

การศึกษาความชุกของ *atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS)* ในสตรีที่ได้รับการตรวจแปปสเมียร์ของปากมดลูก

แถวลัย	ถาวรามร	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*
สุนนมาลย์	มนัสศิริวิทยา	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*
วัชร	พฤทธิพงศ์สิทธิ์	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุกและผลทางพยาธิวิทยาของ *atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS)* จากสตรีที่ได้รับการทำ Pap smear ของปากมดลูก ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

รูปแบบของการวิจัย : การวิจัยเชิงพรรณนา

สถานที่ทำการวิจัย : หน่วยมะเร็งนรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

กลุ่มตัวอย่าง : สตรีที่ได้รับการตรวจ Pap smear ของปากมดลูก ทั้งหมดเป็นจำนวน 45,548 ราย ในช่วงเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2540 - 31 พฤษภาคม 2543

วิธีดำเนินการวิจัย : สตรีที่ผลการตรวจหามะเร็งปากมดลูกด้วย Pap smear เป็น AGUS จะถูกรวบรวมประวัติและผลจากบัตรผู้ป่วยนอก ผลการตรวจเพิ่มเติมจากการตรวจด้วยกล้องส่องปากมดลูก การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ตัดโดยตรง ภายใต้กล้องส่องปากมดลูก และหรือผลทางพยาธิวิทยาจากการทำผ่าตัดเอาปากมดลูกออก และนำมากรอกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล

ตัววัดสำคัญ : อัตราการเกิด AGUS ผลการส่องกล้องตรวจปากมดลูกและผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเยื่อบุคอมดลูก เยื่อบุโพรงมดลูกหรือชิ้นเนื้อปากมดลูก

ผลการวิจัย : ในช่วงเวลาที่ศึกษาพบผู้ป่วยที่มีผลเป็น AGUS จาก Pap smear จำนวน 57/45,548 ราย (0.12%, 95% CI 0.117-0.123%) หลังจากคัดแยกออกแล้ว คงเหลือผู้ป่วย 31 รายที่ได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีต่างๆ คือ colposcopy with endocervical curettage (ECC) 8 ราย (25.8%), colposcopic directed biopsy with ECC 6 ราย (19.4%), colposcopic directed biopsy 8 ราย (25.8%), cervical biopsy 1 ราย (3.2%), colposcopy with ECC with loop electrosurgical excision procedure (LEEP) 1 ราย (3.2%), colposcopy only 1 ราย (3.2%), colposcopy and LEEP 1 ราย (3.2%), vaginal biopsy 1 ราย (3.2%), fractional curettage 3 ราย (9.8%) และ cervical biopsy ตามด้วย LEEP 1 ราย (3.2%) ซึ่งได้ผลทางพยาธิวิทยาดังนี้ negative 7 ราย (22.6%), chronic cervicitis 9 ราย (29.0%), HPV infection 4 ราย (12.9%), CIN I 2 ราย (6.5%), CIN II-III และ CIS 2 ราย (6.5%), adenocarcinoma of cervix 5 ราย (16.1%), adenocarcinoma of endometrium 1 ราย (3.2%) และ adenocarcinoma of vulva 1 ราย (3.2%)

* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

สรุป : การศึกษาครั้งนี้พบความชุกของ AGUS เท่ากับ 0.12% (95% CI 0.117-0.123%) ของ Pap smear ของปากมดลูกและ AGUS มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งก่อนข้างสูง สมควรที่ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยสืบค้นเพิ่มเติมในเชิงรุก (aggressive diagnosis) และได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด

Abstract

Prevalence of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) from Cervical Pap Smear

Thaovalai Thavaramara MD

Sumonmal Manusirivithaya MD

Watchara Prutthiphongsit MD

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective : To determine the prevalence and pathology of women who had atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) from cervical Pap smear at BMA Medical College and Vajira Hospital.

Study design : Descriptive study.

Setting : Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital.

Subjects : A total of 45,548 women who were checked for cervical Pap smear during Jan 1, 1997- May 31, 2000.

Methods : Women with atypical glandular cell of undetermined significance were reported from Pap smear. The outpatient reports, colposcopic reports, cytological reports and histopathological reports of tissue were collected and reviewed.

Main outcome measures : The prevalence of AGUS, colposcopic reports and pathological reports from colposcopic directed biopsy, tissue from endocervical curettage (ECC), fractional curettage (F/C) or loop electrosurgical excision procedure (LEEP).

