

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อเมิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสเกิดรอยโรคปากมดลูกขั้นสูง

พ.ญ.อัญชลี ชัยนวล

สูตินรีแพทย์ อนุสาขามะเร็งวิทยานรีเวช โรงพยาบาลนครพิงค์

ส่งบทความ : 1 ก.ย. 2564

แก้ไขบทความ : 26 ต.ค. 2564

ตีพิมพ์บทความ : 26 ต.ค. 2564

บทคัดย่อ

ที่มาและความสำคัญ: ความผิดปกติของเซลล์เยื่อเมิวปากมดลูกชนิด high grade cervical lesions หรือรอยโรคปากมดลูกขั้นสูง ประกอบด้วย High Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) และ Squamous cell carcinoma ซึ่งเป็นรอยโรคก่อนเป็นมะเร็งปากมดลูกและรอยโรคที่เป็นมะเร็งปากมดลูกแล้วตามลำดับ มีสาเหตุหลักคือการติดเชื้อ Human papillomavirus (HPV) และมีปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อเมิวปากมดลูกมากยิ่งขึ้น เช่น การมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อย การมีคู่นอนหลายคน การตั้งครภ์หลายครั้ง และการติดเชื้อ HIV การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อเมิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกขั้นสูง

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study วิเคราะห์ข้อมูลแบบ Independent T-test และ Ranksum test ตามการกระจายของข้อมูล เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Fisher's exact test และทำนายโอกาสในการเกิด high grade cervical lesions โดยใช้ Multivariable logistic regression แบบ Backward elimination regression กลุ่มตัวอย่าง คือ สตรีที่เข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลนครพิงค์ ที่มีผลการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกและผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาผิดปกติ ในปีงบประมาณ 2559-2562 จำนวน 1,056 ราย จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ Two independent proportion และเก็บข้อมูลจากใบบันทึกผลการส่องกล้องปากมดลูก

ผลการศึกษา: สตรีที่มีผล HIV เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มที่มีผลตรวจเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 1.76, 95%CI 1.19- 2.60, $p=0.005$) และพบว่าอายุในช่วง 30-60 ปีมีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 1.71, 95% 1.14-2.57, $p=0.009$) ช่วงอายุมากกว่า 60 ปี มีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 3.28, 95% 1.80-5.96, $p<0.001$) ส่วนปัจจัยด้าน อายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนการตั้งครภ์ การคุมกำเนิด วัยหมดประจำเดือน ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่ม high grade cervical lesions กับกลุ่ม low grade cervical lesions

สรุป: การศึกษานี้พบว่าสตรีที่ติดเชื้อ HIV ที่มีอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดรอยโรคที่ปากมดลูกขั้นสูง ดังนั้นหากผลการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกผิดปกติ ควรจะได้รับการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อทำการวินิจฉัยที่แม่นยำและการดูแลรักษาต่อไป

คำสำคัญ: High grade cervical lesions, HSIL, Low grade cervical lesions, LSIL

ติดต่อบทความ

พ.ญ.อัญชลี ชัยนวล, สูตินรีแพทย์ อนุสาขามะเร็งวิทยานรีเวช โรงพยาบาลนครพิงค์
Email: cnanchalee@gmail.com

Factors associated with abnormal histology in squamous intraepithelial lesions of cervix and prediction probability of high grade cervical lesions

Anchalee Chainual, M.D., Dip.

Thai Subspecialty Board of Gynaecological Oncology,
Nakornping Hospital

Submitted: 1 Sep 2021
Revised: 26 Oct 2021
Published: 26 Oct 2021

Background: High grade abnormal lesions of cervix consisted of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) and Squamous cell carcinoma which are precancerous lesions and cervical cancer, respectively. The main cause is human papillomavirus (HPV) infection and the other risk factors such as age of first sexual intercourse, number of pregnancies and HIV status which promote the abnormalities of cervical cell line. This study aims to evaluate the factors associated with squamous intraepithelial lesions of cervix and to determine the chance to be high grade cervical lesions.

