



# โรคมะเร็งปากมดลูกและการป้องกัน

สุนาโชค ศรีใจพระเจริญ พบ., วว. (สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา), อว. (มะเร็งนรีเวช)<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

\* ผู้ติดต่อ, อีเมล: ssunamchok.go@gmail.com

## บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งในสตรีที่พบบ่อยเป็นอันดับสองของประเทศไทยรองจากมะเร็งเต้านม โดยในแต่ละปี จะมีอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย 17.8 รายต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี หรือ 8,184 คนต่อปี และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูกจำนวน 4,513 คนต่อปี มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่ทราบสาเหตุ และสามารถป้องกันได้ ด้วยการฉีดวัคซีนและการตรวจคัดกรองด้วยวิธีต่าง ๆ การทราบถึงวิธีการป้องกันเหล่านี้ จะเป็นกุญแจสำคัญที่จะลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยต่อไปในอนาคต



# Prevention of Cervical Cancer

Sunamchok Srijaipracharoen MD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Navamindradhiraj University

\* Corresponding author, email address: ssunamchok.go@gmail.com

## Abstract

Cervical cancer is the second most common cancer in Thai women. The age-standardized incidence rate is 17.8 patients per 100,000 women. Overall, there are 8,184 new cases and 4,513 deaths from this cancer each year. The etiology of cervical cancer was identified and preventable. The prevention measures include HPV vaccination and screening. Knowledge of the prevention of cervical cancer is the key to reduce the incidence rate of this cancer in Thailand.

**Keywords:** Cervical cancer, prevention, treatment

## บทนำ

โรคมะเร็งปากมดลูก เป็นปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งสำหรับประเทศไทย เนื่องจากโรคมะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม และจากรายงานของสำนักงานวิจัยมะเร็งนานาชาติในปี ค.ศ. 2012 พบว่า อุบัติการณ์ปรับมาตรฐานตามอายุ (age-standardized incidence rate) ของมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทยเท่ากับ 17.8 รายต่อประชากรหญิง 100,000 คนต่อปี ซึ่งหมายถึงการมีผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 8,184 คนต่อปี และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งปากมดลูกจำนวน 4,513 คนต่อปี (age-standardized mortality rate = 9.7)<sup>1</sup> หรือประมาณวันละ 12 คน ซึ่งถือว่าเป็นตัวเลขที่สูงมากเมื่อเทียบกับกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว

## สาเหตุ

ในอดีต สาเหตุของโรคมะเร็งปากมดลูกไม่เป็นที่แน่ชัด ทราบแต่เพียงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก อันประกอบด้วย การมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุยังน้อย การมีคู่นอนหลายคน การมีประวัติเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ หรือความเสี่ยงจากสามี เช่น สามีเป็นมะเร็งขององคชาต สามีเคยมีภรรยาเป็นมะเร็งปากมดลูก สามีมีคู่นอนหลายคน หรือมีประวัติเคยเป็นกามโรค เป็นต้น จะสังเกตได้ว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกจะสัมพันธ์กับเพศสัมพันธ์เป็นส่วนใหญ่

ในปัจจุบัน พบว่าสาเหตุที่ทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก และรอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูก ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส human papillomavirus (HPV) ซึ่งเป็นผลจากการศึกษาของ Harald zur Hausen ในปี ค.ศ. 1970 ซึ่งตรวจพบ DNA ของเชื้อ HPV ในหูดและเซลล์มะเร็งปากมดลูก และการศึกษาต่อมาที่พบเชื้อ HPV จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ได้สูงถึงร้อยละ 99.7<sup>2</sup> โดยเชื้อ HPV ที่ตรวจพบนั้นเป็น DNA virus ในกลุ่ม anogenital ซึ่งมีมากกว่า 40 สายพันธุ์ โดยสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มตามศักยภาพในการก่อมะเร็ง (oncogenic risk) ได้แก่

1. กลุ่มความเสี่ยงต่ำหรือกลุ่มที่ไม่ก่อมะเร็ง (Low-risk HPV) ซึ่งมีหลายสายพันธุ์ สายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดใน

กลุ่มนี้ คือ HPV 6 และ 11 ซึ่งแม้จะไม่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง แต่สามารถก่อโรคหูดหงอนไก่ (condyloma acuminata) และความผิดปกติในเยื่อบุผิวระดับความรุนแรงต่ำ หรือ low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) ได้