Results : Within the period of study, 57 AGUS-patients were diagnosed from 45,548 Pap smear specimens (0.12%, 95% CI 0.117-0.123%). Thirty-one evaluable patients were investigated with one or several methods; 8 were selected for colposcopy with ECC (25.8%), 6 colposcopic directed biopsy with ECC (19.4%), 8 colposcopic directed biopsy (25.8%), 1 cervical biopsy (3.2%), 1 colposcopy with ECC with LEEP (3.2%), 1 colposcopy only (3.2%), 1 colposcopy and LEEP (3.2%), 1 vaginal biopsy (3.2%), 3 fractional curettage (9.6%) and 1 cervical biopsy followed by LEEP (3.2%). The histopathological reports were negative in 7 cases (22.6%), chronic cervicitis in 9 cases (29.0%), HPV infection in 4 cases (12.9%), CIN I in 2 cases (6.5%), CIN II-III and CIS in 2 cases (6.45%), adenocarcinoma of cervix in 5 cases (16.1%), adenocarcinoma of endometrium in 5 cases (3.2%) and adenocarcinoma of vulva in 1 case (3.2%).

Conclusion : The prevalence of AGUS from Pap smear in this study was 0.12 % (95 % CI 0.117-0.123%). This prevalence was important and clinically significance due to interconnection between AGUS and malignancy. The patients who have the diagnosis of AGUS are highly recommended for extensive investigation and should be followed up with great care.

Key words : atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS, Pap smear

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกนั้นนับว่าเป็นมะเร็งที่มีความสำคัญในประเทศไทย เนื่องจากเป็นมะเร็งที่พบได้มากที่สุดในสตรีไทย¹ โดยทั่วไปแล้วแพทย์มักจะพบมะเร็งปากมดลูกได้ในระยะที่เป็นมากแล้วทำให้ผลการรักษาไม่ดีและมีผลแทรกซ้อนมากเมื่อเทียบกับการรักษาในมะเร็งที่ตรวจได้ในระยะต้นหรือระยะก่อนลุกลาม Papanicolaou's smear (Pap smear) เป็นวิธีการตรวจคัดกรองที่เป็นที่ยอมรับโดยแพร่หลาย เพราะทำได้สะดวก รวดเร็ว ไม่มีความเจ็บปวด ประหยัด ทำได้โดยเจ้าหน้าที่บุคลากรที่ได้รับการฝึกฝนโดยง่าย ทำให้สามารถที่จะนำไปใช้ได้แม้กระทั่งระดับสถานอนามัยแม้เนื่องจากPap classification system ที่ใช้กันมานานและแพร่หลายนั้น แม้ว่าจะสะดวก แต่ก็ยังขาดรายละเอียดในการให้การวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาอยู่พอสมควร อาจไม่สามารถสื่อความหมายหรือไม่ให้ความกระจ่างในการแปลผลระหว่างพยาธิแพทย์ผู้อ่านผลและแพทย์ทางคลินิก ผู้ที่นำผลนั้นไปใช้ในการตัดสินใจสืบค้นเพิ่มเติมหรือการรักษาทางคลินิก

ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการนำ Bethesda System² มาใช้ในการแปลผลที่สามารถให้รายละเอียดในการอ่านผลได้มากกว่า เช่นในด้านคุณภาพของตัวอย่าง slide ที่นำมาตรวจ (adequacy of specimens) ในด้านของการบอกร่องกลุ่มของความผิดปกติที่พบ (general categorization) รวมถึงการบรรยายรายละเอียดต่างๆ (descriptive diagnosis) ของกลุ่มความผิดปกติที่พบเหล่านั้น ที่สามารถสื่อความหมายให้เป็นที่เข้าใจตรงกันระหว่างพยาธิแพทย์กับแพทย์ทางคลินิก อย่างไรก็ตามก็ยังมีกลุ่ม descriptive diagnosis ที่มีความผิดปกติของ glandular epithelium ที่พบได้ไม่มากนัก นั่นคือ atypical glandular cells of undetermined significance หรือ AGUS จึงมีข้อมูลในส่วนนี้จะนำมาใช้ในการศึกษาไม่มาก กลุ่มที่วินิจฉัยในความผิดปกติของ glandular cells ของเยื่อโพรงปากมดลูกนั้น แม้ว่าจะมีการให้รายละเอียดที่พบทาง cytology^{3,4} ก็ยังไม่ทราบความสำคัญที่ชัดเจนของ AGUS ทั้งในด้านของความชุก

ความสำคัญทางคลินิกและวิธีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเมื่อมีการอ่านผลเป็น AGUS โดยทั่วไปความชุกที่เขมมีการรายงานพบว่าในช่วงที่กว้างตั้งแต่ 0.08%⁵ จนถึง 1.83%⁶ แต่โดยทั่วไปมักยอมรับที่ตัวเลขไม่เกิน 1%⁷ ขณะที่ทำการศึกษาในครั้งนี้ยังไม่มีรายงานถึงความชุกของ AGUS ในประเทศไทย สำหรับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมของ AGUS นั้นแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน⁵⁻⁷ เช่น การตัดชิ้นเนื้อโดยตรงภายใต้กล้องส่องปากมดลูก การขูดเนื้อเยื่อคอมดลูก การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย รวมไปถึงการขูดมดลูกเพื่อค้นหาโรยโรคของเยื่อโพรงมดลูกนั้น ยังไม่มีข้อกำหนดเป็นมาตรฐานชัดเจน

ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาในเรื่องความชุกของ AGUS ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล รวมถึงผลสุดท้ายที่ได้เมื่อได้รับการวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อที่จะนำผลการศึกษาเปรียบเทียบกับระหว่างผลการตรวจคัดกรองเซลล์วิทยาที่เป็น AGUS กับผลทางพยาธิวิทยาไปใช้ในการตัดสินใจในการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมหรือให้แนวทางการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยรายอื่นๆ ต่อไป

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมายของการศึกษานี้ ได้แก่สตรีทุกรายที่ได้รับการตรวจคัดกรองหาเชื้อมะเร็งปากมดลูกโดยการทำ Pap smear ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2540 ถึง 31 พฤษภาคม 2543 และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ดังนี้

Inclusion criteria

สตรีทุกรายที่มารับการตรวจภายในด้วยสาเหตุต่างๆ และได้รับการทำ Pap smear โดยผลอ่านออกมาเป็น AGUS

Exclusion criteria

1. มีประวัติเป็นมะเร็งทางนรีเวชหรือทางระบบอวัยวะอื่นๆ มาก่อน

2. ได้รับการผ่าตัดเอามดลูกออกแล้ว
3. ไม่มีผลการติดตามการตรวจรักษาหรือไม่ได้รับการวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยวิธีหนึ่งวิธีใด
4. ไม่สามารถค้นประวัติได้
5. ตั้งครรภ์

ขนาดตัวอย่าง

n = ขนาดตัวอย่าง

P = ค่าคาดคะเนของสัดส่วนที่พบในประชากร จะแทนด้วยค่า sample proportion (p) ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมที่ได้เคยมีผู้ทำการศึกษามาก่อน หรือการศึกษานำร่อง (pilot study)

d = maximum allowable error ค่าความผิดพลาดสูงสุดที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ ในการนำผลที่ได้จากผลของการศึกษาดังกล่าวไปประมาณค่าที่แท้จริงในประชากร

$Z\alpha$ = ค่ามาตรฐานตามตาราง Z (standard normal distribution) ที่ผู้วิจัยกำหนดขึ้นตามความเหมาะสมของเรื่อง ที่ทำการศึกษา โดยใช้ค่า $Z\alpha/2$ เนื่องจากการทดสอบสองทาง two-side test จากการกำหนดค่า d ที่คลาดเคลื่อนจากค่า P ทั้งทางบวกและทางลบ

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าได้ sample proportion ที่ใช้แทนค่าคาดคะเน

สัดส่วนความชุกที่พบในประชากร มีค่าเท่ากับ 0.66 %
กำหนดให้มีความคลาดเคลื่อน (d) ได้ 15 % ของความชุก
กำหนดให้ $Z\alpha/2 = 1.96$ ($\alpha = 0.05$)
นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรดังนี้

$$n = \frac{Z^2_{\alpha} P(1-P)}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.0066)(0.9934)}{(0.00099)^2}$$

$$n = 25,698.5$$

การศึกษานี้ใช้ขนาดตัวอย่าง 45,548 ในช่วงเวลาที่ศึกษา เพื่อให้ได้จำนวน AGUS มากขึ้น

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบสำรวจข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น AGUS
2. เครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลและโปรแกรม SPSS version 9.05

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ค้นผลและนับจำนวน Pap smear ทุกรายและคัดแยก รายที่อ่านผลเป็น AGUS ทั้งหมดตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2540 - 31 พฤษภาคม 2543
2. ค้นบัตรผู้ป่วยนอกทุกรายที่เป็น AGUS เพื่อคัดแยกออกจากการศึกษาเช่น เคยเป็นมะเร็งระบบใดระบบหนึ่ง ไม่ได้ติดตามการรักษาหรือติดตามไม่ได้ เป็นต้น
3. กรอกรายข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล
4. บันทึกข้อมูลในเครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลและวิเคราะห์ผลการศึกษา

