เปรียบเทียบความแม่นยำในการตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็งและมะเร็งปากมดลูก จากการตรวจด้วยวิธีเซลล์วิทยา การตรวจด้วยกล้องขยายผ่านทางช่องคลอด และการตัดชิ้นเนื้อ ภายใต้การตรวจด้วยกล้องขยายผ่านทางช่องคลอด

Comparative accuracy of conventional cytology, colposcopy and colposcopic directed biopsy in detecting cervical precancerous and cancerous lesions

ณิชา นาคสุขสกุล

Nicha Naksukskul, M.D.

แผนกสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี

n_nicha11@hotmail.com

บทคัดย่อ

การตรวจด้วยวิธีเซลล์วิทยาแบบดั้งเดิม(conventional cytology)เป็นการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่เข้าถึงง่าย ใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยผู้ป่วยที่มีผลผิดปกติจะได้รับการตรวจด้วยกล้องขยายผ่านทางช่องคลอด (colposcopy) ร่วมกับตัดชิ้นเนื้อ (colposcopic directed biopsy) เนื่องจากการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความแม่นยำของ conventional cytology, colposcopy และ colposcopic directed biopsy กับผลพยาธิวิทยาจากการตัดปากมดลูกด้วยห่วงลวดไฟฟ้า (LEEP) ยังมีน้อย ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ เพื่อเปรียบเทียบความแม่นยำในการตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็ง และ มะเร็งปากมดลูก จากการตรวจด้วยวิธี conventional cytology, colposcopy และcolposcopic directed biopsy โดยมีผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP เป็นมาตรฐานอ้างอิง การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์โดยการสังเกต ณ จุดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีรอยโรค CIN 1, CIN 2 หรือ CIN 3 จากการตรวจด้วย colposcopicdirected biopsy ที่ได้รับการทำ LEEP ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 – ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน318 รายเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความแม่นยำ ความไว ความจำเพาะโดยใช้วิธีการทางสถิติผลการศึกษาพบว่า conventional cytology, colposcopy และ colposcopic directed biopsy มีความแม่นยำเท่ากับร้อยละ 74.5, 70.6 และ 87.4 ตามลำดับ มีความไวเท่ากับ 58.6, 73.7 และ 83.1 ตามลำดับ และมีความจำเพาะเท่ากับ

ร้อยละ 91.5, 66.7 และ 92.1 ตามลำดับ จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าวิธี colposcopic directedbiopsy มีความแม่นยำสูงที่สุด นอกจากนั้นยังมีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดในการตรวจหารอยโรคขั้นสูง

Abstract

Conventional cytology is the most feasible and available tool for cervical cancer screening in Thailand. Women with abnormal cytology receive a colposcopic examination and colposcopic directed biopsy of the cervix. However, there have been few comparative studies conducted on the accuracy of conventional cytology, colposcopy, and colposcopic directed biopsy. Therefore, the objective of this study was to compare the accuracy of these three methods, conventional cytology, colposcopy, and colposcopic directed biopsy, in detecting precancerous and cancerous lesions. Pathology reports from a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) were used as the gold standard. In this cross-sectional study, the data of patients who were diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grades 1, 2, or 3 by colposcopic directed biopsy and underwent LEEP between January 2016 and December 2020, totaling 318 cases, was collected from medical records. The results of the study regarding the accuracy, sensitivity, and specificity were analyzed by statistical methods. The accuracy of conventional cytology, colposcopy, and colposcopic directed biopsy was 74.5%, 70.6%, and 87.4%, respectively. The sensitivity of each method was found to be 58.6%, 73.7%, and 83.1%, respectively. The specificity of each method was calculated as 91.5%, 66.7%, and 92.1%, respectively. In conclusion, this study demonstrated that colposcopic directed biopsy has the highest diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity for detecting CIN 2 or higher lesions compared to conventional cytology and colposcopy.

