

การพัฒนาของระบบเบเทสดาในการรายงาน ผลเซลล์วิทยาของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

สุมารินทร์ ประทุมแก้ว วท.บ. ชีววิทยา*
ศิริวรรณ ตั้งจิตกมล ภ.บ., พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยากายวิภาค, ว.ว. สุนัขศาสตร์-นรีเวชวิทยา**
อภิชาติ คำแสงหมื่น วท.บ. ชีววิทยา*

บทคัดย่อ

ระบบ Bethesda นำมาใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1988 แทนที่ระบบ Papanicolaou ระบบ dysplasia และระบบ cervical intraepithelial neoplasia โดยระบบ Bethesda นี้ ครอบคลุมทั้งในเรื่องความเพียงพอของสิ่งส่งตรวจ และมีการจัดกลุ่มของเซลล์ที่มีความผิดปกติแบบใหม่ ในปี ค.ศ. 1991 ได้มีการปรับปรุงในเรื่องความเพียงพอของสิ่งส่งตรวจ โดยเพิ่มหัวข้อ satisfactory but limited by ในปี ค.ศ. 2001 ได้มีการปรับปรุงวิธีการเก็บและชนิดของสิ่งส่งตรวจ ความเพียงพอของสิ่งส่งตรวจ โดยตัดหัวข้อ satisfactory but limited by ออก และจัดกลุ่มเซลล์ใหม่ โดยรวมกลุ่มเซลล์ที่ปกติในระบบ Bethesda 1988 และ 1991 อยู่ในกลุ่มเดียวกัน ใช้คำว่า negative for intraepithelial lesion or malignancy และแบ่งกลุ่ม atypical squamous cells (ASC) เป็น ASC-US (ASC of undetermined significance) และ ASC-H (ASC cannot exclude HSIL (high grade intraepithelial lesion)) และเพิ่ม HSIL with features suspicious for invasion กลุ่ม atypical glandular cells (AGC) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ AGC, NOS (not otherwise specified) และ AGC favor neoplastic และแยก adenocarcinoma in situ ออกจากกลุ่ม AGC รวมทั้งเพิ่มคำแนะนำสำหรับรายที่มีผลการวินิจฉัยผิดปกติ

Abstract

Evolution of Bethesda System for Reporting Cervical Cancer Cytological Screening

Sumarin Pratumkaew BSc (Biology)*
Siriwan Tangjitgamol MD**
Apichote Khumsangmeun BSc (Biology)*

* Department of Anatomical Pathology

** Department of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis

The Bethesda system (TBS) was introduced in 1988 with an intention to replace Papanicolaou, dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia systems. This system covers an adequacy of specimen and introduces a new

* ภาควิชาพยาธิวิทยากายวิภาค คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

classification of abnormal cells. In 1991, TBS added detail on the adequacy of specimen and included a category of “satisfactory but limited by.” In 2001, TBS included specimen type while the category “satisfactory but limited by” was eliminated, and replaced “within normal limits” with the term “negative for intraepithelial lesion or malignancy.” The category of atypical squamous cells (ASC) divided into qualifiers ASC of undetermined significance (ASC-US) and cannot exclude HSIL (ASC-H) and added HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) with features suspicious for invasion. The term “atypical glandular cells (AGC) was divided into AGC, NOS (not otherwise specified) and AGC favor neoplastic, while adenocarcinoma in situ (AIS) was separated from AGC categories. It also included management guidelines with cervical cytological abnormalities.

Keywords: Papanicolaou, dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, the Bethesda system

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบบมากที่สุดในประเทศไทย อุบัติการณ์ของโรคนี้นี้เมื่อปรับตามกลุ่มอายุ (age-standardized incidence ratio (ASR) เท่ากับ 24.7 ต่อสตรีหนึ่งแสนคนต่อปี สตรีไทยเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูกมากถึงปีละประมาณ 7,000 ราย¹

เนื่องจากมะเร็งปากมดลูกมีระยะก่อนลุกลาม (preinvasive lesions) ค่อนข้างนานก่อนที่จะลุกลามเป็นมะเร็ง การตรวจคัดกรองเพื่อตรวจหาความผิดปกติตั้งแต่แรกเริ่มจึงมีความสำคัญ โดยทั่วไปแล้ววิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่เหมาะสมซึ่งเป็นวิธีที่นิยมทำกันทั่วโลก ได้แก่ การป้ายเซลล์จากปากมดลูกมาตรวจหาความผิดปกติของเซลล์เยื่อปากมดลูก ด้วยวิธีแบบมาตรฐาน (conventional Pap smear) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจที่นายแพทย์ George Nicolas Papanicolaou ได้ค้นพบวิธีการเก็บเซลล์จากบริเวณปากมดลูกและในช่องคลอดมาตรวจเพื่อวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูก และรายงานผลของการตรวจทางเซลล์วิทยา² ซึ่งนับว่าเป็นวิวัฒนาการครั้งสำคัญทางการแพทย์ นับแต่นั้นเป็นต้นมา การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีการทางเซลล์วิทยาซึ่งเรียกว่า Papanicolaou (Pap) smear จึงเป็นวิธีการที่นิยมใช้กันมาช้านาน ต่อมาพบว่า การเก็บเซลล์โดยวิธี Pap smear ประสบปัญหาเกี่ยวกับเรื่องความหนาของเซลล์ที่ป้ายบนสไลด์ ทำให้คุณภาพของการเก็บรักษาเซลล์ที่ไม่ดีพอและมีปัญหาเกี่ยวกับสิ่งรบกวนบดบัง ได้แก่ เลือด เมือก เม็ดเลือดขาว เป็นต้น ทำให้การมองเห็นเซลล์ปากมดลูกชัดเจนน้อยลงและยากต่อการแปลผล^{3,4} จึงมีการศึกษาเพื่อปรับปรุงเกี่ยวกับวิธีการหรือเทคนิคการเก็บเซลล์ปากมดลูกให้ดียิ่งขึ้นกว่าเดิม^{5,6} โดยใช้วิธีการเก็บตัวอย่างเซลล์ไว้ในน้ำยารักษาสภาพเซลล์ก่อนเพื่อกำจัดเลือดและเมือกให้สลายไปหรือลดจำนวนลง ทำให้มองเห็นเซลล์ที่ต้องการอ่านวินิจฉัยได้

