

การใช้เทคโนโลยีใหม่สำหรับตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรก New technology for early cervical cancer screening

รัตนา สินธุภัก*

Abstract : Ratana Sindhuphak. 1996. New technology for early cervical cancer screening. Thai J Hlth Resch 10(2):151-156

The highest incidence of cancer in Thai women is cervical cancer. Early detection of this cancer is very importance. The present method using is Pap smear which stains and examines the abnormal cells under the light microscope by well-trained personnel. This method takes time and give a rather high false negative results. So the detection of cervical cancer by the infrared spectroscopic technology is developed. This instrument is connected to the computer to record, calculate and interpret the results. The processes take only 1 minute and is very sensitive and accurate. It detects the cell abnormalities in molecular levels which occur before the changes in morphology seen under the light microscope. The method is more suitable using as a screening test for detecting of early cervical cancer in Thai women. That will lead to the declination of advanced stage of the disease.

Key words : Cervical cancer, Early detection, Pap smear, Infrared Spectroscopic Technology

* สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330
Institute of Health Research, Chulalongkorn University, Bangkok 10330.

บทคัดย่อ : รัตนา สินธุภัค. 2539. การใช้เทคโนโลยีใหม่สำหรับตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรก. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 10(2): 151-156

มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงที่สุดในสตรีไทย การตรวจพบมะเร็งในระยะแรกจึงมีความสำคัญมาก ในปัจจุบันใช้วิธีการทำ Pap smear ซึ่งเป็นการข้อมูเซลล์ผิดปกติด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยผู้ที่ได้รับการฝึกฝนมาโดยเฉพาะ ใช้เวลานาน และให้ผลลบสูงค่อนข้างสูง จึงได้มีการพัฒนาการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์ ซึ่งเชื่อมต่อกับคอมพิวเตอร์เพื่อบันทึก ค่าความ และแปลผล ขบวนการตรวจใช้เวลาประมาณ 1 นาที มีความไวและความถูกต้องมาก สามารถตรวจพบความผิดปกติของโครงสร้างของเซลล์ในระดับโมเลกุล ซึ่งจะเกิดก่อนที่จะมีความผิดปกติของรูปลักษณ์เซลล์ที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ จึงเป็นวิธีที่เหมาะสมที่ใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรกในสตรีไทย เป็นการลดอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในระยะตุลาคมได้

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก, การตรวจพบระยะแรก, แอปัสเมียร์, เทคนิคอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) เป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงที่สุดในสตรีไทย โดยเฉพาะในสตรีที่แต่งงานแล้ว เพราะสตรีกลุ่มนี้จะเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่สุด ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งปากมดลูกมีปัจจัยร่วมจากหลายสาเหตุ ที่สำคัญ คือ สตรีที่แต่งงานเร็ว หรือมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อย การติดโรคทางเพศสัมพันธ์ การมีบุตรหลายคน และมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง จากปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งปากมดลูก สูงกว่ามะเร็งที่อื่น ๆ ในสตรี คือ สูงถึง ร้อยละ 30 (Anon, 1989-1994) ซึ่งพบได้ในทุกภาคของประเทศไทย รวมทั้งในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

Pap smear

วิธีปกติของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในปัจจุบัน คือ วิธี Papanicolaou smear เรียกโดยย่อว่า Pap smear เป็นการตรวจทางเซลล์วิทยา คือดูการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ด้วยกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งใช้มานานร่วม 40 กว่าปีแล้ว วิธีนี้ต้องใช้ผู้ที่ได้รับการฝึกฝนมาโดยเฉพาะ หรือผู้เชี่ยวชาญทางด้านเซลล์วิทยาอ่านผล ซึ่งจะขึ้นอยู่กับการตัดสินใจด้วยสายตาของผู้ตรวจเซลล์ ดังนั้นผู้อ่านเซลล์จะต้องจำกัดปริมาณงานที่ทำใน 1 วัน เนื่องจากความเมื่อยล้าของสายตา ทำให้มีงานที่ต้องรอผลการอ่านอีกมากมาย โดยไม่สามารถทำงานได้ทันเวลา และทันกับความต้องการได้

