญทางสูติศาสตร์ ส่วนหนึ่งของภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดเกิดในอายุครรภ์ที่ยังไม่ครบกำหนด ทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดตามมา ซึ่งก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพและการตายของทารกที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนดได้ ในบทนี้จะได้กล่าวถึง อุบัติการณ์ การวินิจฉัย สาเหตุ การดำเนินโรค ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นต่อมารดาและทารกตลอดจนการดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ทั้งนี้ความเข้าใจในภาวะดังกล่าว จะช่วยให้การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดได้ดีขึ้น

นิยาม

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด (Prelabor or Premature rupture of membranes, PROM) คือ การแตกของถุงน้ำคร่ำก่อนที่จะมีการเจ็บครรภ์คลอด ระยะเวลาตั้งแต่มีการแตกของถุงน้ำคร่ำจนถึงมีอาการเจ็บครรภ์โดยมากมักใช้เวลา 1 ชั่วโมงเป็นเกณฑ์[1] หากเกิดขึ้นก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ เรียกว่า ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (Preterm prelabor premature rupture of membranes, PPROM) ถ้าเกิดขึ้นตั้งแต่อายุครรภ์ 37 สัปดาห์ เรียกว่า ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนด (Term prelabor premature rupture of membranes, TPROM)

อุบัติการณ์

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด พบได้ร้อยละ 2-18 ของการตั้งครรภ์[2-4] ในขณะที่กลุ่มที่อายุครรภ์ครรภ์ยังไม่ครบกำหนดพบได้ร้อยละ 0.7-4 ของการตั้งครรภ์[3, 5, 6] ส่วนกลุ่มที่อายุครรภ์ครบกำหนดพบได้ประมาณร้อยละ 8 ของการตั้งครรภ์[6] ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (PPROM) พบได้ร้อยละ 20-40 ของภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดทั้งหมด[2, 3, 7, 8]

การวินิจฉัย

ส่วนใหญ่สามารถให้การวินิจฉัยได้จากประวัติและการตรวจร่างกาย[1, 6, 9] การตรวจควรทำด้วยความระมัดระวังเพื่อลดการก่อให้เกิดการติดเชื้อโดยเฉพาะในรายที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด ควรหลีกเลี่ยงการตรวจภายในโดยใช้นิ้วมือ ถ้าหากผู้ป่วยยังไม่เจ็บครรภ์คลอดหรือผู้ตรวจยังไม่พิจารณาให้คลอด ซึ่งนอกจากจะก่อให้เกิดการติดเชื้อแล้วยังไม่ได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการดูปากมดลูกด้วยการใช้ bivalve speculum[10-12]

การวินิจฉัยแยกภาวะอื่น ๆ ที่คล้ายภาวะถุงน้ำคร่ำแตก ได้แก่ ภาวะปัสสาวะเล็ด สิ่งคัดหลั่งจากช่องคลอดเมื่อมีการขยายตัวของปากมดลูก ภาวะปากมดลูกอักเสบ น้ำอสุจิและการใช้สารสวนล้างช่องคลอด[10]

การใช้เครื่องมือ bivalve speculum ที่ปราศจากเชื้อสามารถช่วยวินิจฉัยปากมดลูกอักเสบหรือภาวะสายสะดือย้อยหรือส่วนของเด็กโผล่ ช่วยในการประเมินภาวะการขยายตัวและการบางตัวของปากมดลูก รวมทั้งใช้ในการเก็บเชื้อจากปากมดลูกส่งตรวจเพื่อเพาะหาเชื้อโรค[6, 13]

การวินิจฉัยภาวะถุงน้ำคร่ำแตกโดยการตรวจนั้นจะพบมีน้ำคร่ำขังอยู่ในช่องคลอดทางด้านหลัง (Posterior vaginal fornix) หรือพบว่ามีน้ำคร่ำไหลออกมาจากปากมดลูก[10, 11] และเก็บสารน้ำดังกล่าวมาตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม โดยวิธีทดสอบ pH, fern และ nile blue

วิธีการทดสอบ pH ทำโดยการนำสารน้ำที่อยู่ในช่องคลอดมาหยดบนกระดาษที่ทดสอบความเป็นกรด-ด่าง เช่น กระดาษ nitrazine หลักการทดสอบ pH คือ สิ่งคัดหลั่งจากช่องคลอดจะมีภาวะ pH 4.5-6.0 แต่น้ำคร่ำจะมี pH เป็นด่าง 7.1-7.3[10] ดังนั้นถ้าใช้กระดาษ nitrazine ทดสอบจะพบว่าเปลี่ยนเป็นสีน้ำเงิน[14] ผลบวกลวงอาจจะเกิดได้จากการปนเปื้อนกับเลือด น้ำอสุจิ น้ำยาฆ่าเชื้อที่มีฤทธิ์เป็นด่าง หรือการติดเชื้อ bacterial vaginosis[14] ในทางตรงกันข้าม ผลลบลวงอาจจะเกิดจากการที่มีถุงน้ำคร่ำแตกมานานจนมีน้ำคร่ำเหลือน้อย[14]

วิธีการทดสอบ Fern ทำโดยการป้ายสารน้ำจากช่องคลอดลงบนกระจกใส (Slide)แล้วทิ้งให้แห้ง จากนั้นนำมาดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ถ้าผลบวกจะเป็นลักษณะคล้ายใบเฟิร์น[14] แต่การทดสอบ Fern จะเห็นได้เมื่อมีการแตกของถุงน้ำคร่ำที่อายุครรภ์มากกว่า 12 สัปดาห์ ผลบวกลวงอาจจะเกิดได้จากมูกที่ปากมดลูก[15]

วิธีการทดสอบ Nile blue ทำโดยการหยดสารน้ำจากช่องคลอด 1 หยดลงบนกระจกใสแล้วหยด 0.1% Nile blue ซัลเฟตลงไป ปิดทับด้วย cover slide แล้วนำไปอังไฟเล็กน้อย จากนั้นนำมาดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ผลบวกจะเห็นเซลล์ไขมันของทารกเป็นเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียสติดสีส้มแดง การทดสอบนี้จะเห็นผลบวกได้เมื่อมีการแตกของ ถุงน้ำคร่ำที่อายุครรภ์มากกว่า 36 สัปดาห์ ผลลบลวงอาจจะเกิดจากอายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์และมีการแตกของถุงน้ำคร่ำมานาน[10, 14]

การเปรียบเทียบวิธีการทดสอบ pH, fern และ nile blue แสดงดังตารางที่ 1[16] จากตารางจะเห็นว่าไม่มีการทดสอบใดที่ได้ผลถูกต้องที่สุด ดังนั้นแนะนำให้ใช้ทั้งประวัติ การตรวจร่างกาย ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้ง 3 อย่าง ซึ่งจะได้ความถูกต้องร้อยละ 93.1[16]

ตารางที่ 1 ความแม่นยำของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ[16]

การทดสอบ	ความแม่นยำ (%)
pH	90.3
Fern	87.1
Nile blue	80.7

หากว่าการถามประวัติและการตรวจดังกล่าวข้างต้นยังไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่ชัด อาจพิจารณาอัลตราซาวด์ (Ultrasound) เพื่อตรวจดูว่ามีภาวะน้ำคร่ำน้อยหรือไม่ ถ้าตรวจพบว่าน้ำคร่ำน้อยโดยไม่มีความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะของทารกหรือภาวะทารกโตช้าในครรภ์ ก็อาจช่วยให้คิดถึงภาวะถุงน้ำคร่ำแตก[10, 15]

หากยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยจากประวัติและการตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อัลตราซาวด์ ก็สามารถใช้การฉีดสี indigocarmine (1 มิลลิลิตรผสมน้ำเกลือ sterile normal saline 9 มิลลิลิตร) ผ่านทางหน้าท้องโดยใช้อัลตราซาวด์ดูระหว่างการฉีด ถ้ามีน้ำสีฟ้าออกมาในช่องคลอดภายใน 30 นาทีก็ให้การวินิจฉัยได้[10, 14, 17]

ในปัจจุบัน มีการตรวจด้วยการทดสอบสารชนิดต่าง ๆ ที่จำหน่ายเป็นการค้า เนื่องจากมีผลบวกลวงสูง[18-20] และราคาค่อนข้างสูง จึงแนะนำให้ใช้ในรายที่สงสัยว่ามีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกจริง แต่ตรวจด้วยวิธีอื่นแล้วผลไม่ชัดเจน

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (PPROM)

สาเหตุ

มีหลายสาเหตุที่พบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (PPROM) ซึ่งได้แก่ การติดเชื้อในน้ำคร่ำ การติดเชื้อของช่องคลอดเช่น bacterial vaginosis, trichomomas, gonorrhea, chlamydial, Ureaplasma urealyticum, Gardnerrella vaginalis, bacteroides, Staphylococcus aureus การพบเชื้อ group B streptococcus ที่ปากมดลูก ประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดโดยเฉพาะจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ภาวะเลือดออกจากช่องคลอด การเย็บปากมดลูก ปากมดลูกหย่อน ภาวะมดลูกขยายตัวมากจากการตั้งครรภ์แฝดหรือครรภ์แฝดน้ำ การสูบบุหรี่ ภาวะทุพโภชนาการและเศรษฐานะต่ำ[5, 6, 21-23]

การดำเนินโรค (Natural history)

เมื่อมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด การดำเนินโรคที่ตามมาคือ การเจ็บครรภ์คลอดพบว่า ร้อยละ 49-93 ของผู้ป่วยที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (PPROM) จะเจ็บครรภ์คลอดภายใน 48 ชั่วโมง (ตารางที่ 2) [24-28] และมีร้อยละ 5.3-51 ที่สามารถตั้งครรภ์ต่อจน

ครบ 7 วัน[25-27] ในผู้ป่วยที่ไม่เจ็บครรภ์ในเวลาเกินกว่า 48 ชั่วโมงจะสามารถตั้งครรภ์ต่อไปได้เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ขึ้นไป[26] ซึ่งในรายที่การตั้งครรภ์ดำเนินต่อไปได้ จะเพิ่มประโยชน์ต่อทารก โดยสามารถลดอัตราทุพพลภาพและอัตราตายของทารก การยืดระยะเวลาการคลอดออกไปอย่างน้อย 7 วันจะทำให้อัตราทุพพลภาพและอัตราตายของทารกลดลงเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่คลอดภายใน 48 ชั่งโมง[26, 27] ภาวะ PPROM อาจจะช่วยกระตุ้นการทำงานของปอดให้เร็วขึ้น[26] ซึ่งพบว่าอัตราตายของทารกในกลุ่มที่คลอดทันทีเท่ากับร้อยละ 8 ลดลงเหลือร้อยละ 0 ถ้าคลอด 48 ชั่วโมงหลังถุงน้ำคร่ำแตกเป็นต้นไป[28]

ตารางที่ 2 การดำเนินโรคของ PPROM[24-28]

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	จำนวนการคลอดภายใน 48 ชั่วโมง (%)	จำนวนการคลอดภายใน 7 วัน (%)	ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ถุงน้ำคร่ำแตกจนถึงเจ็บครรภ์คลอด (วัน)
Graham	109	49	69.3	-
Cox	298	93	97.3	-
Mercer	47	>50	-	1.5
Nelson	511	52.4	87.1	4.6
Phupong	95	71.6	94.7	1.7