หลักการและเหตุผล

มะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งในสตรีทั่วโลก และพบมากเป็นอันดับ 3 ในสตรีไทยรองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้[1] สาเหตุที่สำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูก คือ การติดเชื้อฮิวแมนแพปพิลโลมาไวรัส (human papilloma virus) หรือเชื้อเอชพีวีกลุ่มความเสี่ยงสูง (high-risk human papillomavirus, HPV)[2] แบบฝังแน่น(persistent infection) ซึ่งจะทำให้เซลล์ปากมดลูกเปลี่ยนแปลงเป็นรอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกระยะก่อนมะเร็ง และพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูกในที่สุด

รอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกระยะก่อนมะเร็งมี 2 ชนิดหลัก คือ ชนิดสแควมัส(squamous intraepithelial lesions, SIL) หรือมักเรียกว่า cervical intraepithelial

neoplasia (CIN) และ ชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา (adenocarcinoma in situ, AIS) รอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกชนิดสแควมัส (SIL หรือ CIN) เป็นชนิดที่พบได้บ่อย แบ่งความรุนแรงเป็น 3 ระดับ คือ CIN 1, CIN 2 และ CIN 3 หรือแบ่งตามความรุนแรงและโอกาสในการลุกลามเป็นมะเร็งปากมดลูก เป็น 2 ระดับ คือ LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) และ HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion)[3]แนวทางการรักษาจะขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรคจากผลพยาธิวิทยา ความสอดคล้องกันของผลพยาธิวิทยากับผลเซลล์วิทยาขนาดของรอยโรค อายุของสตรี ความต้องการธำรงภาวะเจริญพันธุ์ ความถนัดของแพทย์ และความพร้อมของหน่วยบริการสุขภาพ

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกสามารถตรวจพบรอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกระยะก่อนมะเร็งได้ วิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกมีหลายวิธี โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาใช้วิธีการตรวจเซลล์วิทยาแบบดั้งเดิม (conventional cytology) หรือ Pap smear วิธีการตรวจแบบ conventional cytology นี้ ยังคงเป็นการคัดกรองที่เข้าถึงง่ายและยังคงใช้เป็นการตรวจคัดกรองลำดับแรกที่ใช้อย่างแพร่หลายในโรงพยาบาลและสถานพยาบาลปฐมภูมิในประเทศไทย อย่างไรก็ตามความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยรอยโรคของปากมดลูกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 47.2-55.5 [4,5,6]และความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 64.8-75.0[5,6] ความไวและความจำเพาะของการตรวจ conventional cytology ในการตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็งระดับสูง (CIN 2 และ CIN 3) อยู่ที่ประมาณ 55.4 และ 96.8 ตามลำดับ[7]

การตรวจด้วยกล้องขยายผ่านทางช่องคลอดร่วมกับตัดชิ้นเนื้อ (colposcopic directed biopsy) เป็นอีกเครื่องมือหนึ่งที่ใช้ในการตรวจหารอยโรคระยะก่อนมะเร็งได้ แต่ไม่ได้มีบริการในทุกหน่วยบริการสุขภาพ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ conventional cytology ผิดปกติ จะเข้าสู่กระบวนการตรวจวินิจฉัยซึ่งได้แก่ การตรวจด้วยกล้องขยายผ่านทางช่องคลอด(colposcopy)ซึ่งมักจะทำร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อ (colposcopic directed biopsy) การขูดด้านในปากมดลูก (endocervical curettage, ECC)และการขูดเยื่อบุมดลูก (endometrial sampling) อย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างประกอบกันขึ้นอยู่กับความผิดปกติของผลการตรวจคัดกรองมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการตรวจพบรอยโรคของปากมดลูกจากการทำcolposcopic directed biopsy พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย colposcopic directed biopsy ที่ผลไม่พบความผิดปกติ แต่เมื่อติดตามโดยการตรวจซ้ำอีกครั้งในหนึ่งปีถัดมากลับพบว่าเจอรอยโรคที่ผิดปกติตั้งแต่ CIN 2 ขึ้นไป (CIN2+) ถึง 23.8%[8]มีผลการศึกษาถึงความไวของการทำ colposcopic directed biopsy อยู่ที่ประมาณ 93.1-97.3%[9,10]และพบว่าการตรวจcolposcopyเพียงอย่างเดียวโดยที่ไม่ได้ทำcolposcopic directed biopsy จะทำให้ประเมินรอยโรคต่ำกว่าความเป็นจริงได้ โดย

เฉพาะในรอยโรคที่มีความรุนแรง[10]

