



ผลการรักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติระยะก่อนมะเร็งปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าในโรงพยาบาลโสธร

กาญจนา นนทรีย์
กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลโสธร จ.ยโสธร

Treatment Outcomes of Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia with Loop Electrosurgical Excision Procedure in Yasothon Hospital

Kanjana Nonzee
Department of Obstetrics and Gynecology, Yasothon Hospital, Yasothon Province.

Received: 31 March 2024 / Review: 1 April 2024 / Revised: 6 May 2024 / Accepted: 7 May 2024

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (loop electrical excision procedure: LEEP) เป็นวิธีการที่โรงพยาบาลโสธรนำมาใช้ในการรักษารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก ซึ่งให้การรักษาโดยสูตินรีแพทย์ทั่วไป ที่ผ่านมาโรงพยาบาลโสธรยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของวิธีการรักษาดังกล่าว การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษา ความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคหลังการทำ LEEP

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ (retrospective cohort study) กลุ่มตัวอย่างคือ สตรีที่ตรวจพบความผิดปกติของปากมดลูก และได้รับการรักษาโดยตัดปากมดลูกด้วย LEEP ในโรงพยาบาลโสธร ตั้งแต่เดือนมกราคม 2562 ถึงมิถุนายน 2566 จำนวน 125 ราย เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่าง อายุเฉลี่ย 45.0 ปี ส่วนใหญ่มีผลการตรวจ HPV DNA เป็นบวก พบเชื้อ HPV 16 ร้อยละ 35.2 ส่วน HPV 18 ร้อยละ 16.0 ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) พบรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 66.4 ผลการตรวจชิ้นเนื้อจากปากมดลูกที่ได้จาก LEEP พบรอยโรคระยะ CIN 2/3 ร้อยละ 57.6 พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ (positive margin) ร้อยละ 46.4 พบภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 24.0 ผลการตรวจ cytology หลังทำ LEEP พบรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 25.0 และเป็นมะเร็งปากมดลูก ร้อยละ 5.7 ความชุกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรค ร้อยละ 36.4 (95%CI 26.4, 47.3) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มี 2 ปัจจัย ได้แก่ 1) การมีระยะขอบโรค และ 2) ผลของการตรวจ HPV DNA

สรุป: การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า เพื่อรักษารอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก ในการศึกษาครั้งนี้ มีผลการรักษาและความปลอดภัยอยู่ในเกณฑ์ดี แต่ควรระมัดระวังภาวะแทรกซ้อน และการกลับเป็นซ้ำ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี positive margin และผลการตรวจที่พบเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 ซึ่งจะต้องมีการติดตามผล อย่างครอบคลุมภายหลังทำ LEEP

คำสำคัญ: ผลการรักษา, ตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า, มะเร็งปากมดลูก

*Corresponding author: Kanjana Nonzee, E-mail: siamcity33@hotmail.com

Abstract

Background and Objective: Yasothon Hospital utilized the loop electrical excision procedure (LEEP) to manage pre-cancerous lesions, typically performed by general obstetrician and gynecologist. Previous studies in Yasothon hospital there was no definite conclusion of the treatment outcomes of LEEP. This study aimed to evaluate the treatment outcomes, determine prevalence and identify factors associated with recurrence after LEEP.

Methods: We conducted a retrospective cohort study. The participants were all women undergoing LEEP in Yasothon hospital between January 2019 - June 2023. Data were collected from medical records.

Results: The mean age of participants was 45.0 year. Most cases were associated with HPV 16 (35.2%) and HPV 18 (16%), with cytology showing CIN 2/3 (66.4%). The histopathology results post LEEP indicated CIN 2/3 (57.6%) of case, with positive margin present in 46.4% and complications in 24.0%. The cytology after LEEP confirmed CIN 2/3 in 25.0% and cervical cancer in 5.7%. Prevalence of the persistence or recurrence was 36.4% (95%CI 26.4, 47.3). Factors significantly associated with recurrence of lesions after LEEP include positive margin and HPV DNA test results.

Conclusions: LEEP was good outcomes and safety for women in this study. However, caution is advised regarding complications and recurrence screening, particularly in women with a positive margin and HPV DNA test result indicating HPV 16/18, who may require comprehensive follow-up after LEEP.

