

**ความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ผิดปกติ
จากการส่องกล้องคอลโปสโคปีกับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า
ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร**

ปวีศา ยิ้มแย้ม

นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร สุพรรณบุรี

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาหาความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกผ่านกล้องคอลโปสโคปี (colposcopy directed biopsy) กับ ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูก (LEEP Pathology) ในสตรีที่ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกพบเซลล์วิทยาผิดปกติ ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดสุพรรณบุรี

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่รับบริการที่คลินิกนี้ มีรายงานผลการตรวจพยาธิวิทยาจากการส่องกล้องคอลโปสโคปีกับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า ปรากฏในเวชระเบียนโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดสุพรรณบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง วันที่ 31 กันยายน พ.ศ. 2560 นำข้อมูลมาวิเคราะห์หาร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าความสอดคล้อง และค่าความตรงของผล colposcopy directed biopsy กับ LEEP Pathology โดยใช้วิธีการทางสถิติ kappa statistic และ sensitivity specificity ตามลำดับ

ผลการศึกษา: จากข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ 220 ราย มีอายุเฉลี่ย 42 ปี (ต่ำสุด 20 ปี สูงสุด 69 ปี) วัณโรค 171 คน (ร้อยละ 77.7) เคยมีบุตรมาแล้ว 201 คน (ร้อยละ 91.4) ผลการตรวจพยาธิวิทยาจากการส่องกล้องคอลโปสโคปี กับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า มีความสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญ ($t=100.17$, $p<0.05$) ความสอดคล้องกันร้อยละ 88.63 ขนาดความสอดคล้องในระดับดี [Kappa=0.65; Kappa (95% CL=0.56-0.79)] ความตรง (Accuracy) พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 72.55 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 92.90

สรุป: ความสอดคล้องกันร้อยละ 88.63 ความตรงพบว่ามีความไวร้อยละ 72.55 และความจำเพาะร้อยละ 92.90

คำสำคัญ: ความสอดคล้อง ความตรง ผลพยาธิวิทยา ผลเซลล์วิทยา มะเร็งปากมดลูก

Concordance and accuracy between colposcopy results and pathology results of LEEP specimen in patients with abnormal cervical cytological screening (Pap smear) at Chaophrayayomarat Hospital

Pawarisa Yimyam

Doctor Professional level, division of medical service, Chaophrayayomarat Hospital, Suphanburi

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the concordance and accuracy between colposcopy results and pathology results of LEEP specimen in patients with abnormal cervical cytological screening at Chaophrayayomarat Hospital, Suphanburi province, Thailand.

Method: The retrospective descriptive study was performed by collecting data from the medical records or electronic health records of patients who had colposcopy-direct biopsy results and pathology results of LEEP specimens at Chaophrayayomarat Hospital during October, 1 2015-September, 30 2017. Data was analyzed to find percentage, mean statistic, Concordance and accuracy between colposcopy-direct biopsy results and pathology results of LEEP specimen by using kappa statistic and sensitivity, specificity respectively.

Results: Data was collected from 220 patients with a mean age of 42 years. (Minimum 20 years, Maximum 69 years), 171 were of reproductive age (77.7%), 201 patients had been previously given birth (91.4%). The Concordance rate between pathology of colposcopy-directed biopsy and LEEP pathology was 88.63% with kappa coefficient, Weight Kappa was substantial (0.65) and significant ($t=100.17$, $p<0.05$). Accuracy had sensitivities of 72.55% and specificities of 92.90%

Conclusion: The Concordance rate between pathology of colposcopy-direct biopsy and LEEP pathology was 88.63% with kappa coefficient, Weight Kappa was substantial (0.65). Accuracy had sensitivity of 72.55% and specificity of 92.90%

Keywords: Concordance, Accuracy, Colposcopy results, Pathology results, Cervical cancer

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มะเร็งปากมดลูกพบเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งที่พบในผู้หญิงทั้งหมดจากผู้ป่วยใหม่ประมาณ 570,000 ราย ในปี ค.ศ. 2018 คิดเป็นร้อยละ 6.6 ของผู้ป่วยหญิงที่เป็นมะเร็ง ประมาณร้อยละ 90.0 ที่เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกอยู่ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง¹ องค์การระหว่างประเทศเพื่อการวิจัยโรคมะเร็ง องค์การอนามัยโลก รายงานสถานการณ์ในประเทศไทย ในปี ค.ศ.2018 พบว่าหญิงกลุ่มเสี่ยงมะเร็งปากมดลูก มีอายุ 15-65 ปี จำนวน 28.59 ล้านคน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกจำนวน 8,622 คน และเสียชีวิตจำนวน 5,015 คน มะเร็งปากมดลูกพบเป็นอันดับ 2 ในมะเร็งที่พบในผู้หญิงทั้งหมด² พบในช่วงอายุ 15-44 ปี ร้อยละ 3.4 เกิดจากการได้รับเชื้อไวรัส Human Papilloma Virus (HPV) ชนิด 16-18 และจะลุกลามเป็นมะเร็งปากมดลูกคิดเป็นร้อยละ 67.6² แนวทางที่ดีที่สุดในการลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก คือการป้องกันโดยใช้โปรแกรมการคัดกรอง เพื่อค้นหาโรคในระยะเริ่มแรก และการรักษาที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูก¹ จุดประสงค์ของการตรวจคัดกรองเพื่อตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก³ เพิ่มการตรวจพบมะเร็งปากมดลูกในระยะแรก (early stages) ทำให้เพิ่มอัตราการอยู่รอดในระยะ 5 ปี ได้ถึงเกือบร้อยละ 92.0 และการตรวจพบและรักษารอยโรคก่อนมะเร็งทำให้ลดอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูกลงได้⁴ ในปี 2555 องค์การทางด้านมะเร็งของประเทศสหรัฐอเมริกา 3 องค์การคือ American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) และ American Society for Clinical Pathology (ASCP) ได้นำเสนอแนวทางในการตรวจคัดกรองเพื่อตรวจหารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (cervical precancerous lesions) อิงตามความเสี่ยง (risk based) ต่อการเกิดโรคและการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก⁵ และประเทศไทยได้ดำเนินโครงการสอดคล้องกับแนวคิดดังกล่าวโดย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข และ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้จัดโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระดับชาติขึ้น ให้หญิงไทยกลุ่มเสี่ยงอายุระหว่าง 30-60 ปีทั่วประเทศ ด้วยวิธีการตรวจแปปสเมียร์ (Pap smear) ในกลุ่มเป้าหมายเฉพาะรายใหม่ 5,164,751 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.9 โดยแต่ละปีกลุ่มเป้าหมายรายใหม่ที่ได้รับการตรวจมีจำนวนลดลงต่อเนื่องจากสถิติปี 2553 อยู่ที่ร้อยละ 22.64 และในปี 2557 เหลือเพียงร้อยละ 3.78⁶ ส่วนสถานการณ์โรคมะเร็งปากมดลูกของจังหวัดสุพรรณบุรี พบอัตราผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูก ตั้งแต่ปี พ.ศ.2555-พ.ศ.2559 พบอัตรา 18.82, 22.62, 22.81, 16.14, 18.95 ตามลำดับ⁷

จากการสรุปผลการดำเนินงานตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของจังหวัดสุพรรณบุรี พบว่าในปี 2558-2560 มีสตรีกลุ่มเป้าหมายสะสมรายใหม่จำนวน 155,887 ราย ผลการดำเนินงานมีสตรีกลุ่มเป้าหมายเข้ารับการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจำนวน 59,653 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.43⁸

จากผลการดำเนินงานห้องตรวจจรรยาเวช โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดสุพรรณบุรี มีผู้มารับบริการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกวิธี pap smear ในปีงบประมาณ 2556-2558 จำนวน 4,117, 3,850 และ 4,029 ราย ตามลำดับ ซึ่งในจำนวนนี้มีผล Pap smear ผิดปกติได้รับการตรวจด้วยวิธีส่องกล้องตรวจปากมดลูกจำนวน 481 ราย และตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 360 ราย⁹ เนื่องจากมะเร็งปากมดลูก มีระยะเวลาการดำเนินโรคนานหากสามารถตรวจคัดกรองได้ตั้งแต่ระยะก่อนเป็นมะเร็งและให้การรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกจะสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามและลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกได้ การตรวจด้วยเซลล์วิทยาของปากมดลูก (Cervical cytology) เป็นเทคนิคหนึ่งที่สำคัญในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และเมื่อตรวจพบมีความผิดปกติ

แล้วจะต้องมีการตรวจเพิ่มเติม และให้การรักษารอยโรคภายในเยื่อปากมดลูกอย่างมีประสิทธิภาพ จึงจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้¹⁰ การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยทั้งวิธีใช้ขดลวดไฟฟ้าหรือมีดเป็นหัตถการที่ช่วยทั้งการวินิจฉัยและการรักษารอยโรคภายในเยื่อปากมดลูก ซึ่งการไม่มีรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อรูปกรวยของปากมดลูกจะเป็นตัวแสดงถึงการรักษาที่เพียงพอ¹¹

การศึกษาความสอดคล้องและความตรงของผลจากการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกผ่านกล้องคอลโปสโคปี (colposcopy-directed biopsy) กับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (Loop electrosurgical excision procedure: LEEP Pathology) ซึ่งเป็นคั่นหารอยโรคของการเกิดมะเร็งปากมดลูกเป็นที่น่าสนใจเพื่อนำไปพัฒนาระบบการส่งต่อดูแลผู้ป่วยให้ปลอดภัยและค้นหากลุ่มเสี่ยงที่มีรอยโรคแอบแฝง ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็วอาจส่งผลต่อการกลายเป็นมะเร็งปากมดลูกในระยะแพร่กระจายได้ ผู้วิจัยในฐานะสูติแพทย์ มีความสนใจในการทำวิจัยเรื่องความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่ผิดปกติจากการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกผ่านกล้องคอลโปสโคปี (colposcopy-directed biopsy) กับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (LEEP Pathology) ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับศูนย์ที่รับส่งต่อผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลเอกชนที่อยู่ใกล้เคียง เพื่อให้สตรีกลุ่มที่ได้รับการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก (Pap smear) หากพบความผิดปกติเบื้องต้น จะได้รับการตรวจโดยการส่องกล้องปากมดลูก พร้อมทั้งการตัดชิ้นเนื้อ colposcopic biopsy หรือตัดชิ้นเนื้อด้วยขดลวดไฟฟ้า (LEEP procedure) เพื่อวินิจฉัยและรักษาตาม ASCCP Guidelines 2012 โดยการสรุปผลการวินิจฉัยสุดท้ายจะอ้างอิงตามทางพยาธิวิทยาของการรักษาสุดท้าย ทำให้แพทย์นำมา

วางแผนดูแลการรักษาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อหาความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกผ่านกล้องคอลโปสโคปี (colposcopy-directed biopsy) กับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (LEEP Pathology) ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive Research)