ชัดเจนยิ่งขึ้น การเก็บเซลล์วิธีนี้เรียกว่า liquid-based cytology ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันมากขึ้นในปัจจุบัน^{7,8}

การรายงานผลของการตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยระบบ Pap จะแบ่งออกเป็น 5 ระดับ ตามลักษณะของการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่พบ นอกเหนือจากการรายงานด้วยระบบ Pap test แล้ว ยังมีการรายงานผลทางเซลล์วิทยาอีกหลายรูปแบบ Reagan และคณะ⁹ ได้เสนอให้มีการรายงานผลการตรวจทางเซลล์วิทยาสำหรับรอยโรคระยะก่อนลุกลามเป็นระบบ dysplasia ซึ่งแบ่งระดับความรุนแรงเป็น mild, moderate และ severe dysplasia กับ carcinoma in situ (CIS) ต่อมา Richart¹⁰ ได้เสนอรูปแบบการรายงานเป็นระบบ cervical intraepithelial neoplasia (CIN) โดยแบ่งความผิดปกติเป็น 3 ระดับคือ CIN I, CIN II, CIN III เทียบได้กับ mild, moderate และ severe dysplasia กับ CIS ตามลำดับ ดังได้แสดงการเปรียบเทียบการรายงานทางเซลล์วิทยาของทั้ง 3 ระบบไว้ในตารางที่ 1^{11,12}

จะเห็นได้ว่าการรายงานผลทางเซลล์วิทยาในระบบต่าง ๆ นี้มีการแบ่งความผิดปกติใกล้เคียงกันแต่ใช้คำในการรายงานผลต่างกัน จึงอาจทำให้เกิดความสับสนและเข้าใจไม่ตรงกันระหว่างผู้รายงานผลและแพทย์ผู้รักษา ตลอดจนการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจรักษาจากสถาบันต่าง ๆ ทำได้ยาก ทางสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา หรือ National Cancer Institute of the United States of America (NCI)¹³ จึงได้จัดประชุมเชิงปฏิบัติการเซลล์วิทยาขึ้นในปี ค.ศ. 1988 ที่เมือง Bethesda มลรัฐ Maryland โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มีการรายงานผลเป็นรูปแบบเดียวกันและเข้าใจตรงกันระหว่างผู้รายงานผลกับแพทย์ผู้รักษา โดยเน้นการส่งตรวจและรายงานผลเซลล์วิทยาเป็นการปรึกษาหารือระหว่างแพทย์ (medical consultation) และการรายงานผลเซลล์วิทยาด้วยระบบ Pap มีข้อจำกัด จึงได้มีการตั้งระบบใหม่ คือ ระบบ Bethesda (The Bethesda System, TBS) ซึ่งเป็นการรายงาน

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบการรายงานผลเซลล์วิทยาตามระบบ Pap, ระบบ dysplasia, และ ระบบ cervical intraepithelial neoplasia (CIN)^{11,12}

Pap classification	Dysplasia	CIN
Class I Absence of atypical or abnormal cells	Benign	Benign
Class II Atypical cells present but without abnormal features	Benign with inflammation	Benign with inflammation
Class III Cells with abnormal features suggestive but not conclusive for malignancy	Mild dysplasia	CIN I
	Moderate dysplasia	CIN II
	Severe dysplasia	CIN III
Class IV Cells and cell clusters fairly conclusive for malignancy	Carcinoma-in-situ	CIN III
Class V Cells and cell clusters conclusive for malignancy	Invasive cancer	Invasive cancer

CIN= cervical intraepithelial neoplasia

การวินิจฉัยเชิงพรรณนาโดยเน้นการสื่อสารข้อมูลที่มีความเกี่ยวพันระหว่างข้อมูลทางเซลล์วิทยากับทางคลินิก โดยมีการประเมินความเพียงพอของสิ่งส่งตรวจ (specimen adequacy) ประเภทของเซลล์ผิดปกติที่ตรวจพบ (general categorization) และการแปลผลหรือข้อวินิจฉัยของความผิดปกติ (descriptive diagnosis and result of abnormal cells) มีการนำคำศัพท์ใหม่ซึ่งแบ่งกลุ่มของความผิดปกติของเยื่อบุผิวมาใช้ ได้แก่ squamous intraepithelial lesion (SIL) โดยแบ่งเป็น low-grade SIL (LSIL) หรือ high-grade SIL (HSIL) และกลุ่มเซลล์ที่มีความผิดปกติแต่ไม่ชัดเจนถึงขั้นมะเร็งหรือระยะก่อนมะเร็ง ได้แก่ กลุ่ม atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) หรือ atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) มาใช้ นอกจากนั้นยังจัดเซลล์ที่ผิดปกติจากการติดเชื้อ human papilloma virus อยู่รวมกับกลุ่มความผิดปกติของ LSIL

การประชุมเชิงปฏิบัติการ TBS ครั้งที่ 2 จัดในปี ค.ศ. 1991¹⁴ เพื่อประเมินผลการใช้งานและแก้ไขเพิ่มเติมสิ่งที่จำเป็น ผลจากการประชุมครั้งที่ 2 ทำให้ได้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจนขึ้นทั้งในเรื่องความเพียงพอของสิ่งส่งตรวจและคำที่ใช้ในการวินิจฉัย โดยเปลี่ยนแปลงรายละเอียดของแต่ละหัวข้อเล็กน้อย การปรับปรุงระบบ Bethesda ครั้งล่าสุดทำในปี ค.ศ. 2001¹⁵ และมีการ