วิธีการยืนยันรอยโรคที่เป็นมาตรฐานอ้างอิงในการวินิจฉัย รวมถึงเป็นการรักษารอยโรคระยะก่อนมะเร็งด้วยนั้น คือ การตัดปากมดลูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา วิธีที่ปฏิบัติกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันคือการตัดปากมดลูกด้วยห่วงลวดไฟฟ้า (loop electrosurgical excision procedure, LEEP)[11]ซึ่งเป็นหัตถการที่รุกล้ำ (invasive procedure) ที่อาจทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (complication) ได้ เช่น ความเจ็บปวด เลือดออก แผลติดเชื้อ หรือการบาดเจ็บต่ออวัยวะข้างเคียง[12,13]ดังนั้นการทำ LEEP จึงใช้เพื่อวินิจฉัยและรักษาในผู้ป่วยที่ผลตรวจคัดกรองด้วยวิธี conventional cytology และ ผล colposcopic directed biopsy พบว่าสงสัยรอยโรคระดับสูง (CIN 2 และ CIN 3) [14] หรือการตรวจทั้งสองอย่างให้ผลที่ขัดแย้งกัน จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา พบว่ามีผู้ป่วยที่ผลการตรวจคัดกรองด้วย conventional cytology หรือการตรวจด้วย colposcopic directedbiopsy ให้ผลขัดแย้งกับผลพยาธิวิทยาจากการ LEEP กล่าวคือ พบว่าผลตรวจคัดกรองด้วยวิธี conventional cytology หรือ ผล colposcopic directed biopsy พบเป็นรอยโรคระดับสูง (CIN 2 และ CIN 3) แต่ผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP พบเป็นรอยโรคระดับต่ำ (CIN 1) หรือในทางตรงข้าม พบว่าผลตรวจคัดกรองด้วยวิธี conventional cytology หรือ ผล colposcopic directed biopsy พบเป็นรอยโรคระดับต่ำ (CIN 1) แต่ผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP พบเป็นรอยโรคระดับสูง(CIN2 และCIN 3) หรือแม้แต่มะเร็งปากมดลูก

ที่ผ่านมามีการศึกษาในต่างประเทศถึงความแม่นยำของการตรวจด้วยวิธี conventional cytology และcolposcopic directed biopsy แล้ว อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ส่วนมากยังเป็นการเปรียบเทียบความแม่นยำของ conventional cytology และ colposcopy โดยเปรียบเทียบกับผลพยาธิวิทยาจากการ biopsy เท่านั้น การเปรียบเทียบกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ยังมีน้อยซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าเป็นการยืนยันรอยโรคที่เป็นมาตรฐานอ้างอิงที่ดีที่สุด เพราะได้ชิ้นเนื้อจากทั่วบริเวณปากมดลูกมาตรวจ ถึงแม้จะเป็นหัตถการที่รุกล้ำ และอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่า แต่หากมีการเลือกผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม และผู้ทำมีประสบการณ์สูงสามารถลดข้อเสียดังกล่าวได้ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของงานวิจัยฉบับนี้เพื่อศึกษาความแม่นยำในการตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็ง และ มะเร็งปากมดลูก (CIN 2+) ของการตรวจด้วยวิธี conventional cytology, colposcopy และ colposcopic directed biopsy โดยมีผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP เป็นมาตรฐานอ้างอิง

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) ดำเนินการเก็บข้อมูลในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 ณ แผนกสูตินรีเวช

กรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี โครงร่างวิจัยได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัยเข้า(inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจ conventional cytology ผิดปกติ ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจด้วยกล้องขยายผ่านทางช่องคลอดร่วมกับตัดชิ้นเนื้อ (colposcopic directed biopsy) ว่ามีรอยโรค CIN 1, CIN 2หรือ CIN 3 และได้รับการทำ LEEP เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ เคยมีรอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกระยะก่อนมะเร็ง เคยเป็นมะเร็งปากมดลูก เคยผ่าตัดปากมดลูก และ ได้รับการตัดมดลูกภายใน 3 เดือนหลังจากการทำ LEEP

