

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี Liquid-based cytology และตรวจหาไวรัสหูดในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

อุษณีย์ นาคพงษ์, พ.บ.*

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูก พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในสตรีทั่วโลก การตรวจคัดกรองด้วยวิธี Papanicolaou cytology ให้ผลลบลงได้มากกว่า 50% มีวิธีการใหม่ที่น่าสนใจในการตรวจคือ Liquid-based cytology เพื่อเพิ่มโอกาสตรวจพบเซลล์ผิดปกติได้ดีขึ้นและส่งตรวจหาไวรัสหูดได้ **วัตถุประสงค์:** หาอุบัติการณ์การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีดังกล่าวและผลการตรวจ ร้อยละของการตรวจพบไวรัสหูดชนิดความเสี่ยงสูง อายุที่ตรวจพบไวรัส และอุบัติการณ์ผลการตรวจติดตามผล กรณีที่พบเซลล์ผิดปกติหรือพบไวรัส **วิธีการศึกษา:** ศึกษาย้อนหลัง ในสตรีที่มารับการตรวจมะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่าง พ.ศ. 2552-2555 ด้วยวิธี Liquid-based cytology โดยที่ทุกรายจะมีการส่งตรวจหาไวรัสหูด **ผลการศึกษา:** พบการส่งตรวจด้วยวิธี Liquid-based cytology 74 ราย (ร้อยละ 0.26) ซึ่งตรวจพบเซลล์ผิดปกติ 4 ราย ตรวจพบไวรัสชนิดความเสี่ยงสูงร้อยละ 20.27 และช่วงอายุ ที่พบมากที่สุดคือ 50-59 ปี 8 ใน 15 ราย (ร้อยละ 53.33) มีการตรวจติดตามผลจากที่พบเซลล์ผิดปกติหรือพบไวรัส พบว่า 4 ราย ตรวจพบ Low grade lesions ที่เหลือผลปกติ **สรุป:** การตรวจซ้ำด้วยวิธี Liquid-based cytology with human papillomavirus testing ในรายที่ conventional pap cytology ผิดปกติ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจให้แม่นยำยิ่งขึ้น ส่วนการตรวจคัดกรองประจำปีนั้น กรณีพบเซลล์ผิดปกติหรือตรวจพบไวรัสชนิดความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยก็จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาความผิดปกติ ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วขึ้น ได้ผลตรวจที่แม่นยำถูกต้อง

คำสำคัญ: การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก, liquid-based cytology, ไวรัสหูด

Abstract: Cervical cancer screening by Liquid-based cytology with human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in Maharat Nakhon ratchasima Hospital

Usanee Nakphong, M.D.*

*Department of Anatomical Pathology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000
Nakhon Racth Med Bull 2012; 36: 181-86.

Abstract: Cervical cancer is the second most common in woman worldwide. Screening with the Papanicolaou cytology was performed and false negative more than 50%. Liquid-based cytology, new method has been increase the chance of detecting abnormal cells and human papillomavirus can be detected in this specimen. **Objectives:** The incidence of cervical cancer screening with LBC, the percentage of detected high-risk human papillomavirus types, age interval was detected virus and the incidence of follow up case in abnormal cells or had detected virus. **Methods:** A descriptive retrospective study was performed in cervical cancer screening by liquid-based cytology with human papillomavirus testing in Maharat Nakhon ratchasima Hospital during the period 2009-12. **Results:** cervical cancer screening with LBC was performed in total of 74 women (0.26%), 4 cases were abnormal cytology. 15 cases (20.27%) were detected high-risk human papillomavirus types and age interval was 50-59 years. Further investigated were done in 8/15 cases (53.33%), results were low grade lesions (4 cases) and negative intraepithelial lesions or malignancy (4 cases). **Conclusion:** Repeat test by liquid-based cytology with human papillomavirus testing in abnormal conventional pap smear help improve the efficiency and accuracy. Abnormal cytology or detect high-risk human papillomavirus types in primary cervical cancer screening cases, which of patients will be investigated further to determine disorders and help diagnosed faster. The result is accurate.