1. ประชากร

ประชากรที่ศึกษาคือสตรีที่ อาศัยอยู่ในอำเภอเมืองจังหวัดสุพรรณบุรี ในช่วงปีงบประมาณ พ.ศ. 2558 จำนวน 23,518 คน⁸

2. กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ผู้วิจัยโดยสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่เข้ารับบริการที่คลินิกนรีเวชและมีผลการตรวจพยาธิสภาพปากมดลูกโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2560

เกณฑ์คัดเข้า

เป็นผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับบริการและมีข้อบ่งชี้ในการเข้ารับการตรวจโดยการส่องกล้องปากมดลูก¹² พร้อมทั้ง การตัดชิ้นเนื้อภายใต้คอลโปสโคปี และตัดชิ้นเนื้อด้วยขดลวดไฟฟ้าโดยแพทย์เจ้าของไข้เพื่อวินิจฉัยและรักษาตาม ASCCP Guidelines 2012¹³ โดยการสรุปผลวินิจฉัยสุดท้ายจะอ้างอิงตามทางพยาธิวิทยาของการรักษาสุดท้ายในช่วงระยะเวลาดังกล่าว

คำนวณกลุ่มตัวอย่างใช้การวิเคราะห์อำนาจการทดสอบ Power analysis of Sensitivity โดยใช้โปรแกรม G* Power version 3¹⁴ กำหนดค่า Effect Size เท่ากับ 0.3 ค่าความคลาดเคลื่อน (Alpha)

เท่ากับ 0.05 และค่า Power เท่ากับ 0.95 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 220 คน

ผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยเซลล์วิทยาและผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อในงานวิจัยนี้จะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามความรุนแรงของโรคที่ต้องได้รับการรักษา¹⁰ โดยความเข้ากันได้จะพิจารณาจาก

ตารางที่ 1 แสดงรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง¹⁵

วิธีการตรวจ	กลุ่มที่ 1 ไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ	กลุ่มที่ 2 รอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็ง
Cytology	Neg, ASC-US, LSIL, AGC-NOS	ASC-H, HSIL, SCC, ADC, AIS, AGC-FN
Pathology	Cervicitis, HPV infection, CIN1	CIN2, CIN3, CIS, AIS, SCC, ADC

หมายเหตุ: **Cytology:** Neg = negative for abnormal cytology, ASC-US = Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL= Low grade squamous intraepithelial lesion, AGC-NOS = Atypical Glandular Cells not otherwise specified, ASC-H = Atypical squamous cells–cannot exclude HSIL, HSIL=High grade squamous intraepithelial lesion, SCC = Squamous cell carcinoma, ADC = Adenocarcinoma, AIS = Adenocarcinoma in situ, AGC-FN = Atypical Glandular Cells, suspicious for neoplasm

Pathology: CIN1= Cervical intraepithelial neoplasia grade 1, CIN2= Cervical intraepithelial neoplasia grade 2, CIN3= Cervical intraepithelial neoplasia grade 3, CIS= Carcinoma in situ, AIS= Adenocarcinoma in situ, SCC= Squamous cell carcinoma, ADC= Adenocarcinoma

เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำหัตถการครบทั้ง 3 หัตถการ คือ 1) Pap smear 2) Colposcopic direct biopsy และ 3) LEEP pathology และผลการตรวจปรากฏในเวชระเบียนไม่ครบเนื่องจากขอกลับไปรักษาต่อที่อื่นที่สะดวกหรือใกล้บ้าน

3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น ประกอบด้วย 1) อายุ 2) ภาวะการเจริญพันธุ์ 3) ประวัติการมีบุตร 4) ผล Pap smear 5) ผลของ Colposcopy- directed biopsy 6) ผลของ LEEP pathology โดยสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่เข้ามาใช้บริการที่คลินิกพยาธิสภาพปากมดลูกและตรวจสอบความถูกต้องโดยผู้ทรงคุณวุฒิ

4. การเก็บรวบรวมข้อมูล ผู้วิจัยทำหนังสือขอเก็บรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช โดยใช้เวลา

ผลการตรวจคัดกรองด้วยเซลล์วิทยา จะต้องอยู่กลุ่มเดียวกันกับพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อซึ่งเป็นไปตามความรุนแรงของรอยโรค เช่นหากผลการตรวจคัดกรอง cytology เป็น LSIL แต่ผลชิ้นเนื้อเป็น CIN3 ถือว่าไม่เข้ากันเพราะรอยโรคสุดท้ายรุนแรงกว่ารอยโรคที่คัดกรองได้ แสดงดังตารางที่ 1

ในการเก็บรวบรวมข้อมูล 1 เดือน ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2563

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการเก็บรวบรวมข้อมูลด้วยคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

1. วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ การแจกแจงความถี่ (Frequency) ร้อยละ (Percent)

2. วิเคราะห์ค่าความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจ colposcopy กับ LEEP pathology โดยใช้วิธีการทางสถิติ kappa statistic และ Accuracy (sensitivity, specificity) ตามลำดับ

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

โครงการวิจัยผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี

หมายเลข VM010/2563 ผู้วิจัยเป็นผู้ตรวจสอบข้อมูลจากเวชระเบียนด้วยตนเอง ขั้นตอนในการเก็บข้อมูลจะไม่มีผลกระทบใดๆ ต่อการรักษา ข้อมูลทุกอย่างถือเป็นความลับและนำเสนอผลการวิจัยโดยภาพรวมเท่านั้น

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (n = 220)

