

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความชุกของการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของ โรคในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่มระดับ สูง ที่มีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อหลังการตัด ปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

เทพพร เอี่ยมพันธ์ุ

โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช สุพรรณบุรี

บทคัดย่อ

การวิจัยเชิงทดลองไปข้างหน้านี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความชุกของการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่มระดับสูงที่มีรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อ (CIN II-III with positive margin) หลังการผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (LEEP) กับผู้ป่วยที่ทำ LEEP แล้วรักษาต่อการตัดมดลูก โดยศึกษาในกลุ่มงานสูตินรี-เวชกรรม โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช จังหวัดสุพรรณบุรี ตั้งแต่วันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2551 โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยหลังจากทำ LEEP แล้วมาตรวจติดตามหลังการรักษา กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มศึกษาทำ LEEP แล้วตัดมดลูกภายใน 6 เดือน บันทึกผลพยาธิวิทยาของปากมดลูกจากการทำ LEEP ของมดลูกจากการตัดมดลูก และผลการตรวจในผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามผลการรักษา ซึ่งประกอบด้วยผล Pap smear และผลพยาธิวิทยาจากการตรวจสืบค้นในรายที่ผล Pap smear ผิดปกติ นำผลการตรวจติดตามหลังการรักษาเพื่อวิเคราะห์หาความชุกของการคงอยู่ของโรค และการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งเป็นตัววัดที่สำคัญของการศึกษานี้และนำมาเปรียบเทียบกัน

มีผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 65 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 37 ราย และกลุ่มศึกษา 28 ราย พบว่าความชุกของการคงอยู่ของโรคในกลุ่มควบคุมมีร้อยละ 24.3 ส่วนกลุ่มศึกษาไม่พบ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) สำหรับความชุกของการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้นในกลุ่มควบคุม มีร้อยละ 16.2 มากกว่ากลุ่มศึกษาซึ่งมีร้อยละ 7.1 โดยเป็นความแตกต่างที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.449$) แต่ผลการศึกษานี้อาจผิดพลาดได้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มศึกษามาตรวจ ติดตามหลังการรักษาด้วยระยะเวลาที่สั้นกว่า ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปว่าผู้ป่วยที่ทำ LEEP แล้วพบมีผลพยาธิวิทยาเป็น CIN II, III with positive margin ควรรักษาโดยตรวจติดตามเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ หรือทำ LEEP ซ้ำ ถ้าทำไม่ได้ค่อยพิจารณาตัดมดลูก

คำสำคัญ:

การคงอยู่ของโรค, การกลับเป็นซ้ำของโรค, การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า, มะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่มระดับสูงที่มีรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อ

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในสตรีไทย^(1,2) โดยเฉพาะในระยะลุกลาม จะเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของการตายจากมะเร็งในสตรีไทย และป้องกันได้ ด้วยการตรวจคัดกรอง คือการทำ Pap smear เพื่อตรวจพบมะเร็งในระยะแรกเริ่มซึ่งง่ายต่อการรักษา⁽²⁾ มะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่ม (Cervical intraepithelial neoplasia or CIN) คือกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของเซลล์ในชั้นเยื่อเมือกของปากมดลูก ซึ่งอยู่ในระยะก่อตัวก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็งระยะลุกลาม⁽¹⁾

CIN แบ่งออกเป็น 3 ระดับ คือ

CIN I มีความผิดปกติเฉพาะใน lower 1/3 ของชั้นเยื่อเมือก squamous เทียบเท่ากับ mild dysplasia

CIN II มีความผิดปกติใน lower 2/3 ของชั้นเยื่อเมือก squamous เทียบเท่ากับ moderate dysplasia

CIN III มีความผิดปกติ ตั้งแต่ lower 2/3 แต่ยังไม่หมดชั้นเยื่อเมือก (severe dysplasia) จนถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดทั่วทั้งเยื่อเมือก (Carcinoma in situ or CIS)^(1,2)