นิยามตัวแปร

1. AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance) : การวินิจฉัยเซลล์ต่อมเยื่ออุคอมดลูกตาม Bethesda System²
2. Colposcopy : การตรวจปากมดลูกด้วยกล้องส่องปากมดลูก รวมถึงการใช้สารบางชนิดหรือวิธีการบางอย่างเช่น การปรับแสงเพื่อช่วยในการวินิจฉัย
3. Fractional curettage : การขูดเนื้อเยื่ออุคอมปากมดลูก และเยื่อโพรงมดลูกแยกส่วนกัน
4. LEEP (loop electrosurgical excision procedure) : เป็นการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกออกเป็นรูปกรวยโดยใช้กระแสไฟฟ้าความถี่สูง
5. การตรวจ Pap smear : เป็นการตรวจเซลล์จากปากมดลูกและคอมดลูกด้วยวิธีการมาตรฐาน โดยใช้ Ayre's spatula
6. สาเหตุของการมาตรวจ Pap smear
 - Check up : เป็นการมาตรวจภายในและตรวจ Pap smear โดยมีได้มีอาการหรือความผิดปกติอื่น ๆ ในระบบสืบพันธุ์
 - Post partum : เป็นการมาตรวจภายในภายหลังการคลอดบุตรประมาณ 4-6 สัปดาห์
 - Abnormal vaginal bleeding : เป็นการมาตรวจภายในด้วยเรื่องเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอดที่ไม่ใช่เลือดประจำเดือน
 - Abnormal vaginal discharge : เป็นการมาตรวจภายในด้วยเรื่องมีสารคัดหลั่งจากช่องคลอดที่ผิดปกติที่ไม่ใช่เลือด
7. Menopause : เป็นภาวะสตรีที่ขาดประจำเดือนโดยธรรมชาติมานานกว่า 1 ปี
8. Significant lesion : ได้แก่รอยโรคที่เป็นตั้งแต่การติดเชื้อ HPV, CIN I-III หรือมีลักษณะที่เป็นมะเร็งของต่อมปากมดลูกหรือเยื่ออุโพรงมดลูก

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

Descriptive statistics นำเสนอข้อมูลเชิงพรรณนาในรูปจำนวนร้อยละ พิสัย ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการวิจัย

ในช่วงเวลาดังแต่ 1 มกราคม 2540 ถึง 31 พฤษภาคม 2543 พบว่ามีผู้ป่วยมารับการตรวจ Pap smear ทั้งหมดเป็น

ตารางที่ 1 อายุ gravidity และ parity ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น AGUS ทั้งหมด (n=44)

Characteristics	Mean±SD	Median (range)
อายุ (ปี)	39.6±10.77	40 (16-82)
Gravidity (ครั้ง)	1.9±1.19	2 (0-4)
Parity (คน)	1.8±1.10	2 (0-4)
ภูมิสำเนา จำนวน (%)		
- กรุงเทพฯ	36 (81.8%)	-
- ที่อื่น	8 (18.2%)	-

จำนวน 45,548 รายในจำนวนนี้มีผลการตรวจเป็น AGUS จำนวน 57 ราย คิดเป็นความชุก 0.12% (95% CI 0.117-0.123%) ในจำนวนนี้ไม่สามารถติดตามค้นหาบัตรผู้ป่วยได้ 13 ราย จึงเหลือจำนวนผู้ป่วยจำนวน 44 ราย โดยอายุ gravidity และ parity ดังตารางที่ 1

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดประจำเดือนแล้วมีทั้งหมด 7 จาก 44 ราย (15.9%) เหตุผลที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลและได้รับการตรวจ Pap smear นั้น ส่วนใหญ่คือต้องการตรวจภายในโดยไม่มีอาการ

ตารางที่ 2 สาเหตุของการมาตรวจ Pap smear

สาเหตุที่มารับการตรวจ	จำนวน (คน)	เปอร์เซ็นต์
Check-up	27	61.3
Post partum	8	18.2
Abnormal vaginal bleeding	6	13.6
Abnormal vaginal discharge	1	2.3
Unknown	2	4.6
รวม	44	100

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วย, วิธีการวินิจฉัยเพิ่มเติมและผลทางพยาธิวิทยาต่อการรักษาขั้นสุดท้าย

วิธีการวินิจฉัยเพิ่มเติม	Negative	Cervicitis	CIN I & HPV	CIN II-III	Adenocarcinoma			จำนวน คน %
					cervix	endometrium	vulva	
Colposcopy								25 (80.6)
only	1	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)
+ECC	4	2	1	1	-	-	-	8 (25.8)
+direct biopsy	-	5	2	-	1	-	-	8 (25.8)
+direct biopsy with ECC	1	1	2	1	1	-	-	6 (19.4)
+ECC with LEEP	-	-	-	-	1	-	-	1 (3.2)
+LEEP	-	-	1	-	-	-	-	1 (3.2)
Non-colposcopy								6 (19.4)
F/C	1	1	-	-	-	1	-	3 (9.8)
cervical biopsy	-	-	-	-	1	-	-	1 (3.2)
LEEP	-	-	-	-	1	-	-	1 (3.2)
vaginal biopsy	-	-	-	-	-	-	1	1 (3.2)
รวม	7	9	6	2	5	1	1	31
(%)	(22.6)	(29.0)	(19.4)	(6.5)	(16.1)	(3.2)	(3.2)	(100)

