บทปริทัศน์

เทคโนโลยีในการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกในปัจจุบัน

กริชา ไม้เรียง

บทคัดย่อ

มะเร็งคอมดลูกเป็นมะเร็งที่พบอุบัติการเป็นอันดับที่ ๒ ของสตรีทั่วโลก ในประเทศไทยอุบัติการของมะเร็งคอมดลูกเท่ากับ ๑๙.๕ ต่อประชากรสตรี ๑๐๐,๐๐๐ คนต่อปี ซึ่งสูงเป็นอันดับที่ ๑ ของมะเร็งทุกชนิดและเสียชีวิตประมาณร้อยละ ๔๐-๕๐ แม้ว่าจะมีนโยบายเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกที่เพิ่มขึ้นและมีความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีด้านการรักษาที่ดีขึ้น แต่อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งคอมดลูกกลับไม่ลดลงเลยในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา การตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกถือเป็นการป้องกันมะเร็งคอมดลูกตั้งแต่เริ่มต้น ซึ่งทำให้แพทย์สามารถตรวจพบรอยโรคระยะก่อนมะเร็งคอมดลูก และบำบัดรอยโรคนั้นในระยะเวลาที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ

โดยปัจจุบันมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันชัดเจนแล้วว่าสาเหตุหลักสำคัญของมะเร็งคอมดลูกคือ การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแปบปิโลมาเช่นกัน จากความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งคอมดลูกและการติดเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อมะเร็ง ในประเทศไทยสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งคอมดลูกมากที่สุดคือสายพันธุ์ ๑๖ และ ๑๘ เช่นกัน จากความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งคอมดลูกและการติดเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อมะเร็ง ความสัมพันธ์ดังที่กล่าวในข้างต้นก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมากมาย และส่งผลให้ปัจจุบันมีการพัฒนาทั้งด้านเทคโนโลยีให้สามารถตรวจความผิดปกติทางเซลล์วิทยาได้ถูกต้องแม่นยำขึ้นพร้อมกับสามารถตรวจหาเชื้อเอชพีวีควบคู่ไปด้วยได้ อันนำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงแนวทางในการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกที่มีอยู่เดิมทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก เพื่อที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองเพื่อคาดว่าจะลดอุบัติการของมะเร็งคอมดลูกของประชากรไทยและทั่วโลกในอนาคต

คำสำคัญ: มะเร็งคอมดลูก, การตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูก, การติดเชื้อเอชพีวี

มะเร็งคอมดลูกเป็นมะเร็งที่พบอุบัติการเป็นอันดับที่ ๒ ของสตรีทั่วโลกรองจากมะเร็งเต้านม และพบว่ามะเร็งคอมดลูกเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับที่ ๓ ของการเสียชีวิตจากมะเร็งรองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอด ในแต่ละปีมีประชากรเสียชีวิตจากโรคดังกล่าวทั่วโลกประมาณ ๓๐๐,๐๐๐ ราย และมีประชากรสหรัฐฯ เสียชีวิตจากโรคดังกล่าวประมาณ ๓,๐๐๐ ราย สำหรับในประเทศไทย IARC (The International for Research on Cancer) ได้รายงานอุบัติการของมะเร็งคอมดลูกเท่ากับ ๑๙.๕ ต่อประชากรสตรี ๑๐๐,๐๐๐ คนต่อปี ซึ่งสูงเป็นอันดับที่ ๑ ของมะเร็งทุกชนิด หรือมีผู้ป่วยมะเร็งคอมดลูกใหม่ปีละ ๖,๒๖๘ ราย (โดยเฉลี่ยวันละ ๑๗ ราย*) และเสียชีวิตประมาณร้อยละ ๔๐-๕๐ ค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งคอมดลูกประมาณ ๓๕๐ ล้านบาทต่อปี แม้ว่าจะมีนโยบายเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกที่เพิ่มขึ้นและมีความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีด้านการรักษาที่ดีขึ้น แต่ขณะเดียวกันอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งคอมดลูกกลับไม่ลดลงเลยในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา

โครงการจัดตั้งภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

การตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกถือเป็นการป้องกันมะเร็งคอมดลูกตั้งแต่เริ่มต้น โดยปัจจุบันมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันชัดเจนแล้วว่าสาเหตุหลักสำคัญของมะเร็งคอมดลูกคือ การติดเชื้อไวรัส ฮิวแมนแปบปิโลมา ปัจจุบันพบเชื้อเอชพีวีมากกว่า ๑๐๐ สายพันธุ์แต่ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนักมีอยู่ประมาณ ๓๕ สายพันธุ์ ในจำนวนนี้เป็นสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อมะเร็ง ได้แก่ สายพันธุ์ ๑๖, ๑๘, ๓๑, ๓๓, ๓๕, ๓๙, ๔๕, ๕๑, ๕๒, ๕๖, ๕๘, ๕๙, ๖๘, ๗๓ และ ๘๒ ส่วนสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำในการก่อมะเร็ง แต่ทำให้เกิดหูดบริเวณอวัยวะเพศและทวารหนัก ได้แก่ สายพันธุ์ ๖, ๑๑, ๔๐, ๔๒, ๔๓, ๔๔, ๕๔, ๖๑, ๗๐, ๗๒ และ ๘๑[๒] จากการศึกษาปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าสาเหตุของมะเร็งคอมดลูกเกิดจากการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแปบปิโลมาสายพันธุ์ที่ ๑๖ และสายพันธุ์ที่ ๑๘ เป็นส่วนใหญ่เนื่องจากพบเชื้อไวรัสฮิวแมนแปบปิโลมาทั้ง ๒ สายพันธุ์จากชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยมะเร็งคอมดลูกถึงร้อยละ ๙๗ หรือเกือบทั้งหมด และจากการศึกษาความชุกของเชื้อเอชพีวีในชิ้นเนื้อมะเร็งคอมดลูกของผู้ป่วยทั่วโลกมากกว่า ๑๔,๕๐๐ ราย พบว่าสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งคอมดลูกมากที่สุดคือ สายพันธุ์ ๑๖ รองลงมาคือสายพันธุ์ ๑๘, ๔๕, ๓๑ และ ๓๓ โดยประมาณร้อยละ ๗๐ เกิดจากเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ ๑๖ และ ๑๘[๒] ในประเทศไทยสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งคอมดลูกมากที่สุดคือสายพันธุ์ ๑๖ และ ๑๘ เช่นกัน จากความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งคอมดลูกและการติดเชื้อเอชพีวีสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อมะเร็ง ดังที่กล่าวในข้างต้นก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมากมาย และส่งผลให้ปัจจุบันมีการพัฒนาทั้งด้านเทคโนโลยีให้สามารถตรวจความผิดปรกติทางเซลล์วิทยาได้ถูกต้องแม่นยำขึ้นพร้อมกับสามารถตรวจหาเชื้อเอชพีวีควบคู่ไปด้วยได้ อันนำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงแนวทางในการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกที่มีอยู่เดิมทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก เพื่อที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองเพื่อคาดว่าจะลดอุบัติการณ์ของมะเร็งคอมดลูกของประชากรไทยและทั่วโลกในอนาคต อันจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