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า CIN II-III เป็นรอยโรคที่จะกลายเป็นมะเร็งระยะลุกลามชนิด squamous cell carcinoma⁽³⁾ ซึ่งเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามชนิดที่พบบ่อยที่สุด^(1,4) การรักษา CIN II-III ที่แนะนำให้ใช้คือ วิธีการตัดเอาส่วนที่เป็นรอยโรคออก (excisional procedure)⁽⁵⁾ ซึ่งมีหลายวิธีแต่วิธีที่นิยมใช้กันในปัจจุบันคือการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (Loop electro-surgical excision procedure or LEEP)^(6,7) เนื่องจากเป็นวิธีการที่ทำได้ง่าย ใช้เพียงยาชาเฉพาะที่ และมีประสิทธิภาพในการรักษา⁽⁸⁾ แต่ก็พบว่าเมื่อรักษาด้วย LEEP จะมีการกลับเป็นซ้ำและการคงอยู่ของโรค ตั้งแต่ ร้อยละ 1-21⁽⁹⁾

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรคมีย่อยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ (positive margin)⁽⁵⁾ และเมื่อพบภาวะนี้ The American Society for Col-

poscopy and Cervical Pathology (ASCCP) แนะนำให้ทำ LEEP ซ้ำ ถ้าทำไม่ได้ก็ให้ตัดมดลูก⁽¹⁰⁾ แต่ก็มีบางรายงานที่พบว่าแม้มี positive margin กลับมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ต่ำ⁽⁸⁾ และบางรายงานไม่พบเลยก็มี⁽¹¹⁾ สำหรับแนวทางของโรงพยาบาลเจ้าพระยาฯ ในการรักษาผู้ป่วยที่ทำ LEEP แล้วพบมี CIN II-III with positive margin จะแนะนำให้ผู้ป่วยรับการตัดมดลูก แต่เมื่อมีผลการศึกษา ว่าการมี positive margin ไม่ทำให้โรคคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้น จึงได้ทำการศึกษา เพื่อประเมินผลการรักษาของโรงพยาบาลเจ้าพระยาฯ ด้านอัตราการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรค ประกอบในการปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วย CIN II-III with positive margin หลังการทำ LEEP

วิธีการศึกษา

เป็นการวิจัยเชิงทดลองชนิดไปข้างหน้า (prospective controlled clinical trial) ซึ่งได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลเจ้าพระยาฯ เป็นการศึกษาที่ทำในกลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลเจ้าพระยาฯ จังหวัดสุพรรณบุรี ตั้งแต่วันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2545 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2551 โดยศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าแล้วผลพยากรณ์วิทยาของปากมดลูกที่ตัดออกเป็น CIN II-III with positive margin เมื่อผู้ป่วยเหล่านี้มาตรวจหลังการรักษา 6 สัปดาห์ จะได้รับการอธิบายถึงผลพยากรณ์วิทยาของชิ้นเนื้อ แนวทางการรักษาต่อไป และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีบุตรเพียงพอแล้ว มีโรคทางนรีเวชอื่นที่ต้องผ่าตัดร่วมด้วย และผู้ป่วยมีอายุมากแนะนำให้ตัดมดลูก ส่วนผู้ป่วยที่อายุน้อยหรือยังต้องการมีบุตรอีกให้มาตรวจติดตามเป็นระยะ ๆ ตามที่แพทย์นัด การจะเลือกการรักษาต่อวิธีใดขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด ดังนั้นจึงแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วยที่เลือกวิธีตรวจติดตามหลังการรักษาโดยจะนัดตรวจครั้งที่ 2 เมื่อครบ 6 เดือนหลังทำ

