

การเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากมดลูกและมะเร็งปากมดลูก ในสถานการณ์ที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวี

ชำนาญ เกียรติพิรกุล

สาขามะเร็งวิทยานรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200

Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer in HIV - Epidemic Era

Chumnann Kietpeerakool

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai university, Chiang Mai 50200, Thailand

วัตถุประสงค์

การติดเชื้อเอชไอวี (Human immunodeficiency virus, HIV) ได้ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตจากข้อมูลของ The Joint United Nation Program on HIV/AIDS (UNAIDS) พบว่ามีผู้ป่วยในวัยทำงานเสียชีวิตจากการติดเชื้อเอชไอวีถึง 12.7 ล้านคนนับตั้งแต่มีการแพร่ระบาดจนถึงปลายปีค.ศ.1999 โดยสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) เช่น *Pneumocystis carinii* pneumonia, cryptococcal meningitis, cerebral toxoplasmosis และมะเร็งบางชนิด เช่น Kaposi sarcoma, non-Hodkin lymphoma และมะเร็งปากมดลูก เมื่อการรักษารักษาการติดเชื้อเอชไอวีได้พัฒนามากขึ้น เช่น การใช้ยาต้านไวรัสแบบ Highly active antiretroviral therapy (HAART) ทำให้ผู้ป่วย มีอายุยืนยาวขึ้น จึงมีแนวโน้มที่จะพบภาวะแทรกซ้อนระยะยาวจากการติดเชื้อเอชไอวีได้มากขึ้นเช่นกัน บทความนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะรวบรวมผลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชพีวี (Human papillomavirus, HPV) ที่เยื่อปากมดลูก การเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากมดลูก (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) และมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อเอชไอวี รวมถึงผลการรักษาด้วย HAART ต่อการติดเชื้อเอชพีวีที่เยื่อปากมดลูกและการดำเนินโรคของรอยโรคภายในเยื่อปากมดลูก

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมผลการศึกษาพบว่า สตรีที่ติดเชื้อเอชไอวี จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชพีวีที่บริเวณช่องคลอดและ

Purpose of review

The human immunodeficiency virus (HIV) infection has had an adverse impact on health and life expectancy. Through the end of 1999, The Joint United Nation Program on HIV/AIDS (UNAIDS) estimated that 12.7 million adults had died from AIDS since the epidemic began. This infection causes a large proportion of mortality which were opportunistic infection, including *Pneumocystis carinii* pneumonia, cryptococcal meningitis, cerebral toxoplasmosis and malignancies, including Kaposi sarcoma, non-Hodkin lymphoma and cervical cancer. As advance in medical therapy, highly active antiretroviral therapy (HAART) results in the prolonging of life span of women infected with HIV. We, thus, can anticipate increased complications associated with the disease. The purpose of this review are to summarize studies involving cervical human papillomavirus (HPV) infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer in HIV- infected women, This review also described effect of HAART on HPV infection and natural course of CIN in these high risk women.

Review findings

The literatures demonstrated that HIV- infected women have a higher risk of cervicovaginal HPV infection, persistent HPV infection, multiple strains of HPV infection and CIN rather than risk-matched uninfected

เยื่อปมดลูก การติดเชื้อเอชพีวีแบบ persistent การติดเชื้อเอชพีวีร่วมกันหลายชนิดและการเกิดรอยโรคภายในเยื่อปมดลูกสูงกว่าสตรีทั่วไป จากข้อมูลดังกล่าวทำให้สตรีที่ติดเชื้อเอชไอวีมีแนวโน้มของการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้มากขึ้น ส่วนผลของการรักษาด้วย HAART พบว่ามีผลต่อสตรีที่ติดเชื้อเอชไอวีเพียงบางส่วนเท่านั้น

บทสรุป

สตรีที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชพีวีและภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อดังกล่าวสูงขึ้น ดังนั้นควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกอย่างสม่ำเสมอรวมถึงได้รับการรักษาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนและภาวะทุพพลภาพจากการติดเชื้อเอชพีวี

