

การได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกของสตรีไทย ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

สิตากานต์ นัตพบสุข¹, วรณภา เศรษฐีธรรม-อิชิเดะ^{1*}, สุพัทญ์ สีนะวัฒน์¹, แจ่มใส เพียรทอง², พิสมัย ยืนยาว³

¹ภาควิชาสรีรวิทยา, ²ภาควิชาจุลชีววิทยา, ³ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002 ประเทศไทย

Passive Smoking is an Independent Risk Factor for Cervical Cancer in Northeast Thai Women

Sitakan Natphopsuk¹, Wannapa Settheetham-Ishida^{1*}, Supat Sinawat¹, Chamsai Pientong², Pissamai Yuenyao³
¹Department of Physiology, ²Microbiology, ³Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบได้มากในสตรีไทย โดยพบประมาณร้อยละ 16.4 ของโรคมะเร็งทั้งหมดที่พบในสตรี โรคมะเร็งปากมดลูกมีสาเหตุที่ซับซ้อนและมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องรวมทั้งการได้รับควันบุหรี่ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาและปริมาณควันบุหรี่จากการสูบบุหรี่ของคนใกล้ชิดกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก งานวิจัยนี้จึงมุ่งหาความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่ของคนใกล้ชิดและปัจจัยเสี่ยงชนิดอื่นๆ กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกของสตรีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 55 ราย และอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีที่มีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 55 ราย โดยอาสาสมัครทุกคนจะได้ทำแบบสอบถามซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลเกี่ยวกับการสูบบุหรี่ พฤติกรรมทางเพศ ประวัติการเจริญพันธุ์ และการคุมกำเนิด นอกจากนี้ยังมีการนำเซลล์บริเวณปากมดลูกมาทำการตรวจหาดีเอ็นเอของเชื้อไวรัสเอชพีวี (human papillomavirus) ด้วยวิธี GP5+/6+ PCR การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333

Backgrounds and Objectives: Cancer of the cervix is the most common cancer in Thai women with an estimated 16.4% of all cancer in females. It has been proposed that cigarette smoking among HPV positive women is one of the co-factors which likely influence the risk of cervical cancer progression. The association between cervical cancer development and the duration or the dose of cigarette smoking of the family members, however, was still unclear. This study is determined to evaluate the association between passive smoking as well as other factors such as HPV infection and cervical cancer in Northeastern Thai women.

Methods: A case-control study was undertaken with 55 cases of SCCA and 55 age-matched healthy controls. HPV DNA was analyzed in cervical specimens with the GP5+/6+ primers. The information regarding sexual behaviors, reproductive history, contraceptive use, and history of smoking were collected from all subjects. This study was approved by the Ethics Committee of Khon Kaen University No. HE 450333.

* Corresponding : Wannapa Settheetham-Ishida Tel/Fax [66]-43-348394, E-mail address: wannapa@kku.ac.th

ผลการศึกษา พบว่าการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี การได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดแบบฮอร์โมนรวมเป็นเวลาติดต่อกันตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป การมีบุตรคนแรกเมื่อมารดา มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี การมีคู่นอนมากกว่า 1 คน เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูก 38.74, 12.72 11.10 และ 4.92 เท่า ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ ยิ่งไปกว่านั้นการที่สามีสูบบุหรี่จะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มการเกิดมะเร็งปากมดลูก 4.68 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.01$ และถ้าสามีมีระยะเวลาในการสูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ปีจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกในภรรยาถึง 3.05 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.5$ นอกจากนี้ยังพบว่าการมีคู่นอนหลายคน สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 4.09 เท่า $p < 0.01$

สรุป: จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การติดเชื้อไวรัสเอชพีวี การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด และการมีบุตรเมื่ออายุน้อย มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาเป็นมะเร็งปากมดลูก นอกจากนี้ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกของภรรยา เป็นที่น่าสังเกตว่าการได้รับควันบุหรี่จากคนใกล้ชิดอาจจะมีผลโดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ปากมดลูกอันนำไปสู่การเกิดมะเร็งที่ปากมดลูกได้โดยตรงหรือร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ดังนั้นการให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี พฤติกรรมทางเพศ และผลของบุหรี่ทั้งทางตรงและทางอ้อม ร่วมกับการตรวจคัดกรองเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติ และตรวจชนิดของเชื้อไวรัสเอชพีวี จะเป็นปัจจัยสำคัญในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกของสตรีในภูมิภาคนี้ อย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก ควันบุหรี่ทางอ้อม ปัจจัยเสี่ยงเอชพีวี