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตร $n_{Sen} = \frac{Z_{1-\alpha/2}^{2}\, Sens\,(1-Sens)}{d^2 x\, Prev}$ สำหรับการประมาณค่าความไว และสูตร $n_{Spec} = \frac{Z_{1-\alpha/2}^{2}\, Spec\,(1-Spec)}{d^2 x\,(1-Prev)}$ สำหรับการประมาณค่าความจำเพาะ โดยอ้างอิงค่าความไว ความจำเพาะ และค่าสัดส่วนประชากรที่ศึกษาจากการศึกษาก่อนหน้า[7,15] กำหนดค่าความคลาดเคลื่อนสมบูรณ์ (d) ที่ร้อยละ 10 และกำหนดระดับนัยสำคัญ α= 0.05 จะได้ขนาดตัวอย่าง 217 รายเป็นอย่างน้อย

ผู้วิจัยทำการทบทวนเวชระเบียนและเก็บข้อมูลผู้ป่วย 318 ราย ที่ได้รับการทำ LEEP ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2559 – ธันวาคม พ.ศ. 2563 ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (อายุ, สัญชาติ) ประวัติทางสูติกรรม (การตั้งครรภ์และการคลอด) ภาวะหมดระดู การคุมกำเนิด ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ LEEP ผลการตรวจ conventional cytology (รายงานผลเป็น NILM, ASC-US, LSIL, HSIL, ASC-H, AGC และ cancer) ผลการตรวจ colposcopy (รายงานผลเป็น low grade lesion และ high grade lesion) ผล colposcopic directed biopsy (รายงานผลเป็น CIN 1, CIN 2 และ CIN 3) และผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP (รายงานผลเป็นno dysplasia,CIN 1, CIN 2, CIN 3 และ cancer) โดยการตรวจ colposcopy การทำ colposcopic directed biopsy และ การทำ LEEP ผู้ปฏิบัติคือสูตินรีแพทย์ทั่วไปประจำโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาจำนวน 9 ราย ข้อมูลทั้งหมดถูกบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างใช้การวิเคราะห์และรายงานผลการศึกษาด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูล ค่าความแม่นยำ (accuracy) ค่าความไว(sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าคาดทำนายของผลบวก (positivepredictive value) ค่าคาดทำนายของผลลบ(negative predictive value) และค่าดัชนีความสอดคล้องสัมประสิทธิ์แคปปาของโคเฮน (Cohen's kappa coefficient)โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปและคุณลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาที่ได้รับการทำ LEEP

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 – 2563 ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 42.6± 10.2 ปี และส่วนใหญ่มีสัญชาติไทยร้อยละ 97.8 กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีประวัติเคยคลอดมาก่อน (multiparity) ร้อยละ 89.9 และส่วนมากเป็นวัยเจริญพันธุ์ (premenopause) ร้อยละ 75.5 กลุ่มตัวอย่างส่วนมากไม่ได้คุมกำเนิด ร้อยละ 42.1 มีการคุมกำเนิดแบบไม่ใช้ฮอร์โมน ร้อยละ 31.4 และใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิด ร้อยละ 25.8 ผล conventional cytology พบว่า ASC-US มากที่สุด รองลงมาคือ LSIL และ HSIL ร้อยละ 39.0, 21.7 และ 19.5 ตามลำดับ กลุ่มตัวอย่างได้รับการทำ colposcopy อย่างเพียงพอที่จะวินิจฉัยโรค (adequate colposcopy)ร้อยละ 91.5 ผล colposcopy (colposcopic impression) พบว่าส่วนมากเป็น high grade lesion ร้อยละ 37.1 ผล colposcopic directed biopsy ส่วนมากเป็น CIN 1 ร้อยละ 52.8 ส่วนผลพยาธิวิทยาจากการทำLEEP พบว่า CIN 3 มากที่สุด รองลงมาคือ CIN 1 และ no dysplasia ร้อยละ 39.6, 28.3 และ 19.5 ตามลำดับ กลุ่มตัวอย่างมีภาวะแทรกซ้อน (complications) จากการทำ LEEP ร้อยละ 21.7

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและคุณลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (N= 318)

Characteristics	N	(%)
Age, mean ± SD (years)	42.6 ± 10.2	
Nationality		
Thai	311	(97.8)
Other	7	(2.2)
Parity		
Nulliparity	30	(9.4)
Multiparity	286	(89.9)
Missing data	2	(0.6)
Menopausal status		
Premenopause	240	(75.5)
Postmenopause	78	(24.5)
Contraception		
No contraception	134	(42.1)
Non-hormonal contraception	100	(31.4)
Hormonal contraception	82	(25.8)
Missing data	2	(0.6)