Keywords: Cervical cancer screening, liquid-based cytology, human papillomavirus

ภูมิหลัง

มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในสตรีทั่วโลก และพบบ่อยสุดของมะเร็งทั้งหมด ในประเทศกำลังพัฒนาซึ่งรวมถึงประเทศไทยด้วย^(1,4) การตรวจคัดกรองเซลล์มะเร็งทำได้โดยการตรวจด้วยวิธี Papanicolaou cytological examination (conventional pap smear)⁽²⁾ ซึ่งมีมานานกว่า 50 ปี พบว่ายังมี การตรวจที่ให้ผลลบลงได้มากกว่า 50% เนื่องจากมีข้อผิดพลาดจากการสู่มตัวอย่างหรือจากคุณภาพสไลด์ที่ไม่ดี รวมทั้งมีการปนเปื้อนของเลือดหรือมูกขาวทำให้มีการบดบังเซลล์ที่ผิดปกติ⁽³⁾ มีโอกาสที่จะตรวจไม่พบความผิดปกติที่มีอยู่ ปัจจุบันมีวิธีการใหม่ที่นำมาใช้ในการตรวจหาเซลล์ผิดปกติจากปากมดลูกและในช่องคลอดด้วยวิธี Liquid-based cytology (ThinPrep Pap Test[®])^(9,11) เป็นการเก็บตัวอย่างด้วยอุปกรณ์เฉพาะ โดยการป้ายเช็ดผิวจากบริเวณปากมดลูกและนำเซลล์ตัวอย่างที่เก็บมาใส่ลงในขวดน้ำยา

เพื่อรักษาเซลล์ จากนั้นนำมาเข้าเครื่องอัตโนมัติในการเตรียมเซลล์บนสไลด์แก้วมีการกำจัดสิ่งปนเปื้อนของมูกเซลล์เม็ดเลือด หรือลดการซ้อนทับกันของเซลล์ที่หนาแน่นเกินไป ซึ่งช่วยในการปรับปรุงคุณภาพของการเตรียมสไลด์ ทำให้เพิ่มโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติได้ดีขึ้น นอกจากนี้เซลล์ตัวอย่างสามารถนำไปส่งตรวจหา DNA ของไวรัสหูด ซึ่งมีวิธีตรวจโดย The Hybrid Capture HPV DNA Assay ซึ่งอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ระบุว่ามีความสามารถในการวัดปริมาณไวรัส ดังนั้นจึง เฉพาะเจาะจง (specificity) ในการตรวจมากขึ้น⁽⁵⁾ การศึกษาในระหว่างปี ค.ศ. 1990⁽⁴⁾ พบว่าไวรัสหูด มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยเฉพาะ ในชนิดความเสี่ยงสูง (high risk HPV types)^(6-8,10,12-13) ซึ่งประกอบไปด้วยชนิด 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68 สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดโรคมามากสุด ได้แก่ไวรัสชนิด 16 และ 18 ในปี ค.ศ. 2009⁽¹⁴⁾ American College of Obstetricians