Keywords: treatment outcomes, LEEP, cervical cancer

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเกิดจากการได้รับเชื้อ Human papillomavirus (HPV) บริเวณอวัยวะเพศโดยเฉพาะบริเวณปากมดลูกจากการมีเพศสัมพันธ์ โดยทั่วไปการติดเชื้อ HPV บริเวณอวัยวะเพศจะอยู่ไม่นาน ส่วนใหญ่จะหายไปเองภายใน 12 เดือน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของเชื้อ ปริมาณเชื้อ และภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อ การติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เดียวกันนานกว่า 12 เดือน ถือว่าเป็นการติดเชื้อแบบฝังแน่นหรือ persistent HPV infection ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญของการศึกษาไปเป็นระยะก่อนมะเร็งและมะเร็งปากมดลูกในที่สุด^{1,2}

ปี พ.ศ. 2565 กระทรวงสาธารณสุขได้จัดให้มีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยการตรวจหาเชื้อไวรัสที่เรียกว่า HPV DNA test ในกลุ่มสตรีอายุ 30-60 ปี³ ช่วยเพิ่มความไวและแม่นยำในการตรวจหาค่าความผิดปกติ โดยแนวทางปฏิบัติของโรงพยาบาลโสธร เริ่มจากผู้ป่วยที่มีผลตรวจพบเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16, 18 (HPV 16, HPV 18) หรือสายพันธุ์ non 16/18 ร่วมกับผลตรวจเซลล์วิทยาผิดปกติ จะต้องได้รับการตรวจผ่านกล้องคอลโปสโคป (colposcope) หลังจากฉีดกรดอะซิติก 5% เพื่อดูรอยโรคที่ปากมดลูก และตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจตามความเหมาะสม สำหรับผลการตรวจ colposcopy หรือผลการตัดชิ้นเนื้อที่เซลล์ผิดปกติหรือเป็นรอยโรคระยะก่อนมะเร็งขั้นสูง (high-grade squamous intraepithelial lesion: HSIL) ที่กำหนดให้เป็น CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 2/3 จะดำเนินการรักษาโดยการทำการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (cervical conization) โดยทั่วไปขั้นตอนนี้ดำเนินการโดยสูติศาสตร์แพทย์ทั่วไป เนื่องจากในโรงพยาบาลโสธร ไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งวิทยาทางนรีเวช⁴

cervical conization มีจุดประสงค์หลัก คือ ช่วยในการวินิจฉัยโรคในรายที่ผลชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ตัดออกเพื่อการวินิจฉัยยังไม่ได้ข้อสรุปหรือยังไม่สามารถแยกโรคมะเร็งปากมดลูกออกได้ และช่วยในการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นระยะก่อนมะเร็ง ถ้าตัดออกได้หมดผู้ป่วยมักจะหายขาดจากโรคได้^{5,6} วัตถุประสงค์นี้ทำได้หลายวิธี ได้แก่ การตัดปากมดลูกออกด้วยมีด (cold-knife conization; CKC) เป็นการผ่าตัดดั้งเดิมต้องรักษาแบบผู้ป่วยในและรับภาระเจ็บความรู้สึกโดยวิสัญญีแพทย์ การตัดปากมดลูกออกด้วยเลเซอร์ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากเครื่องมือมีราคาสูง และตัดด้วยห่วงไฟฟ้า (loop electrical excision procedure: LEEP) เป็นวิธีการผ่าตัดที่นิยมใช้มากที่สุดเพราะสามารถรับการผ่าตัดแบบผู้ป่วยนอกได้ไม่ต้องใช้ยาหรือยาระงับความรู้สึก ขั้นตอนนี้ช่วยให้ตรวจเนื้อเยื่อปากมดลูกได้อย่างละเอียด ในขณะที่ภาวะการเจริญพันธุ์ยังคงอยู่ การผ่าตัดนี้ต้องทำโดยสูติศาสตร์แพทย์ที่มีประสบการณ์หรือผ่านการฝึกอบรม

