

## บทปริทัศน์

## Review Article

แนวปฏิบัติที่อิงความเสี่ยงสำหรับ  
ผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก  
Risk-Based Management Guidelines for  
Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Pre-Cervical Cancer Stage

พระพี อานนท์\*

Pornrapee Arnont\*

\*กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี

\*Department of Obstetrics and Gynecology, Pathum Thani Hospital, Pathum Thani

Corresponding author e-mail address: bo-ar@hotmail.com

Received: February 26, 2021

Revised: August 20, 2021

Accepted: August 30, 2021

**Abstract**

Pre-cancerous screening for cervical cancer can significantly reduce the incidence and mortality of cervical cancer. Its success depends on the screening system. Over the years, clinical practice guidelines have been established in the care of women with abnormal cervical screening results and pre-cancerous cervical screenings to improve service quality. While knowledge and technology have increased and developed rapidly. It is important to continuously update clinical practice guidelines. The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) guidelines for the care of abnormal cervical screening results and pre-cancerous stages have been revised in 2019 based on the original concept of the previous year. It is based on the original concept of the 2012 guidelines, which is risk-based, but has been applied more broadly and comprehensively. The new guideline focuses on comprehensive, risk-based care for each patient, using current results combined with a history of past results to calculate a patient's current and future risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or more severe (CIN 3+). This paper presents a review of the guidelines and relevant empirical evidence aiming to spread awareness about new guidelines for the care of abnormal cervical screening outcomes and pre-cancerous stages.

**Keywords:** cervical cytology, pre-cancerous stages, management of abnormal cervical screening tests, guidelines, cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

*Buddhachinaraj Med J 2021;38(2):273-86.*

## บทคัดย่อ

การตรวจคัดกรองระยะก่อนมะเร็งปากมดลูกสามารถลดอุบัติการณ์และอัตราการตายจากมะเร็งปากมดลูกได้อย่างชัดเจน ความสำเร็จดังกล่าวขึ้นกับระบบการตรวจคัดกรอง หลายปีที่ผ่านมาได้กำหนดแนวปฏิบัติทางคลินิกในการดูแลสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและระยะก่อนมะเร็งปากมดลูกเพื่อพัฒนาคุณภาพการให้บริการ ในขณะที่องค์ความรู้และเทคโนโลยีได้เพิ่มขึ้นและพัฒนาอย่างรวดเร็ว การปรับปรุงแนวปฏิบัติทางคลินิกให้ทันสมัยอย่างต่อเนื่องนับเป็นเรื่องสำคัญ แนวปฏิบัติในการดูแลผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและระยะก่อนมะเร็งปากมดลูกของ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ได้ปรับปรุงใหม่ในปี พ.ศ. 2562 โดยยึดแนวคิดเดิมของแนวปฏิบัติเดิมปี พ.ศ. 2555 คืออิงความเสี่ยง (risk-based) แต่นำมาใช้ให้กว้างขวางและครอบคลุมมากขึ้น แนวปฏิบัติใหม่นี้เน้นการดูแลแบบครอบคลุมในผู้ป่วยแต่ละรายตามความเสี่ยงโดยใช้ผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจในอดีตเพื่อประเมินความเสี่ยงในการมีหรือการเกิดมะเร็งในเยื่อระดับ 3 หรือที่รุนแรงกว่า (CIN 3+) ของผู้ป่วยในปัจจุบันและอนาคต บทความนี้นำเสนอการทบทวนแนวปฏิบัติและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวข้องโดยมุ่งหวังเผยแพร่ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับแนวปฏิบัติใหม่ในการดูแลผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก

**คำสำคัญ:** การตรวจเซลล์วิทยาที่ปากมดลูก, ระยะก่อนมะเร็ง, การดูแลผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ, แนวปฏิบัติ, มะเร็งปากมดลูกในเยื่อ

พุทธชินราชเวชสาร 2564;38(2):273-86.

## บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของคนไทยในอันดับที่หนึ่ง รองลงมา คือ อุบัติเหตุและโรคหัวใจ โดยมะเร็งที่พบเป็นอันดับหนึ่งของสตรีไทย คือ มะเร็งเต้านม ส่วนอันดับที่สามคือ มะเร็งปากมดลูก<sup>1</sup> สาเหตุสำคัญหลักของมะเร็งปากมดลูก คือ การติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (human papillomavirus: HPV) ชนิดความเสี่ยงสูงหรือชนิดก่อมะเร็ง (high-risk) มะเร็งปากมดลูกแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะก่อนมะเร็ง (preinvasive disease) และมะเร็งระยะลุกลาม (invasive disease) มะเร็งปากมดลูกสามารถป้องกันอย่างได้ผลและสามารถตรวจคัดกรองหาความผิดปกติได้ตั้งแต่ระยะก่อนมะเร็งหรือที่เรียกว่ามะเร็งในเยื่อ (cervical intraepithelial neoplasia: CIN) และสามารถรักษาได้ผลดี ช่วยลดอุบัติการณ์ (incidence) ของมะเร็งระยะลุกลามได้ ในประเทศที่พัฒนาแล้วมีระบบการตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพทำให้พบจำนวนผู้ป่วยระยะก่อนมะเร็งมากและมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกน้อยกว่ามาก<sup>2</sup>

อย่างไรก็ตามในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาได้พบกระบวนทัศน์ของหลักการหลายด้านทั้งการใช้วัคซีนป้องกันมะเร็ง

ปากมดลูก การตรวจคัดกรอง แนวทางปฏิบัติที่ได้เปลี่ยนแปลงไปอย่างมากและเร็วโดยอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ รวมทั้งใช้แนวคิดและแนวทางการปฏิบัติจากประเทศตะวันตกโดยเฉพาะสหรัฐอเมริกาจึงทำให้แพทย์ที่ทำเวชปฏิบัติไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ทันหรือบางกรณีไม่สามารถเปลี่ยนได้เนื่องจากข้อจำกัดในด้านต่าง ๆ ความไม่พร้อม การเข้าถึงองค์ความรู้ร่วมสมัย โครงสร้างพื้นฐานหรืองบประมาณ สภาพเศรษฐกิจ และค่านิยมของประชาชนทั่วไป<sup>3-5</sup> บทความนี้จึงนำเสนอความรู้เกี่ยวกับแนวทางการตรวจคัดกรองระยะก่อนมะเร็งปากมดลูกในด้านแนวคิดและแนวปฏิบัติปัจจุบันในการดูแลสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติและการรักษาระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก<sup>6</sup> *ประการแรก* ข้อสรุปหลักการเหตุผลและประเด็นต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงหลักที่ได้ปรับปรุงจากแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติฉบับเดิม<sup>7</sup> *ประการที่ 2* หลักการนำตารางค้นหา (look-up table)<sup>8</sup> ไปใช้จริง *ประการที่ 3* ข้อยกเว้นในการใช้ตารางความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ *ประการที่ 4*

การดูแลรักษารอยโรคระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN) และ AIS (adenocarcinoma in situ) และ/หรือการสุดท้าย คือ การดูแลผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 25 ปี สำหรับรายละเอียดเพิ่มเติม วิธีใช้ และตัวอย่างการนำไปใช้สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิงและโปรแกรมสำเร็จรูปของ ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับแพทย์ที่ทำเวชปฏิบัติตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้พัฒนาความรู้และศักยภาพดังกล่าวยิ่งขึ้นต่อไป

### แนวปฏิบัติแบบอิงความเสี่ยงของสตรีแต่ละคน (risk-based) ไม่ใช่อิงผลการตรวจคัดกรอง (result-based): จากแนวคิดสู่การปฏิบัติ

ปัจจุบันวิธีป้องกันและการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้เปลี่ยนแปลงเป็นอย่างมาก ได้แก่ การฉีดวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกแบบ 9 สายพันธุ์ การตรวจคัดกรองด้วยการตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี (HPV test) ซึ่งเดิมใช้การตรวจคู่กันระหว่างเซลล์วิทยา (cytology) กับ การตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี หรือที่เรียกว่า cotest และกำลังเปลี่ยนไปใช้การตรวจคัดกรองหาเชื้อไวรัสเอชพีวีปฐมภูมิ (primary HPV screening) ในปัจจุบัน<sup>6,9</sup> ส่วนแนวปฏิบัติปัจจุบันในการดูแลผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกที่ผิดปกติและระยะก่อนมะเร็งปากมดลูกได้ปรับปรุงใหม่ตามฉันทามติของ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)<sup>6</sup> โดยก่อนหน้านี้ใช้แนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติ ปี พ.ศ. 2555<sup>7</sup> แนวคิดในปัจจุบัน คือ “อิงความเสี่ยง (risk-based) ไม่ได้อิงผลการตรวจ (result-based)”<sup>6,10</sup> โดยแบ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงในระดับต่าง ๆ แยกออกจากกันโดยชัดเจน กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากที่สุดควรได้รับการรักษาแบบทันที (expedited treatment) โดยไม่จำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปี (colposcopic biopsy) ส่วนกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางจำเป็นต้องได้รับการตรวจและตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปี สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจและตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปี แต่ใช้การเฝ้าระวัง

ในช่วงเวลาสั้น ๆ ทุก 1-3 ปี ส่วนกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำสุดให้รับการตรวจคัดกรองตามปกติในระยะทุก 5 ปี<sup>6-7,10-11</sup>

แนวทางปฏิบัติปัจจุบันถูกออกแบบให้สามารถปรับใช้ได้อย่างยั่งยืน ไม่ต้องเปลี่ยนบ่อยครั้งและสามารถรองรับการตรวจวิธีใหม่ ๆ ในอนาคต ตลอดจนรองรับอนาคตที่ความชุกของมะเร็งในเยื่อระดับ 3 หรือที่รุนแรงกว่า (รวมเรียกว่า CIN3+) ในประชากรทั้งหมดเริ่มลดลง ซึ่งเป็นผลจากการใช้วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกอย่างแพร่หลายมากขึ้น<sup>12</sup> โดยยังยึดแนวคิดเดิมในการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติปี พ.ศ. 2555 คือ “equal management of equal risk”<sup>7</sup> แต่นำมาใช้ให้กว้างขวางและครอบคลุมมากขึ้น โดยถือเอา CIN3+ (CIN3, มะเร็งลูกกลม และรวมถึง adenocarcinoma in situ: AIS) ซึ่งเป็นระยะก่อนมะเร็งที่ปากมดลูกที่ใช้เป็นตัวชี้วัดความเสี่ยง<sup>6</sup> ส่วนการแบ่งระยะแบบ Lower Anogenital Squamous Terminology<sup>13-14</sup> ไม่ได้นำมาใช้เพราะขาดข้อมูลและหลักฐานจากการศึกษาที่เพียงพอ<sup>10</sup> จากผลการวิจัยและผลการศึกษาที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในช่วงปี พ.ศ. 2563 ได้สรุปหลักการและประเด็นต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงหลักที่เปลี่ยนไปจากแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติเดิม<sup>6</sup> ดังนี้

### คำแนะนำอิงความเสี่ยง (risk-based) ไม่ใช่อิงผลการตรวจ (result-based)

คำแนะนำในการดูแลทางคลินิก (รวมทั้งกรณีที่ไม่ทราบประวัติ) ดังนั้น ในสตรีที่มีผลการตรวจในปัจจุบันแบบเดียวกันอาจนำไปสู่วิธีดูแลทางคลินิกที่แตกต่างกันในสตรีแต่ละราย ขึ้นกับประวัติของผลการตรวจในอดีตและความเสี่ยงอื่น ๆ<sup>6,8,10-11</sup>

### แนวทางเน้นลดการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีในสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำมาก

โดยแนะนำให้ตรวจซ้ำด้วยการตรวจ HPV test หรือ cotest ที่ 1 ปีในสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติแบบไม่รุนแรง (minor abnormality) ซึ่งมีความเสี่ยงของ CIN3+ ต่ำ<sup>6</sup> ตัวอย่างเช่นสตรีที่มีผลการตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวีให้ผลบวก (HPV positive) และมี

ผลเซลล์วิทยาผิดปกติขั้นต่ำ (low-grade cytology เช่น atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) โดยมีประวัติผลการตรวจ HPV test หรือ cotest ให้ผลปกติมาก่อนในอดีต ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป<sup>8</sup>

### คำแนะนำในการรักษาแบบทันที (expedited treatment)

การรักษาแบบทันที คือ การรักษาโดยไม่ผ่านการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไปและไม่ตั้งครรภ์ โดยแนะนำการรักษาแบบทันทีมากกว่าเมื่อความเสี่ยงของ CIN3+ ในขณะนั้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 (preferred) ส่วนความเสี่ยงที่อยู่ระหว่างร้อยละ 25 และ 60 ยอมรับการให้การรักษาแบบทันที (acceptable)<sup>6,8</sup> ทั้งนี้แนะนำการรักษาแบบทันทีมากกว่าในกรณี

