



กรมการแพทย์  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก



สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข  
ISBN 978-616-11-3862-2



# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก

บรรณาธิการ

- ปิยวัฒน์ เลาวหุตานนท์
- อาคม ชัยวีระวัฒน์
- วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

# แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งปากมดลูก

บรรณาธิการ	ปิยวัฒน์ เถาวหุตานนท์ อาคม ชัยวีระวัฒน์ วีรุฒิ อิมสำราญ
พิมพ์ครั้งที่ 1	
จำนวนพิมพ์	1,000 เล่ม
จำนวนหน้า	109 หน้า
สถานที่ติดต่อ	กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข 268/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์ : 0 2202 6800 ต่อ 2237 โทรสาร : 0 2644 9097
สงวนลิขสิทธิ์	
ISBN	978-974-422-824-6

พิมพ์ที่

บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถนนจรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700

โทร. 0 2424 8715 โทรสาร. 0 2879 7082

# คำนำ

การจัดทำหนังสือแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก มีจุดมุ่งหมายที่จะให้มีแนวทางเวชปฏิบัติในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยที่เหมาะสม แนวทางฯ ฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ซึ่งการจัดทำได้ทบทวนและปรับปรุงให้ทันสมัยตามการเปลี่ยนแปลงขององค์ความรู้เทคโนโลยีทางการแพทย์ และบริบทของประเทศไทย โดยได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญและผู้ทรงคุณวุฒิทางด้านโรคมะเร็งปากมดลูกหลายสาขาวิชาชีพ ได้แก่ ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย และสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย เป็นที่ยอมรับว่าการดูแลผู้ป่วยเป็นศิลปะอย่างหนึ่ง แนวทางฯ ฉบับนี้เหมาะสำหรับนำไปใช้ในสถานพยาบาลที่บุคลากรมีขีดความสามารถสูง และมีทรัพยากรครบถ้วน แนวทางฯ ฉบับนี้ไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงกับการรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยรวมได้ แต่ละสถานพยาบาลควรพิจารณานำไปปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสมกับขีดความสามารถของสถานพยาบาลนั้น ๆ ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงไม่อาจใช้เป็นเอกสารอ้างอิงใด ๆ ในทางกฎหมายได้

ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดทำหนังสือแนวทางฯ ฉบับนี้ และคณะทำงานยินดีรับคำวิจารณ์ต่าง ๆ ที่จะช่วยให้หนังสือได้รับการพัฒนาและปรับปรุงแก้ไข อันจะเป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยต่อไป

คณะทำงาน

กันยายน 2561



# สารบัญ

	หน้า
• แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก	6
• แนวทางปฏิบัติกรดูแลรักษาสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีรอยโรค ภายในเยื่อบุผิวปากมดลูก Squamous Intraepithelial Lesions (SIL) หรือ เนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูก Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)	21
• การแบ่งระยะของโรค (staging) มะเร็งปากมดลูกตาม The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	30
• แนวทางปฏิบัติกรดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก	34
– การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA	34
– การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IIA	39
– การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB, IIIA, IIIB และ IVA	42
– การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IVB	44
– แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด Neuroendocrine	46
– แนวทางปฏิบัติกรดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัย เป็นมะเร็งปากมดลูก	51
– แนวทางปฏิบัติกรดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการวินิจฉัย ภายหลังการผ่าตัดมดลูก (Inadvertent extrafascial hysterectomy)	58
– การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา	62
– แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)	64
– การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามะเร็งปากมดลูก	66

# สารบัญ

	หน้า
- การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกทางช่องคลอดอย่างรุนแรงจากมะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษา	71
• แนวทางปฏิบัติการตรวจทางเซลล์วิทยา และการรายงานผล	73
• แนวทางปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของโรคปากมดลูก ระยะก่อนมะเร็ง และระยะเป็นมะเร็ง	83
• ภาคผนวก	91
• อภิธานศัพท์	105
• รายนามคณะผู้จัดทำ	106



## แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านมในมะเร็งของสตรีไทย โดยมีอัตราการอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานตามอายุ (age-standardized incidence rate; ASR) ประมาณ 14.4 รายต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี<sup>(1)</sup> อุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกจะลดลงได้ถ้ามีการดำเนินโครงการตรวจคัดกรองอย่างมีระบบ (organised screening) โดยใช้วิธีตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพ ทำในสตรีกลุ่มเป้าหมายให้ได้รับความครอบคลุมสูง มีความถี่ของการตรวจคัดกรองที่เหมาะสม และมีระบบส่งต่อสตรีที่ผลการตรวจคัดกรองผิดปกติไปรับการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่มีประสิทธิภาพ

คำแนะนำนี้จะกล่าวถึงการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก 3 วิธีหลัก ที่มีการให้บริการในประเทศไทยในปัจจุบัน ได้แก่

1. การตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูก (cervical cytology)
  2. การตรวจหาเชื้อ HPV (HPV DNA testing)
    - 2.1 การตรวจ HPV testing ร่วมกับการตรวจทางเซลล์วิทยา
    - 2.2 การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกแบบ primary HPV testing
  3. การตรวจด้วยน้ำส้มสายชู (visual inspection with acetic acid, VIA)
- คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทั้ง 3 วิธี ได้สรุปไว้ใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

	การตรวจเซลล์วิทยา * (Pap smear หรือ liquid-based cytology)	การตรวจทางเซลล์วิทยา + HPV DNA testing
อายุที่เริ่มตรวจ	30 ปี (อาจเริ่มตรวจได้ตั้งแต่ 25 ปี ตามความเหมาะสม)	30 ปี (อาจเริ่มตรวจได้ตั้งแต่ 25 ปี ตามความเหมาะสม)
ความถี่	ทุก 2-3 ปี	ทุก 3-5 ปี
อายุที่หยุดตรวจ	> 65 ปี ถ้าผลตรวจไม่พบความผิดปกติติดต่อกัน 3 ครั้ง	> 65 ปี ถ้าผลตรวจไม่พบความผิดปกติติดต่อกัน 3 ครั้ง
สตรีที่ตัดมดลูกพร้อมกับปากมดลูกออกแล้วและไม่มีประวัติเป็น CIN หรือมะเร็งปากมดลูก ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรอง		
* ในพื้นที่ที่การดำเนินการตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยาไม่สามารถเชื่อมโยงกับการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ และ/หรือมีความครอบคลุมต่ำกว่าเป้าหมาย การตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA และรักษาโดยวิธีจี้เย็น (อาจทำโดยพยาบาลวิชาชีพที่ผ่านการฝึกอบรมและนิเทศงาน) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยทำในสตรีช่วงอายุ 30-45 ปี ตรวจทุก 5 ปี ถ้าอายุ > 45 ปี ให้ตรวจคัดกรองด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยา		

## I. การตรวจคัดกรองโดยการตรวจทางเซลล์วิทยาของปากมดลูก

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยการตรวจทางเซลล์วิทยาทั้งแบบ conventional Papanicolaou smear และ liquid-based cytology ถือเป็นวิธีมาตรฐานทั้ง 2 วิธี การตรวจ liquid-based cytology มีข้อดี คือ สามารถช่วยแก้ปัญหาการเก็บตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ ลดอัตราการเกิดผลลบดวง และระยะเวลาที่ใช้ในการแปลผลของนักเซลล์วิทยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(6-9)</sup> และมีความคุ้มค่า (cost-effectiveness) มากกว่าวิธี conventional Pap smear<sup>(9)</sup> นอกจากนี้ในกรณีที่ผลตรวจทางเซลล์วิทยาผิดปกติ ยังสามารถนำสิ่งส่งตรวจที่เป็นของเหลวไปตรวจหาเชื้อ HPV ต่อได้ ซึ่งเรียกว่า reflex HPV DNA testing<sup>(10)</sup> อย่างไรก็ตาม การตรวจทางเซลล์วิทยาทั้ง 2 วิธีนี้ไม่มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของ unsatisfactory smear และมีความไว (sensitivity) ตลอดจน คุณค่าในการทำนายผลบวก (positive predictive value) ในการตรวจพบรอยโรคก่อนมะเร็งทุกระดับความรุนแรงใกล้เคียงกัน<sup>(2-5)</sup>

ในปัจจุบันมีหลายประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา และสหราชอาณาจักร ที่เลือกใช้การตรวจแบบ liquid-based cytology เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก แต่สำหรับประเทศไทย ค่าใช้จ่ายในการตรวจแบบ liquid-based cytology ยังมีราคาสูงเมื่อเทียบกับ conventional Pap smear ดังนั้น การเลือกใช้วิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจึงต้องคำนึงถึงความเหมาะสมทางเศรษฐฐานะโดยรวมของประเทศและของสตรี ความพร้อมของทรัพยากรและบุคลากรที่มีอยู่ รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงและอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในชุมชนนั้น ๆ ด้วย

สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) มีเป้าหมายให้การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเป็นไปได้อย่างทั่วถึง มีความครอบคลุมอย่างน้อยร้อยละ 80 ของสตรีทั่วประเทศ โดยคำนึงถึง “ทรัพยากร” ที่มีอยู่ในปัจจุบัน จึงได้กำหนดนโยบาย ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2558 ให้สตรีช่วงอายุ 30-60 ปี ได้รับการตรวจคัดกรองอย่างน้อย 1 ครั้งทุก ๆ 5 ปี อย่างไรก็ตาม แนวทางปฏิบัตินี้อาจพิจารณาปรับเปลี่ยนได้ตามความเหมาะสมของบริบทในพื้นที่นั้น ๆ

แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทางที่นำเสนอต่อไปนี้ได้ดัดแปลงมาจากคำแนะนำในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2556<sup>(11)</sup> The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)<sup>(12)</sup> American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) และ American Society of Clinical Pathology (ASCP)<sup>(13)</sup> ซึ่งอยู่ในบริบทของการมีทรัพยากรที่เพียงพอและมีห้องปฏิบัติการเซลล์วิทยาที่มีคุณภาพได้มาตรฐาน



## 1. อายุที่เริ่มตรวจ และความถี่ของการตรวจคัดกรอง

- 1.1 การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทางเซลล์วิทยา ควรเริ่มเมื่ออายุ 30 ปี แต่อาจพิจารณาเริ่มตรวจได้ตั้งแต่ 25 ปี ตามความเหมาะสม เนื่องจากในประเทศไทย มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุน้อยกว่า 25 ปี พบได้น้อย นอกจากนั้นรอยโรคที่พบในสตรีดังกล่าวโดยส่วนใหญ่แล้วไม่มีความสำคัญทางคลินิก การตรวจคัดกรองอาจก่อให้เกิดการตรวจเพิ่มเติมหรือการรักษาที่ไม่จำเป็นได้
- 1.2 สตรีที่อายุ 25-65 ปี ควรได้รับการตรวจคัดกรองทุก 2-3 ปี\* ส่วนการตรวจภายในเพื่อตรวจหาโรคอื่นๆ ทางนรีเวช ควรทำเป็นประจำทุกปี
- 1.3 สตรีที่อายุ  $\geq 30$  ปี ที่เคยมีผลตรวจคัดกรองไม่พบความผิดปกติ\*\* ติดต่อกัน 3 ครั้ง และไม่เคยมีประวัติได้รับการรักษารอยโรคก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia; CIN II, III) หรือมะเร็งปากมดลูก และไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ให้ทำการตรวจซ้ำได้ทุก 3-5 ปี\*
- 1.4 ถ้าตรวจคัดกรองด้วยทางเซลล์วิทยาร่วมกับ HPV DNA test ควรทำในสตรีอายุ  $\geq 30$  ปี (อาจเริ่มตรวจได้ตั้งแต่ 25 ปี ตามความเหมาะสม) โดยถ้าผลตรวจปกติทั้ง 2 วิธีไม่ควรตรวจซ้ำก่อน 3-5 ปี
- 1.5 สตรีที่ได้รับการฉีด HPV vaccine ควรได้รับการตรวจคัดกรองเช่นเดียวกับสตรีทั่วไป
- 1.6 สตรีที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องควรได้รับการตรวจคัดกรองทุก 6 เดือน ในปีแรกหลังวินิจฉัยโรคภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หลังจากนั้นตรวจปีละ 1 ครั้งไปตลอด
- 1.7 สตรีที่เคยได้รับการรักษารอยโรคก่อนมะเร็ง (CIN II, III) หรือมะเร็งปากมดลูก ยังคงมีความเสี่ยงสูงต่อการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของโรค จึงควรได้รับการตรวจติดตามด้วยความถี่ตามคำแนะนำสำหรับสตรีที่เป็นโรคนี้นั้นจนครบกำหนด แล้วตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทุกปีจนครบ 20 ปี

## 2. อายุที่หยุดตรวจคัดกรอง

- 2.1 สามารถหยุดการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกหลังอายุ 65 ปี ถ้าในช่วง 10 ปี ก่อนหน้านั้นได้มีการตรวจเป็นระยะๆ ตามข้างต้น และผลตรวจคัดกรองไม่พบความผิดปกติ\*\* ติดต่อกัน 3 ครั้ง ยกเว้นในสตรีอายุมากกว่า 65 ปี ที่ยังคงมีเพศสัมพันธ์หรือมีคู่นอนหลายคน ควรตรวจคัดกรองต่อไปตามปกติ
- 2.2 สตรีที่ได้รับการตัดมดลูกออกไปแล้ว จากข้อบ่งชี้ที่ไม่ใช่รอยโรคก่อนมะเร็งหรือมะเร็งของอวัยวะเพศสตรีให้หยุดตรวจคัดกรองได้ แต่ควรมารับการตรวจภายในเพื่อตรวจหาโรคอื่นๆ ทางนรีเวชเป็นประจำทุกปีต่อไป

\*ความถี่ในการตรวจคัดกรองอาจปรับเปลี่ยนได้ตามความเหมาะสมของบริบทในแต่ละพื้นที่ เช่น อาจทำการตรวจคัดกรองทุก 1 ปี ในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคมะเร็งปากมดลูกสูง หรือในพื้นที่ที่มีอัตราผลลบดวง (false negative) สูงในการตรวจทางเซลล์วิทยา ตลอดจนในสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น

\*\* การรายงานผลการตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยาปกติ ต้องมีการระบุ

ก) adequacy of smear for evaluation ที่เป็น “satisfactory” for evaluation, มี endocervical / transformation zone component และ

ข) การแปลผลที่เป็น “negative for intraepithelial lesion or malignancy”

### การรายงานผลการตรวจทางเซลล์วิทยา

การรายงานผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยการตรวจทางเซลล์วิทยา แนะนำให้ใช้ The 2014 Bethesda System (TBS 2014)<sup>(14)</sup> เพื่อให้การรายงานผลเป็นมาตรฐานเดียวกันและสื่อความหมายได้ชัดเจนมากขึ้น

### คำแนะนำในการตรวจซ้ำในกรณีที่ไม่พบ epithelial cell abnormalities

1. ในกรณีที่ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาไม่พบเซลล์ผิดปกติ : negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) ให้ทำการตรวจซ้ำดังนี้<sup>(15)</sup> (แผนภูมิที่ 1)

1.1 ถ้าเป็น satisfactory for evaluation และมีเซลล์จาก endocervical / transformation zone ให้นำตรวจคัดกรองตามที่แนะนำ

1.2 ถ้าเป็น satisfactory for evaluation แต่ไม่มีเซลล์จาก endocervical / transformation zone แนะนำให้ทำการตรวจซ้ำภายใน 1 ปี

ยกเว้น ในสตรีขณะตั้งครรภ์ให้นัดตรวจซ้ำหลังคลอด 6 สัปดาห์ ถ้าพบในสตรีกลุ่มเสี่ยงให้นัดตรวจซ้ำเร็วขึ้นที่ 6 เดือน อันได้แก่

ก) มีประวัติ epithelial cell abnormalities

ข) มีประวัติเคยตรวจพบ high-risk HPV ภายใน 12 เดือนที่ผ่านมา

ค) ในขณะที่ตรวจผู้ตรวจไม่เห็นปากมดลูกชัดเจนหรือไม่สามารถเก็บสิ่งส่งตรวจจากปากมดลูกได้ดี

ง) มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

จ) ไม่เคยมารับการตรวจคัดกรองมาก่อน

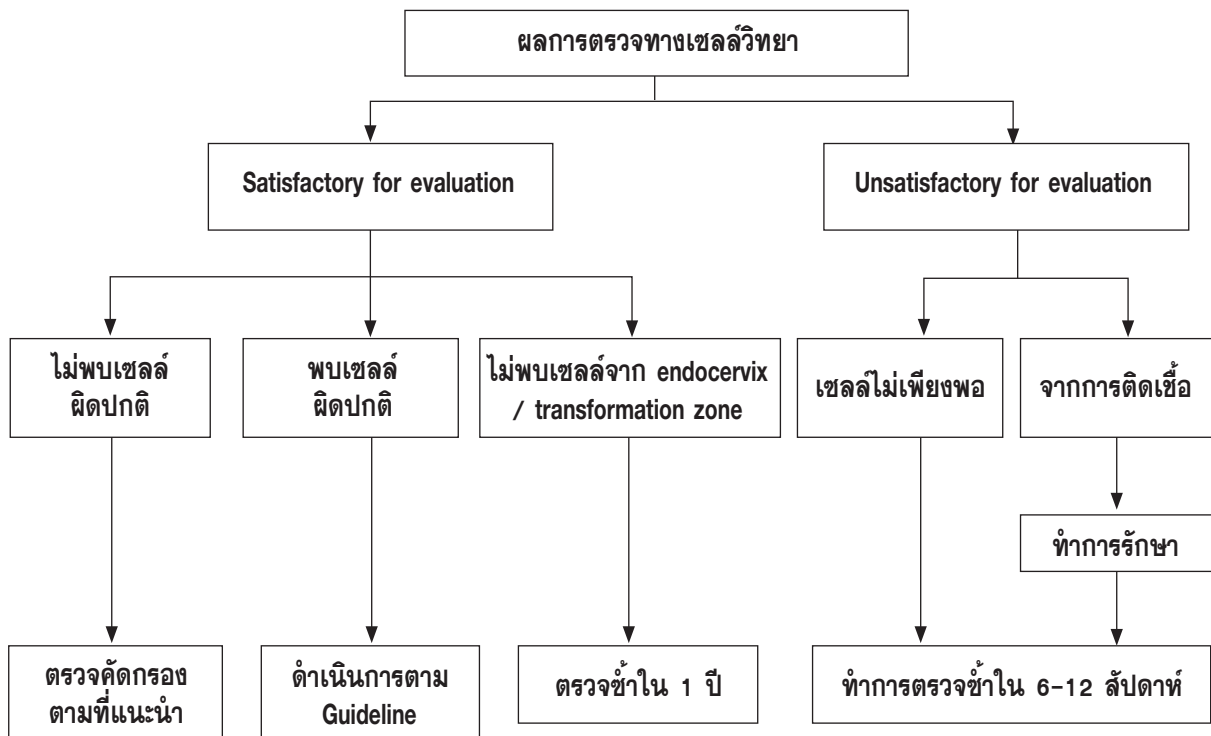
1.3 ในกรณีที่พบเลือด พบการอักเสบ หรือมี air-dried artifact แนะนำให้ตรวจซ้ำใน 1 ปี



2. ในกรณีที่ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาเป็น “unsatisfactory for evaluation”<sup>(15)</sup>

2.1 ถ้าเกิดจากการมี squamous cells น้อยกว่าที่ทาง The 2014 Bethesda System กำหนดไว้ว่า พอเพียงพอต่อการแปลผล (< 8,000-12,000 เซลล์ จาก conventional Pap smear หรือ < 5,000 เซลล์ จาก liquid-based preparation) ควรทำการตรวจซ้ำใน 6-12 สัปดาห์

2.2 ถ้าเกิดจากคุณภาพของเซลล์ไม่เหมาะสมในการตรวจ เช่น มีการอักเสบติดเชื้อ ให้ทำการรักษาตามสาเหตุ แล้วตรวจซ้ำใน 6-12 สัปดาห์ ถ้าผลจากการตรวจซ้ำยังคงเป็น unsatisfactory smear จากเลือด การอักเสบ หรือ มีลักษณะของเนื้อเยื่อตาย (necrosis) ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปี



แผนภูมิที่ 1 แนวทางปฏิบัติเมื่อทราบผลการตรวจทางเซลล์วิทยา

## II. การตรวจคัดกรองด้วย HPV DNA testing

ซึ่งมีทางเลือกในการตรวจได้ 2 แบบ ได้แก่

1. การตรวจ HPV testing ร่วมกับการตรวจทางเซลล์วิทยา (co-testing)
2. การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกแบบ primary HPV testing

การตรวจหาเชื้อ HPV มี 2 แบบ คือ<sup>(16)</sup>

1. HPV DNA testing (HPV testing) เป็นการตรวจหาเชื้อ high-risk HPV (HR-HPV) โดยรวม ไม่ได้ระบุสายพันธุ์ เชื้อ high-risk HPV ได้แก่ HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68 ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทั่วโลกมากกว่าร้อยละ 99<sup>(17,18)</sup>
2. HPV DNA genotyping เป็นการตรวจระบุสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ซึ่งให้ความสำคัญกับการตรวจหาเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 ซึ่งมีศักยภาพในการก่อมะเร็ง (oncogenicity)

### การตรวจ HPV testing ร่วมกับการตรวจทางเซลล์วิทยา (co-testing)

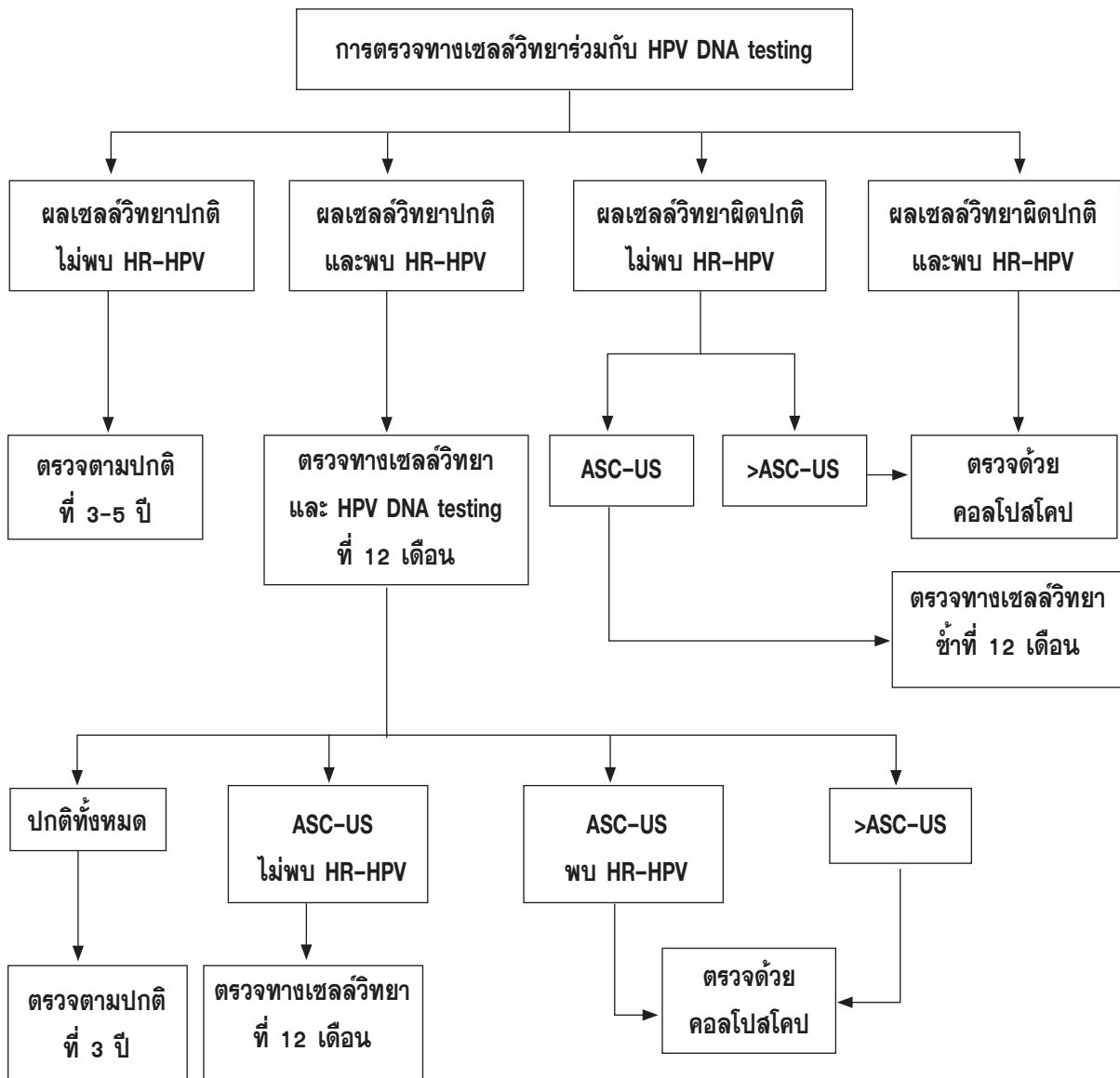
การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยการตรวจ HPV DNA testing ควบคู่ไปกับการตรวจทางเซลล์วิทยาซึ่งเรียกว่า “co-testing” มีความไว (sensitivity) ในการตรวจพบรอยโรคก่อนมะเร็งสูงมากถึงร้อยละ 99 และมีคุณค่าในการทำนายผลลบ (negative predictive value, NPV) สูงมากถึงเกือบร้อยละ 100<sup>(13,19-22)</sup> การตรวจหาเชื้อ HPV ในปัจจุบันมีหลายวิธี โดยถ้าตรวจพบเชื้อ HPV แล้ว จะตรวจระบุสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ให้ด้วยเลย

คำแนะนำการใช้ HPV test ร่วมกับการตรวจทางเซลล์วิทยา (co-testing)

แนะนำให้ทำ HPV testing ร่วมกับการตรวจทางเซลล์วิทยาในสตรีอายุ  $\geq 30$  ปี<sup>(13,19-22)</sup> การดูแลรักษาต่อไปขึ้นกับผลการตรวจทางเซลล์วิทยาและผล HPV testing ดังต่อไปนี้ คือ (แผนภูมิที่ 2)

- ผลการตรวจไม่พบความผิดปกติทั้ง 2 วิธี คือ ไม่พบเซลล์ผิดปกติ และไม่พบ high risk HPV ให้ตรวจคัดกรองทุก 3-5 ปี
- ผลเซลล์วิทยาไม่พบความผิดปกติ แต่พบ high risk HPV อาจดูแลต่อได้ 2 แนวทาง คือ
  - 1) การตรวจ HPV16/18 genotyping ถ้าไม่พบเชื้อ HPV 16/18 ให้ตรวจ HPV testing และตรวจเซลล์วิทยาซ้ำในอีก 12 เดือน แต่ถ้าพบเชื้อ HPV 16/18 ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโกปี
  - 2) การตรวจ HPV testing และเซลล์วิทยาซ้ำในอีก 12 เดือน ถ้าผลผิดปกติในการตรวจใด การตรวจหนึ่ง ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโกปี แต่ถ้าผลการตรวจครั้งที่ 2 ไม่พบความผิดปกติในทั้ง 2 วิธี ให้ตรวจคัดกรองทุก 3 ปีได้

- ผลเซลล์วิทยาเป็น ASC-US และไม่พบ HR-HPV แนะนำให้ตรวจเซลล์วิทยาซ้ำในอีก 12 เดือน ถ้าผลผิดปกติ ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคป แต่ถ้าผลการตรวจครั้งที่ 2 ไม่พบความผิดปกติ แนะนำให้ตรวจคัดกรองทุก 3 ปีได้
- ผลเซลล์วิทยาเป็น ASC-US และพบ HR-HPV ให้ส่งตรวจด้วยคอลโปสโคป
- ถ้าผลเซลล์วิทยารุนแรงมากกว่า ASC-US ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปโดยไม่คำนึงถึงผล HPV testing



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทางเซลล์วิทยาร่วมกับการตรวจ high-risk HPV (ใช้ในสตรีอายุ  $\geq 30$  ปี)

## การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกแบบ Primary HPV testing

เป็นทางเลือกใหม่ที่ได้รับการยอมรับในหลายประเทศรวมทั้งในสหรัฐอเมริกา เนื่องจากปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมาก พบว่าการทำ primary HPV testing มีสมรรถนะสูงกว่าการตรวจทางเซลล์วิทยา (cervical cytology) ในการตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก และยังพบว่าสามารถช่วยลดอุบัติการณ์และการเสียชีวิตของสตรีจากมะเร็งปากมดลูกลงได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า primary HPV testing มีสมรรถนะสูงเทียบเท่ากับ co-testing ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอีกด้วย<sup>(12)</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบสมรรถนะของวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก พบว่า การตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียว มีความไวในการตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกสูงกว่าการตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยาอย่างเดียว สตรีที่ HPV-negative มีความเสี่ยงที่จะเป็นรอยโรค CIN III<sup>+</sup> ในอนาคตต่ำกว่าสตรีที่ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาปกติอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(23-32)</sup>

ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียวกับการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing ร่วมกับ cytology (co-testing) พบว่า สตรีที่ HPV-negative มีความเสี่ยงที่จะเป็นรอยโรค CIN III<sup>+</sup> ในอนาคตใกล้เคียงกับสตรีที่ co-testing ให้ผล negative การตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียวทุก 3 ปี มีสมรรถนะใกล้เคียงกับการตรวจคัดกรองด้วย co-testing ทุก 5 ปี<sup>(33)</sup>

ในการศึกษาเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อการเป็น CIN III<sup>+</sup> และมะเร็งปากมดลูกที่ 3 ปี และ 5 ปี หลังจาก negative HPV testing กับ negative co-testing พบว่า สมรรถนะที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นในความปลอดภัยของ co-testing ส่วนใหญ่มาจากผลการตรวจ HPV testing โดยพบว่าความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกที่ 3 ปี หลังจาก negative HPV testing ต่ำกว่าความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกที่ 5 ปี หลังจาก negative co-testing<sup>(29)</sup> ดังนั้นการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียวทุก 3 ปี จึงมีสมรรถนะใกล้เคียงกับการตรวจคัดกรองด้วย co-testing ทุก 5 ปี ในประเทศไทยมีการศึกษาวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วย HPV testing alone ทุก 3 ปี พบว่าอาจมีความคุ้มค่ามากกว่าการตรวจทางเซลล์วิทยา<sup>(34)</sup>

### คำแนะนำในการกรณีเลือกตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วย Primary HPV Test

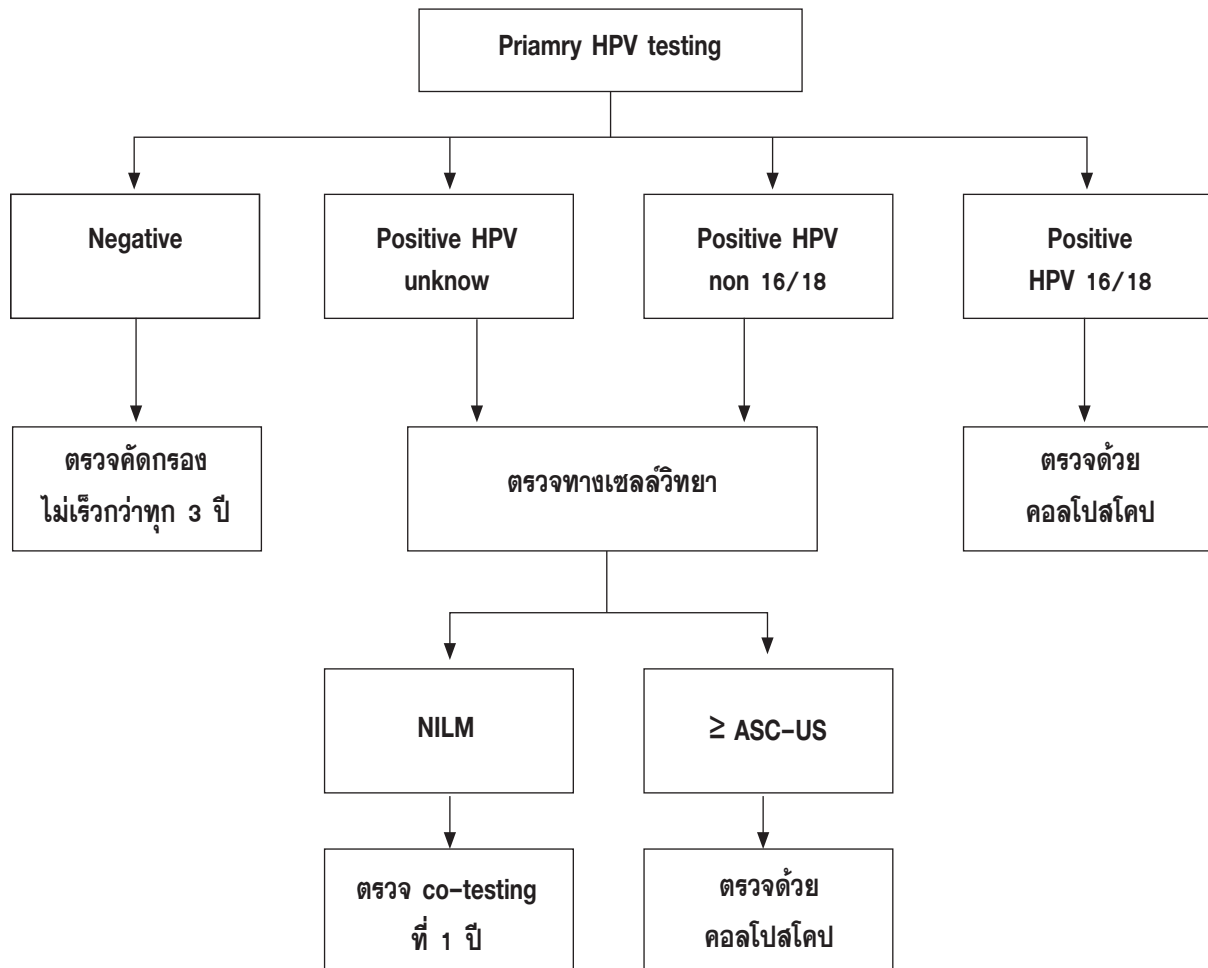
การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วย primary HPV testing แนะนำให้เริ่มตรวจที่อายุ 30 ปี เช่นเดียวกับคำแนะนำของการตรวจคัดกรองด้วย co-testing แต่อาจจะเริ่มตรวจได้ตั้งแต่อายุ 25 ปี ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ แนวทางการดูแลรักษาต่อไป ให้พิจารณาตามผลการตรวจ HPV testing<sup>(12)</sup>