and Gynecologists ได้แนะนำให้มีการตรวจ HPV DNA testing ร่วมกับการตรวจ conventional pap smear ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากไม่ต้องมารับการตรวจบ่อยและสามารถคัดกรองได้ดี และมีการศึกษาในประเทศอื่น ๆ พบว่ามีประโยชน์ในกรณีที่ตรวจหาชนิดของไวรัสหูดให้ผลลบ และผลปกติ ในการตรวจ conventional pap smear 3 ครั้ง ในกลุ่มสตรีที่มีอายุมากกว่า 30 ปี ช่วยยืดระยะเวลาในการมารับการตรวจคัดกรองเป็นทุก 3 ปี⁽⁴⁾ นอกจากนี้ พบว่าเมื่อมีการตรวจ ติดตามผลด้วยวิธี Liquid-based cytology ในกลุ่มผู้ป่วย ที่มีการตรวจหาชนิดของไวรัสหูดเป็นลบ แต่ผลตรวจทางเซลล์วิทยา มีความผิดปกติ โดยเฉพาะกลุ่ม Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) ผลการตรวจติดตาม พบเป็นกลุ่ม high grade lesion^(5, 15-16) ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา เริ่มนำการตรวจด้วยวิธี Liquid-based cytology มาใช้ในการตรวจมะเร็งปากมดลูก ประมาณ 3-4 ปี แต่ยังไม่เคยมีการศึกษา รวบรวมอุบัติการณ์ ในการส่งตรวจ, ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา, ชนิดของไวรัสที่ตรวจพบ รวมทั้งเมื่อมีการตรวจติดตามผล ในกลุ่มสตรีที่ตรวจพบเซลล์ผิดปกติ หรือตรวจพบไวรัสจากเซลล์ตัวอย่าง ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาหรือตรวจขึ้นเนื้อเป็นอย่างไร ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาข้อมูลดังกล่าว เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการตรวจเพื่อให้เหมาะสม และเกิดประโยชน์สูงสุด ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกและ วางแผนการติดตามการรักษาในรายที่มีความผิดปกติในอนาคต

วิธีการศึกษา

ศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง จากข้อมูลทางเซลล์วิทยา ของสตรีที่มาตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาด้วยวิธี Liquid-based cytology ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2555 โดยที่ทุกรายจะมีการส่งตรวจ

หาชนิดไวรัสหูดด้วย โดยส่งตรวจถูกนำมาส่งยังกลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิชา เพื่อนำเข้าเครื่องอัตโนมัติ ในการเตรียมเซลล์บนสไลด์แก้ว ส่วนการตรวจหาชนิดของไวรัส จะถูกส่งไปตรวจที่กรุงเทพฯ ในสถาบันที่ทางกลุ่มงานฯ ได้ติดต่อไว้ รวมทั้งการตรวจด้วยวิธี conventional pap smear ที่พบว่ามีเซลล์ผิดปกติ ก่อนที่จะมีการตรวจซ้ำด้วยวิธีดังกล่าว และขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยกรณีที่มีการตรวจติดตามผล เกณฑ์การคัดแยกออกจากโครงการได้แก่ ส่งตรวจที่มีเซลล์ไม่เพียงพอในการวินิจฉัย (Unsatisfied specimen)

การวิเคราะห์ข้อมูล

เชิงพรรณนาวิเคราะห์ความถี่และร้อยละของการส่งตรวจเซลล์วิทยาและผลตรวจตาม The Bethesda System 2001 ความถี่และร้อยละของการตรวจพบไวรัสพร้อมทั้งจำแนกชนิด ความถี่ช่วงอายุของสตรีที่ตรวจพบไวรัส รวมถึงร้อยละของการตรวจติดตามผล ในกรณีที่ตรวจพบเซลล์ผิดปกติหรือตรวจพบไวรัส

ผลการศึกษา

ในระยะเวลาดังกล่าว พบจำนวนการส่งตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี Liquid-based cytology 75 ราย จากจำนวนผู้มาตรวจคัดกรองทั้งหมด 28,034 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.27 ซึ่งมีสิ่งส่งตรวจที่เซลล์ไม่เพียงพอในการวินิจฉัย (Unsatisfied specimen) จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.33) เหลือผู้เข้าเกณฑ์การคัดเลือก 74 ราย ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาผิดปกติ 70 ราย และพบเซลล์ผิดปกติ 4 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

การตรวจหาไวรัส (Human papillomavirus DNA testing) ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 และ พ.ศ. 2555 ใช้การตรวจด้วยวิธี Hybrid Capture II system method และ Cervista™ method ตามลำดับ ซึ่งการรายงานผล จะแบ่งออกเป็น “Positive high risk group of HPV” และ “Negative high risk group of HPV” มีความแตกต่างกันคือ Cervista™ method เมื่อรายงาน

ตารางที่ 1 แสดงผลการตรวจมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี Liquid-based cytology