ปรับปรุงใหญ่ ๆ 3 ประการ คือ บันทึกในรายงานถึงวิธีการเก็บและชนิดของสิ่งส่งตรวจ (conventional Pap smear หรือ liquid-based preparation) และการปรับปรุงคำศัพท์ต่าง ๆ ทั้งในส่วนที่เป็น statement of adequacy, general categorization, descriptive diagnosis หรือ interpretation และ result of epithelial cell abnormalities นอกจากนั้น ใน TBS 2001 ยังเพิ่มหัวข้อ automated review and ancillary testing และ educational notes ในตอนท้ายของใบรายงานโดยเพิ่มคำแนะนำสำหรับรายที่มีผลการวินิจฉัยผิดปกติ

TBS นี้ถูกใช้ในการรายงานผลแพร่หลายมากขึ้นโดยเริ่มในประเทศทางยุโรปและสหรัฐอเมริกา และใช้แพร่หลายกันมากขึ้นทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย อย่างไรก็ตาม เนื่องจากระบบ Bethesda มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงแตกต่างจากเมื่อเริ่มนำมาใช้ โดยการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกี่ยวข้องกับคำศัพท์ที่ใช้และการแบ่งกลุ่ม ซึ่งแพทย์ทางคลินิกอาจจะมีความเข้าใจไม่ถูกต้องตรงกับนักเทคนิคทางเซลล์วิทยาและพยาธิแพทย์ งานทบทวนนี้ได้เปรียบเทียบการปรับปรุงและเปลี่ยนแปลงของ TBS ไว้ในตารางที่ 2^{14,16,17} โดยมีรายละเอียดตาม 5 หัวข้อหลัก ดังต่อไปนี้

1. Specimen adequacy

TBS 1988 รายงานความสมบูรณ์ของสไลด์เป็น 2 แบบ คือ satisfactory for interpretation หรือ less than optimal/

ตารางที่ 2 การพัฒนาการรายงานผลตามระบบ Bethesda (TBS)^{14,16,17}

	TBS 1988	TBS 1991	TBS 2001
I. Specimen adequacy	Satisfactory for interpretation Less than optimal/unsatisfactory Explanation for less than optimal/unsatisfactory specimen • Scant cellularity • Poor fixation or preservation • Presence of foreign material (e.g. lubricant) • Partial/complete obscuring; inflammation • Partial/complete obscuring; blood • Excessive cytolysis or autolysis • No endocervical component in a premenopausal woman who has a cervix • Not representative of the anatomic site • Others	Satisfactory • > 2 clusters of well-preserved endocervical glandular and/or squamous metaplastic cells • 10% of the slide covered with squamous epithelial cells Satisfactory for evaluation but limited by • Lack of endocervical cells • Obscuring by blood, inflammation, thickness of smear, etc. • Poor fixation/preservation Unsatisfactory • > 75% of cells covered by blood, inflammation, thick smear, etc. • Lack of patients identification • < 10% of the slide covered by epithelial cells • Broken slide that cannot be repaired (if abnormal cells are detected needs to be reported and sample may be considered as satisfactory but limited by.....) • Within normal limits (WNL) • Benign cellular change (BCC)* • Epithelial cell abnormality*	Satisfactory • Describe presence or absence of endocervical cells (transformation zone) • The preparation should have * 8,000–12,000 well visualized squamous cells (conventional smear) * 5,000 squamous cells (liquid based preparations) • Comment about obscuring blood, inflammation, etc. Unsatisfactory • > 75% of cells covered by blood, inflammation, thickness of smear, etc. • Specimen rejected, e.g. unlabelled or broken slide • Too few squamous cells • Poor preservation
II. General categorization	• Within normal limits • Others: * See descriptive diagnoses • Further action recommended		
III. Descriptive diagnosis or interpretation/results	Infection • Fungal • Bacterial • Protozoan • Viral • Others Reactive and reparative changes • Inflammation • Miscellaneous (as related to patient history) e.g. effects of ionizing radiation, chemotherapy, mechanical devices (e.g. IUD), non steroidal estrogen (e.g. diethylstilbestrol), others Epithelial cell abnormality Squamous cell • ASC: specify • SIL * LSIL, encompassing: cellular changes associated with HPV/mild (slight) dysplasia/CIN 1 * HSIL, encompassing: moderate, severe dysplasia and CIS (CIN II/CIN III) • Squamous cell carcinoma Glandular cell • Presence of endometrial cells in one of the following circumstances: * Out of phase in a menstruating woman * In a postmenopausal woman * No menstrual history available • AGUS: specify EM, endocervix, or NOS • Adenocarcinoma: specify EM, endocervix, extrauterine, or NOS • Other epithelial malignant neoplasm: specify • Nonepithelial malignant neoplasm: specify Hormonal evaluation (applies to vaginal smears only) • Hormonal pattern compatible with age & history • Hormonal pattern incompatible with age & history: specify • Hormonal evaluation not possible * Cervical specimen * Inflammation * Insufficient patient's history Others	Benign cellular changes • Infection Reactive changes • Reactive cellular changes associated with: – Inflammation (includes typical repair) – Atrophy with inflammation (atrophic vaginitis) – Radiation – Intrauterine contraceptive device (IUD) – Others Epithelial cell abnormality Squamous cell • ASCUS favor: reactive, dysplasia, or NOS • SIL * LSIL, encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN I * HSIL, encompassing: moderate, severe dysplasia and CIS (CIN II/CIN III) • Squamous cell carcinoma Glandular cell • EM cells, cytologically benign, in a postmenopausal woman • AGUS: specify * Favor reactive * Favor neoplasia * NOS • Adenocarcinoma: specify EM, endocervix, extrauterine, or NOS • Other malignant neoplasms: specify Hormonal evaluation (applies to vaginal smears only) • Hormonal pattern compatible with age & history • Hormonal pattern incompatible with age & history: specify • Hormonal evaluation not possible due to: specify	Negative for intraepithelial lesion or malignancy • Organisms • Other non-neoplastic findings: reactive cellular changes associated with – Inflammation – Radiation – Intrauterine contraceptive device (IUD) or glandular cells status posthysterectomy or atrophy Epithelial cell abnormality Squamous cell • ASC – ASC-US (ASC, of undetermined significance) – ASC-H (ASC, cannot exclude HSIL) • SIL * LSIL, encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN I * HSIL, encompassing: moderate, severe dysplasia and CIS (CIN II / CIN III) * Note: with features suspicious for invasion (if invasion suspected) • Squamous cell carcinoma Glandular cell • AGC: NOS * endocervical cells, endometrial cells, or glandular cells • AGC: favor neoplastic * endocervical cells * glandular cells • Endocervical adenocarcinoma in situ • Adenocarcinoma: specify EM, endocervix, extrauterine, or NOS Others • Endometrial cells in a woman > 40 years of age Automated review and ancillary testing Educational notes and suggestions