1. HPV-negative: การตรวจคัดกรองครั้งต่อไปไม่ควรเร็วกว่าทุก 3 ปี
2. HPV-positive: ให้พิจารณาตามผลการตรวจ HPV 16/18 genotyping (แผนภูมิที่ 3)
  - HPV 16/18 positive ให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปี
  - HPV positive non 16/18 ให้ตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไป
    - ถ้าผลปกติ ให้ตรวจติดตามด้วย co-testing ใน 12 เดือน
    - ถ้าผลผิดปกติ  $\geq$  ASC-US ให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปี



3. ถ้า HPV-positive แต่ไม่มีผล HPV16/18 genotyping ให้ตรวจทางเซลล์วิทยาต่อไป (แผนภูมิที่ 3)

- ถ้าผลปกติ ให้ตรวจติดตามด้วย co-testing ใน 12 เดือน
- ถ้าผลผิดปกติ  $\geq$  ASC-US ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี



แผนภูมิที่ 3 การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วย HPV testing และการดูแลต่อโดยตรวจทางเซลล์วิทยา<sup>(17)</sup>

### III. การตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA และ การรักษาโดยวิธีจี้เย็น

การตรวจคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี visual inspection with acetic acid (VIA) เป็นการตรวจโดยใช้สารละลาย acetic acid เจือจางร้อยละ 3-5 ซิลอมลงบนปากมดลูกนาน 1 นาที แล้วสังเกตดูการเปลี่ยนแปลงของสีเยื่อปากมดลูก (ซึ่งขั้นตอนนี้คล้ายคลึงกับการตรวจด้วยคอลโปสโคป) การตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA สามารถรู้ผลได้ทันที และถ้ามีข้อบ่งชี้ในการรักษาก็สามารถทำในรูปแบบ “single visit approach: SVA” ได้<sup>(35,36)</sup> การวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของผลการศึกษามากมายพบว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี VIA มีความไว ร้อยละ 79-82 มีความจำเพาะ ร้อยละ 91-92<sup>(37)</sup> ดังนั้นจึงมีโอกาที่จะทำการรักษาเกินความจำเป็นจากผลการตรวจที่เป็นผลบวกปลอม (false positive) ได้ ร้อยละ 8-9 ข้อจำกัดของการตรวจวิธีนี้อย่างหนึ่งคือ ไม่สามารถประเมินความผิดปกติหรือรอยโรคที่อยู่ลึกภายในช่องคอมดลูก (cervical canal) ได้ ดังนั้นจึงพิจารณาตรวจเฉพาะในรอยที่เห็น squamo-columnar junction (SCJ) ครบชัดเจนเท่านั้น ทำให้ไม่เหมาะที่จะใช้วิธีนี้ในสตรีวัยหมดระดู การรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก (cervical intraepithelial neoplasia; CIN) โดยวิธีจี้เย็น (cryotherapy) แบบ double freeze technique มีประสิทธิภาพร้อยละ 86-95 ซึ่งไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยวิธีการตัดปากมดลูกโดยห้วงลวดไฟฟ้า (loop electrosurgical excision procedure; LEEP), LASER หรือ cold-knife conization ขนาดของรอยโรคเป็นปัจจัยสำคัญในการที่จะมีหรือไม่มีรอยโรคหลงเหลืออยู่หลังการรักษา<sup>(38)</sup> วิธีจี้เย็นโดยใช้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (บางแห่งอาจใช้ก๊าซไนโตรสออกไซด์ซึ่งแพงกว่า) เป็นวิธีการรักษาที่ไม่ยุ่งยาก ปลอดภัย มีผลแทรกซ้อนน้อย เครื่องมือที่ใช้มีราคาไม่แพง และสามารถให้บริการได้โดยพยาบาลวิชาชีพที่ผ่านการฝึกอบรมและนิเทศงานที่ได้มาตรฐาน<sup>(39)</sup> สำหรับข้อดีของ VIA คือ ไม่มีชิ้นเนื้อมาตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

การวิเคราะห์เปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี Pap smear, VIA, และ HPV DNA testing ในประเทศกำลังพัฒนา พบว่าวิธี VIA ในรูปแบบ SVA เป็นวิธีที่มีต้นทุนต่ำที่สุดในการลดการตายจากมะเร็งปากมดลูก<sup>(40,41)</sup> อย่างไรก็ตามการฝึกอบรมเชิงสมรรถนะ (competency-based training) ของทั้งครูฝึกและบุคลากรที่จะให้บริการ ตลอดจนการนิเทศงานซึ่งเป็นกระบวนการประกันคุณภาพ (quality assurance) มีความสำคัญอย่างมากเพื่อดำรงประสิทธิภาพของการทำงาน ผลการศึกษาการใช้ VIA/cryotherapy ในรูปแบบ SVA ในประเทศกำลังพัฒนา พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์และการตายจากมะเร็งปากมดลูกได้ดีเท่ากับการตรวจคัดกรองด้วย Pap smear<sup>(42,43)</sup> ในปัจจุบันหลายองค์กรทั้งในและต่างประเทศ รวมถึงราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย<sup>(44,45)</sup> ยอมรับการตรวจคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี VIA และรักษาโดยวิธีจี้เย็นให้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในกระบวนการป้องกันมะเร็งปากมดลูกในพื้นที่ที่มีทรัพยากรจำกัด (low-resource settings) โดยเฉพาะในพื้นที่ที่การดำเนินการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยาไม่สามารถเชื่อมโยงกับการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ และ/หรือมีความครอบคลุมต่ำกว่าเป้าหมาย

การตรวจคัดกรองรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี VIA และรักษาโดยวิธีจี้เย็น ในปัจจุบัน สำหรับประเทศไทย กรมอนามัยกระทรวงสาธารณสุขร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) กำหนดให้ใช้วิธีนี้ได้หลังจากที่ให้การ counseling ในสตรีช่วงอายุ 30-45 ปี ที่ตรวจปากมดลูกแล้วมองเห็น SCJ ชัดเจน สำหรับการแปลผล/วินิจฉัยการตรวจแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

ก) สงสัยเป็นมะเร็ง (suspicious for cancer)

ข) ผลตรวจเป็นลบ (negative)

ค) ผลตรวจเป็นบวก (positive) คือเห็นมีฝ้าขาว (acetowhite) ขอบชัดที่บริเวณใกล้ SCJ

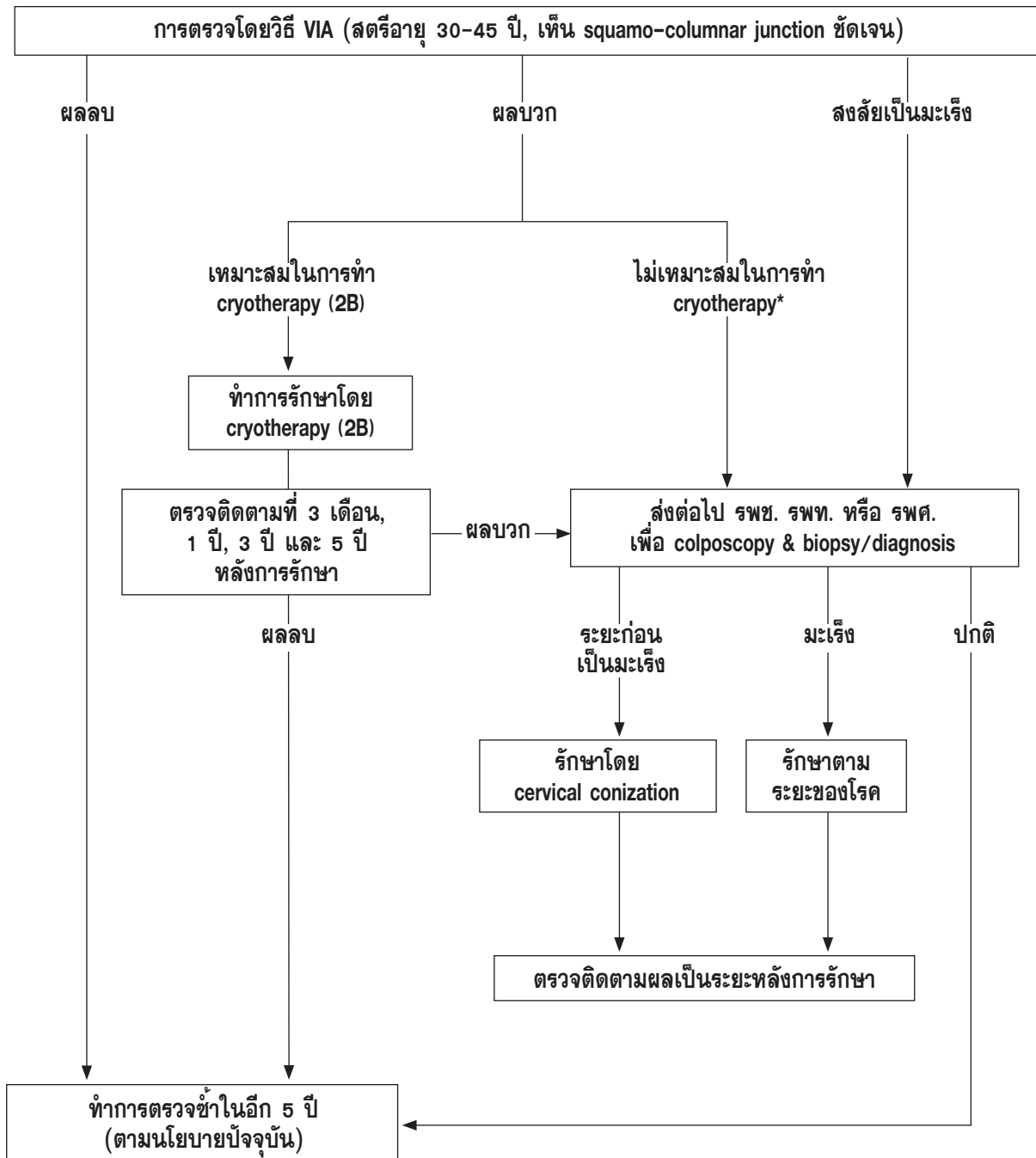
แนวทางปฏิบัติในรูปแบบ SVA หรือ see-and-treat ตามผลการตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA ได้แสดงในแผนภูมิที่ 4

1. สงสัยเป็นมะเร็ง ให้ส่งต่อผู้ป่วยไปโรงพยาบาลชุมชน (รพช.) หรือโรงพยาบาลทั่วไป (รพท.) หรือโรงพยาบาลศูนย์ (รพศ.) ที่มีศักยภาพ ที่เป็นเครือข่ายเพื่อการตรวจวินิจฉัยและรักษาต่อไป
2. ผลการตรวจเป็นลบ ให้นัดมาตรวจซ้ำอีก 5 ปี ตามนโยบายกระทรวงสาธารณสุขที่กำหนดไว้ในปัจจุบัน
3. ผลการตรวจเป็นบวก ให้ประเมินว่าเข้าเกณฑ์ ที่เหมาะสมในการทำการรักษาโดยวิธีจี้เย็นหรือไม่

3.1 ถ้าไม่เหมาะสมที่จะทำการจี้เย็น\*\* ให้ส่งต่อผู้ป่วยไป รพช. หรือ รพท. หรือ รพศ. ที่เป็นเครือข่ายเพื่อการตรวจวินิจฉัยและรักษาต่อไป

3.2 ถ้าเหมาะสมที่จะทำการจี้เย็นได้ ให้ทำการ counseling ผู้ป่วยก่อน และทำการจี้เย็น จากนั้นให้นัดผู้ป่วยที่ 3 เดือน เพื่อติดตามผลและสอบถามอาการข้างเคียง ในกรณีที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนให้นัดผู้ป่วยมาตรวจด้วยวิธี VIA ที่ 1 ปีหลังการจี้เย็น และถ้าผลการตรวจเป็นลบให้นัดตรวจด้วยวิธี VIA ที่ 3 ปี ถ้าผลการตรวจ ปกติให้นัดมาตรวจที่ 5 ปี ในระหว่างที่ตรวจติดตามนี้ถ้าผลการตรวจเป็นบวกให้ส่งต่อผู้ป่วยไป รพช. หรือ รพท./รพศ. ที่เป็นเครือข่ายเพื่อการตรวจวินิจฉัยและรักษาต่อไป

\*\*เกณฑ์ที่ไม่เหมาะสมในการรักษารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกโดยวิธีจี้เย็นได้แก่ : รอยโรคมี่ขนาดมากกว่าร้อยละ 75 ของปากมดลูก รอยโรคแผ่กว้างออกไปบนผนังช่องคลอด รอยโรคแผ่เข้าไปในช่องคอมดลูก หรือมีขนาดใหญ่เกินกว่าหัวจี้ (cryoprobe) มากกว่า 2 มม. และในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์



\*criteria ที่ไม่เหมาะสมในการทำการรักษาโดยวิธีการจี้เย็น (cryotherapy) : รอยโรค acetowhite มีขนาด > 75% ของปากมดลูก, รอยโรคแผ่กว้างออกไปบนผนังช่องคลอด หรือมีขนาดใหญ่เกินกว่าหัว cryoprobe ไป 2 มม. หรือแผ่เข้าไปในช่องคอมดลูก (cervical canal) เกินปลายหัว cryoprobe, และในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

แผนภูมิที่ 4 แนวทางปฏิบัติในรูปแบบ SVA หรือ see-and-treat ตามผลการตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA <sup>(46)</sup>



## เอกสารอ้างอิง

1. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, et al eds. Cancer in Thailand Volume VIII, 2010-2012. Bangkok; 2015. (Level III).
2. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367(9505):122-32. (Level I)
3. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167-77. (Level I)
4. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; (7609):28. (Level I)
5. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(21):2322. (Level I)
6. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(10):810-9. (Level I)
7. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 1999;87(2):48-55. (Level II)
8. Southern SA, Herrington CS. Molecular events in uterine cervical cancer. *Sex Transm Infect* 1998;74(2):101-9. (Level II)
9. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8(20):iii, 1-78. (Level I)
10. Cervical cytology screening. ACOG Committee Opinion No. 109. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:1409-20. (Level I)
11. คำแนะนำในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2556
12. Huh K, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e1-20. (Level I)
13. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, 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: 147-72. (Level I)
14. Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. 3rd ed. New York : Springer ; 2015.
15. Davey D, Austin R, Birdsong G, Buck H, Cox T, Darragh T, et al. ASCCP Patient Management Guidelines: Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indicators. *J Lower Genital Tract Dis* 2002;6:195-9. (Level I)
16. U. S. Food and Drug Administration. PMA P080014: Summary of Safety and Effectiveness Data: Cervista™ HPV HR Genfind DNA Extraction Kit. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/P080014b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080014b.pdf).

17. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003;348:518-27. (Level II)
18. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32. (Level I)
19. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103:304-9. (Level I)
20. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84:1616-23. (Level II)
21. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003;88:1570-7. (Level II)
22. The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Recommendations for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology in screening and the management of women with cervical cytologic abnormalities. ASCCP Consensus Conference Guidelines 2006. (Level I)
23. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32.
24. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012; 106: 975-981.
25. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pökhrel A, 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.
26. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test: a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013; 132: 2141-27.
27. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 343-5.
28. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial-the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012; 107: 1917-24.
29. 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.
30. 2014 meeting materials of the Food and Drug Administration (FDA) microbiology devices panel. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/ucm388531.htm>; March 12, 2014.
31. 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.

32. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, 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.
33. 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.
34. Termrungruanglert W, Khemapech N, Tantitamit T, Sangrajrang S, Havanond P. Cost-effectiveness analysis study of HPV testing as a primary cervical cancer screening in Thailand. *EUROGIN* 2016, June 15-18,2016, Salzburg, Austria
35. International Agency for Research on Cancer (IARC). A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. Lyon, IARC press, 2003.
36. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervix cancer screening. Lyon, IARC press, 2005. (IARC Handbook of Cancer Prevention, Volume 10).
37. Sauvaget C, Fayette JM, Muwonge R, Wesley R, Sankaranarayanan R. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:14-24. (Level II)
38. Martin-Hirsch PI, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 6, 2010. Oxford: Update Software. (Level I)
39. Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review. [http://www.path.org/files/RH\\_cryo\\_white\\_paper.pdf](http://www.path.org/files/RH_cryo_white_paper.pdf) (Level I)
40. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1469-82. (Level II)
41. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353:2158-68. (Level II)
42. Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: A cluster-randomised trial. *Lancet* 2007;370:398-406. (Level I)
43. ACCP. Cervical Cancer Prevention Fact Sheet. Recent Evidence on Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings (May 2011).
44. Bhatla N, Lu E. Visual inspection with acetic acid. In *FIGO Global Guideline for Cervical Cancer Prevention and Control*. October 2009. 34-42.
45. Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists. *RTCOG Statement of Policy: Preinvasive Cervical Cancer Screening and Treatment by Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) and Cryotherapy*. *Thai J Obstet Gynaecol* 2009;17:66-9.
46. WHO. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. World Health Organization 2006.

## แนวทางการปฏิบัติ การดูแลรักษาสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี รอยโรคภายในเยื่อบุผิวปากมดลูก Squamous Intraepithelial Lesions (SIL) หรือ เนื้องอกภายในเยื่อบุผิวปากมดลูก Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

### แนวทางการปฏิบัติ การดูแลรักษาสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีรอยโรคภายในเยื่อบุผิวปากมดลูก Squamous Intraepithelial Lesions (SIL)

การรักษาผู้ป่วยที่มีรอยโรคภายในเยื่อบุผิวปากมดลูก (SIL) ขึ้นกับความรุนแรงของรอยโรคว่าเป็น low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) ชนิด CIN I หรือเป็น high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) ชนิด CIN II/CIN III รอยโรคเหล่านี้เป็นการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่ได้จากชิ้นเนื้อที่ตัดจากการตรวจด้วยคอลโปสโคปีที่เพียงพอ (adequate colposcopy) หรือจากการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย และผลทางพยาธิวิทยาสอดคล้องกับผลการตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยา นอกจากนี้ยังขึ้นกับประสบการณ์และความชำนาญของแพทย์ผู้รักษา ความพร้อมของอุปกรณ์การแพทย์ที่ใช้รักษาความต้องการที่จะอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ ความพึงพอใจของผู้ป่วย และโรคทางนรีเวชวิทยาที่เป็นร่วมด้วย

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Cochrane collaboration 2010 และแนวทางการรักษา CIN ของ The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) สรุปว่า การรักษาแบบอนุรักษ์ เช่น การจี้ด้วยความเย็น (cryotherapy) หรือเลเซอร์ (laser) และการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยด้วยห้วงลวดไฟฟ้า (LEEP) หรือตัดด้วยมีด (cold-knife conization: CKC) มีประสิทธิภาพสูงใกล้เคียงกันในการรักษา SIL หรือ CIN ทุกระดับความรุนแรง<sup>(1-5)</sup>

เนื่องจากพยาธิสภาพ LSIL หรือ CIN I ส่วนใหญ่กลับเป็นปกติหรือหายไปเองมากกว่าร้อยละ 80 ส่วน HSIL หรือ CIN II/III ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV ชนิดความเสี่ยงสูงจะมีโอกาสที่หายไปเองได้น้อย และมีโอกาสคืบหน้าเป็นมะเร็งได้มากกว่า ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงแบ่งตามความรุนแรงของพยาธิสภาพรอยโรค<sup>(6-9)</sup>

#### การดูแลรักษา LSIL

สตรีที่มีผลการตรวจเป็น LSIL และความผิดปกติของการตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยามีความรุนแรงน้อย เช่น ASC-US และ LSIL แนะนำให้ดูแลได้โดยการตรวจติดตามอย่างเดียวก่อน ซึ่งมี 3 วิธี คือ

1. การตรวจเซลล์วิทยา ทุก 6 เดือน ถ้าปกติ 2 ครั้ง ให้มาตรวจคัดกรองกำหนดการตามปกติได้ ถ้าผลผิดปกติตั้งแต่ ASC-US ขึ้นไปให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปีซ้ำ



2. การตรวจหาเชื้อ HPV หลังการวินิจฉัย 12 เดือน ถ้าไม่พบเชื้อ HPV ให้มาตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติ ถ้าพบเชื้อ HPV ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปีต่อไป (แผนภูมิที่ 1)

3. การตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับการตรวจหาเชื้อ HPV (co-testing) ที่ 1 ปี ถ้าผลปกติทั้งคู่ แนะนำให้ตรวจคัดกรองซ้ำที่ 3 ปี ถ้าผลปกติทั้งหมดอีก แนะนำให้ตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติได้ ถ้าผลผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปีต่อไป<sup>(8,9)</sup> (แผนภูมิที่ 2)

ในกรณีที่ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น LSIL แต่ผลตรวจทางเซลล์วิทยาเป็น ASC-H หรือ HSIL ถ้าเป็นไปได้ควรทบทวนผลการตรวจทางเซลล์วิทยา, พยาธิวิทยา และ colposcopy แล้วดูแลตามผลการทบทวนนั้น

ถ้าตรวจไม่พบรอยโรค HSIL หรือ CIN II/III แล้ว แนะนำให้ดูแลรักษาโดย<sup>(8,9)</sup>

1. การทำ diagnostic excisional procedure หรือ
2. การตรวจติดตามด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับ colposcopy ทุก 6 เดือน แต่ต้องมี 2 เงื่อนไขต่อไปนี้ คือ เป็นการตรวจด้วยคอลโปสโคปีเพียงพอ (adequate colposcopy) และผลการทำ endocervical sampling ปกติ หากผลปกติติดต่อกันสองครั้ง จึงแนะนำให้เข้ารับการตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติ หากผลการตรวจยังสงสัยรอยโรค HSIL หรือ CIN II/III แนะนำให้ทำ diagnostic excision นอกจากนี้ อาจตรวจติดตามด้วยการตรวจ co-testing ที่ 12 เดือน และ 24 เดือน ถ้าผลปกติทั้ง 2 ครั้ง แนะนำให้กลับมาตรวจคัดกรองทุก 3 ปี หรือตามกำหนดการปกติได้ ถ้าผลการตรวจผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง แนะนำให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี แต่ถ้าผลการตรวจติดตามทางเซลล์วิทยาเป็น HSIL ครั้งใดครั้งหนึ่ง แนะนำให้ทำ diagnostic excision

ในกรณีที่มีการคงอยู่ของรอยโรค LSIL หรือ CIN I นานถึง 2 ปี อาจพิจารณาตรวจติดตามต่อไป หรือทำการรักษาโดย

1. การจี้ทำลาย (ablation) เชื้อบิวปากมดลูก เช่น การจี้ด้วยความเย็น (cryotherapy) หรือการจี้ด้วยเลเซอร์ ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่ก่อนรักษาต้องแน่ใจว่าไม่มีมะเร็งซ่อนเร้นอยู่โดยการทำ ECC ทุกราย
2. การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย ซึ่งมักใช้ในรายที่มีขนาดของรอยโรคกว้าง ซึ่งอาจจะตัดโดยใช้เลเซอร์ ห่วงลวดไฟฟ้า (LEEP) หรือตัดด้วยมีด (CKC) ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพสูงเหมือนกับการจี้ทำลาย เชื้อบิว แต่มีข้อดี คือ ได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยาด้วย อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้วิธีการนี้รักษา LSIL เพราะส่วนใหญ่รอยโรคจะหายไปเองและการรักษาโดยการจี้ทำลายเชื้อบิวก็ได้ผลดี เหมาะกับผู้ป่วยที่ยังต้องการมีบุตร<sup>(6,7)</sup>

ทั้งนี้การรักษา LSIL ที่คงอยู่นานเกิน 2 ปี ขึ้นกับดุลพินิจและประสบการณ์ของแพทย์ผู้ดูแลรักษา อุปกรณ์การรักษา และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับด้วย

ถ้า LSIL กลับเป็นซ้ำหลังการจี้ทำลายเชื้อบิว แนะนำให้รักษาโดยการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยด้วยห่วงลวดไฟฟ้า มีด หรือเลเซอร์ อนึ่ง LSIL ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการตัดมดลูก

## การดูแลรักษา HSIL

เนื่องจาก HSIL หรือ CIN II/III มีโอกาสที่จะคงอยู่และคืบหน้าเป็นมะเร็งระยะลุกลามได้ จึงต้องให้การรักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบพยาธิสภาพ HSIL โดยการรักษารอยโรค HSIL หรือ CIN II/III ขึ้นกับผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปี และผลการตรวจ endocervical sampling: ECS (แผนภูมิที่ 3)

1. ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปีเพียงพอ อาจรักษาด้วยวิธี excision หรือ ablation ก็ได้ ยกเว้นในสตรีตั้งครรภ์และสตรีอายุน้อย

2. ถ้าผลการตรวจด้วยคอลโปสโคปีไม่เพียงพอ หรือ ECS พบรอยโรค HSIL หรือ ungraded CIN หรือ HSIL ที่มีอาการกลับเป็นซ้ำ แนะนำให้ทำ diagnostic excisional procedure

วิธีการรักษา HSIL หรือ CIN II/III อาจทำได้โดยการจี้ทำลายเย็บหรือการตัดรอยโรคออก การจี้ทำลายอาจจะจี้ด้วยความเย็น เลเซอร์ หรือไฟฟ้า การตัดรอยโรคออกโดยตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย อาจจะตัดด้วยห่วงลวดไฟฟ้า ด้วยมีด หรือเลเซอร์ การรักษาโดยการจี้หรือการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการรักษา HSIL หรือ CIN II/III ไม่แนะนำให้ตัดมดลูกออก และไม่แนะนำให้ใช้วิธีการตรวจติดตามด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยา ร่วมกับการตรวจโดยคอลโปสโคปี ยกเว้นในสตรีตั้งครรภ์และวัยรุ่น<sup>(6-9)</sup>

## การรักษารอยโรค HSIL ในสตรีตั้งครรภ์

แนะนำให้ดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยา และ/หรือ colposcopy ทุก 12 สัปดาห์ ถ้าลักษณะรอยโรคทางคอลโปสโคปีสงสัยมะเร็งระยะลุกลาม หรือผล cytology เป็นมะเร็งระยะลุกลาม แนะนำให้ทำ biopsy<sup>(8,9)</sup>

การทำ diagnostic excisional procedure จะแนะนำให้ทำก็ต่อเมื่อตรวจแล้วมีความสงสัยอย่างมากว่าเป็นมะเร็งระยะลุกลามเท่านั้น ถ้าไม่พบมะเร็งระยะลุกลามแล้ว ไม่แนะนำให้ทำการรักษารอยโรค HSIL หรือ CIN II/III ในขณะตั้งครรภ์ หลังคลอดแนะนำให้ทำการตรวจประเมินใหม่ด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยาอาจร่วมกับการทำ colposcopy แต่ไม่ควรทำก่อน 6 สัปดาห์<sup>(8,9)</sup>

## การตรวจติดตามหลังการรักษา HSIL

การตรวจติดตามหลังการรักษารอยโรค HSIL หรือ CIN II/III มี 2 แนวทาง คือ (แผนภูมิที่ 4)

1. การตรวจทางเซลล์วิทยาอย่างเดียว ที่ 6, 12 และ 24 เดือน ถ้าผลผิดปกติ เป็น ASC-US หรือรุนแรงกว่า ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปี ถ้าผลปกติทั้ง 3 ครั้ง ให้ตรวจติดตามทุก 1 ปี เป็นเวลานานอย่างน้อย 20 ปี<sup>(6-9)</sup>

2. การตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับ HPV DNA testing (co-testing) ที่ 6-12 เดือน<sup>(6-9)</sup>

- ถ้าผลปกติให้ตรวจซ้ำอีกครั้งที่ 24 เดือน ถ้าผลปกติทั้ง 2 ครั้ง แนะนำให้ตรวจ co-testing ซ้ำที่ 3 ปี ถ้าผล co-testing ปกติทั้ง 3 ครั้ง แนะนำให้ตรวจคัดกรองตามกำหนดการปกติ เป็นเวลานานอย่างน้อย 20 ปี
- ถ้าผลผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปต่อไป

ในกรณีที่ HSIL หรือ CIN II/III กลับเป็นซ้ำ แนะนำให้รักษาโดยการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยด้วยห่วงลวดไฟฟ้า มีด หรือเลเซอร์ ไม่ควรรักษาโดยการจี้ทำลายเยื่อ<sup>(6-9)</sup> และพิจารณาการตัดมดลูกออกถ้าไม่สามารถทำ diagnostic excisional procedure ซ้ำได้อีกโดยง่าย ในกรณีที่ HSIL ที่พบในสตรีที่มีโรคประจำตัวรุนแรง หรือสตรีสูงอายุที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดดังกล่าวได้ อาจพิจารณารักษาโดยการใส่แร่รังสี

### การดูแลรักษาในกรณีตรวจพบรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อ (positive surgical margins หรือ ECC ให้ผลบวกหลังการผ่าตัด CKC, LEEP หรือ Conization

การตรวจพบรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อของปากมดลูกที่จะตัดออกเป็นรูปกรวย หรือ ECC ให้ผลบวก บ่งบอกถึงโอกาสที่จะมีการคงอยู่ หรือการกลับเป็นซ้ำของโรคได้สูง แนวทางการดูแลรักษามีดังนี้<sup>(6-9)</sup> (แผนภูมิที่ 5)

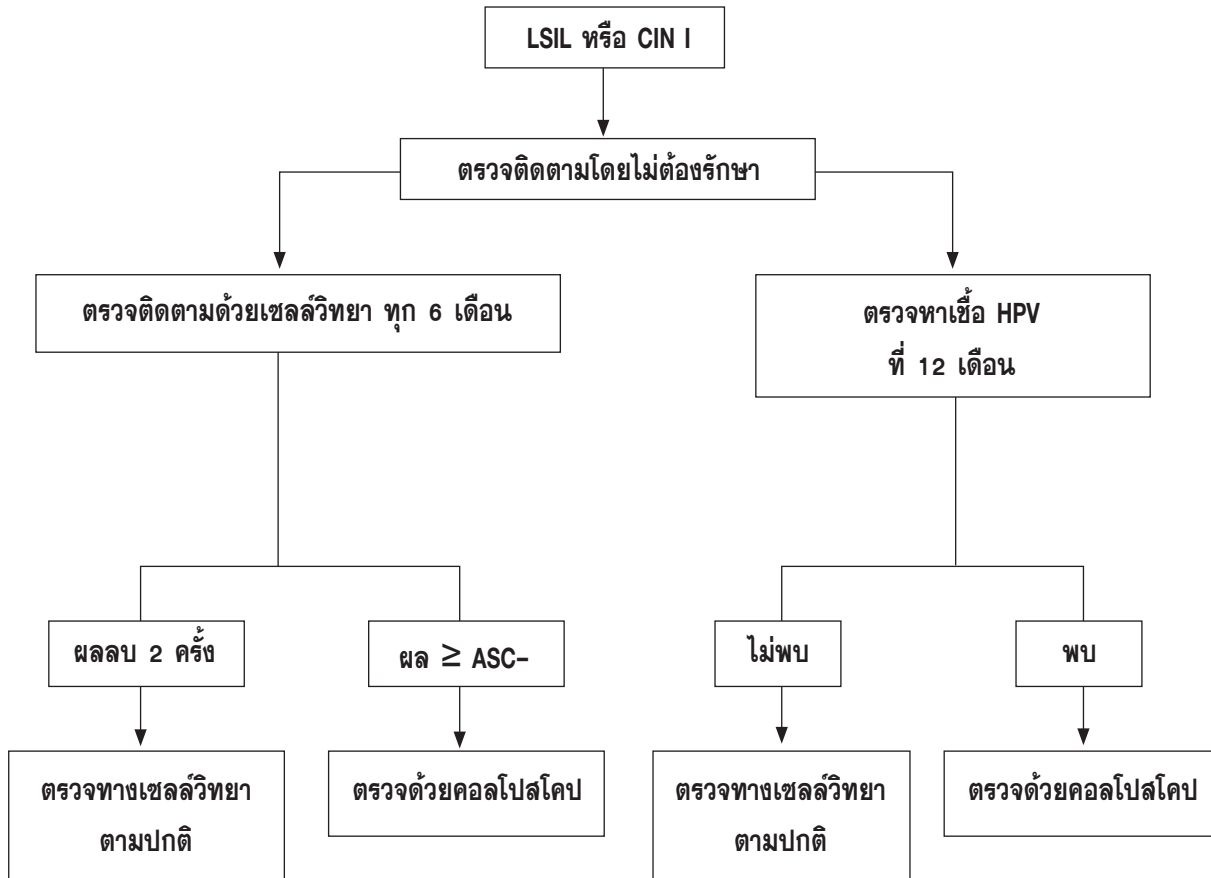
1. การตรวจประเมินซ้ำด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยา และ endocervical sampling ที่ 6 เดือน หลังรักษา
2. การทำ diagnostic excisional procedure ซ้ำ
3. การตัดมดลูกออกในกรณีที่ไม่สามารถทำ diagnostic excisional procedure ซ้ำได้โดยง่าย หรือมีโรคทางนรีเวชอื่นที่ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดมดลูกร่วมด้วย หรือไม่สามารถตรวจติดตามได้