LEEP และถ้าผลการตรวจไม่พบสิ่งผิดปกติก็จะนัดตรวจทุก 6 เดือนจนผลเป็นปกติ 3 ครั้ง จากนั้นจะนัดตรวจตามปกติ ปีละครั้ง ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มควบคุมกลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตัดมดลูกต่อ โดยการตัดมดลูกจะทำไม่เกิน 6 เดือน หลังทำ LEEP การตัดมดลูกก็ทำเช่นเดียวกับการตัดมดลูกในการรักษาโรคทางนรีเวชอย่างอื่น ต่อจากนั้นนัดมาตรวจติดตามผลการรักษาครั้งแรกเมื่อ 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด และครั้งต่อไปก็นัดเช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จัดเป็นกลุ่มศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ที่ทำ LEEP ภายในวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2550
2. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ได้รับการตัดมดลูกภายในวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2550 และได้มาตรวจติดตามหลังการรักษาอย่างน้อย 1 ครั้ง
3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา โดยอธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงวิธีการรักษาและการวิจัย และเซ็นชื่อยินยอม ก่อนเข้าร่วมโครงการ

เกณฑ์การตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งทางนรีเวช หรือมะเร็งอย่างอื่นร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยที่มีโรคทางอายุรกรรม เช่น เบาหวาน โรคหัวใจ โรคติดเชื้อ HIV และโรคร้ายแรงอย่างอื่น
3. ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา ที่ไม่ได้ตัดมดลูกที่โรงพยาบาลเจ้าพระยามรราช จังหวัดสุพรรณบุรี
4. ผู้ป่วยที่ไม่มารับการตรวจติดตามหลังการรักษา

ผู้ป่วยที่มารับการตรวจติดตามหลังการรักษาทุกรายจะได้รับการตรวจภายในและการตรวจ Pap smear ส่วนการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป การทำ endocervical curettage และการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาจะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ การตรวจติดตามครั้ง

แรกจะนัดเมื่อ 6 สัปดาห์ หลังการรักษา ครั้งที่ 2 เมื่อ 6 เดือน หลังการรักษา ต่อจากนั้นถ้าผลปกติจะนัดตรวจทุก 6 เดือน และถ้าผลปกติ 3 ครั้ง ติดต่อกันจะนัดตรวจเหมือนปกติคือปีละครั้ง ในรายที่ผล Pap smear ผิดปกติตั้งแต่ระดับ ASCUS ขึ้นไป จะได้รับการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคป และถ้าพบรอยโรคก็จะทำการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา พร้อมกันนั้นอาจมีการทำ endocervical curettage ในบางราย ถ้าผลทางพยาธิวิทยาออกมามีมะเร็งระยะลุกลามก็จะส่งไปรักษาต่อในกรุงเทพมหานคร ถ้าผลออกมาเป็น CIN II-III ก็จะทำ LEEP ซ้ำ ถ้าทำไม่ได้ก็ตัดมดลูก

ข้อมูลผู้ป่วยที่นำเสนอในการศึกษานี้ประกอบด้วย อายุ ผลพยาธิวิทยาของการทำ LEEP ตำแหน่ง และชนิดของ positive margin ผลพยาธิวิทยาของมดลูกจากการตัดมดลูก ข้อมูลของการตรวจติดตามผลการรักษา ผล Pap smear จากการมาตรวจติดตาม และรายละเอียดของการพบการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรคและการรักษา

นิยามตัวแปร

1. LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) หมายถึงความผิดปกติของเซลล์ที่พบในส่วน 1 ใน 3 ล่างสุดของ squamous epithelium เป็นการแบ่งในระบบ Bethesda เทียบเท่ากับ mild dysplasia หรือ CIN I
2. HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) หมายถึงความผิดปกติของเซลล์ที่เกิดขึ้นตั้งแต่ส่วนล่าง 2 ใน 3 จนถึงเกิดทั้งหมดของ squamous epithelium เทียบเท่ากับ CIN II-III หรือ severe dysplasia และ Carcinoma in situ (CIS)
3. Negative หรือ free margin หมายถึง ไม่พบเซลล์ผิดปกติที่ขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ได้จากการทำ LEEP
4. Positive margin หมายถึง พบเซลล์ผิดปกติหรือพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ได้จาก

