

การรายงานผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาปากมดลูกด้วยระบบเบเทสดา (ตอนที่ 2)

นินา กาญจนาวีโรจนกุล

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

The Bethesda System for Cervical Cytology Report (Part II)

Nipa Kanjanavirojkul

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002

ระบบการรายงานผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาของอวัยวะสืบพันธุ์สตรี โดยเฉพาะปากมดลูก และช่องคลอดของเบเทสดา 1988, 1991 และ 2001 ดังรายละเอียดในบทฟื้นฟูวิชาการ ตอนที่ 1¹ มีองค์ประกอบที่เหมือนกัน 3 ส่วน คือ Specimen adequacy, General categorization และ Interpretation / result (Descriptive diagnosis) องค์ประกอบที่มีเพิ่มขึ้นในเบเทสดา 2001 อีก 3 ส่วน คือ Specimen type, Automated review and Ancillary testing และ Educational notes and suggestions

องค์ประกอบทั้งหมดในเบเทสดา 2001^{2,4} มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. Specimen type : Conventional smear versus Liquid based วิธี Conventional smear เป็นการเตรียมสไลด์แบบเดิม โดยใช้ Ayre's spatula หรือ Cytobrush ขูดเซลล์ปากมดลูก บ้ายลงบนสไลด์ แล้วคงสภาพเซลล์ทันทีด้วย Wet fixative หรือ Spray fixative วิธีใหม่คือ Liquid based เป็นวิธีที่ต้องใช้เครื่องมือราคาแพงช่วยเตรียมสไลด์ เช่น เครื่อง ThinPrep ราคาประมาณ 2 ล้านบาท โดยใช้ Cytocomb บ้ายเซลล์ปากมดลูกแล้วแกว่งในขวด Vial fixative นำไปเตรียมสไลด์จากเครื่อง ThinPrep สไลด์ที่เตรียมได้จะมีพื้นที่เป็นวงกลมตามขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของขวด Fixative ทำให้ลดเวลาในการอ่านสไลด์เมื่อเปรียบเทียบกับสไลด์ที่เตรียมแบบเดิม เซลล์ปากมดลูกก็ไม่ซ้อนทับกัน มีลักษณะเป็น Monolayer pattern สามารถลดปัญหาพื้นสเมียร์ที่สกปรกจากเศษเซลล์ที่ตาย เลือดมากเกินไป หรือมีเซลล์การอักเสบมากเกินไปวิธีใหม่จึงสามารถวินิจฉัยเซลล์ปากมดลูกผิดปกติได้ง่ายขึ้น เพิ่มความไว และความแม่นยำสูงขึ้น