ผลการตรวจ	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555
Negative for intraepithelial lesion or malignancy,	7	3	14	9
reactive cellular change associated with inflammation	6	1	4	6
reactive cellular change associated with Candida spp.	2	0	2	2
reactive cellular change associated with atrophy	1	0	1	12
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)	1	0	0	2
Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	1	0	0	0

ผลเป็นบวก จะส่งตรวจหาไวรัสชนิด 16 และ 18 เพิ่มเติม (High risk group of HPV ประกอบด้วยชนิด 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68)

ตรวจพบ high risk group of HPV ทั้งหมด 15 ราย (ร้อยละ 20.27) มี 8 ราย ตรวจพบในช่วงปี พ.ศ. 2552-2554 แต่ไม่สามารถจำแนกชนิดได้เนื่องจากข้อจำกัด จากการตรวจ ส่วนอีก 7 ราย ที่ตรวจในปี พ.ศ. 2555 ตรวจพบ high risk group of HPV และจำแนกชนิดไวรัส ได้ดังนี้คือ 3 ราย เป็น HPV type 16: 1 ราย เป็น HPV type 18, 31, 39 และ 61: 3 ราย ตรวจไม่พบไวรัสชนิด 16 และ 18 ความสัมพันธ์ในการตรวจพบไวรัสและ ผลเซลล์วิทยาในแต่ละปี และช่วงอายุของสตรีที่ตรวจพบไวรัสแสดงในตารางที่ 2 และ 3 ซึ่งพบว่าตรวจพบ precancerous cervical lesions (ASCUS, LSIL) 3 ราย และช่วงอายุ 50-59 ปี มีความถี่ในการตรวจพบไวรัส มากสุด

จาก 74 ราย มี 2 ราย ที่ตรวจด้วยวิธี Liquid-based cytology ในการตรวจติดตามผล กรณีที่ตรวจพบ ASCUS จากการตรวจ Conventional pap smear เมื่อตรวจติดตามผลด้วยวิธีดังกล่าว พบว่า 1 ราย ผลเซลล์ปกติ แต่ตรวจพบไวรัสชนิด 18, 31, 39 และ 61 ผลตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกอักเสบและติ่งเนื้อ (polyp) อีก 1 ราย ผลเซลล์ปกติ และตรวจไม่พบไวรัส

72 ราย เป็นกลุ่มที่มาตรวจคัดกรองประจำปี พบว่ากรณีที่ผลเซลล์ผิดปกติหรือตรวจพบไวรัส มีทั้งหมด 15 ราย ดังนี้ 3 ราย ผลเซลล์ผิดปกติและ ตรวจพบไวรัส; 1 ราย เซลล์ผิดปกติและตรวจไม่พบไวรัส และ 11 ราย ผลเซลล์ปกติแต่ตรวจพบไวรัส

จาก 15 ราย มีผู้ที่ตรวจติดตามผล โดยการตรวจเซลล์วิทยาหรือชิ้นเนื้อ 8 ราย (ร้อยละ 53.33) พบว่า 4 ราย ผลปกติ; 1 ราย ผลเซลล์ ASCUS ตรวจพบ high risk group of HPV แต่ไม่พบชนิด 16 และ 18

ตารางที่ 2 ผลเซลล์วิทยาในรายที่ตรวจพบ High risk group of HPV

ผลการตรวจเซลล์วิทยา	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555
Negative for intraepithelial lesion or malignancy,	1	0	1	1
reactive cellular change associated with inflammation	1	1	0	1
reactive cellular change associated with Candida spp.	0	0	0	1
reactive cellular change associated with atrophy	1	0	1	3
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)	1	0	0	1
Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	1	0	0	0