การตรวจคัดกรอง

เป็นวิธีการร่วมกับเทคโนโลยีเพื่อตรวจหารอยโรคระยะก่อนมะเร็งคอมดลูก เพื่อที่จะสามารถบำบัดรอยโรคนั้นในระยะเวลาที่เหมาะสม ซึ่งถือเป็นการป้องกันมะเร็งคอมดลูกแบบทุติยภูมิ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะได้ทำการบำบัดรอยโรคนั้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วิธีการตรวจคัดกรอง	Sensitivity	Specificity	ลักษณะจำเพาะของแต่ละวิธี
Conventional cytology	ปานกลาง (ร้อยละ ๔๔-๗๘)	แม่นยำสูง (ร้อยละ ๙๑-๙๖)	ต้องมีการวางระบบที่ดี เช่น ระบบห้องปฏิบัติการและบุคลากรที่ผ่านการฝึกฝนตลอดจนมีระบบควบคุมคุณภาพที่ดี
HPV DNA testing	แม่นยำสูง (ร้อยละ ๖๖-๑๐๐)	ปานกลาง (ร้อยละ ๖๑-๙๖)	ต้องอาศัยระบบห้องปฏิบัติการที่ทันสมัย และมีค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องค่อนข้างสูง
Visual inspection methods VIA	ปานกลาง (ร้อยละ ๖๗-๗๙)	แม่นยำต่ำ (ร้อยละ ๔๙-๘๖)	ไม่ต้องการเทคโนโลยีที่ทันสมัย มีค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องต่ำ และยังสามารถให้การรักษาต่อเนื่องเมื่อพบความผิดปรกติได้ทันที
Colposcopy	แม่นยำต่ำ (ร้อยละ ๔๔-๗๗)	แม่นยำต่ำ (ร้อยละ ๘๕-๙๐)	มีค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องค่อนข้างสูง ไม่เหมาะสมกับ low-resource settings

การตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยา (Cytological Screening)

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกด้วยเซลล์วิทยาได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีที่ประสบความสำเร็จมากที่สุดในการลดอุบัติการณ์ของมะเร็งคอมดลูกตลอดเวลา ๕๐ ปีที่ผ่านมา แต่กระนั้นก็ยังคงมีการพัฒนาการของการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกทางเซลล์วิทยามาตั้งแต่ช่วงกลางศตวรรษที่ ๒๐ เป็นต้นมา เนื่องจากข้อจำกัดของ conventional Pap smear ที่จะมีความถูกต้องมากขึ้นเมื่อความผิดปรกติของเซลล์นั้นรุนแรงขึ้น เช่น HSIL ในขณะที่แยกระหว่างเซลล์ปรกติและ LSIL ได้ไม่ดีนัก ในระยะหลายปีที่ผ่านมามีรายงานมากมายที่ประเมินประสิทธิภาพของการตรวจด้วย conventional Pap smear และพบว่า ความไวของการตรวจในการวินิจฉัยมะเร็งคอมดลูกและความผิดปรกติของคอมดลูกระยะก่อนมะเร็งด้วย conventional Pap smear ค่อนข้างต่ำคือประมาณเพียงร้อยละ ๕๑[๑๒] แสดงว่าการตรวจด้วยวิธีนี้มีผลลบลวงที่ค่อนข้างสูงเพราะมีข้อจำกัดหลายอย่างทำให้มีความหลากหลายของคุณภาพที่แตกต่างกัน เช่น ไม่สามารถเก็บเซลล์ทั้งหมดที่ได้จากคอมดลูก ขั้นตอนการ fixation สิ่งส่งตรวจไม่ดี ทำให้การกระจายตัวของเซลล์ที่ผิดปรกติในสิ่งส่งตรวจไม่สม่ำเสมอ หรือมีสิ่งที่มาบดบังเซลล์ของคอมดลูก ได้แก่ มูกคอมดลูก เซลล์เม็ดเลือดขาว หรือเม็ดเลือดแดง

ผลลบลวงจากการตรวจคัดกรองโดยวิธี conventional Pap smear ที่สำคัญคือ ความผิดพลาดของการเก็บตัวอย่างส่งตรวจ (sampling error) พบได้ ประมาณ ๒ ใน ๓ และอีก ๑ ใน ๓ เกิดจากความผิดพลาดของการแปลผล (interpretation error) ซึ่งกรณีแรกนั้นอาจพบว่าเซลล์ที่ผิดปรกติไม่ได้ถูกเก็บรวบรวมเพื่อการคัดกรอง หรือถูกเก็บมาอยู่ที่เครื่องมือ แต่ไม่ถูกป้ายลงบนสไลด์กระจก โดย Hutchinson และคณะ พบว่าเครื่องมือเก็บเซลล์จากคอมดลูกที่นิยมใช้กันโดยทั่วไปนั้น เมื่อนำมาป้ายบนสไลด์กระจก จะได้เซลล์คอมดลูกเพียงร้อยละ ๒๐ ของเซลล์ที่เก็บได้ทั้งหมดเท่านั้น ปริมาณส่วนกรณีของความผิดพลาดของการแปลผล (interpretation error) เกิดได้จากภาระงานหรือปริมาณสไลด์ที่มากเกินไปต่อพนักงานเซลล์วิทยาแต่ละคน ซึ่งก่อให้เกิดความผิดพลาดในการรายงานได้สูง