การทำ LEEP

5. Ectocervical margin หมายถึง ขอบของชิ้นเนื้อบริเวณปากมดลูกด้านนอก (ectocervix)

6. Endocervical margin หมายถึง ขอบของชิ้นเนื้อบริเวณ endocervix

7. Positive both margin หมายถึง พบเซลล์ผิดปกติ ทั้งที่ ectocervical และ endocervical margin

8. การคงอยู่ของโรค (persistent disease) หมายถึง การพบมีเซลล์ผิดปกติ หรือ CIN หลงเหลืออยู่ที่ปากมดลูกหลังจากได้รับการรักษาด้วย LEEP หรือ LEEP แล้วรักษาต่อด้วยการตัดมดลูก หรือวิธีการรักษาอย่างอื่นที่ตรวจพบภายใน 6 เดือนหลังการรักษา⁽¹²⁾

9. การกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent disease) หมายถึง การพบมีเซลล์ผิดปกติหรือ CIN หลังการรักษาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป⁽¹²⁾

10. การรักษาไม่หายหรือความล้มเหลวของการรักษา (treatment failure) หมายถึง ผู้ป่วยที่รักษาไม่หาย โดยคำนวณจากผลบวกของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการคงอยู่และผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค⁽¹³⁾

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างใช้ student t- test ส่วนการเปรียบเทียบความสัมพัทธ์ใช้ chi- square test โดยกำหนดค่า $p \leq 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีผู้ป่วยที่ได้รับการตัดมดลูก ด้วยห่วงไฟฟ้าแล้วผลพยาธิวิทยาออกมาเป็น CIN II-III มีจำนวน 364 ราย โดยเป็น CIN II จำนวน 24 ราย (6.6%) และ CIN III จำนวน 340 ราย (93.4%) และในจำนวนนี้พบมี positive margin 75 ราย (20.6%) ซึ่งผู้ป่วยที่มี positive margin 75 ราย นี้ได้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามการตัดสินใจของผู้ป่วยและมีผู้ป่วยที่ตัดออก

จากการศึกษา 10 ราย เนื่องจากผลพยาธิวิทยามีมะเร็งในรีเวชชนิดอื่นร่วมด้วย 2 ราย มีผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 1 ราย ไปตัดมดลูกที่โรงพยาบาลอื่น 4 ราย และไม่เคยมาตรวจหลังการรักษา 3 ราย ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่ศึกษา 65 ราย เป็นกลุ่มควบคุมคือ ทำ LEEP แล้วมาตรวจติดตาม มีจำนวน 37 ราย (56.9%) และกลุ่มศึกษา คือ ทำ LEEP แล้วตัดมดลูกภายใน 6 เดือน หลังทำ LEEP มีจำนวน 28 ราย (28/65, 43.1%) โดยในจำนวนนี้มี 19 ราย (19/28, 67.8%) ตัดมดลูกภายใน 3 เดือน หลังทำ LEEP 7 ราย (7/28, 25%) ทำเมื่อ 4 เดือน หลังทำ LEEP และมีเพียง 2 ราย (2/28, 7.14%) ที่ทำเมื่อ 6 เดือน หลังทำ LEEP ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงไว้ในตารางที่ 1

กลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 43.8 ปี กลุ่มศึกษามีอายุเฉลี่ย 43.6 ปี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ส่วนผู้ป่วยในวัยหมดประจำเดือนกลุ่มควบคุมมีมากกว่ากลุ่มศึกษาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ส่วนใหญ่เป็น CIN III ส่วนตำแหน่งที่เกิด positive margin ในกลุ่มศึกษาที่พบมากที่สุดคือ ที่ endocervical margin ส่วนกลุ่มควบคุมนั้นบอกไม่ได้แน่เนื่องจากมีถึงร้อยละ 48.6 ที่ไม่ระบุตำแหน่งที่เกิด positive margin

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษาซึ่งได้รับการผ่าตัดมดลูกจำนวน 28 ราย ผลพยาธิวิทยาของมดลูกที่ตัดออกมี CIN III หลงเหลืออยู่ 8 ราย (28.6%) ส่วนที่เหลือ 20 ราย (71.4%) ไม่มี CIN หลงเหลืออยู่ หลังการรักษาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมารับการตรวจติดตามดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 2