2. กลุ่มความเสี่ยงสูง หรือกลุ่มที่ก่อให้เกิดมะเร็ง (High-risk HPV) มีประมาณ 15-20 สายพันธุ์ และสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยได้แก่ สายพันธุ์ที่ 16, 18, 31, 33, 35, 39 และ 45 เป็นต้น เชื้อ HPV ในกลุ่มนี้เป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดความผิดปกติในเยื่อบุผิวระดับความรุนแรงต่ำ (LSIL) ระดับความรุนแรงสูง หรือ high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) และมะเร็งปากมดลูก (cervical carcinoma) รวมถึงมะเร็งในอวัยวะใกล้เคียงได้ เช่น มะเร็งปากช่องคลอด (vulvar carcinoma) มะเร็งทวารหนัก (anal carcinoma) โดยสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกมากที่สุดคือ HPV 16 และ 18 โดยเป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกร้อยละ 54.6 และ 15.8 ตามลำดับ

## กลไกการเกิดโรค

เป็นที่ทราบกันดีว่าสาเหตุของโรคมะเร็งปากมดลูก คือ การติดเชื้อไวรัส HPV แต่ผู้ที่ติดเชื้อ HPV ไม่ได้พัฒนากลายเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกทุกราย เนื่องจาก ร่างกายสามารถกำจัดเชื้อได้เอง จะมีผู้ติดเชื้อส่วนน้อยที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดได้ และก่อให้เกิดการติดเชื้อคงอยู่ (persist infection) อันก่อให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิวและกลายเป็นมะเร็งในที่สุด

สำหรับกลไกการเกิดโรค เกิดจากการมีเพศสัมพันธ์ และเกิดการรอยแยก (microabrasion) ของชั้นเยื่อบุผิว (epithelium) และเชื้อไวรัสจะเข้าสู่ชั้นใต้สุดของ epithelium คือ ชั้น basal epithelium เนื่องจากเป็นชั้นที่มีการแบ่งตัวมากที่สุด เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์แล้วยังไม่ก่อให้เกิดโรค จนกระทั่งเชื้อเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ ซึ่งขบวนการนี้ต้องอาศัยโปรตีน ที่เรียกว่า early protein E2 สารพันธุกรรม (genome) ที่ล่องลอยอยู่ในนิวเคลียส แต่ยังไม่รวมตัว (integrate) กับสารพันธุกรรมของมนุษย์ เรียกว่า episome ในช่วงเวลานี้หากตรวจหาเชื้อไวรัส HPV อาจได้ผลบวกหรือลบ แต่การตรวจทางเซลล์วิทยาจะยังเป็นปกติ จนกระทั่ง HPV DNA ได้ integrate เข้ากับ human genome ก็จะมี

เกิดขบวนการเปลี่ยนแปลงเซลล์ให้เป็นมะเร็งเกิดขึ้น โดยจะมี early protein อีกสองตัวที่เป็นตัวสำคัญในการก่อมะเร็งคือ E6 และ E7 โดย E6 จะทำหน้าที่เข้าไปจับและยับยั้งการทำงานของ p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor gene มีหน้าที่ทำให้เกิดภาวะ apoptosis หรือ programmed cell death ดังนั้นเมื่อ p53 ถูกยับยั้งการทำงาน เซลล์ผิดปกติ ที่ควรถูกโปรแกรมให้ตายจะยังมีชีวิตต่อไป ส่วน E7 ทำหน้าที่จับและยับยั้งการทำงานของ retinoblastoma gene (pRb) ซึ่งเป็น tumor suppressor gene ที่ทำหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ เมื่อ pRb ถูกยับยั้งการทำงาน เซลล์ก็จะมีการเพิ่มจำนวนโดยไม่มีการควบคุมและกลายเป็นมะเร็งในที่สุด

การดำเนินของโรคจากเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส HPV จนกลายเป็นมะเร็งนั้นจะใช้เวลาโดยเฉลี่ย ประมาณ 10-15 ปี โดยเซลล์เริ่มแรกที่เกิดผิดปกติจะเป็นเซลล์ที่อยู่ในชั้น basal epithelium จากนั้นความผิดปกติจะเพิ่มสูงขึ้น ความผิดปกติของเซลล์ที่อยู่ในระดับหนึ่งในสามของชั้นเยื่อบุผิวเรียกว่า mild dysplasia หรือ CIN 1 ความผิดปกติของเซลล์ที่อยู่ในระดับสองในสามของชั้นเยื่อบุผิวเรียกว่า moderate dysplasia หรือ CIN 2 ความผิดปกติของเซลล์ที่อยู่ในระดับเกินสองในสามของชั้นเยื่อบุผิวเรียกว่า severe dysplasia หรือ CIN 3 ความผิดปกติของเซลล์จนเต็มทั้งชั้นเยื่อบุผิวเรียกว่า carcinoma in situ เมื่อเซลล์ที่ผิดปกติเจริญจนเต็ม