ตารางที่ 3 ช่วงอายุที่ตรวจพบไวรัส

อายุ (ปี)	จำนวน (คน)
20-29	1
30-39	1
40-49	4
50-59	8
60-69	1

และผลชิ้นเนื้อ HPV infection; 1 ราย ผลเซลล์ปกติ ผลชิ้นเนื้อ HPV infection; 1 ราย ผลชิ้นเนื้อ cervical intraepithelial neoplasia I (CIN I) with koilocytotic change; 1 ราย ในปีแรกผลเซลล์ LSIL encompassing HPV และผล ชิ้นเนื้อ HPV change ปีต่อมาผลเซลล์ปกติ

วิจารณ์

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี Liquid-based cytology และตรวจหาไวรัสหูด การศึกษานี้ พบว่าการส่งตรวจ ร้อยละ 0.26 ซึ่ง น้อยมากเมื่อเทียบกับการตรวจด้วย conventional pap smear สาเหตุเนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจ ค่อนข้างสูง และผู้ป่วยต้องจ่ายเงินในการตรวจเอง และ โดยส่วนใหญ่เป็นการตรวจคัดกรองประจำปี 72 ราย (ร้อยละ 97.3) และ เป็นการตรวจติดตามผลในรายที่ conventional pap smear ผิดปกติ 2 ราย (ร้อยละ 2.7)

ตรวจพบไวรัสชนิดความเสี่ยงสูง (high risk group of HPV) ร้อยละ 20.27 ช่วงอายุที่ตรวจพบไวรัส มากสุด คือ 50-59 ปี ซึ่งในการศึกษาอื่น พบว่าการที่มี ไวรัสคงอยู่ 5-10 ปีหลังจากมีการได้รับเชื้อ ก่อให้เกิดการพัฒนา เป็นมะเร็งปากมดลูกได้⁽⁶⁾ และมะเร็งปากมดลูกจะไม่พบ ในสตรีที่ไม่มีไวรัสคงอยู่⁽⁴⁾ แต่การศึกษานี้แม้ว่าจะตรวจพบ ไวรัส แต่เมื่อตรวจ ติดตามผลยังไม่พบมะเร็งปากมดลูก ส่วนในกรณีที่ผลเซลล์ผิดปกติหรือตรวจพบไวรัส มีผู้ป่วยที่มาตรวจ ติดตามผล 8 ราย จากทั้งหมด 15 ราย (ร้อยละ 53.33) พบเป็นกลุ่ม Low grade lesions

ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่น พบว่ากรณีมี

ผลเซลล์ผิดปกติ เช่น ASCUS ซึ่งเมื่อมีการตรวจ ติดตาม ด้วยวิธีดังกล่าว พบว่าเป็น high grade lesions เนื่อง ด้วยในการศึกษานี้ในรายที่ conventional pap smear ผิดปกติ มีเพียง 2 ราย พบว่าเมื่อมีการตรวจซ้ำด้วยวิธี ดังกล่าว ตรวจพบไวรัสกลุ่มเสี่ยงสูง 1 ราย แต่ผลชิ้น เนื้อ ไม่พบความผิดปกติ และอีก 1 ราย ผลการตรวจ ปกติ ผลที่ได้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา อาจ มีข้อจำกัดเนื่องมาจากกลุ่มประชากรศึกษาน้อย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยรวบรวม ข้อมูลจากทะเบียนการส่งตรวจ ตั้งแต่มีการเริ่มตรวจ ด้วยวิธี Liquid-based cytology ซึ่งมีข้อจำกัด เนื่องด้วย ราคาค่าตรวจสูง ผู้ป่วยต้องจ่ายค่าตรวจเอง มีผลให้ ผู้ป่วยที่จะเลือกตรวจด้วยวิธีนี้น้อย ฉะนั้นกลุ่มประชากร การศึกษาจึงน้อย แม้ว่าผลลัพธ์ แตกต่างกับการศึกษาอื่น แต่ข้อมูลจากการศึกษานี้ เป็นข้อมูลเพื่อประกอบการ พิจารณาเลือกการตรวจที่เหมาะสมในการดูแลและ ติดตาม ผู้ป่วยต่อไป และหากอนาคต ราคาค่าตรวจถูกลง มีการใช้อย่างแพร่หลาย กลุ่มประชากรศึกษามากขึ้น ข้อมูลนี้ จะเป็นประโยชน์ในแง่ เป็นข้อมูลพื้นฐาน ใน การศึกษาวิจัยต่อไป