สตรีที่อายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไปและไม่ตั้งครรภ์ที่มีผลเซลล์วิทยาเป็นผลเซลล์วิทยาผิดปกติขั้นสูง (high-grade squamous intraepithelial lesion: HSIL) พร้อมกับผล HPV test สายพันธุ์ที่ 16 ให้ผลบวก (HPV genotype-16 positive)<sup>13</sup> หรือ

ผู้ป่วย HPV-positive HSIL ที่ไม่เคยหรือไม่เคยได้รับการตรวจคัดกรองมาก่อน (โดยไม่คำนึงถึงสายพันธุ์ของเชื้อเอชพีวี)<sup>11</sup>

ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจ หากแพทย์พิจารณาการรักษาวิธีนี้

### คำแนะนำในการรักษาโดยการตัดปากมดลูกออก (cervical excisional treatment)

การรักษาแบบตัดปากมดลูกออกใช้ในการรักษา histologic HSIL (CIN2 หรือ CIN3) มากกว่าการรักษาแบบทำลาย (ablative treatment)<sup>6</sup> และแนะนำการรักษาแบบตัดปากมดลูกออกใน adenocarcinoma in situ (AIS)<sup>14</sup> ส่วนการเฝ้าตรวจติดตามเป็นการรักษาที่แนะนำสำหรับ CIN1 มากกว่า<sup>6-7</sup>

### การรายงานผลทางพยาธิวิทยา

การรายงานผลทางพยาธิวิทยาโดยอ้างอิงตามระบบ Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST)/World Health Organization (WHO)<sup>15-16</sup> แนะนำให้ระบุค่าขยาย CIN2 หรือ CIN3<sup>6</sup>

### การคัดกรองตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวีปฐมภูมิ (primary HPV testing)

ผลตรวจการคัดกรองตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวีปฐมภูมิที่รายงานผลเป็นบวกไม่ว่าจะเป็นสายพันธุ์ (genotype) ใดก็ควรทำ reflex triage testing<sup>6</sup> จากสิ่งส่งตรวจเดียวกันในห้องปฏิบัติการเดียวกัน อาทิเช่น การตรวจด้วยเซลล์วิทยาโดยอัตโนมัติ (reflex cytology) ด้วยเหตุผลที่ว่า

การทำ reflex triage testing มีผลเปลี่ยนแปลงการรักษาในสตรีรายนั้น ๆ ตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยที่การทดสอบหาเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดสายพันธุ์ 16 ให้ผลบวก และผลเซลล์วิทยาเป็น HSIL สามารถรักษาแบบทันทีโดยไม่ต้องตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป<sup>13</sup>

การติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดสายพันธุ์ 16 และ 18 มีความเสี่ยง CIN3 หรือมะเร็งช่องคลอดสูงที่สุด<sup>17</sup> ดังนั้น แม้ว่าผลตรวจเซลล์วิทยาเป็นปกติ (NILM) ก็จำเป็นต้องตรวจประเมินเพิ่มเติมด้วยการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคป

กรณีที่ HPV test ชนิดสายพันธุ์ 16 และ 18 ให้ผลบวกแต่ไม่สามารถตรวจด้วยเซลล์วิทยาโดยอัตโนมัติในห้องปฏิบัติการเดียวกันได้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป

### การตรวจติดตามภายหลังการรักษา histologic HSIL/CIN2/CIN3 หรือ AIS

ภายหลังการรักษา histologic HSIL/CIN2/CIN3 หรือ AIS แนะนำให้ตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องทุก 3 ปีเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 25 ปี<sup>18</sup> ด้วย HPV based-test (HPV test หรือ cotest) และภายหลังครบ 25 ปีแล้วแนะนำให้เฝ้าติดตามต่อทุก 3 ปีตราบเท่าที่ผู้ป่วยมีสุขภาพดี ไม่มีโรครุนแรง และคาดว่าจะมีอายุขัยยาวนานสามารถรับการตรวจคัดกรองได้<sup>6</sup>

## วิธีตรวจคัดกรอง

การตรวจคัดกรองควรใช้การตรวจ HPV based-test เท่านั้น ส่วนเซลล์วิทยาเป็นที่ยอมรับเฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ HPV test หรือ cotest ได้<sup>19</sup> เนื่องจากความไวของเซลล์วิทยาน่าต่ำกว่า HPV test<sup>20</sup> จึงแนะนำให้ตรวจบ่อยกว่า โดยกรณีที่แนะนำให้ตรวจ HPV test หรือ cotest ทุก 1 ปีก็แนะนำให้ตรวจเซลล์วิทยาทุก 6 เดือน ส่วนกรณีที่แนะนำให้ตรวจ HPV test หรือ cotest ทุก 3 ปีก็แนะนำให้ตรวจเซลล์วิทยาทุก 1 ปี

การทดสอบหาเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิดสายพันธุ์ ความเสี่ยงสูงชนิดต่างๆ ควรใช้ให้สอดคล้องตามวัตถุประสงค์ที่ได้รับการอนุมัติและรับรองจากองค์การอาหารและยา (FDA) เท่านั้น ไม่ควรนำไปใช้ผิดประเภท โดย HPV test ชนิดที่ไม่ได้ผ่านการรับรองจาก FDA ให้ใช้ในการตรวจคัดกรองปฐมภูมิ (primary screening) รวมถึง HPV mRNA test ควรใช้ร่วมกับเซลล์วิทยาในรูปแบบ cotest เท่านั้น<sup>6,19</sup> จนกว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอ

## หลักการนำตารางค้นหา (look-up table) ไปใช้โดยสรุป (รูปที่ 1)

ตารางค้นหา (look-up table) การใช้ตารางความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติจากการศึกษาของ Egemen และคณะ<sup>8</sup> ทำให้สามารถประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยในแต่ละคน ข้อมูลที่สำคัญ ได้แก่ อายุและประวัติการตรวจคัดกรองในอดีต (รวมถึงการไม่ทราบประวัติการตรวจคัดกรอง) ปัจจัยที่ทำให้เปลี่ยนแปลงการดูแลทางคลินิกที่ชัดเจน ได้แก่

การตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติครั้งใหม่ โดยมีประวัติผลการตรวจคัดกรอง HPV test หรือ cotest ที่ปกติภายใน 5 ปีก่อนหน้า ความเสี่ยงของ CIN3+ จะลดลงถึงร้อยละ 50<sup>21</sup> จึงสามารถลดการนำผู้ป่วยมาตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีได้ โดยเลือกใช้การนัดตรวจติดตามแทน อย่างไรก็ตามกรณีเดียวกันคือถ้าตรวจพบผลการตรวจคัดกรองที่ผิดปกติครั้งใหม่โดยมีประวัติผลตรวจเซลล์วิทยาที่ปกติภายใน 3 ปีก่อนหน้านั้นไม่ได้ลดความเสี่ยงของ CIN3+ มากเช่นนั้น<sup>22</sup>

