

## ความสำคัญทางคลินิกของ Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance จากการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูก

บัณฑิต ชุมวรฐายี, วันเพ็ญ อึ้งพินิจพงศ์, สงวนโชค ล้วนรัตนากร, พิสมัช ชีนขาว, พิไลวรรณ กลีบแก้ว  
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Clinical Significance of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance from Cervical Pap Smear

Bandit Chumworathayi, Wanpen Ungpinitpong, Sanguanchoke Launratanakorn,  
Pissamai Yuenyao, Pilaiwan Kleebkaew  
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อ human papillomavirus (HPV), cervical intraepithelial neoplasia (CIN) และมะเร็งปากมดลูกจากการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)

**ชนิดของการวิจัย:** การวิจัยเชิงพรรณนา

**สถานที่ที่ทำการวิจัย:** โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**กลุ่มตัวอย่าง:** ผู้ป่วยทุกคนที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2542 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ.2544 โดยมีเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CIN หรือมะเร็งปากมดลูก

**วิธีการวิจัย:** ค้นข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย เพื่อเก็บรวบรวมผลจากการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย ซึ่งได้จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ผลการตรวจด้วยกล้องขยาย (คอลโปสโคปี) และการตรวจติดตามด้วยเซลล์วิทยา

**ตัววัดที่สำคัญ:** ความชุกของการติดเชื้อ HPV, CIN และมะเร็งปากมดลูก จากการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย

**ผลการวิจัย:** มีผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS รายใหม่ 273 คน จากการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกและช่องคลอดทั้งหมด 33,744 แผ่น คิดเป็นร้อยละ 0.8 ผู้ป่วย 95 คน ไม่มาติดตามการรักษา คิดเป็นร้อยละ 34.8 ผู้ป่วยที่เหลือ 178 คน ได้รับการดูแลรักษาแตกต่างกันดังนี้ ผู้ป่วย 27 คนได้ตรวจติดตามด้วยการตรวจเซลล์วิทยาเพียงอย่างเดียว พบว่ามีผลการตรวจปกติ 24 คน คิดเป็นร้อยละ 13.5 เป็น ASCUS ซ้ำ 2 คน มีผลการตรวจที่รุนแรงขึ้นเป็น high grade squamous intraepithelial lesion 1 คน และผู้ป่วย 3 คนนี้ไม่ได้มาติดตามผลการตรวจ ผู้ป่วย

**Objective:** To estimate the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical carcinoma in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical Pap smear.

**Study design:** Descriptive study

**Setting:** Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

**Subjects:** Two hundred and seventy-three women with a new cervical cytology diagnosis of ASCUS, without prior dysplasia or cervical carcinoma between July 1st, 1999 and June 30th, 2001.

**Method:** We reviewed 273 records to collect follow-up Pap smear results, colposcopic results and histological reports.

**Main outcome measures:** Prevalence of HPV infection, CIN and cervical carcinoma.

**Results:** The 273 new reported ASCUS cervical smears represented 0.8% of all cervicovaginal smears diagnosed in our center during the same time period (33,744 smears). Ninety five patients (34.8%) were lost to follow-up. Of the remaining 178 patients, 27 cases had cytologic follow-up; 24 cases (13.5%) reverted to normal or benign cellular changes, 2 cases (1.1 %) persisted as ASCUS and then lost to follow-up, 1 case progressed to high grade squamous intraepithelial lesion, then lost to follow-up; 138 cases underwent colposcopy with or without biopsy as indicated; 5 cases had biopsy without colposcopy; 8 cases had hysterectomy without colposcopy or Pap smear follow-

138 คน ได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายและได้รับการตัดชิ้นเนื้อเมื่อมีข้อบ่งชี้ ผู้ป่วย 5 คนได้รับการตัดชิ้นเนื้อโดยไม่ได้ตรวจด้วยกล้องขยายมาก่อน ผู้ป่วย 8 คนได้รับการตัดมดลูกด้วยข้อบ่งชี้อื่นโดยไม่ได้ตรวจด้วยกล้องขยายหรือตรวจติดตามด้วยการตรวจเซลล์วิทยา ก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยร้อยละ 64.6 จากจำนวนที่เหลือ 178 คน ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกพบว่า มีผลลบ 72 คน คิดเป็นร้อยละ 40.7 มีการติดเชื้อ HPV 16 คน คิดเป็นร้อยละ 9.0 เป็น CIN 26 คน ในจำนวนนี้พบเป็นขั้นที่ 1 ร้อยละ 3.4 ขั้นที่ 2 ร้อยละ 3.4 ขั้นที่ 3 ร้อยละ 7.8 และเป็นมะเร็งปากมดลูก 1 คน คิดเป็นร้อยละ 0.6