Characteristics	N	(%)
Conventional cytology		
NILM but HPV DNA positive	3	(0.9)
ASC-US	124	(39.0)
LSIL	69	(21.7)
HSIL	62	(19.5)
ASC-H	27	(8.5)
AGC	17	(5.3)
Cancer	12	(3.8)
Unclassified	4	(1.3)
Adequate colposcopy		
Yes	291	(91.5)
No	16	(5.0)
Unclassified	11	(3.5)
Colposcopic directed biopsy		
CIN 1	168	(52.8)
CIN 2	44	(13.8)
CIN 3	106	(33.3)
LEEP results		
No dysplasia	62	(19.5)
CIN 1	90	(28.3)
CIN 2	23	(7.2)
CIN 3	126	(39.6)
AIS/cancer	17	(5.3)
Complications		
No	249	249
Yes (bleeding, infection)	69	69

ความแม่นยำของผล conventional cytology เมื่อเปรียบเทียบกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีผล conventional cytology เป็น low grade cytology (ASC-US, LSIL) จำนวน 193 ราย และ high grade cytology (HSIL, ASC-H, cancer) จำนวน 101 รายผล conventional cytology มี sensitivity, specificity, positivepredictive value, negative predictive value และ accuracy ดังแสดงในตารางที่ 2 และผล conventional cytology มีความสอดคล้องกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP อยู่ในระดับปานกลาง (moderate agreement) โดยมีค่าดัชนีความสอดคล้องสัมประสิทธิ์แคปปาของโคเฮน (Cohen's kappa coefficient) เท่ากับ 0.495 (95%CI: 0.402 - 0.588)

ตารางที่ 2 ความแม่นยำของผล conventional cytology

Cytology/LEEP	< CIN 2	≥ CIN 2	Total
Low grade (ASC-US, LSIL)	130	63	193
High grade (HSIL, ASC-H, Cancer)	12	89	101
Total	142	152	294
Sensitivity	58.6%	(95%CI: 50.3 - 66.5)	
Specificity	91.5%	(95%CI: 85.7 - 95.6)	
Positive predictive value	88.1%	(95%CI: 80.2 - 93.7)	
Negative predictive value	67.4%	(95%CI: 60.3 - 73.9)	
Accuracy	74.5%	(95%CI: 69.1 - 79.4)	
Cohen's kappa coefficient	0.495	(95%CI: 0.402 - 0.588)	

ความแม่นยำของผล colposcopy เมื่อเปรียบเทียบกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างมีผล colposcopy เป็น low grade lesion จำนวน 93 ราย และ high grade lesion จำนวน 118 ราย ผล colposcopyมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ดังแสดงในตารางที่ 3และผล colposcopyมีความสอดคล้องกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP อยู่ในระดับปานกลาง (moderate agreement) โดยมีค่าดัชนีความสอดคล้องสัมประสิทธิ์แคปปาของโคเฮน (Cohen's kappa coefficient) เท่ากับ 0.404 (95%CI: 0.280 - 0.528)

ตารางที่ 3 ความแม่นยำของผล colposcopy

Colposcopic impression/LEEP	< CIN 2	≥ CIN 2	Total
Low grade lesion	62	31	93
High grade lesion	31	87	118
Total	93	118	211
Sensitivity	73.7%	(95%CI: 64.8 - 81.4)	
Specificity	66.7%	(95%CI: 56.1 - 76.1)	
Positive predictive value	73.7%	(95%CI: 64.8 - 81.4)	
Negative predictive value	66.7%	(95%CI: 56.1 - 76.1)	
Accuracy	70.6%	(95%CI: 64.0 - 76.7)	
Cohen's kappa coefficient	0.404	(95%CI: 0.280 - 0.528)	

ความแม่นยำของผล colposcopic directed biopsyเมื่อเปรียบเทียบกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างมีผล colposcopic directedbiopsy เป็น low grade lesion จำนวน 168 ราย และ high grade lesion จำนวน 150ราย ผล colposcopic directed biopsyมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ดังแสดงในตารางที่ 4และผล colposcopic directed biopsyมีความสอดคล้องกับผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP อยู่ในระดับดี (substantial agreement) โดยมีค่าดัชนีความสอดคล้องสัมประสิทธิ์แคปปาของโคเฮน (Cohen's kappa coefficient) เท่ากับ 0.749 (95%CI: 0.677 - 0.821)