ECC = endocervical curettage

LEEP = loop electrosurgical excision procedure

F/C = fractional curettage

ผิดปกติ (check-up) รองลงมาคือตรวจหลังคลอด (post partum) มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด (abnormal vaginal bleeding) ที่เหลือ มีตกขาวผิดปกติ (abnormal vaginal discharge) และสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ได้รับรู้ไว้ (unknown) ดังตารางที่ 2

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่สามารถค้นบัตรผู้ป่วยนอกได้ 44 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาไม่ได้มาฟังผล Pap smear หรือไม่ได้มาตามแพทย์นัดเป็นจำนวน 12 ราย และมีผู้ป่วย 1 รายที่มีประวัติ squamous cell carcinoma of cervix, stage IIb จึงได้คัดแยกออก ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยเป็นจำนวน 31 ราย ที่ต้องได้รับการตรวจต่อไป โดยผู้ป่วย 29 ราย ได้รับการวินิจฉัยผล Pap smear เป็น atypical glandular cells of undetermined significance; favoring reactive ส่วนอีก 2 ราย favoring premalignant

จากจำนวน 31 รายนี้ มีผู้ที่ตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยวิธีต่างๆ ผลทางพยาธิวิทยาที่ได้โดยในกลุ่ม HPV infection มีจำนวน 4 ราย, CIS มี 1 ราย (จัดอยู่ในกลุ่ม CIN II - III) และกลุ่ม adenocarcinoma of vulva จำนวน 1 ราย รายละเอียดเป็นดังตารางที่ 3

วิจารณ์

เมื่อเริ่มมีการใช้ระบบ Bethesda System ในปี ค.ศ. 1988 และได้มีการปรับปรุงในปี ค.ศ. 1991³ สำหรับการรายงานผลทางเซลล์วิทยาของเนื้อเยื่อผิวของปากมดลูกทั้งชนิด squamous cells และ glandular cells พบว่าจากการศึกษาที่ผ่านมา มีผู้ทำการศึกษาถึงความสำคัญทางคลินิกของ AGUS พบว่ามีความสัมพันธ์กับ significant lesion มากกว่า 15%⁷ และอาจมากถึง 25%¹⁰

แม้ว่าจะมีผู้ป่วยที่วินิจฉัย AGUS เป็นจำนวนไม่มาก ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า ผลชิ้นเนื้อที่ได้จากการวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยการตรวจด้วยวิธีต่างๆ พบ clinically significant cervical lesion ได้แก่พยาธิสภาพที่เป็นตั้งแต่ HPV infection ขึ้นไป 15/31 ราย (48.39%) โดยเป็น cancerous lesion 7/31 ราย (22.58%) ดังนั้นในภาพรวมแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลการทำ Pap smear เป็น AGUS น่าจะจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็ง จึงควรที่จะได้รับการวินิจฉัยสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อที่จะให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องชัดเจน ส่วนวิธีการในการวินิจฉัยสืบค้นเพิ่มเติม นั้น ที่หน่วยมะเร็งนรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ในช่วงเวลาที่ได้ทำการศึกษานี้ ก็ยังไม่ได้มีการ

กำหนดแนวทางในการให้การตรวจเพิ่มเติมที่ชัดเจน ดังนั้นแนวทางการปฏิบัติจึงแตกต่างกันไปตามดุลยพินิจของแพทย์แพทย์แต่ละท่าน อย่างไรก็ตามในการศึกษาปัจจุบันโดยส่วนใหญ่ มักแนะนำให้มีการส่องกล้องตรวจปากมดลูกร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อเยื่อปากมดลูกส่องตรวจ ในกรณีที่พบรอยโรค (colposcopy with directed biopsy) และก็ควรทำการขูดเยื่อบุคอมดลูกแยกกับการขูดเยื่อบุโพรงมดลูกด้วย (fractional curettage) ในรายที่พบการวินิจฉัยที่ยังน่าสงสัยก็ควรทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกเป็นรูปกรวย (LEEP) ดังในรายงานนี้มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการส่องกล้องและขูดเยื่อบุคอมดลูกและอีก 1 รายได้รับการส่องกล้องและตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก ผลการตรวจทั้งสองรายเป็น atypical cervical gland จึงได้ตัดชิ้นเนื้อเป็นรูปกรวยเพิ่มเติม ทำให้ได้การวินิจฉัยเป็นมะเร็งของต่อมเยื่อบุปากมดลูก (adenocarcinoma of cervix) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ ยังไม่สามารถบอกความสัมพันธ์ที่ชัดเจนถึงวิธีการที่จะใช้ในการตรวจเพิ่มเติมกับผลทางพยาธิวิทยาที่ได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อยและมีข้อมูลรายละเอียดอื่นๆ ทางคลินิกที่ไม่เพียงพอ