**สรุปผลการวิจัย:** การวิจัยนี้พบว่า จากผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายของผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS มีความชุกของการติดเชื้อ HPV, CIN และมะเร็งปากมดลูกคิดเป็นร้อยละ 24.2 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS ควรได้รับการตรวจด้วยกล้องขยาย

up. The majority of patients (64.6%) underwent histological examination; 72 cases (40.7%) were negative (without HPV and CIN); 16 cases (9.0%) showed HPV infection, 26 cases showed CIN, of which 6 cases (3.4%) were CIN I, 6 cases (3.4%) were CIN II and 14 cases (7.8%) were CIN III and 1 case (0.6%) was invasive lesion.

**Conclusion:** This study showed that 24.2% of ASCUS cervical Pap smears finally had HPV, CIN and invasive cervical carcinoma. Thus, ASCUS should be assessed colposcopically.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2545; 17(3), 191-198 • Srinagarind Med J 2002; 17(3), 191-198

## บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากที่สุดในสตรีไทย การตรวจคัดกรองโดยการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกได้<sup>2</sup> โดยการค้นหาและรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ human papilloma virus และ cervical intraepithelial neoplasia (CIN) การรายงานผลการตรวจเซลล์วิทยา ปัจจุบันนิยมใช้ Bethesda system ซึ่งนำคำว่า atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) มาใช้บรรยายลักษณะเซลล์ที่มีความผิดปกติอย่างกำกวม ซึ่งอาจจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเซลล์จากการอักเสบ รอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง หรือพบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูก<sup>2-5</sup>

สูตินรีแพทย์มีความเห็นที่แตกต่างกันในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็น ASCUS<sup>6-10</sup> ได้แก่ การติดตามโดยการตรวจเซลล์วิทยาทุก 3-6 เดือน เป็นเวลา 2 ปี การตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปีทันที การทดสอบชนิดของ human papilloma virus เพื่อคัดกรองหากกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็ง การทดสอบชนิดหลังนี้มีความไวสูงมาก แต่ปัจจุบันราคาค่อนข้างสูง จึงยังไม่มีการใช้ในทางปฏิบัติในประเทศไทย

อนุกรรมการศึกษามะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้ให้แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เป็น ASCUS โดยพิจารณาจากความเห็นของพยาธิแพทย์ผู้อ่านผลถ้าความผิดปกตินี้มีแนวโน้มเป็นจากการเจริญ

อย่างผิดปกติ (favor dysplasia) ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี ถ้ามีแนวโน้มเป็นจากการติดเชื้อ (favor infection) ให้ติดตามด้วยการตรวจเซลล์วิทยาทุก 4-6 เดือน ถ้าเป็น ASCUS ข้ำหรือมีรอยโรคที่รุนแรงกว่าให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี แต่เนื่องจากการรายงานผลการตรวจเซลล์วิทยาของหน่วยเซลล์วิทยาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ไม่ได้แบ่งกลุ่มย่อยของ ASCUS ว่ามีแนวโน้มเป็นจากสาเหตุใด จึงไม่สามารถนำแนวทางการปฏิบัติดังกล่าวมาใช้ได้

คณะผู้วิจัยมีความสนใจศึกษาผลการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS เพื่อหาความชุกของรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง และมะเร็งปากมดลูก เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาพิจารณาหาแนวทางการเลือกใช้วิธีการติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในปีค.ศ.1997 Stephen S. Raab และคณะ<sup>9</sup> ศึกษาที่รัฐไอโอวา ประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการติดตามผู้ป่วยที่เป็น ASCUS พบว่า ผู้ป่วย 316 คนที่ติดตามการรักษาโดยการตรวจเซลล์วิทยาเพียงอย่างเดียว มีผลการทดสอบผิดปกติตั้งแต่ low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)<sup>5,11</sup> ขึ้นไป ร้อยละ 24 ผู้ป่วย 160 คนที่ได้ตัดชิ้นเนื้อตรวจพบ CIN ร้อยละ 57 และผู้ป่วยที่ตรวจพบ ASCUS ข้ำ 2-3 ครั้ง ได้ตัดชิ้นเนื้อตรวจพบ CIN ร้อยละ 81