Results: HPV infection, prolong oral contraceptive pills use, age at first delivery, number of sexual partners and smoking status of partners revealed statistical different increase risk for cervical cancer with the odds ratio of 38.74, 12.72, 11.10 and 4.92-fold respectively with $p < 0.001$. Statistical higher risk for cervical cancer was observed in present smoker 4.68-fold ($p < 0.01$). Smoking duration more than 20 years of partners increased the risk of cervical cancer 3.05 with $p < 0.05$. Multiple sexual partners showed 4.09-fold increased in the risk for HPV infection with $p < 0.01$.

Conclusions: The data suggest that HPV infection, oral contraceptive pills use, age at first delivery were associated with cervical carcinogenesis among Northeastern Thai women. Moreover, smoking status and duration of smoke of partners also affect on cervical cancer. This indicated that, passive smoking may affect cervical cells abnormality, consequently cervical cancer development directly in this population. Therefore, to prevent cervical cancer or HPV infection, administration of knowledge on sexual behaviors and effects of smoking into public health program is important and, at the same time, a nation-wide screening scheme for the cervical abnormalities including HPV-typing is awaited in Thailand.

Keywords: Cervical cancer, Passive smoking, Risk factor, HPV

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของสตรี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนารวมทั้งประเทศไทย จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าโรคมะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการตายอันดับที่สองของสตรีไทย¹ โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบอุบัติการณ์ของการเป็นมะเร็งปากมดลูกค่อนข้างสูง จากรายงานของหน่วยมะเร็ง มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นอันดับหนึ่งในห้าสาเหตุของผู้ป่วยมะเร็ง ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์² จึงจัดได้ว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของสตรีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย ปัจจุบันมีหลากหลายงานวิจัย ที่ทำการศึกษาดังกล่าวที่นำไปสู่การเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยข้อมูลในปัจจุบันนี้

บ่งชี้ว่าพยาธิกำเนิดของมะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (human papillomavirus หรือ HPV) ซึ่งเป็นไวรัสที่ติดต่อผ่านทางสัมผัส ผสม โดยส่วนใหญ่ติดต่อได้จากการมีเพศสัมพันธ์ การสัมผัสบริเวณผิวหนังหรือเยื่อบริเวณอวัยวะเพศหรือที่ปากมดลูก เมื่อมีรอยถลอกหรือแผล ทำให้เชื้อไวรัสนี้ผ่านเข้าไปในร่างกายได้ โดยเฉพาะเชื้อไวรัสที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง (high-risk HPV) อย่างไรก็ตาม ผู้ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีความเสี่ยงสูงเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่มีพัฒนาการไปจนเกิดมะเร็งปากมดลูก และขั้นตอนนี้ต้องอาศัยระยะเวลาหลายปี³ ข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีความเสี่ยงสูงเป็นเพียงกระบวนการเบื้องต้นเท่านั้น การที่จะเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ จะต้องอาศัยปัจจัยเสริมอื่นๆ เข้ามากระตุ้นให้เกิดกระบวนการภายหลัง

การติดเชื้อไวรัสเอชพีวี จนกลายเป็นมะเร็งปากมดลูกในที่สุด ซึ่งปัจจัยเสริมดังกล่าวนี้อาจเป็นได้ทั้งปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การสูบบุหรี่⁴ พฤติกรรมทางเพศ การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด⁵ เป็นต้น หรืออาจเป็นปัจจัยภายในร่างกายของผู้ติดเชื้อและคุณสมบัติเฉพาะของเชื้อไวรัส^{6,7}