ศรีนครินทร์เวชสาร 2548; 20(1): 48-54 • Srinagarind Med J 2005; 20(1): 48-54

บทนำ

ในช่วงที่มีการเริ่มแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวี (Human immunodeficiency virus, HIV) มีการสังเกตพบว่า มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อได้รับการวินิจฉัยว่ามีรอยโรคภายในเยื่อปมดลูกและมะเร็งปากมดลูกมาก จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ Center for Disease Control and Prevention (CDC) แห่งสหรัฐอเมริกาได้รวมภาวะดังกล่าวเข้าไปในการจำแนกผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยใน clinical category B (illnesses attributable to or complicated by HIV) ได้แก่ รอยโรคปากมดลูกชนิด moderate or severe cervical intraepithelial neoplasia (moderate or severe CIN) ภาวะอื่น ๆ ทางนรีเวชที่อยู่ใน category B เช่นกันได้แก่ การติดเชื้อราที่ช่องคลอดและปากช่องคลอดที่มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีหรือมีการกลับเป็นซ้ำบ่อย (persistent, frequent or poorly responsive vulvovaginal candidiasis) และการติดเชื้อที่อุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease) ส่วนใน clinical category C (AIDS - defining illnesses) ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก และภาวะอื่นๆ ที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ แผลเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสเริม (chronic herpetic ulcer)¹ ตามตารางที่ 1

Table 1 การจำแนกประเภทของการติดเชื้อเอชไอวี¹

CD4 Category	Clinical Category		
	A	B	C
≥ 500/μl; ≥ 29% CD4	A1	B1	C1
200 - 499/μl; 14 - 28% CD4	A2	B2	C2
< 200/μl; < 14% CD4	A3	B3	C3

women. This would be theoretically put these women with an increased risk of cervical cancer. But available data on relationships between HIV infection and cervical cancer are still inconclusive. Current data on the effect of HAART on the course of CIN were achieved in a small proportion of women. There has no sufficient data to support the effect of HAART on cervical cancer.

Summary

Available evidence are clear that women with HIV infection have an increased risk of HPV infection and its consequences. Therefore these women should be intensively screened and treated to decrease morbidity and mortality from HPV - associated conditions regardless of HAART treatment status.

- **Clinical Category A:** acute (primary) human immunodeficiency virus, persistent generalized lymphadenopathy and asymptomatic patients.

- **Clinical Category B:** symptomatic conditions but not A or C conditions examples include candidiasis, vulvovaginal - persistent, frequent or poorly responsive to therapy; candidiasis, oropharyngeal (thrush); cervical dysplasia, moderate or severe CIN; constitutional symptoms, e.g., fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ or diarrhea lasting more than 1 month; hairy leukoplakia, oral, herpes zoster, involving at least 2 distinct episode or more than 1 dermatome; idiopathic thrombocytopenic purpura; listeriosis; PID particularly if complicated by TOA; peripheral neuropathy.

- **Clinical Category C:** AIDS indicator conditions, candidiasis of bronchi, trachea, lungs, esophagus; coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary; cryptococcosis, extrapulmonary; cryptosporidiosis, chronic intestinal (> 1 month duration); CMV, other than liver, spleen, node; CMV retinitis (with loss of vision); herpes simplex, chronic ulcer (> 1 month duration) or bronchitis; histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary; isosporiasis, chronic intestinal (>1month duration); Kaposi sarcoma; Burkitt lymphoma; Mycobacterium tuberculosis, any site; Mycobacterium avium complex or kansasii, extrapulmonary; Pneumocystis carinii pneumonia; toxoplasmosis of brain; wasting syndrome caused by HIV.

เชื้อเอชพีวี (Human papillomavirus, HPV) กับการเกิดรอยโรคของเยื่อปากลมดลูก

ปัจจุบันมีหลักฐานทางการแพทย์ที่พบบทบาทของเชื้อเอชพีวี ในการเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูก และมะเร็งปากมดลูกอย่างชัดเจนโดยการติดเชื้อเอชพีวีจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคที่ทวารหนักและอวัยวะสืบพันธุ์อื่นได้แก่ หูดหงอนไก่ (condyloma) รอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกและมะเร็งปากมดลูก การตรวจพบจากการทดสอบหาเชื้อเอชพีวี (HPV DNA test) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกสูงขึ้น 10 ถึง 20 เท่า² เชื้อเอชพีวีแบ่งออกได้ 2 กลุ่มคือ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (low risk; unlikely to be associated with cancer) และกลุ่มความเสี่ยงปานกลางถึงความเสี่ยงสูง (moderate to high risk; more likely to be associated with high grade dysplasia or cancer) โดยกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่พบมากที่สุดคือ ชนิดที่ 6 และ 11 ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดหูดหงอนไก่ ส่วนเชื้อเอชพีวีที่พบบ่อยในมะเร็งปากมดลูกได้แก่ ชนิดที่ 16 และ 18 โดยคิดเป็นร้อยละ 64 ของมะเร็งปากมดลูก³