### การดูแลรักษาโรคมะเร็ง Adenocarcinoma in Situ (AIS)

การวินิจฉัย AIS ต้องได้มาจากการผ่าตัดปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยด้วยมีด (CKC) หรือห่วงลวดไฟฟ้า (LEEP) ตรวจไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ และ ECC ให้ผลลบ ไม่ควรวินิจฉัยจากการทำ cervical punch biopsy เพียงอย่างเดียว แนวทางการดูแลรักษาโรคมะเร็ง AIS ขึ้นกับความต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์ และสถานะที่ขอบของชิ้นเนื้อ<sup>(6-9)</sup> (แผนภูมิที่ 6)

1. ถ้ามีบุตรเพียงพอแล้ว แนะนำให้ตัดมดลูกออกแบบนอกเยื่อพังพืด (extrafascial hysterectomy)
2. ถ้าต้องการอนุรักษ์ภาวะเจริญพันธุ์
  - ไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ได้จากการทำ diagnostic excisional procedure ให้ดูแลโดยการตรวจติดตาม

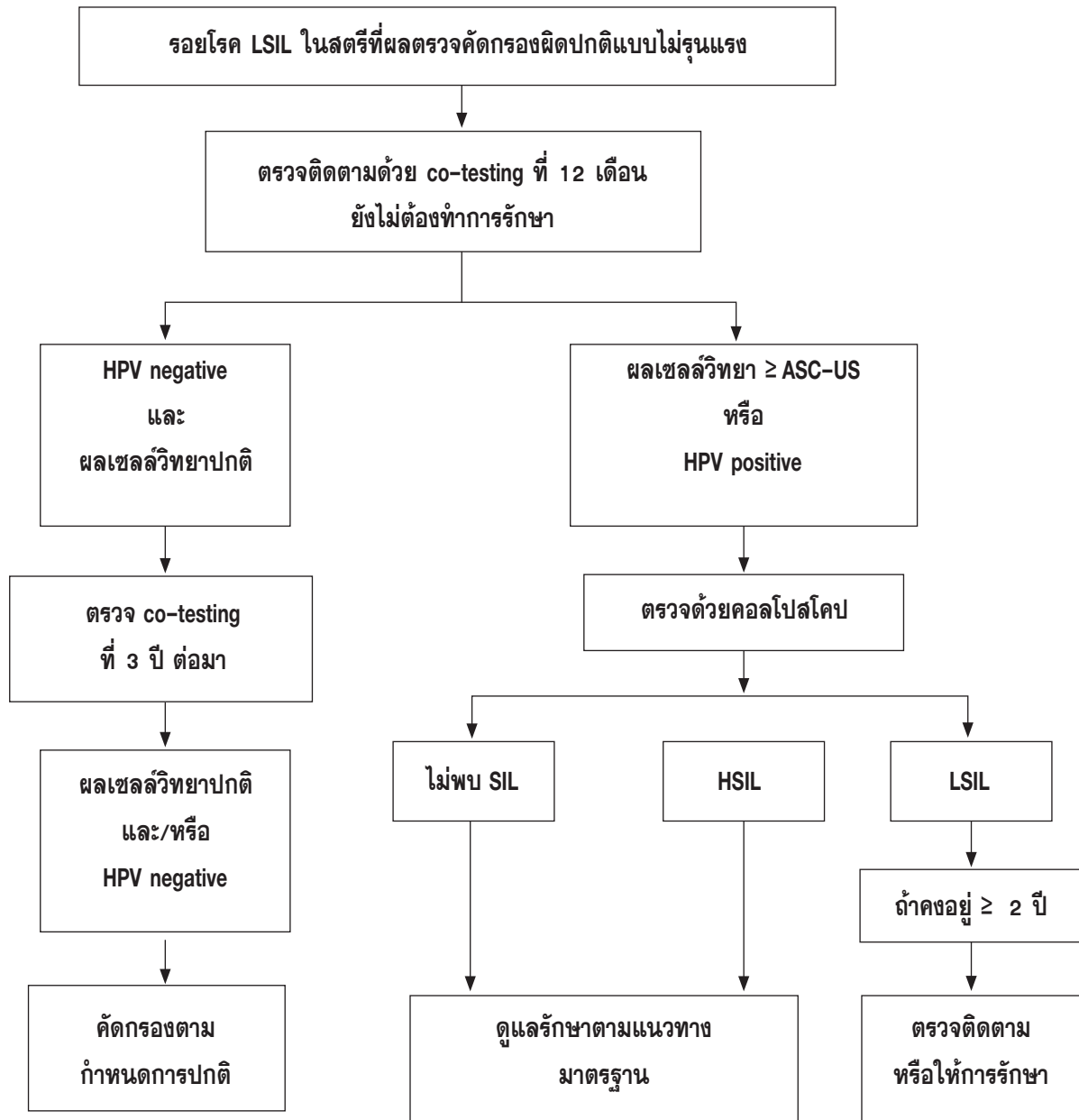
- พบรอยโรค CIN หรือ AIS ที่ขอบของชั้นเนื้อ หรือจากการทำ ECS แนะนำให้ทำ re-excision เพื่อเอารอยโรคออกให้หมด หรืออาจจะดูแลรักษาโดยการตรวจติดตามด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยา ร่วมกับการทำ endocervical sampling ทุก 6 เดือน หรือ co-testing ที่ 6 เดือน แนะนำให้ตรวจติดตามในระยะยาว ถ้ายังไม่ได้รับการตัดมดลูกออก



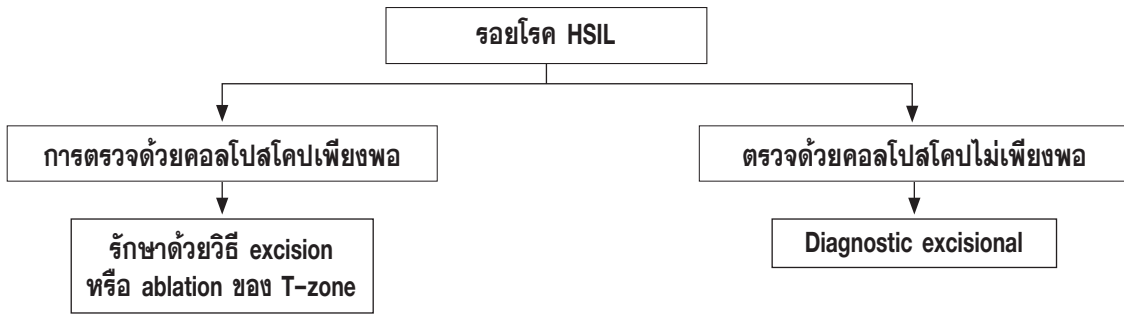
แผนภูมิที่ 1 แนวทางปฏิบัติในการรักษา LSIL หรือ CIN I

หมายเหตุ: ในกรณีที่มีการคงอยู่ / กลับเป็นซ้ำของ CIN I สามารถให้การรักษาโดยวิธีการจี้ด้วยความเย็น หรือจี้ด้วยเลเซอร์ หรือตัดปากมดลูกด้วยห่วงลวดไฟฟ้า

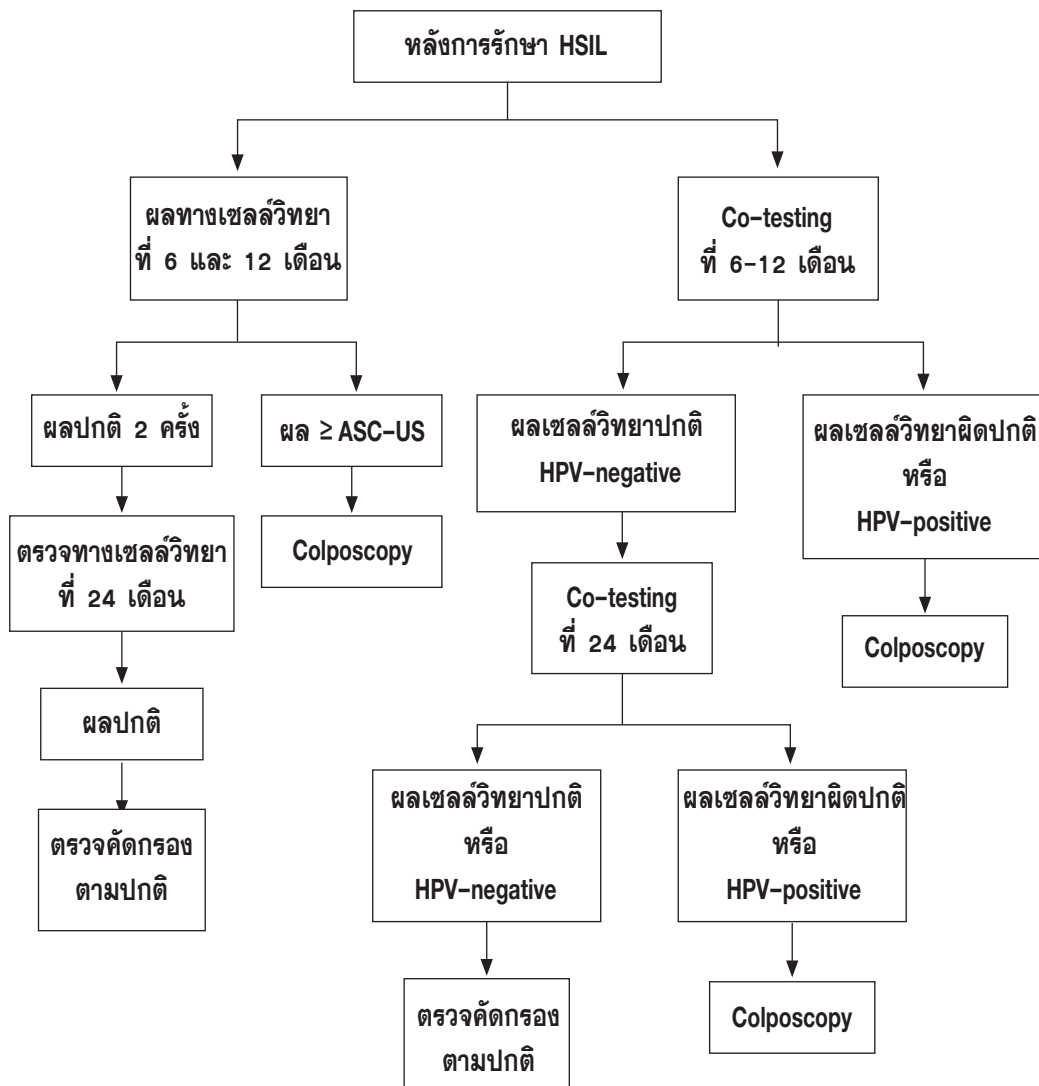




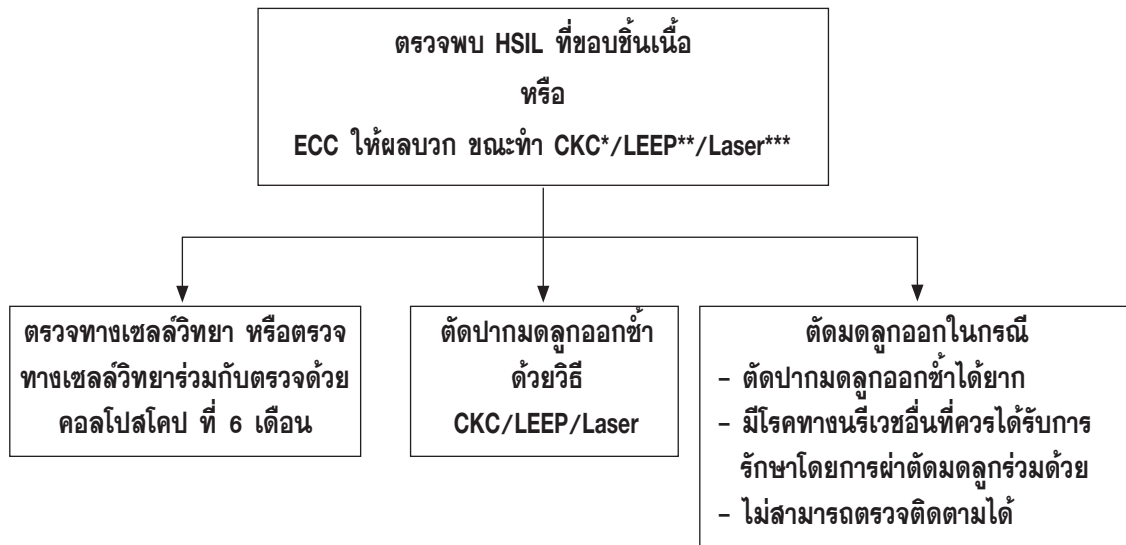
แผนภูมิที่ 2 แนวทางการดูแลรักษารอยโรค LSIL ในสตรีที่ความผิดปกติของการตรวจคัดกรองมีความรุนแรงน้อย<sup>(8,9)</sup>



แผนภูมิที่ 3 แนวทางการดูแลรักษารอยโรค HSIL หรือ CIN II/III จากการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาด้วยการทำ biopsy<sup>(6-9)</sup>



แผนภูมิที่ 4 แนวทางปฏิบัติในการตรวจติดตามหลังการรักษารอยโรค HSIL หรือ CIN II/III<sup>(6-9)</sup>

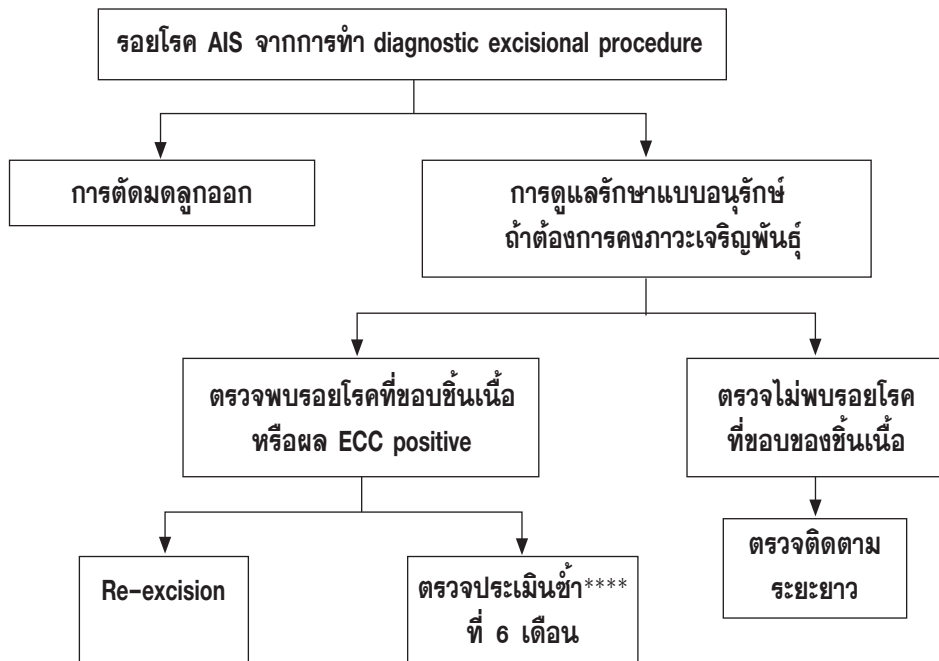


\* CKC : Cold-knife conization

\*\* LEEP: Loop electrosurgical excision procedure

\*\*\* Laser : Laser conization

แผนภูมิที่ 5 แนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาในกรณีตรวจพบรอยโรค HSIL หรือ CIN II/III ที่ขอบชั้นเนื้อ หรือ ECC ให้ผลบวกขณะผ่าตัด CKC, LEEP หรือ conization



แผนภูมิที่ 6 แนวทางการดูแลรักษาโรคมะเร็ง adenocarcinoma in situ(AIS)<sup>(6-9)</sup>

\*\*\*ด้วยการตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับการทำ endocervical sampling หรือทำ co-testing

## เอกสารอ้างอิง

1. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000.
2. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92:737-44.
3. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 52:175-9.
4. Girardi F, Heydarfadai M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of randomized trial. *Gynecol Oncol* 1994; 55:368-70.
5. Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N, Roger P, Combecal J, Daures JP. Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol* 1999; 75:356-60.
6. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2007.197; 346-55.
7. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer Screening 2016.
8. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(5 Suppl 1):S1-S27.
9. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.

## การแบ่งระยะของโรค (staging) มะเร็งปากมดลูกตาม The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

การแบ่งระยะโรคของมะเร็งปากมดลูกตาม The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) ฉบับปัจจุบัน (คูตาราง) ได้รับการปรับปรุงแก้ไขในปี ค.ศ.2009 โดยมีการปรับเปลี่ยนจากการแบ่งระยะโรคฉบับก่อนหน้า (FIGO staging 1994) ดังนี้

- ตัด Stage 0 หรือระยะก่อนมะเร็งออกจากการแบ่งระยะโรค
- เพิ่มระยะโรคย่อยใน stage IIA เป็น
  - Stage IIA1 เมื่อขนาดของก้อนมะเร็งที่ปากมดลูกไม่เกิน 4 เซนติเมตร
  - Stage IIA2 เมื่อขนาดของก้อนมะเร็งที่ปากมดลูกมากกว่า 4 เซนติเมตร

อย่างไรก็ตามการแบ่งระยะโรคมะเร็งปากมดลูกตาม FIGO cervical cancer staging 2009 ยังคงใช้การประเมินระยะโรคทางคลินิก (clinical staging) ซึ่งแบ่งระยะโรคจากการตรวจร่างกายและตรวจภายในโดยละเอียด (ไม่จำเป็นต้องตรวจขณะสลบ) ซึ่งรอยโรคที่เห็นด้วยตาเปล่าจะต้องตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันเสมอสำหรับการตรวจอื่นๆ ที่ช่วยในการประเมินระยะของโรคประกอบด้วย

1. การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ chest x-ray, CT/MRI whole abdomen หรือการทำ PET-CT เพื่อประเมินการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ ในช่องท้อง, ปอด, กระดูก หรือตำแหน่งอื่นๆ แนะนำให้ตรวจหากสามารถทำได้

สำหรับการตรวจ intravenous pyelography และ ultrasound ไต และระบบทางเดินปัสสาวะ แนะนำให้ทำเมื่อสงสัยการอุดตันของท่อไตหรือไตบวมน้ำ (hydronephrosis) ส่วนการตรวจทางรังสีวิทยาอื่นๆ พิจารณาทำตามข้อบ่งชี้

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งแนะนำให้ทำ ได้แก่ CBC, UA, Bun, Creatinine, liver function test, และ serology (syphilis, HIV)

3. การทำหัตถการอื่นๆ ได้แก่ cystoscopy, proctoscopy or sigmoidoscopy ให้พิจารณาทำตามข้อบ่งชี้เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคหรือประเมินการกระจายของโรค

## ข้อแนะนำบางประการในการแบ่งระยะโรค ในระยะ microinvasive (FIGO stage IA)

ระยะโรค microinvasive ได้แก่ รอยโรคมะเร็งปากมดลูกที่มองเห็นด้วยตาเปล่าหรือลุกลามลึกไม่เกิน 5 มิลลิเมตร จาก base ของ epithelium และกว้างไม่เกิน 7 มิลลิเมตร มีข้อแนะนำดังนี้

1. การวินิจฉัยแยก stage IA1 และ IA2 ทำได้โดยการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกทางพยาธิวิทยา (ควรเป็นชิ้นเนื้อที่ตัดเป็นรูปกรวย หรือ conization) ที่ขอบของเนื้อนั้นต้องปลอดโรค (negative margin)
2. หากยังพบรอยโรคระยะ CIN III หรือ invasive cancer ที่ขอบของเนื้อ (positive margin) ควรทำ conization ซ้ำ หรือหากทำไม่ได้ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาเสมือนเป็นมะเร็งปากมดลูก stage IB1
3. การตรวจพบ lymphovascular space invasion (positive LVSI) ไม่เพิ่มระยะของโรค แต่ให้บันทึกไว้เพื่อใช้พิจารณาการรักษาที่เหมาะสม

## ข้อแนะนำบางประการในการแบ่งระยะโรค ในระยะ grossly invasive (FIGO stage IB ขึ้นไป)

ในการประเมินโรคมะเร็งปากมดลูกที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าจะต้องได้รับการยืนยันโรคทางพยาธิวิทยา ดังกล่าวข้างต้นและมีข้อแนะนำเพิ่มเติมดังนี้

1. ขนาดของก้อนมะเร็งที่ตรวจด้วย ultrasound, CT, MRI, PET-CT ไม่นำมาใช้เพื่อแบ่งระยะโรคทางคลินิก
2. มะเร็งที่ลุกลามไปยัง parametrium จะวินิจฉัยเป็น stage IIIB เมื่อก้อนมะเร็งขยายไปจนชิดหรือค้ำได้เป็นลักษณะขรุขระ (nodular) จนถึงผนังเชิงกราน (pelvic side wall) เท่านั้น หากตรวจพบเพียงลักษณะสั้นและหนา (short and indurated of parametrium) จนชิดผนังเชิงกรานให้วินิจฉัยเป็น stage IIB
3. ควรทำ cystoscopy ในผู้ป่วยที่ตรวจพบมะเร็งที่ลุกลามในคอมดลูกเป็นลักษณะถัง (barrel-shape endocervical growth) หรือพบโรคลุกลามลงมาที่ anterior vaginal wall
4. รอยโรคที่สงสัยในกระเพาะปัสสาวะและทวารหนัก (bladder and rectum) จากการทำ cystoscopy หรือ proctoscopy or sigmoidoscopy ต้องตัดชิ้นเนื้อเพื่อยืนยันทางพยาธิวิทยาเสมอ การพบลักษณะ bullous edema ไม่ใช่วินิจฉัยโรคเป็น stage IVA
5. การตรวจด้วย CT, MRI, PET-CT เพื่อประเมินการกระจายของโรคไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น ๆ (distant metastasis) จะวินิจฉัยเมื่อรอยโรคที่ตรวจพบควรมีขนาดมากกว่า 10 มิลลิเมตร และรอยโรคเหล่านั้นควรได้รับการยืนยันทางพยาธิวิทยา



## ข้อแนะนำอื่น ๆ ในการแบ่งระยะโรคมะเร็งปากมดลูกตาม FIGO

1. การลุกลามของมะเร็งปากมดลูกไปยังตัวมดลูกไม่เปลี่ยนระยะของโรค
2. หากผลการตรวจต่างๆ ยังไม่สามารถกำหนดระยะโรคได้ชัดเจน ให้กำหนดโรคในระยะที่ต่ำกว่าเสมอ
3. การกระจายของโรคที่พบจากการผ่าตัดรักษาไม่ใช่เปลี่ยนระยะโรคทางคลินิกแต่ให้บันทึกไว้เพื่อพิจารณาแนวทางการรักษาหรือหากต้องการกำหนดระยะโรคให้ใช้ระบบ TNM ซึ่งเป็นการแบ่งระยะโรคแบบ pathological staging แทน (ดูตาราง)
4. ผู้ป่วยที่พบเป็นมะเร็งปากมดลูกจากผลตรวจทางพยาธิวิทยาจากการผ่าตัดมดลูกด้วยข้อบ่งชี้อื่นไม่สามารถแบ่งระยะโรคด้วย FIGO staging ได้
5. การแบ่งระยะโรค FIGO staging จะกำหนดเมื่อวินิจฉัยโรคครั้งแรกเท่านั้นและไม่เปลี่ยนแปลงระยะโรคอีกแม้ภายหลังโรคจะลุกลามมากขึ้นหรือกลับเป็นซ้ำก็ตาม

ตารางแสดงการแบ่งระยะโรคมะเร็งปากมดลูกด้วย FIGO staging 2009 และ TNM categories

TNM	FIGO	Description
Primary Tumor (T)		
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)
T1a	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification
T1a1	IA1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 or less in horizontal spread
T1a2	IA2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 or less
T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2	II	Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina

T2a	IIA	Tumor without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T2a2	IIA2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina, and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum, and/or extends beyond true pelvis (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)
Regional Lymph Nodes (N)		
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1	IIIB	Regional lymph node metastasis
Distant Metastasis (M)		
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (including peritoneal spread, involvement of supraclavicular, or paraaortic lymph nodes, lung, liver, or bone)

## เอกสารอ้างอิง

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. eds. Cervix uteri cancer staging. American Joint Committee on Cancer (AJCC7) Cancer Staging Manual 7th ed. New York: Springer;2009.
2. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Obstet 2009;105:107-8.
3. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. FIGO cancer report 2015. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2009;131:S88-95.

## แนวทางปฏิบัติ การดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

### การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA

การแบ่งระยะของมะเร็งปากมดลูกทางคลินิก (clinical staging) อ้างอิงจากสหพันธ์สูติศาสตร์และนรีเวชวิทยานานาชาติ (International Federation of Gynecology and Obstetrics หรือ FIGO) พ.ศ.2557 ได้กำหนดว่า มะเร็งปากมดลูกระยะ IA หมายถึง มะเร็งระยะลุกลามที่วินิจฉัยได้จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น โดยที่รอยโรคลุกลามเข้าไปยังสโตรมาในแนวลึกไม่เกิน 5 มิลลิเมตร และในแนวกว้างไม่เกิน 7 มิลลิเมตร สำหรับรอยโรคที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าถึงแม้ว่าจะเป็นแค่การลุกลามระดับพื้นผิว จะถูกจัดอยู่ในระยะ IB มะเร็งปากมดลูกระยะ IA ยังแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย เนื่องจากมีอุบัติการณ์การแพร่กระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองต่างกัน โดยแบ่งได้ดังนี้<sup>(1)</sup>

ระยะ IA1 หมายถึง มะเร็งลุกลามเข้าไปยังสโตรมาในแนวลึกไม่เกิน 3 มิลลิเมตรและในแนวกว้างไม่เกิน 7 มิลลิเมตร

ระยะ IA2 หมายถึง มะเร็งลุกลามเข้าไปยังสโตรมาในแนวลึกมากกว่า 3 มิลลิเมตร แต่ไม่เกิน 5 มิลลิเมตร และในแนวกว้างไม่เกิน 7 มิลลิเมตร

สำหรับคำว่า microinvasive carcinoma of cervix ในแต่ละสหพันธ์ยังให้คำนิยามที่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) จะหมายรวมถึงมะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 และ IA2<sup>(2)</sup> ในขณะที่ The Society of Gynecologic Oncologist (SGO) หมายถึง มะเร็งปากมดลูกที่มีรอยโรคลุกลามเข้าไปยังสโตรมาในแนวลึกไม่เกิน 3 มิลลิเมตร และไม่มี lymphovascular space invasion โดยที่ไม่ได้กำหนดขอบเขตของการลุกลามในแนวกว้าง<sup>(3)</sup>

### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA ได้จากผลพยาธิวิทยาจากการทำ cervical conization ที่มี free margin หรือการทำ trachelectomy หรือการทำ hysterectomy เท่านั้น หาก margin ของ cervical conization พบรอยโรคไม่ว่าจะเป็น HSIL(CIN III) หรือ invasive cancer ก็ตาม จะต้องมีการทำ cervical conization ซ้ำจนได้ free margin เพื่อให้ได้ขนาดของรอยโรคที่ถูกต้อง หรือมิฉะนั้นต้องให้การรักษาแบบมะเร็งปากมดลูกระยะ IB1<sup>(4)</sup>

มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น microinvasive cervical cancer จากการทำ cervical conization และได้รับการรักษาต่อด้วยการทำ cervical conization ซ้ำหรือ hysterectomy พบว่า หากไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อจากการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยและจากการชูดปากมดลูกตามหลังการตัดปากมดลูก จะพบ invasive disease ในการทำ cervical conization ซ้ำหรือ hysterectomy ร้อยละ 4 หากมีพบรอยโรคที่ชิ้นเนื้ออันใดอันหนึ่งจะพบ invasive disease ร้อยละ 13 แต่หากพบรอยโรคที่ชิ้นเนื้อทั้งคู่จะพบ invasive disease ร้อยละ 33 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(5)</sup>

### การรักษา (แผนภูมิที่ 1)

การเลือกวิธีการรักษาขึ้นกับระยะของโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยา (การพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อจากการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย ชิ้นเนื้อที่ได้จากการชูดคอมดลูกตามหลังการตัดปากมดลูกเป็นผลบวก การพบมี LVSI) อายุ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status) โรคประจำตัว และความต้องการมีบุตร

#### 1. การผ่าตัด

การรักษาหลักคือการผ่าตัด ซึ่งแยกพิจารณาตามระยะของโรค และความต้องการมีบุตรได้ดังนี้<sup>(4, 5, 8-10)</sup>

**1.1 มะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 และไม่มี LVSI** ในกลุ่มนี้โอกาสที่มะเร็งจะลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงค่อนข้างน้อย จึงไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง

กรณีต้องการมีบุตรรักษาโดย cervical conization และพิจารณาทำ cervical cerclage ตามความเหมาะสมเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด หากพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อหรือผลการชูดคอมดลูกตามหลังการตัดปากมดลูกเป็นบวก ควรทำการตัดปากมดลูกซ้ำ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนก่อนที่จะทำการตรวจติดตาม

กรณีไม่ต้องการมีบุตรรักษาโดย hysterectomy โดยอาจทำผ่าตัดผ่านทางหน้าท้องทางช่องคลอด หรือการผ่าตัดผ่านกล้องก็ได้

**1.2 มะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 และมี LVSI, IA2** ในกลุ่มนี้โอกาสที่มะเร็งจะลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองประมาณร้อยละ 7 จึงควรทำการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วยสำหรับการผ่าตัด parametrium อาจไม่จำเป็นเนื่องจากการศึกษาของ Covens และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่า หากรอยโรคนานน้อยกว่า 2 เซนติเมตร และรอยโรคลุกลามเข้าไปยังสโตรมาน้อยกว่า 1 เซนติเมตร ร่วมกับไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน จะพบอุบัติการณ์ของการมีรอยโรคที่ parametrium เพียงร้อยละ 0.6 สามารถแบ่งแนวทางการดูแลดังนี้

##### 1.2.1 กรณีต้องการมีบุตร มีทางเลือกดังนี้

- cervical conization with extraperitoneal or laparoscopic lymphadenectomy

- radical abdominal / vaginal/endoscopic trachelectomy with pelvic lymphadenectomy

ทั้งสองวิธีพิจารณาทำ cervical cerclage ร่วมด้วยเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

#### 1.2.2 กรณีไม่ต้องการมีบุตร

- Type 2 radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy

## 2. รังสีรักษา

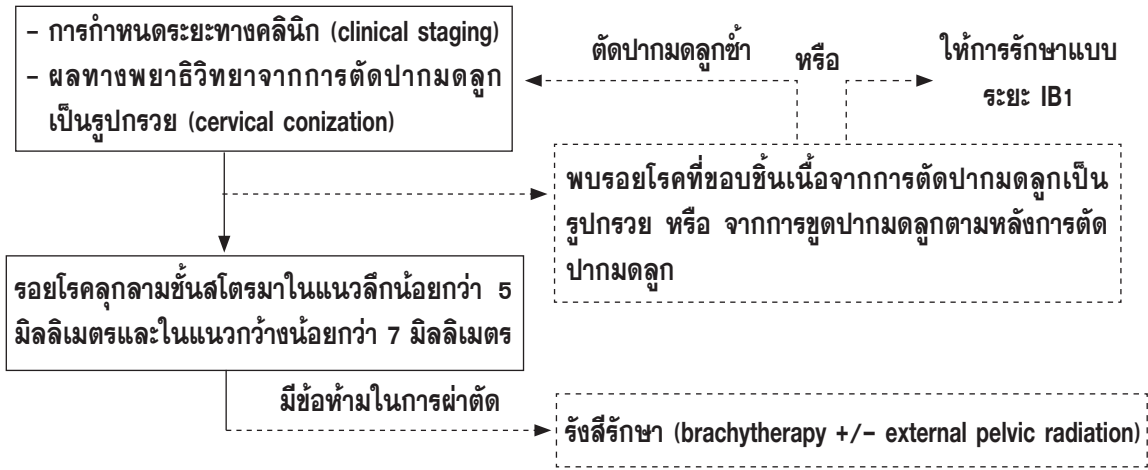
รังสีรักษาเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือความเสี่ยงในการผ่าตัด ซึ่งให้ประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเทียมกับการผ่าตัด จากการศึกษาของ Hamberger และคณะ<sup>(11)</sup> พบว่าการรักษาด้วยการใส่แร่เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA ไม่พบโรคกลับเป็นซ้ำเลย และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 100 สำหรับการศึกษาของ Grigsby และคณะ<sup>(12)</sup> พบมีโรคกลับเป็นซ้ำเพียง 1 รายจากทั้งหมด 34 ราย และพบภาวะแทรกซ้อนรุนแรงร้อยละ 6 ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่เกิดในรายที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับการใส่แร่

ข้อเสียของรังสีรักษาได้แก่ การสูญเสียความยืดหยุ่นของผนังช่องคลอด รังไข่อาจได้รับการทำลายจากรังสี กระเพาะปัสสาวะหรือลำไส้อักเสบเรื้อรัง และระยะเวลาที่ใช้รักษานานกว่าผ่าตัด

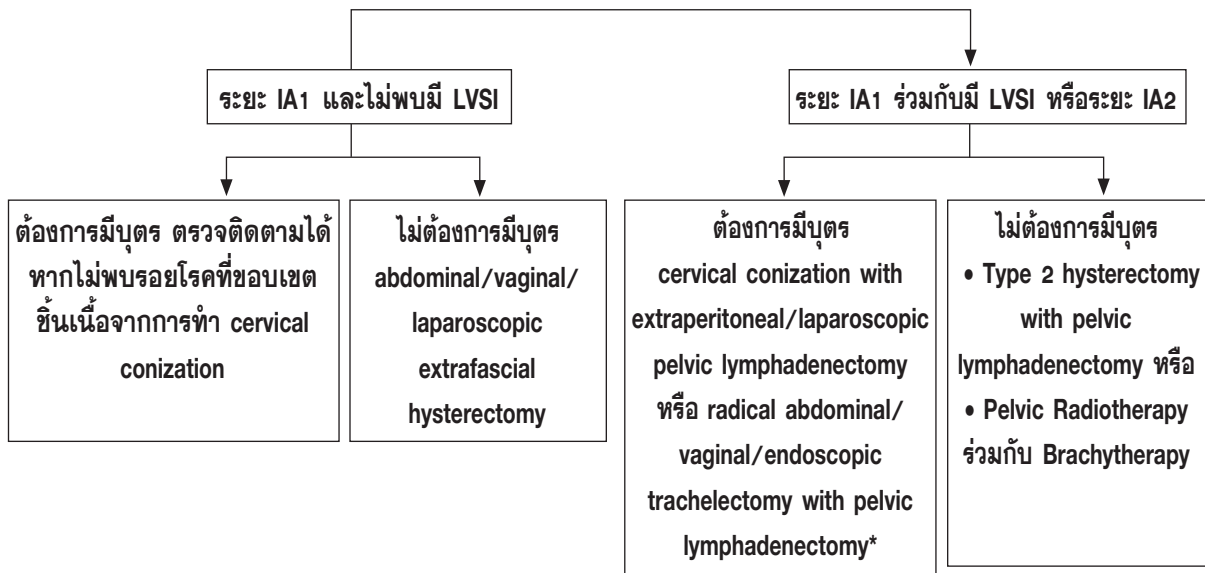
## การพยากรณ์โรค

มะเร็งปากมดลูกระยะ IA1 และ IA2 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 97.5 และร้อยละ 94.8 ตามลำดับ<sup>(13)</sup>

### การวินิจฉัย



### การรักษา



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IA

\* พิจารณาทำร่วมกับ cervical cerclage เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด



## เอกสารอ้างอิง

1. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014 ;125(2):97-8.
2. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58(2):157-8.
3. Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DL, Kaufmann L, Parker RT. Management of stage IA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(2):164-72.
4. Denny L, Quinn M. FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynaecol Obstet* 2015 ;131Suppl 2:S75.
5. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Agahjanian A, Qian D, Morrow CP. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997;90(5):759-64.
6. Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC, Wharton JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1992 ;45(3):307-12.
7. Hou J, Goldberg GL, Qualls CR, Kuo DY, Forman A, Smith HO. Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. *Gynecol Oncol* 2011; 121(1):135-42.
8. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84(1):145-9.
9. Smrkolj S, Pogačnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2012 ;124(1):68-71.
10. Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007 ;107(3):424-30.
11. Hamberger AD, Fletcher GH, Wharton JT. Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* 1978 ;41(3):980-5.
12. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):375-8.
13. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri: FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95Suppl 1:S43-103.

## การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ระยะ IB-IIA

### การรักษามะเร็งปากมดลูก ระยะ IB-IIA

การรักษามะเร็งปากมดลูกระยะ IB-IIA สามารถทำได้ทั้งการผ่าตัด และการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent chemoradiation) โดยที่การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดจะเลือกใช้ในรายที่ผู้ป่วยมีปัญหาสุขภาพ ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ ทั้งนี้ผลการรักษาทั้ง 2 วิธี มีการศึกษาที่เป็นแบบสุ่มเปรียบเทียบ (randomized study)<sup>(1)</sup> ระหว่างการผ่าตัด radical hysterectomy และ pelvic node dissection กับการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ให้ผลของการรักษาไม่ต่างกัน

ในส่วนการรักษาด้วยการผ่าตัด radical hysterectomy และ pelvic node dissection ถ้าผู้ป่วยยังมีอายุน้อย สามารถผ่าตัดเก็บรังไข่ไว้ หรือทำเป็น ovarian transposition ได้ เพื่อหลบรังสีที่อาจได้รับหลังการผ่าตัด<sup>(2)</sup> โดยการพิจารณาให้รังสีรักษา หรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดนั้นจะให้เป็นกรณี

High risk factors ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้<sup>(2)</sup> (category 1A)

1. Positive pelvic node
2. Positive parametrium
3. Positive surgical margin

หรือ intermediate risk factors (มี 2 ใน 3 ข้อ พิจารณาให้ pelvic RT)<sup>(3)</sup> (category 2)

1. Positive LVSI (lymphovascular space invasion)
2. Tumor size > 4 cm
3. Deep stromal invasion > ร้อยละ 50

### Pretreatment work up

1. Preoperative laboratory (surgery)

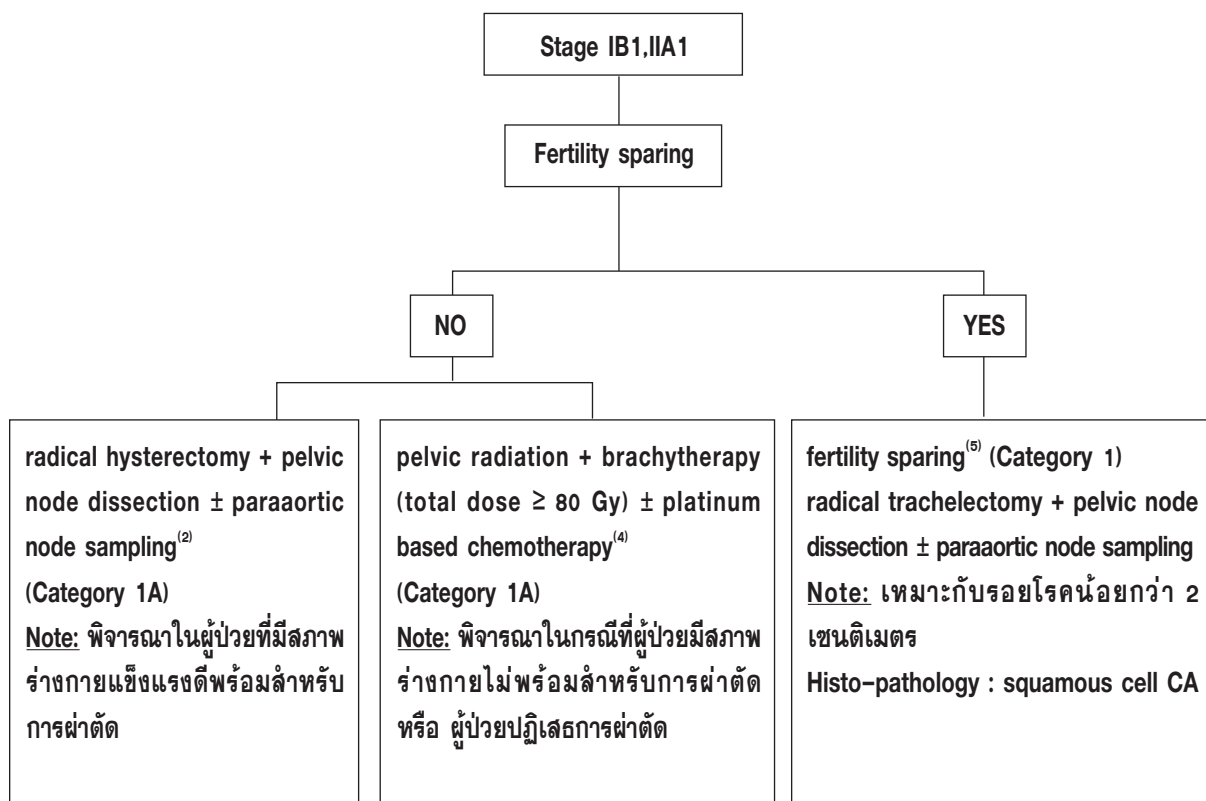
CBC, FBS, BUN, Cr, Electrolyte, LFT, PT, PTT, INR, blood group, VDRL, HBsAg, anti HIV,  
Urinary analysis  
CXR, EKG

2. Pathology review

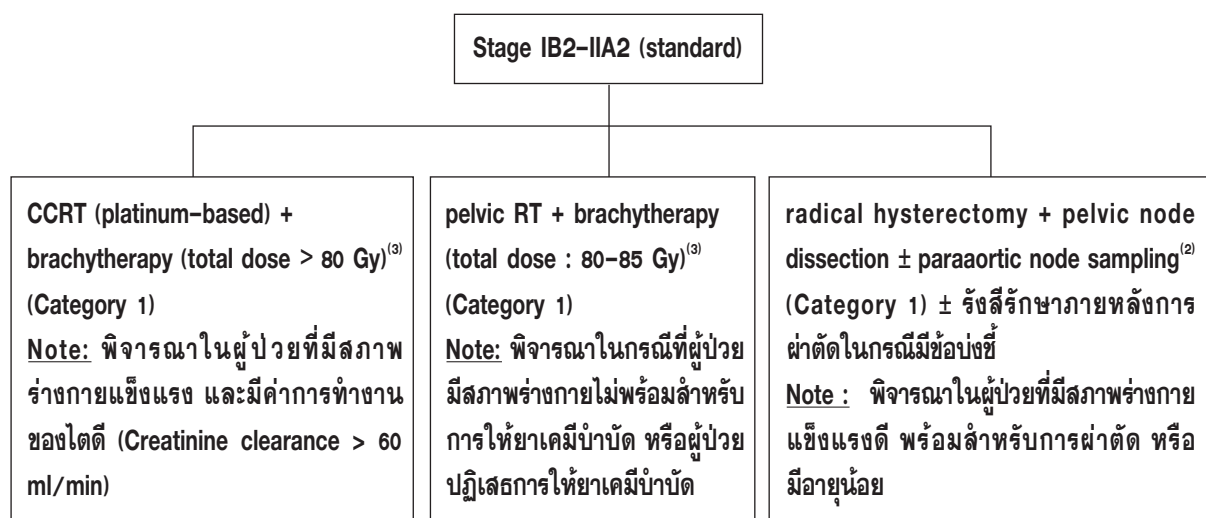
3. Imaging

CT, MRI, PET-CT whole abdomen (ในผู้ป่วยที่จะรักษาด้วย CCRT)

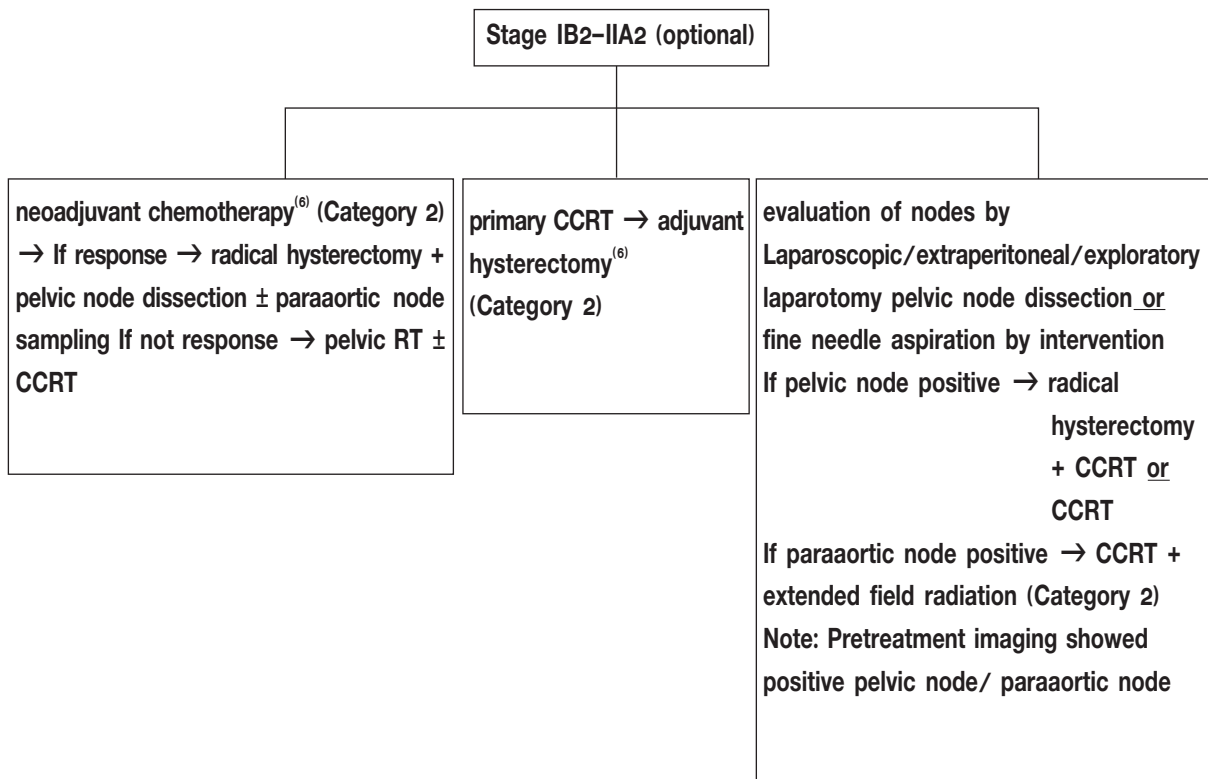
IVP, cystoscopy, proctoscopy หรือ sigmoidoscopy (optional ในผู้ป่วยที่สงสัยมีการลุกลามจาก CT scan หรือ ต้องการการรักษาหลักด้วย concurrent chemoradiation)



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IB1, IIA1



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ IB2, IIA2



แผนภูมิที่ 3 แนวทางการดูแลรักษามะเร็งปากมดลูกระยะที่ IB2, IIA2 (optional)

เอกสารอ้างอิง

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350:535-40.
2. Roque DR, Wysham WZ, Soper JT. The surgical management of cervical cancer: an overview and literature review. *Obstet Gynecol Surv* 2014 ;69:426-41.
3. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73: 177-83.
4. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-12.
5. Halaska M, Robova H, Pluta M, Rob L. The role of trachelectomy in cervical cancer. *Ecancermedalscience* 2015;9:506.
6. Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. *Oncol Rev* 2014;8:250.

## การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IIB, IIIA , IIIB และ IVA

มะเร็งปากมดลูกระยะ IIB - IVA เป็นระยะที่มีความเสี่ยงที่มะเร็งจะลุกลามไปยัง pelvic lymph node รวมทั้ง para-aortic lymph node สูง การรักษาด้วยรังสีรักษาจึงต้องครอบคลุมบริเวณ pelvic lymph node และอาจจะคลุมบริเวณ para-aortic lymph node ด้วย โดยใช้รังสีรักษาจากภายนอก (External Beam Radiation Therapy; EBRT) ร่วมกับรังสีรักษาระยะใกล้ (Brachytherapy) และแนะนำให้ใช้ platinum-based chemotherapy ร่วมด้วย ในกรณีที่ตรวจพบว่ามี positively isolated para-aortic nodes อาจจะพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง para-aortic หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (แผนภูมิที่ 1) กรณีที่ได้รับรังสีรักษาควรให้คำแนะนำถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดกับระบบทางเดินอาหาร เช่น intermittent small bowel obstruction, diarrhea, short bowel syndrome

มะเร็งปากมดลูกระยะ IIB, IIIA, IIIB, IVA

- รังสีรักษา pelvic RT plus brachytherapy ประมาณ 6-8 สัปดาห์ พร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัดชนิด platinum-based regimen ในระหว่างการฉายรังสี ถ้าพบว่ามี paraaortic node positive พิจารณา biopsy paraaortic LN and imaging for distant metastases ในกรณีมี positively isolated para-aortic LN ควรให้ extended field RT (whole pelvic RT plus paraaortic RT) ถ้ามี visceral metastases ควรให้ systemic chemotherapy +/- palliative radiotherapy ในตำแหน่งที่มีอาการ
- ในผู้ป่วย stage IVA สามารถรักษาโดยการผ่าตัด pelvic exenteration หรือ การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะ IIB - IVA

## เอกสารอ้างอิง

1. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkaratt S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(5):1226-32.
2. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1137-43.
3. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999; 17(5):1339-48.
4. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1144-53.
5. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1198-200.
6. Rose PG. Combination therapy: New treatment paradigm for locally advanced cervical cancer? *Nat Rev Clin Oncol.* 2011; 8(7):388-90.
7. Monk BJ, Tewari KS, Koh W-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol.* 2007; 25(20):2952-65.
8. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, Mayr NA, Puthawala AA, Moore D, et al. ACR Appropriateness Criteria® on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(3):609-14.



## การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IVB

มะเร็งปากมดลูกระยะ IVB มีการแพร่กระจายของโรคไปไกลแล้ว แนะนำให้ทำการตัดชิ้นเนื้อจากตำแหน่งที่มีการกระจายของโรคตรวจพิสูจน์ทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

แนวทางการดูแลรักษา (แผนภูมิที่ 1) มีข้อพิจารณาดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกาย (performance status) อยู่ในเกณฑ์ดี พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและ/หรือ รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานเพื่อควบคุมโรคในอุ้งเชิงกรานและบรรเทาอาการที่เกิดจากโรค ยาเคมีบำบัดที่ใช้มีดังนี้

1) First-line combination therapy :

- |               |   |
|---------------|---|
| (category 1)  | carboplatin/paclitaxel <sup>(1,2)</sup>         |
|               | cisplatin/paclitaxel <sup>(3,4)</sup>           |
|               | cisplatin/paclitaxel/bevacizumab <sup>(5)</sup> |
|               | topotecan/paclitaxel/bevacizumab <sup>(5)</sup> |
| (category 2A) | cisplatin/topotecan <sup>(6)</sup>              |
|               | carboplatin/paclitaxel/bevacizumab              |
|               | topotecan/paclitaxel                            |
| (category 3)  | cisplatin/gemcitabine <sup>(7)</sup>            |

2) Possible first-line single agent therapy :

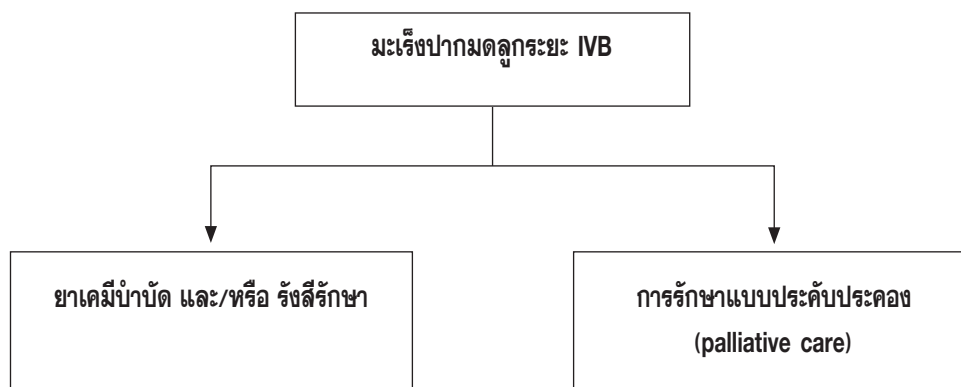
- |               |   |
|---------------|---|
| (category 2A) | cisplatin <sup>(1)</sup> , carboplatin <sup>(8)</sup> , paclitaxel <sup>(9)</sup> |
|---------------|---|

3) Second-line therapy :

- |               |   |
|---------------|---|
| (category 2B) | gemcitabine, ifosfamide, docetaxel, 5FU, mitomycin, irinotecan, vinorelbine, topotecan, pemetrexed, bevacizumab |
|---------------|---|

หมายเหตุ กรณีที่โรคกระจายไปอยู่ที่ใดที่หนึ่งที่สามารถให้การรักษาเฉพาะที่ (ขึ้นกับตำแหน่งและจำนวนการกระจายของโรค) อาจรักษาให้หายหรือยืดระยะเวลาการรอดชีวิตได้โดยการผ่าตัดร่วมกับ/หรือการให้รังสีรักษาเฉพาะจุด

2. ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะจะรับการรักษาตามข้อที่ 1 ให้การรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) เพื่อควบคุมอาการเจ็บปวด ตกเลือด โดยรังสีรักษาเฉพาะที่ รวมถึงการผ่าตัดบรรเทาอาการจาก fistula หรือภาวะลำไส้อุดตัน โดยดูแลแบบองค์รวมเพื่อประคองคุณภาพชีวิตจนถึงวาระสุดท้าย



### แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษามะเร็งปากมดลูกระยะ IVB

#### เอกสารอ้างอิง

1. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:299-303.
2. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33:2129-35.
3. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:4649-55.
4. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3113-9.
5. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014 Feb 20; 370(8):734-43.
6. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626-33.
7. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, McMeekin DS, Lele S, Zweizig SL. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100:385-8.
8. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 39:332-6.
9. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, Downey G, Greenberg H, Dakhil SR, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs* 1997; 8:657-61.

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด Neuroendocrine

เนื้องอกชนิด neuroendocrine ของปากมดลูก แบ่งเป็นสี่ชนิด คือ neuroendocrine carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma, typical carcinoid tumor และ atypical carcinoid tumor โดยใช้ระบบเดียวกับเนื้องอก neuroendocrine ของปอด<sup>(1)</sup> แนวทางปฏิบัติในหนังสือเล่มนี้จะกล่าวเฉพาะมะเร็งชนิด small cell neuroendocrine ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดที่ปากมดลูก โดยพบเพียงร้อยละ 2 ของมะเร็งปากมดลูกทั้งหมด<sup>(1)</sup> มะเร็งชนิดนี้มีลักษณะเฉพาะคือ พบอัตราการแบ่งตัวสูง มีการเน่าของเนื้อมะเร็งมาก มักกระจายไปตามท่อน้ำเหลือง (lymphovascular space invasion; LVSI) และมีความสัมพันธ์กับเชื้อ HPV 18 อย่างมาก<sup>(2,3)</sup>

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 50 ปี (21-87 ปี) อาการนำที่พบบ่อยที่สุดคือเลือดออกทางช่องคลอด และมักตรวจพบก้อนที่ปากมดลูกแล้วเมื่อมีอาการ การวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา และส่งย้อม immunohistochemistry เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและเพื่อแยกโรคจากเนื้องอกเซลล์เล็กชนิดอื่น ได้แก่ basaloid squamous cell carcinoma, embryonal rhabdomyosarcoma, lymphoma และ undifferentiated carcinoma

การกำหนดระยะโรคและการประเมินผู้ป่วยก่อนการรักษา ทำเหมือนกับมะเร็งปากมดลูกชนิดอื่น ๆ แต่เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อ LVSI และพบอัตราการกระจายไปนอกอุ้งเชิงกรานสูง ดังนั้นในการประเมินผู้ป่วยแนะนำให้ทำ CT Scan ของทรวงอก ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน<sup>(4)</sup> ส่วนการตรวจ PET/CT นั้นแม้ว่ามีบทบาทในการประเมินการกระจายของมะเร็งได้ดีแต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าให้ข้อมูลได้ดีกว่า CT scan หรือไม่ ฉะนั้นอาจพิจารณาทำตามความเหมาะสม นอกจากนี้การตรวจ CT scan ของสมองนั้นแนะนำให้ตรวจพบการกระจายไปนอกอุ้งเชิงกรานหรือมีอาการทางระบบประสาท<sup>(5)</sup> (Category 2A)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด small cell neuroendocrine ของปากมดลูกใช้หลักการเดียวกันกับการรักษามะเร็งชนิด small cell neuroendocrine ของปอด ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุดคือการกระจายของโรค<sup>(6-8)</sup> พบว่าผู้ป่วยในระยะ I-IIA มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าระยะ IIB-IV อัตรารอดชีพห้าปีเท่ากับร้อยละ 37 เปรียบเทียบกับร้อยละ 9 ตามลำดับ<sup>(9)</sup> ดังนั้นแนวทางการดูแลรักษา (คู่มือปฏิบัติที่ 1) จึงแบ่งได้สองแนวทางตามระยะโรค คือ

### ระยะ I-IIA

ผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ประมาณร้อยละ 60 อยู่ในระยะ I-IIA และพบมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้ประมาณร้อยละ 50<sup>(10)</sup> การรักษาที่แนะนำเป็นการรักษาร่วมกันระหว่างการผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือ รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน

#### 1) การผ่าตัด

บทบาทของการผ่าตัดต่อการพยากรณ์โรคในมะเร็งชนิดนี้ยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนเพียงพอ

อย่างไรก็ตาม การผ่าตัด radical hysterectomy และ pelvic lymphadenectomy เป็นการรักษาหลักที่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะต้นที่ขนาดน้อยกว่า 4 ซม. และยังไม่มีการกระจายออกไปนอกปากมดลูก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดร่วมกันกับเคมีบำบัด และ/หรือรังสีรักษามีการรอดชีวิตดีขึ้น (อัตราการรอดชีพ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 80)<sup>(5,11)</sup> (Category 2A)

## 2) เคมีบำบัด และ/หรือ รังสีรักษาบริเวณอู่เชิงกราน

แนะนำให้การรักษาโดยเคมีบำบัดในผู้ป่วยทุกรายที่ไม่มีข้อบ่งห้ามไม่ว่าจะได้รับการผ่าตัดหรือไม่ ในขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานที่เปรียบเทียบการรอดชีวิตระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวกกับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาหลังการผ่าตัด สูตรเคมีบำบัดที่คล้ายคลึงกับการรักษามะเร็ง small cell neuroendocrine ของปอด โดยยาเคมีบำบัดสูตร cisplatin/etoposide เป็นสูตรที่แนะนำเป็น first-line ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษาร่วมด้วย เคมีบำบัดจะให้สองรอบร่วมกับรังสีรักษาในวันที่ 1 และ 21 และให้เพิ่มอีกสองรอบหลังรับรังสีรักษาครบแล้ว<sup>(5)</sup> (Category 2A)

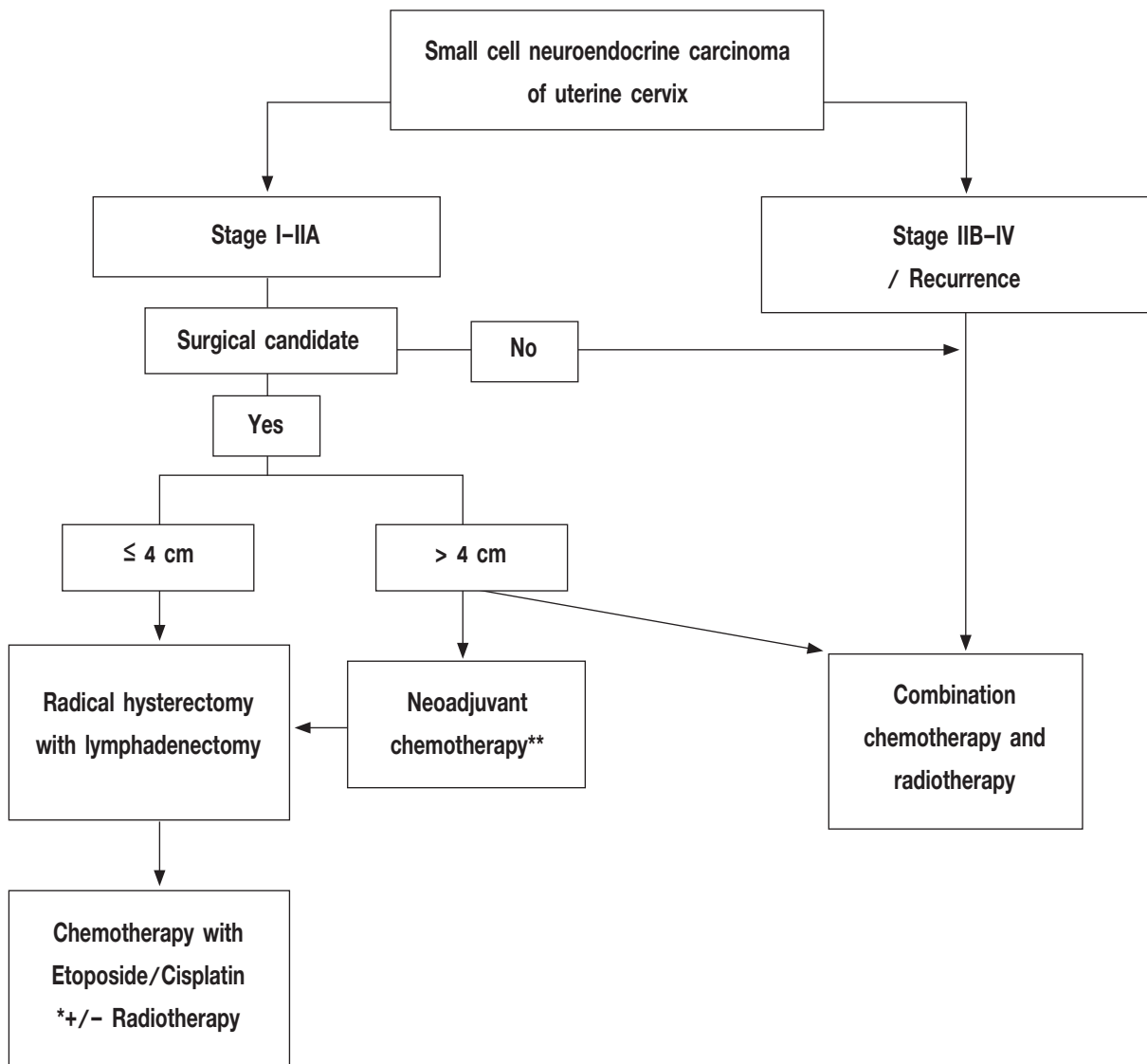
ในกรณีที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่กว่า 4 ซม. การให้ neoadjuvant chemotherapy มีรายงานพบว่าการตอบสนองทางคลินิก สามารถทำให้ขนาดเนื้องอกลดลงและสามารถผ่าตัดได้<sup>(12,13)</sup> แต่ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง neoadjuvant chemotherapy ตามด้วยการผ่าตัด กกับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาโดยไม่ผ่าตัด (Category 2A)

## ระยะ IIB-IV (และเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค; recurrence)

ผู้ป่วยระยะ IIB-IV มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาในช่วงแรก แต่มักมีการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลาดสั้น ๆ ส่วนใหญ่พบการกลับเป็นซ้ำที่ปอด กระดูก และต่อมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้า การรักษาที่แนะนำเป็นการรักษาร่วมกันระหว่างเคมีบำบัด และ/หรือ รังสีรักษาบริเวณอู่เชิงกราน<sup>(5)</sup>

สูตรเคมีบำบัดที่ใช้คล้ายคลึงกับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด small cell neuroendocrine ของปอด ได้แก่

- First-line therapy: cisplatin/etoposide, carboplatin/etoposide<sup>(14, 15)</sup>, cisplatin/irinotecan<sup>(16)</sup>, carboplatin/irinotecan<sup>(17)</sup>
- Second-line therapy: vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide<sup>(18)</sup>, topotecan<sup>(19)</sup>, irinotecan<sup>(20)</sup>, paclitaxel<sup>(21, 22)</sup>, docetaxel<sup>(23)</sup>, vinorelbine<sup>(24, 25)</sup>, gemcitabine<sup>(26)</sup>, temozolomide<sup>(27)</sup>



\* Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> IV Day 1 + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> IV daily Day 1-3 every 21 days (4 cycles)

\*\*ข้อมูลสนับสนุนน้อย

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด small cell neuroendocrine carcinoma

## เอกสารอ้างอิง

1. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, Santiago H, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:34-9.
2. Ambros RA, Park JS, Shah KV, Kurman RJ. Evaluation of histologic, morphometric, and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinomas of the cervix with particular reference to human papillomavirus types 16 and 18. *Mod Pathol* 1991;4:586-93.
3. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991;15:28-32.
4. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122:190-8.
5. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:3495-501.
6. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004;93:27-33.
7. Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003;97:568-74.
8. Boruta DM, 2nd, Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets EE. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;81:82-7.
9. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:347.e1-6.
10. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88:333-9.
11. Zivanovic O, Leitao MM, Jr., Park KJ, Zhao H, Diaz JP, Konner J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2009;112:590-3.
12. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Chong NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-91.
13. Chang TC, Hsueh S, Lai CH, Tseng CJ, Lee KF, Huang KG, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer. *Anticancer Drugs* 1999;10:641-6.
14. Dowell JE. Small cell lung cancer: are we making progress? *Am J Med Sci* 2010;339:68-76.
15. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3540-5.
16. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-9.



17. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Jr., Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
18. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1798-804.
19. Shepherd FA, Evans WK, MacCormick R, Feld R, Yau JC. Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in etoposide- and cisplatin-resistant small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:941-4.
20. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevia B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
21. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1225-9.
22. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, Groen HJ, Snoek W, Postmus PE. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347-51.
23. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006;26:777-81.
24. Smyth JF, Smith IE, Sessa C, Schoffski P, Wanders J, Franklin H, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 1994;30a:1058-60.
25. Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C, van Glabbeke M, Nosedá MA, Ardizzoni A, et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993;29a:1720-2.
26. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Takada M, Kimura I, Fujii M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. *Oncology* 1996;53:169-72.
27. van der Lee I, Smit EF, van Putten JW, Groen HJ, Schlosser NJ, Postmus PE, et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:557-61.
28. Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, Huberman K, Sima CS, Bergagnini I, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer* 2014;86:237-40.

## แนวทางการปฏิบัติกรดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับบริการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปากมดลูก (Management guideline for cervical cancer in pregnancy)

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบได้บ่อยในสตรีตั้งครรภ์ มีอุบัติการณ์ประมาณ 3.3-11.1 ต่อการคลอดหนึ่งแสนราย<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตามคาดว่าอุบัติการณ์ของโรสดังกล่าวน่าจะเพิ่มขึ้นเนื่องจากในปัจจุบันสตรีมีการแต่งงานช้าลงและตั้งครรภ์เมื่ออายุมากขึ้น ทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระหว่างตั้งครรภ์ยังเป็นเรื่องที่ทำนายเนื่องจากจะต้องนำปัจจัยหลายประการมาพิจารณา และการวางแผนการรักษาต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป แนวทางการรักษามะเร็งปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน อาศัยข้อมูลมาจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ (randomized study) ในสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ข้อมูลจากการศึกษาแบบ observational study ในสตรีตั้งครรภ์ และฉันทามติ (consensus) ของกลุ่มวิชาชีพเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยดังกล่าว<sup>(2,3)</sup> ทั้งนี้ การดำเนินของโรคและพยากรณ์ของโรคในผู้ป่วยตั้งครรภ์กับผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ไม่ได้มีความแตกต่างกัน<sup>(4,5)</sup>

### อาการและอาการแสดง

มะเร็งปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ส่วนใหญ่จะพบในระยะแรก ๆ เนื่องจากการฝากครรภ์มีกระบวนการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกรวมทั้งการได้รับการตรวจภายในเมื่อปรากฏอาการผิดปกติระหว่างตั้งครรภ์<sup>(4,6)</sup>

อาการและอาการแสดงของโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ ขึ้นอยู่กับระยะของโรคและขนาดของรอยโรค ผู้ป่วยทั้งหมดในระยะ IA และร้อยละ 50 ในระยะ IB จะไม่มีอาการผิดปกติ<sup>(7,8)</sup> ผู้ป่วยระยะแรกที่มีอาการจะมาพบแพทย์ด้วยปัญหาที่มีเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอดหรือมีตกขาวผิดปกติ<sup>(9)</sup>

การตรวจหาความผิดปกติโดยการตรวจร่างกายในสตรีตั้งครรภ์ จะค่อนข้างยากกว่าสตรีปกติ อย่างไรก็ตามหากพบรอยโรคที่น่าสงสัยบริเวณปากมดลูกควรทำการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา และเมื่อปรากฏผลเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ควรส่งตัวมารักษาต่อกับแพทย์มะเร็งนรีเวชต่อไป

### การกำหนดระยะของโรค

มะเร็งปากมดลูกในสตรีตั้งครรภ์ ใช้การกำหนดระยะของโรคแบบ clinical staging ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) เหมือนกับในสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์ โดยอาศัยการตรวจร่างกาย ตรวจภายในและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>(10)</sup>

- (1) การตรวจร่างกายและการตรวจภายใน: เนื่องจากการตรวจร่างกายและการตรวจภายในเป็นส่วนที่สำคัญของ clinical staging หากทำการตรวจภายในตามปกติแล้วยังได้ข้อมูลไม่พอ แนะนำให้ทำการตรวจภายในใต้การดมยาสลบ (examination under anesthesia, EUA)<sup>(10)</sup> (Category 2A)

## (2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

(2.1) การตรวจเลือด: ทำการตรวจเหมือนกับสตรีที่ไม่ตั้งครรภ์<sup>(11)</sup> (Category 2A)

(2.2) การตรวจด้วยภาพทางการแพทย์ (Imaging study): ในสตรีตั้งครรภ์มีข้อจำกัดในเรื่องการรับสารรังสี จึงแนะนำการตรวจภาพรังสีวิทยา สำหรับ clinical staging ดังนี้

**Chest X-ray (with abdominal shielding):** ให้ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคระยะมากกว่า microscopic cervical cancer เพื่อค้นหาการกระจายของโรคไปที่ปอด**Urinary imaging:** สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจประเมินแล้วอยู่ในระยะแรก สามารถงดทำ urinary imaging ได้<sup>(11)</sup> (Category 2A)**MRI:** แนะนำให้ทำการตรวจในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูกเนื่องจากสามารถประเมินขนาดของก้อนมะเร็ง การลุกลามลึกในเนื้อเยื่อปากมดลูก (extent of stromal invasion) การลุกลามไปยังเนื้อเยื่อข้างมดลูกและปากมดลูก (parametrial involvement) และกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง<sup>(10,12)</sup> (Category 2A)(2.3) การส่องตรวจกระเพาะปัสสาวะและทวารหนัก (cystoscopy and proctoscopy): แนะนำให้ทำการตรวจ cystoscopy หรือ proctoscopy เฉพาะในรายที่สงสัยมีการลุกลามของมะเร็งไปยังกระเพาะปัสสาวะหรือทวารหนัก<sup>(11)</sup> (Category 2A)(3) การเลาะต่อมน้ำเหลืองเพื่อประเมินก่อนการรักษา (staging lymphadenectomy): การกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ ซึ่งข้อมูลการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองสามารถประเมินด้วย MRI หรือผ่านการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง (staging lymphadenectomy) การเลาะต่อมน้ำเหลืองผ่านกล้อง ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 1 สามารถทำได้โดยผู้เชี่ยวชาญ<sup>(13)</sup> (Category 2A) อย่างไรก็ตามการผ่าตัดดังกล่าวนี้จะทำได้ยากขึ้นในผู้ป่วยที่อายุครรภ์มากกว่า 22-25 สัปดาห์**หลักการทั่วไปในการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก (general principles of management)**การดูแลรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นโรคมะเร็งปากมดลูกต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญสหวิชาชีพมาร่วมกันวางแผนการรักษา ได้แก่ การตรวจประเมินก่อนการรักษา และแนวทางการรักษาที่เหมาะสม<sup>(10)</sup> โดยมีประเด็นสำคัญที่ต้องพิจารณาดังต่อไปนี้

- (1) การตรวจด้วยภาพทางการแพทย์ที่เหมาะสม (imaging study)
- (2) การพิจารณาให้ตั้งครรภ์ต่อ หรือยุติการตั้งครรภ์
- (3) รูปแบบวิธีการรักษาที่เหมาะสมเมื่อเทียบกับในสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์
- (4) ความเสี่ยงในสตรีตั้งครรภ์กรณีที่ได้รับการรักษาล่าช้าออกไป
- (5) ช่วงเวลาและวิธีการคลอดที่เหมาะสม

## แนวทางการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก

แนวทางการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก อาศัยความเห็นแบบฉันทามติของผู้เชี่ยวชาญ ร่วมกับแนวทางการรักษาสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก ตลอดจนประสบการณ์ของทีมแพทย์ผู้รักษา เนื่องจากยังมีข้อจำกัดของรายงานการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ โดยทั่วไปให้พิจารณาเป็นรายๆ ไปขึ้นกับ ระยะของโรค อายุครรภ์ ความต้องการในการดำเนินการตั้งครรภ์ต่อ<sup>(14)</sup>

### มะเร็งระยะ IA

การตัดปากมดลูกด้วยห้วงลวดไฟฟ้า (cervical conization) มีข้อบ่งชี้เฉพาะในกรณีที่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่ารอยโรคที่ปากมดลูกนั้นเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (invasive cervical cancer) หรือไม่ ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการทำหัตถการดังกล่าวนี้คืออายุครรภ์ 14-20 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามการทำหัตถการดังกล่าวควรทำโดยผู้เชี่ยวชาญเนื่องจากมีโอกาสปรากฏรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อได้ (positive margin)<sup>(15,16)</sup> (Category 2A)

ผู้ป่วยที่รายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นระยะ IA ร่วมกับ negative margin แนะนำให้คลอดทางช่องคลอดได้ และทำการผ่าตัดคลอดเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม<sup>(10)</sup> (Category 2A)

### มะเร็งระยะ IA2 ถึง IB1 ที่ขนาดก้อนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รอยโรคมีขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร และได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุครรภ์ 22-25 สัปดาห์ สามารถทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานก่อนการรักษาได้ ในกรณีที่พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง แนะนำให้ยุติการตั้งครรภ์และให้การรักษาตามมาตรฐานต่อไป สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง แนะนำให้ทำผ่าตัด large conization หรือ simple trachelectomy ซึ่งทั้งสองวิธีให้ผลการรักษาที่ดี (obstetric and oncologic outcomes) ภาวะแทรกซ้อนน้อย<sup>(17)</sup> (Category 2A)

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ก้อนมีขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ไม่พบมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน และ stromal invasion  $\leq 10$  มิลลิเมตร จะมีโอกาสพบการกระจายไปยังเนื้อเยื่อข้างมดลูกและปากมดลูก (parametrium) ได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ซึ่งข้อมูลดังกล่าวเป็นเหตุผลสนับสนุนในการผ่าตัดแบบ less radical surgery<sup>(17,18)</sup> (Category 2A)

แม้ว่าการผ่าตัด radical trachelectomy ในสตรีตั้งครรภ์จะสามารถทำได้ ให้ผลการรักษาที่ดี โดยพบการเสียชีวิตมากกว่าปกติบ้าง อย่างไรก็ตามผู้ป่วย 1 ใน 3 จะเกิดการแท้งตามมา<sup>(19,20)</sup> ดังนั้นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่การตั้งครรภ์อยู่ในปลายไตรมาสที่สอง และไม่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองคือการชะลอการรักษาออกไปได้<sup>(13)</sup> (Category 2A)

การให้ยา cisplatin ในรูปแบบ neoadjuvant chemotherapy เป็นทางเลือกในการควบคุมโรคมะเร็งไว้ เพื่อรอจนกว่าทารกในครรภ์จะมีความสมบูรณ์ (fetal maturation) จากนั้นจึงทำการผ่าตัด radical hysterectomy หลังการคลอดต่อไป<sup>(21)</sup> (Category 2A)

การให้ combination chemotherapy จะให้ผลการรักษา (response rate) ที่ดีกว่า โดย regimen ที่แนะนำคือ cisplatin based chemotherapy (cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>) ทุก 3 สัปดาห์<sup>(22)</sup> (Category 2A) อย่างไรก็ตามสามารถพิจารณาใช้ carboplatin แทน cisplatin เพื่อหวังลดผลข้างเคียง (toxicity) ได้ โดยไม่ทำให้ผลการรักษาด้อยลง<sup>(23)</sup> (Category 2A)

### มะเร็งระยะ IB1 ที่ขนาดก้อนใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร และระยะที่สูงกว่า

ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ตั้งครรภ์ในไตรมาสแรกและไตรมาสที่สอง ผู้มีความประสงค์ที่จะตั้งครรภ์ต่อไป แนวทางการควบคุมโรคในกรณีนี้คือ การให้ neoadjuvant chemotherapy เพื่อควบคุมโรค ส่วนการประเมินการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง แนะนำให้ทำการตรวจประเมินด้วย MRI หรือการผ่าตัดเฉาะต่อมน้ำเหลืองก่อนการรักษา (staging lymphadenectomy)<sup>(1)</sup> (Category 2A)

สำหรับการผ่าตัดเฉาะต่อมน้ำเหลืองสามารถทำได้ก่อนอายุครรภ์ 22-25 สัปดาห์<sup>(13)</sup> (Category 2A) ซึ่งถ้าพบการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองให้ยุติการตั้งครรภ์และให้การรักษาตามมาตรฐานต่อไป

หากผู้ป่วยตั้งครรภ์อยู่ในไตรมาสที่สามแล้ว แนะนำให้ชะลอการรักษาออกไปจนกระทั่งทารกในครรภ์สมบูรณ์แล้ว (fetal maturity)<sup>(10)</sup> (Category 2A)

### ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการให้คลอด

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนในเรื่องอายุครรภ์ที่เหมาะสมสำหรับการคลอดในสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม แต่มีข้อแนะนำให้ชะลอการคลอดออกไปจนถึงอายุครรภ์ 34 สัปดาห์<sup>(24)</sup> (Category 2A) หรือ ถึงอายุครรภ์ที่แพทย์ผู้รักษาทำการประเมินทารกในครรภ์ร่วมกับแพทย์เวชศาสตร์มารดาและทารกและกุมารแพทย์แล้วเห็นพ้องว่าทารกสมบูรณ์ดี (fetal maturity) หรือเหมาะสมที่จะคลอด

สำหรับการผ่าตัดคลอดแนะนำวิธี classical cesarean section เพื่อป้องกันการเกิดการกระจายของมะเร็งมายังแผลผ่าตัดในภายหลัง<sup>(10)</sup> (Category 2A)

### ระยะที่ IIB-IVA

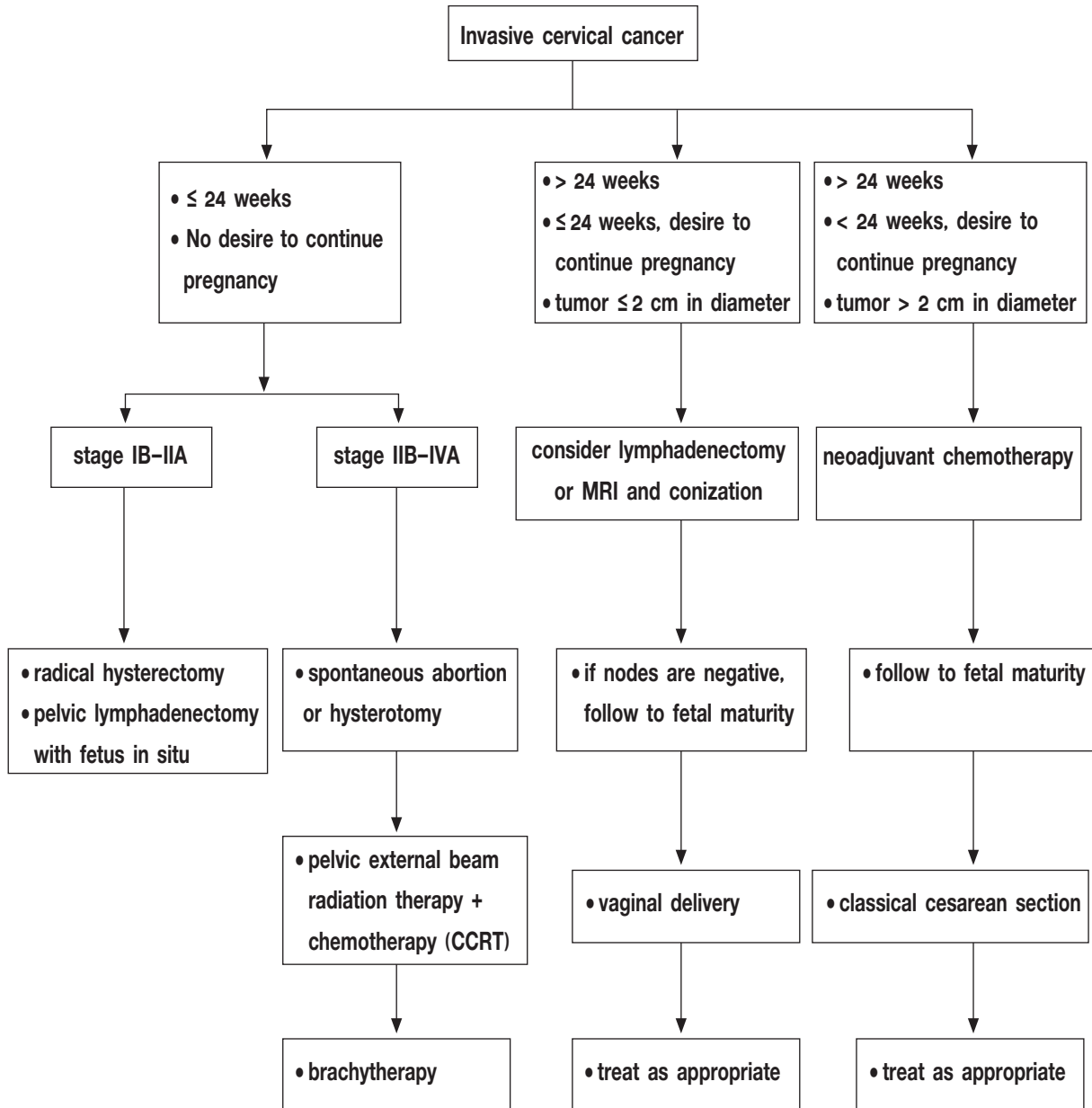
ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะลุกลามมาก (advanced stage) แนะนำให้ทำการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานด้วยรังสีรักษาพร้อมกับการให้เคมีบำบัด (concurrent chemoradiation)<sup>(14)</sup> (Category 2A)

### ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติมในการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก

(1) แม้ว่าการผ่าตัดรักษา และรังสีรักษาจะมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน แต่เนื่องจากรังสีรักษาจะทำลายการทำงานของรังไข่ มีผลกระทบในเรื่องการมีเพศสัมพันธ์ (sexual function) เกิดการบาดเจ็บต่อลำไส้และระบบทางเดินปัสสาวะ ดังนั้นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ I และ ระยะ IIA1 แนะนำให้ทำผ่าตัด radical hysterectomy ร่วมกับ pelvic lymphadenectomy<sup>(24)</sup> (Category 2A)

(2) การผ่าตัด radical hysterectomy ก่อน 20 สัปดาห์ สามารถผ่าตัดมดลูกพร้อมทารกในครรภ์ (fetus in situ) ได้เลย แต่ถ้าทำผ่าตัดหลังจากอายุครรภ์ดังกล่าว แนะนำให้ทำ hysterotomy ก่อนแล้วจึงทำการผ่าตัดมดลูก<sup>(24)</sup> (Category 2A)

(3) ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับรังสีรักษา แนะนำให้พิจารณาผ่าตัดเคลื่อนย้ายรังไข่ไปอยู่นอกขอบเขตรังสีรักษา (ovarian transposition)<sup>(24)</sup> (Category 2A)



แผนภูมิ แนวทางการรักษาสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก<sup>(10)</sup>

ดัดแปลงจาก Amant F, Ungar L. Cancer and pregnancy. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Berek & Hacker Gynecologic Oncology, 6<sup>th</sup> eds, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015:692-704.

## เอกสารอ้างอิง

1. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 394-403.
2. Han SN, Gziri MM, Calsteren KV, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 211–9.
3. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* 2012; 379:558-69.
4. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9:1956-61.
5. Hopkins, MP, Morley, GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:9-13.
6. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F .Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:611-30.
7. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G 3rd, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:596-602.
8. Lee RB, Neglia W, Park RC. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:584-9.
9. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RF. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000 ;55:633-43.
10. Amant F, Ungar L. Cancer and pregnancy. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Berek & Hacker Gynecologic Oncology*, 6<sup>th</sup> edition, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015: 692-704.
11. National Comprehensive Cancer Network .NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer version 1.2016. Available at <http://www.nccn.org>. Accessed June 21, 2016.
12. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmann O. MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach. *Radiographics*. 2000; 20:1539-49.
13. Morice P, Uzan P, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012 11; 379:558-69.
14. Hunter MI, Tewari KS, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy, Part 2: current treatment of invasive disease .*Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:10-8.
15. Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol*.2003; 90:577-80.
16. Yahata T, Numata M, Kashima K, Sekine M, Fujita K, Yamamoto T, et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2008; 109:49-52.
17. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:192-200.
18. Schmeier KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol* 2011; 120:321-5
19. Karateke A, Cam C, Celik C, Baykal B, Tug N, Ozbasli E, et al. Radical trachelectomy in late pregnancy: is it an option? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152:112-3.
20. Ungar L, Smith JR, Pálfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 811-4.



21. Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:375-80.
22. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 121:337-43.
23. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:299-303.
24. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al, editors. *Williams Obstetrics* 24<sup>th</sup> edition. New York, McGraw-Hill Education; 2014:849,1223-4.
25. Creasman, WT. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:281-6.
26. Creasman, WT, Rutledge, FN, Fletcher, GH. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1970; 36:495-501.
27. Prem, KA, Makowski, EL, McKelvey, JL. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95:99-108.

## แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการวินิจฉัย ภายหลังการผ่าตัดมดลูก (Inadvertent extrafascial hysterectomy)

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการวินิจฉัยภายหลังการผ่าตัดมดลูกแบบธรรมดาไปแล้ว ส่วนใหญ่ มักเกิดจากการที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองหรือไม่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกมาก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยมักมาพบ แพทย์ด้วยปัญหาจากสาเหตุอื่น การดูแลรักษาในเบื้องต้น จำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ผู้ดูแลจะต้องมีการทบทวน/ ตรวจสอบผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดออกมาทั้งหมดอย่างละเอียดอีกครั้ง เพื่อหาอัยโรคว่ามีการ ลุกลามมากน้อยเพียงใด รวมถึงการดูว่ามี lympho-vascular space involvement (LVSI) โดยเซลล์มะเร็ง หรือไม่<sup>(1-3)</sup> แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไปอาจทำได้ดังนี้ (แผนภูมิที่ 1)

### 1. ระยะ IA1, LVSI negative

ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยวิธีการใด ๆ และให้มีการตรวจติดตามเป็นระยะ

### 2. ระยะ IA1, LVSI positive หรือ ระยะ $\geq$ IA2

ส่งตรวจหาการกระจายของโรคเพิ่มเติม (metastatic survey) เพื่อกำหนดระยะที่แท้จริง ของโรค (clinical staging) สำหรับการตรวจทางรังสีวินิจฉัย (imaging) ได้แก่ computed tomography (CT scan) / magnetic resonance imaging (MRI) ถือเป็นทางเลือก (optional) ในระยะ  $\leq$  IB1

2.1 ในกรณีไม่พบรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อที่ตัดออกมา (negative surgical margin) และ ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย แนวทางการดูแลรักษา<sup>(4-5)</sup> สามารถ ทำได้ 2 วิธี ได้แก่

2.1.1 รังสีรักษาโดยการให้รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานร่วมกับการให้ brachytherapy และอาจพิจารณาให้เคมีบำบัดร่วมด้วย ( $\pm$  concurrent platinum-based chemotherapy)

2.1.2 ทำการผ่าตัดทำ upper vaginectomy, parametrectomy และ pelvic lymphadenectomy อาจทำได้ทั้งการผ่าตัดผ่านหน้าท้องหรือผ่าตัดผ่านกล้อง<sup>(6,7)</sup> หลังผ่าตัด การดูแลรักษาขึ้นอยู่กับ

2.1.2.1 ในรายที่พบว่ามี negative pelvic nodes / มีเพียง LVSI positive อาจนัดตรวจติดตามเป็นระยะ

2.1.2.2 ในรายที่พบว่ามี negative pelvic nodes แต่รอยโรคเดิมมีขนาดใหญ่มี deep stromal invasion และ/หรือมี LVSI positive ควรพิจารณา ให้รังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกราน (optional pelvic radiotherapy)  $\pm$  vaginal brachytherapy

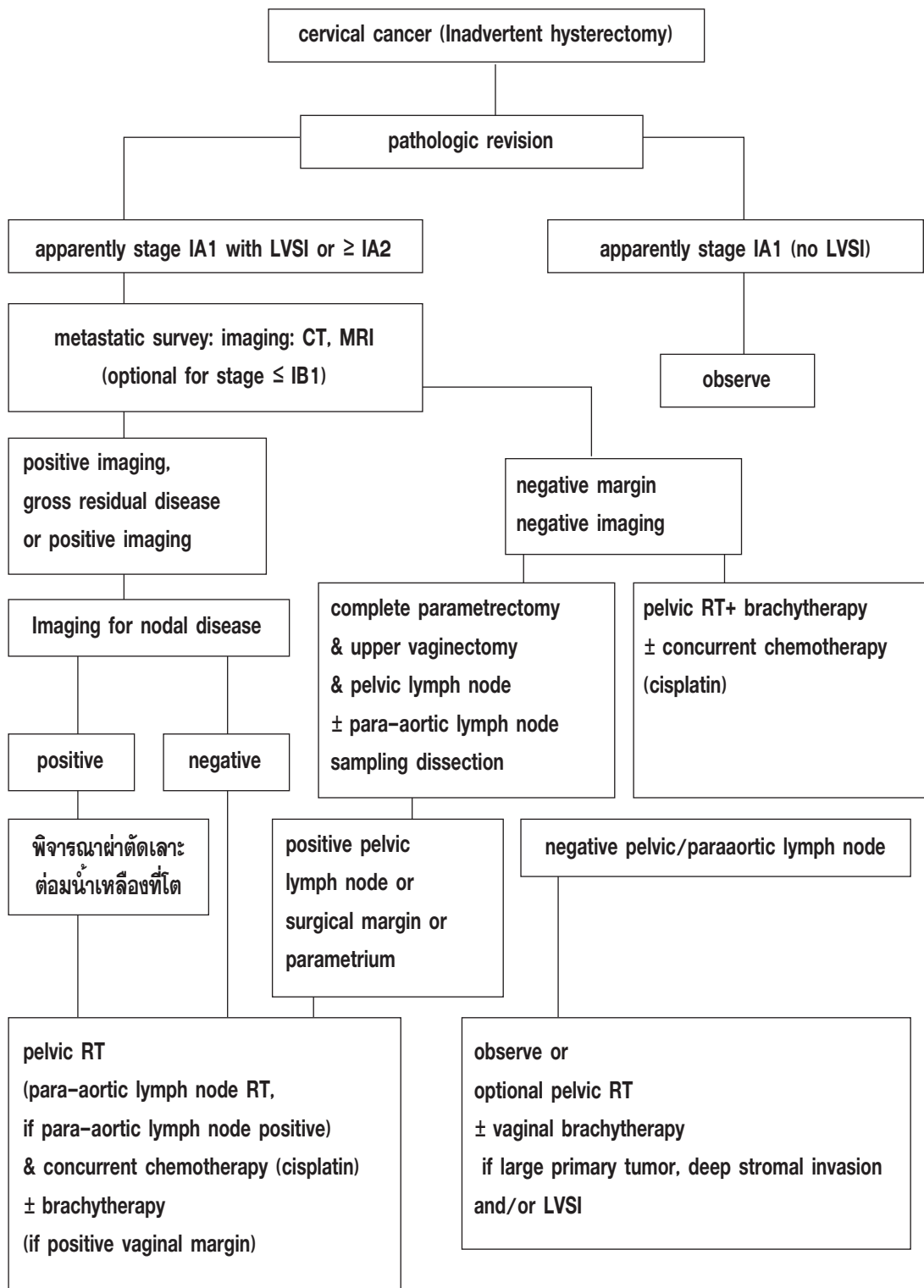
2.1.2.3 ในรายที่พบว่ามี positive pelvic nodes และ/หรือ positive surgical margin และ/หรือ positive parametrium ให้รังสีรักษาบริเวณ

อู่เชิงกราน (ให้รังสีรักษาบริเวณ para-aortic lymphnode หากพบ para-aortic lymph node positive) และให้เคมีบำบัดร่วมด้วย (concurrent cisplatin containing chemotherapy) อาจพิจารณาให้ vaginal brachytherapy ในรายที่ surgical margin ส่วนของช่องคลอดมีรอยโรค

2.2 ในกรณีพบรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อที่ตัดออกมา (positive surgical margin) มีแนวทางการดูแลรักษาสามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่

2.2.1 ถ้าไม่มีต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย พิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณอู่เชิงกรานและให้เคมีบำบัดร่วมด้วย (concurrent cisplatin containing chemotherapy) อาจพิจารณาให้ vaginal brachytherapy ในรายที่ surgical margin ส่วนของช่องคลอดมีรอยโรค

2.2.2 ถ้ามีต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย พิจารณาผ่าตัดแกะต่อมน้ำเหลืองออกก่อนและพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณอู่เชิงกราน (ให้รังสีรักษาบริเวณ para-aortic lymph node หากพบ para-aortic lymph node positive) และให้เคมีบำบัดร่วมด้วย (concurrent cisplatin containing chemotherapy) อาจพิจารณาให้ vaginal brachytherapy ในรายที่ surgical margin ส่วนของช่องคลอดมีรอยโรค<sup>(1-5)</sup>



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการวินิจฉัยภายหลังการผ่าตัดมดลูกแบบธรรมดา (Inadvertent extrafascial hysterectomy)

## เอกสารอ้างอิง

1. Joseph Edison. Management of invasive carcinoma cervix after inadvertent hysterectomy. *Cervical cancer: Contemporary management*, Jaypee Brothers Medical Publisher. 2012(32)286- 91.
2. Park Jy, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 994-1000.
3. Suh DH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. An occult invasive cervical cancer found after a simple hysterectomy: a 10 years experience in a single institution. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(9): 1646-53.
4. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73(2): 177-83.
5. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Cervical cancer 2016
6. Buda A, Pellegrino A, Vitobello D, Meroni MG, Recalcati D, Perego P. Total laparoscopic radical parametrectomy, partial colpectomy, and pelvic lymphadenectomy in patients with occult cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107(1): 73-6.
7. Gori JR, Fritsches HG, Castaño R, Toziano M, Habich D. Radical parametrectomy for occult cervical carcinoma detected post hysterectomy. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8(2): 102-5.

## การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา

การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา<sup>(1-3)</sup>

การติดตามการรักษาเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ทีมแพทย์พยาบาลต่างก็มีส่วนเกี่ยวข้องในการติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา ในช่วงแรกของการติดตามมักจะกระทำโดยทีมแพทย์เฉพาะทาง จนแน่ใจว่าผู้ป่วยปลอดภัย จึงจะพิจารณาให้มีการติดตามโดยแพทย์ทั่วไปได้

วัตถุประสงค์ของการตรวจติดตามผู้ป่วยหลังจากมีการรักษาปฐมภูมิครบแล้ว ได้แก่

1. ประเมินผลการรักษา
2. ค้นหาโรคเกิดซ้ำ โรคใหม่ ตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการและมีความเสี่ยงที่จะเกิดซ้ำ เพื่อวางแผนการรักษาต่อ

3. ประเมินภาวะแทรกซ้อนและให้การรักษา

วิธีตรวจติดตามมะเร็งปากมดลูกหลังการรักษา ประกอบด้วย

การให้คำแนะนำ โดยการให้ความรู้เกี่ยวกับอาการและอาการแสดงที่สัมพันธ์กับการเกิดซ้ำ เพื่อที่จะได้รับมาพบแพทย์ รวมถึงการให้กำลังใจและการดูแลระดับประคอง

การซักประวัติ ได้แก่ เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ปวดท้อง ปวดหลัง ปวดขา ขาบวม หายใจลำบาก แน่นท้อง น้ำหนักลด อ่อนเพลีย เป็นต้น

ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน ตรวจทางทวารหนัก ประเมินร่างกายตามระบบต่างๆ อย่างครบถ้วน และตรวจประเมินช่องคลอด ปากมดลูก ด้วยการใส่ speculum เพื่อเก็บส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (conventional Pap smear or liquid based cytology) ของช่องคลอด (vaginal vault) หรือปากมดลูก ร่วมกับการตรวจคลำสองมือและตรวจทางทวารหนัก (bimanual palpation and recto-vaginal examination) เพื่อประเมินรอยโรคบริเวณ parametrium และ pelvic sidewall

การเอกซเรย์ปอด การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กความถี่สูง หรือ PET/CT รวมถึง tumor marker (squamous cell carcinoma antigen) ยังไม่พบว่ามีประสิทธิภาพพอในการตรวจติดตาม โดยเฉพาะในรายที่ยังไม่มีอาการ หากตรวจร่างกายหรือตรวจภายในสงสัยมีรอยโรคเกิดซ้ำ ให้พิจารณาส่งตรวจเป็นรายๆ

ช่วงเวลาการตรวจติดตาม แนะนำให้ตรวจทุก 3-4 เดือนในช่วง 2 ปีแรก ทุก 6 เดือนในปีที่ 3-5 ปี หากไม่มีการกลับเป็นซ้ำ สามารถตรวจติดตามกับแพทย์ทั่วไปปีละครั้งในรูปแบบเดียวกัน

## เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines TM): cervical cancer. 2016.
2. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M. Follow up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Onco* 2010; 17:65-9.
3. Salari R, Backer FJ, Fung-Kee-Fung M, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:466-78.



## แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. กรณีเมื่อมี locoregional recurrence ตามหลังการผ่าตัด radical surgery<sup>(1,2)</sup>
  - 1.1 พิจารณาให้รังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดหรือบางรายที่มี central recurrence ขนาดเล็ก (< 2 ซม.) พิจารณาให้รังสีรักษาอย่างเดียว (category 2A)
  - 1.2 พิจารณาทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วยบางรายที่การกระจายของโรคไม่ถึงกระดูกเชิงกราน (pelvic sidewall) (category 2A)
2. กรณีเมื่อมี locoregional recurrence ตามหลังรังสีรักษา<sup>(3)</sup>
  - 2.1 Central recurrence มีข้อพิจารณา (category 2A)
    - 2.1.1 ทำผ่าตัด radical hysterectomy หรือให้เฉพาะ brachytherapy ในรายที่รอยโรคมีขนาดเล็ก (< 2 เซนติเมตร)
    - 2.1.2 ทำผ่าตัด pelvic exenteration ในผู้ป่วยบางรายที่ประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดตัวโรคออกได้ทั้งหมด
    - 2.1.3 ให้เคมีบำบัด
    - 2.1.4 ให้รังสีรักษาซ้ำบริเวณที่เคยได้รับมาก่อน (re-irradiation) เพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) สามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัด หรือ ไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้ โดยปริมาณรังสีที่ได้รับสัมพันธ์กับระยะเวลาหลังการรักษาครั้งแรก (time interval from the first to second RT) ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน (previous dose) และสภาพร่างกายของผู้ป่วย (performance status)
  - 2.2 Non-central recurrence มีข้อพิจารณา (category 2A)
    - 2.2.1 ให้รังสีรักษาซ้ำบริเวณที่เคยได้รับมาก่อน (re-irradiation)
    - 2.2.2 กรณีรอยโรคอยู่นอกบริเวณที่เคยได้รับรังสี สามารถพิจารณาทำการผ่าตัดเอารอยโรคออกหรือให้รังสีรักษาเฉพาะที่ (tumor-directed RT)
    - 2.2.3 ให้เฉพาะยาเคมีบำบัดหรือเคมีบำบัดร่วมกับการรักษา 2.2.1, 2.2.2
3. กรณี recurrent metastatic disease<sup>(3)</sup> (category 2A)

พิจารณาแล้วแต่กรณี โดยเฉพาะกรณีพบรอยโรคกระจายเพียงบริเวณเดียวอาจใช้เคมีบำบัดร่วมกับการรักษาเฉพาะที่เช่น การผ่าตัดหรือ local ablative therapy หรือรังสีรักษาในตำแหน่งที่มีอาการ ส่วนกรณีอื่นนอกจากนี้พิจารณาให้เฉพาะเคมีบำบัด

- หมายเหตุ**
- การดูแลผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำเป็นการดูแลรักษาแบบเฉพาะราย (individualized) โดยพิจารณาจากปัจจัยต่างๆ ทั้งการกระจายโรค ชนิดเนื้อเยื่อ อาการและสุขภาพของผู้ป่วย การรักษาที่เคยได้รับ ฯลฯ ทั้งนี้ต้องให้การดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) ร่วมด้วยในทุกขั้นตอน
  - เคมีบำบัดให้เหมือนในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะ IVB

**เอกสารอ้างอิง**

1. Gaffney DK, Erickson-Wittmann BA, Jhingran A, Mayr NA, Puthawala AA, Moore D, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Advanced Cervical Cancer Expert Panel on Radiation Oncology-Gynecology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81:609-14.
2. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60:249-57.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer version 1.2016.

## การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามะเร็งปากมดลูก

การรักษามะเร็งปากมดลูกมีหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสีรักษา การให้เคมีบำบัด ซึ่งแต่ละวิธีอาจมีภาวะแทรกซ้อนขณะรักษาหรือเกิดขึ้นภายหลังการรักษาได้ จำเป็นต้องให้การวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อน ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อผลการรักษาคุณภาพชีวิตได้

### ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด<sup>(1-3)</sup>

1. ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นขณะผ่าตัดหรือเกิดขึ้นหลังผ่าตัดช่วงแรกในโรงพยาบาล ที่พบได้แก่ การเสียเลือด การบาดเจ็บต่ออวัยวะข้างเคียง และภาวะแทรกซ้อนจากการดมยาสลบ แม้จะพบไม่บ่อยแต่อาจมีความรุนแรงได้ จึงควรมีทักษะในการผ่าตัดที่ดี มีการป้องกันและบริหารความเสี่ยง ตลอดจนมีการวินิจฉัยและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนให้ทันเวลาที่ ส่วนภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดในระยะแรกที่พบได้ในโรงพยาบาล ได้แก่ ภาวะไข้ ซึ่งพบมีสาเหตุได้จากการติดเชื้อที่ปอด การอักเสบในอุ้งเชิงกราน การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ แผลติดเชื้อ และหลอดเลือดดำอักเสบ ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ นอกจากภาวะไข้ อาจพบการเกิดรูรั่วระหว่างช่องคลอดและกระเพาะปัสสาวะหรือหลอดไต ภาวะลิ่มเลือดอุดตันกระจายไปปอด ถ้าใส่ท่อตันหรือท้องอืด

2. ภาวะแทรกซ้อนกึ่งเฉียบพลันและเรื้อรัง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังการผ่าตัด และอาจมีความผิดปกติต่อเนื่องในระยะยาวได้ ได้แก่ การมีความผิดปกติของการปัสสาวะการเกิดภาวะอุดตันหรือคั่งของน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกรานและขา ซึ่งมักเกิดตามหลังการผ่าตัดมดลูกแบบถอนรากถอนโคน (radical hysterectomy) และการเกาะต่อน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน

### ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดแบบถอนรากถอนโคนที่พบบ่อยและการดูแลรักษา<sup>(10,11)</sup>

1. ภาวะเสียเลือดขณะผ่าตัด หากเป็นการเสียเลือดจากหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก อาจใช้การผูกหรือ vascular clips กรณีที่เป็นหลอดเลือดแดงขนาดกลางหรือขนาดใหญ่ฉีกขาด แนะนำให้เย็บซ่อมด้วย prolene 4-0 หรือ 5-0 ในรายที่มีการฉีกขาดของหลอดเลือดแดง hypogastric หรือแขนงของ hypogastric อาจพิจารณาทำการผูกหลอดเลือด hypogastric ส่วนการฉีกขาดของหลอดเลือดดำ มักเป็นการฉีกขาดของหลอดเลือดฝอยที่รวมกันเป็น plexus ในบริเวณอุ้งเชิงกรานโดยเฉพาะ sacral plexus อาจใช้ sterile thumbtack กดบนกระดูก sacrum หากไม่สามารถหยุดเลือดเลือดได้ ให้พิจารณา pack ผ้า swabs ไว้ในช่องท้อง และอาจปรึกษาทีม intervention พิจารณาทำ arterial embolization เมื่อ clinical stable อย่างไรก็ตามควรมีการเตรียมเลือดให้เหมาะสมทั้ง packed red blood cell, fresh frozen plasma และ platelets เพื่อทดแทนภาวะเสียเลือดและแก้ไขภาวะเลือดไม่แข็งตัวในกรณีเสียเลือดมาก

2. ภาวะกษัยนทรายต่ออวัยวะข้างเคียง หากเกิดการบาดเจ็บต่อกระเพาะปัสสาวะ ให้เย็บด้วย delayed absorbable 2 ชั้นด้วย หากมีการฉีกขาดของหลอดเลือด ให้ใส่ ureteric stent และเย็บด้วย prolene 4-0 ถ้าหลอดเลือดขาดก็พิจารณาทำ uretero-ureterostomy กรณีฉีกขาดใกล้รอยต่อกับกระเพาะปัสสาวะ พิจารณาทำ uretero-neocystostomy บางรายหลังผ่าตัดอาจเกิดรูรั่วระหว่างช่องคลอดและหลอดเลือด (uretero-vaginal fistula) การรักษาสามารถพิจารณาตั้งแต่การสังเกตอาการจนถึงการผ่าตัดเย็บซ่อมใส่ ureteric stent หรือการผ่าตัดทำ uretero-neocystostomy ส่วนการบาดเจ็บของลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ สามารถเย็บซ่อมหรือตัดต่อลำไส้เล็ก ขึ้นกับขนาดของการบาดเจ็บของลำไส้ และให้hungน้ำและอาหารทางปากต่ออีก 3-7 วัน หลังผ่าตัดเย็บซ่อม แนะนำให้วางท่อระบายเพื่อสังเกตการรั่วของรอยต่อที่เย็บซ่อม และพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ

3. ภาวะกระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติ (bladder dysfunction) พบได้บ่อยที่สุด อาจพบถึงร้อยละ 80 มีความสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของเส้นประสาทอัตโนมัติในอุ้งเชิงกราน ทำให้การบีบและคลายตัวของกระเพาะปัสสาวะและหลอดเลือดไม่ดี ทำให้ปัสสาวะลำบาก มีปัสสาวะค้างมาก กลั้นปัสสาวะไม่ได้ การบาดเจ็บนี้มักเกิดในช่วงที่กำลังตัด parametrium หลังผ่าตัดอาจต้องคาสายสวนปัสสาวะนานประมาณ 7 วัน หรือทำ suprapubic catheter หลังจากนั้นทำการฝึกปัสสาวะ (bladder training) หนีบสายสวนขณะปัสสาวะเอง และคลายเพื่อวัด residual urine ควรเหลือค้างน้อยกว่า 50-70 มิลลิลิตร หากมากกว่านั้นอาจใส่สายสวนต่อหรือฝึกสวนปัสสาวะด้วยตัวเอง (self catheter) เป็นครั้งคราวที่บ้านหากไม่มีการติดเชื้ทางเดินปัสสาวะ ฝึกจนกระทั่งมี residual urine เหลือค้างน้อยกว่า 50-70 มิลลิลิตร ในรายที่ปัสสาวะเองไม่ได้เลย คงต้องใช้การสวนปัสสาวะตามเวลาที่กำหนด ในปัจจุบันมีการทำผ่าตัดแบบ nerve sparing ทำให้เกิดภาวะนี้ลดลง

4. ภาวะหลอดน้ำเหลืองอุดตันหรือคั่งบริเวณอุ้งเชิงกรานหรือขา (lymphocyst and lymphocele) เกิดจากมีการบาดเจ็บของท่อน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน ทำให้เกิดการรั่วและสะสมเป็นถุง เรียกว่า lymphocyst ถ้าพบภาวะนี้สามารถใช้เข็มเจาะดูดออกได้ หากมีขนาดใหญ่ มีการกดทับหรือมีการอักเสบติดเชื้อก็พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ ถ้าเป็นซ้ำๆ ไม่หายและทำให้มีอาการปวดลึกๆ อาจพิจารณาผ่าตัดเปิดระบายและตัดถุงหรือ lymphocyst ออก ส่วนภาวะที่มีการบวมของขาจากการอุดตันทางเดินของท่อน้ำเหลือง ทำให้มีการคั่งของน้ำเหลืองในเนื้อเยื่อของขา อาจพบข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้ หลังผ่าตัดควรให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวและหากมีขาบวมจากภาวะนี้ให้ทำการนวดขาและบีบไล่น้ำเหลือง (compression and tourniquet techniques) อาจต้องใช้เวลานานในการรักษา การใส่สายระบายน้ำเหลือง retroperitoneum หลังผ่าตัดไม่ช่วยป้องกันการเกิดภาวะนี้ อย่างไรก็ตามก็ดีต้องแยกการวินิจฉัยให้ได้ว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาหรือเกิดจากมะเร็งมีการกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณนี้

## ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีรักษา

รังสีรักษามีบทบาทในการรักษามะเร็งปากมดลูกตั้งแต่วะ early stage ไปจนถึง locally advanced รวมทั้งระยะ distant metastases ที่มี local symptom ในขณะเดียวกันรังสีรักษาก็มีผลข้างเคียงซึ่งแบ่งเป็นผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันซึ่งเกิดระหว่างการฉายรังสีและภายหลังการรักษาประมาณ 2-3 สัปดาห์ และผลข้างเคียงระยะยาวซึ่งมักเกิดภายหลังการรักษามากกว่า 6 เดือน โดยผลข้างเคียงนั้นขึ้นกับบริเวณและปริมาณรังสีที่แต่ละอวัยวะได้รับ

### ภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน

การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation) มีผลข้างเคียงที่พบบ่อยดังต่อไปนี้

- มีอาการอ่อนเพลีย
- เบื่ออาหาร
- คลื่นไส้ อาเจียน
- ท้องเสีย
- ผลต่อผิวหนังเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยทำให้เซลล์ผิวหนังถูกทำลายซึ่งสามารถเกิดอาการได้ตั้งแต่มีอาการระคายเคืองผิว, mild dermatitis, severe dermatitis หรือ moist desquamation ขึ้นกับปริมาณรังสีที่ผิวหนังแต่ละบริเวณได้รับ ซึ่งอาจจะทำให้เกิดภาวะติดเชื้อตามมาได้ จึงควรดูแลผิวหนังบริเวณที่ได้รับรังสีให้สะอาดอยู่เสมอ
- การฉายรังสีไปยัง pelvis อาจจะทำให้เกิด cystitis หรือ urethritis ขึ้นได้ทำให้ผู้ป่วยปัสสาวะบ่อยและไม่สามารรถกลั้นปัสสาวะได้นาน
- ทำให้เกิดภาวะ anemia หรือ leukopenia ได้ซึ่งจะแย่งหากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

ผลข้างเคียงดังกล่าวมักจะดีขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์ภายหลังการฉายรังสี

การใส่แร่กัมมันตรังสี (brachytherapy) มีผลข้างเคียงดังต่อไปนี้

- มีเลือดออกทางช่องคลอดภายหลังการใส่แร่ โดยทั่วไปมักจะเป็นอยู่ 2-3 วันภายหลังการใส่แร่และค่อยลดลง
- Uterine perforation มักเกิดตอนใส่ uterine tandem พบในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่เคยทำผ่าตัด conization มาก่อน หากสงสัยว่ามีการทะลุ ให้ถอด tandem และ ovoid ออกทันที สังเกตเลือดที่ออกและอาการปวดท้อง อาจพิจารณางดน้ำและอาหาร แล้วให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย การใส่ uterine tandem ใหม่ ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป<sup>(4-5)</sup>

ภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการรักษาผ่านไปหลายเดือน ได้แก่ ผลของรังสีรักษาในระยะยาวอาจจะทำให้อวัยวะที่ได้รับรังสีเกิดการเปลี่ยนแปลงดังต่อไปนี้

- ผลต่อมดลูก รังไข่ และ ช่องคลอด รังสีรักษาทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ menopause เนื่องจากรังไข่หยุดทำงาน ช่องคลอดจะแห้งและตีบมากขึ้น

- อาจพบ lymphedema ของขาทั้งสองข้างเนื่องจากการฉายรังสีไปยังต่อมน้ำเหลืองที่เชิงกราน ซึ่งต้องแยกจากการกลับมาเป็นซ้ำของโรคซึ่งสามารถทำให้ขาบวมได้เช่นกัน
- ผลต่อลำไส้และทวารหนัก พบว่าผลของ ionizing radiation ต่อเยื่อบุลำไส้ ทำให้เส้นเลือดเปราะบางแตกง่าย ทำให้ถ่ายเหลวหรือถ่ายปัสสาวะอุจจาระเป็นเลือดได้ อาจเกิดหลังได้รับรังสีไปแล้ว 2000-3000 cGy มักให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ไม่มีการรักษาจำเพาะที่ได้ผลชัดเจน ใน radiation enteritis สามารถให้ยาบรรเทาในกลุ่ม anti-spasmodic และกลุ่ม anticholinergic และแนะนำให้รับประทานอาหารที่กากใยต่ำ ไขมันต่ำ หลีกเลี่ยงนม และ lactose เพื่อลดความรุนแรงของ enteritis ในรายที่รุนแรง อาจต้องพิจารณาหยุดการฉายแสงก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ใน radiation proctitis บางรายอาจทำการสวนด้วย steroid หรือการใช้ sulfasalazine ทำให้อาการดีขึ้นบ้าง ในรายที่รุนแรงอาจต้องพิจารณาหยุดการฉายแสงก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ในรายที่มีรูรั่วเกิดขึ้น ให้พิจารณาทำ colostomy เป็นรายๆ ไป การรักษามักจะควบคู่ไปกับการดูแลแบบประคับประคอง
- ผลต่อกระเพาะปัสสาวะ อาจเกิด radiation cystitis ทำให้มี hematuria จากบริเวณที่ได้รับรังสีปริมาณสูงรักษาได้โดย NSS irrigation หากยังไม่ดีขึ้นควรปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ ในรายที่มี radiation cystitis ที่ไม่รุนแรงอาจรักษาด้วยการใช้ NSS irrigation ร่วมกับการให้ antibiotic หากไม่ดีขึ้นหรือมีอาการรุนแรง อาจพิจารณาทำ bladder instillation ด้วย 1-4% Formalin ใส่ในกระเพาะปัสสาวะนาน 10-20 นาที ได้ผลเกือบร้อยละ 90<sup>(12-13)</sup> หรือ พิจารณาทำ endoscopic injection sclerotherapy<sup>(14-15)</sup> หรือ hyperbaric oxygen<sup>(16)</sup> อาการเหล่านี้อาจเกิดได้ภายหลังการรักษานานตำแหน่งนี้

### ภาวะแทรกซ้อนจากเคมีบำบัด

เนื่องจากเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่ใช้มักมี platinum analogs โดยเฉพาะ cisplatin ซึ่งมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไต จึงควรมีการให้สารน้ำให้เพียงพอทั้งก่อนและหลังการให้ cisplatin ในบางรายที่มีการทำงานของไตไม่ดีเท่าที่ควร อาจพิจารณาใช้ carboplatin เนื่องจากมีการคำนวณยาตาม creatinine clearance และใช้ area under curve ที่กำหนด นอกจากนี้ยังพบอาการคลื่นไส้อาเจียนได้หลังจากให้ยากลุ่มนี้ไปแล้ว 2-7 วัน ก็สามารถบรรเทาอาการได้ด้วยยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียนต่างๆ ตามความรุนแรง นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ สามารถกดการทำงานของไขกระดูกทำให้เกิดภาวะซีดหรือมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โดยเฉพาะ carboplatin ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการให้เลือดหรือเกล็ดเลือด ส่วนภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชนิด neutrophils (neutropenia) สามารถแก้ไขได้ด้วย G-CSF ในรูปของ recombinant form โดยเฉพาะในรายที่มีจำนวน neutrophils ต่ำกว่า 500 ตัว หากมีไข้ร่วมด้วย (febrile neutropenia) อาจพิจารณาให้ยา

ปฏิชีวนะที่ครอบคลุมกว้าง และระวังภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง อย่างไรก็ตามหากภาวะแทรกซ้อนมีระดับความรุนแรงมาก (เกรด 3-4) ควรพิจารณาหยุดหรือเลื่อนการให้เคมีบำบัดไปก่อน หรือลดขนาดยาในครั้งต่อไป

#### เอกสารอ้างอิง

1. Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Tantipalakorn C, Kietpeerakool C. Nerve sparing class III radical hysterectomy: a modified technique to spare the pelvic autonomic nerves without compromising radicality. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1705-12.
2. Charoenkwan K, Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007387.
3. Lymphedema Framework. Best practice for the management of lymphedema. International consensus. London: MEP Ltd; 2006.
4. Nadeem R, Abu-Rustum, Laszlo Ungar, Kaled Alektiar, Denis S Chi. Cancer of the cervix. In; TeLinde's Operative Gynecology 11th eds. Howard WJ III, John AR.ed.2015 Wolters Kluwer China. p.1192-1257.
5. Irwin W, Rice L, Taylor P, Uterine perforation at the time of brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Gynecol Onco.* 90:2003:113-22.
6. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations committee. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principle. *Brachytherapy.* 11; 2012:33-46.
7. Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL. Radiation-induced DNA damage and lethality in *E. coli* as modified by the antitumor agent cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Radiat Res.*1977; 71(2):447-60.
8. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29(31):4189-98.
9. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE,et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.*1989 ;7(11):1748-56.
10. Hacker NF, Friedlander.eds. Cervical cancer. In: Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. Berek SJ, Hacker NF.edtors.6th edition.Wolters Kluwer, China: 2015:p326-389.
11. Montana, G.S., Fowler, W.C. Jr., Varia, M.A., Walton, L.A., Mack, Y. Analysis of results of radiation therapy for stage IB carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1987; 60:2195–200.
12. Dewan AK, Mohan GM, Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993; 42:131–5.
13. Donahue LA, Frank IN. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy. *J Urol.* 1989; 141(4):809-12.
14. Lowe BA, Stamey TA. Endoscopic topical placement of formalin soaked pledgets to control localized hemorrhage due to radiation cystitis. *J Urol.* 1997; 158(2):528-9.
15. Singh I, Laungani GB. Intravesical epsilon aminocaproic acid in management of intractable bladder hemorrhage. *Urology.* 1992; 40(3):227-9.
16. Neheman A1, Nativ O, Moskovitz B, Melamed Y, Stein A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU Int.* 2005; 96(1):107-9.



## การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกทางช่องคลอดอย่างรุนแรงจากมะเร็งปากมดลูกด้วยรังสีรักษา

กรณีที่มีเลือดออกจากก้อนมะเร็งมากกว่าปกติให้ใช้ vasaline gauze packing ในช่องคลอด 24-48 ชั่วโมง หรือพิจารณาให้ pelvic RT/ brachytherapy ระหว่างรอผลของรังสีและยังมี active bleeding อาจพิจารณา intervention เพื่อพิจารณา embolization หรือพิจารณาผ่าตัดทำ bilateral hypogastric artery ligation (explore laparotomy) และให้การรักษาดูตามอาการ เช่น รักษาภาวะช็อคร่วมด้วย

### รังสีรักษา

รังสีรักษามีบทบาทในการบรรเทาอาการอันเนื่องมาจากอาการของผู้ป่วย โดยการพิจารณาการรักษา รวมถึงปริมาณรังสีที่ให้แก่ผู้ป่วยขึ้นอยู่กับอาการลุกลามของรอยโรคในอุ้งเชิงกราน การได้รับรังสีรักษามาก่อน สภาพร่างกายของผู้ป่วย และระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ (expected survival) จากปัจจัยดังกล่าวสามารถแบ่งผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกเป็นสองกลุ่มหลัก ได้แก่

**กลุ่มแรก** ผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (radiotherapy-native patient) มีสภาพร่างกายแข็งแรง (good performance status) ไม่พบการแพร่กระจายของโรค และผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกจากรอยโรคปฐมภูมิเป็นปัญหาหลักเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีเป้าหมายในการรักษาเพื่อหยุดภาวะที่คุกคามต่อชีวิตก่อน เพื่อดำเนินการรักษาเพื่อการหายขาด (curative treatment) เป็นลำดับถัดไป

**กลุ่มที่สอง** ผู้ป่วยที่มีประวัติรับการฉายรังสีมาก่อน (previous irradiation) มีการแพร่กระจายของรอยโรค (distant metastasis) มีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled medical condition) หรือ ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายไม่สมบูรณ์ (poor performance status) การให้รังสีรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นการให้รังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy)

การให้รังสีรักษาเพื่อควบคุมภาวะเลือดออก สามารถพิจารณาให้รังสีรักษาระยะใกล้ (brachytherapy) หรือ รังสีรักษาจากภายนอกแบบสั้น ณ ตำแหน่งรอยโรค (short-course small field radiotherapy) อย่างใดอย่างหนึ่ง การให้การรักษาโดยใช้รังสีรักษาระยะใกล้สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่ดีในระดับหนึ่งสามารถจัดท่า (lithotomy position) วางอุปกรณ์ที่บริเวณรอยโรค (intracavitary brachytherapy) ได้อย่างเหมาะสม โดยให้ปริมาณรังสีรักษา ระยะใกล้ 5-7 เกรย์ (Gray: Gy) ต่อครั้ง สามารถให้ผลในการควบคุมภาวะเลือดออกได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อย สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาพไม่เหมาะสมกับการให้รังสีรักษา ระยะใกล้ การให้รังสีรักษาจากภายนอกโดยปริมาณรังสีรักษาต่อครั้งสูงที่บริเวณรอยโรค (small field radiotherapy) สามารถใช้ในการควบคุมภาวะเลือดออกจากรอยโรคได้ ซึ่งตารางการให้รังสีรักษาในการฉายรังสีเพื่อควบคุมภาวะเลือดออกนั้นมีหลายแบบประกอบด้วย 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง, 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง หรือ 8-10 เกรย์ ครั้งเดียว ขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายและสถานะของโรคที่

ผู้ป่วยเป็นปัจจัยในการพิจารณาผู้ป่วยที่มีสภาวะร่างกายไม่แข็งแรง (poor performance status) หรือมีรอยโรคที่ลุกลามไปมากเกินกว่าที่จะทำการรักษาได้ จะพิจารณาให้รังสีรักษาแบบสั้น โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยบรรเทาจากอาการที่เกิดจากรอยโรคให้โดยเร็วที่สุด

#### เอกสารอ้างอิง

1. Tomacruz RS, Bristow RE, Montz FJ. Management of pelvic hemorrhage. Surg Clin North Am 2001;81:925-48
2. Management of cervical cancer: strategies for limited resource centres. International Atomic Energy Agency, 2013.
3. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer (Version 1.2016).

## แนวปฏิบัติการตรวจทางเซลล์วิทยา และการรายงานผล

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทางเซลล์วิทยาค้นพบโดย Dr. George Papanicolaou ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2486<sup>(1)</sup> มากกว่า 50 ปี แล้วที่การตรวจนี้ได้รับการพิสูจน์ในประเทศทั่วโลกว่าสามารถลดอัตราการตายจากมะเร็งปากมดลูกได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(2-3)</sup> สำหรับประเทศไทยสถาบันมะเร็งแห่งชาติร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพได้เริ่มโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธีดั้งเดิม (conventional Pap smear) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 โดยแบ่งเป็นสองระยะๆ ละ 5 ปี การดำเนินงานของทั้งสองระยะได้ทำการตรวจคัดกรองสตรีตั้งแต่อายุ 30 ถึง 60 ปี จำนวนทั้งสิ้น 9,673,244 คน ในจำนวนนี้ได้รับการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาเป็นรอยโรคแบบ high grade 39,930 ราย และเป็นมะเร็ง 5,160 ราย ทั้งนี้คิดเป็นร้อยละ 0.46 ของสตรีที่ได้รับตรวจทั้งหมด

อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย conventional Pap smear ยังมีข้อจำกัดในด้านความไวของการตรวจจับความผิดปกติ ทั้งนี้สาเหตุส่วนใหญ่มาจากความผิดพลาดในการคัดกรอง (screening error) ที่ไม่เห็นเซลล์ผิดปกติมากกว่าความผิดพลาดในการแปลผล สมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทยโดยการสนับสนุนจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้ทำการสุ่มตัวอย่างสไลด์ที่ถูกแปลผลว่าปกติในการคัดกรองระยะที่สอง พบว่ายังสามารถตรวจพบความผิดปกติรายใหม่ในระดับ high grade ขึ้นไปได้อีกประมาณร้อยละ 0.4 ซึ่งเป็นอัตราผลลบวง (false negative fraction) ที่เทียบเคียงได้กับที่มีรายงานในต่างประเทศ

แนวทางการแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าวกระบวนการคัดกรองทางเซลล์วิทยาโดยวิธีดั้งเดิม (conventional Pap test) ต้องอาศัยการบูรณาการโดยนำเอาเทคโนโลยีเข้ามาช่วยได้แก่ Liquid based cytology (LBC)<sup>(4)</sup> และ/หรือ high risk-human papilloma virus test (HR-HPV test รวมถึงการใช้ automated screener เพื่อเพิ่มความไวในการตรวจจับความผิดปกติได้มากขึ้น ในปัจจุบันนี้ LBC และ HPV test ได้มีจำหน่ายในประเทศอย่างแพร่หลาย บางรายได้รับการรับรองมาตรฐานโดยหน่วยงานของต่างประเทศ การเลือกใช้การตรวจเหล่านี้จึงขึ้นกับผู้ใช้ที่ทำการศึกษา หรือหาข้อมูลจากบริษัทผู้จัดจำหน่าย และรายงานที่ได้รับการเผยแพร่ นอกจากนั้นการแปลผล LBC อาจมีลักษณะแตกต่างจากที่เห็นใน Pap smear แบบดั้งเดิมอยู่บ้าง ผู้คัดกรองต้องได้รับการฝึกอบรม และได้รับการทดสอบอย่างเป็นทางการจากบริษัทผู้ผลิต

เพื่อสร้างความมั่นใจให้กับผู้ใช้บริการ ห้องปฏิบัติการที่รับตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยาต้องมีแนวปฏิบัติที่เกี่ยวข้อง ดังต่อไปนี้

## บุคลากร

บุคลากรที่ทำหน้าที่แปลผลสไลด์เพื่อทำการตรวจคัดกรองฯ แบ่งออกเป็น 2 ระดับ ดังนี้

### 1. แพทย์ ได้แก่

1.1 พยาธิแพทย์ที่ได้รับวุฒิบัตร หรือหนังสืออนุมัติทางพยาธิวิทยา สาขาพยาธิวิทยา กายวิภาค หรือพยาธิวิทยาทั่วไปจากแพทยสภา หรือได้รับคุณวุฒิเทียบเท่าที่ได้รับการรับรองจากราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

1.2 แพทย์ผู้มีส่วนการณในการแปลผลเซลล์วิทยาของระบบสืบพันธุ์สตรี

### 2. นักเซลล์วิทยา ประกอบด้วยบุคคล 2 ระดับ ดังนี้

2.1 นักเทคนิคเซลล์วิทยา (cytotechnologist) เป็นผู้จบการศึกษาระดับปริญญาตรี วิทยาศาสตร์การแพทย์ สาขาพยาธิวิทยา กายวิภาค หรือ สาขาเซลล์วิทยา หรือ จบการศึกษาระดับปริญญาตรีวิทยาศาสตร์บัณฑิตสาขาอื่นที่ผ่านการอบรมด้านเซลล์วิทยาอย่างน้อย 1 ปี จากสถาบันพยาธิวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

2.2 พนักงานวิทยาศาสตร์การแพทย์ สาขาเซลล์วิทยา (cytoscreener) ผ่านการศึกษาระดับประกาศนียบัตรพนักงานวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรืออนุปริญญาสาขาเซลล์วิทยาตามมาตรฐานของราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย

บุคลากรในข้อ 2.1 และ 2.2 นี้ต้องสอบผ่านการรับรองมาตรฐานความรู้ความสามารถโดยราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ร่วมกับสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย จึงจะปฏิบัติงานในฐานะผู้คัดกรอง สามารถรายงานผลสเมียร์รายที่เป็นปกติได้

## ระบบการให้คำปรึกษา

1. ห้องปฏิบัติการเซลล์วิทยาควรมีนักเซลล์วิทยาอาวุโสอย่างน้อย 1 คน ซึ่งผ่านการสอบรับรองมาตรฐานความรู้ความสามารถของราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย ร่วมกับสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย และมีประสบการณ์ในการทำงานด้านเซลล์วิทยาอย่างน้อย 5 ปี ทำหน้าที่ให้คำปรึกษาเบื้องต้นภายในหน่วยงาน

2. กรณีที่มีพยาธิแพทย์ในหน่วยงานต้องจัดให้มีระบบการปรึกษาภายในระหว่างนักเซลล์วิทยาที่ทำหน้าที่ตรวจคัดกรองกับพยาธิแพทย์ ในกรณีไม่มีพยาธิแพทย์ประจำในหน่วยงาน ต้องจัดระบบการปรึกษากับพยาธิแพทย์ภายนอกในรายที่มีความผิดปกติ ดังนี้

- ก. รายที่เป็นมะเร็ง หรือสงสัยว่าเป็นมะเร็ง
- ข. Low grade and high grade squamous intraepithelial lesions
- ค. Atypical squamous cells
- ง. Atypical glandular cells

## สถานที่และอุปกรณ์

1. สภาพทั่วไป
  - 1.1 ห้องปฏิบัติการต้องมีพื้นที่เพียงพอ และแบ่งให้เป็นสัดส่วนเหมาะสม
  - 1.2 มีการระบายอากาศที่ดี และมีแสงสว่างที่เพียงพอ
  - 1.3 มีเครื่องมือพร้อมคู่มือที่จำเป็นพอเพียงในการปฏิบัติงาน
  - 1.4 บุคลากรที่เกี่ยวข้องสามารถใช้เครื่องมือต่างๆ ได้ถูกต้อง
  - 1.5 มีการบันทึกการส่งซ่อม หรือการบำรุงรักษา
2. อุปกรณ์ที่จำเป็น
  - 2.1 กล้องจุลทรรศน์
    - 2.1.1. ควรมีกล้องจุลทรรศน์ที่มีคุณภาพดีเหมาะสมกับงานอ่านคัดกรองและมีจำนวนเพียงพอกับเจ้าหน้าที่ที่ทำการคัดกรองแต่ละวัน
    - 2.1.2. กล้องทุกตัวต้องมี objective lens ขนาด 4X, 10X และ 40X และควรมี 60X เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการตรวจคัดกรอง
    - 2.1.3. ควรมีกล้องจุลทรรศน์ที่สามารถดูได้พร้อมกัน 2 คนอย่างน้อย 1 ตัว เพื่อประโยชน์ในการศึกษา การสอน การอภิปราย และการปรึกษาหารือระหว่างเจ้าหน้าที่ มีหลอดไฟ และฟิวส์สำรองสำหรับกล้องจุลทรรศน์ทุกตัวอย่างเพียงพอตลอดเวลา
3. อุปกรณ์ที่ควรมี
  - 3.1 ตู้ดูดไอระเหย (fume hood) สำหรับเตรียมสารเคมีหรือเตรียมและย้อมสไลด์
  - 3.2 เครื่องมือจำเพาะในการเตรียมสไลด์ liquid-based cytology