จึงมีการนำเทคโนโลยีใหม่ ได้แก่ liquid-based cytology มาใช้ เนื่องจากมีข้อดีที่เหนือจาก conventional Pap smear เพราะสามารถแปลผลการตรวจได้ด้วยความรวดเร็ว ลดผลลบลวงของการตรวจลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถทำการส่งตรวจเพิ่มเติมทาง molecular ได้ โดยตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๙๖ USFDA ได้รับการยอมรับการใช้ liquid-based cytology ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูก หลังจากนั้น มีการนำวิธีนี้มาใช้แทนการตรวจด้วย conventional Pap smear อย่างแพร่หลายหลายประเทศ[๓, ๖] ในทวีปยุโรป เช่น สหราชอาณาจักร ได้ใช้ liquid-based cytology มาตรวจคัดกรองแทน conventional Pap smear[๔] แต่เนื่องจากการตรวจโดยการใช้ liquid-based cytology ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกมีค่าใช้จ่ายที่สูง จึงมีการประเมินความคุ้มทุนโดยวิเคราะห์จากรายงานแบบ meta-analysis ของการศึกษาต่างๆ และสรุปว่าการตรวจด้วย liquid-based cytology มีความคุ้มทุนที่สุดในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูก

หลักการของ liquid-based cytology[๔]

๑. เก็บเซลล์จากคอมดลูก แล้วจุ่มเครื่องมือเก็บเซลล์ลงในน้ำยา fixative ที่เป็นของเหลว (ได้เซลล์เป็นจำนวนมากกว่าและเซลล์กระจายตัวสม่ำเสมอวิธีเดิม)

๒. ดูดน้ำยา fixative ที่เป็นของเหลวพร้อมกับเซลล์ด้วยแท่ง polycarbonate ทรงกระบอกที่มีปลายด้านหนึ่งเป็น membrane มีรูขนาด ๘ micron

๓. debris และเซลล์เม็ดเลือดขาวส่วนมากจะถูกกรองผ่านออกไป

๔. เซลล์จากคอมดลูก และ infectious organisms จะผ่านรูตะแกรงไม่ได้ และจะถูกกักไว้ด้วย membrane

๕. เมื่อมีเซลล์จากคอมดลูกปริมาณมากพอ เครื่องจะหยุดดูด (มี pressure sensor ของเครื่องควบคุม)

๖. membrane ถูกวางลงบนสไลด์กระจก (เซลล์บนสไลด์จะเรียงตัวเป็นชั้นเดียว และมีปริมาณประมาณ ๔๐,๐๐๐ เซลล์) จากนั้นสไลด์จะถูกย้อมและอ่านแปลผลเช่นเดียวกับวิธีเดิม

ข้อดีของ liquid-based cytology test[๑๐]

๑. โดยมีค่าความไวเมื่อเทียบกับ conventional Pap smear สูงขึ้น ในขณะที่ความจำเพาะมีค่าใกล้เคียงกัน ทำให้โอกาสของการตรวจพบเซลล์มะเร็งคอมดลูกระยะก่อนลุกลามได้มากกว่าวิธีเดิม

๒. ลดอัตราส่วนของการวินิจฉัย ASCUS (atypical squamous cell of undetermined significance)

โดย ASCUS-to-SIL มีค่าลดลง ซึ่งอัตราส่วนดังกล่าวเป็นตัวชี้วัดที่มีความสำคัญ

๓. ลดผลลบลวงลงและเพิ่มความจำเพาะในการวินิจฉัย AGUS (atypical glandular cell of undetermined significance)

๔. Unsatisfactory smear ลดลง

๕. สามารถเก็บสิ่งส่งตรวจไว้และนำมาทดสอบเพิ่มเติมภายหลังได้ เช่น การทดสอบ HPV DNA testing เป็นต้น

ในปี ค.ศ. ๒๐๐๒ American Cancer Society ได้จัดประชุมร่วมกับ American College of Obstetricians and Gynecologists, American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) และ American Social Health Association เพื่อสรุปแนวทางในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกดังนี้[๕]

แนวทางในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูก โดย American Cancer Society 2002[๕]

๑. เริ่มการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกในสตรีภายหลังเริ่มมีเพศสัมพันธ์ประมาณ ๓ ปีหรือเมื่อมีอายุครบ ๒๑ ปี

๒. ระยะห่างของการตรวจคัดกรอง ถ้าเป็นการตรวจด้วย conventional Pap smear ควรทำทุกปี แต่ถ้าตรวจด้วย liquid-based cytology ควรตรวจทุก ๒ ปี

๓. ถ้าผลการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกเป็นปรกติติดต่อกัน ๓ ครั้ง และสตรีนั้นไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการเกิดมะเร็งคอมดลูก เช่น ประวัติเคยได้รับ diethylstilbestrol (DES) ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ มีการติดเชื้อ HIV หรือมีภูมิต้านทานบกพร่องจากการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือได้รับยาเคมีบำบัด อาจจะเว้นระยะห่างของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกเป็นทุก ๒-๓ ปี

แม้ว่าการตรวจด้วย liquid-based cytology จะลดปัญหาเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ และสามารถตรวจพบรอยโรคขั้นสูงที่คอมดลูกได้มากกว่าการตรวจด้วย conventional Pap smear ในหลายๆ รายงาน แต่ก็มีหลายรายงานที่พบว่า ๒ วิธีนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในเรื่องการเก็บตัวอย่างที่ไม่เพียงพอและการตรวจพบรอยโรคขั้นสูงที่คอมดลูก