Method of study: Research design was based on cross-sectional study. The sample of this study was a group of women with abnormal cytology and abnormal pathologic results who were examined at colposcope clinic Nakornping Hospital. From the fiscal year 2016-2019, total data of 1,056 cases were collected from medical records. All women who met criteria were purpose in group of high grade cervical lesions (HSIL, CA) and low grade cervical lesions (LSIL, Cervicitis). All factors from the data were compared between two groups. The data were analyzed by independent T-test and Ranksum test, compared the differences between the groups with Fisher's exact test. The probability of high grade cervical lesions was evaluated by multivariable logistic regression analysis.

Results: HIV positive women associated with high grade cervical lesion more than HIV negative group significantly (Adjusted OR 1.76, 95% CI 1.19- 2.60, $p=0.005$). This study found that the age of 30-60 years old was significantly more associated with high grade cervical lesions than the younger (Adjusted OR 1.71, 95% CI 1.14- 2.57, $p = 0.009$). Women who were over 60 years old associated with high grade cervical lesions more than women younger than 30 years old significantly (Adjusted OR 3.28, 95% CI 1.80-5.96, $p = <0.001$). There was no difference between high grade lesions and low grade lesions groups regarding age of first sexual intercourse, number of pregnancies, contraception methods, and menopausal status.

Conclusion: This study found that HIV-infected women and age over 30 years old have higher risk of developing advanced cervical lesions. Therefore, if cervical cancer screening results are abnormal, they should receive further investigation and treatment instantly.

Keywords: High grade cervical lesions, HSIL, Low grade cervical lesions, LSIL

Contact:

Anchalee Chainual, M.D., Dip., Thai Subspecialty Board of Gynaecological Oncology, Nakornping Hospital
Email: cnanchalee@gmail.com

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกจัดเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญ และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งสตรี⁽¹⁾ จากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ.2562 มะเร็งปากมดลูกพบเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านม ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งสตรีรายใหม่⁽²⁾ เช่นเดียวกันกับข้อมูลขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ.2563 พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกเป็นอันดับ 4 ของผู้ป่วยมะเร็งสตรีรายใหม่จากทั่วโลก⁽³⁾ ปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อเอชพีวีชนิดความเสี่ยงสูง (high-risk Human Papilloma virus; High-risk HPV) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุปากมดลูกและเจริญลุกลามไปเป็นมะเร็งปากมดลูก^(4,5) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยต่างๆ ที่เพิ่มโอกาสการติดเชื้อ HPV หรือปัจจัยส่งเสริมให้เชื้อคงอยู่นาน นำไปสู่การพัฒนาเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิดได้ ได้แก่ การมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อย การมีคู่นอนหลายคน การตั้งครรภ์หลายครั้ง การติดเชื้อ HIV การใช้ยาคุมกำเนิดชนิดเม็ด และการสูบบุหรี่⁽⁶⁻¹¹⁾

ในส่วนของความผิดปกติทางพยาธิวิทยานั้น เซลล์เยื่อบุปากมดลูกผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่ชนิดเซลล์ squamous (squamous cell abnormalities) แบ่งได้เป็น 2 ระดับ คือ Low grade cervical lesions ได้แก่ LSIL และ cervicitis กับ High grade cervical lesions ได้แก่ HSIL และ cervical cancer ซึ่งความผิดปกติแบบ LSIL เป็นเพียงรอยโรคจากการติดเชื้อ HPV และสามารถดูแลรักษาได้ด้วยการตรวจติดตาม เนื่องจากพบว่า 80% ของความผิดปกติแบบ LSIL หายเองได้ ต่างจากพยาธิสภาพชนิด HSIL ที่จัดเป็นรอยโรคก่อนมะเร็ง (precancerous lesions) จำเป็นต้อง

ได้รับการรักษาเนื่องจากมีโอกาสพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูกได้สูง⁽⁵⁻⁶⁾

ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุของสตรี อายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนการตั้งครรภ์ วิธีการคุมกำเนิด ผลการตรวจ HIV และภาวะการหมดประจำเดือน ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากการบันทึกไว้แล้วที่ไบบันทึกลงผลการส่องกล้องปากมดลูก กับ การเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิวปากมดลูกและการทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง ซึ่ง หรือ High grade cervical lesions ซึ่งในที่นี้หมายถึง ความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุผิวปากมดลูกชนิด squamous cell ตั้งแต่ระดับ HSIL ไปจนถึงระดับ squamous cell carcinoma เพื่อนำข้อมูลไปใช้ในการวางแผนการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก การป้องกัน และการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย Diagnostic prediction research, Cross sectional study