2. Specimen adequacy มี 2 กลุ่ม คือ Satisfactory for evaluation (note presence / absence of endocervical /

transformation zone component) และ Unsatisfactory for evaluation (specify reason) มี 2 กลุ่มย่อย คือ Specimen rejected / not processed (specify reason) และ Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation because of ใน เบเทสดา 1988 และ 1991 เดิมมี 3 กลุ่ม กลุ่มที่ถูกตัดออกไปในเบเทสดา 2001 คือ Satisfactory for evaluation but limited by (specify reason) สไลด์ที่เคยประเมินว่าอยู่ในกลุ่มนี้ อาจมีเหตุผลว่าไม่พบ Endocervical cells หรือ Squamous metaplastic cells ใน สเมียร์ แสดงว่า สไลด์นั้นอาจไม่ได้เซลล์ที่สุ่มจากบริเวณ Transformation zone ลักษณะแบบนี้ ในเบเทสดา 2001 บางส่วนอาจจัดอยู่ใน Satisfactory for evaluation บางส่วนอาจจัดอยู่ในกลุ่ม Unsatisfactory for evaluation จากสาเหตุข้างต้นจึงต้องกำหนดเกณฑ์ต่างๆ ขึ้นมาเพื่อให้คนอ่านสไลด์สามารถประเมิน ได้ว่าสไลด์นั้นควรอยู่ในกลุ่มใดในเบเทสดา 2001 สไลด์ที่สามารถให้การวินิจฉัยได้ในกลุ่ม Satisfy ต้องรายงานว่ามีหรือไม่มี Endocervical cell หรือ Squamous metaplastic cell ซึ่งเป็นหลักฐานว่าสุ่มได้เซลล์บริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ผิดปกติมากที่สุด คือบริเวณ Transformation zone สไลด์ที่สามารถวินิจฉัยได้ต้องพบเซลล์สควมัสไม่ต่ำกว่า 8,000-12,000 เซลล์ จากการเตรียมแบบเดิม ไม่ต่ำกว่า 5,000 เซลล์จากการเตรียมแบบ ใหม่ ต้องพบ Endocervical cell หรือ Squamous metaplastic cell ไม่ต่ำกว่า 10 เซลล์ ใบรายงานส่งตรวจต้องมีข้อมูลประวัติส่วนตัว การมีประจำเดือนครั้งสุดท้ายและประวัติทางคลินิกครบถ้วน สไลด์ผู้ป่วยมีการระบุชื่อชัดเจน ส่วนสไลด์ที่ถูกปฏิเสธไม่รับเข้าห้องปฏิบัติการเซลล์วิทยาเพื่อย้อมสีนั้น อาจมีเหตุผลเพราะไม่มีชื่อผู้ป่วยบนหัวสไลด์ หรือประวัติไม่ครบถ้วน สไลด์ที่ผ่านขบวนการย้อมแล้ว แต่ไม่สามารถวินิจฉัยผลทางเซลล์วิทยาได้

อาจมีสาเหตุเพราะ พบเซลล์สความัสน้อยกว่า 8,000 เซลล์ในสเมียร์ที่เตรียมแบบเดิม หรือน้อยกว่า 5,000 เซลล์ในสเมียร์ที่เตรียมด้วยเครื่องThinPrep, พบเซลล์เสื่อมสภาพรายละเอียดของนิวเคลียส ไม่ชัดเจน (Poor fixation), สเมียร์หนาเกินไป หรือมีปัจจัยอื่นบดบังเซลล์ปากมดลูกจากการมีเลือดมาก มีเซลล์การอักเสบมาก เป็นต้น

3. General categorization มี 3 กลุ่ม Negative for intraepithelial lesion (NIL) or malignancy, Epithelial cell abnormality และ Other ในกลุ่ม NIL ของเบเทสดา 2001 รวม Organisms และ Other non-neoplastic findings เซลล์ปากมดลูกปกติมีการรายงานผลในระบบเบเทสดา 1988 และ 1991 เป็น Within normal limit แต่ในเบเทสดา 2001 รายงานเป็น NIL และเอา Benign cellular change ออกจากกลุ่มใหญ่ แต่ไปรวมอยู่ในกลุ่มย่อยของ Other non-neoplastic findings เป็น Reactive cellular change associated with inflammation, Radiation หรือ Intrauterine contraceptive device (IUD)

4. Interpretation / Result การรายงานผลในกลุ่มของ NIL มี 2 กลุ่มย่อย คือ กลุ่ม Organisms ต่างๆ ซึ่งมี *Trichomonas vaginalis*, Fungal organisms morphologically consistent with *Candida spp.*, Shift in vaginal flora suggestive of bacterial vaginosis, Bacterial morphologically consistent with *Actinomyces spp.*, Cellular changes associated with *Herpes simplex virus* ส่วนกลุ่ม Other non-neoplastic findings มี 3 กลุ่มย่อย คือ กลุ่ม Reactive cellular changes ที่มีผลจาก Inflammation / repair, Radiation, IUD กลุ่ม Glandular Cells status post hysterectomy ในหญิงหลังการผ่าตัดมดลูก และกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีลักษณะสเมียร์แบบ Atrophy