Abbreviation: AGC = atypical glandular cells; AGUS = atypical glandular cells of undetermined significance; ASC = atypical squamous cells; ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance; CIS = carcinoma in situ; EM = endometrium; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion; NOS = not otherwise specified; SIL = squamous intraepithelial lesion

unsatisfactory โดยสไลด์ในแบบที่ 1 จะต้องประกอบด้วยเซลล์จากบริเวณ transformation-zone (T-zone) ซึ่งประกอบด้วย endocervical cell และ metaplastic cell แบบที่ 2 ได้แก่ การที่มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่เหมาะสมต่อการแปลผล เช่น เซลล์มีจำนวนน้อย หรือไม่พบเซลล์จากบริเวณ T-zone ซึ่งถือว่าเป็นตัวชี้วัดความสมบูรณ์ของสไลด์ซึ่งจะสัมพันธ์กับโอกาสที่จะพบเซลล์ผิดปกติ¹⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ ไม่ยืนยันถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว^{19,20} ดังนั้น TBS 1991 จึงจัดกลุ่มของ specimen adequacy ใหม่โดยเพิ่มกลุ่ม satisfactory but limited by (SBLB) เข้าไปในกรณีที่ต้องประกอบของ T-zone หายไป หรือมีลักษณะของการอักเสบมากจนบดบังเซลล์ หรือการรักษาสภาพเซลล์ไม่เหมาะสมทำให้ยากต่อการตรวจ ต่อมา TBS 2001 ได้ตัดหัวข้อ SBLB นี้ออก โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ satisfactory และ unsatisfactory เท่านั้น โดยสไลด์ที่ satisfactory ควรจะมีจำนวนเซลล์ 8,000-12,000 เซลล์ จาก conventional smear และ 5,000 เซลล์ จาก liquid based preparations แม้จะตรวจไม่พบเซลล์จากบริเวณ T-zone จากสิ่งส่งตรวจ (รูปที่ 1) ซึ่งรายละเอียดของข้อจำกัดรวมทั้งการไม่พบเซลล์จาก T-zone จะนำมาบรรยายให้ความเห็นแก่แพทย์ทางคลินิกทราบ เพื่อเป็นการปรับปรุงคุณภาพของการเก็บสิ่งส่งตรวจให้เพียงพอ ส่วนกลุ่ม unsatisfactory for evaluation จะแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อย คือ กลุ่มที่สิ่งส่งตรวจถูกปฏิเสธไม่ตรวจรับตั้งแต่แรก เช่น สไลด์แตก ไม่มีชื่อหรือหมายเลขปรากฏบนสไลด์ กลุ่มที่เซลล์มีจำนวนน้อยกว่าที่กำหนด (รูปที่ 2) กลุ่มที่มีสิ่งที่ยบดบังเซลล์ เช่น เลือด หรือเมือกเลือดขาว จำนวนมากเกินกว่าร้อยละ 75 ของปริมาณเซลล์ (รูปที่ 3) และกลุ่มที่การรักษาสภาพเซลล์ไม่เหมาะสมต่อการส่งตรวจ อย่างไรก็ตามถ้าสไลด์นั้นพบเซลล์ผิดปกติถึงแม้ว่าจะมีจำนวนเซลล์น้อยกว่าที่กำหนดหรือสไลด์ไม่มีความสมบูรณ์พอเพียงก็ต้องรายงานด้วย²¹

2. General categorization

TBS 1988 รายงานกลุ่มเซลล์ที่ปกติเป็น within normal limits (WNL) และ กลุ่มที่ผิดปกติทุกประเภทอยู่ในกลุ่ม others (และจะบรรยายรายละเอียดชนิดของความผิดปกติใน descriptive diagnosis) ซึ่ง TBS 1991 ได้แยกกลุ่มเซลล์ที่มีการอักเสบหรือติดเชื้อเป็น benign cellular changes และกลุ่มเซลล์ที่ผิดปกติเป็น epithelial cell abnormality ในขณะที่ TBS 2001 ได้แบ่ง general categorization ออกเป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มแรก ใช้คำว่า negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) แทนที่กลุ่ม WNL (ใน TBS 1988) กลุ่ม benign cellular changes กลุ่มที่มีการติดเชื้อ (infections)

และกลุ่ม reactive and reparative change (ใน TBS 1991) นอกจากนั้น NILM ของ TBS 2001 นี้ยังรวมเซลล์ที่ผิดปกติจากสาเหตุอื่น ๆ ด้วย เช่น atrophy, radiation effect หรือ intrauterine device กลุ่ม epithelial cell abnormality โดยบอกชนิดว่าเป็น squamous หรือ glandular (ต้องมี interpretation/result อธิบายรายละเอียดต่อท้าย) และกลุ่ม others ซึ่งใช้กับภาวะที่พบเซลล์ที่ไม่เข้ากับกลุ่มอื่น ๆ