ตารางที่ 4 ความแม่นยำของผล colposcopic directed biopsy

Colposcopic directed biopsy/LEEP	< CIN 2	≥ CIN 2	Total
Low grade lesion (CIN 1)	140	28	168
High grade lesion (CIN 2, CIN 3)	12	138	150
Total	152	166	318
Sensitivity	83.1%	(95%CI: 76.6 - 88.5)	
Specificity	92.1%	(95%CI: 86.6 - 95.9)	
Positive predictive value	92.0%	(95%CI: 86.4 - 95.8)	
Negative predictive value	83.3%	(95%CI: 76.8 - 88.6)	
Accuracy	87.4%	(95%CI: 83.3 - 90.9)	
Cohen's kappa coefficient	0.749	(95%CI: 0.677 - 0.821)	

อภิปรายผล

การศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบความแม่นยำในการตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็งและมะเร็งปากมดลูก (CIN 2+) จากการตรวจด้วยวิธี conventional cytology, colposcopy และ colposcopic directed biopsy ซึ่งการศึกษานี้ได้แบ่งกลุ่มผลการตรวจออกเป็น low grade และ high grade โดยการตรวจด้วยวิธี conventional cytology กำหนดให้กลุ่ม low gradecytology ประกอบด้วย ASC-US และ LSIL ส่วนกลุ่ม high grade cytology ประกอบด้วย HSIL, ASC-H และ cancer สำหรับการตรวจด้วยวิธี colposcopy จะรายงานผลการตรวจเป็น low grade lesion และ high grade lesion ส่วนการตรวจด้วยวิธี colposcopic directed biopsy กลุ่ม low grade lesion คือ CIN 1 และกลุ่ม high grade lesion ประกอบด้วย CIN 2 และ CIN 3 ผลการตรวจทั้งสามวิธีจะถูกเปรียบเทียบ

กับมาตรฐานอ้างอิงคือผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ซึ่งแบ่งกลุ่มผลการตรวจให้เป็น no dysplasia และ CIN 1 เป็น low grade lesion ส่วน CIN 2, CIN 3 และ cancer ซึ่งจะเรียกรวมว่า CIN 2+เป็น high grade lesion

ผลการศึกษาพบว่าวิธี conventional cytology มีความแม่นยำ (accuracy) เท่ากับ 74.5% มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการตรวจหารอยโรค CIN 2+เท่ากับ 58.6% และ 91.5% ตามลำดับสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Mayrandและคณะ[7] ที่พบว่า sensitivity ในการตรวจพบรอยโรคขั้นสูง (CIN 2 และ CIN 3) อยู่ที่ 55.4% และ specificity อยู่ที่ 96.8% อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่า conventional cytology จะมี specificity สูงถึง 91.5% แต่ยังสามารถพบว่ามีผู้ป่วย 3 รายจากกลุ่ม low grade cytology (ASC-US 2 ราย และ LSIL 1 ราย) ที่ผล LEEP รุนแรงถึง cancer ซึ่งตามแนวทางของ American Society for Colposcopy and Cervical Cytology (2019 ASCCP risk-based management consensus guideline)[16]หากผล cytology เป็น ASC-US แนวทางการรักษาคือ แนะนำให้ตรวจ HPV testing หรืออาจจะตรวจ cytology ซ้ำที่ 1 ปี ตามความเห็นของผู้วิจัยนั้นการที่ไม่สามารถตรวจเจอรอยโรคที่วิกฤตจัดเป็นข้อบกพร่องของวิธีการตรวจคัดกรอง จึงมีความเห็นว่าผู้ป่วยที่มีผล conventional cytology เป็น ASC-US หากผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือไม่สามารถมาตรวจติดตามได้ หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจด้วยวิธี colposcopy หรือ colposcopic directed biopsy