สตรีที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีและได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่าผลปกติหรือรอยโรคชั้นต่ำ (CIN1 or less) จะลดความเสี่ยงต่อการมีระยะก่อนมะเร็งหรือมะเร็งลุกลามอย่างมากภายใน 2 ปี<sup>23</sup> ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีและได้วินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปีได้ผลปกติหรือรอยโรคชั้นต่ำแล้วได้รับการนัดตรวจติดตามแล้วพบว่าไม่มีผลเซลล์วิทยาผิดปกติชั้นต่ำ ได้แก่ ASC-US หรือ LSIL ไม่จำเป็นต้องนัดผู้ป่วยมาเข้ารับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีอีกให้ใช้การนัดตรวจติดตามต่อเนื่อง

วิธีใช้ตารางค้นหา เริ่มต้นจากดูในคอลัมน์ในตารางความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น (immediate risk) เท่ากับ 4 หรือมากกว่าหรือไม่?

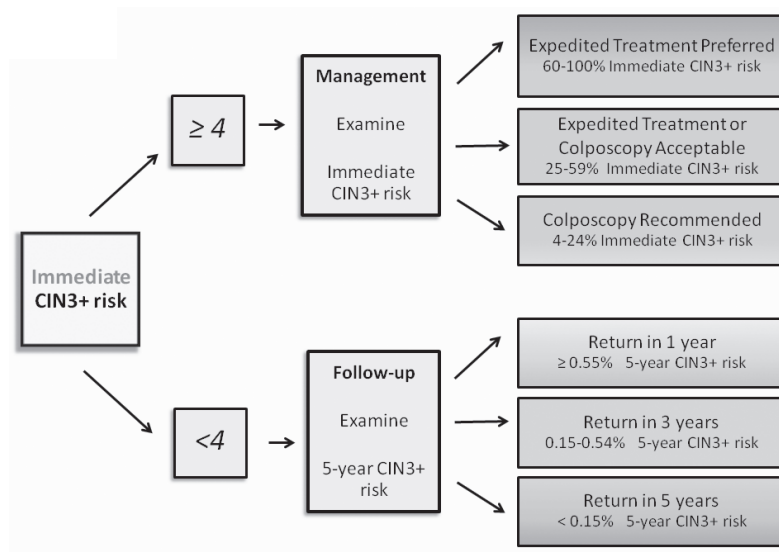
ถ้าเท่ากับ 4 หรือมากกว่า คำแนะนำในการดูแลรักษาจะยึดถือตาม “ความเสี่ยงประเมิน CIN3+ ในขณะนั้น” ถ้าน้อยกว่า 4 คำแนะนำในการดูแลรักษาจะยึดถือตามคอลัมน์ “ความเสี่ยง CIN3+ ที่ 5 ปี” ให้ตรวจสอบที่คอลัมน์ดังกล่าว

การเทียบความเสี่ยงกับชั้นความเสี่ยงและจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกจะทำให้ทราบวิธีจัดการดูแลหรือรักษา

แพทย์ผู้ดูแลสามารถใช้แนวปฏิบัติปัจจุบันที่อิงความเสี่ยงในการดูแลผลการตรวจคัดกรองปากมดลูกที่ผิดปกติ โดยใช้ตารางความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติตามจุดตัดการดำเนินการทางคลินิกจากการศึกษาของ Egemen และคณะ<sup>8</sup> และข้อมูลออนไลน์ <https://cervixca.nlm.nih.gov/RiskTables>



วิธีประเมินความเสี่ยง CIN3+ จากผลการตรวจในอดีตร่วมกับผลการตรวจในปัจจุบันเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสม



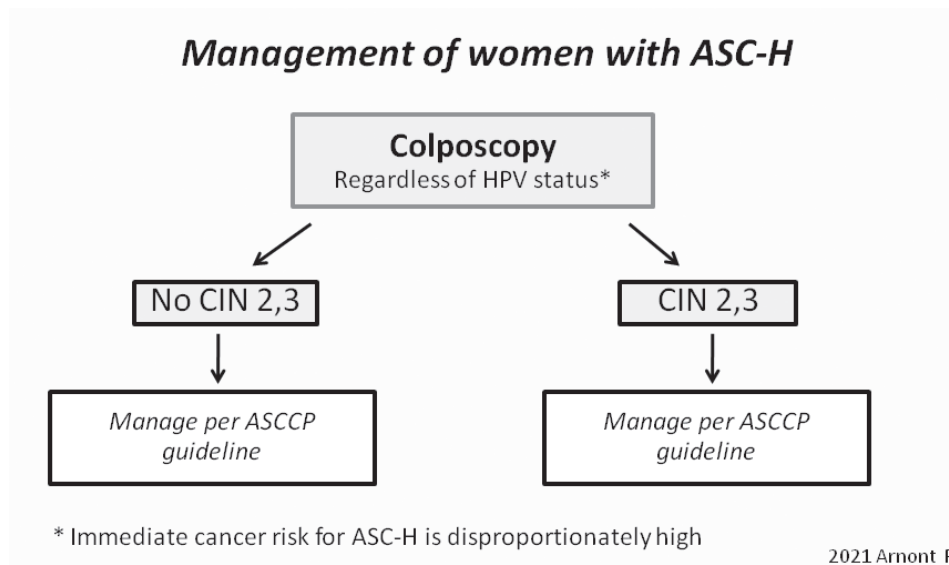
รูปที่ 1 วิธีใช้แนวทางปฏิบัติใหม่โดยอาศัยตารางความเสี่ยง CIN3+ ที่ประเมินโดยผลการตรวจคัดกรองในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจคัดกรองในอดีตและแนวทางปฏิบัติที่แบ่งเป็นชั้นความเสี่ยงโดยจุดตัดการดำเนินการทางคลินิก<sup>6</sup>

CIN3+: cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 3 หรือสูงกว่า

ข้อยกเว้นในการใช้ตารางความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ

การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASC-H<sup>6</sup> (รูปที่ 2)

การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น atypical glandular cell (AGC), adenocarcinoma in situ (AIS)<sup>6</sup> (รูปที่ 3)