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
อายุเฉลี่ย 42 ปี (ต่ำสุด 20 ปี สูงสุด 69 ปี)		
ภาวะการเจริญพันธุ์		
วัยเจริญพันธุ์	171	77.7
วัยหมดประจำเดือน	49	22.3
ประวัติการมีบุตร		
มีบุตรแล้ว	201	91.4
ไม่เคยมีบุตร	19	8.6

2. ผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก: 21 คน (ร้อยละ 9.5), ASC-US 13 คน (ร้อยละ 5.9), พบ HSIL มากที่สุด จำนวน 131 คน (ร้อยละ 59.5) SCC/ADC 8 คน (ร้อยละ 3.6), AGC 5 คน (ร้อยละ 2.3), AIS 3 คน (ร้อยละ 1.4) ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงร้อยละของผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก (pap smear) (n=220)

ผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก	จำนวน	ร้อยละ
LSIL	21	9.5
ASC-US	13	5.9
AGC	5	2.3
HSIL	131	59.5
ASC-H	39	17.7
SCC/ADC	8	3.6
AIS	3	1.4
Total	220	100.0

3. ผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกจากการทำ
หัตถการ colposcopy-directed biopsy: ระดับ CIN3
มากที่สุดจำนวน 149 คน (ร้อยละ 67.7) รองลงมาคือ
CIN1 พบ 39 คน (ร้อยละ 17.7), CIN2 14 คน (ร้อยละ 6.4),

Benign lesion 9 คน (ร้อยละ 4.1), SCC 5 คน
(ร้อยละ 2.3), Adenocarcinoma และ AIS มีจำนวน
เท่ากัน 2 คน (ร้อยละ 0.9) ตามลำดับ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงร้อยละของผลการตรวจ Pathology จากการทำหัตถการ colposcopic direct biopsy (n=220)

ผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูก	จำนวน	ร้อยละ
Benign lesion	9	4.1
CIN1	39	17.7
CIN2	14	6.4
CIN3	149	67.7
AIS	2	0.9
SCC	5	2.3
Adenocarcinoma	2	0.9
Total	220	100.0

4. ผลการตรวจพยาธิจากการทำหัตถการ
LEEP: ระดับ CIN3 พบมากที่สุดจำนวน 148 คน
(ร้อยละ 67.3) รองลงมาคือ CIN1 พบ 44 คน (ร้อยละ
20.0), CIN2 8 คน (ร้อยละ 3.6), Benign lesion

และ Adenocarcinoma พบเท่ากัน 7 คน (ร้อยละ 3.2),
SCC 5 คน (ร้อยละ 2.3) และ AIS พบ 1 คน (ร้อยละ 0.5)
ตามลำดับ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงร้อยละของผลการตรวจพยาธิจากการทำหัตถการ LEEP (n=220)

ผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูก	จำนวน	ร้อยละ
Benign lesion	7	3.2
CIN1	44	20.0
CIN2	8	3.7
CIN3	148	67.3
AIS	1	0.5
SCC	5	2.3
Adenocarcinoma	7	3.2
Total	220	100.0

5. ผลการตรวจ colposcopy-directed biopsy พบว่ากลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) 3 อันดับแรก ได้แก่ อายุ ≤20 ปี พบร้อยละ 50 มากที่สุด รองลงมาอายุ 51-60 ปี พบร้อยละ 33.3 และอายุ ≥61 ปี พบร้อยละ 31.2 และกลุ่มรอยโรคขั้นสูง (≥CIN 2) 3 อันดับแรก ได้แก่ 21-30 ปี พบร้อยละ 92.3 มากที่สุด รองลงมา 31-40 ปี พบร้อยละ 85.1 และ 41-50 ปี พบร้อยละ 76.1 และผลการตรวจ LEEP Pathology

พบว่า กลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) 3 อันดับแรก ได้แก่ กลุ่มอายุ ≤20 ปี พบร้อยละ 50 มากที่สุด รองลงมา 51-60 ปี พบร้อยละ 40.5 และ ≥61 ปี พบร้อยละ 37.5 และกลุ่มรอยโรคขั้นสูง (≥CIN2) 3 อันดับแรก ได้แก่ 21-30 ปี พบร้อยละ 92.3 มากที่สุด รองลงมา 31-40 ปี พบร้อยละ 86.6 และ 41-50 ปี พบร้อยละ 76.1 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงร้อยละของช่วงอายุกับผลการตรวจ colposcopic direct biopsy และ LEEP Pathology แบ่งตามรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง (n=220)

ช่วงอายุ	ผลการตรวจ colposcopic direct biopsy (จำนวน/ร้อยละ)			ผลการตรวจ LEEP Pathology (จำนวน/ร้อยละ)		
	<CIN2	≥CIN2	รวม	<CIN2	≥CIN2	รวม
≤ 20 ปี	1(50)	1(50)	2(100)	1(50)	1(50)	2(100)
21-30 ปี	2(7.7)	24(92.3)	26(100)	2(7.7)	24(92.3)	26(100)
31-40 ปี	10(14.9)	57(85.1)	67(100)	9(13.4)	58(86.6)	67(100)
41-50 ปี	16(23.9)	51(76.1)	67(100)	16(23.9)	51(76.1)	67(100)
51-60 ปี	14(33.3)	28(66.7)	42(100)	17(40.5)	25(59.5)	42(100)
≥61 ปี	5(31.2)	11(68.8)	16(100)	6(37.5)	10(62.5)	16(100)
Tatal	48(21.9)	172(78.1)	220(100)	51(30.3)	169(69.7)	220(100)