ชั้นเยื่อบุผิวแล้วจะมีการลุกลามผ่านชั้น basement membrane เข้าสู่ชั้น stroma ของปากมดลูก เรียกว่ามะเร็ง หรือ carcinoma การเรียกความผิดปกติของเซลล์ในชั้นเยื่อบุผิว มีด้วยกันหลายระบบ ดังสรุปในตารางที่ 1

## การป้องกัน

เหตุผลหลักที่ทำให้อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปากมดลูกยังคงสูงอยู่ทั้งที่มีวิธีการป้องกัน ก็คือ การไม่สามารถเข้าถึงวิธีการป้องกันที่มีอยู่เหล่านั้นได้ โดยการป้องกันสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ระดับ คือ

### 1. การป้องกันปฐมภูมิ (Primary prevention)

เป็นการป้องกันหรือลดโอกาสที่จะได้รับเชื้อ HPV ซึ่งทำได้โดยการลดพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศ เช่น การมีคู่นอนเพียงคนเดียว การใช้ถุงยางอนามัย หรือการฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV เป็นต้น

สำหรับวัคซีน HPV นั้น มีผู้ผลิตอยู่สองบริษัท โดยใช้โปรตีนที่มีลักษณะคล้ายเปลือกไวรัส (virus-like particle) ในการผลิตวัคซีน ซึ่งทั้งนี้มีความแตกต่างหลัก คือ ชนิดแรกใช้โปรตีนที่มีลักษณะคล้ายเปลือกไวรัส 2 ชนิด คือ HPV 16 และ 18 ซึ่งเป็นไวรัสตัวหลักที่ก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูก เรียกว่าวัคซีนสองสายพันธุ์ (bivalent vaccine) ชนิดที่สองใช้โปรตีนที่มีลักษณะคล้ายเปลือกไวรัส 4 ชนิด คือ HPV 16

### ตารางที่ 1:

การเปรียบเทียบการแบ่งระดับความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิว ทางเซลล์วิทยา และทางพยาธิวิทยาตามระบบต่างๆ

| WHO Terminology<br>(Cytology) | Bethesda Classification 2001<br>(Cytology) | Cervical Intraepithelial Neoplasia<br>(Histology) |
|-------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                               | ASC-US                                     |                                                   |
|                               | ASC-H                                      |                                                   |
| Mild dysplasia                | LSIL                                       | CIN I                                             |
| Moderate dysplasia            | HSIL                                       | CIN II                                            |
| Severe dysplasia              | HSIL                                       | CIN III                                           |
| Carcinoma in situ             | HSIL                                       | CIS                                               |
| Cancer                        | Cancer                                     | Cancer                                            |

**Abbreviation:** ASC-US - Atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H - Atypical squamous cells in which a high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) cannot be excluded; CIN - Cervical intraepithelial neoplasia; CIS - Cervical carcinoma in situ; HSIL - High-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL - Low-grade squamous intraepithelial lesion

และ 18 รวมทั้ง HPV 6 และ 11 ซึ่งเป็นไวรัสสองตัวหลักที่ก่อให้เกิดโรคหูดหงอนไก่ เรียกว่าวัคซีนสี่สายพันธุ์ (quadrivalent vaccine) โดยวัคซีนทั้งสองชนิดมีความสามารถในการป้องกันการเกิดรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งเท่าเทียมกัน และมีวิธีการบริหารเหมือนกัน คือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งต้องฉีด 3 เข็มในระยะ 6 เดือน โดยมีความแตกต่างเล็กน้อยคือ สำหรับ bivalent vaccine จะฉีดในเดือนที่ 0, 1 และ 6 ส่วน quadrivalent vaccine จะฉีดในเดือนที่ 0, 2 และ 6 หากผู้รับวัคซีนเกิดตั้งครรภ์ในขณะที่ยังฉีดไม่ครบ 3 เข็ม ให้หยุดการฉีดไว้ก่อน ถึงแม้จะยังไม่มีข้อมูลว่าวัคซีนเป็นอันตรายต่อเด็กในครรภ์ก็ตาม และให้ฉีดเข็มต่อไปหลังคลอดโดยไม่ต้องเริ่มเข็มที่หนึ่งใหม่