การติดเชื้อเอชพีวีเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในสหรัฐอเมริกา การศึกษาในสตรีที่อายุน้อยกว่า 30 ปีที่มีผลการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกอยู่ในเกณฑ์ปกติพบว่าร้อยละ 30 จะตรวจพบว่ามีเชื้อเอชพีวี นอกจากนี้ในสตรีกลุ่มเดียวกันเมื่อได้รับการตรวจหาการติดเชื้อเอชพีวีทุก 6 เดือน เป็นเวลา 3 ปีติดต่อกันพบว่าประมาณร้อยละ 60 จะตรวจพบว่ามีเชื้อเอชพีวีอย่างน้อยหนึ่งครั้ง โดยมากกว่าร้อยละ 70 ของสตรีกลุ่มนี้จะหายไปได้เองภายใน 1 ปี ถึง 2 ปี ในรายที่มีการติดเชื้อแบบ persistent จะทำให้เกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกได้ร้อยละ 8 - 25⁴⁻⁵

ส่วนในสตรีที่อายุมากกว่า 30 ปี จะพบการติดเชื้อเอชพีวีลดลง โดยพบประมาณร้อยละ 5 และมีโอกาสเกิดการติดเชื้อแบบ persistent ได้มากกว่าในสตรีอายุน้อยกว่า 30 ปี มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 8 ของสตรีกลุ่มนี้จะเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกโดยใช้เวลาประมาณ 2 - 5 ปีนับจากการตรวจพบการติดเชื้อ⁶⁻⁷ ในสตรีที่เกิดมะเร็งปากมดลูกจะพบว่ามีการติดเชื้อเอชพีวีมาก่อนหลายปี (median 5.6 ปี) ในปัจจุบันจึงเน้นการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจวินิจฉัยความผิดปกติของปากมดลูกในระยะเริ่มแรกก่อนที่จะพัฒนาไปเป็นมะเร็ง⁸

ในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชพีวีร่วมกับเชื้อเอชไอวีนั้นพบว่ามีโอกาสเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกมากกว่าสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี จากการศึกษาของ Mandelblatt และคณะ ที่ทำการรวบรวมการศึกษาจำนวน 5 รายงาน

เปรียบเทียบการเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและสตรีปกติ พบว่าสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูก มากกว่าสตรีปกติถึง 4.9 เท่า (95% CI, 3.0 - 8.2) โดยจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี⁹ Wright และคณะ รายงานการศึกษาในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 303 ราย พบรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกได้ร้อยละ 21 และเมื่อแยกพิจารณาตามระดับ CD4 พบว่า ในรายที่มี CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตรจะพบได้ร้อยละ 29 ส่วนในรายที่มี CD4 มากกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรจะพบได้ร้อยละ 17¹⁰ Korn และคณะ ทำการทบทวนการศึกษาจำนวน 19 การศึกษา พบความชุกของรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีสูงถึงร้อยละ 38 จากการตรวจโดย Pap smear และมากกว่าร้อยละ 50 ของ Pap smear ที่ตรวจพบนั้น จะเป็นรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกจากการตรวจเพิ่มเติมต่อมา และผลการศึกษานี้ก็ยังคงยืนยันถึงการเกิดรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกมากขึ้นในรายที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรง โดยพบร้อยละ 64 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเอดส์ ในขณะที่พบร้อยละ 36 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีชนิดไม่มีอาการ (OR 1.8, 95% CI 1.1 - 2.9)¹¹

เร็ว ๆ นี้ มีรายงานการศึกษาจาก 3 กลุ่มการศึกษาได้แก่ New York Cervical Disease Study, HIV Epidemiology Research (HER) Study และ Women's Interagency HIV Study (WIHS) โดยผลการศึกษา ของ New York Cervical Study ที่ทำการศึกษาในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี 328 ราย และสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี 325 ราย พบว่าร้อยละ 56 ของสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี และร้อยละ 31 ของสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะตรวจพบการติดเชื้อเอชพีวีในการตรวจครั้งแรก เมื่อเข้าร่วมในการศึกษา และเมื่อทำการตรวจติดตามการติดเชื้อเอชพีวี พบว่าร้อยละ 25 ของสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี จะมีการติดเชื้อแบบ persistent ของเชื้อเอชพีวีกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk HPV) โดยพบเพียงร้อยละ 3 ในสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้ร้อยละ 25 ของสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่ามีรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา (ปี ค.ศ. 1991 ถึง 1996) โดยพบเพียงร้อยละ 5 ในสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี¹²⁻¹³

