



ความชุกของการติดเชื้อ Human Papilloma Virus (HPV) สายพันธุ์เสี่ยงสูงในสตรีไทยจังหวัดสุรินทร์ และค่าความไว ความจำเพาะของการตรวจเซลล์วิทยาด้วยวิธี Liquid-Based Cytology (LBC)

พรรณชนัฐ มหรรพาศน์พงษ์

กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

Prevalence of High-Risk HPV Infection in Thai Women in Surin Province and Evaluation of Sensitivity and Specificity of Liquid-Based Cytology (LBC) in Cervical Screening

Phanchanut Mahantassanapong

Department of Anatomical pathology, Surin hospital, Surin province, Thailand, 32000

Received: 31 July 2024 /Review: 31 July 2024 / Revised: 24 September 2024 /

Accepted: 28 September 2024

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: การติดเชื้อไวรัส Human Papillomavirus (HPV) โดยเฉพาะสายพันธุ์ 16 และ 18 เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เสี่ยงสูง และศึกษาค่าความไวของการตรวจเซลล์วิทยาด้วยวิธี liquid-based cytology (LBC)

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยรวบรวมข้อมูลจากรายงานผลการตรวจหาการติดเชื้อ HPV ในสตรีสัญชาติไทย ภูมิลำเนาจังหวัดสุรินทร์ ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามโครงการ และนโยบายแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาโรคมะเร็ง กระทรวงสาธารณสุขระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 ด้วยวิธี real time PCR ในการตรวจหาเชื้อ และตรวจเซลล์วิทยาแบบ LBC โดยบันทึกข้อมูลแบบไม่ซ้ำราย

ผลการศึกษา: สตรีที่เข้ารับการบริการการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกทั้งหมด จำนวน 26,371 ราย พบว่า ความชุกของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 สูงสุด (ร้อยละ 0.98) รองลงมาคือ สายพันธุ์ 52 (ร้อยละ 0.45) และสายพันธุ์ 18 (ร้อยละ 0.35) ส่วนใหญ่พบการติดเชื้อในกลุ่มอายุ 41-50 ปี โดยมีอัตราความชุกสูงสุดที่ร้อยละ 2.01 การตรวจด้วยวิธี LBC พบความไว ในการตรวจพบผลชิ้นเนื้อชนิด low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I เท่ากับร้อยละ 75 แต่มีความไวในการตรวจพบ high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), CIN II เท่ากับร้อยละ 27.8 และ CIN III เท่ากับ ร้อยละ 70

สรุป: ความชุกของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 พบสูงสุดในการศึกษานี้ ส่วนการตรวจคัดกรองด้วย LBC มีความไวสูงในการตรวจพบผลชิ้นเนื้อชนิด CIN I และ CIN III

คำสำคัญ: การตรวจคัดกรอง, ความชุก, มะเร็งปากมดลูก, การติดเชื้อ HPV, liquid-based cytology

*Corresponding author: Phanchanut Mahantassanapong, Email address: Phanchanut2022@gmail.com

Abstract

Background and Objective: To evaluate the prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) strains among Thai women in Surin province and to determine the sensitivity of liquid-based cytology (LBC) in this population.

Methods: This retrospective descriptive study analyzed data obtained from Thai women living in Surin province who participated the cervical cancer screening project as per the service plan of cancer screening, Ministry of Public Health between January 1, 2022, and December 31, 2023. HPV detection was performed using real-time PCR, while LBC was employed for cytological analysis.

Results: Out of 26,371 women who participated in the screening, HPV 16 was the most prevalent strain (0.98%), followed by HPV 52 (0.45%) and HPV 18 (0.35%). The highest prevalence of infection was observed among women aged 41-50 years, with a rate of 2.01%. LBC demonstrated high sensitivity for detecting LSIL or CIN I histology with a sensitivity of 75%. For detecting HSIL, the sensitivity of LBC was 27.8% for CIN II and 70.0% for CIN III histology.

Conclusion: HPV 16 was the most prevalent infection in this study. LBC screening showed high sensitivity for detecting CIN I and CIN III lesions.

Keyword: screening test, prevalence, cervical cancer, HPV infection, liquid-based cytology

บทนำ

โรคมะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในสตรีทั่วโลก โดยในปี พ.ศ. 2563 มีรายงาน ผู้ป่วยใหม่จำนวน 604,000 ราย และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 57 ของผู้ป่วยรายใหม่ หรือประมาณ 344,280 ราย ซึ่งผู้เสียชีวิตส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา¹ ข้อมูลสถิติของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2560 พบว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านม โดยมีผู้ป่วยรายใหม่ 5,422 รายต่อปี หรือเฉลี่ยวันละ 15 ราย และมีอัตราการเสียชีวิต 2,238 รายต่อปี หรือเฉลี่ยวันละ 6 ราย² มีการคาดการณ์ว่าสถานการณ์ของโรคมะเร็งปากมดลูกจะรุนแรงมากขึ้น โดยจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจะเพิ่มขึ้น เป็น 24 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2578³ ปัจจุบันมีการพิสูจน์แล้วว่าสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูก คือการติดเชื้อไวรัสที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่ชื่อว่า human papillomavirus (HPV) ซึ่งมีมากกว่า 65 สายพันธุ์ โดยแบ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง (high-risk) และกลุ่มเสี่ยงต่ำ (low-risk) ร้อยละ 90 ของสตรีที่ติดเชื้อไวรัสชนิดนี้สามารถกำจัดเชื้อได้เอง ส่วนอีกร้อยละ 10 เชื้อจะฝังตัวอยู่บริเวณปากมดลูกและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง เป็นระยะก่อนมะเร็ง (precancerous lesions) โดยสามารถอยู่ในระยะนี้ เป็นเวลา 5-10 ปี ก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็งปากมดลูก ระยะเวลาก่อนการดำเนินโรคจากการเริ่มติดเชื้อไวรัสจนเกิดมะเร็งเฉลี่ยอยู่ที่ 10-20 ปี โดยไวรัสชนิดนี้สามารถทำให้เกิดมะเร็งชนิด squamous และ adenocarcinoma คิดเป็นร้อยละ 80 และร้อยละ 20 ตามลำดับ⁴ โดยเฉพาะสายพันธุ์ 16 และ 18 สามารถก่อโรคมะเร็งได้ถึงร้อยละ 75 จากข้อมูลดังกล่าว การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจึงมีความสำคัญในการค้นหาเซลล์มะเร็งในระยะเริ่มต้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว ลดอัตราการเกิดมะเร็งและการเสียชีวิต

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกมีหลายวิธีที่ใช้ในทางคลินิกทั่วไป โดย 3 วิธี ที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย ได้แก่ วิธีแรก การตรวจเซลล์วิทยาปากมดลูกแบบมาตรฐาน (Papanicolaou stain smear หรือ pap smear, conventional pap smear) ซึ่งได้รับการใช้อย่างแพร่หลายมากกว่าสองทศวรรษ เนื่องจากมีความแม่นยำสูง โดยมีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 89.4 และ ค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 64.8⁵ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันว่า การตรวจ conventional pap smear ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามในสตรีอายุต่ำกว่า 65 ปี ได้ในช่วง ร้อยละ 20-60 การตรวจคัดกรองทุก 1 ปี และทุก 3 ปี สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ ร้อยละ 93 และ 91 ตามลำดับ⁶ วิธีที่สอง การตรวจเซลล์วิทยาโดยการ