มาเป็นอย่างดี การผ่าตัดด้วย LEEP ได้รับการพัฒนาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2524 และมีการใช้กันทั่วโลก¹ มีการศึกษาพบว่าการผ่าตัดด้วย LEEP มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้มีดในแง่ของข้อบ่งชี้และผลการรักษา รวมถึงภาวะแทรกซ้อนและอัตราการรักษาหากดำเนินการอย่างเหมาะสม⁷⁻⁹ การศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าอัตราการหายหลังผ่าตัดด้วย LEEP อยู่ที่ร้อยละ 73 - 99¹⁰ ขึ้นเนื้อที่ได้จากการทำ LEEP จะได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยา ขนาด และความลึกของรอยโรค รวมถึงระยะขอบ (margin) ผู้ป่วยที่มีระยะขอบโรคเป็นบวก (positive margin) จะได้รับคำแนะนำสำหรับทางเลือกในการติดตามผลการผ่าตัดด้วย LEEP ซ้ำ หรือการผ่าตัดมดลูกออก โดยขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ โดยพิจารณาจากความรุนแรงของรอยโรค พยาธิวิทยาทางนรีเวช และความต้องการของผู้ป่วย ถ้าที่มีระยะขอบโรคเป็นลบ (negative margin) จะมีการติดตาม โดยการตรวจภายใน และเซลล์วิทยาปากมดลูก ติดตามทุก 6 เดือนหลังการผ่าตัดเป็นระยะเวลา 2 ปี หลังจากนั้นทำการตรวจทุกปี⁶

โรงพยาบาลโสธรได้มีบริการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทั้งวิธี Pap smear และ HPV DNA test ประชากรในจังหวัดโสธร เมื่อผลการตรวจผิดปกติจะส่งกล้องและตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ ถ้าผิดปกติจะได้รับการส่งต่อไปรักษาต่อที่ศูนย์มะเร็ง ปัจจุบันโรงพยาบาลโสธรได้เพิ่มศักยภาพในการรักษารอยโรคก่อนมะเร็ง ด้วย LEEP โดยสูติศาสตร์แพทย์ทั่วไป ซึ่งบางคนอาจยังมีประสบการณ์การทำหัตถการน้อย⁴ ดังนั้นผู้วิจัยต้องการประเมินถึงผลการรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดหลังผ่าตัด รวมทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดซ้ำของรอยโรคหลังการรักษา ซึ่งดำเนินการโดยสูติศาสตร์แพทย์ทั่วไป ผลการศึกษานี้จะเป็นฐานข้อมูลที่สำคัญสำหรับประกอบการวางแผนการดูแลและรักษาผู้ป่วยที่มีผลปากมดลูกผิดปกติระยะก่อนมะเร็งที่มาใช้บริการในโรงพยาบาลโสธร และโรงพยาบาลอื่น ๆ รวมทั้งเป็นข้อเสนอแนะเชิงนโยบายต่อไป ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ ผลการรักษาและความปลอดภัยของการตัดปากมดลูกด้วย LEEP ในสตรีที่ตรวจพบความผิดปกติของปากมดลูก

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ (retrospective cohort study)

ประชากร คือ สตรีที่ตรวจพบความผิดปกติของปากมดลูก และได้รับการรักษาโดยการตัดมดลูกด้วย LEEP ในโรงพยาบาลโสธร ตั้งแต่เดือนมกราคม 2562 ถึงมิถุนายน 2566 จำนวน 125 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา เป็นแบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียน สร้างขึ้นโดยผู้วิจัยจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง มีอยู่ 3 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ การศึกษา ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) โรคประจำตัว จำนวนครั้งการตั้งครรภ์ วิธีการคุมกำเนิด ส่วนที่ 2) ผลการตรวจความผิดปกติของปากมดลูกก่อนและหลังทำการรักษาด้วย LEEP ได้แก่ ผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV DNA test ผลการตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา margin และภาวะแทรกซ้อนจากการทำ LEEP รวมทั้ง ข้อมูลทางคลินิกจากการติดตามหรือตรวจซ้ำ

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

1) ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ผลการตรวจความผิดปกติของปากมดลูกก่อนและหลังทำ LEEP วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา เช่น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด และวิเคราะห์ความชุกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ (persistence /recurrence) ด้วยร้อยละ และ 95% CI

2) การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ ใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression analysis) รายงานด้วยค่า Odds Ratio (OR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) โดยกำหนดตัวแปรต้น คือ ปัจจัยที่คาดว่าจะสัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ ซึ่งได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม^{11,12} จำนวน 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามกลุ่มอายุที่มีความเสี่ยง คือ ต่ำกว่า 45 ปี และสูงกว่า 45 ปี ผลการตรวจ HPV DNA แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ไม่ได้ตรวจ 2) กลุ่มที่ตรวจพบเชื้อ HPV 16 3) กลุ่มที่ตรวจพบเชื้อ HPV 18 และ 4) Non HPV 16/18 และ margin แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) negative margin และ 2) positive margin ส่วนตัวแปรตาม คือ การคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ มี 2 กลุ่ม (binary) โดยกลุ่มที่ 1 หมายถึง ผู้ที่มีผลการตรวจทางเซลล์วิทยา ตั้งแต่ CIN 1-3 หรือ AIS หรือเป็นมะเร็งปากมดลูกจากการติดตาม หลังการผ่าตัดมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า ส่วนกลุ่มที่ 2 ผู้ที่มีผลการตรวจทางเซลล์วิทยาเป็นลบ ขั้นตอนการวิเคราะห์เริ่มด้วยการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เบื้องต้น (crude analysis) ระหว่างตัวแปรต้น กับตัวแปรตาม จากนั้นนำตัวแปรต้นทั้ง 3 ตัวแปรเข้าสู่การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multiple logistic regression) โดยคงตัวแปรทั้งหมดไว้ใน model สุดท้าย