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา คือ กลุ่มสตรีที่เข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลนครพิงค์ โดยมีผลการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่ผิดปกติ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559-2562 จำนวน 1,056 ราย โดยแหล่งข้อมูลได้จากไบบันทึกลงผลการตรวจการส่องกล้องปากมดลูก (colposcope)

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

สตรีที่มีผลการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกผิดปกติ ที่เข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลนครพิงค์ ในปีงบประมาณ 2559-2562 โดยใช้การวินิจฉัยตาม ICD10

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. สตรีที่มีประวัติการเป็นมะเร็งปากมดลูกมาก่อน

2. สตรีที่มีข้อมูลของปัจจัยที่ศึกษาไม่ครบถ้วน

กลุ่มตัวอย่าง

ได้จากการคำนวณในโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยใช้สูตร Two independent proportion โดยใช้ข้อมูลของการศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในการเกิดรอยโรคที่ปากมดลูก^(7,12)

โดยกำหนดค่า Alpha error = 0.05 และ Power = 0.8

กลุ่มศึกษา ผู้ป่วยสตรีในกลุ่ม High grade cervical lesions จำนวน 349 ราย

กลุ่มเปรียบเทียบ ผู้ป่วยสตรีในกลุ่ม Low grade cervical lesions จำนวน 707 ราย

ตัวแปรที่ศึกษา

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง และทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย การควบคุมการวิจัย และการเก็บรวบรวมข้อมูล

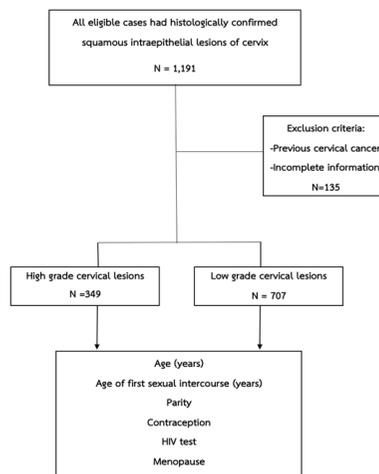
เก็บข้อมูลจากใบบันทึกผลการตรวจการส่องกล้องปากมดลูก (colposcope) และผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (Pathologic

diagnosis) ของสตรีที่เข้ารับการตรวจที่โรงพยาบาลนครพิงค์ ที่มีผลการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกและผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาผิดปกติ ในปีงบประมาณ 2559-2562 จำนวน 1,056 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด cervical lesions โดยการใช้สถิติ Independent T-test และ Ranksum test ตามการกระจายของข้อมูล เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Fisher's exact test และทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงจากนั้นใช้ Multivariable logistic regression แบบ backward elimination regression เพื่อควบคุมอิทธิพลของอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนการตั้งครรภ์ วิทยาลัยประจำเดือน วิธีคุมกำเนิด ซึ่งนำเสนอด้วยค่า Adjusted odds ratio (OR), 95% confidence interval (95%CI) และ P-value โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 และนำเสนอข้อมูลในรูปแบบ ROC curve และ Predictive margins plot

Study flow diagram



ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อผิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสเกิดรอยโรคปากมดลูกขั้นสูง

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้เข้าร่วมการโครงการวิจัย (n = 211)

ลักษณะที่ศึกษา	CA (n=57) HSIL (n=292)		LSIL (n=238) Benign (n=119) Cervicitis (n=333)		P-value
	High grade lesions		Low grade lesions		
	N	%	N	%	
Age (years)					<0.001
< 30	35	9.43	110	16.06	
30 – 60	299	80.58	539	78.69	
> 60	37	9.97	36	5.26	
Age of first sexual intercourse (year)					0.357
≥18	103	35.27	179	31.96	
<18	189	64.73	381	68.04	
Parity					0.326
0	62	16.71	116	16.93	
1- 3	273	73.85	522	76.20	
> 3	35	9.43	47	6.86	
Contraception					0.703
No contraception	183	49.33	355	51.82	
OCP	54	14.56	91	13.28	
Others	134	36.12	239	34.89	
HIV test					0.007
positive	54	14.56	61	8.91	
negative	317	85.44	624	91.09	
Menopause					0.047
Yes	138	37.20	213	31.09	