เก็บเซลล์ในน้ำยารักษาสภาพ (liquid-based cytology: LBC) ซึ่งมีข้อดี คือสามารถช่วยลดปัญหาการเก็บตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ ลดอัตราการผลลบลง และช่วยลดระยะเวลาที่ใช้ในการแปลผลทางเซลล์วิทยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีความคุ้มค่า (cost-effectiveness) สูงกว่าวิธี conventional pap smear และสามารถนำสิ่งส่งตรวจที่เป็นของเหลว ไปตรวจหาเชื้อ HPV ต่อได้ (reflex HPV DNA testing) วิธีที่สาม การตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวีทางชีวโมเลกุล (human papillomavirus deoxyribonucleic acid test: HPV DNA test) ซึ่งเป็นการตรวจหาเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่ก่อมะเร็งปากมดลูก โดยมีสองแนวทางคือ การตรวจ HPV DNA ร่วมกับการตรวจ LBC (co-testing) และการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยการตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี เป็นลำดับแรก (primary HPV testing)

การประชุมคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 6/2562 เมื่อวันที่ 3 มิถุนายน พ.ศ. 2562 เห็นชอบให้ใช้การตรวจ HPV DNA test แทนการตรวจ conventional pap smear เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของบริการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และเป็นไปตาม Guideline ฉบับปรับปรุง กันยายน พ.ศ. 2561 ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย⁷ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของคณะทำงานพิเศษเพื่อการป้องกันโรคที่ประกอบด้วยนักวิทยาศาสตร์และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาลสหรัฐอเมริกา (U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF) ศึกษาและรวบรวมงานวิจัยจากทั่วโลก เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจ HPV DNA การตรวจ LBC เปรียบเทียบกับผลขึ้นเนื้อ พบว่าการตรวจ HPV DNA ร่วมกับการตรวจ LBC (co-testing) นั้นให้ผลในการตรวจคัดกรองที่แม่นยำกว่าการตรวจด้วย HPV DNA หรือการตรวจด้วยวิธี LBC เพียงอย่างเดียว คือ ค่าความไวร้อยละ 38.3-100, 62.7-97.8, 38.3-58.7 และ ค่าความจำเพาะร้อยละ 92.5-97.0, 83.0-95.3, 86.4-98.0 ตามลำดับ⁸

ทั้งนี้ ปีงบประมาณ 2565 โรงพยาบาลสุรินทร์ได้เริ่มดำเนินการและรับผิดชอบตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในพื้นที่จังหวัดสุรินทร์ ตามกลุ่มเป้าหมายให้ครอบคลุมไม่น้อยกว่า ร้อยละ 80 โดยดำเนินการตรวจคัดกรองอย่างน้อย 1 ครั้ง ทุก 5 ปี คาดว่าจะลดอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ ร้อยละ 55 ภายใน 5 ปี^{9,10} การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกเป็นประจำทุกปี สามารถลดอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกได้ ร้อยละ 93.5² สำหรับสตรีในจังหวัดสุรินทร์ พบอัตราความชุกของ conventional pap smear ที่ผิดปกติ คือ 89.8 ต่อแสนประชากร และพบอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูกที่ 11.4 ต่อแสนประชากร^{11,12}

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความชุกของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เสี่ยงสูงของสตรีไทย ในจังหวัดสุรินทร์ ร่วมกับการหาความไวและความจำเพาะของการตรวจเซลล์วิทยาแบบ LBC เปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อ ซึ่งข้อมูลนี้สำคัญสำหรับการพัฒนานโยบายการป้องกันมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective descriptive study)

ประชากรที่ศึกษา รายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของสตรีทุกราย ตามโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธีการตรวจหาสารพันธุกรรมของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เสี่ยงสูง (high-risk HPV; hrHPV) ด้วยวิธี real time PCR ที่เข้ารับการตรวจในจังหวัดสุรินทร์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) สตรีสัญชาติไทยทุกรายที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดสุรินทร์ที่เข้ารับการตรวจหาสารพันธุกรรมของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ hrHPV ด้วยวิธี real time PCR

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) สิ่งส่งตรวจที่ไม่สามารถสืบค้นประวัติ หรือไม่สามารถนำสไลด์แก้วมาทบทวนได้

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของสตรีที่เข้ารับบริการการตรวจคัดกรองและผลการตรวจ HPV DNA test จากแบบบันทึกข้อมูล และผลการตรวจหาเชื้อ HPV ทางชีวโมเลกุล (human papilloma virus deoxyribonucleic acid test: HPV DNA test) ด้วยวิธี real time PCR ตามโครงการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV DNA test ของประชากรสตรีในจังหวัดสุรินทร์ โดยห้องปฏิบัติการเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลสุรินทร์ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามฐานข้อมูลระบบ HPV screening ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (URL:<http://hpv.nci.go.th>) รวบรวมข้อมูล liquid-based cytology (LBC) และผลชิ้นเนื้อ ร่วมกับทบทวนสไลด์แก้วจากการตรวจด้วยวิธี LBC การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา รายงานผลการตรวจทางเซลล์วิทยา และผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา โดยกลุ่มงานพยาธิวิทยาภายในโรงพยาบาลสุรินทร์

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

การเก็บสิ่งส่งตรวจ การเก็บตัวอย่างเซลล์มะเร็งปากมดลูก (cervical swab) จัดเก็บสิ่งส่งตรวจ โดยพยาบาลวิชาชีพ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป และแพทย์เฉพาะทางสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา ด้วยชุดเก็บสำเร็จรูป ยี่ห้อ EASYPREP (YD Diagnostics., Republic of Korea) ซึ่งชุดเก็บสำเร็จรูปนี้เป็น ethanol based solution โดยใช้อุปกรณ์เก็บเซลล์แบบมีด้ามจับ ชนิด cervical brush มีขั้นตอนการเก็บตัวอย่างโดยนำอุปกรณ์เก็บเซลล์ด้านปลาย bloom สอดเข้าไปถึงบริเวณปากมดลูกแล้วหมุนประมาณ 5 รอบแบบตามเข็มนาฬิกา (ห้ามหมุนวนกลับเพื่อป้องกันเซลล์หลุดจากแปรง) หลังจากนั้นนำ bloom ออกมาใส่ในขวดน้ำยารักษาสภาพเซลล์ โดยหมุนวน bloom ในขวดน้ำยา 10 รอบ และปลดปลาย bloom ในกระป๋องน้ำยารักษาสภาพเซลล์ที่มีปริมาตร 17 mL จากนั้นปิดฝา และสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง (15-30 องศาเซลเซียส) โดยเก็บให้พ้นแสงและในที่ที่ไม่ร้อนเกินไป จากนั้นรวบรวมนำไปตรวจด้วยเครื่องอัตโนมัติ HPV DNA test กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลสุรินทร์ ซึ่งโดยปกติเก็บไว้ได้เป็นเวลา ไม่เกิน 4 สัปดาห์