ในปีค.ศ.1997 Manon Auger และคณะ<sup>12</sup> รายงานการศึกษาที่ประเทศแคนาดา ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของ

ผู้ป่วย 52 คน ที่เป็น ASCUS พบความถี่ของ cervical intraepithelial neoplasia ร้อยละ 42 มะเร็งปากมดลูกร้อยละ 4 และได้พบทวนดูตัวอย่างที่ป้ายลงบนแผ่นแก้ว (smear) ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูก พบว่ามีตัวอย่างเซลล์เพียงพอ และคุณภาพของการเตรียมตัวอย่างดี

ในปี ค.ศ.1998 Marc H. และคณะ<sup>13</sup> รายงานการศึกษาในสตรี 203 คน ที่ประเทศอิสราเอล ที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASCUS และได้รับการตรวจด้วยคอลโปสโคปีร่วมกับตัดชิ้นเนื้อจากปากมดลูก พบว่าอุบัติการณ์ของการเจริญอย่างผิดปกติของเนื้อเยื่อปากมดลูก (cervical dysplasia) ร้อยละ 24 และพบว่าสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี มีอุบัติการณ์ร้อยละ 34 โดยมีความรุนแรงของโรคมามากกว่า สตรีที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป

ในปี ค.ศ.1998 Ken W. Alanen, Laurie M. Elit, Patricia A. Molimaro และ Catherine M. McLachlin<sup>6</sup> รายงานการศึกษาที่ประเทศแคนาดา ผู้ป่วย 214 คนที่เป็น ASCUS มีผลการตรวจเซลล์วิทยาผิดปกติซ้ำตั้งแต่ ASCUS ขึ้นไปร้อยละ 17 จากการติดตามโดยการตรวจเซลล์วิทยาทุก 6 เดือน มีผู้ป่วย 17 คนได้รับการตรวจด้วยคอลโปสโคปีเนื่องจากมีผลการตรวจเซลล์วิทยาผิดปกติ 2-3 ครั้ง พบว่าร้อยละ 82 ของผู้ป่วยมีรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง

ในปี ค.ศ.1999 Karol A. Dvorak, Mary Finne, John A. Maskm<sup>14</sup> รายงานการศึกษา ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาภายใน 3 เดือน ของผู้ป่วย 249 คน ที่เป็น ASCUS พบความชุกของ cervical intraepithelial neoplasia ร้อยละ 72

ในปี พ.ศ. 2542 นิวัฒน์ อินทวิเชียร และรวิน บุญโสภณ<sup>15</sup> รายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกบริเวณที่ผิดปกติจากการตรวจคอลโปสโคปี ที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ผู้ป่วย 336 คนที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูก class II ของระบบ Papanicolaou (atypical cytology but no evidence of malignancy) พบว่าเป็น CIN ร้อยละ 14.3 และผู้ป่วย 3 คนเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม คิดเป็นร้อยละ 0.9

ในปี ค.ศ.2000 Lousuebsakul V, Knutsen SM, Gram IT และ Akin MR<sup>16</sup> รายงานการศึกษาที่รัฐแคลิฟอร์เนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา เปรียบเทียบผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาของผู้ป่วย 421 คนที่เป็น ASCUS กับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาภายใน 3 เดือน พบรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งร้อยละ 48 และกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 ปี มีความชุกมากที่สุด จะเห็นได้ว่า ความชุกของรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งซึ่งได้แก่การติดเชื้อ Human papilloma virus และ cervical intraepithelial neoplasia รวมถึงมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม มีความ

แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 24-82 ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา และวิธีการตรวจที่ต่างกันอาจจะทำให้ความชุกที่ได้มีความแตกต่างกันมาก ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาเรื่องนี้เนื่องจากยังไม่มีรายงานความชุกของการติดเชื้อ human papilloma virus, cervical intraepithelial neoplasia และมะเร็งปากมดลูก จากผลการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS ของ Bethesda system ในประเทศไทย