Factors associated with abnormal histology in squamous intraepithelial lesions of cervix and prediction probability of high grade cervical lesions

ลักษณะที่ศึกษา	CA (n=57) HSIL (n=292)		LSIL (n=238) Benign (n=119) Cervicitis (n=333)		P-value
	High grade lesions		Low grade lesions		
	N	%	N	%	
No	705	62.80	472	68.91	

OCP: Oral contraception pill

จากตารางที่ 1 ลักษณะของปัจจัยที่สนใจ จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,056 คน เปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษาในประชากรทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่เกิด high grade cervical lesions มีอายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 30-60 ปี (ร้อยละ 80.58) รองลงมาคือช่วงอายุมากกว่า 60ปี (ร้อยละ 9.97) โดยค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 44.03(±0.36) การมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุน้อยกว่า 18 ปี (ร้อยละ 64.73) โดยค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 16.85 (±0.28) มีจำนวนการตั้งครรภ์ส่วนใหญ่คือ 1-3 ครั้ง

(ร้อยละ 73.85) ประชากรส่วนใหญ่ในกลุ่ม high grade cervical lesions ไม่มีการคุมกำเนิด (ร้อยละ 49.33) มีการตรวจ HIV ที่ได้ผลลบเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85.44) และสตรีส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้เป็นวัยมีประจำเดือน (ร้อยละ 62.80)

นอกจากข้อมูลลักษณะของประชากรข้างต้นแล้ว พบว่า ในกลุ่ม high grade cervical lesions มีปัจจัยด้านอายุ การติดเชื้อ HIV และการหมดประจำเดือน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 2: การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว หาคความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ทำให้เกิด High grade cervical lesions

ลักษณะที่ศึกษา	Crude OR	95% CI	P-value
Age (years)			
< 30	1.00		
30 – 60	1.74	1.16-2.26	0.007
> 60	3.23	1.78-5.86	<0.001
Age of first sexual intercourse (year)			
<18	1.00		
≥18	0.86	0.64-1.16	0.330
Parity			
0	1.00		

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อผิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง

ลักษณะที่ศึกษา	Crude OR	95% CI	P-value
0 - 3	0.98	0.70-1.38	0.917
> 3	1.39	0.82-2.38	0.225
Contraception			
No Contraception	1.00		
OCP	1.15	0.79-1.68	0.469
Other	1.09	0.82-1.43	0.552
HIV test	1.74	1.18-2.57	0.005
Menopause	1.31	1.01-1.71	0.045

จากตารางที่ 2 เมื่อนำข้อมูลมาทำการวิเคราะห์เชิงตัวแปรเดี่ยวของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผลที่ทำให้เกิด High grade cervical lesions พบว่าปัจจัยของอายุ ในช่วงอายุ 30-60 ปี มีโอกาสเกิด high grade cervical lesion สูงกว่าช่วงอายุที่น้อยกว่า 30 ปี (OR 1.74, p=0.007) ในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี มีโอกาสเกิด high grade cervical lesions สูงกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี (OR 3.23, p<0.001) ผู้ป่วยที่มีผล HIV เป็น positive เมื่อเทียบกับผู้ที่มีผลตรวจเป็น negative พบว่ามีโอกาสเกิด high grade cervical lesions สูงกว่า (OR 1.74, p=0.005) ในกลุ่มที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน (menopause) พบว่ามีโอกาสเกิด high

grade cervical lesions สูงกว่าวัยมีประจำเดือน (OR 1.31, p=0.045) (sample size) ประเมินขนาดของ effect size 0.1 = น้อย, 0.3 = ปานกลาง, 0.5 = มาก³¹ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรกวนและการเปลี่ยนแปลง ก่อน - หลัง การรักษา ด้วยสถิติ Pearson correlation coefficient และ Spearman correlation coefficient และคำนวณช่วงความเชื่อมั่น 95%³² ประเมินความสัมพันธ์เป็น 3 ระดับ คือ 0.10 - 0.29 มีความสัมพันธ์ต่ำ, 0.30 - 0.49 มีความสัมพันธ์ปานกลาง และ 0.50 - 1.00 มีความสัมพันธ์สูง³¹