การตรวจวิเคราะห์ HPV DNA test ด้วยวิธี real time PCR การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อ HPV ด้วยวิธี real time PCR เพื่อตรวจหา DNA เป้าหมายของเชื้อ HPV 14 HR ได้แก่ สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68 เริ่มจากการนำตัวอย่าง cervical swab มาด้วยการผสมตัวอย่างในขวด ด้วย vortex mixer จากนั้นแบ่งตัวอย่าง 300 µl เพื่อนำไปสกัด DNA โดยเครื่องสกัดสารพันธุกรรมอัตโนมัติ (fully automated) ยี่ห้อ Seegene STAR^{LET} (Seegene inc., Republic of Korea) สกัดด้วยชุดน้ำยาสกัดสารพันธุกรรมสำเร็จรูป ยี่ห้อ STARMag 96x4 Universal Cartridge Kit (Seegene inc., Republic of Korea) ซึ่งใช้หลักการแยก DNA โดยใช้เม็ดปิดแม่เหล็ก (magnetic bead technology) จากนั้นวิเคราะห์สารพันธุกรรมด้วยเครื่อง real time PCR อัตโนมัติ (fully automated) ยี่ห้อ Seegene STARLET (Seegene inc., Republic of Korea) และใช้ชุดน้ำยา AllplexTM HPV HR detection kit (Seegene inc., Republic of Korea) ภายในชุดน้ำยาใช้เทคโนโลยี DPOTM สำหรับออกแบบไพรเมอร์ที่มีประสิทธิภาพ ในการตรวจจับดีเอ็นเอเป้าหมายที่มีความจำเพาะและมีความไวสูง ร่วมกับเทคโนโลยี TOCETM เพื่อให้ชุดน้ำยาสามารถตรวจวิเคราะห์เชื้อจุลชีพได้หลากหลาย (multi-pathogenes) โดยชุดน้ำยามีการเพิ่มจำนวน (amplification) ดีเอ็นเอเป้าหมายของเชื้อ HPV 14 HR (สายพันธุ์ 16, 18, 31,

33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68) และ internal quality control (IC) พร้อมกัน จากนั้นประมวลผลการตรวจด้วยโปรแกรม Seegene Viewer (Seegene inc., Republic of Korea) เพื่อวิเคราะห์ยืนยันเป้าหมายดังกล่าว

ขั้นตอนการทำ PCR ด้วยเครื่อง real time PCR อัตโนมัติ (fully automated) ยี่ห้อ Seegene STARLET (Seegene Inc., Republic of Korea) และใช้ชุดน้ำยา Allplex™ HPV HR detection kit (Seegene inc., Republic of Korea) โดยตั้งโปรแกรมแบบ end-point CMTA (melt

analysis of one time) ดังนี้ ขั้นตอนที่ 1 อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส เวลา 15 นาที จำนวน 1 รอบ ขั้นตอนที่ 2 อุณหภูมิ 95 องศาเซลเซียส เวลา 30 วินาที ขั้นตอนที่ 3 อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เวลา 10 วินาที ขั้นตอนที่ 4 อุณหภูมิ 72 องศาเซลเซียส เวลา 10 นาที และขั้นตอนที่ 5 อุณหภูมิ 83 องศาเซลเซียส เวลา 5 วินาที โดยขั้นตอนที่ 2 จนถึงขั้นตอนที่ 5 จะใช้รอบปฏิกิริยา PCR จำนวน 45 และทำการวัดแสง fluorescence ที่ขั้นตอน 3, 4, และ 5 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงขั้นตอนการทำ PCR ด้วยเครื่อง real time PCR

Segment	Temperature	Duration	No. of cycles
1	95°C	15 min	1
2	95°C	30 sec	45
3*	60°C	10 sec	
4*	72°C	10 sec	
5*	83°C	5 sec	

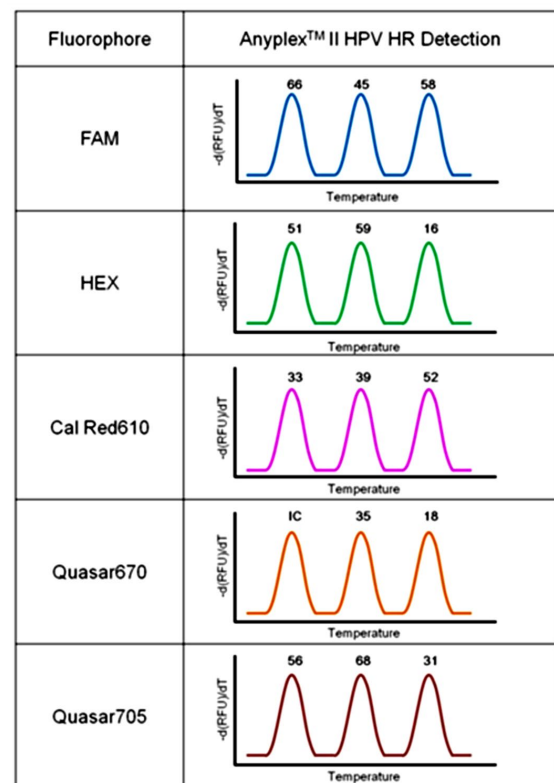
หมายเหตุ: *ทำการตรวจวัดแสง fluorescence ที่ step 3, 4, 5

การอ่านผล Allplex™ HPV HR Detection

การอ่านผลตรวจวิเคราะห์โดยโปรแกรม Seegene Viewer Software version 3.30.000 ในการอ่านผลจาก melting curve โดยความไวของชุดน้ำยา (sensitivity) คือ 50 copies/reaction และใช้ cut-off ที่ค่า Ct ≤43 แปลผลเป็นตรวจพบเชื้อ และค่า Ct ≥43 แปลผลได้ว่าไม่พบเชื้อ (รูปที่ 1)

การตรวจและการรายงานผลทางเซลล์วิทยา การตรวจทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี LBC และตรวจหาเซลล์มะเร็งปากมดลูกภายใต้กล้องจุลทรรศน์ประเมินความเพียงพอต่อการวินิจฉัยและรายงานผล โดยอ้างอิง ตามหลักเกณฑ์ของ The Bethesda System (TBS) ปี ค.ศ. 2014¹³

การตรวจและการรายงานผลชิ้นเนื้อ เป็นการตรวจโดยแพทย์เฉพาะทางสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา ด้วยกล้องคอลโปสโคป (colposcopy) และเก็บชิ้นเนื้อโดยการตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูกด้วย colposcopically-directed biopsy หรือตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (loop electrosurgical excision procedure : LEEP) หรือ การผ่าตัดการตัดมดลูก (hysterectomy) และรายงานผลโดยพยาธิแพทย์



รูปที่ 1 การอ่านผล Allplex™ HPV HR Detection

การวิเคราะห์ทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยการคำนวณค่าการวัดแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลาง และค่าการกระจายของข้อมูล ถ้ามีการแจกแจงเป็นแบบโค้งปกติหาค่าเฉลี่ย (mean) คู่กับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD.) ส่วนข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ หาค่ามัธยฐาน (median) คู่กับค่าพิสัย (range= maximum-minimum) หรือค่าต่ำสุด (minimum) ค่าสูงสุด (maximum) แจกแจงความถี่ เป็นจำนวนและร้อยละของข้อมูล เปรียบเทียบการติดเชื้อ hrHPV จำแนกตามกลุ่มอายุ โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) ด้วยการคำนวณด้วยสถิติ Chi-square test โดยถือว่ามีความสำคัญ เมื่อ $p < 0.05$ ศึกษาความชุกของการติดเชื้อ hrHPV และรายงานด้วยจำนวน และร้อยละ หาค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของการตรวจคัดกรองทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี LBC เปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อด้วยตาราง 2X2 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัย โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA version 12

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่รับรอง 45/67 ลงวันที่ 24 มิถุนายน พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา

การศึกษานี้ครอบคลุมสตรี จำนวน 26,371 ราย ที่เข้ารับการตรวจหาการติดเชื้อ HPV ในพื้นที่จังหวัดสุรินทร์ โดยมีค่าอายุเฉลี่ยอายุคือ 47.8 ปี (ช่วงอายุระหว่าง 17-60 ปี) สตรีที่เข้ารับการตรวจหาการติดเชื้อ HPV ส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 50 ปี จำนวน 11,126 ราย (ร้อยละ 42.19) และมาจากหลากหลายอำเภอในจังหวัดสุรินทร์ โดยมาจากอำเภอเมืองสุรินทร์มากที่สุด คือ 5,994 ราย (ร้อยละ 22.7) รองลงมาคืออำเภอปราสาท คือ 4,014 ราย (ร้อยละ 15.2) และมีการกระจายตัวของผู้เข้ารับบริการในอำเภอที่เหลือต่าง ๆ อย่างใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2)

ผลการศึกษาการติดเชื้อ HPV โดยการวิเคราะห์ DNA ด้วยวิธี real time PCR ในภาพรวมพบว่า ในจำนวนผู้ติดเชื้อทั้งหมด 1,487 ราย เมื่อพิจารณาสัดส่วนการติดเชื้อตามกลุ่มอายุ พบว่า กลุ่มอายุ 40-50 ปี พบการติดเชื้อสูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 2.09 และยังแสดงความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส hrHPV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.000$) ทั้งนี้สตรีส่วนใหญ่ จำนวน 24,884 ราย (ร้อยละ 94.36) ตรวจไม่พบการติดเชื้อและสตรีจำนวน 1,487 ราย (ร้อยละ 5.64) ตรวจพบการติดเชื้อ HPV (ตารางที่ 3)

พบความชุกของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 มากที่สุด คิดเป็นความชุก ร้อยละ 0.98 ส่วนสายพันธุ์ 18 นั้น พบความชุก ร้อยละ 0.35 จัดอยู่ในลำดับที่ 3 จากความชุกทั้งหมด ทั้งนี้ ในจำนวนสายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ ที่ไม่ใช่สายพันธุ์ 16/18 (hrHPV Non 16/18) พบความชุกของการติดเชื้อสายพันธุ์ 52 มากที่สุด รองลงมาคือ สายพันธุ์ 68, 58 และ 51 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของสตรีที่เข้ารับการตรวจหาการติดเชื้อ HPV

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย (ต่ำสุด-สูงสุด)
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ราย)	26,371 (100.0)
อายุ (ปี)	47.8 (17.0-60.0)
10-20	2 (0.01)
21-30	348 (1.32)
31-40	4,431 (16.8)
41-50	10,464 (39.68)
>50	11,126 (42.19)
ภูมิภาค (ราย)	
อำเภอเมืองสุรินทร์	5,994 (22.73)
อำเภอชุมพลบุรี	1,775 (6.73)
ภูมิภาค (ราย)	
อำเภอท่าตูม	2,341 (8.88)
อำเภอจอมพระ	1,419 (5.38)
อำเภอปราสาท	4,014 (15.22)
อำเภอกาบเชิง	825 (3.13)
อำเภอรัตนบุรี	2,040 (7.74)
อำเภอสนม	894 (3.39)
อำเภอสังขะ	2,376 (9.01)
อำเภอลำดวน	584 (2.21)
อำเภอบัวเขต	1,129 (4.28)
อำเภอพนมดงรัก	249 (0.94)
อำเภอเขวาสินรินทร์	974 (3.70)
อำเภอศรีณรงค์	816 (3.09)
อำเภอโนนารายณ์	941 (3.57)

ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลการตรวจหาเชื้อ HPV จำแนกตามกลุ่มอายุ (n=26,371)

ผลการตรวจหาเชื้อ HPV	ผลบวก จำนวน (ร้อยละ)	ผลลบ จำนวน (ร้อยละ)	p-value
กลุ่มอายุ (ปี)			0.000*
10-20	1 (0.004)	1 (0.004)	
20-30	38 (0.14)	310 (1.18)	
30-40	441 (1.67)	3,990 (15.13)	
40-50	551 (2.09)	9,913 (37.59)	
>50	456 (1.73)	10,670 (40.46)	
รวม	1,487 (5.64)	24,884 (94.36)	

ตารางที่ 4 ตารางแสดงผลตรวจหาเชื้อ HPV จำแนกตามกลุ่มอายุ และตามสายพันธุ์ (n=26,371)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)	ความชุก (ร้อยละ)
จำแนกตามกลุ่มอายุ (ปี)		
10-20		0.004
สายพันธุ์ 16	1 (50.00)	
สายพันธุ์ 18	0 (0.00)	
สายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ (hrHPV Non 16/18)	0 (0.00)	
20-30		0.144
สายพันธุ์ 16	10 (2.87)	
สายพันธุ์ 18	4 (1.15)	
สายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ (hrHPV Non 16/18)	24 (6.90)	
30-40		1.672
สายพันธุ์ 16	88 (1.99)	
สายพันธุ์ 18	31 (0.70)	
สายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ (hrHPV Non 16/18)	322 (2.27)	
40-50		2.089
สายพันธุ์ 16	82 (31.78)	
สายพันธุ์ 18	31 (33.70)	
สายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ (hrHPV Non 16/18)	438 (38.52)	
> 50		1.729
สายพันธุ์ 16	77 (29.84)	
สายพันธุ์ 18	26 (28.26)	
สายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ (hrHPV Non 16/18)	353 (31.05)	
จำแนกตามสายพันธุ์	1,487	5.639
สายพันธุ์ 16	258 (1.00)	0.978
สายพันธุ์ 16	229 (88.76)	
สายพันธุ์ 16 ร่วมกับสายพันธุ์อื่น ๆ	29 (11.24)	
สายพันธุ์ 18	92 (0.34)	0.349
สายพันธุ์ 18	84 (9 1.11)	
สายพันธุ์ 18 ร่วมกับสายพันธุ์อื่น ๆ	8 (8.89)	
สายพันธุ์เสี่ยงสูงอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ 16/18 (hrHPV Non 16/18)	1,137 (4.30)	4.312
สายพันธุ์ 31	39 (0.15)	0.148
สายพันธุ์ 33	49 (0.19)	0.186
สายพันธุ์ 35	7 (0.03)	0.027
สายพันธุ์ 39	64 (0.24)	0.243

ตารางที่ 4 ตารางแสดงผลตรวจหาเชื้อ HPV จำแนกตามกลุ่มอายุ และตามสายพันธุ์ (n=26,371) (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)	ความชุก (ร้อยละ)
สายพันธุ์ 45	23 (0.09)	0.087
สายพันธุ์ 51	75 (0.28)	0.284
สายพันธุ์ 52	119 (0.45)	0.451
สายพันธุ์ 56	41 (0.16)	0.156
สายพันธุ์ 58	82 (0.30)	0.311
สายพันธุ์ 59	37 (0.14)	0.140
สายพันธุ์ 66	67 (0.25)	0.254
สายพันธุ์ 68	83 (0.31)	0.315
พบมากกว่า 1 สายพันธุ์	88 (0.33)	0.334
ไม่สามารถระบุสายพันธุ์*	363 (1.38)	1.377
ไม่พบการติดเชื้อ	24,884 (94.36)	

* ไม่สามารถระบุสายพันธุ์ = ข้อมูลตามฐานข้อมูลระบบ HPV screening ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติระบุเพียง hrHPV Non 16/18