ข้อมูลจากงานวิจัยที่ผ่านมา พบว่าบุหรี่มีผลต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งกระเพาะอาหาร^{8,9} สำหรับการศึกษาในมะเร็งปากมดลูกมีรายงานว่า การสูบบุหรี่มีผลต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก^{10,11} ซึ่งส่วนใหญ่ควันบุหรี่ที่สตรีไทยได้รับ จะได้มาจากบุคคลอื่นหรือโดยทางอ้อม (passive smoke) มากกว่าการสูบบุหรี่โดยตรง (active smoke) ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับผลของการได้รับควันบุหรี่จึงจะนำไปสู่ความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงและการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ถึงแม้จะเคยมีการทำวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเป็นมะเร็งปากมดลูกของสตรีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ¹² และผลของบุหรี่กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก แต่ยังคงขาดข้อมูลบางประการที่สำคัญ เช่น ระยะเวลาในการได้รับควันบุหรี่ ปริมาณการสูบบุหรี่ เป็นต้น ทำให้ได้ความรู้เกี่ยวกับผลของการได้รับบุหรี่ต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกไม่ครอบคลุมเท่าที่ควร ดังนั้นจากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกนี้ จะช่วยให้เข้าใจถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลทำให้เกิดมะเร็ง หรือส่งเสริมความสามารถในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอยู่แล้วรวมทั้งผลของการได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมกับการพัฒนาของมะเร็งปากมดลูก ซึ่งจะช่วยให้สามารถหลีกเลี่ยง และป้องกันปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม และครอบคลุมยิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

การเก็บตัวอย่าง

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ case-control study โดยคัดเลือกสตรีกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัคร โดยแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิดสแควมัส (squamous cell cervical carcinoma; SCCA) และกลุ่มควบคุมซึ่งคัดเลือกจากกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งและความผิดปกติของปากมดลูก รวมทั้งมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของปากมดลูกปกติ กลุ่มละ 55 คน ที่มีอายุอยู่ในช่วงเดียวกัน (age matched 5-years interval) ซึ่งอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้ลงชื่อยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษาและคำชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และขั้นตอนการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333

แบบสอบถาม

อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับแบบสอบถามประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก ซึ่งแบ่งออกเป็น 6 ส่วนได้แก่ข้อมูลทั่วไป ประวัติครอบครัว ประวัติการเจริญพันธุ์ ประวัติทางเพศสัมพันธ์ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่และการสัมผัสกับควันอาทิ ประวัติการสูบบุหรี่ของตัวอาสาสมัครเอง ประวัติการสูบบุหรี่ของสามี และประวัติการสูบบุหรี่ของบุคคลใกล้ชิด

การเก็บเซลล์ปากมดลูกและตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี

เก็บเซลล์ปากมดลูกโดยใช้ไม้ Pap กวาดเอาเซลล์บริเวณรอบปากมดลูกละลายลงในขวด ที่มีสารละลาย PBS จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงและนำตะกอนที่ได้ไปสกัดดีเอ็นเอโดยใช้ Genomic DNA Mini Kit (Geneaid) การตรวจหาดีเอ็นเอของเชื้อไวรัสเอชพีวี ใช้เทคนิค PCR (polymerase chain reaction) โดยใช้ primer GP5+/6+ ซึ่งมีความจำเพาะกับส่วน L1 บนจีโนมของเชื้อไวรัสเอชพีวี

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ด้วย chi-square test เพื่อหาความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก และวิเคราะห์หาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ด้วยการหาค่า odd ratio (OR) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (95% Confidence interval; CI) และถ้า p มีค่าน้อยกว่า 0.05 แสดงว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการศึกษาปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก (ตารางที่ 1) พบว่าสตรีที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 38.74 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (95% CI = 9.94-211.4, $p < 0.0001$) การได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมนานมากกว่า 5 ปี เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก 12.72 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่ไม่เคยได้รับยาเม็ดคุมกำเนิด (95% CI = 2.51-120.74, $p = 0.0002$) สตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 11.10 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี (95% CI = 3.93 - 33.79, $p < 0.0001$) และสตรีที่มีจำนวนคู่นอนมากกว่า 1 คน มีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่