6. เมื่อเทียบผลการตรวจ colposcopic direct biopsy กับ ผลการตรวจ LEEP Pathology ได้สอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญ ($t=100.17$, $p=0.00$) โดยมีค่าความสอดคล้องกันร้อยละ 88.63 มีขนาดความสอดคล้องในระดับดี [$Kappa=0.65$; $Kappa$ (95% CL=0.56-0.79)] และเมื่อหาค่าความตรง (Accuracy) ผลการตรวจ colposcopy-directed biopsy กับ ผลการตรวจ LEEP Pathology พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 72.55 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 92.90

ส่วนกลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) จากผลการตรวจ colposcopy-directed biopsy แต่มีผลการตรวจ LEEP Pathology มีรอยโรคขั้นสูง (≥CIN2) พบคิดเป็นร้อยละ 6.51 และกลุ่มที่มีรอยโรคขั้นสูง (≥CIN2) จากผลการตรวจ colposcopy-directed biopsy แต่ผลการตรวจ LEEP Pathology พบว่าไม่พบรอยโรคหรือมีรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) คิดเป็นร้อยละ 27.45 ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ ค่าความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจ colposcopic direct biopsy กับ LEEP pathology แบ่งตามรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็ง(n=220)

ผลการตรวจวินิจฉัย	ผลของ LEEP pathology		รวม	t	p-value
	กลุ่ม1 <CIN 2	กลุ่ม2 ≥CIN 2			
จากหัตถการ colposcopic	กลุ่ม1 < CIN 2	37	11	48	100.17* 0.00
direct biopsy	กลุ่ม2 ≥ CIN 2	14	158	172	
รวม	51	169	220		

ความสอดคล้อง (Kappa) = 88.63

ระดับความสอดคล้อง (ค่าสัมประสิทธิ์ Kappa) = 0.67; ระดับดี(substantial)

Kappa (95% CI) = 0.56 - 0.79

ความไว(sensitivity) = 72.55%

ความจำเพาะ(specificity) = 92.90%, false positive = 6.51%, false negative = 27.45 %

*p<0.05

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะดังนี้

1. ความสอดคล้อง (Concordance)

ผลความสอดคล้องของการตรวจ colposcopic direct biopsy และ LEEP Pathology ในงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีความเข้ากันที่ ร้อยละ 51-86^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25} การศึกษาของ Kahramnoglul et al.²⁶; Yuyeon J et al.²⁷ พบว่าความสอดคล้องของผลชิ้นเนื้อจาก colposcope กับผล LEEP มีความสอดคล้อง ร้อยละ 41 และ ร้อยละ 43.3 ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากมีกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป²⁶ หรือปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น การคลอดทางช่องคลอด (vaginal delivery) ผล Pap smear ระดับ HSIL, จำนวนชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ number of punch biopsy, เชื้อ HPV type 16²⁷

จากงานวิจัยนี้พบว่าได้ผลสอดคล้องกันร้อยละ 88.63 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Duesing et al.²³ พบร้อยละ 86 ซึ่งผลสอดคล้องกันค่อนข้างสูงอาจเกิดจากแพทย์ที่รักษาและผู้ป่วยได้ตัดชิ้นเนื้อมองเห็นว่าอาจมีเป็นรอยโรคจึงได้ตัดในช่วงที่ทำหัตถการ colposcopy ออกให้มากที่สุด เมื่อทราบผลการตรวจแล้ว

แจ้งผลทางโทรศัพท์ และนัดผู้ป่วยมาทำหัตถการ LEEP (Loop electrosurgical excision procedure) ทันที ดังนั้นช่วงระยะเวลาของการทำหัตถการทั้ง 2 แบบต่างกันไม่เกิน 1สัปดาห์ ทำให้รอยโรคและประสิทธิภาพของการตัดชิ้นเนื้อที่เป็นตำแหน่งรอยโรคแม่นยำหรือใกล้เคียงกับรอยโรคที่เคยตัดชิ้นเนื้อ และผู้ป่วยได้พบกับแพทย์ผู้รักษาค้นเดิม²³ ทำให้ความสอดคล้องของผลการวินิจฉัยค่อนข้างสูงและเมื่อนำมาเทียบกับแนวทางปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยสุดท้ายของ ASCCP Guidelines 2012¹³ ในการทำ colposcopy with direct biopsy, LEEP (Loop electrosurgical excision procedure), TAH (Total abdominal hysterectomy) พบว่าคลินิกนี้เวช โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูธร จังหวัดสุพรรณบุรี ได้ปฏิบัติตามแนวทางการปฏิบัติงานจริงในปัจจุบันซึ่งมีความถูกต้องและสมบูรณ์กว่าการนำข้อมูลที่ได้จากการทำ colposcopy-directed biopsy มาวิเคราะห์เพียงอย่างเดียว ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีลดการลุกลามของโรคที่อาจเกิดขึ้น