ในจำนวนผู้เข้ารับการตรวจตรวจหาการติดเชื้อ HPV ในพื้นที่จังหวัดสุรินทร์ ทั้งหมด จำนวน 26,371 ราย พบว่ามีผู้ที่ตรวจพบการติดเชื้อ hrHPV ทั้งหมด 1,487 ราย มีการส่งตรวจทางเซลล์วิทยา LBC จำนวน 1,088 ราย และส่งตรวจชิ้นเนื้อจำนวน 147 ราย และในจำนวนส่งตรวจ LBC ทั้งหมดพบว่าส่วนใหญ่ให้ผลเป็นการอักเสบ (inflammation) จำนวน 378 ราย (ร้อยละ 1.43) พบรอยโรคในระยะก่อนเป็นมะเร็งชนิด LSIL จำนวน 122 ราย (ร้อยละ 0.46) ชนิด HSIL จำนวน 92 ราย (ร้อยละ 0.35) แบ่งเป็น CIN II จำนวน 71 ราย

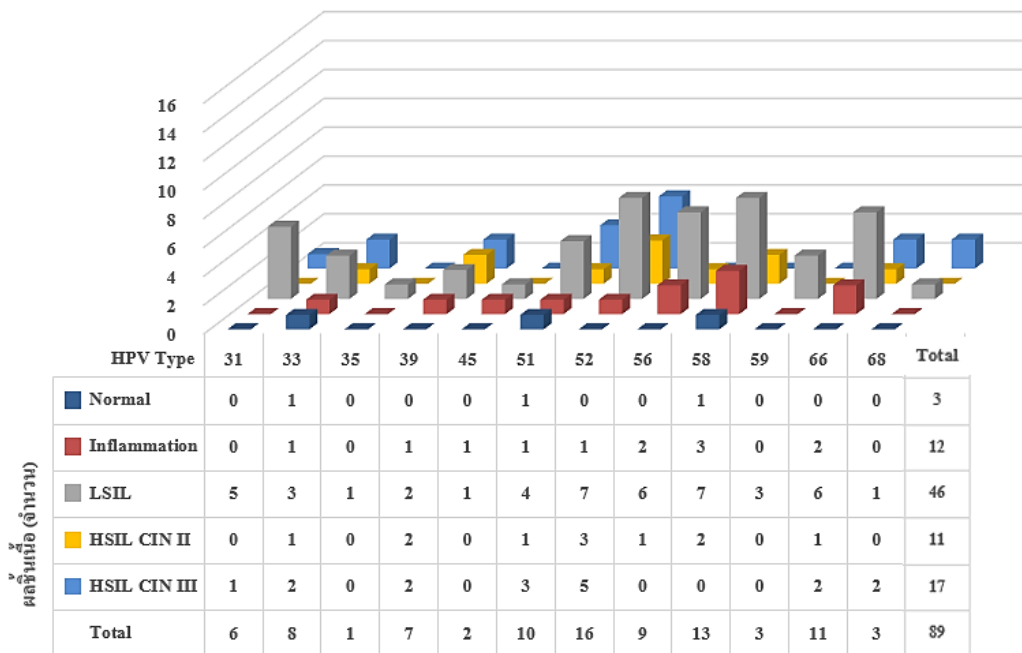
(ร้อยละ 0.27) และ CIN III จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 0.08) เมื่อเปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อ พบว่ามีผลการตรวจเป็น LSIL จำนวน 74 ราย (ร้อยละ 50.34) HSIL, CIN II จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 12.24) และ HSIL, CIN III จำนวน 28 ราย (ร้อยละ 19.04) ทั้งนี้กลุ่มที่ตรวจพบเซลล์มีความผิดปกติที่ไม่ชัดเจนซึ่งประกอบด้วย ASC-US และ ASC-H นั้น มีแนวโน้มที่จะให้ผลที่ผิดปกติในการตรวจด้วยชิ้นเนื้อ กล่าวคือ ASC-US ให้ผลการตรวจที่พบมากที่สุดคือ LSIL CIN I (ร้อยละ 40.54) และ ASC-H แสดงผลเป็น HSIL มากที่สุดคือ HSIL CIN III (ร้อยละ 28.57) และ HSIL CIN II (ร้อยละ 27.78) ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลการตรวจด้วยวิธี LBP เปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อ (n=26,371)

LBC	ผลชิ้นเนื้อ (Colposcope biopsy)								Total จำนวน (ร้อยละ)
	Unsatisfactory จำนวน (ร้อยละ)	Normal จำนวน (ร้อยละ)	Inflammation จำนวน (ร้อยละ)	LSIL CIN I จำนวน (ร้อยละ)	HSIL CIN II จำนวน (ร้อยละ)	HSIL CIN III จำนวน (ร้อยละ)	Other จำนวน (ร้อยละ)	No specimen จำนวน (ร้อยละ)	
NILM	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	237 (0.90)	237 (0.90)
Inflammation	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	378 (1.44)	378 (1.43)
ASC-US	1 (50.00)	2 (33.33)	8 (44.44)	30 (40.54)	3 (16.67)	2 (7.14)	1 (100.00)	112 (0.43)	159 (0.60)
LSIL	0 (0.00)	1 (16.67)	7 (38.89)	21 (28.38)	3 (16.67)	4 (14.29)	0 (0.00)	86 (0.33)	122 (0.46)
ASC-H	0 (0.00)	3 (50.00)	1 (5.56)	11 (14.86)	5 (27.78)	8 (28.57)	0 (0.00)	58 (0.22)	86 (0.33)
HSIL CIN II	1 (50.00)	0 (0.00)	2 (11.11)	6 (8.11)	5 (27.78)	7 (25.00)	0 (0.00)	50 (0.19)	71 (0.27)
HSIL CIN III	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.35)	2 (11.10)	7 (25.00)	0 (0.00)	11 (0.04)	21 (0.08)
SCC	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.01)	2 (0.01)
AGC	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (6.76)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (3.59)	12 (0.05)
No specimen	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	25,283 (96.41)	25,283 (95.87)
Total	2 (100.00)	6 (100.00)	18 (100.00)	74 (100.00)	18 (100.00)	28 (100.00)	1 (100.00)	26,224 (100.00)	26,371 (100.00)

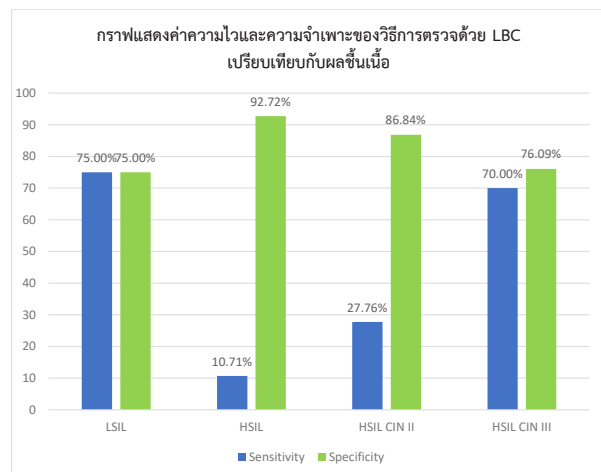
จากตารางที่ 5 แสดงให้เห็นผลการตรวจที่ไม่สอดคล้องระหว่าง สิ่งส่งตรวจ LBC ที่พบว่าส่วนใหญ่ให้ผลเป็นการอักเสบ (inflammation) ในขณะที่ผลชิ้นเนื้อให้ผลเป็น LSIL ผู้วิจัยมีความสนใจในกลุ่มของ hrHPV Non 16/18 เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสตรีที่ติดเชื้ในกลุ่มนี้กับผลตรวจชิ้นเนื้อทั้งหมด 89 ราย พบว่า การติดเชื้ในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ให้ผลเป็น