ข้อมูลล่าสุดของวัคซีนทั้งสองชนิด ในกรณีเด็กที่มีอายุระหว่าง 9-14 ปี การฉีดวัคซีนเพียงสองเข็ม คือ ฉีดในเดือนที่ 0 และ 6 มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้ไม่แตกต่างจากผู้ใหญ่ อายุ 16-26 ปีที่ฉีด 3 เข็ม<sup>3,4</sup> สำหรับประสิทธิภาพในการป้องกันรอยโรคก่อนมะเร็งนั้น แม้เชื้อ HPV 16 และ 18 จะเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งปากมดลูกร้อยละ 70 แต่อาจมีประสิทธิภาพในการป้องกันรอยโรคก่อนมะเร็งได้สูงถึงร้อยละ 80 เนื่องจาก แอนติบอดีในร่างกายที่ถูกสร้างขึ้น อาจมีประสิทธิภาพในการป้องกันเชื้อ HPV สายพันธุ์อื่นที่มีลักษณะทางโครงสร้างคล้าย HPV 16 และ 18 ด้วยได้ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของวัคซีนยังขึ้นอยู่กับปัจจัยร่วมอื่น ๆ หลายปัจจัย เช่น การฉีดในเด็กอายุน้อยจะไ้ระดับภูมิคุ้มกันสูงกว่าวัยผู้ใหญ่และคนชรา และการฉีดในสตรีที่ยังไม่เคยมีเพศสัมพันธ์ได้ผลดีกว่าสตรีที่มีเพศสัมพันธ์แล้ว

โดยสรุป การป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูกด้วยการฉีดวัคซีน เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูง หากครอบคลุมประชากรในวงกว้างจะช่วยลดอุบัติการณ์โรคมะเร็งปากมดลูกลงได้มาก อย่างไรก็ตาม วัคซีนยังมีข้อจำกัดในเรื่องของราคา ทำให้ประชาชนบางกลุ่มเท่านั้นที่สามารถเข้าถึงวัคซีนได้ ในบางประเทศได้มีการบรรจุวัคซีน HPV เป็นวัคซีนระดับชาติสำหรับประเทศไทยกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการบรรจุ วัคซีน HPV เข้าเป็นวัคซีนระดับชาติ

## 2. การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary prevention)

คือ การตรวจคัดกรองหาความผิดปกติในระยะก่อน

มะเร็งหรือมะเร็งระยะเริ่มต้นซึ่งการรักษาได้ผลดี มีวิธีการตรวจ 3 วิธีด้วยกัน ได้แก่ การตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) ซึ่งอาจเป็นการตรวจแบบเดิมที่เรียกว่า Pap smear หรือการตรวจแบบใหม่ที่เรียกว่า liquid-based cytology การตรวจหาเชื้อ HPV หรือการตรวจด้วยน้ำส้มสายชู (visual inspection with acetic acid; VIA)

**2.1 การตรวจทางเซลล์วิทยา** การตรวจ Pap smear เป็นการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและยาวนาน ตั้งแต่การค้นพบของ Georgios Papanikolaou ในปี ค.ศ. 1940 ที่สามารถตรวจพบเซลล์มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากการป้ายเซลล์ในช่องคลอดไปตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ และเป็นจุดเริ่มต้นของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีนี้เป็นต้นมา จึงตั้งชื่อวิธีการตรวจชนิดนี้ว่า Pap smear เป็นเกียรติแก่ Papanikolaou ตั้งแต่การตรวจนี้แพร่หลายในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ช่วงกลางของศตวรรษที่ 20 เป็นต้นมา ทำให้โรคมะเร็งปากมดลูกที่เคยเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งในสตรีชาวสหรัฐอเมริกาลดลงอย่างต่อเนื่องจนปัจจุบันกลายเป็นสาเหตุการตายอันดับ 14 และลดลงจาก 14.8 รายต่อประชากรหญิงแสนคนต่อปี ในปี ค.ศ. 1970 เหลือ 6.6 รายต่อประชากรหญิงแสนคนต่อปี ในปี ค.ศ. 2012 เนื่องจากการตรวจพบมะเร็งในระยะเริ่มแรกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งมีผลการรักษาที่ดี โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 92 ดังนั้นการตรวจ Pap smear จึงเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดอุบัติการณ์และการตายจากโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยวิธีนี้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้โดยมีความไว (sensitivity) ในการตรวจค่อนข้างต่ำ จึงต้องมีการตรวจซ้ำเป็นระยะ เพื่อลดโอกาสเกิดผลลบลง (false negative) ลง ปัจจุบันมีวิธีการตรวจแบบใหม่ที่เรียกว่า liquid-based cytology ซึ่งเป็นการเก็บตัวอย่างเซลล์จากบริเวณปากมดลูกไว้ในสารละลาย ซึ่งมีข้อดีกว่าการตรวจด้วยวิธี pap smear ดังนี้