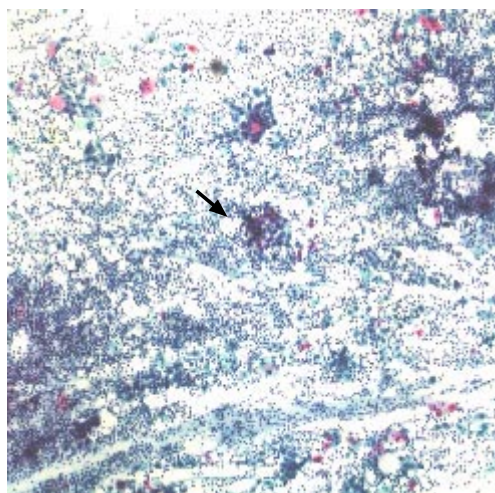
3. Descriptive diagnosis หรือ interpretation/result

TBS 2001 ใช้ชื่อหัวข้อกลุ่มนี้ว่า interpretation/result แทนที่ descriptive diagnosis ที่ใช้ใน TBS 1988 และ TBS 1991 โดยกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงใหญ่ ๆ คือ

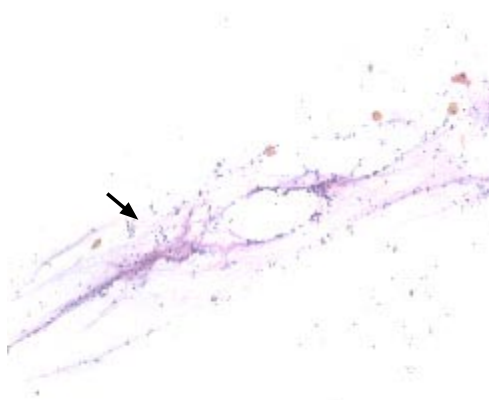
1. Atypical squamous cells (ASC)

TBS 1988 ได้ใช้ชื่อ atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) กับเซลล์ที่มีความผิดปกติมากกว่าการเปลี่ยนแปลงแบบ reactive แต่ก็ไม่ถึงขั้น SIL โดยในครั้งแรกที่ใช้ศัพท์ ASCUS นี้ไม่ได้มีการแบ่งกลุ่มแต่อย่างใด ต่อมา TBS 1991 จึงได้แบ่งกลุ่มย่อยของ ASCUS ออกเป็น ASCUS favor reactive, favor neoplastic หรือ not otherwise specified (NOS) แต่จากการที่มี reproducibility ระหว่างผู้แปลผลต่ำ (poor interobserver reproducibility)²²⁻²⁴ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม ASCUS favor reactive นั้นมักจะตรวจซ้ำหรือพบภายหลังว่าปกติ ทำให้ใน TBS 2001 ตัดกลุ่ม ASCUS favor reactive ออกไปและแบ่ง ASC ออกเป็น 2 กลุ่มตามอัตราเสี่ยงที่จะพบ SIL คือ atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) (รูปที่ 4) และ atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H) (รูปที่ 5) ต่อมาจากการศึกษาที่พบว่า ประมาณร้อยละ 36 ของ ASCUS นี้จะพบความผิดปกติของชั้นเนื้อโดยเป็น LSIL ได้ถึงร้อยละ 19 และ HSIL ร้อยละ 17²⁵ ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ได้มีการศึกษาพบว่าสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์เป็น ASCUS จะพบว่ามีผลชั้นเนื้อเป็นปกติร้อยละ 47 เป็นรอยโรคระยะก่อนลุกลามแบบ LSIL, CIN I และ HPV ร้อยละ 43 เป็น HSIL, CIN II - CIN III ร้อยละ 9 และเป็นมะเร็งระยะลุกลาม (invasive cervical cancer) ร้อยละ 1²⁶

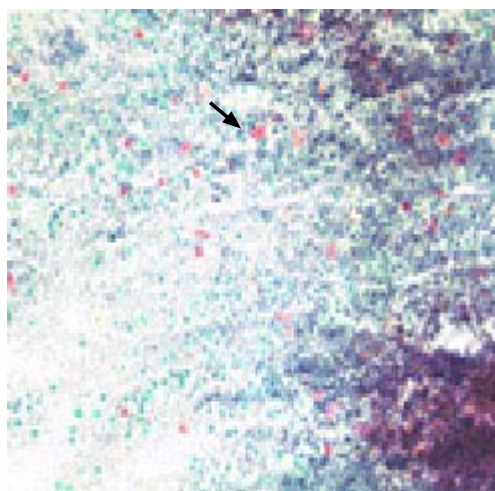
การแยกกลุ่ม ASC ใน TBS 2001 นั้นมีประโยชน์ในการดูแลสตรีที่พบเซลล์ผิดปกติแบบนี้โดยในกลุ่ม ASC-US อาจแนะนำให้แพทย์ทางคลินิกทราบ ว่าไม่สามารถให้การวินิจฉัยเซลล์แบบจำเพาะและสามารถพิจารณาเลือก triage option ซึ่งได้แก่ การตรวจติดตาม (follow-up) การส่องกล้องดูที่ปากมดลูก (colposcope) หรือ การตรวจ human papilloma virus (HPV)