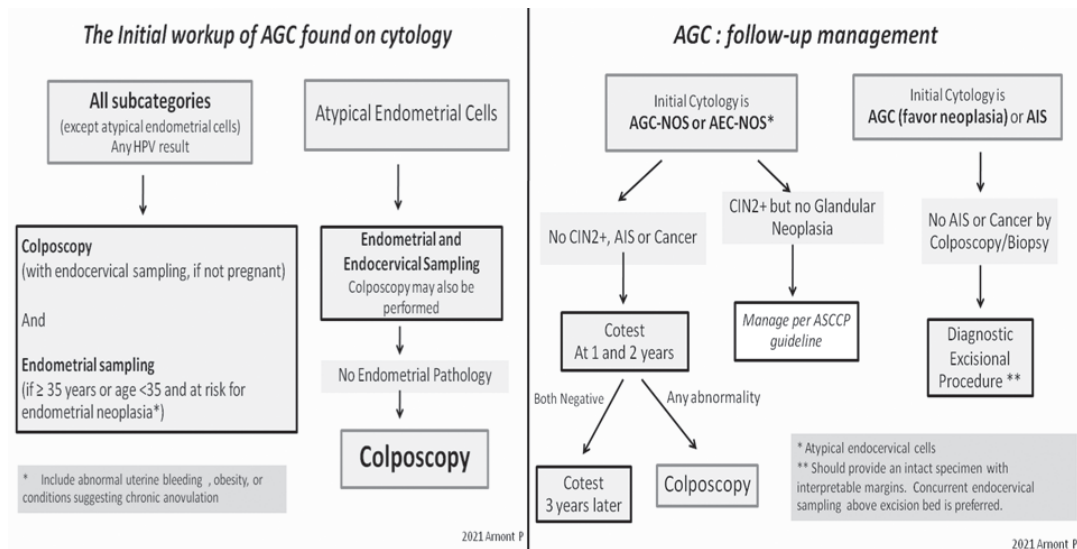


รูปที่ 2 การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น ASC-H<sup>6</sup>

ASC-H: atypical squamous cell cannot exclude HSIL: (high-grade squamous intraepithelial lesion)

HPV: human papilloma virus, CIN 2, 3: cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 2, 3

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology



รูปที่ 3 การดูแลสตรีที่มีผลการตรวจเซลล์วิทยาเป็น atypical glandular cell (AGC)<sup>6</sup>

HPV: human papilloma virus, **AGC-NOS**: atypical glandular cell-not otherwise specified

**AEC-NOS**: atypical endocervical cell-not otherwise specified

**AIS**: adenocarcinoma in situ, **CIN 2+**: cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 2 ขึ้นไป

**ASCCP**: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

### การดูแลรักษารอยโรคระยะก่อนมะเร็งปากมดลูก CIN และ AIS

ผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปีวินิจฉัยเป็น CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่า

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำ ส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องรักษา ใช้การนัดตรวจติดตาม<sup>7</sup> โดยใช้ตารางค้นหา (look-up table)<sup>8</sup> ตรวจสอบความเสี่ยงและแนวทางปฏิบัติ ความเสี่ยงแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ขึ้นกับระดับความรุนแรงของผลการตรวจคัดกรองของผู้ป่วยก่อนที่จะได้รับการส่งตัวเข้ารับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปี<sup>7</sup>

CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่าภายหลังการตรวจคัดกรอง ผิดปกติแบบไม่รุนแรง<sup>6</sup> (รูปที่ 4)

CIN1 หรือรุนแรงน้อยกว่าภายหลังการตรวจพบผลเซลล์วิทยาผิดปกติแบบรุนแรง (ASC-H หรือ HSIL)<sup>6</sup> (รูปที่ 5 และรูปที่ 6)

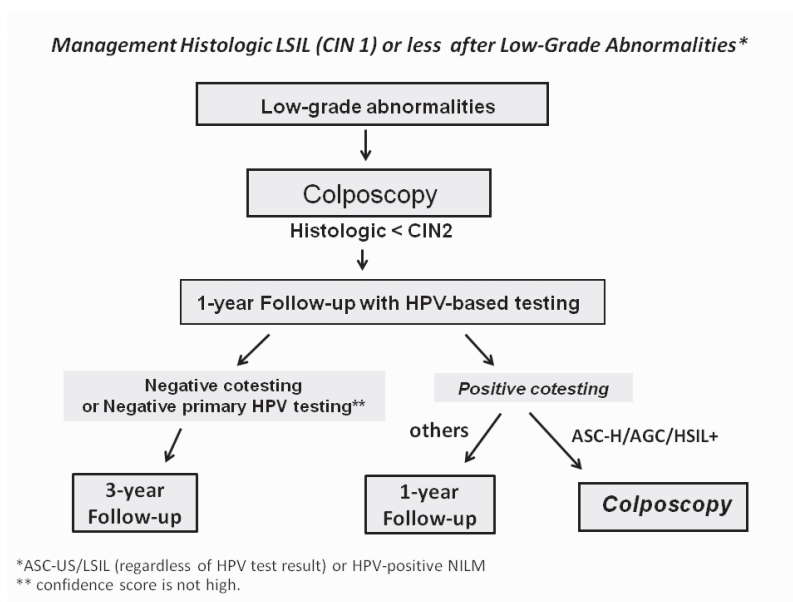
ผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปีวินิจฉัยเป็น CIN2 หรือ CIN3

ในผู้ป่วยที่ไม่ตั้งครรภ์รอยโรค CIN2 หรือ CIN3 แนะนำการรักษาไม่ยอมรับการเฝ้าติดตาม (unacceptable) (AII)<sup>6-7</sup> ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบ

ที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต มากกว่าความเสี่ยงของมะเร็ง (BII) สามารถเลือกการเฝ้าติดตามได้เฉพาะในบางราย<sup>6-7</sup> แต่ถ้าในรายที่ผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีไม่สามารถเห็น squamocolumnar junction และขอบด้านบนของรอยโรคได้ครบถ้วนและผลการส่องตรวจชิ้นเนื้อเยื่อช่องคอมดลูก (endocervical sampling: ECS) ให้ผลพยาธิวิทยา CIN2+ หรือ ungraded ต้องให้การรักษา ไม่ยอมรับการเฝ้าติดตาม (EIII)<sup>6</sup>

ผลพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปีวินิจฉัยเป็น HSIL (ไม่ไ้ระบุละเอียด)

ปัญหาคือในบางครั้งผลพยาธิวิทยาระบุเพียง HSIL กรณีเช่นนี้ไม่สามารถแยก CIN3 ได้ ดังนั้นในผลพยาธิวิทยา HSIL ที่ไม่ไ้ระบุรายละเอียด แนะนำว่าแพทย์ควรให้การรักษา (CIII) เพื่อความปลอดภัย อีกทางเลือกหนึ่งคือการขอทบทวนผลพยาธิวิทยากับพยาธิแพทย์เพื่อการระบุ CIN2 หรือ CIN3 เพื่อใช้กำหนดแนวทางการรักษาต่อไป<sup>6</sup>