สรุป

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี Liquid-based cytology ร่วมกับการตรวจหาไวรัส หูด ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา พบได้น้อย (ร้อยละ 0.26) ในระยะเวลา 4 ปี ที่เริ่มมีการนำวิธีนี้ มาใช้ในการตรวจจนถึงปัจจุบัน จากการศึกษานี้ ในกลุ่ม ผู้ป่วย ที่ conventional pap cytology พบเซลล์ผิดปกติ เมื่อตรวจซ้ำ ผลเซลล์และผลชิ้นเนื้อปกติแต่ตรวจพบ ไวรัส พบว่าวิธีนี้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจ ให้แม่นยำยิ่งขึ้น ส่วนการตรวจคัดกรองประจำปีนั้น ได้ประโยชน์ กรณีพบเซลล์ผิดปกติหรือตรวจพบ ไวรัส ชนิดความเสี่ยงสูง ผู้ป่วยก็จะได้รับการตรวจเพิ่มเติม เพื่อหาความ ผิดปกติ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย ที่รวดเร็ว ถูกต้อง และแม่นยำขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Casamitjana M, Sala M, Ochoa, et al. Results of cervical cancer screening programme from an area of Barcelona (Spain) with a large immigrant population. *Eur J Public Health* 2009; 19(5): 499-503.
2. Chen H, Shu HM, Chang ZL, et al. Efficacy of pap test in combination with ThinPrep cytological test in screening for cervical cancer. *Asian Pac J cancer Prev* 2012; 13(4): 1651-5.
3. Dr. Amal Abd EI hafez. Liquid base cytology [homepage on the internet]. No date [cited 2012 Dec 20]. Available from: URL:<http://www.medfac.mans.edu.eg/english/staff/amalabdelhafez/liquid%20based%20cytology.swf>
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J clin Pathol* 2002 Apr; 55(4): 244-65.
5. Apgar BS, Brotzman G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal papanicolaou smear. *Am Fam Physician* 1999 May; 59(10): 2794-800.
6. Morasse L, Davidov A, Castellanos MR. The role of human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *JAAPA* 2009 Nov; 22(11): 20-3.
7. Bhatla N, Moda N. The clinical utility of HPV DNA testing in cervical cancer screening strategies. *India J Med Res* 2009 Sep; 130(3): 261-5.
8. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Sep; 9(9): 945-51.
9. The ThinPrep difference [homepage on the internet]. No date [cited 2012 Dec 20]. Available from: URL: http://www.thinprep.com/hcp/thinprep_difference/beyond_conventional_pap.html
10. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005 Jun; 191(11): 1796-807.
11. รศ. พญ. สุรินทร์ทิพย์ เปี่ยมสมบูรณ์, ThinPrep pap test [homepage on the internet]. No date [cited 2012 Dec 20]. Available from: URL: <http://www.bangkokhealth.nineweb.co.th/index.php/health/health-year/women/222-ตินเพรีพ-thinprep-pap-test.html>
12. Kovacic MB, Castle PE, Herrero R, et al. Relationships of human papillomavirus type, qualitative viral load, and age with cytology abnormality. *Cancer Res* 2006 Oct; 66(20): 10112-9.
13. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar; 103(5): 368-83.
14. Jin XW, Sikon A, Yen-Lieberman B. Cervical cancer screening: Less testing, smarter testing. *Cleve Clin J Med* 2011 Nov; 78(11): 737-47.
15. Negri G, Rigo B, Vittadello F, Mian C, Egarter-Vigl E. Abnormal cervicovaginal cytology with negative human papillomavirus testing. *Cancer* 2007 Oct; 111(5): 280-4.
16. Recio FO, Sahai Srivastava BI, Wong C, Hempling RE, Eltabbakh GH, Piver MS. The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based population with abnormal pap smears. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(3): 203-8.