กลุ่ม Epithelial cell abnormalities ส่วน Squamous cells ที่มีการเปลี่ยนแปลง คือ Atypical squamous cells (ASC) เบเทสดา 1991 เดิมใช้ Atypical cells of undetermined significance (ASCUS) favor reactive, favor neoplastic, NOS ในการประชุมเชิงปฏิบัติการเบเทสดา 2001 มีบางกลุ่มอยากเอา ASCUS ออกไป แต่ในที่สุดที่ประชุมมีมติให้ต้องรายงานเหมือนเดิม เพราะประมาณ 10-20% ของกลุ่ม ASCUS ที่มีการตรวจติดตาม แล้วพบว่ามีความรุนแรงมากขึ้นเป็น Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 หรือ CIN 3 และประมาณ 1 ใน 1,000 รายที่มีโอกาสเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ดังนั้นในเบเทสดา 2001 จึงจัด ASC เป็น 2 กลุ่ม คือ ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) และ ASC-H (Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL) มีการวินิจฉัย ASC-H ประมาณ 5-10% ของ ASC ทั้งหมดโดย พบเซลล์ปากมดลูกชนิด Atypical squamous metaplastic cells ที่ยังมีลักษณะไม่ชัดเจนพอที่จะวินิจฉัย

ความผิดปกติระดับ High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ได้

กลุ่ม Squamous intraepithelial lesion (SIL) มี Low-grade SIL (LSIL) และ High-grade SIL (HSIL) ส่วนใหญ่เหมือนเดิม แต่ในเบเทสดา 2001 เพิ่ม With features suspicious for invasion ใน HSIL บางรายที่พื้นสเมียร์ยังไม่มี Tumor diathesis background แต่เซลล์มะเร็งเริ่มมีหน้าตาแปลกประหลาดหลายขนาด และหลายรูปร่าง (Bizarre and pleomorphism) แสดงว่ามะเร็งปากมดลูกเพิ่งเริ่มลุกลาม ทำให้เกณฑ์การวินิจฉัย Invasive squamous cell carcinoma ยังไม่ชัดเจน

กลุ่ม Glandular cells เลิกใช้ AGUS (Atypical glandular cells of undetermined significance) เพราะจะสับสนกับคำว่า ASCUS ของกลุ่ม Squamous cells ส่วน AGUS เดิมในเบเทสดา 1988,1991 ให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ Benign appearing reparative findings เป็น Favor reactive จนถึง Adenocarcinoma in situ (AIS) of endocervical cells เป็น Probably neoplastic ในเบเทสดา 2001 เปลี่ยนมาใช้ Atypical glandular cells (AGC) และเพิ่ม AGC, favor neoplastic ในรายที่ดูเหมือนจะเป็น AIS แต่รายละเอียดไม่ชัดเจนพอ และเพิ่ม Endocervical adenocarcinoma in situ

กลุ่ม Other ในเบเทสดา 2001 ให้รายงานเมื่อพบ Endometrial cells ในหญิงอายุเท่ากับหรือมากกว่า 40 ปี เพราะการพบ Endometrial cells ในหญิงวัยนี้มีโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นภาวะกิ่งมะเร็ง (Endometrial hyperplasia) หรือมะเร็งเยื่อบุมดลูก (Endometrial carcinoma) แต่อัตราการพบความผิดปกติของเยื่อบุมดลูกจากแป็ปสเมียร์ยังน้อย เพราะ แป็ปสเมียร์เป็นการตรวจคัดกรอง (Primary screening test) สำหรับ SIL และ Squamous cells carcinoma เป็นส่วนใหญ่ ไม่ใช่หาความผิดปกติของ Endometrium