รูปที่ 4 การดูแลและวิธีนัดตรวจติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปแล้ววินิจฉัยเป็น CIN1 หรือน้อยกว่า โดยมีผลเซลล์วิทยาจากหน้าผิวดมดลูกแบบไม่รุนแรง<sup>6</sup>

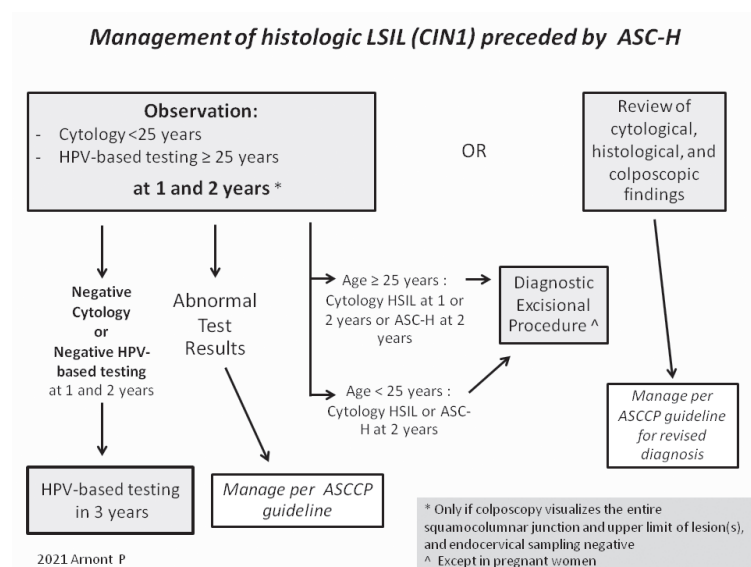
**a: ASC-US/LSIL** (atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous Intraepithelial lesion โดยไม่คำนึงถึงผลตรวจ HPV test หรือ HPV-positive **NILM** (negative for intraepithelial lesion or malignancy)

**b:** ความเชื่อมั่นอยู่ในระดับไม่สูง

**CIN1:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 1, **CIN2:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 2,

**HPV:** human papilloma virus, **AGC:** atypical glandular cell

**ASC-H:** atypical squamous cell cannot exclude **HSIL** (high-grade squamous intraepithelial lesion)



รูปที่ 5 การดูแลและวิธีนัดตรวจติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปแล้ววินิจฉัยเป็น CIN1 หรือน้อยกว่า โดยมีผลเซลล์วิทยาก่อนหน้าชนิด ASC-H<sup>6</sup>

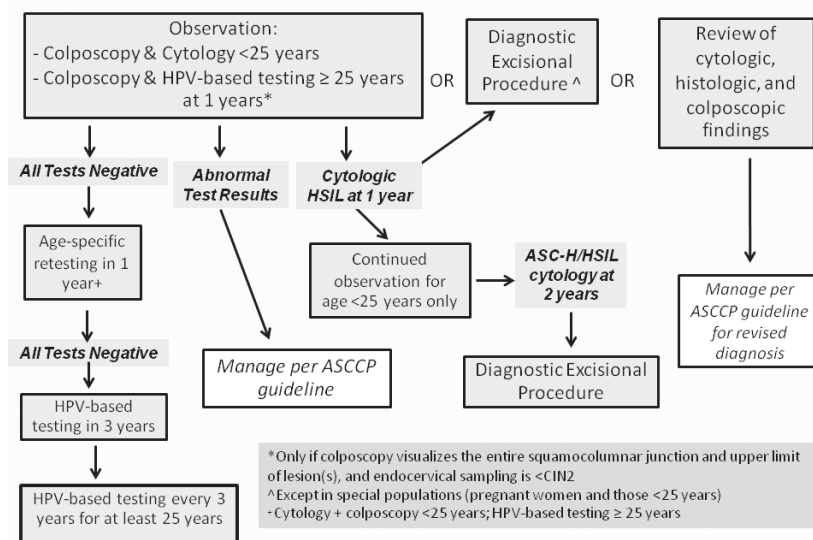
**LSIL:** low-grade squamous Intraepithelial lesion, **CIN1:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 1

**ASC-H:** atypical squamous cell cannot exclude HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)

**HPV:** human papilloma virus, **ASCCP:** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology



### Management of histologic LSIL (CIN1) preceded by HSIL Cytology



2021 Armont P

รูปที่ 6 การดูแลและวิธีนัดตรวจติดตามในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีวินิจฉัย CIN1 หรือน้อยกว่า โดยมีผลเซลล์วิทยา ก่อนหน้าชนิด HSIL<sup>6</sup>

**LSIL:** low-grade squamous Intraepithelial lesion, **CIN1:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 1

**HPV:** human papilloma virus, **CIN2:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 2

**ASC-H:** atypical squamous cell cannot exclude **HSIL:** (high-grade squamous intraepithelial lesion)

**ASCCP:** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

การนัดตรวจติดตามในระยะแรกภายหลังจากการรักษา HSIL ที่ยืนยันจากผลพยาธิวิทยา (รูปที่ 7)

กรณีนี้แนะนำให้ตรวจด้วย HPV-based test ที่ 6 เดือน โดยไม่คำนึงถึงสถานะของรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อจากการตัดปากมดลูกออก (BII) ถ้าผล HPV test ให้ผลบวก ควรตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีร่วมกับการตัดชั้นเนื้อ (AII)<sup>6</sup> โดยยอมรับทางเลือกที่นัดตรวจติดตามด้วยการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีและการส่องตรวจชั้นเนื้อเยื่อช่องคอมดลูกที่ 6 เดือน (BIII)<sup>6</sup> อย่างไรก็ตามในกรณีที่ขึ้นเนื้อจากการตัดปากมดลูกออกมีรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อ หรือการส่องตรวจชั้นเนื้อเยื่อช่องคอมดลูกในระหว่างการผ่าตัดพบ CIN2+ แพทย์สามารถเลือกการดูแลรักษาได้หลายวิธี ดังนี้

ในผู้ป่วยที่อายุ 25 ปีหรือมากกว่าที่ไม่กังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคตสามารถเลือกแนวทางได้ 2 วิธีที่เป็นที่ยอมรับ คือ การตัดปากมดลูกออกซ้ำอีกครั้ง หรือการเฝ้าตรวจติดตามซึ่งอาจตรวจด้วย HPV-based test ที่ 6 เดือน

หรือตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีและการส่องตรวจชั้นเนื้อเยื่อช่องคอมดลูกที่ 6 เดือน<sup>6</sup>

ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 25 ปีหรือกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคตแนะนำให้เฝ้าตรวจติดตาม<sup>6</sup>

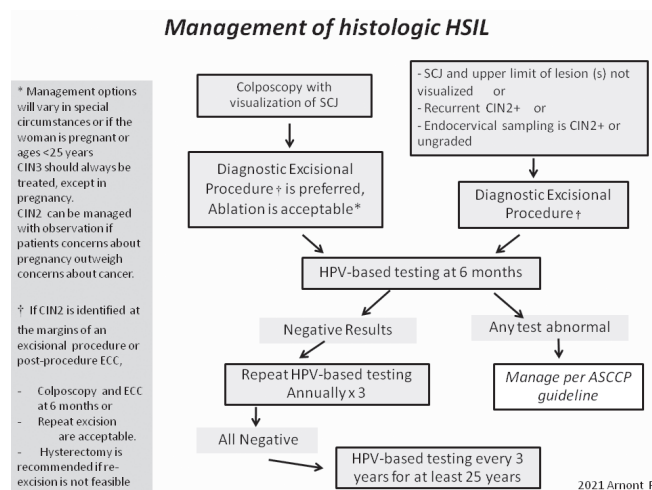
กรณีที่พบ HSIL, CIN2 หรือ CIN3 กลับเป็นซ้ำซึ่งยืนยันจากผลพยาธิวิทยาภายหลังการตัดปากมดลูกออกและไม่สามารถตัดปากมดลูกซ้ำอีกหรือไม่ต้องการแนะนำให้ผ่าตัดมดลูกออก (hysterectomy)<sup>6</sup>

การนัดตรวจติดตามในระยะยาวภายหลังจากการรักษาโรคขั้นสูงที่ยืนยันจากผลพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยา (รูปที่ 7)

ในระยะยาวแนะนำให้ตรวจติดตามทุก 3 ปีจนครบ 25 ปี<sup>6,18</sup> แม้อายุของผู้ป่วยจะมากกว่า 65 ปีก็ตาม (BII) ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาผลพยาธิวิทยาหรือเซลล์วิทยาชนิด high-grade, มีอายุถึง 65 ปี และตรวจติดตามระยะยาวครบ 25 ปีแล้วแนะนำให้เฝ้าตรวจ

ติดตามต่อไปทุก 3 ปีและสามารถตรวจติดตามต่อไป  
 ตราบเท่าที่ผู้ป่วยมีสุขภาพโดยทั่วไปดี (BIII) โดยประเมิน  
 ถึงประโยชน์ที่จะได้รับต่อสุขภาพโดยรวมและอายุขัย  
 ของผู้ป่วย<sup>6</sup>

การดูแล CIN2 ที่รายงานจากผลพยาธิวิทยาในกรณี  
 ที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการ  
 รักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต (รูปที่ 8)

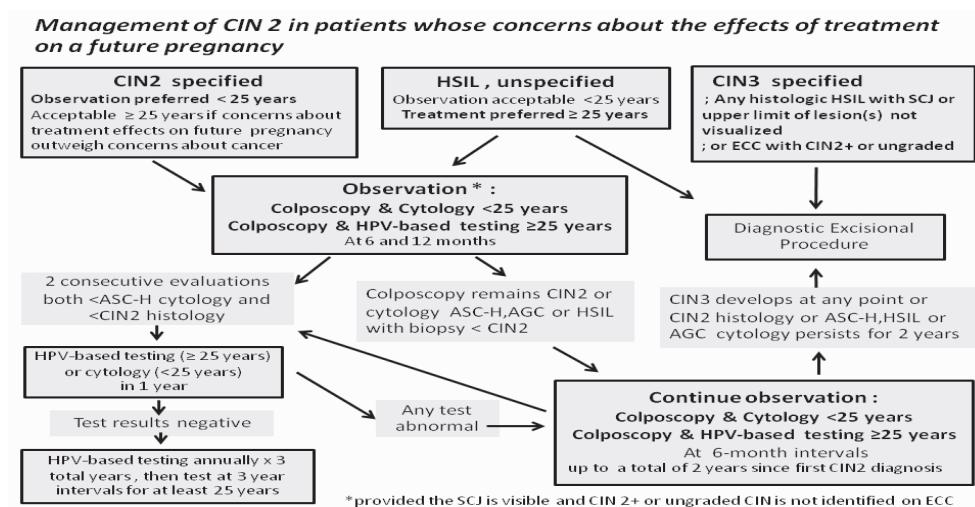


รูปที่ 7 แนวทางการดูแลรักษาและการเฝ้าติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากผลพยาธิวิทยา CIN2/CIN3 หรือ HSIL<sup>6</sup>

**HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion, **CIN2/CIN3:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 2/ระดับ 3

**ECC:** endocervical curettage, **SCJ:** squamo-columnar junction

**HPV:** human papilloma virus, **ASCCP:** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology



รูปที่ 8 แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยาเป็น CIN 2 ในกรณีที่ผู้ป่วยกังวลเรื่องผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นของการรักษาต่อผลการตั้งครรภ์ในอนาคต<sup>6</sup>