1) เซลล์ตัวอย่างทั้งหมดถูกเก็บไว้ในสารละลาย ต่างจากการตรวจ Pap smear ที่มีเพียงร้อยละ 20-30 ของเซลล์เท่านั้นที่ถูกป้ายลงบนแผ่นสไลด์

2) เซลล์ถูกเก็บไว้ในสารละลายทำให้คุณภาพของเซลล์มีการคงรูป

3) มูกและเลือดที่ติดมากับเซลล์ตัวอย่างถูกชะล้างไปด้วยสารละลาย

4) การนำเซลล์มากระจายตัวบนแผ่นสไลด์ ทำได้สม่ำเสมอมากกว่า

ด้วยเหตุผลทั้งหมดนี้จึงทำให้การตรวจด้วยวิธี liquid-based cytology มีความไวสูงกว่าการตรวจด้วยวิธี Pap smear อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยวิธีดังกล่าวมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง

## 2.2 การตรวจหาเชื้อ HPV (HPV testing)

**2.2.1 การใช้ HPV testing ในการคัดกรองโรค มะเร็งปากมดลูก** เนื่องจากการตรวจหาเชื้อ HPV เป็นการตรวจด้วยเครื่อง จึงมีความแม่นยำสูงและความแปรปรวนต่ำ ร่วมกับความรู้พื้นฐานว่าร้อยละ 99.7 ของผู้ป่วยโรค มะเร็งปากมดลูกจะตรวจพบเชื้อ HPV ดังนั้นการใช้ HPV testing ในการคัดกรอง จึงมีความสมเหตุสมผล มีงานวิจัยขนาดใหญ่ชิ้นหนึ่งที่ศึกษาในประเทศอินเดีย<sup>5</sup> ศึกษาในผู้เข้าร่วมวิจัย 131,746 คน โดยเปรียบเทียบการตรวจคัดกรองชนิดต่าง ๆ ทั้ง HPV testing, cytology, VIA และกลุ่มควบคุมซึ่งมารับการตรวจคัดกรองตามสะดวก พบว่าการตรวจ HPV testing 1 ครั้ง สามารถลดจำนวนผู้ป่วยโรค มะเร็งปากมดลูกระยะท้าย (advanced stage cervical cancer) และลดอัตราการเสียชีวิตจากโรค มะเร็งปากมดลูกได้มากกว่าการตรวจคัดกรองด้วยวิธี VIA และ cytology นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจากประเทศฟินแลนด์<sup>6</sup> ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการใช้ HPV testing และ cytology ในการคัดกรองโรค มะเร็งปากมดลูก โดยมีผู้เข้าร่วมการวิจัย 58,076 คน พบว่าโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติระดับ CIN 3 ขึ้นไป ในกลุ่มที่ใช้ HPV testing ในการคัดกรองสูงกว่ากลุ่มที่ตรวจด้วย cytology 1.44 เท่า นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) อีก 4 การศึกษา คือ Swedesscreen<sup>7</sup>, Population-based screening study Amsterdam (POBASCAM)<sup>8</sup>, ARTISTIC<sup>9</sup> และ NTCC<sup>10</sup> ที่ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจคัดกรองด้วย HPV และ cytology ซึ่งมีผู้ติดตามและรวบรวมข้อมูลจากทั้ง 4 งานวิจัยจากการติดตามสตรีรวมทั้งสิ้น 176,464 คน จากทั้ง 4 การศึกษา พบว่าการตรวจพบ มะเร็งปากมดลูกใน 2.5 ปีแรกของการตรวจคัดกรองทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่าง