พบว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมาตรวจติดตามหลังการรักษานานกว่ากลุ่มศึกษา โดยค่ามัธยฐานของกลุ่มควบคุมเท่ากับ 10 เดือน ส่วนของกลุ่มศึกษาเท่ากับ 3.5 เดือนเท่านั้น ส่วนค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่มาตรวจติดตามของกลุ่มควบคุมเท่ากับ 17.1 เดือน นานกว่าของกลุ่มศึกษาซึ่งเท่ากับ 6.6 เดือน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$) และผู้ป่วยกลุ่ม

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มควบคุม (n=37)	กลุ่มศึกษา (n=28)	p value
	ราย (ร้อยละ)	ราย (ร้อยละ)	
อายุเฉลี่ย (ปี)	43.8	43.6	0.437 ^a
สตรีวัยเจริญพันธุ์	25 (67.6)	23 (82.1)	0.149 ^b
สตรีวัยหมดประจำเดือน	12 (32.4)	5 (17.9)	
การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของตัวอย่าง LEEP			
CIN II	5 (13.5)	1 (3.6)	0.224 ^c
CIN III	32 (86.5)	27 (96.4)	
ตำแหน่งที่ตรวจพบรอยโรคที่ขอบของจิ้นเนื้อ			
Ectocervical	6 (16.3)	6 (21.4)	
Endocervical	12 (32.4)	11 (39.3)	
Both	1 (2.7)	8 (28.6)	
Not described	18 (48.6)	3 (10.7)	

หมายเหตุ : ^aวิเคราะห์ด้วย t - test^bวิเคราะห์ด้วย chi-square test^cวิเคราะห์ด้วย Fisher's exact-test

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบระยะเวลาในการตรวจติดตามของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

ระยะเวลา (เดือน)	กลุ่มควบคุม (n=37) ราย (ร้อยละ)	กลุ่มศึกษา (n=28) ราย (ร้อยละ)	p value
< 6	13 (35.1)	17 (60.7)	0.036 ^b
≥6	24 (64.9)	11 (39.3)	
< 12	19 (51.4)	21 (75.0)	0.45 ^b
≥12	18 (48.6)	7 (25.0)	
Range	1.5-49	1.5 - 36	-
Mean	17.1	6.6	0.002 ^a
Median	10.0	3.5	-

หมายเหตุ : ^aวิเคราะห์ด้วย t - test^bวิเคราะห์ด้วย chi-square test

ศึกษาที่มาตรฐานไม่ถึง 6 เดือนก็มีมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.036)

จากการตรวจติดตามผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษจำนวน 65 ราย พบมีการคงอยู่ของโรคในกลุ่มควบคุม 9 ราย จากผู้ป่วยกลุ่มนี้ 37 ราย (24.3%) และไม่พบ

ในกลุ่มศึกษา (ตารางที่ 3)

พบว่าผู้ป่วยมีการคงอยู่ของโรคส่วนใหญ่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ (77.8%) และส่วนใหญ่จะตรวจพบหลังการรักษา เฉลี่ย 3 เดือน ส่วนตำแหน่งของ positive margin บอกรักษาไม่ได้แน่ชัดเนื่องจากไม่พบตำแหน่งที่เกิดถึง 5/

ความชุกของการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วยมะเร็ง ปากมดลูกระยะแรกเริ่มระดับสูง ที่มีรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อ

9 ราย ในรายที่ทราบ พบว่าเป็นที่ endocervical margin มากที่สุด ส่วน Pap smear ของผู้ป่วยที่มีการคงอยู่ของโรคพบเป็น HSIL มากที่สุด 7/9 ราย ผู้ป่วยที่การคงอยู่ของโรคจำนวน 9 รายนี้ ได้ทำการรักษาต่อโดยทำ LEEP ซ้ำ 2 ราย ผลพยาธิวิทยาออกมาเป็น CIN III with negative margin ตัดมดลูก 1 ราย ผลออกมาเป็น severe dysplasia with free margin ไม่ได้ให้รักษาอะไรต่อ 1 ราย ผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้ อยู่ในระหว่างการตรวจติดตาม และยังไม่พบความผิดปกติ ผู้ป่วยขอไปรักษาต่อที่อื่น 3 ราย และมีผู้ป่วยที่ไม่กลับมาตรวจรักษาต่อ 3 ราย

พบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้งหมด 8 ราย โดยพบในกลุ่มควบคุมมากกว่าในกลุ่มศึกษา แต่ไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6 ราย ต่อ 2 ราย, $p = 0.449$) ในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย ในวัยเจริญพันธุ์ ส่วนกลุ่มศึกษาเป็นผู้ป่วยวัยหมด ประจำเดือนทั้งหมดระยะเวลาในการตรวจติดตามเฉลี่ย 14.3 เดือนในกลุ่มควบคุม และเท่ากับ 12.5 เดือนใน กลุ่มศึกษา ซึ่งไม่แตกต่างกัน

ส่วนเรื่องตำแหน่งของ positive margin ในกลุ่ม ควบคุมส่วนใหญ่ไม่ได้บอกตำแหน่งที่เกิด (66.7%) ส่วน กลุ่มศึกษาเป็นที่ ectocervical และ endocervical mar-

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการคงอยู่ การกลับเป็นซ้ำของโรค และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัจจัย	โรคคงอยู่		p value	กลับเป็นซ้ำ		p value
	กลุ่มควบคุม (n= 37)	กลุ่มศึกษา (n= 28)		กลุ่มควบคุม (n= 37)	กลุ่มศึกษา (n= 28)	
จำนวนผู้ป่วย ราย (ร้อยละ)	9(24.3)	0	0.008 ^C	6(16.2)	2(7.1)	0.449 ^C
อายุ						
วัยเจริญพันธุ์	7	-	-	5	-	-
วัยหมดประจำเดือน	2	-	-	1	2	-
ค่าเฉลี่ย (ปี)	44.3	-	-	44.3	56	-
พิสัย (ปี)	26-79	-	-	34-56	55-57	-
ระยะเวลาที่ตรวจพบหลังการรักษา (เดือน)						
ค่าเฉลี่ย (พิสัย)	3(1.5-6)	-	-	14.3(7-29)	12.5(9-16)	0.282 ^a
ตำแหน่งที่ตรวจพบรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อ						
Ectocervical	1	-	-	-	1	-
Endocervical	3	-	-	1	1	-
Both	-	-	-	1	-	-
Not described	5	-	-	4	-	-
Pap smear of persistent or recurrent cases						
ASCUS	-	-	-	1	-	-
LSIL	2	-	-	-	1	-
HSIL	7	-	-	4	-	-
Squamous cell carcinoma	-	-	-	1	1	-

หมายเหตุ : ^aวิเคราะห์ด้วย t - test

^Cวิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test

gin เท่ากันอย่างละ 1 ราย ผล Pap smear ของผู้ป่วย กลุ่มควบคุมส่วนใหญ่ (66.67%) เป็น HSIL มี 1 ราย เป็น squamous cell carcinoma 1 ราย ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค 8 รายนี้ ทำ LEEP ซ้ำ 1 ราย ไม่พบมี CIN, 2 ราย ตรวจติดตามต่อซึ่งต่อมาก็ไม่พบมี CIN ผู้ป่วย 2 ราย ขอไปรักษาที่อื่น ส่วนอีก 2 ราย รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็น squamous cell carcinoma ด้วย ได้ส่งไปรักษาต่อในกรุงเทพมหานคร ดังนั้น จากผู้ป่วย ที่ทำการศึกษาทั้งหมด 65 ราย จะมีผู้ป่วยที่รักษาไม่หาย (treatment failure) ทั้งหมด 17 ราย (26.1%) โดย กลุ่มควบคุมจะมีความชุกของการไม่หายของโรค มากกว่ากลุ่มศึกษา