เมื่อเปรียบเทียบภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อย ๆ หรือในไตรมาสสอง (อายุครรภ์น้อยกว่า 26 สัปดาห์) กับกลุ่มที่มีอายุครรภ์มากขึ้น พบว่าเวลาหลังจากถุงน้ำคร่ำแตกจนเจ็บครรภ์คลอดเมื่อมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์อยู่ในไตรมาสที่สองเท่ากับ 6.6 วัน แต่พบว่าไม่แตกต่างทางสถิติจากกลุ่มที่มีอายุครรภ์หลังจากนั้น (2.2-3.6 วัน)[29] กลุ่มที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์อยู่ในไตรมาสที่สองนั้นร้อยละ 57 จะคลอดภายใน 1 สัปดาห์ ร้อยละ 73.4 จะคลอดภายใน 2 สัปดาห์ และร้อยละ 78 จะคลอดภายใน 1 เดือน[29]

จากประโยชน์ดังกล่าวที่ได้จากการยืดเวลาการคลอดออกไป ทำให้มีการประยุกต์วิธีการรักษาต่าง ๆ เพื่อช่วยยืดเวลาการคลอดออกไปอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ซึ่งได้แก่การนำยาปฏิชีวนะและยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกมาใช้

ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา

การดูแลรักษาแบบประคับประคองใน PPROM นั้นเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาได้แก่ การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) การติดเชื้อในโพรงมดลูก(metritis) และภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด

(placental abruption)[7, 10] (ตารางที่ 3) พบว่าอัตราการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis)ใน PROM พบได้ถึงร้อยละ 10-40[7, 10] การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) พบบ่อยกว่าในกลุ่ม PPROM เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม TPROM (26.5% PPROM vs 6.7% TPROM)[7, 26, 30] และอาจจะเกิดการติดเชื้อหลังคลอดได้สูงถึงร้อยละ 30[7, 26]

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา[7, 10]

ภาวะแทรกซ้อน	อัตราการเกิดในกลุ่ม PROM (%)	อัตราการเกิดในกลุ่ม PPROM (%)
การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis)	10-40	13-60
การติดเชื้อในมดลูก (metritis)	10-30	2-13
ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด (abruption)	4-8	4-12

การติดเชื้อดังกล่าวทำให้เพิ่มระยะเวลาในการนอนอยู่ในโรงพยาบาล การติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) และอาจจะทำให้เกิดการตายของมารดาได้[7] ในรายที่มีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำและต้องผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง จะเพิ่มภาวะแทรกซ้อนได้แก่ หนองในอุ้งเชิงกรานและแผลผ่าตัดติดเชื้อ[7]

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ยังเพิ่มอัตราการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40[28] เหตุผลนั้นเกิดจากความผิดปกติของส่วนนำของทารกและความผิดปกติของการเต้นของหัวใจทารก[7]

ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบได้คือ การเกิดภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด (abruptio placentae)[31-33] ซึ่งพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 4-8 เท่า[31, 32] ซึ่งก่อให้เกิดการเสียเลือด ภาวะสารน้ำในร่างกายลดลง (hypovolemia) ภาวะเลือดไม่แข็งตัว[7] สาเหตุนั้นอธิบายจากการที่มดลูกลดขนาดลงหลังจากน้ำไหลออกมาจากถุงน้ำคร่ำที่แตก ทำให้มีการ ลอกตัวของรกจากตำแหน่งที่เกาะอยู่

ภาวะแทรกซ้อนต่อทารก

สาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพและการตายของทารกที่มารดามีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดคือ การคลอดก่อนกำหนดและการติดเชื้อในกระแสเลือด[7, 10] ซึ่งส่วนใหญ่ของมารดาที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด มักจะคลอดก่อนกำหนด ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์พบได้เพียงร้อยละ 1.7 ของการตั้งครรภ์ แต่พบเป็นร้อยละ 20 ของอัตราตายของทารกปริกำเนิด[28] ภาวะแทรกซ้อนตามมาที่สำคัญคือ ภาวะการทำงานของปอดล้มเหลว (respiratory

distress syndrome)[34, 35] และยังอาจเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage) และการติดเชื้อในทางเดินอาหาร (necrotizing enterocolitis)[10]

การติดเชื้อในกระแสเลือดของทารก (sepsis) ก็เป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต พบได้ ร้อยละ10 ของการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งขึ้นกับอายุครรภ์[36] ถ้าอายุครรภ์น้อยกว่า 29 สัปดาห์ อุบัติการณ์เท่ากับ ร้อยละ 35-45 ในขณะที่ถ้าอายุครรภ์มากกว่า 29 สัปดาห์พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10[7, 36] อัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกจะเพิ่มขึ้น 6 เท่าถ้าพบว่ามีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ร่วมด้วย[37]

อัตราตายของทารกคลอดก่อนกำหนดจะแปรผกผันกับอายุครรภ์[3, 38] โดยอัตราตายพบได้ถึงร้อยละ 90 เมื่ออายุครรภ์ 24 สัปดาห์เทียบกับเมื่ออายุครรภ์ 35 สัปดาห์พบน้อยกว่าร้อยละ 1 และอัตราการรอดชีวิตมากกว่าร้อยละ 90 (ตารางที่ 4)[38]

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนของทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์[38]

	อัตราที่พบ %		
ภาวะแทรกซ้อน	**26 สัปดาห์**	**30 สัปดาห์**	**34 สัปดาห์**
IVH (grade 3 or 4)	29.6	1.9	0
RDS	92.6	54.7	13.5
NEC	11.1	15.1	3.1
Sepsis	33.3	11.3	3.5
PDA	48.1	22.6	1.7
Neonatal death rate	45.3	9.4	1.3

ภาวะทุพพลภาพจะพบได้บ่อยขึ้นถ้าทารกคลอดที่อายุครรภ์น้อยลง[36] อุบัติการณ์ของภาวะการทำงานของปอดล้มเหลว (respiratory distress syndrome) จะลดลงจากเกือบ 100% ที่อายุครรภ์ 25 สัปดาห์เหลือเกือบเป็นศูนย์ที่อายุครรภ์ 37 สัปดาห์[36] อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage) การเปิดอยู่ของเส้นเลือด ductus arteriosus (patent ductus arteriosus) การติดเชื้อในทางเดินอาหาร (necrotizing enterocolitis)และการติดเชื้อในกระแสเลือดลดลงมากหลังจากอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ เหลือเกือบเป็นศูนย์เมื่ออายุครรภ์หลัง 34 สัปดาห์[36] ในทารกกลุ่มที่รอดจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว ได้แก่ โรคปอดเรื้อรัง (chronic lung disease) ภาวะความผิดปกติของระบบประสาท (cerebral palsy) ตาบอด short bowel syndrome และการพัฒนาการล่าช้า[39]

ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบคือ ภาวะแทรกซ้อนต่อสายสะดือ เช่น สายสะดือย้อย (prolapse cord) และสายสะดือถูกกดทับ (cord compression) ซึ่งทำให้ผลการตรวจติดตามการเต้นของหัวใจทารกผิดปกติ[7]

หากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกเกิดยาวนานและมีภาวะน้ำคร่ำน้อยร่วมด้วย (อายุครรภ์ที่เกิดน้อยกว่า 24 สัปดาห์) จะทำให้ทารกมีความผิดปกติของหน้าตา แขนขาผิดรูป การเจริญเติบโตช้า และภาวะปอดเจริญเติบโตช้า[40, 41]

การดูแลรักษา Preterm PROM

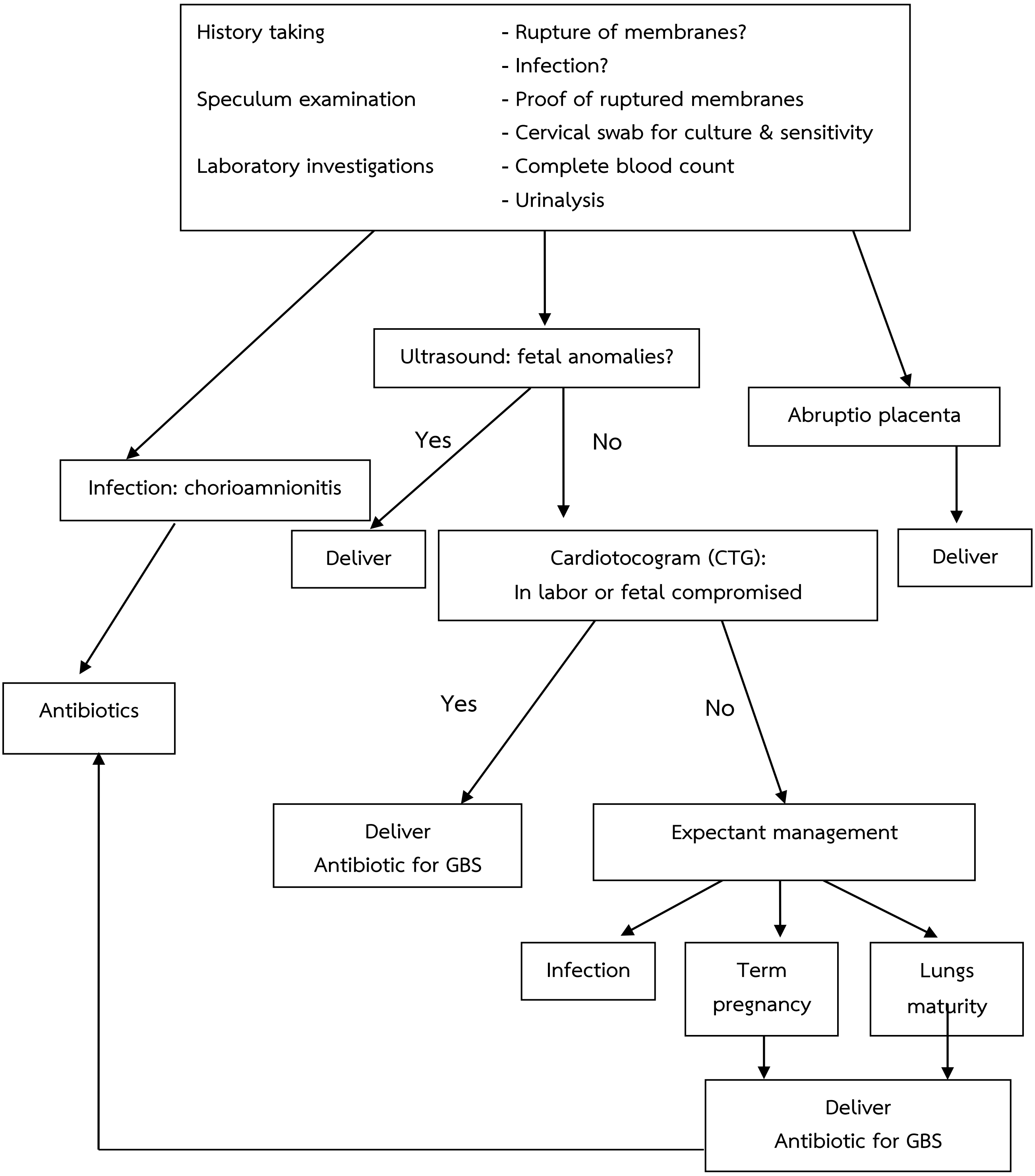
ควรรับไว้รักษาในโรงพยาบาลเมื่อให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ไม่แนะนำให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลของการศึกษาที่บอกว่าปลอดภัยเพียงพอ[6]

การประเมินครั้งแรกประกอบด้วยการตรวจว่ามีการเจ็บครรภ์คลอดหรือไม่ ทารกในครรภ์ยังปกติดีหรือไม่ มีภาวะรกลอกตัวหรือไม่ และมีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) หรือไม่[6]

ถ้ามีภาวะเจ็บครรภ์คลอด หรือทารกในครรภ์อยู่ในภาวะคับขัน หรือมีภาวะรกลอกตัว หรือมีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ควรพิจารณาทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง[6]