ผู้ป่วยที่มีผล conventional cytology ผิดปกติ ส่วนมากจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธี colposcopy ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าวิธี colposcopy มี accuracy เท่ากับ 70.6% มี sensitivity และ specificity ในการตรวจหารอยโรค CIN 2+เท่ากับ 73.7% และ 66.7% ตามลำดับ ซึ่งค่อนข้างต่ำ และยังพบว่ามีผู้ป่วยถึง 96 รายจากทั้งหมด 318 ราย ที่มีผลการตรวจเป็น indecisive result คิดเป็นประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด การที่แพทย์ไม่สามารถให้ความเห็นและวินิจฉัยรอยโรคจากการตรวจด้วยวิธี colposcopy มีสาเหตุมาจาก การศึกษานี้มีแพทย์ผู้ทำ colposcopy 9 ราย เป็นสูตินรีแพทย์ทั่วไปทั้งหมด ไม่มีสูตินรีแพทย์อนุสาขามะเร็งนรีเวช ซึ่งการระบุรอยโรค ให้ความเห็นและวินิจฉัยรอยโรคนั้นขึ้นกับความชำนาญส่วนบุคคล ผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่าในบริบทของสถานพยาบาลที่แพทย์ผู้ดูแลมีความหลากหลายและขาดสูตินรีแพทย์อนุสาขามะเร็งนรีเวช การวินิจฉัยรอยโรคด้วยการทำ colposcopy เพียงอย่างเดียวโดยปราศจากการ biopsy นั้นมี accuracy, sensitivity และ specificity ต่ำ โดยมี specificity ต่ำกว่าการตรวจด้วยวิธี conventional cytology มากซึ่งการทำ colposcopy นอกจากจะต้องอาศัยความชำนาญของแพทย์แล้ว แต่ยังเป็นเพียงการขยายดูรอยโรค (lesion) ที่อาจยังมองไม่เห็นด้วยตาได้ในตรงกันข้ามการทำ conventional cytology นั้นสามารถนำเนื้อเยื่อบุผิวมาตรวจ

ด้วยแพทย์พยาธิวิทยาที่มีความชำนาญ จึงเสนอว่าไม่แนะนำให้วินิจฉัยรอยโรคด้วยการทำ colposcopy เพียงอย่างเดียวโดยปราศจากการ biopsy

การศึกษานี้พบว่าวิธี colposcopic directed biopsy มี accuracy เท่ากับ 87.4% มี sensitivity และ specificity ในการตรวจหารอยโรค CIN 2+เท่ากับ 83.1% และ 92.1% ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาอื่นในประเทศไทย คือ sensitivity ในการตรวจพบ high grade lesion เท่ากับ 72.6 – 84.9% และ specificity เท่ากับ 92.9 – 100%[17,18]และการศึกษาในต่างประเทศมี sensitivity 66.2% และ specificity 95%[19]เมื่อพิจารณาข้อมูลพบว่ากลุ่ม low grade lesion จากการตรวจด้วยวิธี colposcopic directed biopsy มีผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการทำ LEEP เป็น CIN 2+หรือ high grade lesion 28 ราย จาก 168 ราย คิดเป็น 16.7% อธิบายได้จากหลายสาเหตุ เช่น การ biopsy ไม่ตรงจุดที่มีรอยโรค, ไม่ได้ biopsy ตรงจุดที่มีรอยโรครุนแรงที่สุด, มีรอยโรคกระจายอยู่หลายตำแหน่งแต่ biopsy เพียงตำแหน่งเดียว เหตุผลเหล่านี้ก็อาจจะทำให้การตรวจด้วยcolposcopic directed biopsy จะสามารถพบรอยโรคที่รุนแรงน้อยกว่าความเป็นจริงได้ จากข้อมูลทั้งหมดอาจจะสรุปได้ว่า แม้ว่าการตรวจ colposcopic directed biopsy จะเป็นการตรวจที่มีความจำเพาะสูง แต่เป็นวิธีที่ขึ้นอยู่กับความชำนาญประสบการณ์ และการตัดสินใจเลือกวิธีการปฏิบัติของผู้ทำด้วย (operator-dependent)

จากการทบทวนเวชระเบียนพบว่ามีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการตรวจด้วยวิธี colposcopic directed biopsy ได้ผลเป็น low grade lesion แต่มีผล LEEP รุนแรงถึง cancer โดยรายแรก มีผล conventional cytology เป็น ASC-US,ผล colposcopy เป็น low grade lesion และผลcolposcopic directed biopsy เป็น CIN 1 ได้รับการทำ LEEP ผลพยาธิวิทยาเป็น endocervical adenocarcinoma, moderately differentiated และรายที่ 2 มีผล conventional cytology เป็น AGC,ผล colposcopy เป็น high grade lesion และผลพยาธิวิทยาของ colposcopic directed biopsy ร่วมกับ endocervical curettage (ECC) เป็น CIN 1 ได้รับการทำ LEEP ผลพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma in situ