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบมีความชุกของการคงอยู่ของโรค (persistent disease) หลังการทำ LEEP ในผู้ป่วย CIN II,III with positive margin กลุ่มควบคุม เท่ากับร้อยละ 24.3 ซึ่งไม่แตกต่างไปจากผลที่ได้จากการศึกษาอื่นได้แก่ Narducci และคณะ⁽¹⁴⁾ Noor และคณะ⁽¹⁵⁾ ประภาพร สุขประเสริฐ และคณะ⁽¹⁶⁾ และอรุณี แสนเกษม และคณะ⁽¹²⁾ ที่มีความชุกของการคงอยู่ของโรคหลังการทำ LEEP มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 14.2 - 34.7 ค่านี้คงจะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากมีผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ มาตรวจจนไม่ถึง 6 เดือน มีถึงร้อยละ 35 หรือประมาณ 1 ใน 3 แต่ความชุกที่ได้นี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของอรุณี แสนเกษม และคณะ⁽¹²⁾ ซึ่งมีความชุกร้อยละ 18.9 และผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามไม่ถึง 6 เดือน ก็ใกล้เคียงกัน ด้วยคือร้อยละ 29.7⁽¹²⁾ ส่วนการคงอยู่ของโรคในกลุ่มศึกษาที่ไม่พบในการศึกษานี้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มาตรวจติดตามไม่นานเท่ากลุ่มควบคุม โดยมีอัตราการตรวจติดตามที่นานไม่ถึง 6 เดือนสูงถึงร้อยละ 60.7 หรือประมาณ 2 เท่าของกลุ่มควบคุม ซึ่งถ้าผู้ป่วยกลุ่มศึกษา มาตรวจติดตามครบ 6 เดือน ด้วยอัตราที่ใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุม ก็มีโอกาที่จะพบผู้ป่วยที่มีการคงอยู่ของโรค นอกจากนี้อัตราตรวจติดตามที่ต่างกันมากทำให้ไม่

สามารถจะเปรียบเทียบความชุกของการคงอยู่ของโรค ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้ได้ถูกต้อง

แม้จะมีความเห็นที่ขัดแย้งกันในเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรค แต่ปัจจัยเสี่ยงที่ทุกฝ่ายเห็นพ้องต้องกันว่าทำให้การคงอยู่ และการกลับเป็นซ้ำของโรคเพิ่มขึ้นคือ การมี positive margin⁽⁶⁾ และตำแหน่งที่เกิด positive margin ที่ endocervical margin จะมีโอกาสเกิดการคงอยู่ของโรคมากกว่าที่ ectocervical margin โดยเฉพาะ endocervical margin ที่เกิดหลายตำแหน่ง⁽⁴⁾ ในผู้ป่วยที่มี positive margin ทั้งที่ endocervical และ ectocervical margin⁽¹⁶⁾ จะมีการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ บ่อยกว่ามีที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง เพียงตำแหน่งเดียว⁽⁹⁾ แต่จากการศึกษานี้ไม่สามารถจะบอกได้ เนื่องจากมีผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่เกิดการคงอยู่ของโรคถึง ร้อยละ 48.6 ที่พยาธิแพทย์ไม่ได้ระบุตำแหน่งของการพบ positive margin ซึ่งบ่อยครั้งที่พบว่าเป็นการยากที่จะระบุตำแหน่งของที่เกิด positive margin^(9,17)

ความชุกของการกลับเป็นซ้ำของโรคในการศึกษานี้ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม และกลุ่มศึกษาเท่ากับร้อยละ 16.2 และ 7.1 ตามลำดับ ซึ่งน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากระยะเวลาที่ผู้ป่วยมารับการตรวจติดตามไม่นานพอที่จะพบภาวะนี้ได้ เนื่องจากร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคจะเกิดภายใน 1 ปี⁽⁶⁾ และร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค จะเกิดภายใน 2 ปีแรก หลังทำ LEEP⁽¹⁸⁾ โดยมีผู้ป่วยในการศึกษานี้ในกลุ่มควบคุมที่ตรวจติดตามตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปมีเพียงร้อยละ 48.6 ส่วนกลุ่มศึกษายังน้อยกว่าคือ มาตรวจเพียง ร้อยละ 25 เท่านั้น และผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปในกลุ่มควบคุมจะเหลือร้อยละ 35 ส่วนกลุ่มศึกษาเหลือเพียงร้อยละ 3.6 เท่านั้น ดังนั้น ผู้ป่วยที่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคจึงมีน้อยกว่าความเป็นจริงมากทำให้ความชุกก็ต่ำกว่าความเป็นจริงเช่นเดียวกัน นอกจากนั้นแม้จะเปรียบเทียบได้ว่ากลุ่มควบคุมมีความชุกมากกว่ากลุ่มศึกษาแต่ก็ไม่มียุทธศาสตร์