กัน (relative risk (RR) 0.79; 95% confidence interval (CI) 0.46-1.36) และเมื่อติดตามเป็นเวลายาวนานขึ้นจะพบว่า พบ มะเร็งปากมดลูกในกลุ่มที่คัดกรองด้วยการตรวจ HPV น้อยกว่ากลุ่มที่ตรวจคัดกรองด้วย cytology (RR 0.45; 95% CI 0.25-0.81) โดยค่า RR จะต่ำที่สุดในสตรีที่มีช่วงอายุระหว่าง 30-34 ปี (RR 0.36; 95% CI 0.14-0.94) แสดงถึงประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองที่สูงกว่าของ HPV test ในช่วงกลุ่มอายุนี้นี้ สำหรับอุบัติการณ์การเกิดโรค มะเร็งปากมดลูกสะสม (cumulative incidence rates) ในสตรีที่ผลการตรวจคัดกรองให้ผลลบเมื่อเริ่มเข้าสู่งานวิจัย (negative entry test) ของ HPV tests เท่ากับ 4.6/100,000 ที่ 3.5 ปี และ 8.7/100,000 ที่ 5.5 ปี ในขณะที่การตรวจด้วยวิธี cytology เท่ากับ 15.4/100,000 ที่ 3.5 ปี และ 36.0/100,000 ที่ 5.5 ปีตามลำดับ<sup>11</sup> จากงานวิจัยดังกล่าวทั้งหมดข้างต้น สรุปว่าการตรวจคัดกรองโรค มะเร็งปากมดลูกด้วย HPV test ทุก 5 ปี สามารถป้องกันการเกิดโรค มะเร็งปากมดลูกได้ดีกว่าการตรวจด้วยวิธี cytology เพียงอย่างเดียว ทุก 3 ปี ล่าสุดเมื่อเดือนเมษายน ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้รับรองการตรวจหาเชื้อ HPV เพียงอย่างเดียว (primary HPV testing) ให้เป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองโรค มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีอายุ 25 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วย HPV testing ยังมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงมูลค่าของการตรวจคัดกรองทั้ง 2 วิธี จึงทำให้การตรวจด้วย HPV testing อย่างเดียวยังไม่ได้รับการยอมรับอย่างเป็นทางการมาตรฐานสากลให้เป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองโรค มะเร็งปากมดลูกในปัจจุบัน

**2.2.2 การใช้ HPV testing ร่วมกับ cytology (co-testing)** มีการศึกษามากมายศึกษาถึงการใช้ co-testing ในการคัดกรองสตรีอายุ 30 ปีขึ้นไป และพบว่าในกรณีที่การตรวจทั้งสองอย่างให้ผลลบ โอกาสเกิดรอยโรคตั้งแต่ CIN 2 ขึ้นไปภายใน 3 ปีมีต่ำมาก ซึ่งหมายถึงคุณค่าในการทำนายผลลบสูงมาก เกือบร้อยละ 100 ดังนั้นการใช้ co-testing ในสตรีที่มีอายุ 30 ปีขึ้นไป จึงได้รับการยอมรับจาก American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) และถือเป็นวิธีการตรวจคัดกรองตามมาตรฐานสากลในปัจจุบัน

**2.3 การตรวจด้วยน้ำส้มสายชู (visual inspection with acetic acid; VIA)** ทำได้โดยใช้น้ำส้มสายชู หรือน้ำยา acetic acid เจือจาง 3-5% ขโหลลงบนปากมดลูกนาน 1 นาที แล้วสังเกตการเปลี่ยนแปลงของสีบริเวณปากมดลูก บริเวณที่ปกติจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงของสี บริเวณของ transformation zone หรือ บริเวณที่มี immature squamous metaplasia จะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นฝ้าขาว บาง ๆ ส่วนบริเวณที่มีความผิดปกติของเยื่อผิว จะมีการเปลี่ยนแปลงของผิวปากมดลูกจากสีชมพูกลายเป็นสีขาว ซึ่งเรียกว่า aceto-white lesion บริเวณที่มีความผิดปกติมาก จะมีสีขาวเข้มกว่าและติดสีชว นานกว่าบริเวณที่ผิดปกติ น้อย

การตรวจด้วยน้ำส้มสายชู หรือ VIA นั้น เป็นอีกวิธีการหนึ่งซึ่งสามารถนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองเพื่อหาความผิดปกติบริเวณปากมดลูกได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศที่กำลังพัฒนาที่การตรวจคัดกรองด้วยเซลล์วิทยา และการให้บริการการส่องกล้องขยายทางช่องคลอด (colposcope) ภายหลังการตรวจพบความผิดปกติจาก cytology ไม่เพียงพอต่อจำนวนประชากรในพื้นที่นั้น ๆ