การวิจัยครั้งนี้พบว่าผลการตรวจวินิจฉัยจากหัตถ์การ colposcopy-directed biopsy ในกลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) แต่เมื่อแพทย์ส่งตรวจ pathological จากทำหัตถ์การ LEEP พบว่ามีกลุ่มรอยโรคขั้นสูง ($\geq$ CIN2) คิดเป็นร้อยละ 6.51 ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลการตรวจวินิจฉัยจากหัตถ์การ colposcopy-directed biopsy ในกลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN 2) แต่เมื่อแพทย์ส่งตรวจ pathological จากทำหัตถ์การ LEEP พบว่าเป็นกลุ่มรอยโรคขั้นสูง ($\geq$ CIN2) คิดเป็นร้อยละ 2-7^{28,29,30,31} แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Noothong S et al.³² พบร้อยละ 16.3 ซึ่งการที่ผลการวินิจฉัยที่ต่างกันจากวิธีทั้งสองอาจมีหลายสาเหตุได้แก่ 1) จุดตำแหน่งที่ตัดชิ้นเนื้อด้วย colposcopy-directed biopsy น้อยเกินไป หรือขนาดเล็กเกินไป³³ 2) จากการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อโดยการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งพบในระดับ CIN 2-3 ประมาณ ร้อยละ 6-50^{33, 34, 35} และพบว่าผลระดับ CIN2 ตอบสนองการเปลี่ยนแปลงมากกว่า CIN3³⁶ เพราะชิ้นเนื้อจะถูกกระตุ้นให้สลายจากการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกัน²⁸ 3) อาจเกิดจากการตัดชิ้นเนื้อจากการทำหัตถ์การ LEEP ไม่ตรงกับรอยโรคซึ่งทำให้การอ่านพยาธิผิดพลาดไป ด้วย³⁷ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Noothong S. et al.³² พบว่ามีปัจจัยด้าน Biopsy histology และ HPV HC2 viral load <100 เป็นปัจจัยทำนายต่อการพบกลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) จากการทำหัตถ์การ LEEP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ จะเห็นได้ว่าการวิจัยในครั้งนี้สอดคล้องกับการการวิจัยในประเทศเป็นส่วนใหญ่

ถึงแม้ว่าจากงานวิจัยหรือ ASCCP Guidelines 2012¹³ พบว่าการส่งตรวจคัดกรองด้วยการตัดชิ้นเนื้อด้วยวิธี LEEP จะต้องมียผลของ colposcopy-directed biopsy ในกลุ่มที่ไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) แต่จากการวิจัยนี้ กลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) จากการทำหัตถ์การ colposcopy-directed

biopsy และได้ส่งหัตถ์การ LEEP พบว่ามีกลุ่มรอยโรคขั้นสูง ($\geq$ CIN2) คิดเป็นร้อยละ 6.55 อาจถือว่าแพทย์ทำหัตถ์การเกินความจำเป็น (over treat) ได้ แต่ทั้งนี้สูติแพทย์ได้เล็งเห็นความสำคัญและคำนึงถึงรอยโรคขั้นสูงหรือมะเร็งที่แฝงอยู่ อาจนำไปความรุนแรงของโรคได้ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมและลดความรุนแรงในการดูแลผู้ป่วยซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kyrgiou M et al.³⁸ พบว่าภาวะ over treat หลังการรักษาเกินความจำเป็นในคนไข้รักษาโดยใช้ 2-step approach (See and treat) พบร้อยละ 10 ซึ่งอยู่ในหลักเกณฑ์ของ NHS cervical screening guidelines ที่กำหนดไว้ว่ากรณี que ผู้ป่วยยังต้องการมีบุตรในอนาคต สามารถทำหัตถ์การ LEEP procedure เพื่อหาร่องรอยของโรคได้จากการศึกษาครั้งนี้ช่วงอายุของกลุ่มที่พบในกลุ่มรอยโรคขั้นสูง ($\geq$ CIN2) จากการส่งตรวจ cytology และได้ส่งทำ LEEP pathology นั้นพบในช่วงอายุ 21-30 ปี พบร้อยละ 92.4 ซึ่งเป็นวัยเจริญพันธุ์ และเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในขณะการตั้งครรภ์ในอนาคต สามารถนำหลักวิธีตรวจและตัด (See and treat) มาใช้แม้ว่าผลชิ้นเนื้อทางพยาธิเป็นกลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ (<CIN2) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Amir Asotic et al.²¹ พบว่าอายุเฉลี่ย 31.12 ± 9.12 ปี มีความสัมพันธ์สูงกับผลในระดับ L-SIL and H-SIL (Pap III and IV) ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการส่งตรวจ Cytological อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ ดังนั้นการใช้เทคนิค See and treat จึงยังเป็นสิ่งจำเป็นและช่วยค้นหาโรคที่แอบแฝงส่งผลดีต่อผู้ป่วยและความรุนแรงของโรคที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต

จากแนวทางการรักษาของแนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก³⁹ เมื่อพบเซลล์วิทยาเป็น HSIL หรือ CIN 2,3 มีโอกาสที่จะคงอยู่และคืบหน้าเป็นมะเร็งระยะลุกลามได้ จึงต้องให้การรักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบพยาธิสภาพ HSIL โดยการรักษารอยโรค HSIL หรือ CIN 2,3 ขึ้นกับผล

การตรวจด้วยคอลโปสโคปี วิธีการรักษา HSIL หรือ CIN 2,3 อาจทำได้โดยการจี้ทำลายเยื่อหรือการตัดรอยโรคออก การจี้ทำลายอาจจี้ด้วยความเย็น เลเซอร์ หรือไฟฟ้า การตัดรอยโรคออกโดยตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย อาจจะทำด้วยห่วงลวดไฟฟ้า ด้วยมีด หรือเลเซอร์ แต่สามารถยกเว้นสตรีตั้งครรภ์และวัยรุ่น แม้ในการศึกษาในครั้งนี้พบว่ากลุ่มรอยโรคขั้นสูง ($\geq$ CIN2) จากผลของคอลโปสโคปี และแพทย์ได้ทำ LEEP procedure พบว่ากลุ่มไม่พบรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ ($<$ CIN2) จำนวน 14/51 ราย คิดเป็น false negative ร้อยละ 27.45 ซึ่งสูติแพทย์สามารถนำข้อค้นพบมาวางแผนและแนะนำให้มาติดตามผลเพื่อหารอยโรคที่แฝงอยู่ และนัดติดตามผลเป็นระยะต่อไปเพื่อความปลอดภัยจากโรค