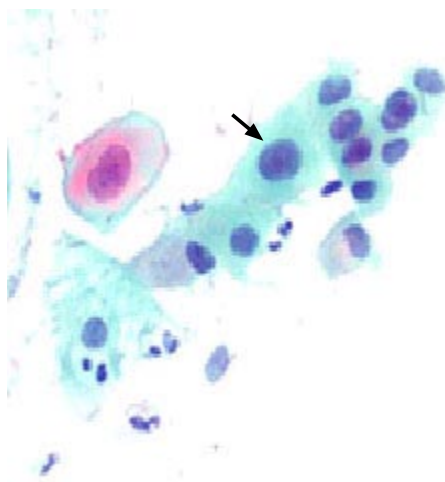
รูปที่ 1 Satisfactory for evaluation



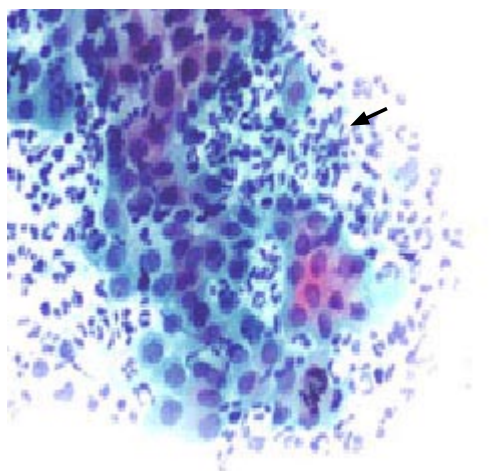
รูปที่ 2 Too few squamous cells



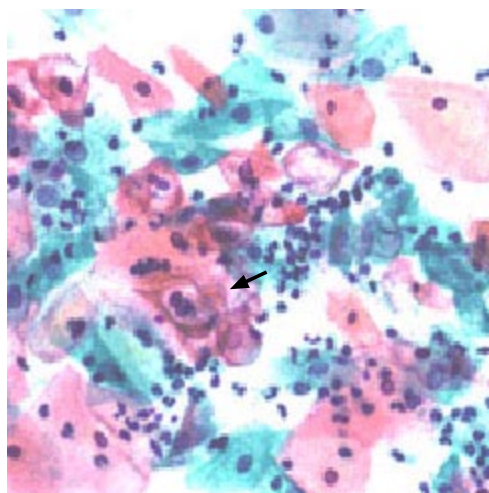
รูปที่ 3 Obscuring by blood, inflammation, thickness of smear, etc.



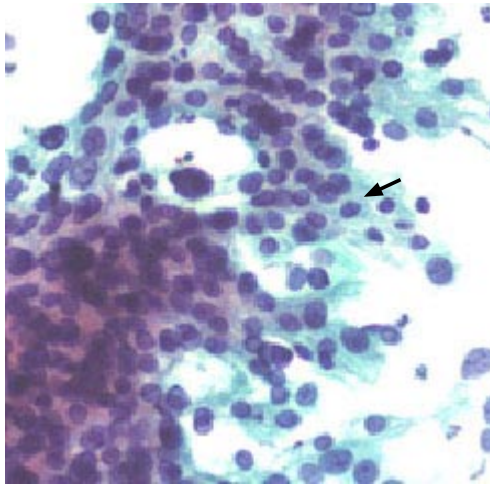
รูปที่ 4 ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance)



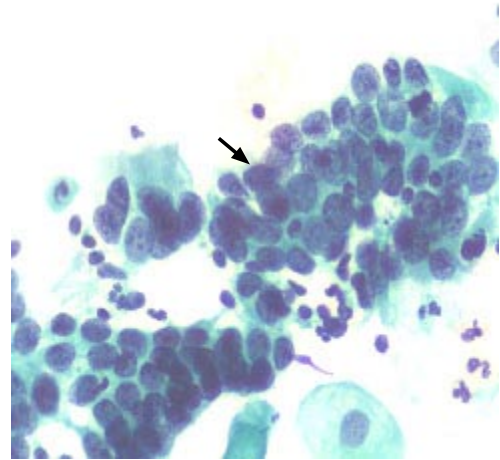
รูปที่ 5 ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL)



รูปที่ 6 LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)



รูปที่ 7 HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)



รูปที่ 8 AGC (atypical glandular cells)

ในการดูแลสตรีกลุ่มนี้ได้ ในขณะที่ถ้าเป็น ASC-H ซึ่งมีความเสี่ยงของการพบ HSIL หรือ CIN 2-3 มากกว่า ASC-US^{27,28} ควรที่จะต้องมีการตรวจเพิ่มเติมเช่นการส่องกล้องดูที่ปากมดลูก (colposcope) แทนการตรวจติดตาม

2. Squamous intraepithelial lesion (SIL)

TBS ทั้ง 3 ครั้ง แบ่งความผิดปกติของเยื่อผิวนิคม squamous intraepithelial lesion (SIL) ออกเป็น 2 ระดับ คือ LSIL (รูปที่ 6) ซึ่งรวมเซลล์ระดับ cervical intraepithelial neoplasia I (CIN I) หรือ mild dysplasia และเซลล์ที่ผิดปกติจากการติดเชื้อ human papilloma virus อยู่ด้วย หรือ HSIL (รูปที่ 7) ซึ่งรวมเซลล์ระดับ CIN II และ CIN III หรือ mild, moderate, severe dysplasia และ carcinoma in situ อยู่ด้วยกัน ใน TBS 2001 มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยโดยเพิ่มกลุ่มย่อยของ HSIL ได้แก่ HSIL, with features suspicious for invasion ในรายที่เซลล์ที่ผิดปกติมีขนาดและรูปร่างหลากหลาย (bizarre and pleomorphism) แต่ยังไม่พบลักษณะปฏิกิริยาของเนื้อเยื่อข้างเคียงที่มีต่อมะเร็ง (tumor diathesis) ในพื้นสมิเยร์ซึ่งเป็นสิ่งที่แสดงว่ามะเร็งปากมดลูกเริ่มลุกลาม

3. Atypical glandular cells (AGC)

TBS 1988 ใช้คำว่า atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) มารายงานเซลล์ของปากมดลูกหรือเยื่อโพรงมดลูกที่มีความผิดปกติมากกว่าการเปลี่ยนแปลงแบบ reactive แต่ไม่ถึงขั้นมะเร็งชนิด adenocarcinoma โดยอาจจะหมายความรวมถึงตั้งแต่เซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบ reparative ไปจนถึง adenocarcinoma in situ โดยระบุต้นกำเนิดของ