การวินิจฉัยเป็น AGUS ซึ่งตาม Bethesda System เน้นความสำคัญของความผิดปกติของเซลล์ต่อมเยื่อบุปากมดลูก ในหลายรายงานพบว่ามีความผิดปกติในส่วนที่เป็นเยื่อบุผิวชนิด squamous ของปากมดลูกและความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกด้วย โดยเฉพาะรายงานจากทางชาติตะวันตกพบสัดส่วนของความผิดปกติในกลุ่ม AGUS ที่ได้ผลทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติมน่าจะมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูกมากกว่าของเซลล์ต่อมปากมดลูก^{2,7,11,12} ในรายงานนี้พบว่าเป็นของมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูก (adenocarcinoma of endometrium) 1 ราย (3.2%) ขณะที่พบมะเร็งต่อมเยื่อบุปากมดลูก (adenocarcinoma of cervix) 5 ราย Kim และคณะ⁵ ได้อธิบายถึงสัดส่วนที่พบไว้ว่าจากอุบัติการณ์ของ adenocarcinoma of endometrium พบ 4.1% และในสตรีชาวเกาหลีพบได้น้อยกว่าสตรีชาวตะวันตก Di Saia¹³ อธิบายถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอันได้แก่ภาวะการไม่มีบุตร (nulliparous) ภาวะอ้วน (obesity) ภาวะการหมดประจำเดือนช้า การบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง น้ำตาลและเนื้อ อันเป็นปัจจัยที่ส่งเสริม ขณะเดียวกันการบริโภคผักสด ผลไม้สดและธัญพืชนั้นเป็นปัจจัยที่ช่วยลดการเกิดมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูก ด้วยปัจจัยดังกล่าวจึงอาจนำมาสรุปได้ว่าประชากรชาวเอเชียซึ่งโดยรวมแล้วมีปัจจัยเสี่ยงที่น้อยกว่า จึงอาจมีอุบัติการณ์สาเหตุที่พบสัดส่วนของมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูกที่น้อยกว่ามะเร็งของปากมดลูก อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะพบ

มะเร็งเยื่อโพรงมดลูกได้ไม่มากแต่ก็สำคัญ การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมนอกเหนือจากการเน้นความสำคัญของเฉพาะเนื้อเยื่อปากมดลูกที่เป็นเซลล์ต่อมตามกลุ่มที่ได้ให้การวินิจฉัย ก็ควรพิจารณาในด้านของมะเร็งของเยื่อโพรงมดลูกด้วย การทำการขูดมดลูกแบบแยกส่วน (fractional curettage) จึงน่าจะเป็นวิธีที่ใช้ร่วมในการวินิจฉัยเพิ่มเติม ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบผู้ป่วย 1 ราย อายุ 82 ปี ผลการตรวจ Pap smear เป็น AGUS with favoring reactive แพทย์ผู้ตรวจพบว่ามียอโรโรเป็น exophytic mass ขนาด 3 เซนติเมตร ที่บริเวณ hymen และได้ตัดชิ้นเนื้อที่บริเวณดังกล่าวได้ผลเป็น adenocarcinoma grade II of vulva ได้นัดเพื่อรับการรักษาคือ แต่ผู้ป่วยขาดการติดต่อไปและไม่สามารถติดตามได้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการวินิจฉัยที่แท้จริงเป็นอย่างไร

สำหรับแนวทางในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม Kennedy และคณะ⁷ ได้แนะนำให้ทำ colposcopy, endocervical curettage และ endometrial biopsy และถ้าผลปกติก็ควรที่จะติดตาม cytologic surveillance อีกทุก 3 ถึง 6 เดือนนาน 2 ปี Zweizig และคณะ⁸ ได้แนะนำให้ทำ colposcopy, colposcopic directed biopsy, endocervical curettage ในผู้ที่เห็นรอยโรคที่ปากมดลูกชัดเจนก็แนะนำให้ directed biopsy และผู้ที่อายุตั้งแต่ 35 ปี ควรทำ endometrial sampling ถ้าผลทุกอย่างปกติอาจพิจารณาทำ conization Kim และคณะ⁵ ได้แบ่งกลุ่ม AGUS เป็น 2 กลุ่มโดยกลุ่มที่เป็น reactive AGUS ให้ทำ Pap smears ซ้ำทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปีถ้าผลปกติ แต่ถ้าผลผิดปกติหรือเป็น neoplastic or unspecified AGUS ให้พิจารณาทำ colposcopic-directed biopsy with endocervical curettage and endometrial curettage ถ้าผลปกติและ satisfied colposcopy ก็ให้ติดตามด้วย Pap smear เหมือนกลุ่ม reactive AGUS แต่ถ้าผลผิดปกติเป็น preinvasive หรือ unsatisfied colposcopy ก็ควรทำ cone biopsy ในประเทศไทยนั้นคณะอนุกรรมการศึกษามะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี¹⁴ ได้จัดทำแนวทางในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในปี พ.ศ. 2543

