

ปัญหาสำคัญของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธีทางเซลล์วิทยาคือ การวินิจฉัยความผิดปกติของเซลล์เยื่อปากมดลูก (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) ในกลุ่มที่มีความผิดปกติของเซลล์เพียงเล็กน้อย ได้แก่ กลุ่มที่มีความผิดปกติแบบ atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) หรือแบบ low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการหาประสิทธิภาพของการใช้วิธีการตรวจ 2 วิธีร่วมกันคือ การตรวจหา HPV DNA และการตรวจหาการแสดงออกของโปรตีน p16 เพื่อวินิจฉัยความผิดปกติของเซลล์เยื่อปากมดลูกในกลุ่มที่มีผลการตรวจทางเซลล์วิทยาเป็น ASCUS หรือ LSIL โดยเก็บตัวอย่างเซลล์มดลูกของกลุ่มตัวอย่างที่มีผลการตรวจ Pap smear เป็น ASCUS 125 ราย และ LSIL 85 ราย ซึ่งถูกส่งมาตรวจ colposcopy ในรายที่มีผลการตรวจ colposcopy ผิดปกติ แพทย์จะตัดชิ้นเนื้อปากมดลูกส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เซลล์ปากมดลูกที่เตรียมบนสไลด์แบบ conventional Pap test และ liquid-based Pap test ถูกย้อมเพื่อตรวจหาโปรตีน p16 โดยวิธี immunocytochemistry และอ่านผลโดยนักเซลล์วิทยา และผู้ปฏิบัติการในห้องปฏิบัติการ เซลล์ปากมดลูกส่วนหนึ่งถูกนำไปสกัด DNA เพื่อตรวจหา HPV DNA โดยวิธี PCR จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่ม ASCUS มีความชุกของการติดเชื้อ HPV และการแสดงออกของโปรตีน p16 ร้อยละ 41.6 (52 รายใน 125 ราย) และ 40.8 (51 รายใน 125 ราย) ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม LSIL มีความชุกสูงกว่า คือร้อยละ 96.4 (59 รายใน 85 ราย) และ 44.7 (38 รายใน 85 ราย) ตามลำดับ เมื่อประเมินผลการใช้การตรวจ 2 วิธีร่วมกันคือ การตรวจหา HPV DNA และโปรตีน p16 ในการวินิจฉัยความผิดปกติของเซลล์เยื่อปากมดลูก ในกลุ่ม ASCUS พบว่ามีความไว และความจำเพาะสำหรับการวินิจฉัยความผิดปกติของชิ้นเนื้อแบบ LSIL (CIN I) และ HSIL (CIN II-III) เป็นร้อยละ 100 และ 50, และ 50 และ 100 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่ม LSIL พบเป็น 92.3 และ 54.5, และ 100 และ 88.9 ตามลำดับ การอ่านผลการย้อมโปรตีน p16 โดยนักเซลล์วิทยา และผู้ปฏิบัติการมีความสอดคล้องกัน ( $\kappa$  value = 0.841) สรุปได้ว่าการใช้การตรวจหาโปรตีน p16 ร่วมกับ HPV DNA ในกลุ่มที่มีผล Pap smear เป็น ASCUS หรือ LSIL จะมีประโยชน์สำหรับการวางแผนการติดตามและรักษาผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก

**BACKGROUND:** The identification of cervical intraepithelial neoplasias (CIN) among patients with minor cytological abnormalities (atypical squamous cells of undetermined significance; ASCUS and/or low-grade squamous intraepithelial lesions; LSIL group) is a major problem in cytology-based cervical cancer screening. This study aimed to investigate the efficacy of combined detection of HPV DNA and p16INK4a as a diagnostic marker to identify samples of patients with CIN among those with an ASCUS or LSIL result in Papanicolaou cytology.

**METHODS:** Both of the conventional Pap test (CPT) and liquid based Pap test (LBPT) slides were prepared from cytology specimens of 125 ASCUS and 85 LSIL results that were selected from women who were investigated by gynecologists under colposcope. The p16INK4a stained slides were prepared and independently read by a cytologist and a technician, whereas HPV DNA was determined in cervical specimen by PCR. The endpoint of the study was evaluation the efficacy of combine detection of HPV DNA and p16INK4a in a biopsy-confirmed CIN cases that were obtained with abnormal colposcopy.

**RESULTS:** The prevalence of HPV DNA and p16INK4a in ASCUS were 41.6% (52/125 cases) and 40.8% (51/125 cases) respectively, whereas increasing rate found in LSIL that were 69.4%(59/85 cases) and 44.7%(38/85 cases), respectively. Combined results of HPV detection, p16INK4a expression and histologic findings were evaluated for prediction of CIN. The overall sensitivity and specificity of combined HPV and p16INK4a positive diagnosis for LSIL (CINI) and HSIL (CINII-III) in ASCUS cases was 100% and 50%, and 50% and 100%, respectively as well as in the LSIL cases was 92.3% and 54.5%, and 100% and 88.9% for prediction of LSIL (CINI) and HSIL (CINII-III), respectively. Two slide readers had a high concordance in assessing p16INK4a stained cells (kappa value of 0.841).