ตารางที่ 3: Multivariable logistic regression และ Backward elimination regression

ลักษณะที่ศึกษา	Adjusted OR	95% CI	P-value
Age (years)			
< 30	1.00		
30 - 60	1.84	1.13-3.01	0.15
> 60	4.01	1.88-8.59	<0.001

Factors associated with abnormal histology in squamous intraepithelial lesions of cervix and prediction probability of high grade cervical lesions

ลักษณะที่ศึกษา	Adjusted OR	95% CI	P-value
Age of first sexual intercourse (year)			
<18	1.00		
≥18	0.86	0.63-1.18	0.354
Parity			
0	1.00		
1 - 3	0.97	0.61-1.54	0.888
> 3	0.99	0.51-1.94	0.989
Contraception			
No Contraception	1.00		
OCP	1.14	0.92-2.17	0.116
Other	1.11	0.80-1.55	0.524
HIV test			
	1.51	0.92-2.42	0.087
Menopause			
	0.94	0.67-1.33	0.742

จากตารางที่ 3 เมื่อใช้ multivariable logistic regression วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions พบว่า กลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี มีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions

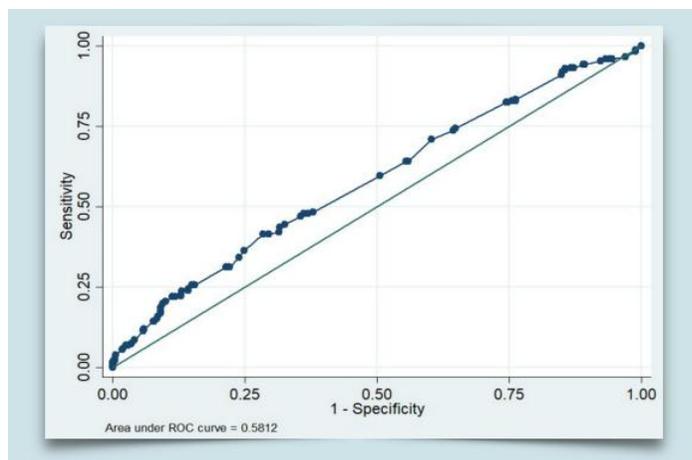
และจากตารางที่ 4 เมื่อควบคุมอิทธิพลของอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนการตั้งครรภ์ วยหมดประจำเดือน วิธีคุมกำเนิด พบความสัมพันธ์ระหว่าง การติดเชื้อ HIV และช่วงอายุ กับการเกิด high grade cervical lesions อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่มที่มีผล HIV เป็นบวกมี

ความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มที่มีผลตรวจเป็นลบเท่ากับ 1.76 เท่า (95% CI = 1.19-2.60, p=0.005) และพบว่าอายุในช่วง 30-60 ปีมีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี 1.71 เท่า (95% CI = 1.14 - 2.57, p=0.009) ช่วงอายุที่มากกว่า 60 ปี มีความสัมพันธ์กับการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี 3.28 เท่า (95% CI = 1.80-5.96, p=<0.001)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อผิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง

ตารางที่ 4: การวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัย อายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนการตั้งครรภ์ วยหมดประจำเดือน วิธีคุมกำเนิด

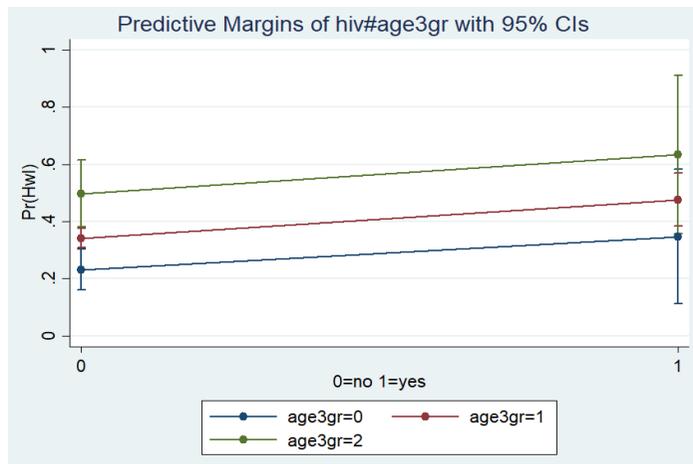
ลักษณะที่ศึกษา	Adjusted OR	95% CI	P-value
Age (years)			
< 30	1.00		
30 – 60	1.84	1.13-3.01	0.15
> 60	4.01	1.88-8.59	<0.001
HIV test	1.51	0.92-2.42	0.087