นิยามศัพท์เฉพาะ

ผลการรักษา (treatment outcomes) หมายถึง ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า อาการทางคลินิก ผลการตรวจพยาธิวิทยา การคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำจากการติดตาม

การคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำ (persistence /recurrence) หมายถึง ผู้ที่มีผลการตรวจพยาธิวิทยา (pathology) ตั้งแต่ CIN 1-3 จากการติดตามการรักษาหลังทำ LEEP เมื่อครบ 6 เดือน ซึ่งทำการติดตามจากข้อมูลในเวชระเบียนโดยไม่นับรวมผู้ที่ตัดมดลูกไปแล้วและผู้ที่เป็นมะเร็งปากมดลูกที่ส่งไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น โดยที่ 6 เดือนผู้ป่วยจะได้ตรวจ pap smear และส่องกล้อง colposcope ถ้าพบรอยโรคจะได้รับการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิร่วมด้วย ถ้าผลปกติจะได้รับการติดตามทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปี

จริยธรรมการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลโสธร เมื่อวันที่ 3 เมษายน 2566 เลขที่ YST 2023-16

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

กลุ่มตัวอย่าง อายุเฉลี่ย 45.0±6.8 ปี ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับประถมศึกษา ร้อยละ 41.6 ค่าดัชนีมวลกาย BMI ตั้งแต่ 25 กก./ม.²ขึ้นไป ร้อยละ 38.4 เคยตั้งครรภ์แล้ว ร้อยละ 92.0 โดยส่วนใหญ่เป็นตั้งครรภ์ 1-2 ครั้ง ร้อยละ 59.2 และตั้งครรภ์ครั้งที่ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 32.8 ยังมีประจำเดือนอยู่ ร้อยละ 60.8 มีโรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และติดเชื้อเอชไอวี ร้อยละ 32.0

ผลการตรวจความผิดปกติของปากมดลูกก่อนทำการรักษาด้วย LEEP

ส่วนใหญ่มีผลการตรวจ HPV DNA เป็นบวกโดยพบเชื้อ HPV 16 ร้อยละ 35.2 ส่วนพบเชื้อ HPV 18 ร้อยละ 16.0 ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา พบรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 66.4 ผลตรวจพยาธิวิทยาหลังจากการส่องกล้อง colposcopy พบรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 57.6 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจความผิดปกติของปากมดลูกก่อนทำ LEEP (n=125)

ผลการตรวจความผิดปกติของปากมดลูก	จำนวน (ร้อยละ)
ผลการตรวจ HPV DNA	
ไม่ได้ตรวจ	36 (28.8)
Positive HPV 16	44 (35.2)
Positive HPV 18	20 (16.0)
Non HPV 16/18	25 (20.0)
ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (Cytology)	
ASCUS	5 (4.0)
CIN 1	35 (28.0)
CIN 2/3	83 (66.4)
Cervical cancer	1 (0.8)
Cervicitis	1 (0.8)
ผลตรวจพยาธิวิทยาหลังจากการส่องกล้อง colposcopy	
ASCUS	1 (0.8)
CIN 1	32 (25.6)
CIN 2/3	72 (57.6)
AIS	10 (8.0)
Cervical cancer	9 (7.2)
Cervicitis	1 (0.8)

ASCUS: Atypical squamous cell unspecified, AIS:

Adenocarcinoma in situ

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia, HPV: Human papillomavirus

ผลพยาธิวิทยาของการทำ LEEP

ผลการตรวจชิ้นเนื้อจากปากมดลูก (pathology results) ที่ได้จากการทำ LEEP ส่วนใหญ่พบรอยโรคระยะ CIN 2/3 ร้อยละ 57.6 ผลของการตรวจรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ (margin) พบผล negative margin ร้อยละ 53.6 รองลงมา เป็น positive ectocervix ร้อยละ 17.6 ด้านภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 76.0 ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการทำ LEEP (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลพยาธิวิทยาของการทำ LEEP (n=125)