การป้องกันและควบคุมมะเร็งคอมดลูกในประเทศไทย

ประเทศไทยเป็นประเทศที่กำลังพัฒนามีทรัพยากรจำกัด โดยเฉพาะจำนวนพยาธิแพทย์ และนักเทคนิคการแพทย์ด้านเซลล์วิทยา ในอดีตการคัดกรองโดยใช้วิธี Pap smear มีความครอบคลุม (coverage) ต่ำกว่าร้อยละ ๑๐ และไม่ได้ทำในกลุ่มเป้าหมายที่เป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดรอยโรคระยะก่อนมะเร็ง อีกทั้งมีหญิงจำนวนไม่น้อยที่ผลการตรวจคัดกรองผิดปรกติไม่ได้รับการบำบัดอย่างเหมาะสม

ปี พ.ศ. ๒๕๔๒ กรมอนามัยได้ดำเนินงานโครงการคัดกรองมะเร็งคอมดลูกด้วยวิธี VIA โดยร่วมมือกับคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และองค์การ JHPIEGO ได้ศึกษาความปลอดภัย การยอมรับความเป็นไปได้ เพื่อดูประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการใช้วิธี VIA และการรักษาด้วยวิธีจี้เย็นในจังหวัดร้อยเอ็ด โดยทำการอบรมเชิงสมรรถนะให้แก่พยาบาล และพยาบาลที่ผ่านการอบรมดำเนินการตรวจคัดกรองสตรีอายุ ๓๐-๔๕ ปี ด้วยวิธี VIA จำนวน ๕,๕๕๕ ราย พบสตรีที่คอมดลูกผิดปรกติหลังป้ายน้ำส้มสายชู คิดเป็นร้อยละ ๑๓ โดยสตรีเหล่านี้ได้รับการรักษาด้วยวิธีจี้เย็นทั้งหมด ซึ่งผลการศึกษาสรุปว่าบุคลากรที่ผ่านการอบรมสามารถให้บริการตรวจคัดกรองและป้องกันมะเร็งคอมดลูกด้วยวิธี VIA และรักษาด้วยวิธีจี้เย็นได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย สตรีกลุ่มเป้าหมายมีความพึงพอใจเพราะทราบผลทันที ไม่ต้องรอผลอย่างกังวลใจ[๙] ซึ่งถือว่าเป็นทางเลือกที่ดีในการตรวจคัดกรองในสถานบริการที่มีทรัพยากรหรือบุคลากรจำกัด และมีความครอบคลุมสูงถึงสตรีในกลุ่มเสี่ยงที่ไม่สามารถเข้าถึงการตรวจคัดกรองแบบทั่วไป ในรูปแบบ single visit approach ก็เป็นวิธีการที่มีความเหมาะสมในกระบวนการป้องกันและควบคุมมะเร็งคอมดลูก โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีทรัพยากรจำกัดไม่สามารถดำเนินการได้โดยวิธี Pap smear ให้ครอบคลุม ครบวงจร และคุณภาพการให้บริการยังคงสูง เมื่อมีการประเมินในปี พ.ศ. ๒๕๔๕ ปัจจุบันพยาบาลวิชาชีพที่ผ่านการฝึกอบรมเชิงปฏิบัติการหลักสูตร “การตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกระยะก่อนเป็นมะเร็ง” ซึ่งจัดโดยกองอนามัยการเจริญพันธุ์ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข สามารถทำการตรวจคัดกรองรอยโรคระยะก่อนมะเร็งคอมดลูกโดยวิธี VIA และการจี้คอ

มดลูกด้วยความเย็น (cryotherapy) ในปี พ.ศ. ๒๕๔๘ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้จัดทำบันทึกข้อตกลงความร่วมมือระหว่างสำนักงานฯ กับกระทรวงสาธารณสุข ให้ดำเนินการคัดกรองมะเร็งคอมดลูก มีเป้าหมายที่จะลดอัตราตายของหญิงไทยจากมะเร็งคอมดลูกลงร้อยละ ๕๐ ระยะเวลาดำเนินการ ๕ ปี ใน ๗๕ จังหวัดทั่วประเทศ โดยใช้การตรวจคัดกรองสองวิธีคือ Pap smear และ VIA (& cryotherapy) ซึ่งอาจเรียกว่าเป็น "กลยุทธ์คู่ขนาน-Dual Track Strategy" ในหญิงกลุ่มเป้าหมายอายุ ๓๐-๖๐ ปี โดยทำทุก ๕ ปี โดยกลุ่มเป้าหมายของการคัดกรองมะเร็งคอมดลูกด้วยวิธี Pap smear คือ ผู้หญิงอายุ ๓๕, ๔๐, ๔๕, ๕๐, ๕๕, ๖๐ ปี หรือผู้ที่เกิดใน พ.ศ. ๒๕๑๓, ๒๕๐๘, ๒๕๐๓, ๒๔๙๘, ๒๔๙๓, ๒๔๘๘ จำนวน ๖๐๐,๐๐๐ คน ใน ๗๕ จังหวัด และกลุ่มเป้าหมายของการคัดกรองมะเร็งคอมดลูกด้วยวิธี VIA คือ ผู้หญิงอายุ ๓๐-๓๔, ๓๖-๓๙, ๔๑-๔๔ ปี จำนวน ๑๐๐,๐๐๐ คน จังหวัดละ ๑ อำเภอใน ๙ จังหวัด ได้แก่ ร้อยเอ็ด หนองคาย อำนาจเจริญ ยโสธร สุราษฎร์ธานี อุตรดิตถ์ เชียงใหม่ นครศรีธรรมราช น่าน และอีก ๑ อำเภอในจังหวัดพิษณุโลก (ปัจจุบันแนะนำให้ทำ VIA ในหญิงอายุ ๓๐-๔๕ ปี ซึ่งจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดรอยโรคระยะก่อนมะเร็งคอมดลูก และที่ตรวจคอมดลูกแล้วเห็น SCJ ชัดเจน) โดยพยายามให้ได้ความครอบคลุมใกล้เคียงร้อยละ ๘๐ และมีการเก็บข้อมูลสู่ส่วนกลางโดยให้มีการลงทะเบียนผ่านทาง website ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างการดำเนินการ

การตรวจคัดกรองในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด (low-resource settings)

การคัดกรองมะเร็งคอมดลูกในประเทศไทย เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๔๙๕ และดำเนินการต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน แต่ปัญหามะเร็งคอมดลูกยังเป็นปัญหาสำคัญและอุบัติการการเกิดมะเร็งคอมดลูกยังไม่ได้ลดลงในสตรีไทย ดังนั้นการคัดกรองมะเร็งคอมดลูกด้วยวิธีที่สามารถทำได้โดยพยาบาลที่ผ่านการอบรม และรักษาโดยการจี้เย็น (Cryotherapy) ได้ในทันที จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยให้ความครอบคลุมของการคัดกรองมะเร็งคอมดลูกเพิ่มมากขึ้น

๑. Visual inspection with acetic acid (VIA) เป็นวิธีคัดกรองมะเร็งคอมดลูกโดยใช้น้ำส้มสายชูชนิดเจือจาง (3-5% acetic acid) ป้ายที่บริเวณคอมดลูกโดย cotton swab หรือ spray แล้วทิ้งไว้ ๑ นาที น้ำส้มสายชูจะไปทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อที่ผิดปรกติของคอมดลูก โดยรอยโรคระยะก่อนมะเร็ง และมะเร็งคอมดลูกระยะเริ่มต้น (Early microinvasive cancers) จะเห็นเป็นฝ้าขาว ขอบเขตชัดเจนตรงตำแหน่งบริเวณ squamocolumnar junction และสามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า โดยผู้ตรวจสามารถแจ้งผลการตรวจให้ผู้รับบริการทราบได้ทันที และถ้าผิดปรกติผู้รับบริการก็สามารถรับการรักษาด้วยวิธีจี้เย็น (Cryotherapy) ได้ทันที

๒. Visual inspection with Lugol's iodine (VILI) เป็นวิธีคัดกรองมะเร็งคอมดลูกโดยใช้ Lugol's iodine ป้ายที่บริเวณคอมดลูก เนื้อเยื่อที่ผิดปรกติของคอมดลูกบริเวณ squamocolumnar junction จะเห็นเป็นสีเหลือง (mustard-yellow areas) และสามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า มีการทำการศึกษาในสตรี ๔๙,๐๐๐ คน ในประเทศอินเดีย และหลายประเทศในทวีปแอฟริกาพบ sensitivity ที่สูงกว่า VIA และ specificity ที่ใกล้เคียงกัน[๑๗]

ตารางที่ ๑ เปรียบเทียบค่า ความไว และความจำเพาะของการตรวจคัดกรองวิธี VILI และ VIA

Visual inspection methods	Sensitivity	Specificity
Visual inspection with Lugol's iodine (VILI)	๙๒%	๘๕%
Visual inspection with acetic acid (VIA)	๗๗%	๘๖%

การจี้ด้วยความเย็น (Cryotherapy) คือการรักษาในรายที่เนื้อเยื่อมีความผิดปรกติ ความเย็นจะทำให้เนื้อเยื่อที่คอมดลูกที่ผิดปรกติตายและหลุดลอกออกไปหมด และนัดมาดูแผลคอมดลูกอีก ๓ เดือน และนัดตรวจด้วยน้ำส้มสายชูอีก ๑ ปี ถ้าพบความผิดปรกติส่งพบแพทย์เพื่อตรวจโดยวิธีอื่นต่อไป เพื่อค้นหาความผิดปรกติอื่น เพื่อแนะนำการรักษาที่ดีที่สุด

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกโดยการตรวจ HPV DNA ร่วมกับการตรวจเซลล์วิทยา

การติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงพบร่วมกับรอยโรคระยะก่อนมะเร็งขั้นสูงมากกว่าร้อยละ ๕๕ ดังนั้นถ้าทำการตรวจร่วมกับการตรวจทางเซลล์วิทยาจะมีความไว และคุณค่าในการทำนายผลลบสูงถึงร้อยละ ๑๐๐ ปัจจุบันการตรวจ HPV สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงจึงได้รับความสนใจนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกทั้งในรูปแบบ primary และ secondary screening แต่ก็มีข้อจำกัดที่ไม่สามารถบอกได้ว่า HPV ที่พบเป็น persistent infection ที่เป็นสาเหตุให้เกิดรอยโรคระยะก่อนมะเร็งขั้นสูงหรือไม่

มีการศึกษาแบบสุ่มของ Van den Akker-van Marie ในสตรีอายุระหว่าง ๓๐-๖๐ ปี ที่มาตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูก โดยเปรียบเทียบผลระหว่างการตรวจทางเซลล์วิทยาเพียงอย่างเดียวกับการตรวจทางเซลล์วิทยาร่วมกับการตรวจ HPV DNA เพื่อตรวจหารอยโรคตั้งแต่ high-grade CIN โดยมีเป้าหมายที่จะขยายเวลาการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกออกไปให้มากกว่า ๕ ปี[๔] ผลที่ได้จากการศึกษานี้ อาจทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงในแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูก โดยเพิ่มระยะห่างของการตรวจแต่ละครั้งออกไป

การตรวจหาเชื้อ HPV

ปัจจุบันนี้จากการศึกษาเป็นที่ยอมรับแล้วว่า การติดเชื้อ HPV เป็นความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งคอมดลูกได้ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในแนวทางการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูก โดยนำการตรวจเชื้อ HPV มาใช้เป็นส่วนหนึ่งในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งคอมดลูกด้วย โดยคำนึงถึงความสามารถในการก่อมะเร็งของเชื้อ HPV จึงสามารถแบ่งเชื้อ HPV ออกเป็น ๒ กลุ่ม ใหญ่ๆ คือ

๑. กลุ่มสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ คือเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะเพศ และรอยโรคขั้นต่ำ (LSIL) ได้แก่ ๖, ๑๑, ๔๐, ๔๒, ๔๓, ๔๔, ๕๔, ๖๑, ๗๐, ๗๒ และ ๘๑