มีคู่นอนเพียง 1 คน หรือไม่มีคู่นอน 4.92 เท่า (95% CI = 3.93 - 33.79, $p=0.0006$) ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับอายุที่มีประจำเดือนครั้งแรก อายุที่เริ่มมีเพศสัมพันธ์ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ การคลอดบุตรและการแท้งบุตรพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี พบว่ามีเฉพาะปัจจัยการมีบุตรครั้งแรกเมื่อมีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี และการมีคู่นอนมากกว่า 1 คน เท่านั้นที่เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะเพิ่มความเสี่ยงขึ้นเป็น 4.71 เท่า ของสตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี และเพิ่มความเสี่ยง 4.09 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่มีคู่นอนเพียง 1 คน (ตารางที่ 2)

และเมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการสูบบุหรี่ของสามีกับการเป็นมะเร็งปากมดลูกพบว่าสตรีที่มีสามียังคงสูบบุหรี่อยู่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 4.68 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่มีสามีไม่สูบบุหรี่ (95% CI = 1.61-13.84, $p= 0.001$) นอกจากนี้ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี (ปี) ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยพบว่าสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่มากกว่า 20 ปี จะมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 3.05 เท่า (95% CI = 1.17-8.02, $p= 0.011$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่เลิกสูบบุหรี่ของสามีกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับการเกิดมะเร็งปากมดลูก

ปัจจัยที่ศึกษา	กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (n=55)	กลุ่มควบคุม (n=55)	OR [95%CI]	p-value
อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก				
>14 ปี	37	28	1	
≤14 ปี	18	27	0.50 [0.21-1.16]	0.081
จำนวนคู่นอน				
1 คน	32	48	1	
>1 คน	23	7	4.92 [1.75-15.04]	0.0006
อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก				
>17 ปี	44	51	1	
≤17 ปี	11	4	3.18 [0.85-14.56]	0.052
อายุเมื่อมีบุตรคนแรก				
>20 ปี	21	48	1	
≤20 ปี	34	7	11.10 [3.93 - 33.79]	0.001
จำนวนการตั้งครรภ์				
<3 ครั้ง	21	30	1	
≥3 ครั้ง	34	25	1.94 [0.84-4.46]	0.085
จำนวนการแท้งบุตร				
ไม่เคย	31	38	1	
1 คน	18	15	1.47 [0.58- 3.68]	0.363
>1 คน	6	2	3.67 [0.59-39.10]	0.107
จำนวนการคลอดบุตร				
<3 คน	31	36	1	
≥3 คน	24	19	1.46 [0.63-3.40]	0.329
การใชยาเม็ดคุมกำเนิด				
ไม่เคยใช้	22	35	1	
<5 ปี	17	18	1.50 [0.58-3.83]	0.347
>5 ปี	16	2	12.72 [2.51-120.74]	0.0002
การติดเชื้อเอชพีวี				
ไม่ติดเชื้อ	3	38	1	
ติดเชื้อ	52	17	38.74 [9.94-211.49]	0.001

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นติดเชื้อเอชพีวี

ปัจจัยเสี่ยง	การติดเชื้อเอชพีวี		OR [95%CI]	p-value
	ไม่ติดเชื้อ (n=41)	ติดเชื้อ (n=69)		
อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก				
>14 ปี	20	45	1	
≤14 ปี	21	24	0.50 [0.210-1.20]	0.090
จำนวนคู่นอน				
1 คน	36	44	1	
>1 คน	5	25	4.09 [1.33-14.90]	0.006
อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก				
>17 ปี	37	58	1	
≤17 ปี	4	11	1.75 [0.47-8.08]	0.361
อายุเมื่อมีบุตรคนแรก				
>20 ปี	34	35	1	
≤20 ปี	7	34	4.71 [1.72-14.17]	0.0007
จำนวนการตั้งครรภ์				
<3 ครั้ง	20	31	1	
≥3 ครั้ง	21	38	1.16 [0.50-2.72]	0.695
จำนวนการแท้งบุตร				
ไม่เคย	28	41	1	
1 คน	11	22	1.36 [0.53-3.63]	0.481
>1 คน	2	6	2.04 [0.33-21.99]	0.392
จำนวนการคลอดบุตร				
<3 คน	25	42	1	
≥3 คน	16	27	1.00 [0.42-2.40]	0.991
การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด				
ไม่เคยใช้	25	32	1	
<5 ปี	13	22	1.32 [0.51-3.44]	0.525
≥5 ปี	3	15	3.90 [0.93-22.97]	0.038
สภาวะการสูบบุหรี่				
ไม่เคยสูบ	19	22	1	
ยังสูบบุหรี่อยู่	9	28	1.26 [0.92-8.06]	0.043
เคยสูบ	13	19	1.26 [0.44-3.57]	0.625