ถ้ามีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ควรทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงโดยไม่ต้องพิจารณาที่อายุครรภ์ ควรให้ยาปฏิชีวนะก่อนทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง[42, 43] โดยยาปฏิชีวนะที่ให้คือ ampicillin 1-2 กรัมทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ gentamicin 240 มิลลิกรัมหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาทีในกรณีที่พิจารณาให้คลอดทางช่องคลอด ในกรณีที่พิจารณาให้คลอดโดยการผ่าตัดควรให้ยา metronidazole 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ หรือ clindamycin 900 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำเพิ่มอีกหนึ่งชนิด[42, 43]

ถ้าไม่มีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) การดูแลรักษาขึ้นกับอายุครรภ์ (รูปที่ 1)[1] ควรตรวจประเมินดูส่วนนำของทารกในครรภ์[44] หลังจากทำการตรวจเพาะเชื้อจากปากมดลูก ควรตรวจดูภาวะสุขภาพของทารกในครรภ์ด้วยเครื่องมือ fetal monitoring เพื่อดูว่ามีสายสะดือถูกกดทับหรือมีการเจ็บครรภ์คลอดหรือไม่[44] ควรตรวจอัลตราซาวด์เพื่อยืนยันอายุครรภ์ ตรวจดูความพิการของทารก ดูภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ และวัดปริมาณน้ำคร่ำ



รูปที่ 1 การดูแลรักษาภาวะ PPROM[1]

ถ้าเด็กปกติดีและไม่มีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ การดูแลรักษาควรเป็นแบบประคับประคอง[10, 44] หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับการตรวจประเมินภาวะการติดเชื้อและภาวะการเจ็บครรภ์คลอดเป็นระยะ[10] ถ้าทารกมีภาวะของปอดสมบูรณ์ดีหลังอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ อาจจะพิจารณากระตุ้นให้เกิดการเจ็บครรภ์ การดูภาวะของปอดทารกสมบูรณ์หรือไม่ สามารถทำได้โดยการวัดสัดส่วนของ lecithin ต่อ sphingomyelin (L/S ratio) หรือวัดระดับของ phosphatidylglycerol จากน้ำคร่ำ[45] หากไม่สามารถตรวจดูภาวะความสมบูรณ์ของปอดทารก การดูแลรักษาควรเป็นแบบประคับประคองต่อไป มีการศึกษาพบว่ามีประโยชน์ในการดูแลรักษาแบบประคับประคองในภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์[46] หากอายุครรภ์อยู่ระหว่าง 34-36 สัปดาห์ 6 วัน แต่เดิมแนะนำให้คลอดเลย ล่าสุดมีการศึกษาที่ใหญ่เปรียบเทียบการให้คลอดทันทีหรือภายใน 24 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง โดยร้อยละ 73 ของผู้ป่วยรักษาอยู่ในโรงพยาบาล พบว่าไม่มีความแตกต่างของการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแรกเกิดและภาวะทุพลภาพของทารก ทารกในกลุ่มที่คลอดทันทีพบว่ามีอัตราการเกิดภาวะ respiratory distress มากกว่า (relative risk [RR], 1.6; 95% CI, 1.1–2.3) การใช้เครื่องช่วยหายใจมากกว่า (RR, 1.4; 95% CI, 1.0-1.8) และอยู่ในห้องทารกวิกฤตนานกว่า (4 วัน กับ 2 วัน) แต่ภาวะแทรกซ้อนในมารดา ได้แก่ ภาวะเลือดออกและการติดเชื้อเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าในกลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง แม้ว่าอัตราการผ่าตัดคลอดจะน้อยกว่า (RR, 1.4; 95% CI, 1.2-1.7) ดังนั้นหากจะให้การรักษาแบบประคับประคองในกลุ่มอายุครรภ์นี้ ควรเฝ้าระวังอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในมารดา การติดเชื้อของถุงน้ำคร่ำ และภาวะเลือดออกก่อนคลอด[47] อย่างไรก็ตาม การเลือกการรักษาแบบใดในกลุ่มอายุครรภ์นี้ควรพิจารณาถึงประโยชน์และโทษ และบอกข้อมูลให้ผู้ป่วยทราบอย่างชัดเจน การดูแลรักษาพิจารณาเป็นรายบุคคลและไม่ควรเกินอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ การให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกันเพื่อยืดระยะเวลาการคลอดนั้น ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้[6]

เมื่อมีการเจ็บครรภ์คลอดเกิดขึ้นไม่ว่าจะเกิดขึ้นเองหรือเกิดจากการกระตุ้นให้คลอด ควรให้ยาปฏิชีวนะในระหว่างการคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus[48] โดยสูตรยาที่ให้คือ penicillin G sodium 5 ล้านยูนิตฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันที และตามด้วยขนาดยา 2.5 ล้านยูนิตฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด หรือ ampicillin 2 กรัมฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทันที และตามด้วยขนาดยา 1 กรัมฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด ในกรณีที่แพ้ยา penicillin ควรให้ยา vancomycin 1 กรัมเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด หรือยา clindamycin 900 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด[48]

การรักษาแบบประคับประคอง

การรักษาแบบประคับประคองนั้นประกอบด้วย

- **การนอนพักบนเตียง (bed rest)**

  เชื่อว่าอาจจะช่วยเพิ่มการสะสมของปริมาณน้ำคร่ำและหลีกเลี่ยงการติดเชื้อได้[10]

- **การตรวจประเมินภาวะการติดเชื้อ ภาวะเจ็บครรภ์ ภาวะรกลอกตัว ภาวะสายสะดือถูกกดทับ (periodic assessment for evidence of infection, labour, abruptio placentae, umbilical cord compression)[6, 10]**

ควรมีการตรวจประเมินภาวะการติดเชื้อหรือภาวะเจ็บครรภ์เป็นระยะ ๆ การวินิจฉัยการติดเชื้อที่เป็นวิธีมาตรฐานคือการเพาะเชื้อจากน้ำคร่ำ แต่วิธีดังกล่าวต้องใช้เวลานานกว่าจะทราบผล[49] ดังนั้นแนะนำให้ตรวจหาการติดเชื้อโดยการส่งตรวจเลือดของมารดา (complete blood count) เพื่อดูปริมาณเม็ดเลือดขาว[49] โดยควรตรวจครั้งแรกที่มีภาวะน้ำเดินและตรวจติดตามทุก 1 สัปดาห์ หากพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเม็ดเลือดขาวแสดงถึงว่ามีภาวะการติดเชื้อ ส่วนการประเมินภาวะการเจ็บครรภ์ควรประเมินทุกวันซึ่งใช้การตรวจด้วยมือหรือใช้เครื่องมือ electronic fetal monitoring[1]

- **การตรวจติดตามทารกในครรภ์ (Fetal monitoring)**

ควรมีการตรวจติดตามทารกในครรภ์เป็นระยะ[10] โดยสามารถใช้ non stress test เพื่อตรวจคัดกรองภาวะการติดเชื้อในน้ำคร่ำ ซึ่งแนะนำให้ทำทุกวัน[49] ส่วน biophysical profile ควรจะใช้ในกรณีที่ NST ผิดปกติ (non-reactive) หรือไม่แน่ใจในผล ส่วนประกอบที่ใช้ประเมินได้ดีของ Biophysical profile สำหรับการดูภาวะการติดเชื้อคือการหายใจของทารก (fetal breathing) ถ้าหากว่า NST ผิดปกติ และไม่พบการหายใจและการเคลื่อนไหวของทารกจาก biophysical profile แล้ว ควรพิจารณายุติการตั้งครรภ์[49]

- **การให้ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics)**

ควรให้ยาปฏิชีวนะในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM[10, 50-52] การให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วย PPROM ช่วยยืดระยะเวลาของการคลอด[50, 52-57] และลดภาวะทุพพลภาพของมารดาและทารก[50, 52-55] อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในขณะนี้

ทางสมาคมสูตินรีแพทย์แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (ACOG) แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง (broad spectrum) เช่น ampicillin ร่วมกับ erythromycin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2 วัน ต่อด้วย ampicillin ร่วมกับ erythromycin ชนิดรับประทานต่ออีก 5 วัน โดยให้ ampicillin ขนาด 2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมงและ erythromycin ขนาด 250 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง และให้ยาต่อโดยวิธีรับประทานอีก 5 วัน โดยให้ ampicillin ขนาด 250 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมงและ erythromycin ขนาด 333 มิลลิกรัมทุก 8 ชั่วโมง[6, 51, 52, 55] ในกรณีที่ไม่มียา erythromycin สามารถใช้ยา macrolides ตัวอื่นเช่น roxithromycin, azithromycin ทดแทนได้[6, 56]

ส่วนทางราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักร (RCOG) แนะนำให้ใช้ erythromycin ขนาด 250 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 10 วัน[4]

ไม่ควรให้ co-amoxiclav เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด necrotizing enterocolitis ในทารก[53]

จากข้อมูลในปัจจุบันควรให้ยาปฏิชีวนะในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM (อายุครรภ์ 24-34 สัปดาห์) ทุกรายเนื่องจากประโยชน์ที่ได้มีมากกว่าโทษ

- **การให้ยา corticosteriods**

การให้ยา corticosteriods ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM พบว่าสามารถช่วยลดภาวะการทำงานของปอดล้มเหลว (respiratory distress syndrome) ภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage) และการติดเชื้อในทางเดินอาหาร (necrotizing enterocolitis) ในทารกลงได้[58-60] สมาคมสูตินรีแพทย์แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (ACOG) แนะนำว่าควรให้ยา corticosteriods ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์ 24-33^{+6} สัปดาห์และไม่มีภาวะการติดเชื้อ และอาจจะพิจารณาเริ่มให้ได้ที่อายุครรภ์ 23 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของครอบครัวในการช่วยเหลือทารกแรกเกิด[61] ทางราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักร (RCOG) แนะนำว่าควรให้ยา corticosteriods ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์ 24-33^{+6} สัปดาห์และไม่มีภาวะการติดเชื้อ[4, 62] ส่วนอายุครรภ์ 34-35^{+6} สัปดาห์ การให้ corticosteriods ควรพิจารณาเป็นราย ๆ[4] ดังนั้นจึงแนะนำว่าควรให้ยา corticosteriods ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์และไม่มีภาวะการติดเชื้อ[63, 64] ยาที่ใช้และวิธีบริหารยา มี 2 ชนิดคือ betamethasone ขนาด 12 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้งห่างกัน 24 ชั่วโมง หรือ dexamethasone ขนาด 6 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 4 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง[65]

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลการให้ยา corticosteroids ซ้ำอีก 1 รอบ (a single rescue course) ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM ดังนั้นไม่มีคำแนะนำว่าให้หรือไม่ให้ยา corticosteroids ซ้ำอีก 1 รอบ[48, 61, 66] และจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันพบว่ายังไม่แนะนำการให้ยา corticosteroids ซ้ำทุกสัปดาห์[61, 65, 67]

ส่วนการให้ betamethasone ในอายุครรภ์ 34-36^{+6} สัปดาห์นั้น แนะนำให้ในรายที่จะคลอดภายใน 7 วันและไม่เคยได้รับ corticosteroids มาก่อนและจะไม่คลอดภายใน 24 ชั่วโมงและไม่นานกว่า 7 วัน[61] ไม่ควรให้ในกรณีที่มีการติดเชื้อของถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ไม่ควรยืดเวลาการคลอดและไม่ควรให้ corticosteroids ในอายุครรภ์ก่อนกำหนดที่ใกล้ครบกำหนด (late preterm)[61]