### กลุ่มตัวอย่างและวิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยการรวบรวมข้อมูลผลการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายและข้อมูลพื้นฐานจากบัตรบันทึกโรคของผู้ป่วยสตรีทุกคนที่มารับการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2542 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2544 และมีผลเป็น atypical squamous cells of undetermined significance โดยใช้ฐานข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์ของหน่วยเซลล์วิทยาช่วยค้นหา

จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาได้มาจากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิจัยที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อหาค่าความชุกของโรค<sup>17</sup> ได้ขนาดตัวอย่าง 145 คน แต่เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง อาจมีความผิดพลาดในการเก็บข้อมูล จึงเพิ่มขนาดตัวอย่างอีกร้อยละ 10 เป็นอย่างน้อย 160 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูก เป็น ASCUS 273 ราย แต่ได้มาตรวจติดตาม 178 ราย

ข้อมูลที่ได้จะถูกบันทึกลงในแผ่นแม่เหล็กบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์และโปรแกรม Stata version 6.0 แล้วจึงพิมพ์ด้วยโปรแกรม Microsoft word และเรียบเรียงเอกสารอ้างอิงด้วยโปรแกรม EndNote version 4.0

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติพรรณนา<sup>18</sup> เช่น ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ เป็นต้น และวิเคราะห์หาร้อยละของความชุกของการติดเชื้อ HPV, CIN และมะเร็งปากมดลูก จากผลการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS และคำนวณหาช่วงเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

การวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยการรวบรวมข้อมูลจากบัตรบันทึกโรคของผู้ป่วย ไม่มีผลต่อการรักษาหรือการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย และได้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของมหาวิทยาลัยแล้ว

## ผลการวิจัย

จากการศึกษาผู้ป่วยที่มารับการตรวจเซลล์วิทยาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2542 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2544 ตามแผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขั้นตอนในการติดตามผลการตรวจมีการตรวจเซลล์วิทยาจากปากมดลูกและช่องคลอด รวมทั้งหมด 33,744 สมัยมีผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น atypical squamous cells of undetermined significance ครั้งแรกและไม่เคยเป็นรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งหรือมะเร็งปากมดลูกมาก่อน 273 คน คิดเป็นร้อยละ 0.8 พบว่าผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ถึง 70 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 39.4 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประกอบอาชีพเกษตรกร ร้อยละ 30.8 อาชีพรับราชการร้อยละ 26.4 อาชีพแม่บ้านร้อยละ 17.9 อาชีพรับจ้างร้อยละ 16.5 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เคยตั้งครรภ์และผ่านการคลอดบุตร 2 ครั้ง

โรงพยาบาลศรีนครินทร์ได้ส่งจดหมายแจ้งผลการตรวจเซลล์วิทยา ภายในเวลา 1 เดือน และนัดผู้ป่วยทุกคนมาตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปี มีผู้ป่วย 95 คนไม่มาติดตามการรักษา คิดเป็นร้อยละ 34.8 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาพบว่า กลุ่มที่ไม่มาติดตามการรักษา มีตัวอย่างที่มีอายุน้อยกว่า 26 ปี มากกว่ากลุ่มที่มารักษา และมีอาชีพเกษตรกรในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่มารักษา มีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่เหลือ 178 คน คิดเป็นร้อยละ 65.2 มาติดตามการรักษาแต่ไม่ได้ตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปีทุกคน เนื่องจากผู้ป่วย 5 คนมีรอยโรคที่ปากมดลูกตั้งแต่วันที่มารับการตรวจเซลล์วิทยาแพทย์ได้ตัดชิ้นเนื้อด้วย punch biopsy มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาปกติหรือไม่พบรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง 3 คน มีการติดเชื้อ HPV 1 คน เป็น CIN 1 คน ผู้ป่วย 8 คน ได้รับการผ่าตัดมดลูกเนื่องจากมีข้อบ่งชี้อื่น ในจำนวนนี้ 7 คนเป็นเนื้องอกมดลูก 1 คนมีมดลูกหย่อนระดับ 3 ผู้ป่วยทั้ง 8 คนนี้ไม่ได้รับการตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปี หรือการตรวจเซลล์วิทยาซ้ำก่อนผ่าตัด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาไม่พบรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งหรือมะเร็งปากมดลูก ผู้ป่วย 32 คนมาโรงพยาบาลไม่ตรงกับวันที่นัดตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปี ได้รับการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกซ้ำ โดยมีระยะเวลาตั้งแต่ 1 เดือนถึง 3 เดือนตั้งแต่วันที่มารับการตรวจเซลล์วิทยาครั้งแรก ผู้ป่วย 24 คนมีผลการทดสอบปกติ ผู้ป่วย 8 คนมีผลการทดสอบผิดปกติ โดยเป็น high grade squamous intraepithelial lesion 1 คน ที่เหลืออีก 7 คนเป็น ASCUS ซ้ำ โดยผู้ป่วยที่เป็น ASCUS ซ้ำ 5 คน ได้มาตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปี แต่มีผู้ป่วยอีก 3 คนที่ไม่มาตรวจติดตาม จึงไม่ทราบผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย

ผู้ป่วย 138 คน ได้รับการตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปี มีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 2

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วย 1 คนเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะ Ib1 อายุ 37 ปี อาชีพค้าขาย เคยตั้งครรภ์และผ่านการคลอดบุตร 2 ครั้ง มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASCUS ได้รับการตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปี พบเส้นเลือดที่มีลักษณะผิดปกติ และได้รับการตัดชิ้นเนื้อจากปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น squamous cell carcinoma จึงได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy

ผู้ป่วย 115 คน คิดเป็นร้อยละ 64.6 ของผู้ป่วย 178 คน ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยวิธีที่แตกต่างกัน มีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

ผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายของผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น atypical squamous cells of undetermined significance ครั้งแรกและไม่เคยเป็นรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งหรือมะเร็งปากมดลูกมาก่อน 178 คนมีดังนี้ ผลปกติหรือไม่พบรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง 132 คน คิดเป็นร้อยละ 74.1 (ช่วงเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 67.1-80.4) พบรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งหรือมะเร็งปากมดลูก 43 คน คิดเป็นร้อยละ 24.2 (ช่วงเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 18.1-31.1) ในจำนวนนี้เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะ Ib1 1 คน และไม่ทราบผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย 3 คน คิดเป็นร้อยละ 1.7 (ช่วงเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ 0.3-4.8) มีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 4

## วิจารณ์

จากการศึกษาวิจัยนี้พบความชุกของของการติดเชื้อ human papilloma virus, cervical intraepithelial neoplasia และมะเร็งปากมดลูกจากผลการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น atypical squamous cells of undetermined significance ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2542 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2544 ร้อยละ 24.2 (ช่วงเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 18.1-31.1) เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยที่ทำจากที่อื่น มีความชุกตั้งแต่ร้อยละ 24-82 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน การวิจัยนี้พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษาร้อยละ 34.8 ซึ่งมากกว่าการวิจัยของ Stephen S. Raab และคณะ<sup>9</sup> ซึ่งมีผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาร้อยละ 27 ในการศึกษาของ Ken W. Alanen และคณะ<sup>6</sup> มีผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาร้อยละ 28 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของเจสกา ถินคำพรและคณะ<sup>19</sup> ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ไม่มารับการรักษาเมื่อตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูก

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น atypical squamous cells of undetermined significance จำนวน 273 คน