ผลพยาธิวิทยาของการทำ LEEP	จำนวน (ร้อยละ)
ผลการตรวจชิ้นเนื้อจาก LEEP (pathology result)	
CIN 1	33 (26.4)
CIN 2/3	72 (57.6)
AIS	10 (8.0)
Cervical cancer	9 (7.2)
Cervicitis	1 (0.8)
ผลของการตรวจรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ (margins)	
Negative margin	67 (53.6)
Positive ectocervix	22 (17.6)
Positive endocervix	16 (12.8)
Positive ectocervix + endocervix	20 (16.0)
ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ LEEP	
Bleeding	20 (16.0)
Infection	10 (8.0)
No	95 (76.0)

ผลการติดตามการรักษาหลังจากการทำ LEEP

กลุ่มตัวอย่าง 125 ราย ได้รับการติดตามหลังทำ LEEP จำนวน 96 ราย ซึ่งส่วนใหญ่พบผลการตรวจทางพยาธิเป็นลบ (negative) ร้อยละ 57.3 มีการส่งต่อไปพบแพทย์เฉพาะทาง มะเร็งนรีเวช (Refer) ร้อยละ 17.7 ส่วนผลการตรวจทางเซลล์วิทยา หลังทำ LEEP ในผู้ป่วย 96 ราย มีเพียง 88 ราย ที่มีผลการตรวจทางเซลล์วิทยาซ้ำ ส่วนใหญ่ให้ผลเป็นลบ ร้อยละ 63.6 รองลงมาเป็นรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 25.0 และเป็นมะเร็ง ร้อยละ 5.7 มีการทำ LEEP ซ้ำ (Subsequence LEEP) ร้อยละ 14.8 (ตารางที่ 3)

ความชุกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP

ในผู้ป่วย 88 ราย ที่มีผลการตรวจทางเซลล์วิทยาซ้ำ พบความชุกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรค ร้อยละ 36.4 (95%CI 26.4, 47.3) โดยเมื่อจำแนกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP ตามกลุ่มอายุ พบว่ากลุ่มอายุต่ำกว่า 45 ปี มีความชุกของการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรค ร้อยละ 39.5 (95%CI 25.0, 55.6) ซึ่งสูงกว่าอายุ 45 ปีขึ้นไป (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ผลการติดตามการรักษาหลังจากการทำ LEEP

ผลการติดตามการรักษาหลังจากการทำ LEEP	จำนวน (ร้อยละ)
อาการทางคลินิก (n=96)	
Persistent < 6 month	13 (13.5)
Recurrent > 6 month	11 (11.5)
Negative	55 (57.3)
Refer	17 (17.7)
ผลการตรวจ cytology หลังทำ LEEP (n=88)	
Negative	56 (63.6)
CIN 1	5 (5.7)
CIN 2/3	22 (25.0)
Cervical cancer	5 (5.7)
ผลการติดตามการรักษาหลังจากการทำ LEEP (n=88)	
Negative study	52 (54.5)
Subsequence LEEP	13 (14.8)
Hysterectomy	27 (30.7)
Indication of Subsequence LEEP (n=13)	
Margins	6 (46.2)
Recurrent /persistent CIN	6 (46.2)
AIS/CANCER	1 (7.6)
Indication of hysterectomy (n=27)	
Recurrent /persistent CIN	8 (29.6)
Microinvasive/Cancer	4 (14.8)
Other gene condition	15 (55.5)

ตารางที่ 4 ความชุกของการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP (n=88)

อายุ (ปี)	N	Recurrence disease		
		จำนวน (ร้อยละ)	Lower	Upper
< 45	43	17 (39.5)	25.0	55.6
≥45	45	15 (33.3)	20.0	49.0
รวม	88	32 (36.4)	26.4	47.3

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP

ผลการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2 ปัจจัย ได้แก่ 1) margin โดยในกลุ่มที่ positive margin มีความเสี่ยงต่อการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคอยู่ 11.8 เท่า (95%CI AOR 4.6, 51.1) เมื่อ

เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ negative margin และ 2) ผลของการตรวจ HPV-DNA โดยกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจ HPV DNA มีโอกาสในการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำเป็น 6.4 เท่า (95%CI AOR 1.1, 36.1) กลุ่มที่ตรวจพบเชื้อสายพันธุ์ที่ 18 (HPV 18) ซึ่งเป็นสายพันธุ์เสี่ยงสูง มีโอกาสในการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำเป็น 8.7 เท่า (95%CI AOR 1.1, 67.7) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสายพันธุ์อื่นๆ (Non HPV 16/18) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP (n=88)