ในการศึกษาครั้งนี้ก็ยังพบข้อจำกัดอยู่มาก โดยเฉพาะจำนวนของผู้ป่วยที่ค่อนข้างน้อย อาจเนื่องจากที่วชิรพยาบาลนั้นได้นำการรายงานผลด้วย Bethesda System มาใช้ได้ไม่นานนัก และจากรายงานการศึกษาอื่นๆ ยังได้กล่าวถึงหลักเกณฑ์และการให้น้ำหนักในการวินิจฉัยของพยาธิแพทย์ที่อาจแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน^{6,15} อาจทำให้ได้ผลการตรวจคัดกรองที่เป็น AGUS ไม่มากและไม่แยกกลุ่มย่อยมากนัก (29 รายเป็น AGUS

favoring reactive และ 2 รายเป็น favoring neoplasia) เมื่อเทียบกับสถาบันอื่นในต่างประเทศ แต่ก็ยังอยู่ในขอบเขตของช่วงความชุกที่เคยมีการรายงานไว้ แต่จำนวนของ significant lesions ในผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในการวิจัยนี้พบถึง 48.39% ซึ่งมากกว่าที่เคยมีรายงานไว้คือ 15-25%^{7,10}

แม้ว่าในช่วงเวลาที่ใช้ในการศึกษาได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา Pap smear มากกว่าที่คำนวณได้ แต่กลุ่มที่เป็น AGUS นั้นพบไม่มาก ควรที่จะมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องภายหลังจากรายงานการศึกษาในครั้งนี้ต่อไปอีก ซึ่งอาจทำให้ได้ข้อมูลที่มากเพียงพอที่จะใช้ในการกำหนดแนวทางมาตรฐานที่สามารถนำไปใช้ได้ การศึกษาในครั้งนี้ยังทำให้เห็นข้อบกพร่องควรแก้ไขในด้านของการชักประวัติตรวจร่างกายและการบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่เป็นแบบแผนมาตรฐาน รวมถึงระบบการติดตามผู้ป่วยที่ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ เนื่องจากพบว่า ในการบันทึกข้อมูลเพื่อการติดต่อผู้ป่วยยังไม่สมบูรณ์ ได้แก่บัตรผู้ป่วยนอกสูญหาย การย้ายที่อยู่ของผู้มาตรวจ เป็นต้น โดยสรุปแล้วสามารถติดตามผู้ป่วยที่ขาดหายไปได้เพียง 1 รายเท่านั้น ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ค้นบัตรไม่พบและไม่สามารถติดตามได้ถึง 26 ราย (45.6%) ถ้าสามารถติดตามผู้ป่วยได้ครบทั้ง 57 ราย จะสามารถรวบรวมข้อมูลได้ละเอียดครบถ้วนขึ้นก็น่าที่จะให้ความกระจ่างในด้านผลทางพยาธิวิทยาที่สัมพันธ์กับ AGUS ได้ดีกว่านี้ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการรวบรวมรายงานทางเซลล์วิทยาของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาผล Pap smear ที่อาจมีการซ้ำซ้อน ซึ่งเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีผล Pap smear ที่มากกว่า 1 ครั้ง โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมารับการติดตามการรักษาในเรื่องของมะเร็งของระบบสืบพันธุ์สตรีที่มัก จะได้รับการตรวจ Pap smear ซ้ำอยู่เสมอ แต่ด้วยปัญหาทางด้านระบบฐานข้อมูลทางเซลล์วิทยาที่กำลังอยู่ในช่วงการพัฒนา จำนวนผู้ป่วยมีนับหมื่นราย ทำให้ไม่สามารถที่จะค้นหาข้อมูลที่จะแสดงผล AGUS ต่อจำนวนผู้ป่วยที่แท้จริง ค่าของความชุกที่ได้จึงอาจแสดงผลในแง่ของจำนวนที่พบ AGUS ต่อ Pap smear ทั้งหมดมากกว่าในแง่ของ AGUS ต่อจำนวนประชากร ถ้าสามารถติดตามผู้ป่วยที่มีการทำ Pap smear ซ้ำ ก็อาจช่วยบอกถึงคุณค่าของการติดตามผู้ป่วยด้วยวิธีการทำ Pap smear อาจเพิ่มประสิทธิภาพในด้านวิธีการวินิจฉัยเพิ่มเติมและการรักษาผู้ป่วยที่ติขึ้นอันจะเป็นผลดีแก่ผู้ป่วยนอกจากการที่จะศึกษาในเรื่องของข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรทั้งหมดที่ศึกษาที่หมิ่นกว่ารายก็เป็นเรื่องที่เป็นไปได้ยากมาก ในรายงานนี้จึงทำได้เพียงการดูข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็น AGUS เท่านั้น เพื่อการพัฒนาต่อไปในอนาคตจึงควรที่จะมีการวาง

แผนการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยที่มีการเก็บข้อมูลที่ครบถ้วน เพื่อให้ได้การศึกษาวิจัยที่สมบูรณ์ สามารถให้คำตอบต่อคำถามที่ยังคงเป็นปริศนา อันจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยและประเทศชาติ ตลอดจนความก้าวหน้าทางวิชาการสืบต่อไป

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้พบความชุกของ AGUS 0.12 % พบเป็น significant lesion 48.39% และเป็น cancerous lesion 22.58% ของ AGUS ทั้งหมด อาจแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ AGUS ซึ่งตรงกับรายงานส่วนใหญ่ที่ออกมาก่อนหน้านี้ แม้ว่าความชุกจะน้อยแต่ก็ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิกมาก เนื่องจากมีโอกาที่จะพบ precancerous lesion หรือ cancerous lesion ร่วมด้วยได้มาก ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงควรให้ความสำคัญอย่างมากต่อกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น AGUS รวมถึงการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมที่ต้องกระทำอย่างเชิงรุก (aggressive) และการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องในภายหลัง แม้ว่าผลการตรวจเพิ่มเติมจะปกติหรือเป็นเพียง benign lesion ก็ตาม

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบคุณนายแพทย์สมนึก เจริญภัทรกุล และแพทย์หญิงนันทนา แก้วพิลา ภาควิชาพยาธิวิทยา ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในด้านผลการตรวจทางเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยา และขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา ที่อนุญาตนำงานวิจัยนี้มาเสนอได้

เอกสารอ้างอิง

- Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, Sriamporn S, Sriplung H, Sriwatanakul P, et al. Cancer in Thailand 1992-1994, IARC Technical Report No. 34. Lyon : IARC, 1999:56-9.
- Koss LG. The new Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. JAMA 1989;262:931-4.
- Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria and exploratory notes for terminology and specimens adequacy. New York: Springer-Verlag, 1994.
- Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ, et al. ASCUS and AGUS criteria, IAC task force summary. Acta Cytol 1998;42:16-24.
- Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS, et al. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. Gynecol Oncol 1999;73:292-8.
- Eddy GL, Ural SH, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Incidence of atypical glandular cells of undetermined significance in cervical cytology following introduction of the Bethesda System. Gynecol Oncol 1997;67:51-5.
- Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Result of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervical cytology screening. Gynecol Oncol 1996;63:14-8.
- Zweizig S, Noller K, Reale F, Collis S, Resseguie L. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. Gynecol Oncol 1997;65:314-8.
- รณชัย อธิสุข, ดิฐกานต์ บริบูรณ์หิรัญสาร, วนิดา จิโรจน์กุล. ขนาดตัวอย่าง (sample size) ใน: รณชัย อธิสุข, ดิฐกานต์ บริบูรณ์หิรัญสาร, พรหมเพ็ญ รัตติกาลสุขะ, บรรณาธิการ. ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology). พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ : ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย, 2540:353-61.
- Soofer SB, Sidawy MK. Atypical glandular cells of undetermined significance: clinically significant lesions and means of patient follow-up. Cancer 1999;90:207-14.
- Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of undetermined significance as defined by the Bethesda System. Am J Obstet Gynecol 1997;177: 1188-95.

12. Cheng RJ. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. *J Reprod Med* 1999;44:922-8.
13. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed. Missouri: Mosby-Year Book, 1997:134-67.
14. คณะกรรมการศึกษามะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย. คู่มือการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะก่อนลุกลาม ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามและผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก. 2543-44:13.
15. Raab SS, Isacson C, Layfield LJ, Lenel JC, Slagel DD, Thomas PA. Atypical glandular cells of undetermined significance, cytologic criteria to separate clinically significant from benign lesion. *Am J Clin Pathol* 1995;104:574-82.