ข้อเสียของวิธี Pap smear

1. ให้ผลลบสูง (false negative) สูงมาก สูงถึงร้อยละ 15-70 (พิชัย, 2538; Van der Graaf *et al.*, 1987; Pairwuti, 1991; Sherman and Kelly, 1992; Dehner, 1993; Koss, 1993) การที่วิธี Pap smear ให้ผลลบสูง อาจเนื่องมาจากการเก็บเซลล์ผิดวิธี การป้ายสไลด์หนาเกินไป หรือมีเลือดปน หรือ poor fixation เพราะปล่อยให้แห้งหรือมีเซลล์น้อย เป็นต้น
2. การเตรียมเซลล์ใช้เวลานาน
3. การรอให้ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเซลล์วิทยาอ่านผล ทำให้คนไข้ต้องคอยผลนานตั้งแต่ 1-2 สัปดาห์ จนถึง 3 เดือน
4. การฝึกนักเซลล์วิทยา ที่จะให้มีความสามารถเข้าใจถึงลักษณะของเซลล์ที่ผิดปกติต่าง ๆ ซึ่งมีรูปร่างที่หลากหลายใกล้เคียงกันเป็นการยาก และต้องใช้เวลานาน

5. การขาดแคลนนักเซลล์วิทยา ที่จะรองรับการรณรงค์การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในสตรีทั่วประเทศ

Papnet

เป็นวิธี Pap smear ที่พัฒนาวิธีการอ่านผลด้วยคอมพิวเตอร์ เรียกว่า Papnet วิธีนี้มีจุดประสงค์ เพื่อลดการผิดพลาดจากการอ่านผลของนักเซลล์วิทยา โดยการรวบรวมข้อมูลจากลักษณะต่าง ๆ ของเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงไปจากเซลล์ปกติ ใส่ไว้ในคอมพิวเตอร์และให้คอมพิวเตอร์อ่านผลออกมา (Banda-Gamboa *et al.*, 1992; Terpos *et al.*, 1995)

ข้อเสียของวิธี Papnet

1. ไม่สามารถจะวินิจฉัยเซลล์ได้ เมื่อแผ่นสไลด์ที่นำมาตรวจมีเซลล์อยู่รวมเป็นกลุ่ม หรือซ้อนกันอยู่
2. การวินิจฉัยผลอาจผิดพลาดมากขึ้น เนื่องจากการย้อมสีเข้มไป หรือเซลล์แห้งเกินไป
3. เป็นการยากที่จะรวบรวมลักษณะ รูปร่างของความผิดปกติของเซลล์ได้ทั้งหมด
4. ราคาแพงเกินไปสำหรับจะใช้เป็นวิธีที่จะตรวจคัดกรองสตรีทั่วประเทศ

วิธีการตรวจ DNA ของ human papilloma virus (HPV)

จากรายงานการวิจัยพบความสัมพันธ์ ระหว่าง cervical neoplasia กับการติดเชื้อ HPV และเห็นชัดเจนในรายที่เป็น high-grade cervical intraepithelial neoplasia (Munoz and Bosch, 1992; Munoz *et al.*, 1992 a; Schiffman *et al.*, 1993; Cuzick *et al.*, 1994) การตรวจหา DNA ของ HPV มีหลายวิธีด้วยกัน เช่น วิธี hybrid capture (Munoz *et al.*, 1992 b; Cuzick *et al.*, 1994; Cox *et al.*, 1995) PCR-ELISA HPV test (Lungu *et al.*, 1995) จุดประสงค์ของการนำวิธีนี้มาใช้ เพื่อช่วยคัดกรองคนไข้ที่ไม่สามารถให้ผลสรุปด้วยวิธี Pap smear ได้ ก่อนที่จะตัดชิ้นเนื้อตรวจด้วยกล้อง Colposcope (Kolstad and Stafli, 1972; Mc Gowen, 1978)