ปัจจัย	N	Recurrence disease จำนวน (ร้อยละ)	OR	AOR	95%CI AOR	p-value
ระยะขอบโรค (Margin)						
Negative margin	47	6 (12.8)	ref			<0.001
Positive margin	41	26 (63.4)	11.8	15.3	4.6 - 51.1	
จำนวนการตั้งครรภ์ (ครั้ง)						
ยังไม่ตั้งครรภ์	7	4 (57.1)	ref			
1-2	52	15 (28.9)	0.3	0.2	0.01 - 2.6	0.210
≥3	29	3 (44.8)	0.6	0.3	0.02 - 4.9	0.420
HPV-DNA						
Non HPV 16/18	16	3 (18.8)	ref			
Positive HPV 16	30	12 (40.0)	2.9	3.6	0.7 - 18.5	0.122
Positive HPV 18	14	5 (35.7)	2.4	8.7	1.1 - 67.7	0.039
ไม่ได้ตรวจ	28	12 (42.9)	3.2	6.4	1.1 - 36.1	0.035

Adjusted all variables in table

วิจารณ์

การศึกษานี้ พบว่าสตรีที่ได้รับการผ่าตัดปากมดลูกด้วยLEEP ส่วนใหญ่มีผลการตรวจ HPV DNA เป็นบวกโดยพบเชื้อ HPV 16 ถึงร้อยละ 35.2 สอดคล้องกับการศึกษาของ Riibe และคณะ¹³ ซึ่งผลการตรวจกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่พบเชื้อ HPV 16 ถึงร้อยละ 57.6 ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา พบรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 66.4 สอดคล้องกับผลการตรวจชิ้นเนื้อจากปากมดลูกที่ได้จากการทำ LEEP ส่วนใหญ่พบรอยโรคระยะ CIN 2/3 ร้อยละ 83.2 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Khunnaronga และคณะ⁷ ที่พบรอยโรค CIN2/3 ถึงร้อยละ 76.9 การศึกษาของ Kim และคณะ⁸ ที่พบรอยโรค CIN2/3 ถึงร้อยละ 72.1 และจากการศึกษาของ Kilic และคณะ¹⁴ ที่พบรอยโรค CIN2/3 ร้อยละ 80.0 ผลของการตรวจขอบของชิ้นเนื้อ พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ร้อยละ 46.4 ซึ่งเป็นการพบรอยโรคจุดที่ส่วนล่างของปากมดลูก (positive ectocervix) ใกล้เคียงกับการศึกษา Khunnaronga และคณะ⁷ ที่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ร้อยละ 40 ผลจากการทำ LEEP ร้อยละ 76.0 ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการทำ LEEP สะท้อนถึงความปลอดภัย ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่พบ คือ ภาวะเลือดออก ร้อยละ 16.0 และมีการติดเชื้อ ร้อยละ 8.0 ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สามารถพบได้จากการทำ LEEP⁸ ผลการติดตามผู้ป่วยหลังทำ LEEP กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 125 ราย ได้มาตรวจตามนัดจำนวน 96 ราย ซึ่งผลการตรวจทางเซลล์วิทยา หลังทำ

LEEP ส่วนใหญ่ให้ผลเป็นลบ ร้อยละ 63.6 รองลงมาเป็นรอยโรค CIN 2/3 ร้อยละ 25.0 และเป็นมะเร็ง ร้อยละ 5.7 ประสิทธิภาพของการทำ LEEP ของการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา อยู่ที่อยู่ระหว่างร้อยละ 60.3 – 99^{7,10}