ภาพที่ 1 กราฟแสดง ROC curve

จากภาพที่ 1 ROC curve แสดง Diagnosis prediction performance ของข้อมูลปัจจัยที่ศึกษา เพื่อทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง มีค่า Area under the curve 58.12% ซึ่งพบว่าไม่สามารถ

นำมาใช้ทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงได้ เนื่องจากยังมีความแม่นยำไม่เพียงพอ



ภาพที่ 2 Predictive margin plot

จากภาพที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่มีผลตรวจ HIV เป็น positive กับอายุในกลุ่มต่างๆ (0= อายุน้อยกว่า 30 ปี 1= อายุ 30-60 ปี 2=อายุมากกว่า 60 ปี) พบว่าสตรีที่ติดเชื้อ HIV ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี มีค่า margins 0.347 ในกลุ่มอายุ 30-60 ปี มีค่า margins 0.476 และกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี ที่มีค่า margins 0.634 โดยค่า margins มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ ทำให้เห็นว่าผู้ป่วยสตรีที่มีผล HIV positive หากมีอายุเพิ่มมากขึ้น จะมีโอกาสเกิด High grade cervical lesions มากขึ้น

อภิปราย

มะเร็งปากมดลูกมีสาเหตุจากการติดเชื้อ HPV ที่ปากมดลูก ร่วมกับมีปัจจัยส่งเสริมต่างๆ ทำให้เกิดความผิดปกติของเยื่อปากมดลูกชั้นสูง หรือ high grade cervical lesions แล้วพัฒนาเป็นมะเร็งปากมดลูก นำมาสู่คำถามวิจัยคือ ปัจจัยใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง เพื่อสามารถนำข้อมูลปัจจัยเหล่านั้นไปทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ จะได้นำไปใช้ในการวาง

แผนการดูแลรักษาสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกผิดปกติได้

ผลจากการศึกษานี้ เกี่ยวกับปัจจัยเรื่องอายุ พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นจะมีโอกาสเกิดรอยโรคที่ปากมดลูกชั้นสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าในช่วงอายุ 30-60 ปี มีโอกาสเกิด high grade cervical lesions ได้มากขึ้นเป็น 1.74 เท่า เมื่อเทียบกับช่วงอายุน้อยกว่า 30 ปี และในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี พบว่ามีโอกาสเกิด high grade cervical lesions ได้มากขึ้น 3.23 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี ซึ่งคล้ายกับผลการศึกษาของ ริระ ทองสงค์ และคณะ⁽⁵⁾ เกี่ยวกับความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดรอยโรคความผิดปกติที่บริเวณเยื่อปากมดลูก โดยพบว่ากลุ่มอายุในช่วง 46-55 ปี มีความเสี่ยงที่จะเกิดรอยโรคความผิดปกติของเยื่อปากมดลูกชนิด HSIL สูงกว่าในกลุ่มช่วงอายุ 25-35 ปี หรือกลุ่มอายุสูงกว่ามีความเสี่ยงในการเกิดรอยโรคปากมดลูกมากกว่า แต่แตกต่างจากการศึกษานี้ ในส่วนของการแบ่งกลุ่มอายุ โดยในการศึกษานี้ได้ให้ความสนใจที่กลุ่มอายุ 30-60 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่ใช้เป็นกลุ่มเป้าหมายในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของไทย ดังนั้นจากผล

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของเซลล์เยื่อผิวปากมดลูก และการทำนายโอกาสเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง

ของการศึกษานี้ การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปยังคงมีประโยชน์ในและควรปฏิบัติต่อไป

นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีที่มีผล HIV test เป็นบวก มีโอกาสเกิด high grade cervical lesions ได้มากกว่ากลุ่มที่มีผล HIV เป็นลบ 1.74 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Denslow⁽¹³⁾ ที่พบว่า โอกาสเกิด cervical neoplasia และการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูก พบมากกว่าในสตรีที่ติดเชื้อ HIV เทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Chainual A.⁽¹⁴⁾ ที่ได้มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสตรีที่มีผล HIV เป็นบวกในโรงพยาบาล นครพิงค์ ปี พ.ศ.2558-2560 พบว่าผู้ป่วยสตรีที่ติดเชื้อ HIV มีความชุกของการเกิดทั้ง HSIL และ LSIL สูงกว่าสตรีที่มีผล HIV เป็นลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง LSIL พบในผู้ป่วยสตรีที่มีผล HIV เป็นบวกมากกว่า สตรีที่มีผล HIV เป็นลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็น 2.49 เท่า

ในกลุ่มสตรีที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน (menopause) พบว่ามีโอกาสการเกิด high grade cervical lesions มากกว่ากลุ่มที่ไม่หมดประจำเดือนอยู่ 1.31 เท่า สอดคล้องกับงานวิจัยของ Nakaporntham P.⁽¹⁵⁾ ที่ศึกษาโอกาสเกิดรอยโรคตั้งแต่ HSIL ขึ้นไปในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน พบว่าสตรีที่อายุ 55 ปีขึ้นไป หรือวัยหมดประจำเดือน มีปัจจัยสัมพันธ์กับการพบรอยโรคตั้งแต่ HSIL มากกว่าสตรีที่มีอายุน้อยกว่า 55 ปี

ปัจจัยอื่นที่สนใจได้แก่ อายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนการตั้งครรภ์ การคุมกำเนิด โดยจากวิจัยของ Cancer. 2007⁽⁷⁾ พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี จำนวนการตั้งครรภ์ตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป และการคุมกำเนิดด้วยยาคุมชนิดเม็ดต่อเนื่อง 2-9 ปี มีความสัมพันธ์ของการเกิดรอยโรคปาก

มดลูกชั้นสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงกับปัจจัยดังกล่าว

เมื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ มาหา Diagnosis prediction performance ของข้อมูลปัจจัยที่ศึกษา เพื่อทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง พบว่ามีค่า Area under the curve 58.12% ซึ่งไม่สามารถนำมาทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงได้ เนื่องจากยังมีความแม่นยำไม่เพียงพอ

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ คือ 1.) ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลจากผล colposcope ซึ่งในบางรายยังขาดความสมบูรณ์ของข้อมูล และลักษณะของข้อมูลที่ได้รับเป็นกลุ่มประชากรที่อยู่ในบริเวณเขตความรับผิดชอบของโรงพยาบาลนครพิงค์ อาจมีการกระจายของข้อมูลที่ไม่หลากหลาย ในกลุ่มอายุพบว่าการกระจายของข้อมูลมากที่สุดที่ช่วง 30-60 ปี อาจส่งผลให้มีความแตกต่างกันทางสถิติได้มากกว่าการแบ่งกลุ่มในแบบอื่น ทั้งนี้ข้อมูลของปัจจัยที่ต้องการศึกษานี้อาจไม่ได้ส่งผลต่อการเกิดรอยโรคที่ปากมดลูกชั้นสูงได้มากเท่าที่ควร เหมือนปัจจัยอื่นที่ส่งผลกระทบมากกว่า เช่น ผลการตรวจ HPV เป็นบวกหรือประวัติการสูบบุหรี่ดังที่มีรายงานในหลายงานวิจัยที่พบว่าสารจากควันบุหรี่มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกทั้งที่มาจากปัจจัยของบุหรี่เองและรวมกับการส่งเสริมความสามารถของเชื้อ HPV ในการทำให้เกิดมะเร็ง^(16,17) 2.) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective ซึ่งมีข้อจำกัดในการติดตามข้อมูลและทำให้ไม่สามารถแสดงแนวโน้มของการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงได้อย่างชัดเจนในของแต่ละปัจจัย จึงทำให้ไม่สามารถทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงได้ครบถ้วนในทุกปัจจัยตามที่ผู้วิจัยต้องการ