เทคนิคอินฟราเรด (Infrared spectroscopic technology)

เป็นเทคโนโลยีใหม่ที่พัฒนาเพื่อนำมาใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกแทนวิธี Pap smear โดยดูการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโมเลกุล ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อเซลล์ผิดปกติ (Wong *et al.*, 1991; Wong *et al.*, 1995, Morris *et al.*, 1995) เนื่องจากการพัฒนาของเซลล์มะเร็ง หรือเซลล์ที่เริ่มเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปจากเซลล์ปกติ จะมีส่วนสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างในระดับโมเลกุลของเซลล์นั้น ๆ ซึ่งไม่สามารถที่จะเห็นได้ด้วยตาเปล่า การวิจัยในขณะนี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโมเลกุลของเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติ จะเกิดขึ้นก่อนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์นั้น

หลักการ คือ โมเลกุลหนึ่งอาจดูดกลืนพลังงานจากแสงอินฟราเรด ด้วยความถี่ที่เหมาะสมในการที่จะสามารถร้าวการสั่นหรือการหมุนของโมเลกุล จากระดับหนึ่งไปอีกระดับหนึ่ง เมื่อลำแสงของพลังงานอินฟราเรด ผ่านมายังโมเลกุลหรือสารที่ต้องการตรวจ พลังงานที่ความถี่ที่เหมาะสมเท่านั้นจะถูกดูดกลืนด้วยสารตัวอย่างนั้น ๆ กราฟที่เกิดจากพลังงานที่สารตัวอย่างดูดกลืนไว้ (absorbance) กับความถี่ (frequency) เรียกว่า absorption spectrum ของสารนั้น ซึ่งจะเป็นคุณสมบัติเฉพาะของแต่ละโมเลกุลที่อยู่ในเซลล์หรือในเนื้อเยื่อที่ต้องการตรวจ ตัวอย่าง absorption spectra ของการใช้เทคนิคอินฟราเรด ตรวจเซลล์มะเร็งปากมดลูก และเซลล์ปกติ แสดงในรูปที่ 1