ในปี ค.ศ.2000 ประเทศไทยโดยความร่วมมือระหว่าง องค์การ Johns Hopkins Program for International Education in Gynecology and Obstetrics (JHPIEGO) กับราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และมหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ทำการศึกษาการป้องกันมะเร็งปากมดลูกแบบหุติยภูมิ ที่โรงพยาบาลชุมชน 4 แห่งในจังหวัดร้อยเอ็ด สรุปว่า การตรวจคัดกรองโดยวิธี VIA และการบำบัดโดยการจี้เย็น (cryotherapy) ด้วยก๊าซ carbon dioxide ในรูปแบบ single visit approach โดยพยาบาลวิชาชีพที่ผ่านการฝึกอบรมสามารถทำได้ อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย<sup>12</sup>

ในวชิรพยาบาลเองมีการศึกษาการใช้ VIA ในการค้นหาความผิดปกติ ระดับ HSIL ขึ้นไปของผู้ป่วยที่ตรวจ Pap smear แล้วมีผลเป็น ASC-US หรือ LSIL จำนวน 106 คนพบว่า VIA positive 33 ราย (ร้อยละ 31) และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เป็น HSIL จากการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน คือ colposcope จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 42.4) และมีผู้ป่วยเพียง 2 รายเท่านั้นที่ผล VIA negative แต่ ตรวจพบ HSIL จาก colposcope โดยสรุปคือ ค่าความไว ความจำเพาะ

PPV และ NPV ของการใช้ VIA ในการค้นหา high-grade lesion คือ ร้อยละ 87.5, 78.8, 42.4 และ 97.2 ตามลำดับ<sup>13</sup>

ข้อดีของการตรวจคัดกรองด้วย VIA คือ

1. สามารถให้บริการได้ด้วยบุคลากรทางสาธารณสุขอื่น ๆ ที่ไม่ใช่แพทย์ เช่น พยาบาล หรือเจ้าหน้าที่สาธารณสุขที่ผ่านการฝึกอบรมที่ได้มาตรฐาน
2. สามารถทำได้ทั้งสถานบริการทางสาธารณสุขทุกแห่ง แม้แต่สถานอนามัย เพราะการตรวจดังกล่าวไม่ต้องการใช้เครื่องมือที่ซับซ้อน
3. สามารถบอกขนาด และตำแหน่งของบริเวณที่ผิดปกติ ได้เหมือนกับการตรวจด้วย colposcope
4. สามารถทราบผลและให้การรักษาได้ทันที
5. มีข้อมูลที่บ่งว่าการตรวจด้วย VIA มีความไวสูงกว่าการตรวจด้วย Pap smear

ข้อเสียของการตรวจคัดกรองด้วย VIA คือ

1. ยังไม่มีองค์กรที่ทำหน้าที่รับผิดชอบในการฝึกอบรมเจ้าหน้าที่ทางสาธารณสุขในการตรวจคัดกรองด้วยวิธี VIA ที่ชัดเจน
  2. การตรวจจะไม่สามารถแปลผลได้ กรณีที่เห็น T-zone ได้ไม่ครบ และแม้ในผู้ป่วยที่เห็น T-zone ครบ ก็ไม่สามารถบอกได้ว่ามีความผิดปกติอยู่ภายใน endocervical canal หรือไม่
  3. ไม่มีผลทางเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย ทำให้ไม่สามารถระบุระดับความผิดปกติที่ชัดเจนได้ และอาจมีผลต่อการรวบรวมข้อมูลสำหรับการศึกษาย้อนหลังต่อไปในอนาคต
  4. แม้ VIA จะมีความไวสูงกว่า แต่ในทางกลับกันก็มีความจำเพาะต่ำกว่า นั่นคือการตรวจด้วย VIA จะเกิดผลบวกสูงกว่า จึงอาจทำให้เกิดการรักษาที่มากเกินไป (overtreatment) ได้
- โดยสรุป การตรวจคัดกรองด้วยวิธี VIA เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมสำหรับใช้ในประเทศกำลังพัฒนา รวมถึงประเทศไทยที่มีทรัพยากรจำกัด โดยเฉพาะจำนวนพยาธิแพทย์และนักเทคนิคการแพทย์ด้านเซลล์วิทยา แต่ปัญหาที่สำคัญคือยังไม่มีองค์กรที่ทำหน้าที่รับผิดชอบในการฝึกอบรมทั้งครูฝึกและบุคลากรที่จะให้บริการ VIA อย่างมีประสิทธิภาพ