2. หาคความตรง (Accuracy; sensitivity, specificity)

จากการศึกษาความตรงของผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่ผิดปกติ (Colposcopic direct biopsy) กับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูก (LEEP Pathology) พบว่า มีความไวร้อยละ 72.55 และความจำเพาะร้อยละ 92.90 สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าความไวของผลขึ้นเนื่องจาก colposcopy-directed biopsy ตรงกับผลการตรวจจาก pathological ของหัตถการ LEEP มีความไวอยู่ในช่วง ร้อยละ 52-95.4 และความจำเพาะร้อยละ 56-100^{40, 41, 42, 43} แต่จากการศึกษาของ Kahramnoglul et al.²⁶ พบมีความไวร้อยละ 89 ใกล้เคียงกับการวิจัยที่ผ่านมา แต่มีความจำเพาะร้อยละ 47 อาจเนื่องจากแพทย์อาจตัดชิ้นเนื้อที่มีรอยโรคในหัตถการคอลโปสโคปี ได้ค่อนข้างสมบูรณ์ เมื่อทำหัตถการ LEEP biopsy เข้าเพื่อยืนยันผลการตรวจจึงพบรอยโรคลดน้อยลงจึงทำให้ค่าความจำเพาะต่ำและจากการศึกษาของ Kahramnoglul et al.²⁶ พบว่ามีปัจจัยอื่นๆ คือเมื่อทำหัตถการ colposcopy-directed biopsy และตัดชิ้นเนื้อ ≥ 3 biopsy พบว่าระดับ $<$ LSIL มีความไว 90.4 และ HSIL มีความไว ร้อยละ 100

จะเห็นว่าจำนวนของ biopsy มีผลต่อความไวของการทำหัตถการ LEEP ซึ่งจะได้นำมาเป็นแนวทางในการกำหนดแนวทางการรักษาดูแลผู้ป่วยลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น

สรุป ความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ผิดปกติจากการส่องกล้องคอลโปสโคปีกับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร พบว่ามีสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญ ($t=100.17$, $p<0.05$) ค่าความสอดคล้องกันร้อยละ 88.63 ขนาดความสอดคล้องในระดับดี [Kappa=0.65; Kappa (95% CL=0.56-0.79)] ความตรงพบว่ามี ความไว (sensitivity) ร้อยละ 72.55 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 92.90 ถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะพบว่าความสอดคล้องและความตรงของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอยู่ในระดับที่สูง การจัดระบบบริการยังคงต้องได้รับการพัฒนาต่อเนื่อง เพื่อให้กลุ่มเสี่ยงได้มาติดตามผลกับแพทย์ท่านเดิมที่เคยตรวจหัตถการ colposcopy-directed biopsy และดำเนินการติดตามผลและแจ้งให้กลุ่มเสี่ยงรับทราบผลโดยเร็วที่สุด เพื่อยืนยันผลและหารอยโรคที่แฝงอยู่ ด้วยการ ทำหัตถการ LEEP biopsy และนัดติดตามผลเป็นระยะต่อไป

ข้อเสนอแนะ

1. ข้อเสนอแนะในการนำผลงานวิจัยไปใช้

1. นำผลมาใช้ในการวางแผนพัฒนาระบบการส่งต่อในจังหวัดเมื่อคัดกรองพบว่า Pap smear ผิดปกติ เพื่อให้เกิดความรวดเร็วในการพบแพทย์และทำหัตถการให้กับกลุ่มเสี่ยงได้อย่างรวดเร็ว

2. ติดตามผลการนำเทคนิค See and Treat ในกรณีทำหัตถการ colposcopy-directed biopsy และพบว่าไม่มีรอยโรคหรือรอยโรคขั้นต่ำ ($<$ CIN2) เพื่อช่วยค้นหาโรคที่แอบแฝงและความรุนแรงของโรคและยังช่วยลดเวลาการเดินทางของผู้ป่วย

2. ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. ศึกษาวิจัยแบบ Prospective ดูความสอดคล้องและความตรงของผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ผิดปกติ จากการส่องกล้องคอลโปสโคปีกับผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและประเมินผลการติดตามเป็นระยะ

2. ควรทำการวิจัยติดตามภาวะแทรกซ้อนหลังจากทำหัตถการ LEEP procedure ในหญิงตั้งครรภ์จนถึงคลอด เพื่อติดตามผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนจากการตัดปากมดลูก

บรรณานุกรม

1. World Health Organization. Cervical cancer. [Internet]. 2016. [cited 2018 July 30]. Available from <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
2. Thailand Human Papilloma virus and Related Cancers, Fact Sheet 2018. [Internet]. 2018. [cited 2018 January 30]. Available from https://hpvcentre.net/statistics/reports/THA_FS.pdf.
3. จตุพล ศรีสมบูรณ์. การดูแลจัดการผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติปีพ.ศ. 2560. 2560. [อินเทอร์เน็ต]. [วันที่อ้างอิงถึง 15 สิงหาคม 2562]. ที่มา https://www.chiangmaihealth.go.th/cmpho_web/document.
4. Butchaihong P. Update American Cancer Society Guidelines for Screening Cervical Cancer 2011. [Internet]. 2011. [cited 2018 June 30]. Available from <http://www.med.cmu.ac.th/dept/obgyn/2011/index>