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการสูบบุหรี่ของสามีกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก

ประวัติการสูบบุหรี่ของสามี	กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (n=55)	กลุ่มควบคุม (n=55)	OR [95%CI]	p-value
สภาวะการสูบบุหรี่				
ไม่เคยสูบ	15	26	1	
ยังสูบบุหรี่อยู่	27	10	4.68 [1.61-13.84]	0.001
เคยสูบ	13	19	1.18 [0.41-3.40]	0.725
ระยะเวลาในการสูบ (ปี)				
ไม่เคยสูบ	15	26	1	
0-9 ปี	1	3	0.57 [0.01-8.05]	0.644
10-19 ปี	9	9	1.73 [0.48-6.15]	0.334
≥20 ปี	30	17	3.05 [1.17-8.02]	0.011
จำนวนที่สูบ (มวน/วัน)				
ไม่เคยสูบ	15	26	1	
<9	23	13	3.06 [1.09-8.64]	0.017
10-19	9	8	1.95 [0.53-7.16]	0.250
≥20	8	8	1.73 [0.45-6.52]	0.354
ระยะเวลาที่สัมผัสควันบุหรี่จากสามี (ชม./วัน)				
ไม่เคยสัมผัส	20	32	1	
<5	33	21	2.51 [1.07-5.92]	0.020
≥5	2	2	1.6 [0.10-23.51]	0.649
ระยะเวลาที่เลิกสูบ (ปี)				
ไม่เคยสัมผัส	42	38	1	
<5	7	8	0.79 [0.22-2.77]	0.678
≥5	6	11	0.67 [0.17-2.47]	0.506

วิจารณ์

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการตายของสตรีที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งจากหลายงานวิจัยสนับสนุนว่าการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ชนิดที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk HPV) สามารถนำไปสู่กระบวนการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้¹³ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่พบว่าการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกสูงถึง 38.74 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (95% CI = 9.94-211.4, $p < 0.0001$) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงชนิดอื่นๆ เช่น จำนวนคู่นอน อายุเมื่อมีบุตรครั้งแรก และการกินยาเม็ดคุมกำเนิด ยังมีผลในการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วยเช่นกัน ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าสตรีที่มีคู่นอนมากกว่า 1 คน เพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่มีคู่นอนเพียง 1 คน หรือไม่มีคู่นอน 4.92 เท่า ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการเพิ่ม

โอกาสในการได้รับเชื้อไวรัสเอชพีวีจากคู่นอน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{12, 14}

นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าสตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี ถึง 11.10 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากในสตรีที่อายุน้อย เนื้อเยื่อบริเวณปากมดลูกยังมีการพัฒนาไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้มีโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีได้ง่าย¹⁵ เช่นเดียวกับการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด ที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) เป็นองค์ประกอบ ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะมีผลในการเพิ่มอัตราการแบ่งเซลล์ในระยะ S (S-phase)¹⁶ และส่งผลกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ stratified squamous epithelium บริเวณปากมดลูกด้านนอก (ectocervix) ซึ่งอาจทำให้เซลล์บริเวณนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้มีงานวิจัยจำนวนมากที่สนับสนุน