**CIN2/CIN3:** cervical intraepithelial neoplasia ระดับ 2/ระดับ 3

**SCJ:** squamo-columnar junction, **ECC:** endocervical curettage, **HPV:** human papilloma virus

**ASC-H:** atypical squamous cell cannot exclude **HSIL** (high-grade squamous intraepithelial lesion)

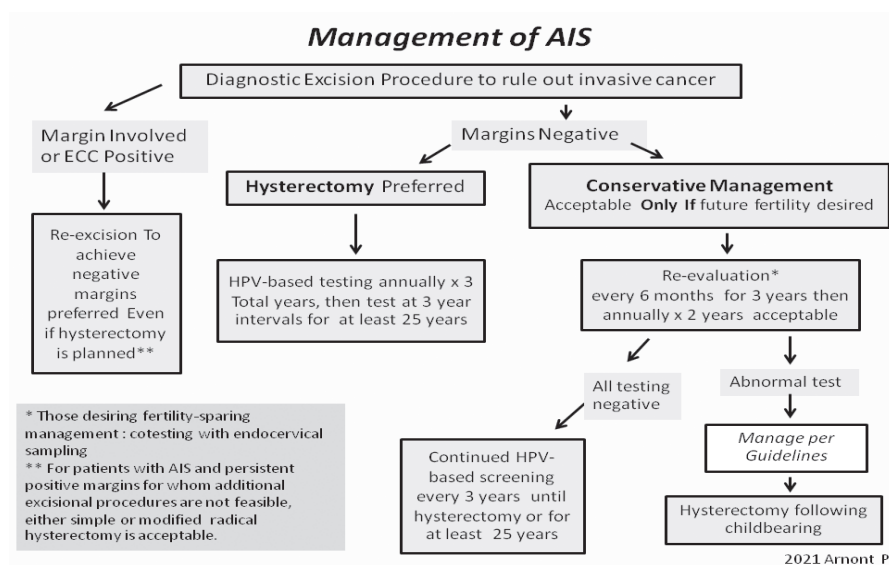
**AGC:** atypical glandular cell

## การดูแลรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma in situ (AIS) (รูปที่ 9)

### การดูแลผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 25 ปี

มะเร็งระยะลุกลามพบได้น้อยมากในสตรีอายุน้อยกว่า 25 ปี แม้จะพบความชุกของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี และรอยโรคชั้นสูงได้บ่อย (ซึ่งมักเป็น CIN2) เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยง CIN3+ ในประชากรกลุ่มนี้มีน้อยเพราะไม่ได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปี และตัดชิ้นเนื้อจึงไม่มีผลพยาธิวิทยา การประเมินความเสี่ยงยังทำได้ยากเพราะผลจากการฉีดวัคซีน

ป้องกันมะเร็งปากมดลูกในประชากรกลุ่มนี้เมื่อวัยเยาว์ จึงยังคงยึดตามแนวทางการดูแลสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปากมดลูกผิดปกติปี พ.ศ. 2555<sup>7</sup> ทั้งนี้ในปี พ.ศ. 2563 American Cancer Society (ACS) ได้ออกแนวทางปฏิบัติในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยเปลี่ยนแปลงอายุที่เริ่มคัดกรองเป็นอายุตั้งแต่ 25 ปีขึ้นไปจนถึงอายุ 65 ปีและใช้ HPV test เท่านั้น ส่วน cotest และเซลล์วิทยา นั้นยังเป็นที่ยอมรับ<sup>9</sup> ดังนั้นการดูแลสตรีที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปีจึงน่าจะลดความสำคัญลง



รูปที่ 9 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยา adenocarcinoma in situ (AIS)<sup>6</sup>

ECC: endocervical curettage, HPV: human papilloma virus

## วิจารณ์

แนวทางปฏิบัติใหม่ที่ใช้ในปัจจุบันเน้นตามความเสี่ยงโดยรวมของผู้ป่วยแต่ละบุคคล ไม่ได้ประเมินเฉพาะผลการตรวจเพียงอย่างเดียว ความเสี่ยงของ CIN3+ ในปัจจุบันและอนาคตในผู้ป่วยแต่ละบุคคลนั้นประเมินและกำหนดโดยผลการตรวจในปัจจุบันร่วมกับประวัติของผลการตรวจ รวมทั้งประวัติการตรวจจักษรรอยโรคระยะก่อนมะเร็งในอดีต ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากควรได้รับการรักษาแบบทันทีโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปี ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางจำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อ

ผ่านกล้องคอลโปสโคปี ในสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำไม่จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อผ่านกล้องคอลโปสโคปีแต่ใช้การเฝ้าระวังในช่วงความถี่ของการนัดตรวจติดตามต่าง ๆ กัน ตามระดับความเสี่ยง<sup>6,8,10</sup> วิธีตรวจคัดกรองนั้นแนะนำให้ใช้ HPV-based test เท่านั้น การใช้เซลล์วิทยาลดบทบาทลง<sup>9</sup> ส่วนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปี นับเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากผลตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปีที่ปกติจะช่วยลดความเสี่ยงในการพบระยะก่อนมะเร็งหรือมะเร็งลุกลามในขณะที่ตรวจติดตามผู้ป่วยได้<sup>23</sup> ในแง่การตรวจติดตามภายหลังการรักษา CIN2 หรือ

CIN3 เน้นการตรวจติดตามในระยะยาวด้วย HPV-based test นานกว่า 25 ปี<sup>6,18</sup> ดังนั้นการผสมผสานระหว่างประวัติการตรวจ HPV test, ผลการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและผลการวินิจฉัยจากพยาธิวิทยาในอดีต ร่วมกับผลการตรวจในปัจจุบันจะช่วยตรวจค้นและรักษา CIN3+ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยสามารถหลีกเลี่ยงการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชพีวีใหม่ที่มีความเสี่ยงต่ำและลดขั้นตอนการตรวจรักษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงลดการตรวจรักษาที่ไม่จำเป็น ซึ่งคาดหวังว่าการเปลี่ยนแปลงครั้งนี้จะนำไปสู่ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นทั้งในแง่ผลการรักษา การลดค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ ลดขั้นตอนในการดูแลผู้ป่วย อีกทั้งเพื่อความยั่งยืนและมั่นคงของแนวทางปฏิบัติต่อไป

#### เอกสารอ้างอิง

1. Insamran W, Sangrajrang S. National Cancer Control Program of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(3):577-82.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
3. Thanappapasr D, Deesamer S, Sujintawong S, Udomsubpayakul U, Wilailak S. Cervical cancer screening behaviours among Thai women: results from a cross-sectional survey of 2112 healthcare providers at Ramathibodi Hospital, Thailand. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21(4):542-7.
4. Niu L, Virani S, Bilheem S, Sriplung H. The effect of Pap smear screening on cervical cancer stage among southern Thai women. *Sci Rep* 2019;9(1):16921. doi: 10.1038/s41598-019-52607-6
5. Mukem S, Meng Q, Sriplung H, Tangcharoensathien V. Low coverage and disparities of breast and cervical cancer screening in Thai women: analysis of National Representative Household Surveys. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(18):8541-51.
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102-31.
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):829-46.
8. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(2):132-43.
9. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):321-46.
10. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(2):87-9.

11. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):90-101.
12. Castle PE, Xie X, Xue X, Poitras NE, Lorey TS, Kinney WK, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Prev Med* 2019;118:44-50.
13. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(2):144-7.
14. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol* 2020; 135(4):869-78.
15. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(3):205-42.
16. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32 (1):76-115.
17. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97 (14):1072-9.
18. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335(7629): 1077.
19. Marcus JZ, Cason P, Downs LS Jr, Einstein MH, Flowers L. The ASCCP cervical cancer screening task force endorsement and opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2021; 25(3):187-91.
20. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1579-88.
21. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, et al. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018;168(1):20-9.



22. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst* 2018;110 (5): 501-8.
23. Demarco M, Cheung LC, Kinney WK, Wentzensen N, Lorey TS, Fetterman B, et al. Low risk of cervical cancer/precancer among most women under surveillance postcolposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2018; 22(2):97-103.