- **การให้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูก (Tocolysis)**

มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกยังไม่มากพอ แต่พบว่าการให้ยาก่อนที่จะเกิดการเจ็บครรภ์ (prophylactic tocolysis) สามารถยืดระยะการเจ็บครรภ์ไปได้ 1-2 วัน[68-71]แต่ถ้าให้เมื่อเกิดการเจ็บครรภ์แล้ว (therapeutic tocolysis) ไม่สามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์[68, 72, 73] เหตุผลของการให้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกนั้นใช้ร่วมกับยา corticosteroids ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM เพื่อยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์ออกไป 48 ชั่วโมง รอให้ยา corticosteroids ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปอดของทารกในครรภ์ก่อน แต่การรักษาดังกล่าวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) และการติดเชื้อของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometritis)[68] และการติดเชื้อในทารก[74] ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่สนับสนุนการให้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ PPROM[75] ไม่แนะนำให้ใช้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกในรายที่มีอายุครรภ์ระหว่าง 34-36^{+6} สัปดาห์[4, 6]

- **การให้แมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันสมองของทารกในครรภ์ (neuroprotection)**

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trials พบว่าการที่มารดาตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ก่อน 32 สัปดาห์ได้รับแมกนีเซียมซัลเฟต สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด cerebral palsy ในทารกลงได้ (RR, 0.71; 95% CI, 0.55-0.91) ในการศึกษาที่ใหญ่ มีร้อยละ 85 ของกลุ่มตัวอย่างมีภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์ 24-32 สัปดาห์ [76] ซึ่งแมกนีเซียมซัลเฟตที่ให้ ไม่มีผลต่อการยืดเวลาการคลอด (latency interval) [77] ส่วนสูตรยาที่ให้เพื่อป้องกันสมองของทารกในครรภ์ยังไม่ชัดเจน แต่ละโรงพยาบาลที่จะใช้ ให้พัฒนาแนวทางด้วยตนเอง[6] แต่แนะนำว่าควรพิจารณาให้แมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันสมองของทารกในครรภ์ในภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ที่มีความเสี่ยงที่จะคลอด[78] ส่วนราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักรแนะนำว่าให้แมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันสมองของทารกในครรภ์ในภาวะ PPROM ที่จะคลอดก่อนอายุครรภ์ 30 สัปดาห์[4]

หากแบ่งภาวะ PPROM ออกเป็นช่วงอายุครรภ์ต่าง ๆ การดูแลรักษาสรุปดังตารางที่ 5[6]

ตารางที่ 5 การดูแลรักษาภาวะ PROM ตามช่วงอายุต่าง ๆ[6]

ช่วงอายุครรภ์	การดูแลรักษา
37 สัปดาห์	• ให้ยาปฏิชีวนะในระหว่างการคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus • รักษาภาวะการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (ถ้ามี) • ทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง (กระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอดหรือผ่าตัดคลอดบุตรตามข้อบ่งชี้)
34-36 สัปดาห์ 6 วัน	• ถ้ามีภาวะการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ ให้การรักษาและทำให้คลอด • รักษาแบบประคับประคอง หรือ ทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง (กระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอดหรือ ผ่าตัดคลอดบุตรตามข้อบ่งชี้) • ให้ยา corticosteroids แบบ single course ถ้าไม่เคยได้รับมาก่อน หรือถ้าจะคลอดเกิน 24 ชั่วโมงและน้อยกว่า 7 วัน และไม่มีภาวะการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ • ให้ยาปฏิชีวนะในระหว่างการคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus

24-33 สัปดาห์ 6 วัน	• ถ้ามีภาวะการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ ให้การรักษาและทำให้คลอด • รักษาแบบประคับประคอง • ให้ยาปฏิชีวนะ เพื่อยืดระยะเวลาการคลอด • ให้ยา corticosteroids แบบ single course • ให้แมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันสมองของทารกในครรภ์ในภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ที่มีความเสี่ยงที่จะคลอด ถ้าไม่มีข้อห้าม • ให้ยาปฏิชีวนะในระหว่างการคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus
< 24 สัปดาห์	• ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติ • ให้ทางเลือกว่าจะรักษาแบบประคับประคองหรือยุติการตั้งครรภ์ • ถ้าจะรักษาแบบประคับประคอง อาจจะพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อยืดระยะเวลาการคลอดเมื่ออายุครรภ์ 20 สัปดาห์ แต่ยังไม่ให้ยา corticosteroids ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูก แมกนีเซียมซัลเฟต และยาปฏิชีวนะในระหว่างการคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus ก่อนถึงอายุครรภ์ที่จะเลี้ยงรอด

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนด (TPROM)

สาเหตุ

การแตกของถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนดเกิดได้จากภาวะปกติที่มีการเปลี่ยนแปลงของถุงน้ำคร่ำที่อ่อนแอลงร่วมกับแรงจากการหดรัดตัวของมดลูก(79) ส่วนสาเหตุอื่นนั้นพบได้เช่นเดียวกับภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด ซึ่งได้แก่ การติดเชื้อในน้ำคร่ำ การติดเชื้อของช่องคลอด เช่น bacterial vaginosis, trichomomas, gonorrhea, chlamydial, Ureaplasma urealyticum, Gardnerrella vaginalis, bacteroides, Staphylococcus aureus การพบเชื้อ group B streptococcus ที่ปากมดลูก ประวัติเคยคลอดก่อนกำหนดโดยเฉพาะจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ภาวะเลือดออกจากช่องคลอด การเย็บปากมดลูก ปากมดลูกหย่อน ภาวะมดลูกขยายตัวมากจากการตั้งครรภ์แฝดหรือครรภ์แฝดน้ำ การสูบบุหรี่ ภาวะทุพโภชนาการและเศรษฐานะต่ำ(10)

การดำเนินโรค (Natural history)

เช่นเดียวกันกับอายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด เมื่อมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ครบกำหนด (TPROM) การดำเนินโรคที่ตามมาคือการเจ็บครรภ์คลอด พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมักจะคลอดภายใน 5 ชั่วโมง และร้อยละ 95 จะคลอดภายใน 28 ชั่วโมงหลังจากถุงน้ำคร่ำแตก[80, 81]

ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา

การดูแลรักษาแบบประคับประคองใน TPROM นั้นเกิดภาวะแทรกซ้อนได้เช่นเดียวกับใน PPROM ได้แก่ การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) การติดเชื้อในโพรงมดลูก (metritis) และภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด(placental abruption)[7, 10] (ตารางที่ 3) แต่อัตราการเกิดนั้นน้อยกว่าใน PPROM[7]

ภาวะแทรกซ้อนต่อทารก

สาเหตุของภาวะทุพพลภาพและการตายของทารกที่มารดามีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ครบกำหนด (TPROM) คือ การติดเชื้อในกระแสเลือดของทารก (sepsis)[7, 10] อัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกจะเพิ่มขึ้น 6 เท่าถ้าพบว่ามีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis)[37]

ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบคือ ภาวะแทรกซ้อนต่อสายสะดือ เช่น สายสะดือย้อย (prolapse cord) และสายสะดือถูกกดทับ (cord compression) ซึ่งทำให้ผลการตรวจติดตามการเต้นของหัวใจทารกผิดปกติ[7]

การดูแลรักษา TPROM

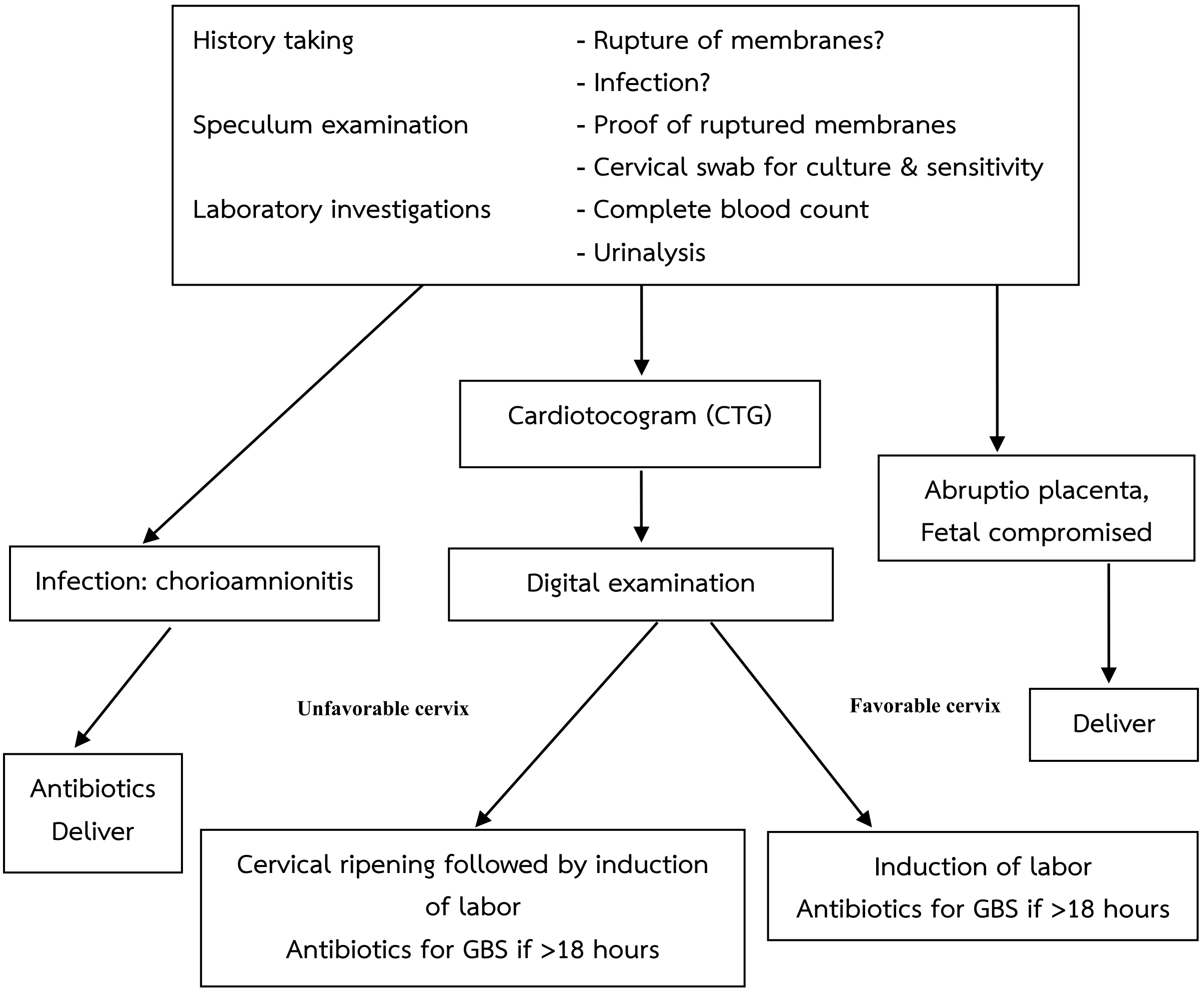
ควรรับไว้รักษาในโรงพยาบาลเมื่อให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด

การประเมินครั้งแรกประกอบด้วยการตรวจว่ามีการเจ็บครรภ์คลอดหรือไม่ ทารกในครรภ์ยังปกติดีหรือไม่ มีภาวะรกลอกตัวหรือไม่ และมีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) หรือไม่[6]

ถ้ามีภาวะเจ็บครรภ์คลอด หรือทารกในครรภ์อยู่ในภาวะคับขัน หรือมีภาวะรกลอกตัว หรือมีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ควรพิจารณาทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง[6]