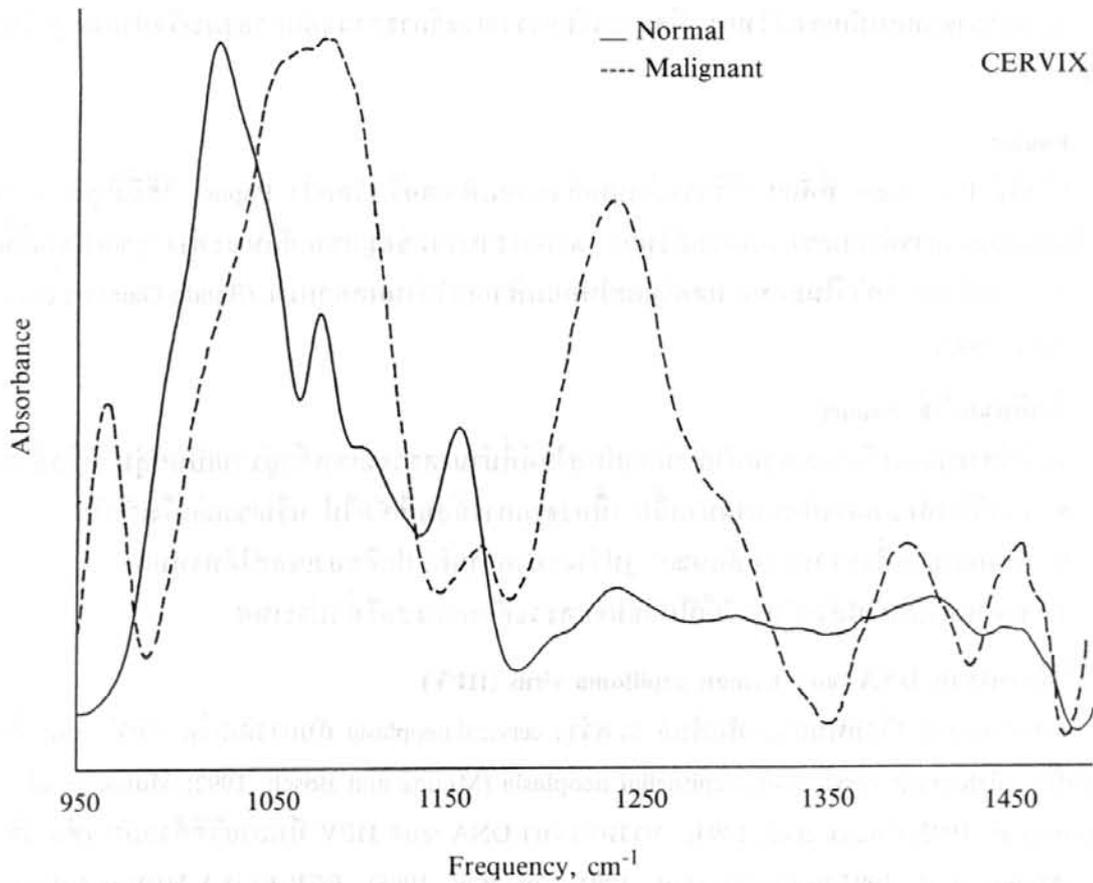


Figure 1 Infrared spectra of a pair of normal and malignant cervical cells in the frequency region 950 to 1500 cm^{-1}

ข้อได้เปรียบของการใช้เทคนิคอินฟราเรด

1. ให้ผลลบลงต่ำมาก 0.3%-1.4% (Wong PT, Personal communication)
2. ไม่ขึ้นกับการตัดสินใจของผู้ตรวจ เป็นงานที่ไม่น่าเบื่อหน่าย ซึ่งสามารถลดงานของแพทย์หรือนักเซลล์วิทยาได้อย่างมาก

3. ทำได้รวดเร็ว คือเมื่อนำเซลล์ที่จะให้ตรวจใส่ในเครื่องอินฟราเรด เพื่อวัดการดูดกลืนแสง โดยสามารถตรวจสาร 1 ตัวอย่างเสร็จ ในเวลาประมาณ 1 นาที เนื่องจากเครื่องมือนี้ต่อกับเครื่องคอมพิวเตอร์ จึงสามารถบันทึกผล คำนวณ และแปลผลที่ได้อย่างรวดเร็ว และสามารถที่จะตรวจสารตัวอย่างอื่น ๆ ต่อเนื่องกันไปได้

4. มีค่าใช้จ่ายถูก โดยมีราคาต่ำกว่าการตรวจด้วย Pap smear ประมาณ 4-5 เท่า

5. ไม่ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญพิเศษ สามารถฝึกบุคลากรได้ในเวลาอันสั้น

นอกจากการตรวจมะเร็งปากมดลูกแล้ว มีรายงานว่าเทคนิคอินฟราเรดนี้ อาจนำไปตรวจมะเร็งในส่วนอื่น ๆ ของร่างกายได้ เช่น ที่ลำไส้ใหญ่ (Rigas *et al.*, 1990; Rigas and Wong, 1992; Wong *et al.*, 1993 a) และที่ผิวหนัง (Wong *et al.*, 1993b) เป็นต้น

ศาสตราจารย์ นายแพทย์นิกร คูสัตตสิน อาจารย์ผู้ชำนาญการ และที่ปรึกษาของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้เล็งเห็นคุณประโยชน์ของเทคนิคอินฟราเรด ที่อาจจะนำมาใช้เป็นวิธีการ

ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรกในสตรีไทย เพราะปัจจุบันนี้การตรวจมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรก จะเริ่มต้นด้วยการตรวจ Pap smear ตามมาด้วยการตรวจโดย colposcope และการทำ biopsy ในรายที่ Pap smear ให้ผลที่ผิดปกติ ถ้าพบว่าคนไข้เป็นมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรก จะสามารถรักษาให้หายขาดได้ ปัญหาที่เกิดขึ้นกับวิธี Pap smear มีหลายประการ ดังได้กล่าวไว้แล้ว จนบางครั้งไม่สามารถตรวจและให้ผลการตรวจได้ทันเวลา มีหลายรายที่ต้องรอผลนาน และกว่าจะทราบผลว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก ก็เมื่ออยู่ในระยะลุกลามแล้ว ซึ่งไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ถ้าสามารถนำเทคนิคอินฟราเรด มาใช้เป็นวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรกแทนวิธี Pap smear ได้ จะทำให้ตรวจผลของคนไข้ได้ทันเวลา เพราะวิธีนี้ให้ผลการตรวจเร็ว และเนื่องจากอัตราการเกิดเซลล์ที่ผิดปกติจะมีประมาณ 5% เท่านั้น ดังนั้นเมื่อใช้เทคนิคนี้ตรวจจะสามารถคัดกรองคนปกติออกไปได้ถึง 95% เหลือที่จะต้องส่งคนไข้ให้แพทย์ตรวจด้วยกล้อง colposcope และทำ biopsy ต่อไปเพียง 5% เท่านั้น ซึ่งจะช่วยลดงานของแพทย์ทางเซลล์วิทยาได้อย่างมาก ทำให้แพทย์สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและทันเวลา ซึ่งจะทำให้สามารถป้องกันและควบคุมมะเร็งปากมดลูกได้ด้วยเหตุนี้ จึงเกิดความร่วมมือในการทำงานวิจัยร่วมกัน ระหว่างสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ ศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และกระทรวงสาธารณสุข เตรียมเขียนโครงการเพื่อขอทุนจากแหล่งทุนต่าง ๆ และมีแนวความคิดที่จะ

1. วางมาตรฐานในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรก ด้วยเทคนิคอินฟราเรด
2. ขยายงานนี้เข้าไปในกระทรวงสาธารณสุข โดยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์จะเป็นผู้ช่วยอยู่เบื้องหลัง
3. เป็นศูนย์ฝึกอบรมการใช้เครื่องมือ แก่เจ้าหน้าที่ของกระทรวงสาธารณสุข

ในระยะแรกของการทำงาน สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้รับความช่วยเหลืออย่างดี จาก Professor Patrick T.T. Wong ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเทคนิคอินฟราเรด แห่งมหาวิทยาลัยฮอกไกโด ประเทศแคนาดา ซึ่งยินดีที่จะมาเป็นผู้วิจัยร่วมและที่ปรึกษาของโครงการวิจัยร่วมนี้ และสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ หวังเป็นอย่างยิ่งว่า เมื่อได้มีการใช้เทคนิคนี้อย่างกว้างขวาง ก็จะสามารถรักษาสตรีที่เป็นมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรกให้หายขาดได้ เป็นการลดจำนวนสตรีที่เป็นมะเร็งปากมดลูก ในระยะลุกลาม

เอกสารอ้างอิง

- พิชัย เจริญพานิช. 2538. Evaluation and management of abnormalities of cervical cytology ใน Precongress workshop on management of abnormal pap smear ราชวิทยาลัยสูติ-นรีแพทย์แห่งประเทศไทย. 12-18
- Anon. 1989-1994. Cancer statistics, Planning & Statistic Division. National Cancer Institute, Department of Medical Service, Ministry of Public Health.
- Banda-Gamboa H, Ricketts I, Cairns A, Hussein K, Tucker JH and Husain N. 1992. Automation in cervical cytology an overview. Anal Cell Pathol 4 : 25-48
- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A and Kurman RJ. 1995. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging woman with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 172(3): 946-54
- Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T and Anderson M. 1994. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer 69: 167-71