ดังนั้นในการปรับปรุงงานวิจัยต่อไปในการศึกษาความสัมพันธ์เกี่ยวกับปัจจัยการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงและการทำนายโอกาสการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูง ควรมีการติดตามการเกิดโรคจากปัจจัยที่สนใจแบบ prospective cohort study และทำการเก็บข้อมูลของปัจจัยที่สนใจให้ครอบคลุมและครบถ้วน นำไปสู่การทำนายการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงได้

สรุป

การศึกษานี้พบว่าสตรีที่ติดเชื้อ HIV

และอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงมากขึ้น ดังนั้นหากสตรีกลุ่มนี้มีความผิดปกติของผลการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ควรจะได้รับการตรวจสอบกล้องตรวจปากมดลูกหรือการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยที่ชัดเจนและวางแผนการรักษาต่อไป การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อายุมากกว่า 60 ปี ยังคงมีประโยชน์เนื่องจากสามารถพบความเสี่ยงที่จะเกิดรอยโรคปากมดลูกชั้นสูงในวัยนี้ได้มากเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 16th ed. New York: Wolters Kluwer; 2019.
2. Nation Cancer Institute, Thailand. HOSPITAL BASED CANCER REGISTRY ANNUAL REPORT 2017. Bangkok: Pornsup Printing; 2018.
3. Rodríguez-Trujillo A, Martí C, Angeles MA, Sierra A, Esteve R, Saco A, et al. Value of HPV 16/18 Genotyping and p16/Ki-67 Dual Staining to Predict Progression to HSIL/CIN2+ in Negative Cytologies From a Colposcopy Referral Population. *Am J Clin Pathol.* 2018;150(5):432-40. doi: 10.1093/ajcp/aqy071.
4. Münger K, Scheffner M, Huibregtse JM, Howley PM. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. *Cancer Surv.* 1992;12:197-217.
5. ชีระ ทองสงศ์, บรรณาธิการ. นรีเวชวิทยา (ฉบับสอบบอร์ด). พิมพ์ครั้งที่ 4. เชียงใหม่: ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2559.
6. Tao L, Han L, Li X, Gao Q, Pan L, Wu L, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health.* 2014;14:1185. doi: 10.1186/1471-2458-14-1185.
7. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007;120(4):885-91. doi: 10.1002/ijc.22357.
8. Chambuso RS, Shadrack S, Lidenge SJ, Mwakibete N, Medeiros RM. Influence of HIV/AIDS on Cervical Cancer: A Retrospective Study From Tanzania. *J Glob Oncol.* 2016;3(1):72-8. doi: 10.1200/JGO.2015.002964.

9. Ajah L, Chigbu C, Onah H, Iyoke C, Lawani O, Ezeonu P. Cytologic surveillance versus immediate colposcopy for women with a cervical smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion in a poor setting in Nigeria. *Onco Targets Ther.* 2014;7:2169-73. doi: 10.2147/OTT.S70930.
10. Klumb EM, Araújo ML Jr, Jesus GR, Santos DB, Oliveira AV, Albuquerque EM, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression?. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(4):153-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181df5261.
11. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1609-21. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.
12. จตุพล ศรีสมบุญรณ์. การประยุกต์ใช้ HPV Testing และ Genotyping ในทางเวชปฏิบัติ [อินเทอร์เน็ต]. เชียงใหม่: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2553 [เข้าถึงเมื่อ 24 มีนาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก:
https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=378:hpv-test&catid=40&Itemid=482.
13. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS.* 2014;25(3):163-77. doi: 10.1177/0956462413491735.
14. Chainual A. Comparison of the cervical pathologic results in Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) cervical smear between HIV positive and HIV negative women. *J Nakornping Hosp.* 2019;10(1):16-24.
15. Nakaporntham P. Clinical Significance of Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesions (ASC-H) Cytological Abnormalities in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Srinagarind Med J.* 2016;31(5):290-6.
16. Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):480-8. doi: 10.1093/aje/kwn354.
17. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, Pientong C, Yuenyao P. Passive Smoking is an Independent Risk Factor for Cervical Cancer in Northeast Thai women. *Srinagarind Med J.* 2010;25(3):215-22.