๒. กลุ่มสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูง คือเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดรอยโรคขั้นสูง (HSIL) และมะเร็งคอมดลูก ได้แก่ ๑๖, ๑๘, ๓๑, ๓๓, ๓๕, ๓๙, ๔๕, ๕๑, ๕๒, ๕๖, ๕๘, ๕๙, ๖๘, ๗๓ และ ๘๒

การตรวจ HPV DNA

เนื่องจากเชื้อ HPV ไม่สามารถเพาะเลี้ยงให้เติบโตและแบ่งตัวในเซลล์เพาะเลี้ยง ในปัจจุบัน มีวิธีการตรวจหา HPV DNA ที่นิยมใช้ ๒ วิธี[๑๓-๑๕] คือ

๑. Hybrid Capture II เป็นวิธี non-radioactive signal amplification

๑) ทำการ hybridization DNA ของเชื้อ HPV ในตัวอย่างที่ต้องการตรวจด้วย RNA probe โดยมี low risk probe เพื่อตรวจหาเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ และ high risk probe เพื่อตรวจหาเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูง

๒) นำ RNA-DNA hybrids ที่เกิดขึ้นจะถูกจับไว้ในหลุม microtiter หลังจากนั้นจะใช้ monoclonal antibody ที่ติดกับสารเคมีเรืองแสงเข้ามาจับกับ RNA-DNA hybrids แล้วล้างส่วนเกินออก

๓) วัดปริมาณแสง โดยใช้เครื่อง luminometer ออกมาเป็น relative light units ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปริมาณของ HPV DNA ที่ต้องการตรวจ

ข้อจำกัดของ Hybrid Capture II

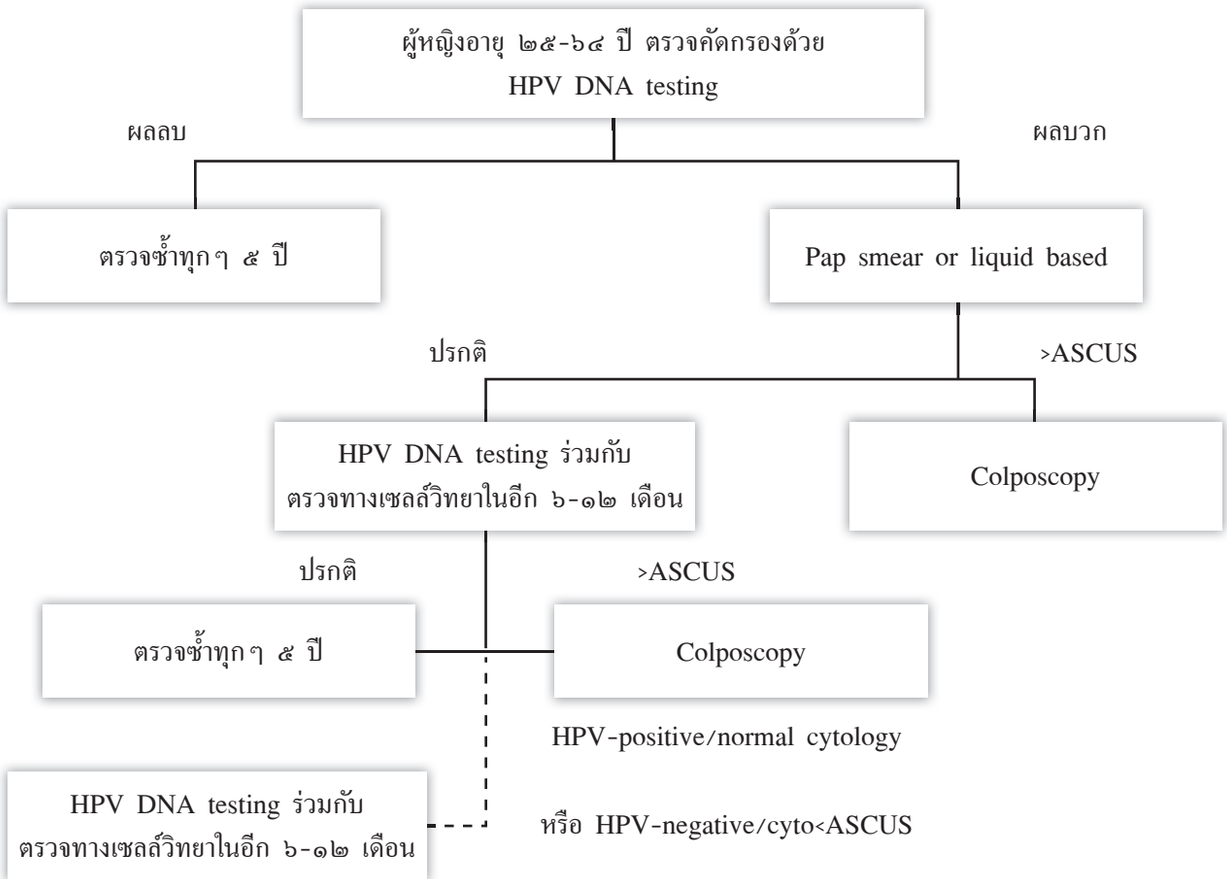
๑) ไม่สามารถบอกสายพันธุ์ของ HPV และจะต้องมีเชื้อ HPV อย่างน้อย ๕,๐๐๐ viral copies/ml หรือ ๑ pg/ml จึงจะตรวจพบได้

๒) มี cross-reactivity ระหว่าง low risk และ high risk probe ทำให้เกิดผลบวกลวง ทำให้ผู้ป่วยต้องถูกส่งตรวจอื่นๆ เพิ่มเติมโดยไม่จำเป็น ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเป็น FastHPV test เพื่อการตรวจที่ถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น