LSIL (46 ราย ร้อยละ 51.68) รองลงมาคือ HSIL CIN III (17 ราย ร้อยละ 19.10) และ inflammation (12 ราย ร้อยละ 13.48) ตามลำดับ โดยสายพันธุ์ HPV ที่พบมากที่สุดในผลชิ้นเนื้อ LSIL คือสายพันธุ์ 52 และ 58 ที่จำนวน 7 รายเท่ากัน สายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในผลชิ้นเนื้อ HSIL CIN III คือ สายพันธุ์ 52 จำนวน 5 ราย และ สายพันธุ์ HPV ที่พบในกลุ่ม Inflammation มากที่สุดคือสายพันธุ์ 58 จำนวน 3 ราย (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง HPV Non 16/18 กับผลชิ้นเนื้อ (n=89)

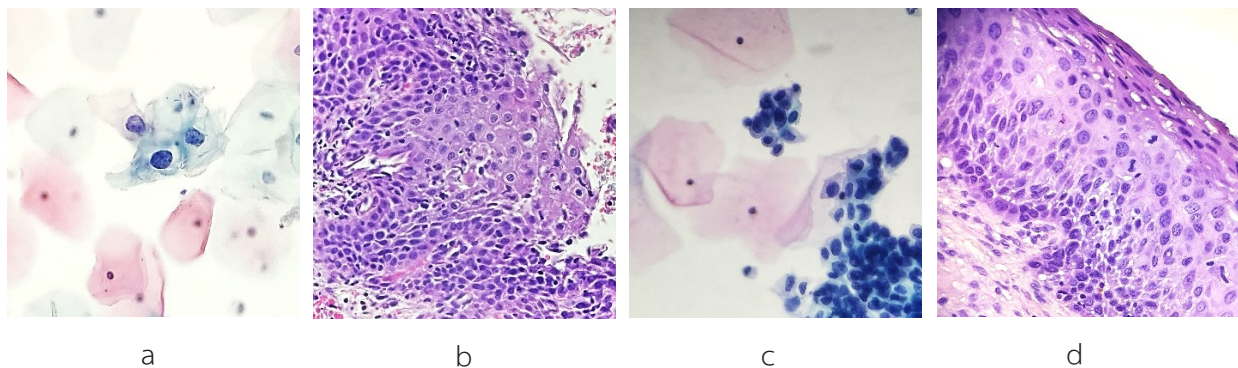
ค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของวิธีการตรวจด้วย LBC เปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อในสตรีที่มีผลบวก hrHPV พบว่า LSIL มีค่าความไวและค่าความจำเพาะเท่ากันที่ร้อยละ 75.00 ส่วน HSIL นั้น พบค่าความจำเพาะมากกว่าความไว คือ ค่าความไวร้อยละ 10.71 และค่าความจำเพาะ ร้อยละ 92.72 โดยจำแนกเป็น HSIL CIN II พบว่ามีค่าความไวร้อยละ 27.76 และค่าความจำเพาะร้อยละ 86.84 ส่วน HSIL CIN III นั้น พบว่ามีค่าความไวร้อยละ 70.00 และค่าความจำเพาะร้อยละ 76.09 ตามลำดับ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 กราฟแสดงค่าความไวและความจำเพาะของวิธีการตรวจด้วย LBC เปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อ (n=56)

ตัวอย่าง LBC และผลชิ้นเนื้อ ในรายที่ให้ผลสอดคล้องกันของ LSIL พบว่าใน LBC เซลล์มีลักษณะ abnormal of intermediate cells คือ sharply defined perinuclear cavity, condensation of cytoplasm around the periphery และแสดง abnormal nuclear features คือ nuclear enlargement, nuclear membrane irregularity, nuclear hyperchromasia. ส่วนชิ้นเนื้อ นั้นแสดงลักษณะ lose polarity of intermediate to superficial layers ลักษณะ abnormal nuclear features คือ large superficial nuclei, nuclear membrane irregularity, hyperchromatic, perinuclear (รูปที่ 5 a และ b) ส่วนในรายที่ให้ผลสอดคล้องกันของ HSIL

พบว่าใน LBC เซลล์มีลักษณะการเรียงตัวแบบ syncytial cluster, overlapping, anisonucleosis, coarsely granular chromatin, nuclear membrane irregularity, increased N/C ratios ส่วนชิ้นเนื้อนั้นแสดงลักษณะ no cytoplasmic maturation in the lower two - thirds of mucosa และแสดง abnormal nuclear features คือ hyperchromasia, coarse chromatin, nuclear membrane irregularity, inconspicuous nucleoli, increased N/C ratios, atypical mitoses (รูปที่ 5 c และ d)



รูปที่ 4 a : LBC ของ LSIL, b : cervix, H&E stain ของ LSIL (CIN I), c : LBC ของ HSIL, d : cervix, H&E stain ของ HSIL (CIN II).

วิจารณ์

เนื่องจากโรคมะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในสตรีทั่วโลก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ จึงได้ให้ความสำคัญกับการรณรงค์ให้มีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกมากขึ้น โดยกำหนดเป้าหมายการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในสตรีกลุ่มอายุ 30-60 ปี ด้วยวิธี HPV DNA test ซึ่งนับเป็นการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ จากเดิมที่ใช้การคัดกรองด้วยวิธี conventional pap smear การศึกษาในครอบครัวจำนวน 26,371 ราย ที่เข้ารับการตรวจหาการติดเชื้อ HPV ในพื้นที่จังหวัดสุรินทร์ ในระหว่างปี พ.ศ. 2665 - 2566 ทั้งนี้ได้คัดกรองในสตรีตามกลุ่มอายุกลุ่มเป้าหมาย คือ อายุระหว่าง 30-60 ปี จำนวน 26,299 ราย และอายุต่ำกว่า 30 ปี จำนวน 72 ราย ซึ่งมีข้อบ่งชี้ คือ การตรวจ conventional pap smear หลังคลอดบุตรผลการตรวจผิดปกติ โดยมีค่าอายุเฉลี่ย คือ 47.8 ปี (ช่วงอายุระหว่าง 17-60 ปี) สตรีที่เข้ารับการตรวจหาการติดเชื้อ HPV ส่วนใหญ่ อายุมากกว่า 50 ปี โดยสตรีส่วนน้อยเท่านั้นที่ตรวจพบการติดเชื้อ ความชุกของการติดเชื้อสูงที่สุด อยู่ในกลุ่มอายุ 40-50 ปี และในกลุ่มอายุนี้นี้ยังมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส hrHPV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับกลุ่ม