เซลล์ว่ามาจากปากมดลูก เยื่อโพรงมดลูก หรือ not otherwise specified (NOS) ส่วนใน TBS 1991 ได้ระบุจำเพาะชนิดของการเปลี่ยนแปลงใน AGUS ออกเป็น favor reactive, favor neoplasia หรือ NOS อย่างไรก็ตามปัญหาทางคลินิกจากการใช้ศัพท์ AGUS นี้ คือ แพทย์ทางคลินิกมักจะสับสนเมื่อได้ยินคำว่า ASCUS กับ AGUS นอกจากนั้นยังพบว่า ประมาณร้อยละ 36 ของ AGUS จะพบความผิดปกติจากชั้นเนื้อ โดยอาจจะเป็นความผิดปกติชนิด squamous หรือ glandular ก็ได้²⁹ ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล เคยมีการศึกษาพบว่าสตรีที่มีผลการตรวจเป็น AGUS นั้นพบว่ามีผลชิ้นเนื้อเป็น LSIL, CIN I ร้อยละ 34 เป็น HSIL, CIN II-III ร้อยละ 15 เป็น adenocarcinoma in situ (AIS) ร้อยละ 3 และเป็นมะเร็งระยะลุกลามของเยื่อปากมดลูก (invasive adenocarcinoma of endocervix) ร้อยละ 3 และตรวจพบความผิดปกติของเซลล์เยื่อโพรงมดลูก (complex hyperplasia with atypia) หรือมะเร็งระยะลุกลามของเซลล์เยื่อโพรงมดลูก (endometrial adenocarcinoma) ร้อยละ 5³⁰

จากข้อจำกัดต่าง ๆ ของการใช้ศัพท์ที่คล้ายคลึงกันโดยที่ความสำคัญทางคลินิกแตกต่างกันระหว่าง ASCUS กับ AGUS ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงใน TBS 2001 โดยใช้คำว่า atypical glandular cells (AGC) (รูปที่ 8) มาแทนที่ AGUS โดยตัด AGUS favor reactive ออกไปและแยก AGC ออกเป็น 2 ชนิด คือ AGC, NOS และ AGC favor neoplastic โดยแยก adenocarcinoma in situ ออกจาก AGC ถ้าพบลักษณะทางเซลล์วิทยาบางประการ ได้แก่ การพบจำนวนกลุ่มเซลล์เยื่อ

endocervix มากขึ้น เซลล์อยู่กันหนาแน่น นิวเคลียสติดสีเข้มขึ้น อัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสและไซโทพลาซึมมากขึ้น นิวเคลียสมีขนาดใหญ่และเรียงซ้อนกันหรืออยู่เป็นกลุ่มหรือเห็นนิวเคลียสยื่นออกมาตรงขอบคล้ายขนนก³¹ ในรายงาน TBS 2001 ได้แนะนำให้ห้องปฏิบัติการระบุเซลล์ต้นกำเนิดของ AGC ว่ามาจากเยื่อปากรมดลูกหรือเยื่อโพรงมดลูก หรือกลุ่มที่ไม่สามารถแยกได้อีกด้วย

4. Others

TBS 2001 ได้เพิ่มหัวข้อนี้เข้ามาโดยรวมถึงการพบ endometrial cell ที่ปกติหรือผิดปกติในสตรีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี ซึ่งอาจจะบ่งบอกความเสี่ยงของการพบสิ่งผิดปกติของเยื่อโพรงมดลูกโดยที่สตรีรายที่พบเซลล์ดังกล่าวควรจะได้รับการสุ่มตรวจชิ้นเนื้อของเยื่อโพรงมดลูก (endometrial sampling)³²⁻³⁴ อย่างไรก็ตาม TBS 2001 ได้เน้นว่าการตรวจเซลล์ที่ปากมดลูกเป็นการตรวจคัดกรองรอยโรคของ squamous cells จากปากมดลูก แต่ไม่เหมาะสมในการตรวจหาเซลล์จากเยื่อโพรงมดลูก และไม่ควรมานำมาใช้ในกรณีที่สงสัยว่ารอยโรคอยู่ในเยื่อโพรงมดลูก

การที่พบ benign glandular cells ในสตรีที่ตัดมดลูกไปแล้ว TBS 2001 ให้นิยามว่า ไม่พบเซลล์ที่มีลักษณะของเซลล์มะเร็ง (absence of malignant-like cells)

4. Automated review and ancillary testing

ถ้ามีการใช้ ancillary testing จะต้องรายงานชนิดของการตรวจ (type of assay) และผลการทดสอบไว้กับการรายงานผลเซลล์วิทยาด้วย เช่น การตรวจหาการติดเชื้อไวรัส human papilloma virus โดยวิธีทดสอบทางชีวโมเลกุล ได้แก่ การทำ HPV DNA testing ซึ่งในปัจจุบันสามารถใช้เป็นวิธีตรวจเสริมได้โดยเป็นที่ยอมรับจาก The North American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)³⁵ และ The American College of Obstetrics and Gynecology³⁶ ซึ่งบรรยายข้อบ่งชี้หรือทางเลือกในการส่งตรวจ HPV DNA คือ เป็น triage option สำหรับสตรีอายุ ≥ 21 ปี ที่พบ ASC-US สตรีที่หมดประจำเดือนและพบ LSIL ใช้เป็นการตรวจคัดกรองเสริมเพิ่มจากการตรวจเซลล์ในสตรีที่อายุ ≥ 30 ปี สตรีที่พบว่าเป็น ASC-US, ASC-H, LSIL, หรือ AGC แต่ตรวจไม่พบสิ่งผิดปกติจากการส่องกล้องตรวจที่ปากมดลูก และใช้ในการตรวจติดตามหลังการรักษา CIN I-III³⁶

5. Recommendation หรือ educational notes and suggestion

ปัญหาที่ผ่านมาของการรายงานในส่วนนี้ คือ ยังไม่มีแนวทางการมาตรฐานที่เป็น evidence-based guideline บางครั้งแพทย์ผู้รักษาไม่ได้ให้ประวัติเพียงพอทำให้หนักเทคนิคทางเซลล์วิทยาและ