ถ้ามีการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ควรทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง (รูปที่ 2)[1] โดยควรให้ยาปฏิชีวนะก่อนทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง[42, 43] หลังจากทำการตรวจเพาะเชื้อจากปากมดลูก โดยยาปฏิชีวนะที่ให้คือ ampicillin 1-2 กรัมทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ gentamicin 240 มิลลิกรัมหยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาทีในกรณีที่พิจารณาให้คลอดทางช่องคลอด ในกรณีที่พิจารณาให้คลอดโดยการผ่าตัด ควรให้ยา metronidazole 500 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ หรือ clindamycin 900 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำเพิ่มอีกหนึ่งชนิด[42, 43]

รูปที่ 2 การดูแลรักษาภาวะ TPROM[1]



หากไม่พบการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) ควรตรวจดูภาวะสุขภาพของทารกในครรภ์ด้วยเครื่องมือ fetal heart rate monitoring ตรวจดูส่วนนำของทารกและตรวจยืนยันอายุครรภ์[6, 10] หลังจากนั้นควรตรวจประเมินปากมดลูกว่าพร้อมสำหรับการกระตุ้นให้เกิดการเจ็บครรภ์คลอดได้หรือไม่[13]

หากว่าปากมดลูกยังไม่พร้อมสำหรับการคลอด ควรพิจารณาทำให้ปากมดลูกนุ่มแล้วตามด้วยการกระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอด เนื่องจากผลลัพธ์ไม่แตกต่างระหว่างการกระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอดและการรอให้เจ็บครรภ์เอง การกระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอดนั้นทำได้ทันทีหรือรอ 12-24 ชั่วโมง[6] หรือรอ 24-72 ชั่วโมง[81-83] แม้ว่าความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในมารดาจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่รอให้เจ็บครรภ์เอง แต่อัตราการผ่าตัดคลอดและการติดเชื้อในทารกไม่แตกต่างกับกลุ่มที่กระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอด[81, 82, 84] มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า การกระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอดลดระยะเวลาการคลอดและลดการติดเชื้อของถุงน้ำคร่ำและการติดเชื้อของเยื่อบุโพรงมดลูก และลดการรับไว้ในห้องทารกวิกฤต โดยไม่เพิ่มอัตราการผ่าตัดคลอดและการใช้หัตถการช่วยคลอด[85] การกระตุ้นให้เจ็บครรภ์คลอดด้วยการเหน็บยา prostaglandins ทางช่องคลอดได้ผลดีพอ ๆ

กับการใช้ oxytocin แต่เพิ่มอัตราการติดเชื้อของถุงน้ำคร่ำ[81] หากระยะเวลาตั้งแต่ถุงน้ำคร่ำแตกจนถึงคลอดนานกว่า 18 ชั่วโมง หรือมีภาวะเสี่ยงต่อการ ติดเชื้อ group B Streptococcus ควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกัน โดยให้ยา ampicillin ขนาด 2 กรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันทีขนาด 1 กรัมทุก 4 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด หรือ penicillin G sodium ขนาด 5 ล้านยูนิตเข้าหลอดเลือดดำทันทีและขนาด 2.5 ล้านยูนิตทุก 4 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด ถ้าแพ้ยา penicillin พิจารณาให้ clindamycin หรือ erythromycin แทน[48]

ถ้าปากมดลูกพร้อมสำหรับการคลอด พิจารณาก่อให้เกิดการเจ็บครรภ์โดยใช้ oxytocin หรือ prostaglandins[86-88] ระหว่างการคลอดควรหลีกเลี่ยงการตรวจภายในโดยไม่จำเป็น เช่นเดียวกันหากระยะเวลาตั้งแต่ถุงน้ำคร่ำแตกจนถึงคลอดนานกว่า 18 ชั่วโมง หรือมีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ group B Streptococcus ควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกัน โดยให้ยา ampicillin ขนาด 2 กรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันทีและขนาด 1 กรัมทุก 4 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด หรือ penicillin G sodium ขนาด 5 ล้านยูนิตเข้าหลอดเลือดดำทันทีและขนาด 2.5 ล้านยูนิตทุก 4 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด ถ้าแพ้ยา penicillin พิจารณาให้ clindamycin หรือ erythromycin แทน[48]

การดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนดในกรณีพิเศษต่าง ๆ

การดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำ[89]

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำพบได้ไม่บ่อย พบได้ร้อยละ 1-1.2[90-92] การปิดของถุงน้ำคร่ำที่แตกมักจะเกิดขึ้นได้เองภายใน 6-72 ชั่วโมงหลังการแตก[91, 93-95] และอัตราการปิดเองเฉลี่ยประมาณร้อยละ 85 (66-100)[91, 93, 94].

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์หลังการเกิดภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำนั้นดี[90, 91, 94-96] และพบผลลัพธ์ที่ดีมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 91 ในรายที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำเปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 9 ในรายที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ยังไม่ครบกำหนด[90] แม้ว่าจะมีความเสี่ยงของภาวะปอดทารกแฟบและการยึดติด (contractures) จากภาวะน้ำคร่ำน้อยที่อายุครรภ์น้อยกว่า 24 สัปดาห์[40] แต่ภาวะดังกล่าวเกิดได้น้อยมากในกรณีที่ถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำ ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากภาวะน้ำคร่ำน้อยที่เกิดขึ้นในช่วงสั้น ๆ[89]

เนื่องจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำนั้น จุดที่แตกอยู่ในตำแหน่งที่สูงและอยู่ในภาวะปราศจากเชื้อโรค ซึ่งแตกต่างจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดจากกรณีอื่น ที่จุดที่แตกมักจะอยู่ในตำแหน่งที่ต่ำ ซึ่งอาจจะเป็นจากการติดเชื้อขึ้นมาจากส่วนล่าง ดังนั้นการดูแลรักษาและพยากรณ์โรคของภาวะทั้งสองอย่างนี้แตกต่างกัน สูตินรีแพทย์ควรจะแยกภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำออกจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดจากกรณีอื่นออกจากกัน[92] เพื่อให้การดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสม

การดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำแตกหลังการเจาะถุงน้ำคร่ำ เป็นการรักษาประคับประคองโดยการรับไว้ในโรงพยาบาลและนอนพักจนกระทั่งน้ำคร่ำหยุดไหล ควรตรวจประเมินภาวะการติดเชื้อเป็นระยะ ไม่มีความ

จำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะ ยา corticosteroids และยาระงับการหดรัดตัวของมดลูก การดูแลรักษาดังกล่าวเหมือนกับการดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์น้อยที่ทารกยังไม่สามารถมีชีวิตรอดได้[92, 97] ควรตรวจติดตามดูปริมาณน้ำคร่ำด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นระยะ[6]

การดูแลรักษาภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ใกล้จะเลี้ยงทารกรอดได้ (Periviable prelabor rupture of membranes)

พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ของการตั้งครรภ์[6] อัตราตายและทุพพลภาพของทารกจะลดลง ถ้าอายุครรภ์ที่ถุงน้ำคร่ำแตกมากกว่าและระยะเวลาที่การคลอดยืดออกไปมากกว่า[98, 99] โดยพบว่ากลุ่มที่ถุงน้ำคร่ำแตกหลังอายุครรภ์ 22 สัปดาห์ มีอัตราการรอดชีวิตของทารกดีกว่ากลุ่มที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนอายุครรภ์ 22 สัปดาห์ ทั้งที่ให้การรักษาแบบประคับประคองเหมือนกัน[99, 100]

ร้อยละ 40-50 ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ periviable PROM จะคลอดภายใน 1 สัปดาห์ และประมาณร้อยละ 70-80 จะคลอดภายใน 2–5 สัปดาห์หลังถุงน้ำคร่ำแตก[29, 99-101] ภาวะปอดไม่พัฒนา (pulmonary hypoplasia) ในถุงน้ำคร่ำแตกก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์ พบได้ร้อยละ 2-20[98, 102-104] การที่น้ำคร่ำน้อยเป็นระยะเวลานานทำให้เกิดภาวะบิดเบี้ยวในทารก (fetal deformations) ซึ่งได้แก่ Potter-like facies (ได้แก่ low-set ears และ epicanthal folds) และแขนขาผิดรูป ซึ่งพบได้ร้อยละ 1.5-38 แต่ส่วนใหญ่จะดีขึ้นตามการเจริญเติบโตหลังคลอดและการทำกายภาพบำบัด[100, 105] ส่วนภาวะแทรกซ้อนในมารดาพบได้ร้อยละ 14 ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะตกเลือด การต้องได้รับเลือด การติดเชื้อ ภาวะไตวายเฉียบพลัน และการต้องนอนโรงพยาบาลซ้ำ[106] การติดเชื้อในกระแสเลือดพบได้ร้อยละ 1-5 และพบเป็นสาเหตุที่ทำให้มารดาเสียชีวิต[99, 100, 106]

การดูแลรักษาในกลุ่มนี้มี 2 ทางเลือก คือ การยุติการตั้งครรภ์ กับการรักษาแบบประคับประคองจนถึงอายุครรภ์ที่ทารกเลี้ยงรอด การรักษาแบบประคับประคอง ควรตรวจประเมินภาวะการติดเชื้อ ภาวะเจ็บครรภ์ ภาวะรกลอกตัว ภาวะสายสะดือถูกกดทับ หากให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก ควรให้คำแนะนำอาการที่ต้องมาโรงพยาบาล และนัดมานอนในโรงพยาบาลเมื่อถึงอายุครรภ์ที่ทารกเลี้ยงรอด เพื่อให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

เมื่อถึงอายุครรภ์ที่ทารกเลี้ยงรอด สามารถให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกันเพื่อยืดระยะเวลาการคลอดและให้ยา corticosteriods ถึงแม้ไม่มีข้อมูลการให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกันในภาวะ periviable PROM ก็ยังมีเหตุผลที่จะให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกันในภาวะ periviable PROM ที่ให้การรักษาแบบประคับประคอง[64] ไม่แนะนำให้ยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกและแมกนีเซียมซัลเฟต[6]

การดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด

ผู้ที่มีประวัติถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนดซ้ำและคลอดก่อนกำหนด โดยเพิ่มขึ้น

7.2-8.7 เท่า[107] ดังนั้นควรซักประวัติการตั้งครรภ์ครั้งก่อน แม้ว่าการศึกษาถึงการให้โปรเจสเตอโรนในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในผู้ที่เคยคลอดก่อนกำหนด ไม่ได้ระบุถึงจำนวนผู้ที่มีประวัติถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด[108, 109] อย่างไรก็ตาม เพื่อให้ได้รับประโยชน์ของโปรเจสเตอโรนหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่เคยคลอดก่อนกำหนด (จากการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดหรือจากภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด) ควรได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อลดการเกิดการคลอดก่อนกำหนด[6]

ยังไม่มีการศึกษาที่ดีพอที่ประเมินปากมดลูกในหญิงที่มีประวัติภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด เนื่องจากการเย็บผูกปากมดลูกช่วยลดการคลอดก่อนกำหนด ดังนั้นอาจจะพิจารณาทำในรายที่มีประวัติร่วมกับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดังนี้ ตั้งครรภ์เดี่ยว มีประวัติคลอดก่อนกำหนดก่อน 34 สัปดาห์ และปากมดลูกสั้น (สั้นกว่า 25 มิลลิเมตร) ก่อนอายุครรภ์ 24 สัปดาห์[110]

การดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่เย็บผูกปากมดลูกและมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด

ยังไม่มีการศึกษาไปข้างหน้าที่สำเร็จสมบูรณ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เย็บผูกปากมดลูกและมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด มีหนึ่งการศึกษาที่ต้องยกเลิกก่อนเพราะจากการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาไม่พบความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างกลุ่มที่ตัดด้ายที่เย็บผูกปากมดลูกออกกับกลุ่มที่ยังคงไว้[111] และพบว่าในการศึกษาย้อนหลังยังมีผลขัดแย้งกัน แต่มักพบว่าการคงไว้ของด้ายที่เย็บผูกปากมดลูกมากกว่า 24 ชั่วโมงหลังมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดสัมพันธ์กับการยืดเวลาการตั้งครรภ์ออกไป [112] เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม จึงไม่ทราบว่าปัจจัยใด เช่น การเจ็บครรภ์ การติดเชื้อที่มีผลต่อการตัดสินใจในการตัดด้ายที่เย็บผูกปากมดลูกออก ซึ่งอาจจะมีบางการศึกษาพบว่าการคงไว้ของด้ายที่เย็บผูกปากมดลูกในรายที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดเพิ่มอัตราตายของทารกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด เพิ่มการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารก เกิด respiratory distress syndrome และการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ[112, 113] คำแนะนำเรื่องการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เย็บผูกปากมดลูกและมีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนดยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจน เนื่องจากมีเหตุผลสนับสนุนทั้งการตัดด้ายที่เย็บผูกปากมดลูกออกและการคงไว้ หากยังคงไว้ของด้ายที่เย็บผูกปากมดลูกในภาวะ ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่อายุครรภ์ไม่ครบกำหนด ไม่แนะนำให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกันเกิน 7 วัน[6]

สรุป

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด (PROM) เป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญทางสูติศาสตร์ที่พบได้ร้อยละ 2-18 ของการตั้งครรภ์ การวินิจฉัยทำได้โดยการถามประวัติและการตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัย อัตราทุพพลภาพของมารดาและทารกเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะกลุ่ม PPROM การดูแลรักษาภาวะ PROM ขึ้นกับว่ามีการติดเชื้อด้วยหรือไม่ มีการเจ็บครรภ์คลอดหรือไม่ มีภาวะรกลอกตัว

หรือไม่ ทารกในครรภ์ปกติอยู่หรือไม่ และอายุครรภ์ที่เกิดภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ควรหลีกเลี่ยงการตรวจภายในโดยใช้นิ้วมือถ้าหากผู้ป่วยยังไม่เจ็บครรภ์คลอดหรือผู้ตรวจยังไม่พิจารณาให้คลอด ในรายที่ไม่มีการติดเชื้อ ไม่มีการเจ็บครรภ์คลอด ไม่มีภาวะรกลอกตัว ทารกในครรภ์ปกติดี และอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ การดูแลรักษาควรเป็นแบบประคับประคอง ซึ่งควรให้ยา corticosteroids เพื่อกระตุ้นการทำงานของปอดของทารก และควรให้ยาปฏิชีวนะเพื่อยืดระยะเวลาการคลอด ควรพิจารณาให้แมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อป้องกันสมองของทารกในครรภ์ในภาวะ PPROM ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ที่มีความเสี่ยงที่จะคลอด ส่วนประโยชน์ของยาระงับการหดรัดตัวของมดลูกนั้นยังไม่ชัดเจน

เอกสารอ้างอิง

1. Phupong V, Taneepanichskul S. Prelabour rupture of membranes. J Pediatr Obstet Gynecol 2003;29:25-32.
2. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. Semin Perinatol 1996;20:375-80.
3. Phupong V, Taneepanichskul S. Outcome of preterm premature rupture of membranes. J Med Assoc Thai 2000;83:640-5.
4. Thomson AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24(+0) weeks of gestation. Green-top Guideline No. 73. BJOG 2019;126:E152-E165.
5. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. Semin Perinatol 1996;20:344-68.
6. Prelabor rupture of membranes. ACOG Practice Bulletin, Number 217. Obstet Gynecol 2020;135:E80-E97.
7. Alexander JM, Cox SM. Clinical course of premature rupture of the membranes. Semin Perinatol 1996;20:369-74.
8. Allen SR. Epidemiology of premature rupture of the fetal membranes. Clin Obstet Gynecol 1991;34:685-93.
9. Smith CV, Greenspoon J, Phelan JP, Platt LD. Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes. J Reprod Med 1987;32:1-4.
10. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2007;109:1007-19.
11. Lenihan JP, Jr. Relationship of antepartum pelvic examinations to premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1984;63:33-7.
12. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. Am J Obstet Gynecol 1983;146:395-400.

13. Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? Am J Obstet Gynecol 1985;153:562-3.
14. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. Clin Obstet Gynecol 1991;34:715-22.
15. Ullery JC, Shabanah EH. The cervical mucus smear during pregnancy and the fate of conception. Obstet Gynecol 1957;10:233-9.
16. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of the literature. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-50.
17. Atlay RD, Sutherst JR. Premature rupture of the fetal membranes confirmed by intraamniotic injection of dye (Evans blue T-1824). Am J Obstet Gynecol 1970;108:993-4.
18. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. Obstet Gynecol 2007;109:634-640.
19. Sukchaya K, Phupong V. A comparative study of positive rate of placental alpha-microglobulin-1 test in pre-term pregnant women with and without uterine contraction. J Obstet Gynaecol 2013;33:566-568.
20. Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. J Perinatol 2015;35:558-560.
21. Hadley CB, Main DM, Gabbe SG. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. Am J Perinatol 1990;7:374-9.
22. Spinillo A, Nicola S, Piazzi G, Ghazal K, Colonna L, Baltaro F. Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes. Int J Gynaecol Obstet 1994;47:7-15.
23. Yoon BH, Romero R, Park JS, Chang JW, Kim YA, Kim JC, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity with Ureaplasma urealyticum is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartment. Am J Obstet Gynecol 1998;79:1254-60.
24. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 1993;169:775-82.
25. Phupong V. Clinical course of preterm premature rupture of the membranes. Chula Med J 2000;44:859-66.
26. Nelson LH, Anderson FL, O'Shea TM, Swain M. Expectant management of premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1994;171:350-8.
27. Graham RL, Gilstrap LC, 3rd, Hauth JC, Kodack-Garza S, Conaster DG. Conservative management of patients with premature rupture of fetal membranes. Obstet Gynecol 1982;59:607-10.
28. Cox SM, William ML, Leveno KJ. The natural history of preterm ruptured membranes: what to expect of expectant management. Obstet Gynecol 1988;71:558-62.

29. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. Semin Perinatol 1996;20:389-400.
30. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. Obstet Gynecol 1992;79:75-80.
31. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? Am J Obstet Gynecol 1995;172:672-6.
32. Nelson DM, Stempel LE, Zuspan FP. Association of prolonged, preterm premature rupture of the membranes and abruptio placentae. J Reprod Med 1986;31:249-53.
33. Gonen R, Hannah ME, Milligan JE. Does prolong preterm premature of the membranes predispose to abruptio placentae? Obstet Gynecol 1989;74:347-50.
34. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. Am J Obstet Gynecol 1986;155:471-9.
35. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1423-31.
36. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr., Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1629-41; discussion 1641-5.
37. Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 1985;65:11-6.
38. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age- specific neonatal mortality. Am J Obstet Gynecol 1993;168:78-84.
39. Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. N Engl J Med 1994;331:753-9.
40. Potter EL. Bilateral absence of the ureters and kidneys: a report of 50 cases. Obstet Gynecol 1965;25:3-12.
41. Richards DS. Complications of prolonged PROM and oligohydramnios. Clin Obstet Gynecol 1998;41:817-26.
42. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. Clin Obstet Gynecol 1993;36:795-808.
43. Phupong V, Chareonvidhya D, Tannirandorn Y, Uerpairojkit B, Wacharaprechanont T, Manotaya S. Chorioamnionitis in King Chulalongkorn Memorial Hospital: a five-year review. Thai J Obstet Gynaecol 2000;12:271-5.
44. Mercer BM. Management of preterm premature rupture of the membranes. Clin Obstet Gynecol 1998;41:870-82.

45. Spinnato JA, 2nd. Maturity testing with preterm premature rupture of the membranes. Clin Perinatol 2001;28:819-36, vii.
46. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 1999;180:349-52.
47. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:444-52.
48. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol 2011;117:1019-27.
49. Greig PC. The diagnosis of intrauterine infection in women with preterm premature rupture of the membranes (PPROM). Clin Obstet Gynecol 1998;41:849-63.
50. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001058.
51. Mercer BM, Arheart KL. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of the membranes. Semin Perinatol 1996;20:426-38.
52. Phupong V. Benefit of antibiotic in preterm premature rupture of membranes. Chula Med J 2000;44:127-36.
53. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001;357:979-88.
54. Ananth CV, Guise JM, Thorp JM, Jr. Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a meta-analysis. Obstet Gynecol Surv 1996;51:324-8.
55. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA 1997;278:989-95.
56. Phupong V, Kulmala L. Clinical course of preterm prelabor rupture of membranes in the era of prophylactic antibiotics. BMC Res Notes 2012;5:515.
57. Phupong V, Kulmala L. Factors associated with latency period in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonat Med 2016;29:2650-3.
58. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. Am J Obstet Gynecol 1995;173:269-74.
59. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, Brouillette RM, Burlison S, London SN. Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. Obstet Gynecol 1996;88:801-5.

60. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995;173:322-35.
61. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation (vol 130, pg e102, 2017). Obstet Gynecol 2017;130:e103-e109.
62. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline No. 44. Preterm prelabour rupture of membranes. 2010.
63. Phupong V. Management of PPROM at 32 to 34 weeks. In: Desai SV, Tank P, editors. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. p. 39-46.
64. Ecker JL, Kaimal A, Mercer BM, Blackwell SC, deRegnier RAO, Farrell RM, et al. Periviable birth. Obstet Gynecol 2017;130:E187-E199.
65. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2011;117:422-4.
66. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2009;200:248 e1-9.
67. Committee on Obstetric Practice. Committee opnion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2002;99:871-3.
68. Allen SR. Tocolytic therapy in preterm PROM. Clin Obstet Gynecol 1998;41:842-8.
69. Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum T, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1980;55:187-90.
70. Levy DL, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1985;66:621-3.
71. Matsuda Y, Ikenoue T, Hokanishi H. Premature rupture of the membranes--aggressive versus conservative approach: effect of tocolytic and antibiotic therapy. Gynecol Obstet Invest 1993;36:102-7.
72. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1988;159:216-22.
73. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 1987;157:388-93.
74. Kulmala L, Phupong V. Effect of terbutaline on latency period in preterm premature rupture of membranes. Gynecol Obstet Invest 2012;73:130-4.
75. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD007062.

76. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med 2008;359:895-905.
77. Horton AL, Lai YL, Rouse DJ, Spong CY, Leveno KJ, Varner MW, et al. Effect of magnesium sulfate administration for neuroprotection on latency in women with preterm premature rupture of membranes. Am J Perinatol 2015;32:387-92.
78. Magnesium sulfate use in obstetrics. Obstet Gynecol 2016;127:E52-E53.
79. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: Insight gained from the determination of physical properties. Placenta 2006;27:1037-1051.
80. Wagner MV, Chin VP, Peters CJ, Drexler B, Newman LA. A comparison of early and delayed induction of labour with spontaneous rupture of membranes at term. Obstet Gynecol 1989;74:93-7.
81. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labour compared with expectant management for prelabour rupture of the membranes at term. N Engl J Med 1996;334:1005-10.
82. Mozurkewich EL, Wolf FM. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of three management schemes. Obstet Gynecol 1997;89:1035-43.
83. Ottervanger HP, Keirse MJ, Smit W, Holm JP. Controlled comparison of induction versus expectant care for prelabor rupture of the membranes at term. J Perinat Med 1996;24:237-42.
84. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet Gynecol 1997;89:909-12.
85. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). Cochrane Database Syst Rev 2017:CD005302.
86. Akyol D, Mungan T, Unsal A, Yuksel K. Prelabour rupture of the membranes at term--no advantage of delaying induction for 24 hours. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999;39:291-5.
87. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients: induction of labor versus expectant management. Clin Obstet Gynecol 1998;41:883-91.
88. Frohn WE, Simmons S, Carlan SJ. Prostaglandin E2 gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. Obstet Gynecol 2002;99:206-10.
89. Phupong V. Prenatal diagnosis: reason for, technique and issue. In: Pereira E, Soria J, editors. Handbook of prenatal diagnosis: methods, issues and health impacts. New York: Nova Science Publishers; 2010. p. 63-94.

90. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 2000;183:937-9.
91. Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, Evans MI, Seabolt LA. Conservative management of second-trimester post-amniocentesis fluid leakage. Obstet Gynecol 1989;74:745-7.
92. Phupong V, Ultchaswadi P. Spontaneous reseal of ruptured membranes after genetic amniocentesis. J Med Assoc Thai 2006;89:1033-5.
93. Blankstein J, Mashiach S, Goldman B, Shaki R, Zakut H, Serr DM. Outcome of pregnancies following amniocentesis for genetic counseling. Harefuah 1978;94:78-80.
94. Brumfield CG, Lin S, Conner W, Cosper P, Davis RO, Owen J. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation. Obstet Gynecol 1996;88:114-8.
95. Hazan Y, Ben-Arie A, Blickstein I, Hagay Z. Reseal of ruptured membranes after genetic amniocentesis. A case report. J Reprod Med 2000;45:847-9.
96. Kishida T, Negishi H, Sagawa T, Fujimoto S. Spontaneous reseal of the fetal membranes in patients with high-leak PROM, confirmed by intra-amniotic injection of a dye (phenol-sulfonphthalein). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;68:219-21.
97. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003;101:178-93.
98. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. Obstet Gynecol 2009;114:29-37.
99. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, et al. Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. Obstet Gynecol 2016;128:313-20.
100. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. Am J Obstet Gynecol 2009;201:230-40.
101. Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;131:163-8.
102. Kieffer A, Cardoso GP, Thill C, Verspyck E, Marret S, Perinatal Network Haute-Normandie. Outcome at two years of very preterm infants born after rupture of membranes before viability. Plos One 2016;11.
103. Sim WH, Araujo E, Costa FD, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. J Perinat Med 2017;45:29-44.
104. Kiver V, Boos V, Thomas A, Henrich W, Weichert A. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. J Perinat Med 2018;46:555-65.

105. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. Arch Dis Child 1988;63:1146-50.
106. Dotters-Katz SK, Panzer A, Grace MR, Smid MC, Keku JA, Vladutiu CJ, et al. Maternal morbidity after previable prelabor rupture of membranes. Obstet Gynecol 2017;129:101-6.
107. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2010;202:570e1-6.
108. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003;348:2379-85.
109. Tita ATN, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. Am J Obstet Gynecol 2009;200:219-24.
110. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2011;117:663-71.
111. Galyean A, Garite TJ, Maurel K, Abril D, Adair CD, Browne P, et al. Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2014;211:399e1-7.
112. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. Clin Obstet Gynecol 2011;54:313-20.
113. Laskin MD, Yinon Y, Whittle WL. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? J Matern Fetal Neonat Med 2012;25:424-8.

เนื้องอกรังไข่ชนิด Borderline Epithelial Tumor

รศ.น.ท.นพ.คมสันติ์ สุวรรณฤกษ์

หน่วยมะเร็งนรีเวช

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

เนื้องอกรังไข่ชนิด borderline (Borderline Tumors of The ovary: BOT หรือ low malignant potential) เป็นเนื้องอกรังไข่ชนิดที่มีความแตกต่างจากมะเร็งรังไข่ ตรงที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นการแพร่กระจายของเยื่อบุผิวแบบผิดปกติโดยที่ไม่มีการลุกล้ำเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (atypical epithelial proliferation without stromal invasion)[1] แต่เนื้องอกรังไข่ชนิดนี้สามารถมีการแพร่กระจายได้ ในขณะที่มะเร็งรังไข่ จะมีลักษณะการแพร่กระจายของเยื่อบุผิวลงในชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและมีการแพร่กระจาย (epithelial proliferation with stromal invasion and metastasis) ซึ่งโดยสรุปแล้วเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT จะมีลักษณะคาบเกี่ยวระหว่างเนื้องอกรังไข่ชนิดไม่ร้ายกับมะเร็งรังไข่[1]

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology)

ส่วนใหญ่ของเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT จะเป็นชนิด serous (ร้อยละ 65-70) และ borderline BOT (ร้อยละ 15-20)[2, 3] ลักษณะของเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT ส่วนใหญ่มักจะพบว่าเป็นแค่รังไข่ข้างเดียวประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมักจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นระยะที่หนึ่ง และพบว่าโอกาสที่เนื้องอกรังไข่ชนิด serous BOT จะเกิดกับรังไข่ทั้งสองข้างประมาณร้อยละ 50[4, 5] ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแบบ micropapillary ได้ร้อยละ 10-15[6] ขณะที่เนื้องอกรังไข่ชนิด borderline BOT พบน้อยกว่าและส่วนใหญ่มักจะเป็นระยะที่หนึ่ง[7]

ลักษณะทางคลินิก

จากข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกา เดนมาร์ก และ สวีเดน รายงานว่าโอกาสเกิดอยู่ระหว่าง 1.8 ถึง 5.5 ต่อหนึ่งแสนประชากรหนึ่งปี[8-10] ประมาณหนึ่งในสามของสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT จะมีอายุน้อยกว่า 40 ปี[3, 8] ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องพิจารณาเรื่องความต้องการมีบุตรในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งสตรีกลุ่มนี้ส่วนมากมักจะได้รับการวินิจฉัยเป็นระยะที่หนึ่ง และมีข้อมูลสนับสนุนว่า

การเกิดเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT สัมพันธ์กับภาวะมีบุตรยากและการใช้ยา[11, 12] ความสัมพันธ์การพบยีนกลายพันธ์ชนิด BRCA (BRCA gene mutation) พบว่าโอกาสพบยีนกลายพันธุ์ชนิด BRCA ในสตรีที่เป็นเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT น้อยกว่าสตรีที่เป็นมะเร็งรังไข่[13, 14] ส่วนการใช้ฮอร์โมนรักษาสตรีวัยหมดระดู มีรายงานที่พบว่าเพิ่มและไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT[15, 16]

การสืบค้นก่อนผ่าตัด

การตรวจด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography: U/S) เป็นการตรวจทางนรีเวชที่กระทำบ่อย ลักษณะทาง U/S ของเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT พบได้ตั้งแต่เป็นถุงน้ำข้างเดียว (unilocular) จนถึงก้อนเนื้อตัน (solid component) อาจพบลักษณะเป็นติ่งเหมือนนิ้วมือ (papillary projection) ซึ่งมีลักษณะแยกยากจากมะเร็งรังไข่ [17, 18] ค่าสารส่อมะเร็ง (tumor marker) CA-125 พบว่าเกือบครึ่งของเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT มีค่า CA-125 อยู่ในเกณฑ์ปกติ และประมาณร้อยละ 25 ที่มีระดับค่า CA-125 สูงกว่า 100 ยูนิต ต่อมิลลิลิตร[18] ในกรณีที่พบเนื้องอกรังไข่ที่มีค่า CA-125 ระดับสูงควรจะนึกถึงมะเร็งรังไข่มากกว่าเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT

การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรค

การผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะโรค เป็นการผ่าตัดเพื่อกำหนดระยะของโรคให้แม่นยำ เพื่อการรักษาเพิ่มเติม และ ทำนายพยากรณ์โรค การใช้ผลจุลพยาธิวิทยาแบบแช่แข็ง (frozen section) มีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วย เนื้องอกรังไข่โดยเฉพาะในรายที่ต้องการอนุรักษ์ความสามารถในการเจริญพันธุ์ (conservative surgery) โดยขั้นตอนในการผ่าตัดประกอบด้วย การตรวจหาความผิดปกติของอวัยวะภายในช่องท้อง และบริเวณหลังช่องท้อง (retroperitoneum) การเก็บของเหลวในช่องท้อง (ascetic fluid) หรือการล้างช่องท้องด้วยน้ำเกลือนอร์มอล (peritoneal washing) เพื่อส่งตรวจทางเซลล์วิทยา และการสุ่มตรวจเยื่อบุช่องท้องเพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (randomized peritoneal biopsy)

สำหรับก้อนเนื้องอกรังไข่ ถ้าเป็นไปได้ควรจะต้องเอาก้อนออกโดยที่ก้อนไม่แตก หรือ รั่ว (intact capsule) เพื่อป้องกันการเปลี่ยนระยะของโรค และแนะนำให้ส่งก้อนเนื้อเพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยาแช่แข็ง (frozen section) อย่างไรก็ตาม ถ้าในขณะผ่าตัดก้อนมีลักษณะไม่เหมือนมะเร็ง (suspicious of benign or borderline tumor) หรือ เป็นที่รังไข่ทั้งสองข้าง (bilateral involvement) อาจพิจารณาเลาะเฉพาะก้อนเนื้อรังไข่ออก (ovarian cystectomy) เพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยาแช่แข็ง

การตรวจชิ้นเนื้อด้วยจุลพยาธิวิทยาแช่แข็ง ให้ความไว (sensitivity) ระหว่างร้อยละ 65 ถึง 100 และให้ความจำเพาะที่มากกว่าร้อยละ 99[19] อย่างไรก็ตามปัญหาของการใช้จุลพยาธิวิทยาแช่แข็ง มักเกิดกับเนื้องอกรังไข่ชนิด mucinous BOT ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละบริเวณ ก้อนมักมีขนาดใหญ่ แต่ข้อจำกัดของการใช้จุลพยาธิวิทยาแช่แข็งคือ ไม่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้มากชิ้น เพราะเครื่องทำความเย็นแก่ชิ้นเนื้อ (freezer) จะสูญเสียความเย็น ซึ่งต้องรอเวลากว่าจะกลับมาใช้ได้อีก

หากผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร ควรได้รับการตัดมดลูก รังไข่และท่อนำไข่ทั้งสองข้างออก ส่วนการตัดต่อมน้ำเหลือง แนะนำให้ทำเมื่อพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโต[20-22] เนื่องจากหนึ่งในสามของเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT เกิดในสตรีที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ร่วมกับส่วนมากเป็นระยะที่หนึ่งและพยากรณ์โรคดี โดยเฉพาะอัตราการรอดชีวิตของระยะที่หนึ่งที่ 5 ปี มีถึงร้อยละ 99[23, 24] การทำการผ่าตัดชนิดอนุรักษ์ความสามารถการเจริญพันธุ์ จึงควรกระทำเพียงแค่ตัดรังไข่และท่อนำไข่ออกเพียงข้างเดียว ร่วมกับตัดรอยโรคที่เหลือออกให้หมด