ข้อได้เปรียบของการศึกษานี้คือ ใช้ผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP มาเป็นเกณฑ์อ้างอิงมาตรฐานในการเปรียบเทียบ ซึ่งเป็นผลที่มีความแม่นยำสูงเนื่องจากเป็นการตัดส่วนของปากมดลูกทำให้ได้ปริมาณชิ้นเนื้อมากกว่าการทำ biopsy จึงมีโอกาสตรวจพบรอยโรคที่อยู่ในตำแหน่งที่ biopsyได้ยาก แต่อาจมีข้อเสียบ้างที่จัดเป็นหัตถการที่รุกล้ำและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนแต่ก็ลดลงได้จากความชำนาญของสูตินรีแพทย์ ขณะที่การศึกษาก่อนหน้าใช้เพียงแค่ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ biopsy ที่มีปริมาณเนื้อเยื่อน้อยกว่า และอาจไม่ตรงตำแหน่งรอยโรค อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ การที่มีแพทย์ผู้ดูแลหลายราย อาจจะทำให้เกิดความแตกต่างในการวินิจฉัย (inter-observer

variation) เนื่องจากความชำนาญ ประสบการณ์ และการตัดสินใจเลือกวิธีการปฏิบัติของแพทย์แต่ละราย

ข้อยุติ

วิธีcolposcopic directed biopsy มีความแม่นยำ ในการตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็ง และ มะเร็งปากมดลูกสูงที่สุด นอกจากนั้นยังมีความไวและความจำเพาะ สูงที่สุดในการตรวจหารอยโรค CIN 2+ ดังนั้น colposcopic directed biopsy จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ควรเลือกโดยเฉพาะในรายที่มีปัจจัยความเสี่ยงสูง ไม่ให้ความร่วมมือ หรือมีความวิตกกังวลต่อผลตรวจคัดกรองเบื้องต้นที่ผิดปกติ ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพเพียงพอ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณนายแพทย์สมเจตน์ เหล่าลือเกียรติ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา นายแพทย์สุเทพ สุทัศนทรวง และคุณศิริพร ศรีรักษ์ ที่ให้การสนับสนุนการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Hausen HZ. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. Human pathogenic papillomaviruses. 1994:131-56.
3. Wilbur D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology: A historical perspectiv. Acta Cytologica. 2017;61:359-72.
4. McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence report/technology assessment (Summary). 1999 (5):1-6.
5. Nkwabong E, Laure BessiBadjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. Tropical Doctor. 2019;49(1):34-9.
6. Hashemi M, Shiravani Z, Poordast T, Sharifi S, Askary E. Diagnostic accuracy of cervical pap smear and colposcopy in detecting premalignant and malignant lesions of cervix. Indian Journal of Surgical Oncology. 2020;11(3):453-8.
7. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2007;357(16):1579-88.

8. Sørbye SW, Arbyn M, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES. HPV E6/E7 mRNA testing is more specific than cytology in post-colposcopy follow-up of women with negative cervical biopsy. PloS one. 2011;6(10):e26022.
9. Puntachai P, Darojn D, Chumworathayi B, Chaousriku W. Comparing visual inspection with acetic acid plus random cervical biopsy plus endocervical curettage to colposcopic directed biopsy plus endocervical curettage in detecting cervical lesions in low-resource settings. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(10):2665-8.
10. Li J, Wang W, Yang P, Chen J, Dai Q, Hua P, et al. Analysis of the agreement between colposcopic impression and histopathological diagnosis of cervical biopsy in a single tertiary center of Chengdu. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021;304(4):1033-41.
11. Khan M, Werner C, Darragh T, Guido R, Mathews C, Moscicki A. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Colposcopy Standards Colposcopy Standards: role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice. J Low Genit Tract Dis. 2017;21(4):223-9.
12. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2016;132(3):266-71.
13. El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, Bakkum-Gamez JN, Famuyide AO. Loop electrosurgical excision procedure instead of cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examinations: a systematic review and meta-analysis. Journal of lower genital tract disease. 2017;21(2):129-36.