ผลการศึกษาของ HER study ที่ทำการเก็บข้อมูลจากการตรวจทางเซลล์วิทยาในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 709 ราย เปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 341 ราย พบว่าร้อยละ 19 ของกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะตรวจพบรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูก ในขณะที่พบเพียงร้อยละ 5

ในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด ได้แก่ การตรวจพบมี CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมี HIV viral load สูงกว่า 10,000 copies ต่อมิลลิลิตร นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์สะสม ของการติดเชื้อเอชไอวี สูงถึงร้อยละ 90 ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ที่มีจำนวน CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร เปรียบเทียบกับที่พบ ร้อยละ 54 ในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี ในช่วงเวลา ที่ทำการศึกษานี้ 3 ปี¹⁴

ส่วน WIHS นั้น เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดใน 3 กลุ่ม การศึกษาดังกล่าวข้างต้น โดยทำการรวบรวมข้อมูลจากการ ตรวจทางเซลล์วิทยาแบบ Pap smear และการทดสอบหาเชื้อ เอชพีวีในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 1,639 ราย เปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 452 ราย พบว่า ร้อยละ 73 ของกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะมีความ ผิดปกติจากการตรวจ Pap smear อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง ที่ทำการศึกษา (ปี ค.ศ.1994 ถึง 1999) และพบได้ร้อยละ 42 ในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี โดยส่วนใหญ่เป็น ASCUS (atypical squamous cell of undetermined significant) เมื่อทำ การตรวจด้วยการทดสอบเอชพีวี จะพบการติดเชื้อเอชพีวี ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ เอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 63 และร้อยละ 30 ตาม ลำดับ) และร้อยละ 36 ของกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะพบการ ติดเชื้อเอชพีวีหลายชนิดร่วมกันเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี การติดเชื้อเอชไอวีที่พบได้ร้อยละ 12 เช่นเดียวกับผลการศึกษา ของ HER study ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดในการติดเชื้อ เอชพีวีได้แก่การตรวจพบว่ามี CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อ ไมโครลิตร และการตรวจพบมี HIV viral load สูง (การศึกษา นี้ใช้มากกว่า 20,000 copies/มิลลิลิตร)¹⁵⁻¹⁶

ข้อสรุปที่สำคัญจาก 3 กลุ่มการศึกษาดังกล่าวข้างต้นคือ สตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะพบการติดเชื้อเอชพีวีสูงขึ้นกว่า สตรีปกติ โดยเฉพาะในรายที่มีความรุนแรงของภาวะภูมิ ต้านทานบกพร่องมากนอกจากนี้ยังเกิดการติดเชื้อเอชพีวีแบบ persistent การติดเชื้อเอชพีวีร่วมกันหลายชนิด และการเกิด รอยโรคภายในเยื่อปูกมดลูกมากขึ้น

สำหรับข้อมูลของการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มี การติดเชื้อเอชไอวีนั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน การศึกษาของ International Agency for Research on Cancer (IARC) รายงาน ในปี ค.ศ.1996 ไม่พบว่าการเพิ่มความชุกของการเกิด มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี¹⁷ เช่นเดียวกับ ผลการศึกษาของ International Collaboration on HIV and Cancer ที่ทำการรวบรวมผลการศึกษาจำนวน 23 การศึกษา จากประเทศแถบยุโรป อเมริกาเหนือ และออสเตรเลีย ใน ระหว่าง ค.ศ. 1992 ถึง 1999 พบว่าไม่มีการเพิ่มความชุก ของมะเร็งปากมดลูกในช่วงเวลาดังกล่าว¹⁸

การศึกษาในประเทศแอฟริกาใต้ พบว่าการเพิ่มความ ชุกของมะเร็งปากมดลูกภายหลังจากการแพร่ระบาดของ การติดเชื้อเอชไอวี¹⁹ ในขณะที่ไม่พบการเพิ่มขึ้นในการศึกษา จากประเทศเคนยา²⁰