## ความปลอดภัยในการปฏิบัติงาน

1. มีคู่มือการรักษาความปลอดภัยสำหรับห้องปฏิบัติการ
2. เจ้าหน้าที่ทุกคนทราบขั้นตอนในการจัดการในกรณีต่อไปนี้
  - 2.1 อัคคีภัยและภัยอื่นๆ
  - 2.2 สิ่งส่งตรวจติดเชื้อ
  - 2.3 สารเคมีอันตราย

3. มีการแยกขยะในห้องปฏิบัติการเป็นส่วน
4. มีการทำความสะอาดพื้นที่ที่ปฏิบัติงานทุกวัน
5. ห้ามรับประทานอาหารหรือสูบบุหรี่ในห้องปฏิบัติการ
6. มีสถานที่เก็บสารไวไฟเป็นส่วนและมีการเก็บในปริมาณเท่าที่จำเป็นไว้ในพื้นที่ปฏิบัติการ
7. ภาชนะใส่สารไวไฟมีฝาปิดให้แน่นหนาเมื่อไม่ใช้

## สิ่งส่งตรวจ

1. ชนิดของสิ่งส่งตรวจ ประกอบด้วย
  - 1.1 สไลด์ที่ป้ายจากปากมดลูกโดยวิธีธรรมดา (conventional Pap smear)
  - 1.2 Liquid-based cytology โดยตัวอย่างเซลล์ถูกเก็บในน้ำยารักษาสภาพเซลล์
2. การรับสิ่งส่งตรวจ
  - 2.1 ห้องปฏิบัติการต้องมีเอกสารแนะนำหรือคู่มือการเก็บตัวอย่างที่ถูกต้อง รวมถึงข้อบ่งชี้ในการปฏิเสธการรับสิ่งส่งตรวจของห้องปฏิบัติการ
  - 2.2 มีระบบในการประสานงานระหว่างผู้รับบริการกับห้องปฏิบัติการ
  - 2.3 ใบขอส่งตรวจต้องส่งมาพร้อมสิ่งส่งตรวจเสมอ
  - 2.4 ต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องของสิ่งส่งตรวจ ทั้งที่ระบุในใบขอส่งตรวจ กับสิ่งส่งตรวจ
  - 2.5 มีการลงทะเบียนสิ่งส่งตรวจ พร้อมกับออกหมายเลขสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (cytological number) โดยห้องปฏิบัติการเขียนหรือติดฉลากหมายเลขลงบนสไลด์หรือภาชนะที่เก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อป้องกันการสลับ
3. ข้อมูลของสิ่งส่งตรวจ
  - 3.1 ข้อมูลที่ควรระบุในใบขอส่งตรวจ ได้แก่
    - ชื่อ และชื่อสกุล
    - อายุ
    - เลขที่โรงพยาบาล (ถ้ามี)
    - หอผู้ป่วย หรือหน่วยงานที่ส่ง
    - ชื่อแพทย์หรือผู้เก็บสิ่งส่งตรวจ พร้อมเบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้สะดวก
    - วันที่เก็บสิ่งส่งตรวจ
    - ชนิดของสิ่งส่งตรวจ (conventional หรือ liquid-based cytology)
    - ตำแหน่งของสิ่งส่งตรวจ
    - ประจำเดือนครั้งสุดท้าย (LMP)
    - ประวัติการใช้ยาหรือ ฮอร์โมน

- ผลการตรวจครั้งก่อน ๆ
  - ประวัติการเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องโดยสังเขป
  - ที่อยู่ของผู้ป่วย
  - เลขที่บัตรประจำตัวประชาชนของผู้ป่วย (ถ้าระบุโดยโครงการ)
- 3.2 บันทึกข้อมูลที่จำเป็นของผู้ป่วยลงบนสไลด์ เช่น ชื่อ สกุลของผู้ป่วย เลขที่โรงพยาบาล ซึ่งตรงกับใบส่งตรวจเพื่อป้องกันความผิดพลาด

## การเก็บส่งตรวจและการย้อมสี

### 1. การเก็บส่งตรวจ

- 1.1 เขียนชื่อ และชื่อสกุล เลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยลงบนปลายด้านฟ้าของสไลด์ (วิธี conventional Pap smear) หรือบนฉลากภาชนะบรรจุน้ำยารักษาภาพเซลล์ (วิธี liquid-based cytology) ก่อนการเก็บตัวอย่างเซลล์ทุกครั้งโดยแยกทำกับผู้ป่วยทีละคนเพื่อป้องกันการสลับกัน
- 1.2 เก็บตัวอย่างเซลล์ด้วย Ayre's spatula (และ endocervical brush ซึ่งจุ่มกับแต่ละหน่วยงาน) หรืออุปกรณ์อื่นๆจากตำแหน่ง ecto-endocervical junction (หรือ squamo-columnar junction; SCJ) และพิจารณาเก็บจาก endocervical canal โดยการหมุนอุปกรณ์เก็บไปในทิศเดียวกันเบาๆ ประมาณ 3 ถึง 5 รอบ
- 1.3 ป้ายตัวอย่างเซลล์เป็นสเมียร์บางๆ โดยการป้ายตามยาวของสไลด์ไปในทิศทางเดียวกัน จากทั้งสองตำแหน่งลงบนสไลด์แผ่นเดียวกัน
- 1.4 เมื่อทำสเมียร์เสร็จแล้ว จุ่มสไลด์ที่ทำสเมียร์ลงในภาชนะที่บรรจุ 95% ethyl alcohol ทันทีโดยอย่าปล่อยให้สเมียร์แห้งก่อน สไลด์ที่จุ่มลงในภาชนะเดียวกันต้องใช้คลิปหนีบกระดาษหรืออุปกรณ์อื่นติดไว้บริเวณส่วนที่เป็นฟ้าแต่ละสไลด์ เพื่อป้องกันไม่ให้สไลด์สองแผ่นติดกัน แช่ทิ้งไว้ใน alcohol อย่างน้อย 30 นาที ก่อนนำมาผึ่งให้แห้งแล้ว จัดส่งห้องปฏิบัติการให้เร็วที่สุด ไม่ควรเก็บสไลด์ที่ผึ่งแห้งแล้วเกิน 1 สัปดาห์ สไลด์บางส่วนอาจเกิด air drying artifact เมื่อย้อมด้วยวิธี Papanicolaou ซึ่งยากต่อการแปลผลเนื่องจากสไลด์แห้งก่อนแช่ใน alcohol หรือถูกเก็บไว้นานเกินไปหลังจากผึ่งแห้งแล้ว ในกรณีหลังอาจพบเชื้อราอกบนสไลด์ได้ด้วยในบางราย
- 1.5 ในกรณีที่ใช้สเปรย์พ่นน้ำยาเคลือบเซลล์พ่นให้ทั่วสไลด์ในขณะที่สเมียร์ยังเปียกอยู่โดยให้หัวพ่นสเปรย์ห่างจากสไลด์ประมาณ 6 นิ้ว หลังจากนั้นสามารถผึ่งให้แห้งและนำส่งห้องปฏิบัติการได้
- 1.6 ในกรณีที่ตรวจโดยวิธี liquid-based technology ให้คน spatula หรืออุปกรณ์เก็บอื่นๆ





ดั้งเดิม) ต่อคนต่อวันทำการ (8 ชั่วโมง) ซึ่งรวมการทำหน้าที่ย้อมสีสไลด์และหน้าที่ยื่นๆ ด้วย ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาการอ่อนล้าของสายตาซึ่งอาจทำให้พลาดการตรวจพบเซลล์ที่ผิดปกติ

## 1.2 การรายงานผล

### 1.2.1 ข้อมูลเบื้องต้นที่ต้องปรากฏในใบรายงานผลการวินิจฉัย ได้แก่

- cytological number
- ชื่อ ชื่อสกุล
- อายุ
- เลขที่บัตรประจำตัวประชาชน (ถ้าถูกกำหนดโดยโครงการ)
- เลขทะเบียนผู้ป่วยนอก
- ชื่อห้องปฏิบัติการที่ทำการตรวจคัดกรอง
- ชื่อหน่วยงานที่เก็บส่งสิ่งส่งตรวจ
- ชื่อของบุคลากรทางการแพทย์รับการรายงานผล
- วันที่รับสิ่งส่งตรวจ
- ผลการตรวจคัดกรอง
- ชื่อนักวิทยาศาสตร์ หรือพนักงานเซลล์วิทยา หรือพยาธิแพทย์ผู้ตรวจคัดกรอง
- วันที่รายงานผล

### 1.2.2 ระบบการรายงานผลให้ใช้ตาม The 2014 Bethesda System (TBS 2014)<sup>(5)</sup>

ซึ่งเป็นระบบการรายงานด้วยข้อความ (text based reporting) โดยประกอบด้วยอย่างน้อย 4 หมวดดังนี้

1. Specimen type
2. Specimen adequacy
3. General categorization (optional)
4. Interpretation/result

นอกจากนี้ยังอาจระบุข้อมูลอื่นๆ เช่น การตรวจ HPV test การคัดกรองโดย automated screener หรือ computer assisted interpretation เป็นต้น รวมถึง educational notes และ comments

รายละเอียดของ TBS 2014 อยู่ในภาคผนวก B

### 1.2.3 ผลการคัดกรองควรจากรายงานกลับไปให้ผู้ส่งตรวจในระยะเวลาที่สมเหตุสมผลทั้งนี้ขึ้นกับสถานการณ์ของแต่ละห้องปฏิบัติการ

## การควบคุมคุณภาพ

1.1 ห้องปฏิบัติการที่รับส่งตรวจเพื่อการคัดกรองทางเซลล์วิทยาต้องผ่านการรับรองมาตรฐาน หรืออยู่ในกระบวนการรับรองมาตรฐานห้องปฏิบัติการจากสำนักงานรับรองมาตรฐานคุณภาพ (สรพ.) ซึ่งมอบหมายการตรวจมาตรฐานแก่ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย และ/หรือ สมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย

### 1.2 ระบบการควบคุมคุณภาพภายในหน่วยงาน (Internal quality control)

1.2.1 ระบบการให้คำปรึกษาภายในเป็นขั้นตอน โดยผลการตรวจที่ต้องได้ผ่านความเห็นชอบของพยาธิแพทย์ หรือนักเซลล์วิทยาอาวุโส ได้แก่

- สไลด์ของผู้ป่วยที่มีประวัติผิดปกติทางคลินิก
- สไลด์ที่มีผล unsatisfactory specimen ทุกราย
- สไลด์ที่มีหรือเคยมีผลผิดปกติตั้งแต่ epithelial cell abnormality ขึ้นไป ต้องส่งปรึกษาพยาธิแพทย์

1.2.2 การตรวจซ้ำร้อยละ 10 ของสไลด์ gynecologic specimen ที่ไม่พบเซลล์ผิดปกติ และมีการบันทึกสถิติของผู้คัดกรองรายบุคคล การตรวจซ้ำต้องทำโดยนักเซลล์วิทยาอาวุโส หรือพยาธิแพทย์ที่ได้รับมอบหมายจากหัวหน้าห้องปฏิบัติการ

1.2.3 การทบทวนผลการตรวจหรือสไลด์ครั้งก่อนที่ตรวจภายใน 5 ปี หากพบว่าผลการตรวจครั้งใหม่มีความผิดปกติตั้งแต่ high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ขึ้นไป

1.2.4 ควรมีระบบการจัดเก็บข้อมูลที่สามารถค้นหาผลการตรวจเดิมภายใน 5 ปี ได้สะดวก

1.2.5 มีการเปรียบเทียบผลทางเซลล์วิทยา กับผลที่ได้จากชิ้นเนื้อในรายที่ผิดปกติ<sup>(6)</sup>

1.2.6 ควรมีเก็บบันทึกผลการควบคุมคุณภาพภายในไว้อย่างน้อย 2 ปี เพื่อการตรวจสอบ

1.2.7 การตรวจสอบการเตรียมสไลด์ให้มีคุณภาพที่ดีทุกวัน

1.2.8 การวิเคราะห์ทางสถิติของระบบการควบคุมคุณภาพอย่างสม่ำเสมอ

### 1.3 การควบคุมคุณภาพภายนอก (External quality assurance programs)

1.3.1 เข้าร่วมโครงการการควบคุมคุณภาพด้านเซลล์วิทยานรีเวชจากองค์กรภายนอก ได้รับการรับรองจากราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทยและสมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย

1.3.2 เก็บรักษารายงานผลจากโครงการควบคุมคุณภาพภายนอกไว้อย่างน้อย 2 ปี เพื่อการตรวจสอบ

#### 1.4 การเก็บบันทึกและหลักฐานการวินิจฉัยที่ทำการวินิจฉัยเสร็จแล้ว

1.4.1 เก็บสไลด์ที่ตรวจแล้วไว้อย่างน้อย 5 ปี

1.4.2 เก็บรายงานผลไว้อย่างน้อย 10 ปี

1.4.3 สไลด์และใบรายงานสามารถคืนมาใช้ได้

1.4.4 เมื่อมีการนำสไลด์ออกจากที่เก็บต้องมีการแจ้งเป็นลายลักษณ์อักษรให้ผู้อื่นทราบว่า เป็นใครเป็นผู้นำสไลด์ออกไป สไลด์ควรถูกคืนมาเก็บรักษาในห้องปฏิบัติการ ที่ทำการตรวจครั้งแรก

#### เอกสารอ้างอิง

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193.
2. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33(4): 817-25.
3. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156:880-91.
4. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. *Diagn Cytopathol* 2013; 41:257.
5. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Third edition. Springer International Publishing. New York, NY, 2015.
6. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:523.
7. Burks RH, Smith KM, Wentzensen N, Tenney M, Tuller E, Moxley K, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2+ among women with a history of previous treatment for cervical intraepithelial neoplasia: ASCUS and LSIL Pap smears after treatment. *J Lower Gen Tract Dis*, 2011;15(1): 11-4.
8. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101: 721-8.
9. 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.
10. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349(9057):978-80.
11. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92(5):737-44.
12. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124(3):516-20.

13. Chan BK, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4): 422. e1-422.e9
14. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008;115(8):1001-7.
15. Costa S, Venturoli S, Origoni M, Preti M, Mariani L, Cristoforoni P, Sandri MT. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *Ecancermedalscience* 2015; 9: 528. doi: 10.3332/ecancer.2015.528
16. Larson DM, Copeland LJ, Malone JM Jr, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL. Diagnosis of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1988; 71(1): 6-9.
17. Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990; 76(1): 106-9.
18. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, Wharton JT. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78(2): 187-93.
19. Bentley J, Society of Canadian Colposcopists . SOGC Joint Clinical Practice Guideline: Colposcopic Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(12):1188-206.
20. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, 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. *Am J Clin Pathol* 2012;137: 516-42.
21. Shield PW, Daunter B, Wright RG. Post-irradiation cytology of cervical cancer patients. *Cytopathology* 1992;3: 167-82.
22. Rintala MA, Rantanen VT, Salmi TA, Klemi PJ, Grenman SE. Pap smear after radiation therapy for cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 1997;17: 3747-50.

## แนวปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของโรคมะเร็งปากมดลูก ระยะก่อนมะเร็งและระยะเป็นมะเร็ง

### GENERAL CONSIDERATION

ตรวจดูความถูกต้องของชื่อ และชื่อสกุลผู้ป่วยบนภาชนะบรรจุชิ้นเนื้อเปรียบเทียบกับชื่อผู้ป่วยใน  
ใบส่งตรวจ

1. ถ้าถูกต้องตรงกัน ให้ปฏิบัติขั้นตอนต่อไป
2. ถ้าไม่ถูกต้อง ให้ตรวจสอบในแต่ละข้อดังนี้
  - 2.1 มีการสลับเปลี่ยนกันของภาชนะบรรจุชิ้นเนื้อหรือไม่
  - 2.2 มีการให้หมายเลขกำกับชิ้นเนื้อสลับเปลี่ยนกับรายอื่นหรือไม่
  - 2.3 ถ้ามีความผิดพลาดในข้อ 2.1 และ / หรือ 2.2 ให้ติดต่อสอบถามแพทย์ผู้ส่งตรวจชิ้นเนื้อ

#### 1. Cervical biopsy

##### Specimen handling / Gross examination / Section for histology:

1. ชิ้นเนื้อที่มีขนาดไม่เกิน 4 มม. ไม่ควรตัดแบ่งครึ่ง (bisection)
2. ชิ้นเนื้อที่ได้รับต้องตรวจทั้งหมด
3. ตรวจดูในภาชนะและฝาปิดว่ามีชิ้นเนื้อติดค้างหรือไม่
4. ถ้าชิ้นเนื้อที่ตัดมาส่งตรวจระบุตำแหน่งชัดเจน เช่น ตัดจากบริเวณ 4 นาฬิกา ให้บรรยายไว้ด้วย
5. ระบุจำนวนและบรรยายลักษณะชิ้นเนื้อ
6. วัดขนาดชิ้นเนื้อแต่ละชิ้น และ/หรือชิ้นเนื้อทั้งหมด (measurement in aggregate)

##### Reporting system for cervical biopsy

1. Histologic type (ดูภาคผนวก C: Histologic classification)
2. Tumor grade (ดูภาคผนวก D: Grading)
3. Extent of invasion (ดูภาคผนวก E: Microinvasive carcinoma [MICA])
4. Lymphovascular space invasion (present / not seen)

NOTE: (1) การรายงานผล preinvasive lesions ให้ใช้ระบบ SIL แต่ในกรณี HSIL อาจ  
ระบุ CIN II หรือ CIN III ไว้เพื่อพิจารณาการวางแผนการรักษา

(2) สำหรับ fragment ของ papillary lesion อาจเป็นไปได้ตั้งแต่ papillary immature

metaplasia, HSIL (CIN II/III) หรือ squamous cell carcinoma ต้องวินิจฉัยแยกโรคด้วยการดูลักษณะ cytologic feature เป็นหลัก

## 2. Cervical conization

### General Consideration

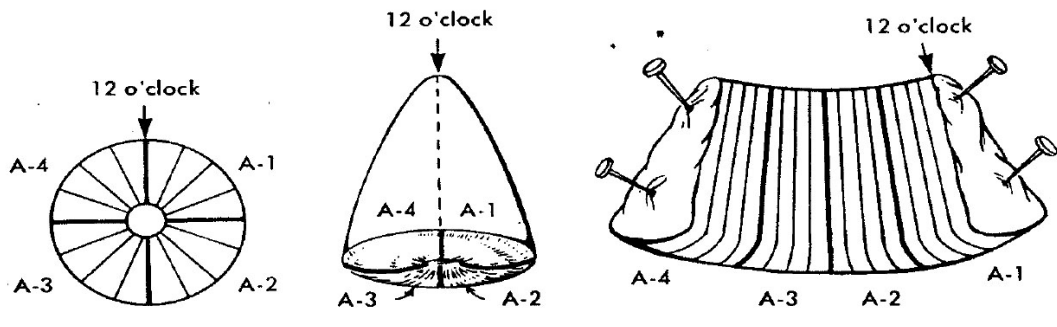
ชิ้นเนื้อจาก cold-knife conization (CKC) จะมีลักษณะเป็นรูปกรวย (cone) ซึ่งฐานอยู่ด้าน external os ส่วนชิ้นเนื้อจากการทำ LEEP (loop electrosurgical excision procedure) หรือ laser conization จะเป็นชิ้นเนื้อรูปกรวยที่มีขนาดเล็กและสั้นกว่าชิ้นเนื้อจาก CKC การ orientate ชิ้นเนื้อ ควรพยายามหาผิวด้าน mucosa ให้ได้

สูตินรีแพทย์ผู้ตัดชิ้นเนื้อจากปากมดลูก ควรทำเครื่องหมายบอกตำแหน่งโดยการผูกเชือก (หลีกเลี่ยงการผูกผ่านเยื่อบุผิว) หรือการตัดแยกที่ตำแหน่ง 12 นาฬิกา หรือตำแหน่งอื่นตามความเหมาะสม และแจ้งระบุในใบส่งตรวจ โดยเฉพาะชิ้นเนื้อจากปากมดลูกส่วนบน (upper endocervix / top hat) ควรทำเครื่องหมายระบุด้าน superior endocervical margin เพื่อความถูกต้องในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

### Specimen handling / Gross examination / Section for histology

1. ชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ ถ้ามีการผูกเชือกหรือตัด อาจจะผูกหรือตัดแยกที่ 12 นาฬิกา หรือให้ดูรายละเอียดในใบส่งตรวจ
2. บรรยายลักษณะความผิดปกติที่ตรวจพบ
3. ถ้าชิ้นเนื้อเป็นรูปกรวย (cone) ให้วัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางและความยาวตามแนว cervical canal หากชิ้นเนื้อมียหลายชิ้น หรือเปิดแผ่มาแล้วให้วัดขนาดของแต่ละชิ้น
4. ทา surgical margin ของชิ้นเนื้อด้วยสีที่ไม่ละลายน้ำ
5. สำหรับชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจในสภาพสดให้ตัดชิ้นเนื้อที่ตำแหน่ง 12 นาฬิกา หรือตัดบริเวณอื่นตามความเหมาะสมของสภาพชิ้นเนื้อ ทั้งนี้ให้ระบุตำแหน่งที่ตัดไว้ด้วย และตรึงด้วยหมุดบนแผ่นโฟมหรือวัสดุที่เหมาะสม แล้วแช่ชิ้นเนื้อในน้ำยาฟอรั่มาลินอย่างน้อย 2 ชั่วโมง
6. ตัดชิ้นเนื้อให้มีความหนาประมาณ 3 มม. ตามแนวรัศมีวงกลม โดยเริ่มตัดที่ 12 นาฬิกา และเรียงชิ้นเนื้อใส่ตลับตามลำดับ โดยระบุตำแหน่งของชิ้นเนื้อที่ใส่ในแต่ละตลับให้ชัดเจนเป็นช่วงๆ เช่น 12-3 นาฬิกา, 3-6 นาฬิกา, 6-9 นาฬิกา, 9-12 นาฬิกา เป็นต้น ชิ้นเนื้อต้องตรวจ (process) ทั้งหมด (รูปที่ 1)
7. ถ้าชิ้นเนื้อไม่ได้รับระบุตำแหน่งชัดเจน ให้เริ่มตัดตามความเหมาะสมของสภาพชิ้นเนื้อและวนตามเข็มนาฬิกา เรียงใส่ตลับตามลำดับและตรวจทั้งหมด





ภาพที่ 1 แสดงการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกจาก conization (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

### Reporting System for cervical conization

1. Histologic type (ดูภาคผนวก C: Histologic classification)
2. Tumor grade (ดูภาคผนวก D: Grading)
3. Extent of invasion (if present, ดูภาคผนวก E: MICA)
4. Lymphovascular space invasion (present / not seen)
5. Status of surgical margin (ectocervical / endocervical / deep)
  - Negative / Positive for lesions (specify severity and location if possible)
  - Optional report: distance of lesions from margin

### 3. Radical (vaginal / abdominal) trachelectomy (cervicectomy)

#### General Consideration

เป็นการผ่าตัดปากมดลูกรวมทั้ง parametrium และ/หรือ upper 1/3 vagina และเกาะต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน ซึ่งอาจเป็นการผ่าตัดผ่านทางช่องคลอด หรือทางหน้าท้อง จะเลือกทำในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันเป็นชนิด squamous cell carcinoma หรือ adenocarcinoma หรือ adenosquamous carcinoma ที่มีขนาดไม่เกิน 2 เซนติเมตร จัดอยู่ในระยะ IA1, IA2, หรือ IB1 ผลการตรวจโดย magnetic resonance imaging ก่อนผ่าตัดไม่พบการลุกลามออกนอกปากมดลูก และไม่มี การลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองในอุ้งเชิงกราน ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตรและไม่มีประวัติมีบุตรยากมาก่อน

ชิ้นเนื้อจากการตัดปากมดลูกจะถูกส่งให้พยาธิแพทย์ทำ frozen section เพื่อประเมินสถานะของการผ่าตัดว่าเพียงพอหรือไม่

#### Specimen handling / Gross examination / Section for histology

#### Frozen section of radical trachelectomy (cervicectomy) specimen

1. ชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ ถ้ามีการผูกเชือกส่วนมากจะผูกที่ 12 นาฬิกา หรือให้ดูรายละเอียดในใบส่งตรวจ

2. วัดและบันทึกความยาวและเส้นผ่าศูนย์กลางของปากมดลูก
3. ตัดเปิดปากมดลูกตามแนว endocervical canal
4. บรรยายลักษณะสี และตรวจดูว่ามีความผิดปกติ ได้แก่ irregularity, erosion, previous biopsy lesion, mass หรือ cyst ถ้ามีรอยโรค ให้บรรยายตำแหน่ง ขนาด รูปร่าง และในกรณีที่เป็น cyst ให้บรรยายลักษณะ content
5. ตัดชิ้นเนื้อตามขวางตรงปลายด้านต่อกับมดลูก (endocervical margin) นำลง embed เพื่อตัด frozen ทั้งหมด
6. การรายงานผล frozen section รายงานเฉพาะ endocervical margin ว่ามีมะเร็งหรือรอยโรคก่อนมะเร็งหรือไม่

#### **Radical vaginal / abdominal trachelectomy (cervicectomy) specimen**

1. ชิ้นเนื้อจากการทำ frozen section ให้นำลง process ต่อทั้งหมด
2. ตรวจและวัดความยาวของ vaginal cuff
3. บรรยายลักษณะสี และตรวจดูว่ามีความผิดปกติ ได้แก่ irregularity, erosion, previous biopsy lesion, mass หรือ cyst ถ้ามีรอยโรค ให้บรรยายตำแหน่ง ขนาด รูปร่าง และในกรณีที่เป็น cyst ให้บรรยายลักษณะ content
4. ในกรณีที่ vaginal cuff สั้น สามารถตัด surgical margin ให้ต่อเนื่องกับ cervix ได้ โดยตัดเหมือนกับชิ้นเนื้อจาก conization
5. ในกรณีที่ vaginal cuff ยาว อาจพิจารณาตัด margin ของ vaginal cuff ขนาน หรือตั้งฉากกับ surgical margin
6. จำนวนชิ้นเนื้อ cervix ที่ตัด
  - 6.1 ในกรณีที่ไม่เห็นเนื้องอกด้วยตาเปล่า ให้ตัด cervix เหมือนกับชิ้นเนื้อจาก conization
  - 6.2 ในกรณีที่เห็นเนื้องอกด้วยตาเปล่า ให้ตัด cervix โดยครอบคลุมบริเวณเนื้องอกลูกกลม ลึก และกว้างที่สุด รวมถึงบริเวณที่ไม่เห็นรอยโรค รวมทั้งหมดไม่น้อยกว่า 4 ตลบ
7. สำหรับ parametrium ให้ตัดแยกใส่ตลับ พร้อมทั้งระบุว่าเป็นด้านซ้ายหรือขวาให้ชัดเจน และระบุว่าตัดในแนวตั้งหรือแนวขวาง
8. ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองใน parametrium พร้อมทั้งบันทึกจำนวนและด้านซ้ายขวา แล้วนำไป process ทั้งหมด
9. บรรยายจำนวนต่อมน้ำเหลืองแยกเป็นกลุ่มตามรายละเอียดในใบส่งตรวจและป้ายติดภาชนะ ส่งตรวจแล้วนำไป process ทุกกลุ่ม

### Reporting System for radical trachelectomy (cervicectomy)

1. Histological Type: (ดูภาคผนวก C: Histologic Classification)
2. Tumor Grade: (ดูภาคผนวก D: Grading)
3. Extent of invasion: Confined to cervix / extension beyond cervical wall)
4. Location: Exocervix / squamo-columnar / endocervical / confined to polyp
5. Lymphatic invasion: Present / not seen
6. Associated premalignant changes: Not seen / present (specified)
7. Margins:
  - Endocervical margin: Negative for malignancy, distance from tumor (mm) / positive (specify location and histologic type)
  - Vaginal margin: Negative for malignancy / positive (specify location and histologic type)
  - Parametrium: Negative for malignancy / positive (specify location and histologic type)
8. Lymph node metastasis: Not seen / present (specified group)

## 4. Hysterectomy

### General Consideration

การผ่าตัดมดลูกสำหรับรอยโรคทั้ง premalignant และ malignant ของปากมดลูก มี 3 วิธี ขึ้นกับพยาธิสภาพ ได้แก่

1. Simple hysterectomy
2. Modified radical hysterectomy
3. Radical hysterectomy และ pelvic lymphadenectomy และ/หรือ para-aortic lymphadenectomy

### Specimen handling / Gross examination / Section for histology

#### Simple hysterectomy specimen

1. ชั่งน้ำหนัก
2. วัดขนาดของมดลูก
 

ความยาว	วัดจากยอดมดลูก (fundus) ถึงขอบปากมดลูก
ความกว้าง	วัดจาก cornu ด้านหนึ่ง ถึง cornu อีกด้านหนึ่ง
ความหนา	วัดจากผิวด้านหน้าถึงผิวด้านหลัง

วัดความยาวและเส้นผ่าศูนย์กลางของปากมดลูก บรรยายความผิดปกติที่พบบริเวณปากมดลูก

3. บรรยายความผิดปกติที่พบบริเวณปากมดลูก
4. จำนวนชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ตัด
  - 4.1. ในกรณีที่เคยทำ conization และ free/negative/adequate margin แล้ว ให้ส่งตัดชิ้นเนื้อ จากปากมดลูกอย่างน้อย quadrant ละ 1 ชิ้น
  - 4.2. ในกรณีที่ทำ conization แต่ not free/positive/inadequate margin หรือ ไม่ได้ทำ conization มาก่อน ให้ตัดปากมดลูกออกจากตัวมดลูกที่ขอบบนของ endocervix และดำเนินการเช่นเดียวกับการตัดชิ้นเนื้อจาก conization
5. ในกรณีชิ้นเนื้อสด ควรเปิดมดลูกให้เห็นเยื่อโพรงมดลูก แล้วแช่มดลูกในน้ำยาฟอร์มาลินอย่างน้อย 3 ชั่วโมง หรือจนกว่าจะแข็งพอตัดเป็นชิ้นบาง ๆ ได้
6. วัดความหนาของผนังมดลูกและเยื่อโพรงมดลูก หากพบก้อนเนื้อออกหรือพยาธิสภาพอื่นให้บรรยายรายละเอียด
7. จำนวนชิ้นเนื้อมดลูก (uterine corpus) ที่ควรตัด
  - 7.1 บริเวณที่ปกต้อย่างน้อย 1 ชิ้น จาก anterior wall หรือ posterior wall บริเวณใกล้ fundus โดยให้มีทั้งเยื่อโพรงมดลูก ผนังชั้นกล้ามเนื้อและผิวหนังด้านนอก
  - 7.2 บริเวณที่มีพยาธิสภาพอย่างน้อย 1 ชิ้น หากพยาธิสภาพแตกต่างกัน ควรตัดบริเวณดังกล่าวเพิ่มอีก 1 ชิ้น หรือมากกว่า
8. วัดความยาวและเส้นผ่าศูนย์กลางของท่อนำไข่ ถ้าไม่มีความผิดปกติ เลือกตัด 1 ชิ้น หากมีความผิดปกติ เช่น พังผืด (adhesion) ถุงน้ำ (cyst) ให้บรรยายไว้ และตัดชิ้นเนื้อบริเวณนั้นส่งตรวจ
9. วัดขนาดของรังไข่ ตามความยาว x ความกว้าง x ความหนา หากมีความผิดปกติให้บรรยายลักษณะความผิดปกติที่เห็น
10. จำนวนชิ้นเนื้อรังไข่ที่ตัด
  - 10.1 การตัดชิ้นเนื้อจากรังไข่ที่ไม่มีเนื้องอก และมีขนาดไม่โตมากนักควรตัดรังไข่ให้ได้ส่วนของ cortex, medulla และ hilum อาจตัดแบ่งครึ่งตามแนวยาว (longitudinal) หรือตัดตามแนวขวาง (cross sectional) เป็น serial section ที่ขนานกัน หากไม่พบความผิดปกติ เลือกตัด section ที่ผ่านกึ่งกลางของรังไข่อย่างน้อย 1 ชิ้น
  - 10.2 การตัดชิ้นเนื้อจากรังไข่ที่มีพยาธิสภาพ ควรตัดชิ้นเนื้อให้ครอบคลุมพยาธิสภาพที่ตรวจพบด้วยตาเปล่าอย่างครบถ้วน