ด้านความชุกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการติดตามหลังทำ LEEP จำนวน 96 ราย มีเพียง 88 ราย ที่มีผลการตรวจทางเซลล์วิทยาซ้ำ พบความชุกการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรค ร้อยละ 36.4 (95%CI 26.4, 47.3) ต่ำกว่าการศึกษาของ Khunnaronga และคณะ⁷ เล็กน้อย ที่พบการกลับเป็นซ้ำหลังทำ LEEP ร้อยละ 39.7 แต่สูงกว่าการศึกษาของ Zhu และคณะ¹¹ ที่พบกลับเป็นซ้ำของรอยโรค เพียงร้อยละ 11.3 อาจเป็นเพราะคุณลักษณะทางประชากร และความสัมพันธ์ของแพทย์ที่ทำการรักษาของแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน และในการศึกษานี้ที่พบความชุกของ positive margin หรือมะเร็งปากมดลูกค่อนข้างสูง อาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากประสบการณ์หรือความเชี่ยวชาญของแพทย์ที่ทำการรักษาของโรงพยาบาลโสธร ซึ่งจะต้องมีการอบรมฟื้นฟูพัฒนาศักยภาพสูตินารีแพทย์ทั่วไปเพิ่มเติม หรือกำหนดให้มีตำแหน่งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งวิทยาทางนรีเวชประจำโรงพยาบาลกลุ่มอายุต่ำกว่า 45 ปี มีความชุกของการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรค สูงกว่ากลุ่มอายุอายุ 45 ปีขึ้นไป ตรงกับคำแนะนำในการเฝ้าระวังและคัดกรองของ Zhu และคณะ¹¹ ที่แนะนำ

ให้เฝ้าระวังและคัดกรอง Cytology เป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย ๆ ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วย

ผลการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2 ปัจจัย ได้แก่ 1) ระยะขอบโรค โดยในกลุ่มที่มีระยะขอบของโรคมีความเสี่ยงต่อการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคอยู่ 11.8 เท่า (95%CI AOR 4.6, 51.1) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีระยะขอบของโรค อาจเป็นเพราะว่าระยะขอบของโรคที่พบเซลล์มะเร็งที่ตัดออกไม่หมด ทำให้เซลล์มะเร็งนั้นมีการเพิ่มหรือขยายตัว ซึ่งจะทำให้ยังพบรอยโรคหรือกลับเป็นซ้ำได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Zhu และคณะ¹¹ และ Kanjanasirirut และคณะ¹² ที่พบว่า การพบรอยขอบของโรคเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้มีการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำจากการทำ LEEP และ 2) ผลของการตรวจ HPV DNA โดยในกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจ HPV DNA มีโอกาสในการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำเป็น 6.4 เท่า (95%CI AOR 1.1, 36.1) กลุ่มที่ตรวจพบเชื้อ HPV 18 ที่เป็นสายพันธุ์เสี่ยงสูง มีโอกาสในการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำเป็น 8.7 เท่า (95%CI AOR 1.1, 67.7) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสายพันธุ์อื่น ๆ (Non HPV 16/18) เนื่องจาก HPV ยังเป็นสายพันธุ์หลักที่เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เป็นมะเร็งปากมดลูก¹⁶ ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจ HPV DNA มีโอกาสในการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคนั้น อาจเป็นเพราะว่าในกลุ่มนี้อาจมีเชื้อ HPV ที่เป็นสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดรอยโรคแต่ยังตรวจไม่พบ ซึ่งบุคลากรที่เกี่ยวข้องควรคำนึงถึงการตรวจ HPV DNA ให้ครอบคลุมกลุ่มเสี่ยงทุกราย

สรุป

การศึกษานี้ การรักษาและความปลอดภัยของการตัดปากมดลูกด้วย LEEP ตามมาตรฐานและอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ สามารถนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มที่พบรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกได้ แต่ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามการกลับเป็นซ้ำทุกราย พบข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการรักษาด้วย LEEP คือ ผลการตรวจ HPV-DNA เป็นบวกโดยพบเชื้อสายพันธุ์ 16 และผลการตรวจทางเซลล์วิทยา พบรอยโรค CIN 2/3 ความชุกของการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการรักษาด้วย LEEP ค่อนข้างสูงและพบมากในกลุ่มอายุต่ำกว่า 45 ปี โดยในกลุ่มที่มีระยะขอบของโรค เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญกับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการรักษาด้วยห่วงไฟฟ้า

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างอาจสูญหายหรือไม่สามารถติดตามได้ เช่น ผลการตรวจทางเซลล์วิทยา คนไข้บางรายไม่มาตรวจตามนัด หรือไปรักษาต่อที่อื่น จึงไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ รวมทั้งขนาดตัวอย่างในการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการทำ LEEP มีจำนวนน้อย จึงสามารถนำปัจจัยต่างๆ เข้าสู่การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรได้เพียง 3 ตัวแปร ซึ่งไม่สามารถควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อความสัมพันธ์ได้ ดังนั้น การนำผลการศึกษานี้ไปใช้ควรพิจารณาถึงข้อจำกัดดังกล่าวมาพร้อมด้วย