### 3. การป้องกันตติยภูมิ (Tertiary prevention)

คือการรักษาผู้ป่วยให้หายจากโรค หรือมีชีวิตและระยะปลอดโรคที่ยาวนานขึ้น ซึ่งจะได้กล่าวถึงในรายละเอียดต่อไปในหมวดของการรักษา

สำหรับการตรวจคัดกรองนั้น American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)<sup>14</sup> ได้มีข้อแนะนำในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูก ดังนี้

1. เริ่มการตรวจคัดกรอง (screening) ในสตรีที่มีอายุ 21 ปีขึ้นไป หากอายุน้อยกว่า 21 ปีไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรอง แต่ควรให้การแนะนำเรื่องโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
2. สตรีอายุ 21-29 ปี ตรวจ cytology ทุก 3 ปี โดยวิธี Pap smear หรือ liquid-base cytology ก็ได้
3. สตรีอายุ 30-65 ปี ตรวจ cytology ทุก 3 ปี หรือตรวจ cytology ร่วมกับการตรวจหาเชื้อ HPV (co-testing) ทุก 5 ปี
4. สตรีที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ให้หยุดการตรวจคัดกรองได้ เว้นแต่ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็น CIN 2 หรือสูงกว่า ควรได้รับการตรวจคัดกรองต่อเนื่องไปอย่างน้อย 20 ปี
5. สตรีที่ตัดมดลูกแล้วไม่ต้องรับการตรวจคัดกรองอีก ยกเว้นแต่การตัดมดลูกนั้น เป็นการรักษา pre-invasive lesion

### สรุป

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งในสตรีที่พบบ่อยเป็นอันดับสองของประเทศไทยรองจากมะเร็งเต้านม และถือว่าเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งของสาธารณสุขไทย มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่ทราบสาเหตุและสามารถป้องกันได้ ทั้งจากการฉีดวัคซีนและการตรวจคัดกรองด้วยวิธีต่าง ๆ แต่จำนวนผู้ป่วยในประเทศไทยแม้จะลดลงบ้าง แต่อุบัติการณ์การเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตยังคงสูงอยู่ ทั้งนี้สาเหตุเกิดจากการที่ประชากรชาวไทยไม่สามารถเข้าถึงวิธีการป้องกันเหล่านี้ เนื่องจากราคาของวัคซีนที่ยังคงสูงอยู่ ทำให้ประชากรเพียงส่วนน้อยที่จะสามารถเข้าถึงและได้รับการฉีดวัคซีน และด้วยเหตุผลเดียวกันทำให้ประเทศไทยยังไม่

สามารถบรรจุ วัคซีน HPV เข้าเป็นวัคซีนระดับชาติได้ นอกจากนี้ ยังพบว่าประชาชนยังขาดความรู้ความเข้าใจ และความตระหนักในเรื่องของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูก ซึ่งถือว่าเป็นกลไกสำคัญอีกประการหนึ่งในการลดอุบัติการณ์การเกิดโรคในประเทศไทย จึงเป็นหน้าที่ของบุคลากรทางสาธารณสุขทุกระดับชั้น ตั้งแต่ แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่สาธารณสุข ที่จะต้องมีความรู้ในเรื่องของการตรวจคัดกรองนี้เป็นอย่างดีเพื่อที่จะถ่ายทอดความรู้เหล่านี้ไปยังทั่วทุกภูมิภาคของประเทศไทย เพื่อให้ประชาชนได้รับความรู้และเกิดการตื่นตัวที่จะดูแลตนเองให้ปลอดภัยจากโรคร้ายนี้ต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189: 12-9
3. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. JAMA 2013 May 1;309(17):1793-802.
4. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination Results from a randomized study. Hum Vaccin 2014;10(5): 1155-65

5. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360: 1385–94.
6. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
7. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357: 1589-97.
8. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13: 78-88.
9. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 672-82.
10. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 249- 57.
11. Ronco G, Dillner J, Elfstrom 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: 524-32.
12. The Royal Thai College of Obstetricians and Gynecologists (RTCOC)/JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group (JCCCPG). Safety, acceptability and feasibility of a single-visit approach to cervical cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. *Lancet* 2003;361: 814-20.
13. Pothisuwan M, Pataradool K, Tangjitgamol S, Srijaipracharoen S, Manusirivithaya S, Thawaramorn T. Visual inspection with acetic acid for detection of high grade lesion in atypical squamous cells and low grade squamous intraepithelial lesions from cervical Pap smear. *J Gynecol Oncol* 2011;22: 145-51.
14. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Update consensus guideline for the management of abnormal cervical screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121: 829-46.