5. Saslow D et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012; 62(3): 147-72.
6. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ. ตั้งเป้าหญิงไทยตรวจมะเร็งปากมดลูก. [อินเทอร์เน็ต]. 2555. [วันที่อ้างอิงถึง 15 สิงหาคม 2562]. ที่มา <http://www.thaihealth.or.th/Content/29409.html>.
7. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สรุปสถิติที่สำคัญ พ.ศ. 2559. [อินเทอร์เน็ต]. 2559. [วันที่อ้างอิงถึง 15 สิงหาคม 2562]. ที่มา https://www.mciety.go.th/ewtadmin/ewt/mso_web/article_attach/18956/2052_7.pdf.
8. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุพรรณบุรี. สถิติสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุพรรณบุรี 2560. [อินเทอร์เน็ต]. 2560. [วันที่อ้างอิงถึง 15 สิงหาคม 2562]. ที่มา <http://www.spo.go.th/sso/uthong>.
9. โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร. งานเวชระเบียนและสถิติ. รายงานประจำปีแผนกสูติรีเวช 2559. สุพรรณบุรี : โรงพยาบาล, 2559
10. Campion MJ. Cervical cancer screening and preinvasive disease. In: Berek, J.S., Hacker, N.F (eds). Berek & Hacker's gynecologic oncology (6th ed). (pp. 242-325). Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010.

11. Soutter WP et al. Invasivecervical cancer after conservative therapy for Cervical intraepithelial neoplasia.Lancet (London, England).1997; 349(9057): 978-980.
12. Ferris DG et al . Modern colposcopy Textbook and atlas.(2nd). (pp.244-249).Iowa: Kendall/Hunt Publishing; 2004.
13. Massad LS et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of tests and cancer precursors.J Low Genit Tract Dis. 2013; 17(3): 367.
14. Faul F, Erdfelder E, Lang A.-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, andbiomedical sciences. Behavior Research Methods.2007; 39, 175-191.
15. Solomon D et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology.JAMA. 2002; 287:2114-9.
16. Boonlikit S et al. Correlation between colposcopically directed biopsy and large loop excision of the transformation zone and influence of age on the outcome. Journal of The Medical Association of Thailand.2006; 89:299–305.
17. Zuchna C et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a p rospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. American Journal of Obstetrics and Gynecology.2010; 203: 321–326.
18. Stoler MH et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. International Journal of Cancer.2011; 128:1354–1362.
19. Jain V, Vyas AS. Cervical Neoplasia-Cyto-Histological Correlation (Bethesda System) A Study of 276 Cases. J CytolHistol.2010.1:106.doi:10.4172/2157-7099.1000106
20. Vyas VJaA. Cervical neoplasia–Cyto–Histological Correlation(Bethesda System) A Study of 276 cases. J CytolHistol. 2010; 1(106):1–3.
21. Amir Asotic ST, Jasmina Asotic. Correlation of Cervical Smear and Pathohistological Findings. Med Arh. 2014; 68:106–9.
22. Kahramanoglu I et al. The use of colposcopic punch biopsy in the management of abnormal cervical cytology: a 5–year retrospective audit Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2019; 39(1): 110–114.
23. Duesing N et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with Colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). Arch Gynecol Obstet. 2012 ; 286(6):1549-1554.

24. เกื้อหนุน บัวไฟจิตร. ความสัมพันธ์ของผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกกับผลการตรวจทางพยาธิในโรงพยาบาลสกลนคร. วารสารโรงพยาบาลสกลนคร 2561; 21(3) : 1-11.
25. Muruka K et al . Same day colposcopic examination and loop electrosurgical excision procedure (LEEP) presents minimal overtreatment and averts delay in treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Kenyatta National Hospital, Kenya. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013; 3 :313-318.
26. Kahramanoglu I. et al. The use of colposcopic punch biopsy in the management of abnormal cervical cytology: a 5-year retrospective audit. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2019; 39(1): 110-114.
27. Yuyeon J et al. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. Obstet Gynecol Sci. 2018; 61(4): 477-488.
28. Zhang L et al. Discrepancies between biopsy-based and excision-based grading of cervical intraepithelial neoplasia: the important role of time between excision and biopsy. Int J Gynecol Pathol. 2015; 34: 221-227.
29. Giannella L et al. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 186: 68-74.
30. Rodriguez-Manfredi A et al. HPV genotyping among women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with no lesion in the conization specimen. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 129(2):109-113.
31. Nam K et al . Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure biopsy in patients with biopsy confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia. J Low Genit Tract Dis. 2015; 19(2):103-109.
32. Noothong S et al. Pathological discrepancy between colposcopic directed cervical biopsy and Loop Electrosurgical-Excision Procedures (LEEPs) in patients with biopsies proven high grade cervical intraepithelial neoplasia Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology .2017; 56: 628-631.
33. Li ZG et al. Three-step versus “see-and-treat” approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 106: 202-205.

34. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* .1993; 12:186-192.
35. Nasiell K et al. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 1983; 61:609-614.
36. Castle PE et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* .2009;113:18-25.
37. Ryu A et al. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 2010; 21:87-92.
38. Kyrgiou M et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group). 2006.
39. ปิยะวัฒน์ เลาวหุตานนท์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วีรฤติ อัมสำราญ. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก ปี 2560. กรุงเทพมหานคร: โฆสิตการพิมพ์; 2560.
40. Moss EL et al. The diagnostic accuracy of colposcopy in previously treated cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2009; 13: 5–9.
41. Zuchna C et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies : a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010; 203:321–326.
42. Feng-Yi Xiao et al. Diagnostic Accuracy of Colposcopically Directed Biopsy and Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Lesions. *Reproductive and Developmental Medicine*. 2018; 2(3) ;137.
43. Ouitrakul S et al. Accuracy of Colposcopically Directed Biopsy in Diagnosis of Cervical Pathology at Srinagarind Hospital. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2011; 12(9): 2451-3.