5. Automated review and Ancillary testing ปัจจุบันมีเครื่องคอมพิวเตอร์ราคาแพงที่ใช้อ่านสไลด์แทนคน สามารถคัดกรองสไลด์ปกติออกไปได้ส่วนหนึ่ง ซึ่งปัจจุบันนิยมนำมาใช้กับระบบควบคุมคุณภาพการวินิจฉัย (Quality assurance) สไลด์ที่อ่านด้วยเครื่องต้องรายงานในส่วน Automated review ว่าใช้ระบบใดของ Automated computer system ตัวอย่างของ Ancillary testing เช่น การติดเชื้อไวรัส Human papilloma virus ในปัจจุบันมีการทดสอบทางชีวโมเลกุลได้ เช่น การทำ HPV DNA testing ที่เป็น Molecular test ต้องรายงาน Type of assay และผลการทดสอบในเบเทสดา 2001 ด้วย

6. Educational notes and suggestions ในการประชุมเชิงปฏิบัติการเบเทสดา 2001 ที่มีหลายองค์กรเกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาคนไข้ ได้กำหนดแนวทางการรักษา และการเฝ้าตรวจติดตามผลที่เหมือนกันเป็น The 2001 Consensus

guidelines for the management and clinical follow up of cervical cytological abnormalities (Terminology) บางส่วนถูกตัดทิ้งไป (Eliminated) บางส่วน
รายละเอียดการเปลี่ยนแปลงของเบเทสดา 2001 ที่ เพิ่มเข้ามา (Added) และการเปลี่ยนชื่อ (modification) ได้สรุป
แตกต่างจากเบเทสดา 1988 และ 1991 โดยมีคำศัพท์ ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Terminology revisions in the 2001 Bethesda system²

Eliminated

Satisfactory / but limited by
Benign cellular changes (as a separate category)
ASCUS, favor reactive
ASCUS, favor neoplastic
AGUS, favor reactive
AGUS, favor dysplasia
Hormonal evaluation

Added

Specimen Type
ASC-US
ASC-H
With features suspicious for invasion
AGC
AGC, favor neoplastic
Endocervical AIS
"Other" category to include endometrial cells in women at least 40 years of age
Automated review
Ancillary testing
Educational notes and suggestions

Modification

Renaming "Within normal limits" to "Negative for intraepithelial lesion or malignancy"
Organisms and Other non-neoplastic findings optional under "Negative for intraepithelial lesion or malignancy"

ตัวอย่างการรายงานผลแบบเบเทสดา 2001

ตัวอย่าง 1. - Satisfactory for evaluation, transformation zone present

- Negative for intraepithelial lesion/malignancy

ตัวอย่าง 2. - Satisfactory for evaluation, no transformation zone component identified

- Negative for intraepithelial lesion/malignancy

- Optional note : Data is conflicting regarding the significance of endocervical/transformation zone elements. While cross-sectional studies indicate that epithelial lesions are more common when such elements are present, longitudinal studies fail to show that women lacking such elements are at increase risk for epithelial lesions. Attention to regular screening is suggested

ตัวอย่าง 3. - Specimen rejected because of slide received unlabeled

- Optional comment: unsatisfactory for evaluation due to specimen rejection

ตัวอย่าง 4. - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation epithelial abnormality because of obscuring inflammation

- *Trichomonas vaginalis* identified

- Consider repeat Pap after treatment of *Trichomonas*

เอกสารอ้างอิง

1. นิกา กาญจนวิโรจน์กุล. การรายงานผลการวินิจฉัยเซลล์วิทยาปากมดลูกด้วยระบบเบเทสดา (ตอนที่ 1) ศรีนครินทร์เวชสาร 2547; 19: 75-8
2. Apgar BS, Zoschnick L, Wright Jr TC. The 2001 Bethesda System Terminology. Am Fam Physician. 2003; 68:1992-8
3. Chheng DC, Roberson J, Gidley J, Eltoun I. Bethesda 2001 Impact on the Reporting of Gynecologic Cytology. Acta Cytol 2004; 48: 355-62
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-9