อย่างไรก็ดีการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีการติดเชื้อ เอชไอวีนั้น ประกอบไปด้วยหลายปัจจัย ได้แก่ ความชุกของ มะเร็งปากมดลูกในแต่ละประเทศที่ทำการศึกษาก่อนที่จะมี การแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวี การเข้าถึงการรักษาการติดเชื้อ เอชไอวีที่ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานแตกต่างกัน การ เข้าถึงบริการในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกและ ประสิทธิภาพในการรักษารอยโรคภายในเยื่อปูกมดลูก แม้ว่ายังหาข้อสรุปไม่ได้อย่างชัดเจนในปัจจุบันแต่การเกิด มะเร็งปากมดลูกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในประเทศที่มีความชุกต่ำ และสามารถให้การรักษารักษาการติดเชื้อเอชไอวีอย่างมี ประสิทธิภาพและครอบคลุมซึ่งทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้นาน มากขึ้นจนเกิดมะเร็งปากมดลูกได้²¹

การตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรี ที่มีการติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษาของ Maiman และคณะ ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพ ของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีการติด เชื้อ HIV เปรียบเทียบกับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่อง คลอด (colposcopy) พบว่า การตรวจด้วยกล้องขยายทาง ช่องคลอดสามารถวินิจฉัยรอยโรคภายในเยื่อปูกมดลูกได้ ถึง ร้อยละ 41 ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันนี้มีความผิดปกติ จากการตรวจ Pap smear เพียงร้อยละ 9 เท่านั้น²² แต่การ ศึกษาในเวลาต่อมาที่ดูถึงประสิทธิภาพของ Pap smear ใน การตรวจคัดกรองโรค พบว่าความไวของ Pap smear อยู่ ในช่วงร้อยละ 62 - 81 ในขณะที่มีความจำเพาะอยู่ในช่วง ร้อยละ 65- 84 ซึ่งใกล้เคียงกับความไวและความจำเพาะ จากการศึกษานี้ในสตรีทั่วไป² ดังนั้นในปัจจุบันทั้ง CDC, Current United States Public Health Service (USPHS) และ Infectious Disease Society of America (IDSA) แนะนำให้ใช้ Pap smear ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรี ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีและแนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือนในปีแรก ภายหลังจากที่วินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ จากนั้นให้ตรวจปีละ ครั้ง^{2, 23}

เมื่อผลการตรวจ Pap smear มีความผิดปกติ แนะนำให้ ทำการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดทุกราย แม้ในราย ที่มีความผิดปกติแบบ ASCUS เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า ร้อยละ 12 ของสตรีที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลการตรวจ Pap smear เป็น ASCUS จะมีผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นรอยโรค

ภายในเยื่อปากลมดลูกชั้นสูง (high grade squamous intraepithelial lesion, HGSIL) ในขณะที่พบเพียง ร้อยละ 3 ในสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี¹⁰ ไม่แนะนำให้ทำการตรวจทดสอบหาเชื้อเอชพีวี เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการติดเชื้อเอชพีวีสูง ทำให้ต้องรับการตรวจด้วยกล้องขยายทางช่องคลอดเหมือนเดิม²

การรักษารอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกและมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี

การรักษารอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกสามารถทำได้ทั้งการตัดหรือการจี้ทำลายรอยโรคที่มีความผิดปกติ โดยที่มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันทั้งสองวิธี แต่มีข้อดี ข้อเสียแตกต่างกันไป จึงควรเลือกใช้ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายไป²⁴ แต่ข้อมูลดังกล่าวเป็นการรวบรวมจากรายงานการศึกษาในสตรีทั่วไป Fruchter และคณะ ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพการรักษารอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูก ทั้งการตัดและการจี้ทำลายรอยโรคในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อ พบว่าร้อยละ 62 ของสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจะมีการกลับเป็นซ้ำภายใน 3 ปี ในขณะที่พบร้อยละ 18 ในสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อ และแม้จะได้รับการรักษาภายหลังที่ตรวจพบรอยโรคที่กลับเป็นซ้ำแล้ว ยังมีสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีถึง ร้อยละ 50 มีการกลับเป็นซ้ำในช่วงเวลา 18 เดือน เปรียบเทียบกับที่พบร้อยละ 6 ในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี²⁵ นอกจากนี้การตัดมดลูก (hysterectomy) ก็ยังคงไม่สามารถลดการกลับเป็นซ้ำ เมื่อเปรียบเทียบกับ การตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยด้วยมีด (Cold-knife conization) ในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี²⁶

การรักษารอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกในสตรีทั่วไปนั้น มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาอยู่ในระดับต่ำ ส่วนในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวียังคงมีข้อมูลจำกัด Cuthill และคณะ รายงานภาวะแทรกซ้อน จากการรักษารอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อเอชไอวีด้วยการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย ด้วยมีด (Cold-knife conization) พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนชนิดเลือดออก ผิดปกติสูงถึงร้อยละ 20²⁷ ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) ในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวียังไม่มีรายงาน การศึกษาออกมา

ส่วนการรักษา มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีนั้น ในปัจจุบันยังคงแนะนำให้เลือกวิธีการรักษาเช่นเดียวกับการรักษาตามวิธีมาตรฐานในสตรีทั่วไป

ผลของ HAART

HAART หรือ Highly Active Antiretroviral Therapy คือ การให้ยาต้านไวรัสหลายชนิดร่วมกัน โดยอย่างน้อยจะต้องประกอบไปด้วย nucleoside reverse transcriptase inhibitor 2 ชนิด ร่วมกับ protease inhibitor และ nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor หรือเลือกใช้ protease inhibitor หรือ nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor ตัวใดตัวหนึ่ง การรักษาโดยใช้ HAART ทำให้ช่วยลดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตจากการติดเชื้อเอชไอวีลงได้อย่างมาก โดยเป็นผลมาจากการที่มีภูมิคุ้มกันดีขึ้น ทำให้ลดการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{2,21}

ผลของ HAART ต่อการติดเชื้อเอชพีวีในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวียังคงไม่ชัดเจน มีข้อสันนิษฐานว่า อาจจะลดความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวี ลดโอกาสในการดำเนินโรคของการติดเชื้อเอชพีวีหรืออาจจะไม่มีผลใด ๆ เลย จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันพบว่า การใช้ HAART ไม่ได้ทำให้ความชุกของการติดเชื้อเอชพีวีในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีลดลง จากการศึกษาของ Heard และคณะ พบว่าความชุกของการติดเชื้อ เอชพีวียังคงอยู่ที่ประมาณร้อยละ 81 แม้จะได้รับ HAART มาแล้ว 5 เดือน และยังคงเป็นชนิดเดียวกันกับที่พบก่อนการรักษาด้วย HAART²⁸ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Conley และคณะ ที่เก็บข้อมูลการติดเชื้อ เอชพีวีในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี พบว่าความชุกของการติดเชื้อและ HPV viral load ไม่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลังจากได้รับ HAART นานอย่างน้อย 3 เดือน แม้แต่ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ HAART อย่างดี²⁹ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่มีรายงานมักจะดูผลของ HAART ต่อการติดเชื้อเอชพีวีในช่วงเวลาสั้น ๆ เท่านั้น ผลของการใช้ HAART ต่อการเปลี่ยนแปลงของความชุกและ HPV viral load ในระยะยาวยังคงตอบไม่ได้ในขณะนี้

ส่วนผลของ HAART ต่อการดำเนินโรคของรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกนั้น จากการศึกษาในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 168 ราย โดย 88 รายมีการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกชั้นต่ำ (low grade squamous intraepithelial lesion, LGSIL) และอีก 80 รายที่เหลือได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกชั้นสูง (high grade squamous intraepithelial lesion, HGSIL) โดยจากการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 18 เดือน พบว่าร้อยละ 30 ของรอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกชั้นต่ำจะหายเป็นปกติ ในขณะที่ร้อยละ 41 ของ รอยโรคภายในเยื่อปากลมดลูกชั้นสูงจะเหลือเป็นรอยโรคชั้นต่ำ²⁸ ผลการศึกษาจาก WIHS ในสตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวีที่มีผลการตรวจ Pap smear