อัตราการเกิดการกลับซ้ำของโรคภายหลังการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ฯ อยู่ระหว่างร้อยละ 7 ถึง 30[23] การรักษากรณีกลับซ้ำ แนะนำให้ทำการผ่าตัดเลาะรอยโรคออก ในกรณีที่ไม่พบมะเร็งรังไข่เพิ่มเติม (invasive implant) การผ่าตัดแบบอนุรักษ์ฯ ยังอาจพิจารณา แต่กรณีที่รอยโรคที่เป็นมะเร็ง หรือ มีพยาธิสภาพมาก การผ่าตัดเอามดลูก รังไข่ และท่อนำไข่ ที่เหลือออกน่าจะเป็นการรักษาที่เหมาะสม

การใช้ยาเคมีบำบัด

การใช้ยาเคมีบำบัด ไม่แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วยที่มีเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT ที่เป็นระยะต้น ผู้ป่วยระยะต้น การผ่าตัดเอารอยโรคออกหมดเป็นหัวใจหลักของการรักษาเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT การให้ยาเคมีบำบัดแนะนำในกรณีที่พบรอยโรคชนิดมะเร็ง[25] ภายหลังผ่าตัดเอารอยโรคออก

การติดตาม

การรักษาเนื้องอกรังไข่ชนิด BOT ภายหลังการผ่าตัดเอารอยโรคออก ขึ้นอยู่กับการพบรอยโรคมะเร็งรังไข่ (invasive implant) กรณีที่ไม่พบ การรักษาโดยการผ่าตัดเอารอยโรคออกก็เพียงพอ และแนะนำการตรวจติดตามเป็นระยะ และเมื่อผู้ป่วยมีบุตรเพียงพอแล้ว ควรแนะนำ การผ่าตัดเอามดลูก รังไข่ และท่อนำไข่ที่เหลืออยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 2002. p.791.
2. Trimble CL, Trimble EL. Ovarian tumors of low malignant potential. Oncology (Williston Park) 2003; 17:1563-7.
3. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, Lecuru F, Ledermann J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). Int J Gynecol Cancer 2014; 24:S5.

4. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. FIGO annual report of the results of treatment in gynaecological cancer. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 107-38.
5. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. J Clin Oncol 2001; 19: 2658-64.
6. Sood AK, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Bodurka DC, Brown J, Donato ML, et al. Fifth International Conference on Ovarian Cancer: challenges and opportunities. Gynecol Oncol 2005; 97: 916-23.
7. Lazarou A, Fotopoulou C, Coumbos A, Sehouli J, Vasiljeva J , Braicu I, et al. Long-term follow-up of borderline ovarian tumors clinical outcome and prognostic factors. Anticancer Res 2014; 34:6725-30.
8. Skirnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. Int J Cancer 2008; 123:1897-901.
9. Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. Cancer 2002; 95: 2380-9.
10. Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, Tabor A, Kjaer SK. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. Acta Obstet Gynecol Scand 2011; 90: 305-12.
11. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol 2002; 155: 217-24.
12. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD008215.
13. Maehle L, Apold J, Paulsen T, Hagen B, Løvslett K, Fiane B, et al. High risk for ovarian cancer in a prospective series is restricted to BRCA1/2 mutation carriers. Clin Cancer Res 2008; 14: 7569-73.
14. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer 2005; 104:2807-16.

15. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Kjaer SK, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian borderline tumors: a national cohort study. Cancer Causes Control 2012; 23:113-20.
16. Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Goldsmith DF. Hormone replacement therapy and invasive and borderline epithelial ovarian cancer risk. Cancer Detect Prev 2005; 29:124-32
17. Valentin L, Ameye L, Testa A, Lécuru F, Bernard JP, Paladini D, et al. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. Gynecol Oncol 2006; 102:41-8.
18. Yazbek J, Raju KS, Ben-Nagi J, Holland T, Hillaby K, Jurkovic D. Accuracy of ultrasound subjective 'pattern recognition' for the diagnosis of borderline ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29:489-95.
19. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BW. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. Gynecol Oncol 2005; 96: 1-9.
20. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 438.e1-7.
21. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017; 41: 49-59.
22. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchotte V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. Eur J Cancer. 2004; 40(12): 1842-9.
23. Boran N, Cil AP, Tulunay G, Ozturkoglu E, Koc S, Bulbul D, Kose MF. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2005; 97:845-51.
24. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. Fertil Steril 2001; 75(1): 92-6.
25. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JB, Bonfiglio T. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol 1991; 41: 230-3

รายนามผู้สนับสนุนราชวิทยาลัยฯ

ในการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ระหว่างวันที่ 14 - 16 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ครั้งนี้ ราชวิทยาลัยฯ ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ดังต่อไปนี้

สนับสนุน Special lecture

บริษัท เมดา ฟาม่าร์ (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท แกล็กโซสมิทไคล์น (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท ไบโอเนท-เอเชีย จำกัด
บริษัท เฟอร์ริ่ง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด
บริษัท ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ จำกัด
บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด
บริษัท วินเนอร์ยี่เมดิคอล จำกัด
บริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด

รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ที่เข้าร่วมแสดงนิทรรศการ

บริษัท	ตำแหน่ง
เกร๊ต อิสเทอร์น ดรั๊ก จำกัด	13
แกล็กโซสมิทไคล์น (ประเทศไทย) จำกัด	B1
ควอนตั้มเฮลทธ์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด	36
เค เพอร์ฟอร์แมนซ์ จำกัด	34
โคเรียออเรียลทัล	22
ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ จำกัด	14
ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด	M5
ซี เมดิค จำกัด	21
ซี เอ็ม ซี ไบโอเท็ค จำกัด	20
ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด	M4
โนโว นอร์ดิสค์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด	11
บางกอกไซโตเจเนติกซ์ เซ็นเตอร์ จำกัด	30
บีเจเอช เมดิคอล จำกัด	31-32-33
เบซินส์ เฮลธ์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด	7

แบงคอกจีโนมิกส์อินโนเวชั่น จำกัด	8
ไบเออร์ไทย จำกัด	M1
ไบโอเนท-เอเซีย จำกัด	M6
ไบโอฟาร์ม เคมิคัลส์ จำกัด	3
แปซิฟิค เฮลธ์แคร์	25
ฟิลิปส์ (ประเทศไทย) จำกัด	6
เฟอร์ริ่ง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด	15
ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	2
มายจีโนม จำกัด	4
เมด้า ฟามาร์ (ประเทศไทย) จำกัด	M2
ยูนิเวอร์แซล ควอลิตี้ จำกัด	9
วินเนอร์ยี เมดิคอล จำกัด	10
สาขศาสตร์ กรุ๊ป จำกัด	35
อเมริกันไต้หวัน ไบโอฟาร์ม จำกัด	19
อัพไรท์ ซิมมูลเลชั่น จำกัด	26
อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด	27-28-29
เอ.เมนารินี (ประเทศไทย) จำกัด	12
เอ็กเซลทิส (ประเทศไทย) จำกัด	1
เอเซค ฟรอนเทียร์ (ประเทศไทย) จำกัด	24
เอ็นเจ เมดิคอล เฮลท์แคร์ จำกัด	18
เอ็ม พี กรุ๊ป (ประเทศไทย) จำกัด	16-17
เอ็ม.บี.ดี. เซอร์จิคอล ซัพพลาย จำกัด	5
เอ็มเอสดี (ประเทศไทย) จำกัด	M3
แอ๊บบอต ลาบอแรตอรีส จำกัด	23
ไอดีเอส เมดิคอล ซิสเต็มส์ (ประเทศไทย) จำกัด	M7

การประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
วันที่ 14-16 ตุลาคม 2563
ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

Theme: New Normal

Booth Major 1-7 Size 2.00x4.00 m.

Booth B1 : Size 2 x 6 m.

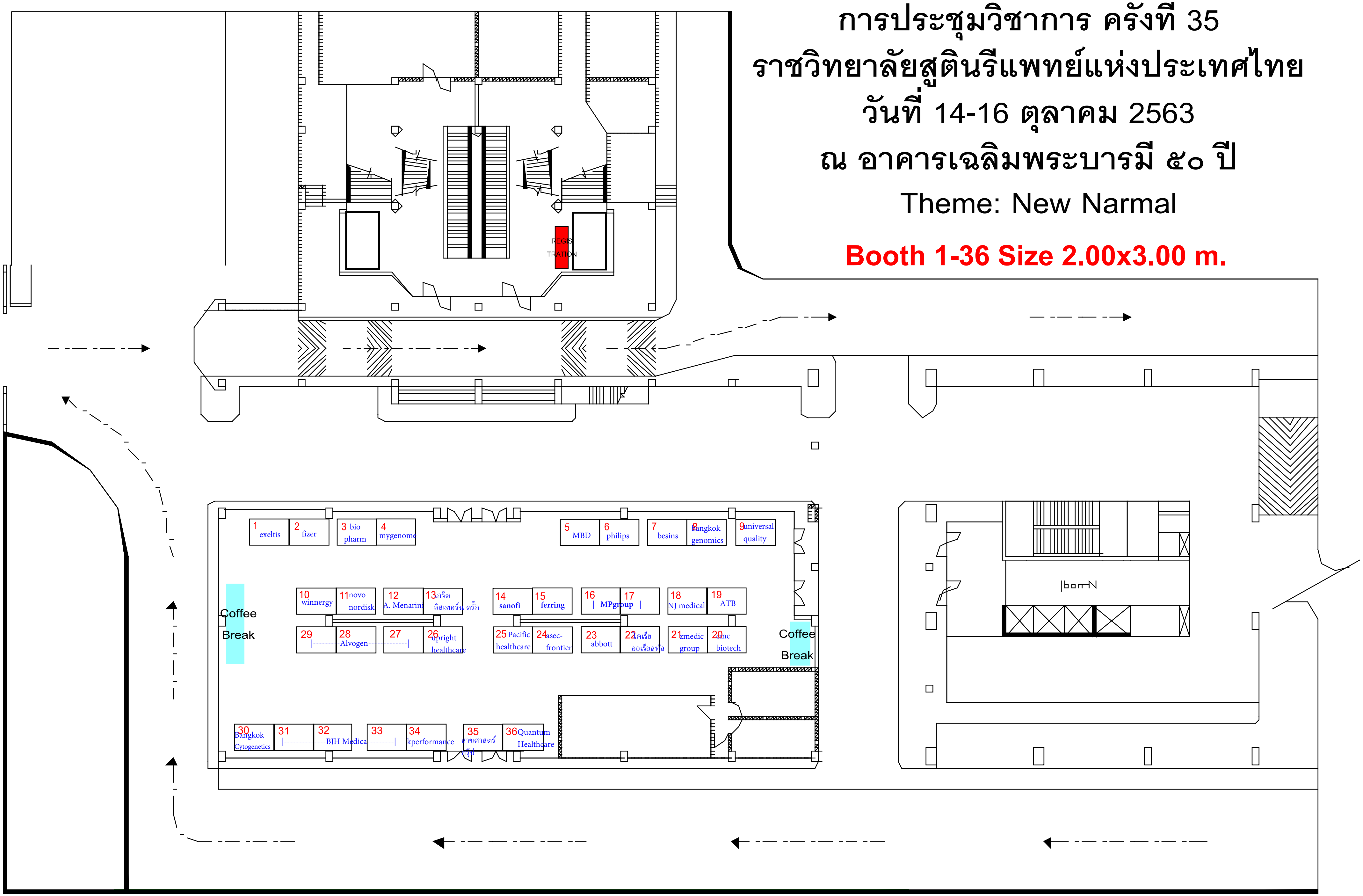
As of: 28-8-63

3rd Floor Plan

การประชุมวิชาการ ครั้งที่ 35
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
วันที่ 14-16 ตุลาคม 2563
ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

Theme: New Narmal

Booth 1-36 Size 2.00x3.00 m.



As of: 28-8-63

1 st, FLOOR PLAN