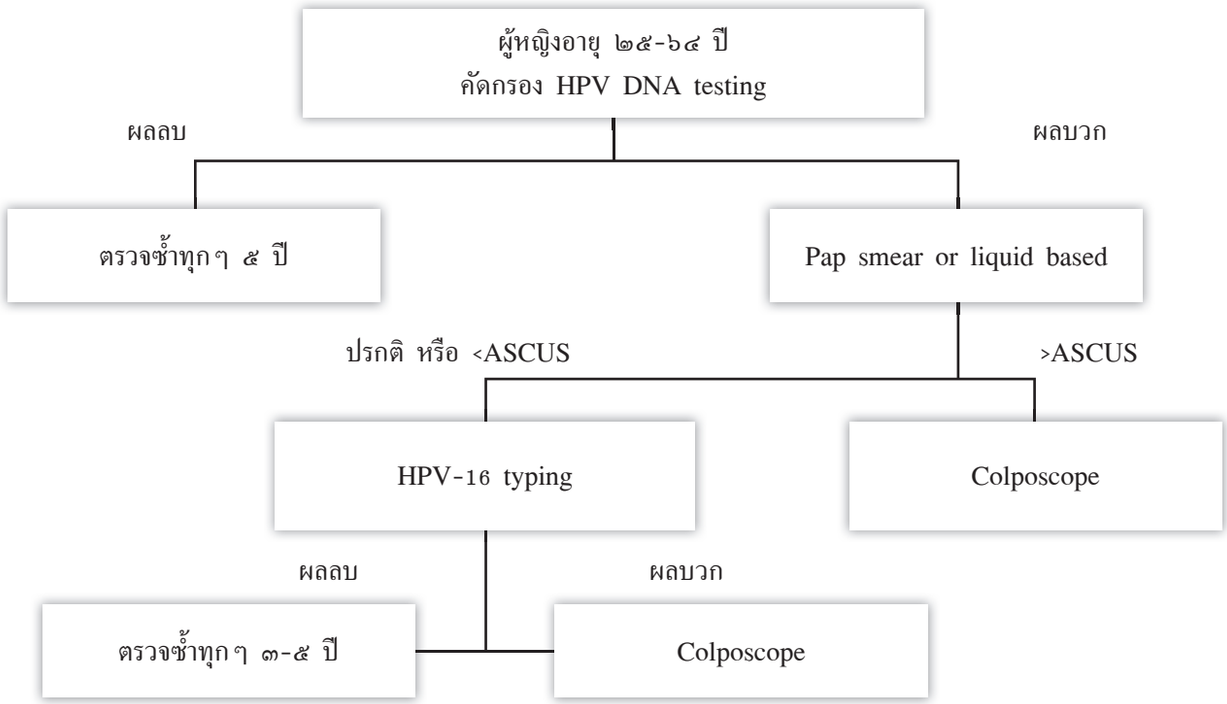
๒. Polymerase Chain Reaction (PCR) เป็นวิธี target amplification ซึ่งจะขยายจำนวน DNA แล้วจึงทำการตรวจหาเชื้อ HPV

ข้อดีของวิธี PCR คือ มีความไวสูงมาก จึงสามารถตรวจพบเชื้อ HPV แม้จะมีจำนวนเพียง ๑๐-๑๐๐ viral copies/ml และสามารถแยกสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ออกเป็นชนิดต่างๆ ได้ โดย linear array HPV genotyping test ทำให้ทราบว่าเชื้อ HPV สายพันธุ์นั้นเป็น persistentinfection หรือไม่

ข้อจำกัดของ PCR คือ ทำให้เกิดผลบวกลวงจาก cross-contamination ได้ง่ายจึงต้องมีการควบคุมคุณภาพที่ดี

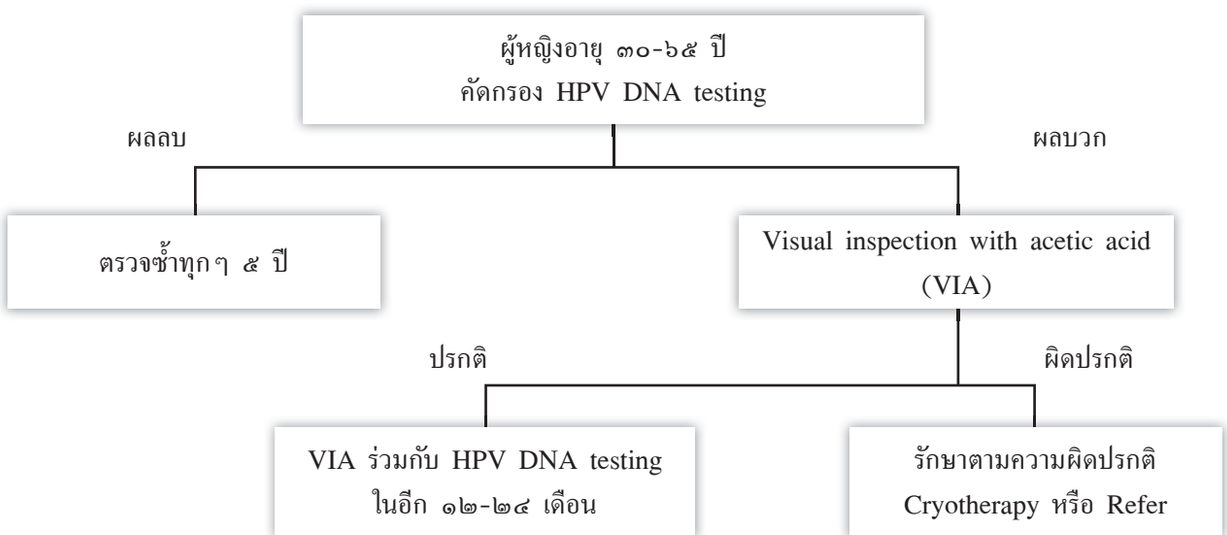


รูปที่ ๑ แผนภาพแสดงการตรวจคัดกรองด้วย HPV DNA testing



รูปที่ ๒ แผนภาพแสดงการตรวจคัดกรองด้วย HPV DNA testing และ HPV-16 typing

เมื่อใช้ผล HPV-16 typing มาใช้ร่วมจะสามารถกำจัดกลุ่มที่ต้องวางแผนการรักษาแบบตรวจติดตามออกไปได้ มีการกล่าวถึงการใช้ p16 และ mRNA ของ HPV มาใช้ใน screening algorithm คล้ายกันนี้ แต่ไม่เป็นที่แพร่หลาย