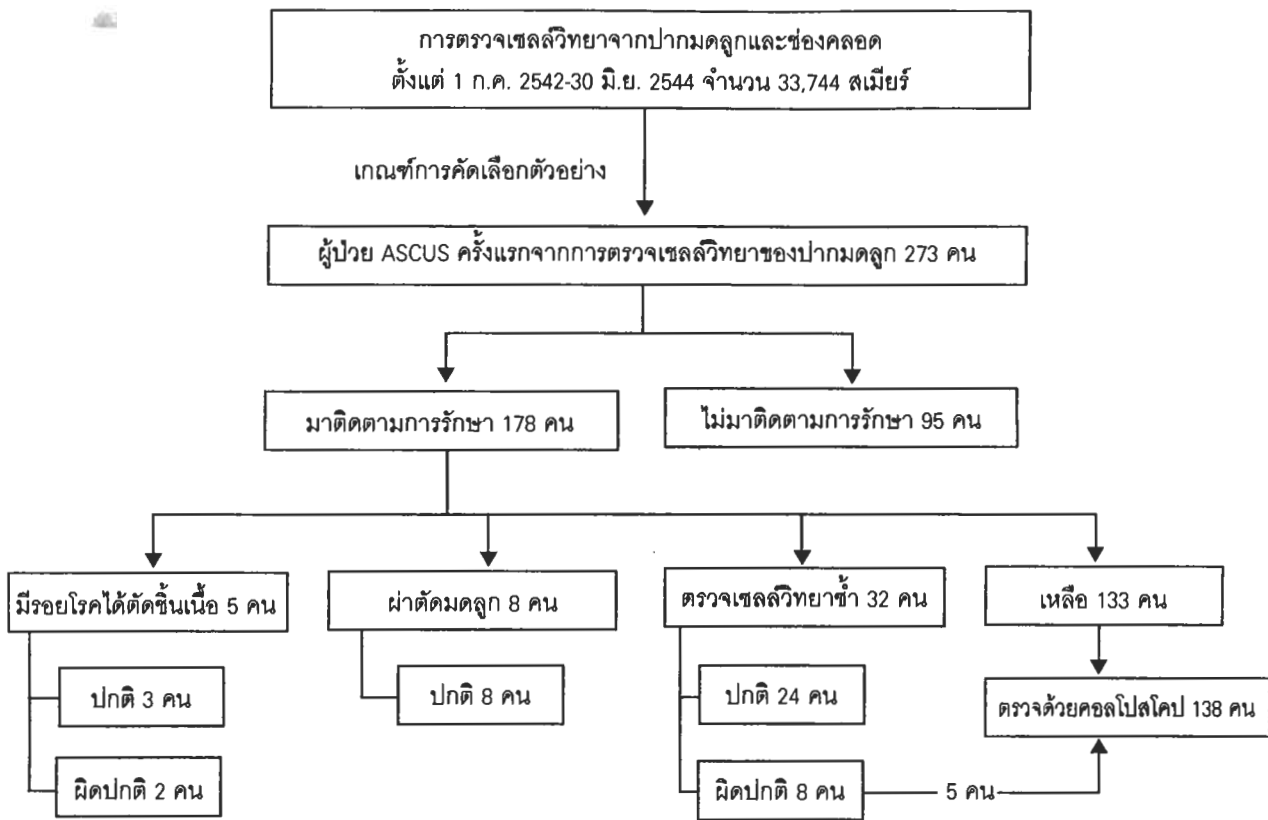
ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ)	มาติดตามการรักษา (ร้อยละ)	ไม่มาติดตามการรักษา (ร้อยละ)
<b>อายุ</b>			
≤ 25 ปี	28 (10.3)	14 (7.9)	14 (14.7)
26 - 45 ปี	166 (60.8)	108 (60.7)	58 (61.1)
46 ปีขึ้นไป	79 (28.9)	56 (31.5)	23 (24.2)
<b>อาชีพ</b>			
เกษตรกร	84 (30.8)	50 (28.1)	34 (35.8)
รับราชการ	72 (26.4)	49 (27.5)	23 (24.2)
แม่บ้าน	49 (17.9)	33 (18.5)	16 (16.8)
รับจ้าง	45 (16.5)	31 (17.4)	14 (14.7)
ค้าขาย	21 (7.7)	15 (8.4)	6 (6.3)
นักศึกษา	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.1)
<b>จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์</b>			
0	24 (8.8)	15 (8.4)	9 (9.5)
1	40 (14.7)	26 (14.6)	14 (14.7)
2	100 (36.6)	63 (35.4)	37 (38.9)
3	59 (21.6)	39 (21.9)	20 (21.1)
≥4	50(18.3)	35 (19.7)	15 (15.8)
<b>จำนวนครั้งของการคลอดบุตร</b>			
0	31 (11.4)	19 (10.7)	12 (12.6)
1	41 (15.0)	26 (14.6)	15 (15.8)
2	117 (42.9)	74 (41.6)	43 (45.3)
3	54 (19.8)	40 (22.5)	14 (14.7)
≥4	30 (10.9)	19 (10.7)	11 (11.6)