ที่มีความรุนแรงตั้งแต่รอยโรคภายในเยื่อเมือกชั้นต่ำขึ้นไปจำนวน 312 ราย โดย 299 ราย มีความผิดปกติเป็นรอยโรคชั้นต่ำ อีก 13 รายมีความผิดปกติเป็นรอยโรคชั้นสูง โดยถึงเวลาที่รายงานการศึกษานี้ สตรีทุกรายถูกติดตามการรักษาจนกว่า 7 ปี พบว่าร้อยละ 45 มีการเกิด cytologic regression (defined as two consecutive normal Pap smear 6 months apart) ที่ median time 2.7 ปี เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ได้ HAART ในขณะที่ติดตามการรักษาจำนวน 193 ราย พบว่าร้อยละ 12.5 เกิด cytologic regression เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการให้ HAART ซึ่งไม่มีรายใดเกิด cytologic regression เลย ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด cytologic regression ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4 ภายหลังได้รับ HAART³⁰ แม้จะมีข้อมูลว่าการใช้ HAART จะช่วยเพิ่ม regression ได้มากขึ้นแต่ก็เกิดเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ HAART บางส่วนซึ่งเป็นส่วนน้อยเท่านั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงมีรอยโรคที่คงอยู่แม้จะได้รับ HAART ก็ตาม ทำให้ยังคงแนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกในผู้ป่วยที่ได้รับ HAART เช่นเดียวกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ HAART

จากการทบทวนการศึกษา แสดงให้เห็นถึงผลของการติดเชื้อเอชไอวีที่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวีและภาวะแทรกซ้อนภายหลังจากการติดเชื้อเอชพีวี อาทิเช่น รอยโรคภายในเยื่อเมือกปากมดลูกสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี ดังนั้น สตรีที่มีการติดเชื้อเอชไอวี จำเป็นที่จะต้องได้รับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งปากมดลูกให้ครอบคลุม เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Center for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1993; 41: 1-19.
- Sties E. Cervical neoplasia and the HIV-infected patient. Hematol Oncol Clin N Am 2003; 17: 873-87.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-9.
- Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998; 132: 277 - 84.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Bush RD. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. N Eng J Med 1998; 338 : 423-8.
- Cuzick J, Beverly E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer 1999; 81: 554-8.
- Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population - based five-year follow up study of cervical human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 : 561-7.
- Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. N Engl J Med 1999; 341: 1633-8.
- Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, Senie Rt, Peterson HB. Association between HIV infection and cervical neoplasia : implications for clinical care of women at risk for both conditions. AIDS 1992; 6: 173-8.
- Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus : prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. Obstet gynecol 1994; 84: 591-7.
- Korn AP, Lander DV. Gynecologic disease in women infected with human immunodeficiency virus-1. J Acquir Immuno Defic Syndr 1995; 9: 361-70.
- Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997; 337: 1343-9
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA 2000; 283: 1031-7.
- Duerr A, Kieke B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 584-90.
- Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV- 1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 ; 27 : 432-42
- Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Gracia P, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high risk HIV - negative women. J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 : 226-36.
- IARC : IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. IARC Monographs 1996, 66.

18. International Collaboration on HIV and Cancer : Highly active antiretro-viral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1823-30.
19. Sitas F, Pacella-Norman R, Carrara H, Patel M, Ruff P, Sur R, et al. The spectrum of HIV-1 related cancers in South Africa. *Int J Cancer* 2000 ; 8 : 489-92.
20. Gichangi P, De Vuyst H, Estambale B, Rogo K, Bwayo J, Temmerman M. HIV and cervical cancer in Kenya. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76 : 55-63.
21. Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2003; 15 : 382-8.
22. Maiman M, Tarricone N, Vieira J, Suarez J, Serur E, Boyce J. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 84-8.
23. Centers for Disease Control and Prevention. 2002 sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR* 2002; 51 : 9.
24. จตุพล ศรีสมบุญ. มะเร็งปากมดลูก : การวินิจฉัยและการรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : ปี.พี. ฟอเรน บুক เซนเตอร์, 2547: 74-89.
25. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 38-44.
26. Williams FS, Roure Rm, Till M, Vogler M, Del Priore G. Treatment of cervical carcinoma in situ in HIV positive women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71 : 135-9.
27. Cuthill S, Maiman M, Fruchter RG, Lopatinsky I, Cheng CC. Complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *J Reprod Med* 1995; 40: 823-8.
28. Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orht G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002; 16: 1799-802.
29. Conley L, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC Jr. HIV - 1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condyloma acuminata and intraepithelial neoplasia : a prospective cohort study. *Lancet* 2002 ; 359 : 108-13.
30. Ahdieh L, Li R, Levine M, Massad S, stricker Hb, Minkoff H, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesion in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1070-6.