พยาธิแพทย์จากห้องปฏิบัติการไม่ทราบประวัติผู้ป่วยโดยตลอด จึงให้คำแนะนำที่ไม่ตรงกับแนวทางการดูแลผู้ป่วย ใน TBS 2001 เปลี่ยนเป็น “educational notes and suggestion” เพื่อให้พยาธิแพทย์ให้ข้อมูลกับแพทย์ผู้รักษาและเกิดความเข้าใจตรงกัน และสามารถพิจารณาเลือกแนวทางการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายไป โดยมีองค์กรที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษานี้ ได้แก่ The 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities ที่ได้เข้าร่วมประชุมเชิงปฏิบัติการใน Bethesda 2001 และได้จัดประชุมตามมาเพื่อกำหนดแนวทางการรักษาและการเฝ้าตรวจติดตามผลไว้เช่นกัน¹⁶

สรุป

การรายงานผลทางเซลล์วิทยาของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกมีหลายระบบและมีการปรับปรุงมาเป็นระยะ โดยระบบแรกที่ใช้ คือ ระบบ Papanicolaou และระบบที่เป็นที่ยอมรับและแพร่หลายทั่วโลกในปัจจุบันคือ The Bethesda System 2001 (TBS 2001) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงจาก TBS 1988 และ TBS 1991 เพื่อให้มีความชัดเจนในการวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกไปในทิศทางเดียวกันและเกิดความเข้าใจตรงกันระหว่างแพทย์ผู้ทำการรักษากับพยาธิแพทย์จากห้องปฏิบัติการ และในอนาคตเมื่อเทคนิควิทยาทางพยาธิวิทยาก้าวหน้าขึ้นอาจจะมีการปรับปรุงระบบการรายงานผลทางเซลล์วิทยาเพื่อให้สอดคล้องกับการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Srivatanakul P. Cervix uteri. In: Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. Cancer in Thailand. Vol.IV, 1998-2000. Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2007. p. 51-3.
2. Papanicolaou GN. A new procedure for staining vaginal smears. Science 1942; 95(2469): 438-9.
3. Hutchinson ML, Agarwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES. A new look at cervical cytology: ThinPrep multicenter trial results. Acta Cytol 1992; 36: 499-504.

4. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M. Preliminary evaluation of Cyto-Rich: an improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 417-22.
5. Rosenthal DL, Manjikian V. Techniques in the preparation of a monolayer of gynecologic cells for automated cytology. An overview. *Anal Quant Cytol Histol* 1987; 9: 55-9.
6. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW. Standardization of specimen preparation through mono/thin layer technology. In: Grohs HK, Husain OAN, editors. *Automated cervical cancer screening*. New York: Igaku-shoin; 1994. p. 176-85.
7. Lee KR, Ashfaq B, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 278-84.
8. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, et al. Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42: 189-97.
9. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953; 6: 224-34.
10. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973; 8: 301-28.
11. Hudson EA, Gray W. Cervical intraepithelial neoplasia and squamous carcinoma of the cervix. In: Gray W, editor. *Diagnostic Cytopathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 699-728.
12. Mackay HT. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN; dysplasia of the cervix). In: McPhee SJ, Tierney LM, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. 46th ed. New York: The McGraw-Hill companies; 2007. p. 747-81.
13. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989; 262: 931-4.
14. Broder S. From the National Institutes of Health. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses-report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA* 1992; 267: 1892.
15. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
16. Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1992-8.
17. Koss LG. The New Bethesda System for reporting results of smears of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 988-91.
18. Mintzer M, Curtis P, Resnick JC, Morrell D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer* 1999; 87: 113-7.
19. Bos AB, van Ballegooijen M, Elske van den Akker-van Marle M, Hanselaar AG, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 851-5.
20. O'Sullivan JP, A'Hern RP, Chapman PA, Jenkins L, Smith R, al-Nafussi A, et al. A case-control study of true-positive versus false-negative cervical smears in woman with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. *Cytopathology* 1998; 9: 155-61.
21. Birdsong GG, Davey DD, Darragh TM, Elgert PA, Henry M. Specimen adequacy. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York: Springer Verlag; 2004. p. 1-20.

22. Crum CP, Genest DR, Krane JF, Hogan C, Sun D, Bellerose B, et al. Subclassifying atypical squamous cells in Thin-Prep cervical cytology correlates with detection of high-risk human papillomavirus DNA. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 384-90.
23. Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J, et al. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer* 2000; 90: 201-6.
24. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous cells of Undetermined Significance Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretation: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500-5.
25. Lachman MF, Cavallo-Calvanese C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 421-9.
26. Limpvanuspong B, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Thavaramara T, Leelahakorn S. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical pap smears. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 737-44.
27. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M; ASCUS-LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS-LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-94.
28. Joste NE, Rushing L, Granados R, Zitz JC, Genest DR, Crum CP, et al. Bethesda classification of cervicovaginal smears: reproducibility and viral correlates. *Hum Pathol* 1996; 27: 581-5.
29. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 64-9.
30. Pothisuwan M, Manusirivithaya S, Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S. Prevalence of clinical significant lesions in Atypical Glandular Cell of Undetermined Significance (AGUS) from cervical Pap smear. *Thai J Obstet Gynecol* 2009; 17: 108-15.
31. Lee KR, Manna EA, Jones MA. Comparative cytologic features of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1991; 35: 117-26.
32. Montz FJ. Significance of "normal" endometrial cells in cervical cytology from asymptomatic postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 33-9.
33. Ng AB, Reagan JW, Hawliczek S, Wentz BW. Significance of endometrial cells in the detection of endometrial carcinoma and its precursors. *Acta Cytol* 1974; 18: 356-61.
34. Karim BO, Burroughs FH, Rosenthal DL, Ali SZ. Endometrial-type cells in cervico-vaginal smears: clinical significance and cytopathologic correlates. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 123-7.
35. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.
36. ACOG practice bulletin no. 109: Cervical cytology screening. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1409-20.