ประชากรของจังหวัดศรีสะเกษที่ได้ศึกษาไว้ เมื่อปี พ.ศ. 2566 ที่พบการติดเชื้อในสตรีที่มีอายุมากกว่า 30 ปี ($p < 0.001$)¹⁴ และภาคกลางตอนบน (ลพบุรี อ่างทอง และเพชรบูรณ์) ในช่วงปี พ.ศ. 2564 - 2565 ที่พบการติดเชื้อมากที่สุดในกลุ่มอายุ 41-50 ปี จำนวน 381 ราย (ร้อยละ 36.9)¹⁵ โดยมีความชุกของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16 มากที่สุด รองลงมาคือ สายพันธุ์ 52 และ 18 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของไทยก่อนหน้านี้ที่พบสายพันธุ์ 52 มากที่สุด และมากกว่าสายพันธุ์ 16 โดยศึกษาในสตรีไทยจำนวน 5,906 ราย ที่เข้าร่วมโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่โรงพยาบาลจุฬารัตน์ เมื่อปี พ.ศ. 2554-2555 พบความชุกการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เสี่ยงสูง HPV 52, HPV 16 และ HPV 51 อยู่ที่ร้อยละ 1.60, 1.40 และ 0.90 ตามลำดับ¹⁶ และการศึกษาในพื้นที่จังหวัดพิจิตร อุทัยธานี ชัยนาท และกำแพงเพชร ที่พบความชุกการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์เสี่ยงสูง HPV 52, multiple HPV non 16/18 และ HPV 58 อยู่ที่ร้อยละ 5.18, 3.97 และ 2.42 ตามลำดับ¹⁷ ทั้งนี้ อาจเป็นผลมาจากหลายประการ ประการที่หนึ่ง อาจเกิดจากการที่การศึกษาครั้งนี่ยังไม่สามารถระบุสายพันธุ์ของสิ่งส่งตรวจจำนวนหนึ่งได้ คิดเป็นจำนวนสูงถึงร้อยละ 13.77 เนื่องจาก

ข้อมูลตามฐานข้อมูลระบบ HPV screening ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติระบุเพียง hrHPV Non 16/18 ไม่ได้ระบุสายพันธุ์ย่อยของ HPV ประการที่สอง คืออาจมีความแตกต่างของการกระจายเชื้อในแต่ละพื้นที่ และประการสุดท้าย คืออาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ในภาพรวม ซึ่งยังคงต้องติดตามและศึกษาต่อไป

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง hrHPV กับผลการตรวจ LBC และขึ้นเนื้อพบว่าที่ LBC ส่วนใหญ่ให้ผลเป็น Inflammation ในขณะที่ผลขึ้นเนื้อให้ผลเป็น LSIL นั้น อธิบายได้จาก guideline การตรวจคัดกรองที่จะทำการตรวจด้วยคอลโปสโคปี เมื่อผล LBC ให้ผลเป็น ASC-US ขึ้นไปเท่านั้น ทำให้อัตราการตรวจพบ inflammation ในผลขึ้นเนื้อลดลงเมื่อเทียบกับ LBC อย่างไรก็ดี เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่ให้ผลบวก hrHPV Non 16/18 กับผลขึ้นเนื้อ พบว่า การติดเชื้อในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ให้ผลผิดปกติคือ LSIL และ HSIL CIN III ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ ที่ส่วนใหญ่ให้ผลเป็น inflammation ดังงานวิจัยในจังหวัดนครสวรรค์ ที่พบรอยโรคในระยะก่อนเป็นมะเร็งชนิด LSIL ร้อยละ 44 แต่พบ inflammation ร้อยละ 10¹⁸ แต่ทั้งนี้ มีผลการศึกษาขัดแย้งในจังหวัดปทุมธานี ที่พบ inflammation ถึงร้อยละ 28.2 ในขณะที่พบรอยโรคในระยะก่อนเป็นมะเร็งชนิด ASC-US ขึ้นไป เพียงร้อยละ 19.23¹⁹ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่ควรให้ความสำคัญและศึกษาเพิ่มเติมเพื่อการเฝ้าระวังและเพื่อดำเนินการตามนโยบายในการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในปัจจุบัน ที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อลดการเป็นมะเร็งในกลุ่มสตรีเป้าหมาย^{20,21}

เมื่อพิจารณาความไวและความจำเพาะของการตรวจด้วยวิธี LBC ในการตรวจพบเซลล์ผิดปกติชนิดต่าง ๆ พบว่าในกลุ่ม LSIL การตรวจด้วย LBC มีประสิทธิภาพสูงในการตรวจพบเซลล์ผิดปกติชนิดนี้ โดยมีความไวและความจำเพาะที่เท่ากันแสดงถึงความสามารถในการตรวจพบเซลล์ผิดปกติ และการลดผลลบเทียมในระดับที่ดี ซึ่งเป็นสัญญาณที่ดีสำหรับการตรวจคัดกรองในเบื้องต้น (screening test) แต่ในกลุ่ม HSIL นั้น การตรวจด้วย LBC พบความไวต่ำ ซึ่งบ่งบอกถึงโอกาสที่สูงที่จะไม่พบเซลล์ผิดปกติ ทั้งนี้ขนาดของข้อมูลอาจเป็นปัจจัยหลักเนื่องจากตัวอย่างที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์มีขนาดเล็ก คือ ผลบวกจริง (true positives) และผลลบปลอม (false negatives) จำนวนน้อย จึงทำให้ค่าความไวอาจผันผวนมากและไม่สะท้อนถึงความแม่นยำจริงของการตรวจ เมื่อพิจารณารายละเอียดแยกในกลุ่ม HSIL นั้น พบว่า HSIL CIN II มีความไวต่ำที่สุดนั้น สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าในประเทศสหรัฐอเมริกา ที่พบว่า ความไวต่อ CIN II ในกลุ่มเพศหญิงที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ปีขึ้นไป วิธี LBC เพียงอย่างเดียวมีค่าความไวร้อยละ 38.3 – 58.7⁸ อาจอธิบายได้จากลักษณะ

ของเซลล์ในระดับ CIN II นั้นมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่แยกได้ยากจาก LSIL ทำให้สิ่งส่งตรวจส่วนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยในกลุ่ม ASC-H หรือกรณีของการศึกษาครั้งนี้ ที่กลุ่มประชากรส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 50 ปี ทำให้ส่วนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยในกลุ่ม reactive cellular changes associated with atrophy ทั้งนี้ตามแนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกของกลุ่มงานสนับสนุนวิชาการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ได้ระบุไว้ว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยการตรวจ HPV DNA testing ควบคู่ไปกับการตรวจทางเซลล์วิทยาซึ่งเรียกว่า “co-testing” มีความไว (sensitivity) ในการตรวจพบรอยโรคก่อนมะเร็งสูงมากถึง ร้อยละ 99 และมีคุณค่าในการทำนายผลลบ (negative predictive value, NPV) สูงมากถึงเกือบร้อยละ 100²¹ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องพิจารณาวิธีการตรวจเพิ่มเติมหรือการตรวจแบบ co-testing ในกลุ่มนี้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัย

สรุป

ความชุกของการติดเชื้อ HPV พบว่า สายพันธุ์ 16 มีอัตราสูงที่สุด รองลงมาคือ สายพันธุ์ 52, 18 โดยคิดเป็นความชุกร้อยละ 0.98, 0.45 และ 0.35 ตามลำดับ โดยสายพันธุ์ 68 และ 58 มีอัตราความชุกเท่ากันที่ 0.31 กลุ่มอายุที่พบการติดเชื้อสูงที่สุด คือ 40-50 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.000$)