ที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในพ.ศ.2539 มีอัตราผู้ที่ไม่ได้มารับการรักษาร้อยละ 41.1 พบว่า การมาติดตามการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการเป็นกรณีศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง ค่าความชุกที่ได้ อาจจะไม่ตรงกับความเป็นจริงจากการที่มีผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาจำนวนมากทำให้เกิด migration bias<sup>20</sup> ผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์ใหม่อีกครั้ง ซึ่งเรียกว่า best case/ worst case analysis โดยให้ข้อสมมุติว่าผู้ป่วย 95 คนที่ไม่มาติดตามผลไม่เป็นรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง ดังนั้นความชุกเท่ากับ 43/ (178+95) หรือเท่ากับร้อยละ 15.8 (best case) ข้อสมมุติอีกแห่งหนึ่งคือ ทั้ง 95 คน เป็นรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง ดังนั้นความชุกจะเท่ากับ (43+95)/ 273

หรือร้อยละ 50.5 (worst case) ผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษา มีอาชีพเกษตรกรในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่มาติดตามการรักษา และน่าจะมีเศรษฐกิจต่ำกว่า ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งและมะเร็งปากมดลูกมากกว่าด้วย ผู้ป่วย 3 คนที่ไม่ทราบผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งและมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เป็น ASCUS 2-3 ครั้ง ร้อยละ 82 ของผู้ป่วยมีรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง<sup>6</sup>

จากเหตุผลดังกล่าวผู้วิจัยมีความเห็นว่าความชุกที่ได้ น่าจะน้อยกว่าความเป็นจริง ในการนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้เมื่อพบผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASCUS จึงมีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากอย่างน้อย 1 ใน 4 ของผู้ป่วย



แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขั้นตอนในการติดตามผลการตรวจ

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจปากมดลูกด้วยคอลโปสโคปีโดยแบ่งตามการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย ในผู้ป่วย 138 คน

ผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปี	ผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย						รวม
	ปกติ	ติดเชื้อ HPV	CIN			มะเร็งปากมดลูก	
			CIN I	CIN II	CIN III		
ปกติ	36	-	-	-	-	-	36
ปกติแต่ตัดชิ้นเนื้อ							
เนื่องจากเป็น ASCUS ซ้ำ	1	-	1	-	-	-	2
ผิดปกติและตัดชิ้นเนื้อ	60	15	5	6	13	1	100
<b>รวม</b>	<b>97</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>138</b>

ตารางที่ 3 แสดงผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วย 115 คนที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อจากปากมดลูกหรือตัดมดลูก

วิธีการ	ผลทางพยาธิวิทยาของปากมดลูก		รวม
	ปกติ	ผิดปกติ	
ตัดชิ้นเนื้อจากรอยโรคที่เห็น			
ด้วยคอลโปสโคปี	61	41	102
ตัดชิ้นเนื้อจากรอยโรคที่เห็นด้วยตาเปล่า	3	2	5
ผ่าตัดมดลูก	8	-	8
<b>รวม (ร้อยละ)</b>	<b>72 (62.6)</b>	<b>43 (37.4)</b>	<b>115 (100)</b>

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนและความชุกของผู้ป่วยแบ่งตามผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายของผู้ป่วย 178 คน ที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS

ผลการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ความชุก (ร้อยละ)
ปกติ	132	74.1
ติดเชื้อ HPV	16	9.0
CIN	26	14.6
มะเร็งปากมดลูก	1	0.6
ไม่ทราบผลการวินิจฉัย	3	1.7
<b>รวม</b>	<b>178</b>	<b>100</b>

มีความผิดปกติของปากมดลูก ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ซึ่งพบเหมือนกับรายงานของ Auger ค.ศ.1998<sup>12</sup> เพื่อเป็นการค้นหา และรักษาผู้ป่วยในระยะแรก ควรติดตามการตรวจอย่างรอบคอบ ได้แก่การตรวจด้วยคอลโปสโคปี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อาจจะไม่มาติดตามการรักษา<sup>21</sup> แม้ว่าการศึกษาที่เป็น randomized trial ของ Solomon D และคณะ<sup>22</sup> พบว่าชนิดของ HPV ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก มีความไวสูงในการคัดกรองหา CIN III แต่เนื่องจากการตรวจยังมีราคาสูงจึงไม่ได้ใช้ในประเทศไทย ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป ควรเพิ่มเติมการทบทวนดูผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกของผู้ป่วย เพื่อศึกษาว่าการแบ่งกลุ่มย่อย 23 ของ ASCUS จะมีผลต่อพยากรณ์โรคหรือไม่