ผลของยาเม็ดคุมกำเนิดกับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกเนื่องจากพบว่าเอสโตรเจนมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของยีน E6/E7 ของเชื้อไวรัสเอชพีวี โดยพบว่าเมื่อให้ 17 β -estradiol กับ SiHa cells จะไปกระตุ้นทั้งการเจริญและ transcription ของ E6/E7 viral oncogenes ซึ่งส่งเสริมความสามารถในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งในคนที่ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอยู่แล้ว^{5, 17} แต่ในงานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของการรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี แต่มีแนวโน้มว่าสตรีที่ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานแบบฮอร์โมนรวมมากกว่า 5 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีมากกว่าสตรีที่ไม่เคยได้รับยาเม็ดคุมกำเนิด เมื่อพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี พบว่ามีเฉพาะปัจจัยการมีบุตรครั้งแรกเมื่อมีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี และการมีคู่นอนมากกว่า 1 คน เท่านั้นที่เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะเพิ่มความเสี่ยงขึ้นเป็น 4.71 เท่าของสตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี [(95% CI = 1.72-14.17, $p = 0.0007$)] เนื่องจากการมีบุตรตั้งแต่อายุน้อยบ่งชี้ว่าสตรีผู้นั้นเริ่มมีกิจกรรมทางเพศเมื่ออายุน้อย ซึ่งในช่วงแรกของการเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์นั้น การพัฒนาของเซลล์บริเวณปากมดลูกและ transformation zone ยังไม่สมบูรณ์ ทำให้เซลล์มีสภาพอ่อนแอและติดเชื้อไวรัสเอชพีวีได้ง่าย จึงส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกนั้นด้วยในระยะยาว¹⁵ ส่วนปัจจัยด้านการมีคู่นอนมากกว่า 1 คน เพิ่มความเสี่ยง 4.09 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่มีคู่นอนเพียง 1 คน แสดงให้เห็นว่าการมีคู่นอนหลายคนสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการได้รับเชื้อไวรัสจากคู่นอนได้มากกว่าการมีคู่นอนเพียงคนเดียว

พฤติกรรมการสูบบุหรี่ของสามีมีผลส่งเสริมการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีสามียังคงสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง โดยพบว่าสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่สามีไม่สูบบุหรี่ 4.68 เท่า (95% CI = 1.61-13.84, $p = 0.001$) สอดคล้องกับงานวิจัยจำนวนมากที่บ่งชี้ว่าสารจากควันบุหรี่ สามารถเข้าไปสู่อวัยวะสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่ทั้งจากการสูดดม และจากสารคัดหลั่งของคู่นอนที่มีสารก่อมะเร็ง¹⁸ ซึ่งเป็นผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกทั้งที่มาจากปัจจัยของบุหรี่เองและร่วมกับส่งเสริมความสามารถของเชื้อไวรัสเอชพีวีในการเกิดมะเร็ง¹⁰ ทั้งนี้ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี (ปี) ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยเพิ่มความเสี่ยงในสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่มากกว่า 20 ปี แสดงให้เห็นว่าการสูบบุหรี่เป็นเวลานานทำให้เกิดการสะสมความผิดปกติที่เกิดจากการได้รับสารก่อมะเร็ง เป็นผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการนำไปสู่

การพัฒนาความผิดปกตินั้นไปสู่การเป็นมะเร็ง¹⁹ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่เลิกสูบบุหรี่ของสามีกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก สำหรับข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับจำนวนบุหรี่ที่สามีสูบบุหรี่ต่อวัน และระยะเวลา (ชั่วโมงต่อวัน) ที่ได้รับควันบุหรี่จากสามีนั้น คงต้องอาศัยการศึกษาที่มีกลุ่มประชากรมากกว่านี้จึงจะสามารถสรุปผลได้แน่นอนว่าปัจจัยดังกล่าวเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกหรือไม่