การตรวจด้วย LBC ในกลุ่ม LSIL พบว่ามีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) เท่ากันที่ร้อยละ 75 ในกลุ่ม HSIL CIN II พบว่าการตรวจด้วย LBC มีความไวต่ำเพียงร้อยละ 27.76 มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 86.84 และในกลุ่ม HSIL CIN III การตรวจด้วย LBC มีความไวที่ร้อยละ 70 และความจำเพาะที่ร้อยละ 76.09 จากผลการศึกษานี้สนับสนุนการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามแนวทาง primary HPV DNA test ประเมินความผิดปกติทางเซลล์วิทยาด้วยวิธี LBC และตรวจยืนยันด้วยการตัดชิ้นเนื้อ ที่ปากมดลูกด้วย colposcopically-directed biopsy สามารถเพิ่มโอกาสการตรวจพบความผิดปกติของเซลล์มะเร็งปากมดลูกตั้งแต่วัยแรก รวมทั้งใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ข้อจำกัดในด้านของการเก็บรวบรวมข้อมูล HPV type ที่ยังพบสิ่งส่งตรวจที่ไม่สามารถระบุสายพันธุ์ได้ ซึ่งอาจส่งผลต่อความชุกของการติดเชื้อ HPV ในภาพรวม ทั้งนี้ข้อจำกัดดังกล่าวมีสาเหตุหลักมาจากรูปแบบการบันทึกข้อมูลตามฐานข้อมูล

ระบบ HPV screening ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระบุเพียง hrHPV Non 16/18 ไม่ได้ให้ระบุบันทึกสายพันธุ์ย่อยของ HPV หรืออีกปัจจัยหนึ่งคือระบบการบันทึกข้อมูลของโรงพยาบาล ในช่วงแรก ที่ยังไม่เป็นระบบดิจิทัลทำให้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลง บุคลากรที่รับผิดชอบในการดำเนินการ จึงไม่สามารถสืบค้น ข้อมูลย้อนหลังได้

2. ข้อจำกัดในด้านจำนวนสิ่งส่งตรวจ ในสตรีที่ตรวจพบเชื้อ hrHPV Non16/18 และพบความผิดปกติจากการตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา LBC นั้น ตามแนวทางของสถาบันมะเร็งแห่งประเทศไทย ควรมาเข้ารับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปี (colposcopy) และเก็บชิ้นเนื้อโดยการตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูกด้วย colposcopically-directed biopsy หรือด้วยขดลวดไฟฟ้า (LEEP procedure) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรก ให้มีความแม่นยำมากขึ้น แต่จากการวิจัยฉบับนี้ พบว่า สตรีส่วนใหญ่ยังไม่ได้มาเข้ารับการตรวจเพิ่มเติมดังกล่าว ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่าความไวและความจำเพาะของการตรวจด้วยวิธีทางเซลล์วิทยา LBC เมื่อได้ข้อมูลที่เพิ่มมากขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. ควรพิจารณาปรับปรุงระบบการจัดเก็บข้อมูลที่มีประสิทธิภาพ เพื่อช่วยในการวิเคราะห์และเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยและการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก
2. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของปัจจัยที่ส่งผลต่อการมาเข้ารับบริการตรวจเพิ่มเติมของสตรีในกลุ่มเป้าหมาย รวมทั้งการให้ความรู้และรณรงค์ให้สตรีในช่วงอายุ 41-50 ปี ซึ่งเป็นสตรีกลุ่มเป้าหมายให้เห็นถึงความสำคัญของการมาตรวจเพิ่มเติม ซึ่งจะช่วยลดอัตราการเกิดโรคและการเสียชีวิตได้
3. จากข้อมูลความชุกของการติดเชื้อ HPV นั้นนอกจากในแง่ของการเข้ารับการตรวจคัดกรองและการเข้ารับการรักษาที่ทันทั่วถึงแล้ว ยังมีประโยชน์ในแง่ของการรณรงค์การฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ โดยเฉพาะในกลุ่มอายุที่ต่ำกว่า 40 ปี

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุรินทร์ หัวหน้ากลุ่มงานพยาธิวิทยาภาค หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ รวมถึงเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่ให้คำปรึกษาและช่วยในการเก็บข้อมูลวิจัยครั้งนี้

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้วิจัยขอยืนยันว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใดๆ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwerawattana A, et al. Cancer in Thailand Volume X, 2016-2018. Bangkok; 2021.
3. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. 2020 [cited Jul 8, 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
4. Laivejpittaya S, Chowphothong P, Sangkharat S, Wiriyapak B. Gynecology textbook. Bangkok: Faculty of Medicine Siriraj Hospital; 2011.
5. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A college of American Pathologists Q-Probes study of 22,439 correlations in 348 laboratories. Arch Pathol Lab Med 1996;120(6): 523-31.
6. Sangsawang S. Cervical cancer situation in Thailand. In: National Cancer Institute. General knowledge about cervical cancer screening using HPV DNA Test. Bangkok: National Cancer Institute; 2017 [cited 2024 Sep 10]. Available from: https://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/ptu/hpv.pdf
7. Gynecologic Oncology Subcommittee 2019-2021. Guidelines for medical practice of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists of Thailand: cervical cancer screening. 2021.
8. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155(10): 687-97. doi: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376.
9. Rakiet S, Phakdinithi S, Panchan W, Chaiwiravattana A, Imsamran W, editors. Guidelines for screening, diagnosis and treatment of cervical cancer. Bangkok: Khosit Printing; 2015: 6-17.

10. Thai National Cancer Institute. National strategic plan for cervical cancer prevention and control. Bangkok: Ministry of Public Health; 2020 [cited Mar 31, 2024]. Available from: <https://www.nci.go.th/th/screening02.html>
11. Booncharoen P. Prevalent rate of uterine cervical cancer in Surin province between October 1, 2002-September 20, 2003. *Med J Srisaket Surin Buriram Hosp* 2004;19(1):13-20.
12. Mitprasat P. Abnormal pap smear of the uterine cervix in Surin province. *Med J Srisaket Surin Buriram Hosp* 2003;18(1):3-12.
13. Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. Springer; 2015 Apr 13.
14. Jadde A. Factors related to cervical cancer screening results by HPV DNA test, Sisaket Province. *Med J Srisaket Surin Buriram Hosp* 2003;18(1):3-12.
15. Kumfong A, Taecheusai P, Kumfong I, Pukcharoen P. Prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infection among Thai women in Lopburi, Ang Thong, and Phetchabun provinces. *J Dep Med Serv* 2023;48(4):39-46.
16. Kantathavorn N, Mahidol C, Sritana N, Sricharunrat T, Phoolcharoen N, Auewarakul C, et al. Genotypic distribution of human papillomavirus (HPV) and cervical cytology findings in 5,906 Thai women undergoing cervical cancer screening programs. *Infect Agent Cancer* 2015;10:7. doi:10.1186/s13027-015-0001-5
17. Phetphichai S, KlyKleung N, Bunkhong A. Evaluation of the efficacy of detecting human papillomavirus 14 high-risk types' genetic material by real-time PCR with cytological abnormalities and colposcopy. *J Med Tech Assoc Thailand* 2022;50(1):1-7.
18. Natcha S, Raweeewan P. Effectiveness and clinical outcomes of HPV DNA test in cervical cancer screening in Nakhonsawan, Thailand. *Thai Cancer J* 2023;43(2):70-81.
19. Phoolcharoen N, Kantathavorn N, Sricharunrat T, Saeloo S, Krongthong W. A population-based study of cervical cytology findings and human papillomavirus infection in a suburban area of Thailand. *Gynecol Oncol Rep* 2017;21:73-7. doi: 10.1016/j.gore.2017.06.003.
20. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27. doi:10.1056/NEJMoa021641
21. Laohutanon P, Chaiwirawattana A, Imsamran W, editors. Guidelines for screening, diagnosis, and treatment of cervical cancer. Bangkok: Academic Support Group, National Cancer Institute; 2018.

SMJ