### บทสรุป

ความชุกของการติดเชื้อ human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia และมะเร็งปากมดลูก จากผลการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น atypical squamous cells of undetermined significance เท่ากับร้อยละ 24.2 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาของปากมดลูกเป็น ASCUS ควรได้รับการตรวจด้วยคอลโปสโคปีเพื่อเป็นการค้นหา และรักษาผู้ป่วยในระยะแรกก่อนที่จะเป็นมะเร็งปากมดลูก

### เอกสารอ้างอิง

1. สมเกียรติ ศรีสุพรรณดิฐ, ณัฐพงศ์ อิศรางกูร ณ อยุธยา. มะเร็งปากมดลูก. ใน: วสันต์ สิ้นะสมิต, บรรณาธิการ. ตำรามะเร็งนรีเวชวิทยา. เรียบเรียงครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ไชยลิตติก พับลิชชิง, 2542: 447-81.
2. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *Jama* 1994; 271: 1866-9.
3. Sidawy MK, Tabbara SO. Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears: a cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 423-7; discussion 427-9.
4. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *J Reprod Med* 1992; 37: 383-6.
5. The Bethesda System for reporting Cervical / vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1993; 37: 115-24.
6. Alanen KW, Elit LM, Molinaro PA, McLachlin CM. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 1998; 84: 5-10.
7. Titus K. Abnormal Pap smears, ASCUS still ob/gyn puzzle. *Jama* 1996; 276: 1014-6.
8. Raab SS, Bishop NS, Zaleski MS. Long-term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 57-62.
9. Terry RR. Management of patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) on Papanicolaou smears. *J Am Osteopath Assoc* 1996; 96: 465-8.

10. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *Jama* 1999; 281: 1605-10.
11. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *Acta Cytol* 1992; 36: 273-6.
12. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytol* 1997; 41: 1671-5.
13. Kobelin MH, Kobelin CG, Burke L, Lavin P, Niloff JM, Kim YB. Incidence and predictors of cervical dysplasia in patients with minimally abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 356-9.
14. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999; 21: 292-5.
15. Intarawichian N, Bunsodakorn R. Cervical histopathology in Class II Pap smear obtained by colposcopic directed biopsy at Bhumibol Adulyadej hospital. *Thai Obstet Gynaecol* 1999; 11: 169-72.
16. Lousuebsakul V, Knutsen SM, Gram IT, Akin MR. Clinical impact of atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic comparison. *Acta Cytol* 2000; 44: 23-30.
17. ทวีป กิตยาภรณ์. Sample size estimation. ใน: ประทีภษ์ โอประเสริฐสวัสดิ์, บรรณานิการ. *วิจัยทางคลินิก. เรียบเรียงครั้งที่ 1.* กรุงเทพฯ: โอลิสติก พับลิชชิ่ง, 2538: 65-81.
18. สมจิตต์ จตไพฑูรย์. การวิจัยเชิงพรรณนา. ใน: ไพโรจน์ วิฑูรณิษฐ์, อริสรา พวงมาลี. *บรรณานิการ. ระเบียบวิธีวิจัยสำหรับแพทย์ประจำบ้าน สาขาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 1.* กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย, 2538: 52-8.
19. Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Jitpakdeebodin S. Loss to follow-up of patients with abnormal Pap smear: Magnitude and reasons. *J Med Assoc Thai* 1998; 81: 862-5.
20. เจศฎา ถิ่นคำรพ. *การพยากรณ์โรค. ใน: วีระชัย โค้วสุวรรณ, บรรณานิการ. เรียบเรียงครั้งที่ 3.* กรุงเทพฯ: Williams & Wilkins 2540: 862-5.
21. Bucchi L, Zani J, Pierrri C, Amadori A, Ghdone D, Folicadi S, Cortecchia S, Bondi A. Cervical screening behavior of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). *Diag Cytopathol* 2001; 24: 21-7.
22. Solomon D, Schiffman M, Tarone R, ALTS study group. Comparison of the management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293-9.