รูปที่ ๓ แผนภาพแสดงการตรวจคัดกรองด้วย HPV DNA testing ในประเทศกำลังพัฒนา

การตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกในกลุ่มสตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV

มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในกลุ่มสตรีวัยรุ่นที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV เมื่อถึงอายุที่ต้องเริ่มมีการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูก พบว่าในกลุ่มนี้มีการพบรอยโรคที่ผิดปรกติที่คอมดลูกน้อยลง และยังมีการลดลงของการส่งต่อเพื่อการ colposcopy ประมาณร้อยละ ๔๐-๖๐[๑๖]

การที่ตรวจพบรอยโรคที่ผิดปรกติที่คอมดลูกน้อยลงในสตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อนั้นส่งผลดีในการตรวจคัดกรองโดยรวม เนื่องจากเมื่อพบความผิดปรกติน้อยลงความจำเป็นในการตรวจติดตามก็น้อยลง ปริมาณงานของนักเซลล์วิทยาก็มีแนวโน้มที่จะน้อยลง และถ้านำ HPV DNA testing มาใช้เป็นการคัดกรองปฐมภูมิ ก็จะทำให้เพิ่มความถูกต้องแม่นยำในการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูกในสตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV อย่างไรก็ตามก็ยังมีคำแนะนำให้สตรีที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV แล้วยังเข้ารับการตรวจคัดกรองเหมือนในสตรีที่ยังไม่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันเพราะยังมีโอกาสเกิดรอยโรคผิดปรกติที่คอมดลูกที่ไม่ได้มีสาเหตุที่ตรงกับเชื้อ HPV ความเสี่ยงสูงคือสายพันธุ์ที่ ๑๖ และ ๑๘[๓]

นอกจากการตรวจคัดกรองที่ได้กล่าวในข้างต้นแล้ว ปัจจุบันการพัฒนาและคิดค้นเทคโนโลยีที่ทันสมัยอย่างไม่หยุดยั้งเพื่อช่วยเพิ่มความถูกต้องแม่นยำในการตรวจคัดกรองมะเร็งคอมดลูก และสามารถยืดระยะห่างของการตรวจแต่ละครั้งออกไปได้[๑๑] แต่การนำมาใช้เป็นมาตรฐานในระดับสากลนั้นคงยังต้องมีการศึกษาถึงความคุ้มทุนและความเหมาะสมในแต่ละประเทศต่อไป

เอกสารอ้างอิง

๑. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: GLOBOCAN 2002, Version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC Press; 2004.

๒. zur Hausen H: Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. Curr Top Microbiol Immunol 1994;186:131.

๓. J. Cuzick et al. Overview of Human Papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008;26:29-41.

๔. สุรางค์ ตรีรัตนชาติ. การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกวิธีใหม่ Chula Med J 2004;48.

๕. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002;52:342-62.

๖. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for women's health care: a resource manual. 3rd ed. Washington, DC: ACOG; 2007.

๗. Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the ThinPrep test in clinical practice. Diag Cytopathol 1999;20:70-3.

๘. Scottish Cervical Screening Programme. Steering group report on the feasibility of introducing liquid-based cytology (monograph online) Edinburgh: Scottish Cervical Screening Programme, 2002.

๙. National Institute for Clinical Excellence. Final appraisal consultation document: guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening (review of existing guidance Number 5) (monograph online). London: NICE, 2003.

๑๐. 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;367:122-32.

๑๑. Gravitt PE. New Technologies in Cervical Cancer Screening. Vaccine 2008;26:42-52.

๑๒. Agency for Health Care Policy and Research. Evaluation of cervical cytology: evidence report/technology assessment (no. 5) Rockville, MD: AHCPR, January 1999.

๑๓. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virology 2005;32S:S43-S51.

๑๔. Lorincz AT. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. J Obstet Gynaecol Res 1996;22:629-36.

๑๕. Bozzetti M, Nonnenmacher B, Mielzinska I, Villa L, Lorincz A, Breitenbach V, et al. Comparison between Hybrid Capture II and polymerase chain reaction results among women at low-risk for cervical cancer. Ann Epidemiol 2000;10:466.

๑๖. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1861-8.

๑๗. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2005;89(Suppl. 2):S4-S12.

๑๘. Gaffikin L, Blumenthal PD, Emerson M, Limpaphayom K. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: ademonstration project. Lancet 2003;361:814-20.

Abstract

Update and current technologies in cervical cancer screening

Karicha Mairaing

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Thammasat University

Cervical cancer remains the leading cause of deaths in the developing countries. New cases of cervical cancer occur worldwide each year 493,000 women develop cervical cancer, and in around 230,000 of these cases expired. Nearly 75% of those deaths occur in developing countries where cervical cancer screening programs are either unavailable or ineffective. In Thailand, cervical cancer is the second most common cancer of woman. There were about 6000-7000 incident cases of cervical cancer, 40-50% deaths and the government have to expand proper treatment of disease and its consequences. For the past 40 years, cervical cancer screening program covers only 20-25% of population, it did not establish any satisfactory impact upon public health or trend to decrease an incidence of cervical cancer. The trend in incidence of cervical cancer from 1990-2000 was steady but annually increasing in incidence was estimated from 6,243 to 8,000 in 2002-2008. Human papillomavirus (HPV) infection, the primary cause of cervical cancer, is the most common sexually transmitted infection. Approximately 70% of cervical cancers are caused by HPV types 16 or 18. To encourage proper cervical cancer screening in high risk population with newly technology simultaneously with promote HPV vaccination to girls before they become sexually active may reduce incidence of cervical cancer. The vaccine is estimated to reduce cancer morbidity and mortality by more than 60%.

Key words: Cervical cancer, Cervical cancer screening, Human papillomavirus infection