- Dehner LP. 1993. Cervicovaginal cytology, false-negative results and standards of practice (Review) *Am J Clin Pathol* 99(1): 45-7
- Kolstad P and Stafil A. 1972. Introduction, terminology and definitions, diagnostic criteria methods. The cervix uteri. In: *Atlas of Colposcopy*. Baltimore: University Park Press 13-16
- Koss LG. 1993. Cervical (Pap) smear. *New Directions Cancer*. 71 (4 Suppl): 1406-12
- Lungu O, Sun XW, Wright TC Jr, Ferenczy A, Richart RM and Silverstein S. 1995. A polymerase chain reaction enzyme-linked immunosorbent assay method for detecting human papillomavirus in cervical carcinomas and high-grade cervical cancer precursors. *Obstetrics & Gynecology* 85(3): 337-42
- Mc Gowen L. 1978. *Gynecologic Oncology*. New York: Appleton-Century-Grafts. 191-201
- Morris BJ, Lee C, Nightingale BN, Molodysky E, Morris LJ, Appio R, Sternhell S, Cardona M, Mackerras D and Irwig LM. 1995. Fourier transform infrared spectroscopy of dysplastic, papillomavirus-positive cervicovaginal lavage specimens. *Gynecologic Oncology* 56: 245-9
- Munoz N and Bosch FX. 1992. HPV and cervical neoplasia review of case-control and cohort studies. In: *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds). IARC Scientific Publication No 119, IARC, Lyon, pp 251-261
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.* 1992 a. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer : a population based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 52: 743-49
- Munoz N, Bosch FX, Shah DV and Meheus A, (eds.) 1992 b. *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. Oxford: Oxford University Press, IARC Scientific Publications No 119
- Pairwuti S. 1991. False-negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta cytol* 35(1) 40-6
- Rigas B, Morgello S, Goldman IS and Wong PT. 1990. Human colorectal cancers display abnormal Fourier-transform infrared spectra. *Proc Nat Acad Sci, (USA)* 87(20) : 8240-4
- Rigas S and Wong PT. 1992. Human colon adenocarcinoma cell lines display infrared spectroscopic features of malignant colon tissues. *Cancer Research* 52(1) : 84-8
- Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, *et al.* 1993. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 85: 958-64
- Sherman ME and Kelly D. 1992. High grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failures or rapid progression? *Modern Pathol* 5(3) : 337-42
- Terpos AA, Efstratiadou M, Symiakaki H, Tsiveleka A, Mentzelopoulou P, Linos A and Mantas I. 1995. Building up a computerized follow-up register and information system for cervical cytology. *Inter J Bio-Med Computing*. 39(3): 277-85
- Van du Graaf Y, Vooijs GP, Gaillard HL and Go DM. 1987. Screening errors in cervical cytologic screening. *Acta Cytol* 31(4) 434-8
- Wong PT, Wong RK, Caputo TA, Godwin TA and Rigas B. 1991. Infrared spectroscopy of exfoliated human cervical cells: evidence of extensive structural changes during carcinogenesis. *Proc Nat Acad Sci, USA* 88(24):10988-92
- Wong PT, Lacelle S and Yazdi HM. 1993 a. Normal and malignant human colonic tissues investigated by pressure-tuning FTIR spectroscopy. *Applied Spectroscopy* 47(11): 1830-6
- Wong PT, Goldstein SM, Grekin RC, Godwin TA, Pivik C and Rigas B. 1993 b. Distinct infrared spectroscopic patterns of human basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Research* 53(4): 762-5
- Wong PT, Lacelle S, Fung MFK, Senterman M and Mikhael NZ. 1995. Characterization of exfoliated cells and tissues from human endocervix and ectocervix by FTIR and ATR/FTIR spectroscopy. *Biospectroscopy* 1 : 357-64