การศึกษานี้ได้บ่งชี้ให้เห็นข้อมูลที่สำคัญว่าการได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมซึ่งมาจากคนใกล้ชิด เช่น สามี สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกให้กับภรรยาได้ เช่นเดียวกันกับการที่ผู้ป่วยเป็นผู้สูบบุหรี่ด้วยตนเอง ดังนั้นการหลีกเลี่ยงความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกที่มีปัจจัยมาจากการได้รับควันบุหรี่นั้นควรจะหลีกเลี่ยงทั้งทางตรงและทางอ้อมซึ่งในประเด็นดังกล่าวการศึกษานี้จึงมีความแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่มุ่งเน้นเฉพาะปัจจัยการสูบบุหรี่หรือไม่สูบบุหรี่ของอาสาสมัครเองซึ่งสตรีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมักพบพฤติกรรมการสูบบุหรี่ได้น้อย หรือศึกษาเฉพาะพฤติกรรมการสูบบุหรี่ของสามี แต่ไม่มีการระบุถึงระยะเวลาในการสูบบุหรี่ ปริมาณ และระยะเวลาที่ได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมอย่างชัดเจน¹² ทำให้ไม่สามารถระบุได้ว่าภรรยาได้รับควันบุหรี่ปริมาณหรือขนาดเท่าใดจึงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ ซึ่งเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการให้ความรู้และคำแนะนำกับสตรีเพื่อหลีกเลี่ยงการสัมผัสปัจจัยเหล่านี้ และชี้ให้เห็นถึงอันตรายจากการได้รับควันบุหรี่ทั้งทางตรงและทางอ้อม ซึ่งช่วยสนับสนุนถึงความสำคัญในการหลีกเลี่ยงการได้รับควันบุหรี่และลดพฤติกรรมสูบบุหรี่ในสังคมไทยลงได้อย่างชัดเจนมากขึ้น

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีการได้รับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมเป็นเวลาติดต่อกันตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป การมีบุตรคนแรกเมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี การมีคู่นอนมากกว่า 1 คน จัดเป็นปัจจัยที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ นอกจากนี้ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี ยังมีผลกับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีสามีสูบบุหรี่ ซึ่งจากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก นี้จะช่วยให้เข้าใจถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลทำให้เกิดมะเร็ง หรือส่งเสริมความสามารถในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งในคนที่ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอยู่แล้ว ดังนั้นการให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี พฤติกรรมทางเพศและผลของบุหรี่ทั้งทางตรงและทางอ้อมจะเป็นปัจจัยสำคัญ ในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก ขณะเดียวกัน ควรจะมีการตรวจคัดกรองเซลล์มดลูกที่ผิดปกติ และตรวจชนิดของเชื้อไวรัสเอชพีวี ร่วมด้วย

กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนเงินวิจัย จากโครงการวิจัย Invitation research งบประมาณเงินรายได้ประจำปี 2552 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ F52225

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, ภัทรวิมล อัดตะสวระ, รังสิยา บัวลัม. รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ; 2551.
2. Cancer unit KKU. Hospital-Based Tumor Registry: statistical report 2008 Srinagarind Hospital Khon Kaen University. 1st ed. Khon Kaen, 2008.
3. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol* 2003; 91:476-85.
4. Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syrjänen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:678-82.
5. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:103-10.
6. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Marzagalli R, La Rosa N, Caruso M, et al. Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:141-6.
7. Zehbe I, Voglino G, Wilander E, Genta F, Tommasino M. Codon 72 polymorphism of p53 and its association with cervical cancer. *Lancet* 1999; 354:218-9.
8. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009; 95:13-22.
9. Siemiatycki J, Krewski D, Franco E, Kaiserman M. Associations between cigarette smoking and each of 21 types of cancer: a multi-site case-control study. *Int J Epidemiol* 1995; 24:504-14.
10. 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; 169:480-8.
11. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216:297-307.
12. Ishida WS, Singto Y, Kanjanavirojkul N, Chatchawan U, Yuenyao P, Settheetham D, et al. Co-risk factors for HPV infection in Northeastern Thai women with cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5:383-6.
13. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45:2632-9.
14. Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, Hoebbers AM, Hendriks JC, Massuger LF, et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS One* 2008; 3:e3743.
15. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 2009; 100:1191-7.
16. Bhattacharya D, Redkar A, Mitra I, Sutaria U, MacRae KD. et al. Oestrogen increases S-phase fraction and oestrogen and progesterone receptors in human cervical cancer in vivo. *Br J Cancer* 1997; 75:554-8.
17. Gariglio P, Gutiérrez J, Cortés E, Vázquez J. The role of retinoid deficiency and estrogens as cofactors in cervical cancer. *Arch Med Res* 2009; 40: 449-65.
18. Tokudome S. Semen of smokers and cervical cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:96-7.
19. Pratt MM, Sirajuddin P, Poirier MC, Schiffman M, Glass AG, Scott DR, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in cervix of women infected with carcinogenic human papillomavirus types: an immunohistochemistry study. *Mutat Res* 2007; 624:114-23.