### Modified radical and radical hysterectomy specimens

การตรวจและตัดชิ้นเนื้อให้ดำเนินการเช่นเดียวกับ simple hysterectomy specimen แต่มีรายละเอียดเพิ่มเติมดังนี้

1. วัดความยาวของ vaginal cuff ทาสี และตัด surgical resection margin ของ vaginal cuff โดยรอบ ในกรณีที่ vaginal cuff สั้น สามารถตัด surgical margin ให้ต่อเนื่องกับปากมดลูก

2. การตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก
  - 2.1 ในกรณีที่เห็นเนื้อออกด้วยตาเปล่า ให้ตัดปากมดลูกเหมือนกับชิ้นเนื้อจาก conization
  - 2.2 ในกรณีที่เห็นเนื้อออกด้วยตาเปล่า ให้ตัดปากมดลูกโดยครอบคลุมบริเวณที่เนื้อออก ลูกกลมเล็กและกว้างที่สุด รวมถึงบริเวณที่ไม่เห็นรอยโรค
3. การตัดชิ้นเนื้อมดลูก (uterine corpus) ที่ควรตัด
  - 3.1 กรณีที่มีพยาธิสภาพอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งลูกกลมมาจากปากมดลูก ให้เลือกตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ
    - 3.1.1 บริเวณที่ปกตಿಯอย่างน้อย 1 ชิ้น จาก anterior wall หรือ posterior wall ใกล้เคียง fundus โดยให้มีทั้งเยื่อโพรงมดลูก ผนังชั้นกล้ามเนื้อและผิวหนังนอก
    - 3.1.2 บริเวณที่มีพยาธิสภาพอย่างน้อย 1 ชิ้น หากพยาธิสภาพแตกต่างกัน ควรตัดบริเวณดังกล่าวเพิ่มอีก 1 ชิ้น หรือมากกว่า
  - 3.2 กรณีที่เป็นมะเร็งลูกกลมมาจากปากมดลูก ให้เลือกตัดตัวอย่างชิ้นเนื้อ
    - 3.2.1 ตรงบริเวณมะเร็งต่อกับเยื่อโพรงมดลูกที่ยังมีสภาพปกตಿಯอย่างน้อย 1 ชิ้น
    - 3.2.2 ตรงที่มะเร็งลูกกลมลงไปลึกที่สุดโดยให้มีบริเวณมะเร็งต่อเนื่องถึงผิวหนังนอกในชิ้นเดียวกันอย่างน้อย 1 ชิ้น
4. สำหรับ parametrium ให้ตัดด้านซ้าย-ขวา แยกใส่ตลับ พร้อมทั้งระบุด้านซ้ายหรือขวาให้ชัดเจน
5. บรรยายจำนวนต่อมน้ำเหลืองแยกเป็นกลุ่ม แล้วนำไปตรวจทุกต่อม

### Reporting System for hysterectomy

**Premalignant cervical lesions และ microinvasive carcinoma:** ดู reporting for cervical conization

#### **Malignant cervical lesions:**

1. Histologic Type: (ดูภาคผนวก C: Histologic classification)
2. Tumor Grade: (ดูภาคผนวก D: Grading)
3. Tumor size (greatest dimension / cm.) and depth of invasion (mm.) / whole cervical thickness (mm.)
4. Extent of invasion: confined to cervix / extension beyond cervix
5. Lymphovascular space invasion: not seen / present
6. Involvement of other structures: not seen / present (specify)
7. Associated premalignant changes: not seen / present (specify)
8. Margins:-vaginal margin; negative for malignancy / positive (specify location)  
:- parametrium; negative for malignancy / positive (specify side)

9. Lymph node metastasis: not seen / present (specify group and no. of positive nodes/ total no. of lymph nodes)

10. Other findings: non-neoplastic cervical lesions

#### เอกสารอ้างอิง

1. Rosai J ed. Rosai and Ackerman's surgical pathology, 10<sup>th</sup>ed. Chicago: Elsevier, 2011.
2. Tavassoli FA, Devilee P eds. WHO classification of tumours: Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003, p.259-89.
3. Witkiewicz AK., Wright TC, Ferenczy A, Ronnet BM. t, Kurman RJ. Carcinoma and other tumors of the cervix. In Kurman RJ, Hedrick EL, Ronnett BM.eds. Blaustein's pathology of the female genital tract, 6<sup>th</sup>ed. New York: Springer-Science+Business Media LLC, 2011, p. 253-303.
4. Kurman RJ, Amin MB. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the cervix: a basic checklist. Arch Path Lab Med 1999;23:55-61.
5. Association of directors of anatomic and surgical pathology. Recommendations for the reporting of surgical specimens containing uterine cervical neoplasm. Mod Pathol 2000; 13:1029-33.
6. Tips of gynecologic malignancy. Thai Pathologists Newsletter 2000;5:5.
7. Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, Levine DA, Chi DS, Barakat RR. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. Gynecol Oncol 2006; 103(3): 807-13.
8. Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M. Fertility preservation in patients with early cervical cancer: Radical trachelectomy. Gynecol Oncol 2008;110 (3 Suppl 2): S25-8.
9. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4<sup>th</sup> ed. 2014,p169-206.
10. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, 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 Lower Genital tract Disease. 2012; 16(3):205-42.

**ภาคผนวก**



## ภาคผนวก A:

### การย้อมสีแบบ Papanicolaou stain

มีหลักการสำคัญในการย้อม คือ

ก. การย้อมสีนิวเคลียส (nuclear staining) เป็นการย้อมเพื่อแสดงลักษณะรายละเอียดของนิวเคลียสซึ่งติดสีน้ำเงินเข้มโดยใช้สี hematoxylin

สี hematoxylin ที่ใช้แบ่งออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ คือ

- Regressive staining ที่นิยมมากที่สุดคือ Harris hematoxylin ซึ่งอาจเจือกรดน้ำส้มสายชู (acetic acid) หรือไม่ก็ได้ การย้อมด้วยวิธีนี้ต้องผ่านขั้นตอน decolorization ใน acid alcohol และ blueing ใน  $\text{NH}_4\text{OH}$  ก่อน แต่มีข้อดีคือ จะมองเห็นเม็ดเลือดแดงได้น้อย ทำให้เห็นเซลล์อื่นๆ ได้ง่ายขึ้น วิธีเป็นวิธีที่ใช้กันแพร่หลายในห้องปฏิบัติการเซลล์วิทยา
- Progressive staining ที่นิยมคือ Meyer hematoxylin ซึ่งนิวเคลียสจะติดสีเข้มขึ้นตามเวลาที่ย้อม สีกลุ่มนี้มีข้อดีในการปรับความเข้มของสีที่ย้อมนิวเคลียส และลดขั้นตอนการย้อมลงไปเมื่อเทียบกับแบบ regressive แต่มีข้อเสียคือสามารถเห็นเม็ดเลือดแดงชัดเจนทำให้รบกวนการมองเห็นเซลล์อื่นๆ

ข. การย้อมซัยโตพลาสซึม (cytoplasmic staining) ประกอบด้วยสีสองชนิด คือ

- Orange G6 มีโมเลกุลเล็กทำให้มีคุณสมบัติแทรกตัวเข้าสู่ซัยโตพลาสซึมได้ดี โดยเฉพาะเซลล์ที่มีโครงสร้างหนาแน่น จึงถูกเลือกสำหรับการย้อมซัยโตพลาสซึมของ keratinizing squamous cell เซลล์ที่ถูกย้อมด้วย OG6 จะติดสีส้มจัด บางครั้งอาจมี artificial staining ในเซลล์ที่แห้งได้
- EA 50 หรือ EA 65 ย้อมซัยโตพลาสซึมเป็น 2 สี คือ สีเขียวอมฟ้า (cyanophilic) และ สีชมพู (eosinophilic) ทั้ง EA 50 และ EA 65 ประกอบด้วยองค์ประกอบหลัก 3 ตัว คือ
  - Eosin Y ให้สีแดง หรือ ชมพู (eosinophilic)
  - Light green ให้สีเขียวอมฟ้า (cyanophilic)
  - Phosphotungstic acid เป็นตัวปรับค่าสมดุลของ pH ทำให้ EA 65 มีภาวะเป็นกรดมากกว่า EA 50 ส่งผลให้สีที่ย้อมซัยโตพลาสซึมมีแนวโน้มออกเป็นสีแดงมากกว่า EA 50 การย้อมทางเซลล์วิทยาโดยทั่วไปนิยมใช้ EA 50 ส่วน EA 65 มีข้อดีในการแยกแยะระหว่าง endometrial carcinoma ออกจาก endocervical carcinoma

### ค. Rehydration และ dehydration

สเมียร์ที่ถูก fix ด้วยแอลกอฮอล์แล้วยังต้องถูกแช่ใน 95% ethyl alcohol อย่างน้อย 10 นาที เพื่อให้มั่นใจว่าเซลล์ถูก fix เต็มที่ และเป็นการล้างสารเคลือบเซลล์เช่น carbowax ออกก่อนจากนั้นจุ่มสเมียร์ลงในน้ำเพื่อให้ครบกระบวนการ rehydration หลังจาก nuclear staining การย้อมทุกอย่างจะอยู่ในตัวทำละลายที่เป็น ethyl alcohol หลังจาก cytoplasmic staining สเมียร์จะผ่านกระบวนการดูดน้ำออกที่เรียกว่า dehydration โดยใช้แอลกอฮอล์ที่มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นตามลำดับ จาก 95% ethyl alcohol เป็น absolute ethyl alcohol เมื่อผ่านขั้นตอนนี้แล้วสไลด์ไม่ควรเหลือน้ำเจือปน ซึ่งจะพร้อมเข้าสู่ขั้นตอน clearing ต่อไป

ง. Clearing ทำให้ลักษณะของเซลล์โปร่งใสก่อน permount น้ำยาที่ใช้ในขั้นตอนนี้ คือ ซยลีน (xylene) หรือเทียบเท่า (xylene substitute)

## อุปกรณ์ที่จำเป็นในการย้อมสไลด์โดยวิธี Papanicolaou

1. โถแก้วสำหรับใส่น้ำยาย้อมสไลด์
2. ปากคีบ (forceps)
3. Rack ย้อมสไลด์ ขนาด 20-30 สไลด์ พร้อมหุหิ้ว
4. นาฬิกาจับเวลา
5. ตู้ควันดูดอากาศ (hood) สำหรับย้อม หรือ mount สไลด์

## ข้อพึงปฏิบัติ

1. ชุดย้อมสไลด์ทั้งหมดควรอยู่ในตู้ควันดูดอากาศเพื่อป้องกันกลิ่นสารเคมีที่มีอันตรายต่อสุขภาพ
2. ควรแยกชุดโถย้อมสีที่ใช้กับสไลด์ของระบบอวัยวะสืบพันธุ์สตรีออกจากชุดที่ใช้กับระบบอื่น โดยเด็ดขาดเพื่อป้องกันการปนเปื้อนของเซลล์

## สารเคมีที่ใช้ในการย้อมสไลด์

1. 70% ethyl alcohol
2. 80% ethyl alcohol
3. 95% ethyl alcohol
4. Absolute (100%) ethyl alcohol
5. Acid alcohol (0.5% HCl acid ใน 70% ethyl alcohol)
6. 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  ใน 70% ethyl alcohol

7. Harris hematoxylin
8. Orange G 6
9. EA 50

### ขั้นตอนการย้อมสไลด์เซลล์วิทยา

- |  |       |        |
|--|-------|--------|
| 1. นำสไลด์ใส่ใน rack แล้วจุ่มขึ้นลงใน 90% ethyl alcohol      | 10    | ครั้ง  |
| 2. นำสไลด์ทั้ง rack จุ่มขึ้นลงใน 80% ethyl alcohol           | 10    | ครั้ง  |
| 3. นำสไลด์ทั้ง rack จุ่มขึ้นลงล่างในน้ำ                      | 10    | ครั้ง  |
| 4. แช่ลงใน Harris hematoxylin                                | 3-5   | นาที   |
| 5. แช่ลงในโถที่มีน้ำก็อกไหลผ่าน                              | 5     | นาที   |
| 6. จุ่มขึ้นลงใน acid alcohol (0.5% HCl in 70% ethyl alcohol) | 1     | ครั้ง  |
| 7. ล้างโดยจุ่มในน้ำก็อกไหลผ่าน                               | 10-20 | ครั้ง  |
| 8. นำสไลด์แช่ลงใน 1% NH <sub>4</sub> OH ใน 70% ethyl alcohol | 30    | วินาที |
| 9. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 80% ethyl alcohol                     | 10    | ครั้ง  |
| 10. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 11. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 12. แช่ใน Orange G6  | 1-2   | นาที   |
| 13. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 14. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 15. แช่ใน EA 50  | 5     | นาที   |
| 16. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 17. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 18. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน 95% ethyl alcohol                    | 10    | ครั้ง  |
| 19. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน absolute ethyl alcohol               | 10    | ครั้ง  |
| 20. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน absolute ethyl alcohol               | 10    | ครั้ง  |
| 21. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน absolute ethyl alcohol               | 10    | ครั้ง  |
| 22. นำสไลด์ผ่าน absolute alcohol: xylene (อัตราส่วน 1 : 1)   | 10    | ครั้ง  |
| 23. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน xylene                               | 10    | ครั้ง  |
| 24. นำสไลด์จุ่มขึ้นลงใน xylene                               | 10    | ครั้ง  |
| 25. แช่ใน xylene จนพร้อมที่จะ mount                          |       |        |

เมื่อผ่านขั้นตอนการย้อมทั้งหมดแล้ว ขั้นตอนสุดท้ายคือ การ mount สไลด์ โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. ใช้ปากคีบ (forceps) คีบสไลด์จากโถแช่ xylene เช็ดด้านหลัง และด้านข้างของสไลด์ให้  
ค่อนข้างแห้ง
2. หยด mounting media (permount) 1 หยดบนผิวสไลด์แล้วปิดทับด้วย cover slip ทันที
3. ระวังอย่าให้มีฟองอากาศอยู่บนสไลด์

## ภาคผนวก B

### The 2014 Bethesda System

**SPECIMEN TYPE:** Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based vs. other

#### **SPECIMEN ADEQUACY**

- Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g., partially obscuring blood, inflammation, etc)
- Unsatisfactory for evaluation ... (specify reason)
  - Specimen rejected/not processed (specify reason)
  - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)

#### **GENERAL CATEGORIZATION (Optional)**

- Negative for intraepithelial lesion or malignancy
- Other: See interpretation/Result (e.g. endometrial cells in a women  $\geq$  45 years of age)
- Epithelial cell abnormality: See interpretation/ Result (specify 'squamous' or 'glandular' as appropriate)

#### **INTERPRETATION/RESULT**

##### **NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY**

*(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and / or in the Interpretation/Result section of the report, whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings.)*

- **NON-NEOPLASTIC FINDINGS** (Optional to report; list not inclusive)

- ✓ Non-neoplastic cellular variations
  - Squamous metaplasia
  - Keratotic changes
  - Tubal metaplasia

- Atrophy
- Pregnancy-associated changes
- ✓ Reactive cellular changes associated with:
  - Inflammation (includes typical repair)
  - Lymphocytic (follicular) cervicitis
  - Radiation
  - Intrauterine contraceptive device (IUD)
- ✓ Glandular cells status post hysterectomy
- **ORGANISMS**
  - ✓ Trichomonas vaginalis
  - ✓ Fungal organisms morphologically consistent with Candida spp.
  - ✓ Shift of flora suggestive of bacterial vaginosis
  - ✓ Bacteria morphologically consistent with Actinomyces spp.
  - ✓ Cellular changes consistent with Herpes simplex virus
  - ✓ Cellular changes consistent with cytomegalovirus

## OTHER

- Endometrial cells (in a women  $\geq$  45 years of age)  
(Specify if “negative for squamous intraepithelial lesion”)

## EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES

### SQUAMOUS CELL

- Atypical squamous cells
  - of undetermined significance (ASC-US)
  - cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)  
(encompassing: HPV / mild dysplasia/CIN I)
- High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)  
(encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN II and CIN II) I

- with features suspicious for invasion (if invasion is suspected)
- Squamous cell carcinoma

#### **GLANDULAR CELL**

- Atypical
  - endocervical cells (NOS or specify in comments)
  - endometrial cells (NOS or specify in comments)
  - glandular cells (NOS or specify in comments)
- Atypical
  - endocervical cells, favor neoplastic
  - glandular cells, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma in situ
- Adenocarcinoma
  - endocervical
  - endometrial
  - extrauterine
  - not otherwise specified (NOS)

#### **OTHER MALIGNANT NEOPLASMS (specify)**

#### **ADJUCTIVE TESTING**

Provide a brief description of the test method (s) and report the result so that it is easily understood by the clinician.

#### **COMPUTER-ASSISTED INTERPRETATION OF CERVICAL CYTOLOGY**

If case examined by automated device, specify device and result.

#### **EDUCATIONAL NOTES AND COMMENTS APPENDED TO CYTOLOGY REPORTS (optional)**

Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included)



## ภาคผนวก C

### I. WHO Classification of tumours of the uterine cervix 2014

#### Epithelial tumours

##### Squamous cell tumors and precursors

##### Squamous intraepithelial lesions

Low-grade squamous intraepithelial lesion 8077/0

High-grade squamous intraepithelial lesion 8077/2

Squamous cell carcinoma, NOS 8070/3

Keratinizing 8071/3

Non- keratinizing 8072/3

Papillary 8052/3

Basaloid 8083/3

Warty 8051/3

Verrucous 8051/3

Squamotransitional 8120/3

Lymphoepithelioma-like 8082/3

##### Glandular tumors and precursors

Adenocarcinoma in situ 8140/2

Adenocarcinoma 8140/3

Endocervical adenocarcinoma, usual type 8140/3

Mucinous carcinoma, NOS 8480/3

Gastric type 8482/3

Intestinal type 8144/3

Signet-ring cell type 8490/3

Villoglandular carcinoma 8263/3

Endometrioid carcinoma 8380/3

Clear cell carcinoma 8310/3

Serous carcinoma 8441/3

Mesonephric carcinoma	9110/3
Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma	8574/3
Other epithelial tumors	
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Glassy cell carcinoma	8015/3
Adenoid basal carcinoma	8098/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3
Neuroendocrine tumors	
Low-grade neuroendocrine tumour	
Carcinoid tumour	8240/3
Atypical carcinoid tumour	8249/3
High-grade neuroendocrine carcinoma	
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3

### Mesenchymal tumours and tumour-like lesions

Benign	
Leiomyoma	8890/0
Rhabdomyoma	8905/0
Others	
Malignant	
Leiomyosarcoma	8890/3
Rhabdomyosarcoma	8910/3
Alveolar soft-part sarcoma	9581/3
Angiosarcoma	9120/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Other sarcomas	
Liposarcoma	8850/3
Undifferentiated endocervical sarcoma	8805/3
Ewing sarcoma	9364/3

**Mixed epithelial and mesenchymal tumours**

Adenomyoma	8932/0
Adenosarcoma	8933/3
Carcinosarcoma	8980/3

**Melanocytic tumours**

Blue naevus	8780/0
Malignant melanoma	8720/3

**Germ cell tumours**

Yolk sac tumor

**Lymphoid and myeloid tumours**

Lymphomas  
Myeloid neoplasms

**Secondary tumours****II. Classification of HPV-associated intraepithelial lesions of the cervix (WHO 2003)**

Term	HPV risk category	Comparison of classification systems		
		Two-tiered CIN	Dysplastic/CIS	SIL
Exophytic condyloma	Low risk	-	-	LSIL
Squamous papilloma	Low risk	-	-	LSIL
Flat condyloma	Low and high risk	-	-	LSIL
CIN I	Low and high risk	Low grade CIN	Mild dysplasia	LSIL
CIN II	High risk	High grade CIN	Moderate dysplasia	HSIL
CIN III	High risk	High grade CIN	Severe dysplasia/CIS	HSIL

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia

SIL = Squamous intraepithelial lesion

CIS = Carcinoma in situ

L = Low grade

H = High grade

การรายงานผลให้ใช้ระบบ SIL ตาม “The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions (LAST)” (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

## ภาคผนวก D

### Grading of the malignant tumors

#### 1. Squamous carcinoma of the uterine cervix (Modification of the Broders's method)

Grade 1 (Well-differentiated) : Presence of keratin pearls in the center of neoplastic epithelial nests

Grade 2 (Moderately differentiated): Neoplastic cells are more pleomorphic than grade 1 and keratin pearl is virtually nonexistent

Grade 3 (Poorly differentiated) : Neoplastic cells with hyperchromatic oval nuclei and scant cytoplasm, resembling the malignant cells of high-grade SIL

#### 2. Adenocarcinoma of the uterine cervix (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

Grade 1: Less than 10% of tumor is poorly differentiated with areas not forming glands or tubules

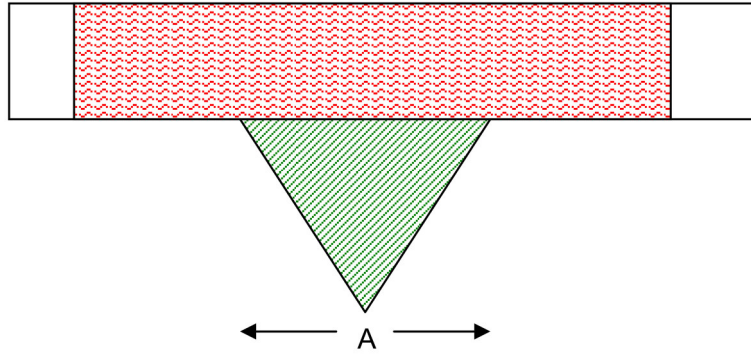
Grade 2: 10-50% of tumor does not form glands or tubules

Grade 3: Glands and tubules are not formed in more than 50%

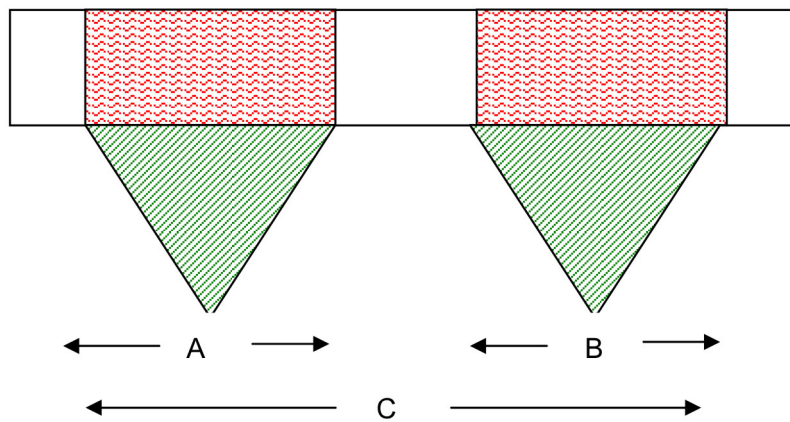
หมายเหตุ: ตำราอ้างอิงบางเล่มใช้หลักเกณฑ์เหมือน endometrioid adenocarcinoma ของ corpus

## ภาคผนวก E

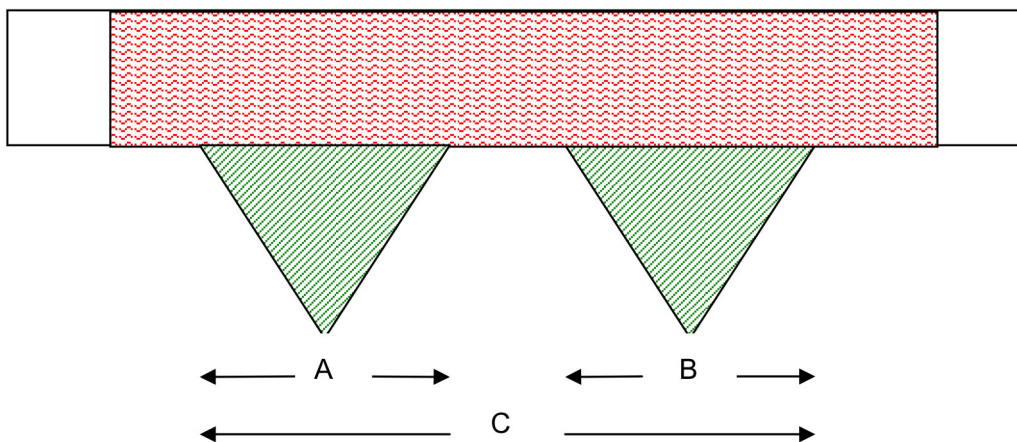
### 1. การวัดความกว้าง (Horizontal spread) ของ microinvasive carcinoma ของปากมดลูก



1.1. ค่า Horizontal spread = A



1.2. ให้วัด A หรือ B ที่กว้างที่สุด (ระบุในรายงานถ้ามีมากกว่า 1 บริเวณ)



1.3. ค่า lateral extension = C



Normal

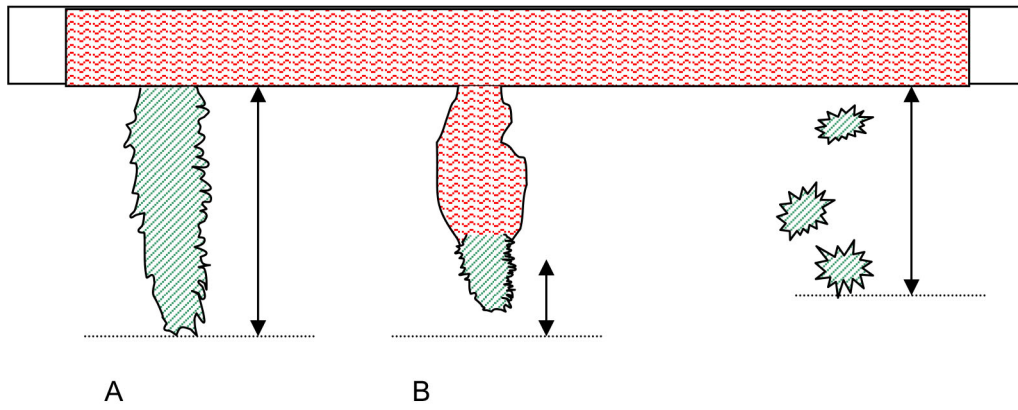


HPV / CIN



MICA

## 2. การวัดความลึก (Depth) ของ microinvasive carcinoma ของปากมดลูก



หมายเหตุ ความลึกวัดจาก basement membrane ของ surface epithelium หรือ endocervical gland ที่อยู่ใกล้เคียงถึงจุดที่ลึกที่สุด

## อภิธานศัพท์

AIS	= Adenocarcinoma in situ
ASC-US	= Atypical squamous cells of undetermined significance
CCRT	= Concurrent chemoradiation (platinum-based, cisplatin preferred)
CKC	= Cold-knife conization
CIN	= Cervical intraepithelial neoplasia
ECC	= Endocervical curettage
ECS	= Endocervical sampling
EUA	= Examination under anesthesia
FIGO	= The International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-CSF	= Granulocyte-colony stimulating factor
HPV test	= Human papilloma virus test
HSIL	= High-grade squamous intraepithelial lesions
IVP	= Intravenous pyelography
LBC	= Liquid based cytology
LEEP	= Loop electrosurgical excision procedure
LSIL	= Low-grade squamous intraepithelial lesions
LVSI	= Lymphatic vascular space involvement or Lymphovascular invasion
NILM	= Negative for intraepithelial lesion or malignancy
RT	= Radiation therapy
SCJ	= Squamo-columnar junction
SIL	= Squamous Intraepithelial Lesions
SVA	= Single visit approach
TBS 2014	= The 2014 Bethesda System
VIA	= Visual inspection with acetic acid



## รายนามคณะผู้จัดทำ

หนังสือ แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก

1. คณะทำงาน
2. คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)
3. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านนรีเวชวิทยา (Gynecology)
4. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)
5. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)
6. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเซลล์วิทยา (Cytology)
7. คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

### คณะทำงาน

1. นายแพทย์วีรุทธิ อิมคำราญ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธาน
2. นายแพทย์อาคม ชัยวีระวัฒน์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	รองประธาน
3. นายกมลเร้งวิทยาสมาคม	มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
4. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
5. นายกสมาคมมะเร็งนรีเวชไทย	สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย	คณะทำงาน
6. นายกสมาคมเซลล์วิทยา	สมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
7. ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์	ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
8. ประธานราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์	ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
9. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี	คณะทำงาน
10. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะทำงาน
11. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	คณะทำงาน
12. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี	คณะทำงาน
13. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	คณะทำงาน
14. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	โรงพยาบาลมะเร็งสุราษฎร์ธานี	คณะทำงาน
15. ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ ธัญบุรี	โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ ธัญบุรี	คณะทำงาน
16. นายแพทย์ศุภชัย เรืองแก้วมณี	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน

17. นายแพทย์สุภกร พิทักษ์การกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
18. แพทย์หญิงปานวาด รัตนศรีทอง	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
19. นางสาวพรนภา จันทรวีระกุล	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
20. นางสาวอาภรณ์ สิ่งสุธรรม	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
21. นายเฉลิมพล แก้วน้อย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงาน
22. นายแพทย์ปิยวัฒน์ เถาวหุตานนท์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและ เลขานุการด้านวิชาการ
23. นายแพทย์วิษณุ ปานจันทร์	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและ เลขานุการด้านบริหารโครงการ
24. นางสาวสุพัตรา หงอกชัย	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	คณะทำงานและผู้ช่วย เลขานุการด้านบริหารโครงการ
25. นายภาคภูมิ เนินหนู	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ผู้ประสานงานโครงการ

## คณะผู้เชี่ยวชาญ (Peer Reviewer)

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วสันต์ ถิ่นะสมิต	สมาคมมะเร็งนรีเวชไทย
2. นายแพทย์วิสิทธิ์ สุภัครพงษ์กุล	ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
3. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา	โรงพยาบาลมหาราชเชียงใหม่
4. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กษานต์ สีตถารมณ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
5. แพทย์หญิงชีพสุมน สุทธิพิณฑะวงศ์	สมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย
6. แพทย์หญิงกอบกุล ตั้งสินมั่นคง	สมาคมเซลล์วิทยาแห่งประเทศไทย
7. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุรพันธ์ คุณอมรพงศ์	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านนรีเวชวิทยา (Gynecology)

1. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสฤกษ์พรณ วิไลลักษณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐพงศ์ อิศรางกูร ณ อยุธยา	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
3. ศาสตราจารย์นายแพทย์จตุพล ศรีสมบุญ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
4. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภาพร สู่ประเสริฐ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

5. รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมชัย นිරุตติศาสน์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุนิตย์ ธีระศักดิ์วิเชียร	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
8. นายแพทย์กมล ภัทราคูลย์	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
9. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รักชาย บุนหาชาติ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
10. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ชำนาญ เกียรติพิริกุล	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
11. นาวาอากาศเอกนายแพทย์ภานนท์ เกษมสานต์	โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท
12. รองศาสตราจารย์นาวาอากาศโทนายแพทย์คมสันต์ สุวรรณฤกษ์	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
13. พันเอกนายแพทย์กฤษฏา ศรีธนาภักธราษฎร์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
14. เรืออากาศเอกแพทย์หญิงวรวรรณ ศิริชัย	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
15. แพทย์หญิงฐานิตรา ตันติเตมิท	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
16. นายแพทย์สุเพ็ชร ทูย์แป	โรงพยาบาลราชวิถี
17. นายแพทย์มรุต ญาณารณพ	โรงพยาบาลราชวิถี
18. แพทย์หญิงฉัตรพร พัฒนาการย์	โรงพยาบาลราชวิถี
19. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพิสมัย เจริญปัญญาวิชัย	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

### คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านรังสีรักษา (Radiotherapy)

1. รองศาสตราจารย์นายแพทย์เอกสิทธิ์ ธราวิจิตร	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
2. นายแพทย์เพชร อลิสานันท์	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยา ต่านกุลชัย	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

### คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเคมีบำบัด (Chemotherapy)

1. นายแพทย์เจษฎา มณีชวจร	โรงพยาบาลราชวิถี
--------------------------	------------------

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านเซลล์วิทยา (Cytology)

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 1. แพทย์หญิงสมฤทัย ช่างโชติ                         | สถาบันพยาธิวิทยา                   |
| 2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัจฉราพร พงษ์ทิพพันธ์ | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี     |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงวันวิสาข์ หิมะคุณ     | โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ |

## คณะผู้ทรงคุณวุฒิด้านพยาธิวิทยา (Pathology)

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมาลี ศิริอังกุล     | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  |
| 2. นายแพทย์ทรงคุณ วิญญูวรรณ                     | สถาบันพยาธิวิทยา                   |
| 3. นายแพทย์อนันต์ กรลักษ์                       | สถาบันมะเร็งแห่งชาติ               |
| 4. นายแพทย์มรุต ญาณารณพ                         | โรงพยาบาลราชวิถี                   |
| 5. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ ตั้งจิตกมล   | คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล            |
| 6. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพีไลวรรณ กลีบแก้ว | คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น    |
| 7. แพทย์หญิงสมฤทัย ช่างโชติ                     | สถาบันพยาธิวิทยา                   |
| 8. แพทย์หญิงพฐุ ตันทัไพโรจน์                    | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 9. รองศาสตราจารย์นายแพทย์มานะ ทวีวิศิษฐ์        | คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 10. แพทย์หญิงสุชานัน หาญอมรรุ่งเรือง            | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล         |
| 11. แพทย์หญิงมาลี วรรณิสสร                      | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล         |