ข้อเสนอแนะ

- 1) การรักษาด้วย LEEP มีประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ยอมรับได้ สามารถนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มที่พบรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกได้ แต่ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามการกลับเป็นซ้ำทุกราย
- 2) กลุ่มที่มีระยะขอบของโรค มีโอกาสในการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคภายหลังการรักษาด้วย LEEP ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ควรนำข้อมูลนี้ไปประกอบการวางแผนเพื่อรักษาผู้ป่วย
- 3) บุคลากรที่เกี่ยวข้องควรคำนึงถึงการตรวจ HPV DNA ให้ครอบคลุมกลุ่มเสี่ยงทุกราย เพื่อเป็นข้อมูลในการเฝ้าระวังและตรวจการคงอยู่หรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรค
- 4) ควรมีการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาแบบ LEEP และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว รวมทั้งต้นทุนในการรักษาด้วยการทำ LEEP
- 5) ควรมีการศึกษาปัจจัยหรือสาเหตุที่เกี่ยวข้องสำหรับกลุ่มที่พบ microinvasive/ cancer รวมทั้งมีการติดตามผลการรักษาในระยะยาว

ผลประโยชน์ทับซ้อน

งานวิจัยนี้ ไม่ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากแหล่งทุนหรือองค์กรใด และไม่ได้มีส่วนได้ส่วนเสียกับบริษัทหรือองค์กรเกี่ยวกับการผลิตยาแต่อย่างใด

เอกสารอ้างอิง

1. McCredie M, Sharples K, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones R SD. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425–34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.

2. World Health Organization(WHO). WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ. Switzerland; 2014.
3. Department of Health. Comprehensive control of cervical cancer. [Internet]. Ministry of Public Health. 2016 [cited Mar 1, 2024]. Available from: https://rh.anamai.moph.go.th/web-upload/7x027006c2abe84e89b5c85b44a692da94/m_magazine/33336/1006/file_download/fa30505ac8be02ce3aa10a5edd41cb1b.pdf National Cancer Institute. Guidelines for screening, diagnosis and treatment of cervical cancer. Bangkok: Kosit Printing Co., Ltd.; 2018.
4. Obstetrics and Gynecology Department, Yasothon Hospital. Guidelines for treating cervical cancer. Yasothon; 2023.
5. Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C, Noorzai T, Thaler CJ, Hepp H. LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasias. *Comparative Study Zentralbl Gynakol* 2000;122(1): 35-42.
6. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Ahmad A, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132(3):266-71. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026.
7. Khunnaronga J, Bunyasontikula N, Tangjitgamo S. Treatment outcomes of patients with cervical intraepithelial neoplasia or invasive carcinoma who underwent loop electrosurgical excision procedure. *RSC Adv* 2021;12(4):111–8. doi:10.14740/wjon1391
8. Kim BR, Kim MK, Kim YH. Effect of loop electrosurgical excision procedure on sexual dysfunction in korean women. *J Korean Med Sci* 2023;38(18):1–9. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e144
9. D’Alessandro P, Arduino B, Borgo M, Saccone G, Venturella R, Cello A Di, et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7(4): 145-51. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_56_18
10. Santesso N, Mustafa R, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia Nancy. *Int J Gynecol Obstet* 2016;132(2016):266–71. doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.026
11. Zhu M, He Y, Baak JPA, Zhou X, Qu Y, Sui L, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: A retrospective study. *BMC Cancer* 2015;15(1):1–10. doi:10.1186/s12885-015-1748-1
12. Kanjanasirirut P, Pataradool K, Manusirivithaya S, Phaloprakarn C, Chavanisakun C. Prevalence and risk factors for positive surgical margin after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in patients with high grade squamous intraepithelial lesion. *Thai J Obstet Gynaecol* 2015;23(4):240–5.
13. Riibe MO, Sorbye SW, Simonsen GS, Sundsfjord A, Ekgren J MJ. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or higher (CIN3+) among women with HPV-test in 1990–1992, a 30-year follow-up study. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):1–9. doi: 10.1186/s13027-021-00386-z
14. Kilic H, Narin R, Adiguzel C, Narin MA, Sapmaz E. The effect of cervical conization on women’s sexual function and psychological health, A prospective observational study. *J Sex Med* 2021;19(2):257–62. doi:10.16919/bozoktip.823268
15. National Cancer Institute. Latest cancer statistics situation in Thailand – Thai Cancer News, TCN [Internet]. 2021 [cited May 10, 2023]. Available from: https://thaicancernews.nci.go.th/_v2/index.php/2019/12/31/kb2901li2479kj/