ทางสถิติ

พิจารณาในเรื่องการรักษาไม่หายหรือความล้มเหลวของการรักษา ซึ่งพบในผู้ป่วยทั้งหมด 17 ราย จากผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด 65 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.1 ซึ่งก็อยู่ในพิสัยของอัตราจากการศึกษาอื่น ๆ ที่พบอัตราการไม่หายของโรคอยู่ระหว่างร้อยละ 1 - 27.5^(9,13) และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะพบมีความล้มเหลวของการรักษา มากกว่ากลุ่มศึกษา

การรักษาผู้ป่วยที่มีการคงอยู่หรือการกลับเป็นซ้ำของโรค ที่พบในการศึกษานี้ในกรณีที่เป็นกลุ่มควบคุมก็จะทำ LEEP ซ้ำหรือถ้าทำไม่ได้ก็พิจารณาตัดมดลูกต่อไป ในกลุ่มศึกษาก็จะทำการตรวจด้วยกล้องคอลโปสโคปและเมื่อพบรอยโรคก็ตัดชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยา ถ้าผลพยาธิวิทยาออกมาเป็น CIN III หรือความผิดปกติที่สูงกว่านี้ก็จะส่งต่อไปรักษาในกรุงเทพมหานคร

การรักษาผู้ป่วย CIN ที่ทำ LEEP แล้วพบมี positive margin จะรักษาต่ออย่างไรยังเป็นปัญหาที่ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน⁽¹⁹⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรจะได้รับคำแนะนำอย่างดีเกี่ยวกับโอกาสที่จะเกิดการคงอยู่และการกลับเป็นซ้ำของโรคระหว่างการติดตามเทียบกับภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาต่อเมื่อจำเป็น และวิธีการรักษาควรปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย⁽⁵⁾ และเน้นย้ำให้เห็นความสำคัญของการมาตรวจติดตามหลังการรักษา โดยให้มาตรวจสม่ำเสมอตามแพทย์นัด แนวทางการรักษาล่าสุดที่สมควรนำมาใช้ คือ แนวทางการรักษาที่เสนอแนะโดย ASCCP ในปี พ.ศ. 2549 ซึ่งให้ทำ pap smear ร่วมกับ endocervical sampling ทุก 4-6 เดือน เป็นวิธีแรก ส่วนอีกวิธีคือทำ LEEP ซ้ำถ้าทำไม่ได้ค่อยก็พิจารณาตัดมดลูก ก็เป็นวิธีที่ยอมรับได้⁽²⁰⁾

สรุป

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย CIN II, III with positive margin หลังการตัดมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาต่อจะมีความชุกของการคงอยู่ของโรค และการที่โรคไม่หาย (treatment failure) มากกว่ากลุ่มที่ได้

รับการรักษาต่อด้วยการตัดมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนความชุกของการกลับเป็นซ้ำของโรคผู้ป่วยกลุ่มที่ทำ LEEP อย่างเดียวก็มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาต่อแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากยังมีข้อบกพร่องของผลการศึกษาที่ทำให้ ไม่สามารถนำมาเป็นแนวทางการรักษาได้ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วย CIN II, III with positive margin จึงเสนอทางเลือกให้ 2 วิธีคือ วิธีการตรวจติดตามทุก 4-6 เดือนโดยสม่ำเสมอ ส่วนอีกวิธีคือให้ทำ LEEP ซ้ำ ถ้าทำไม่ได้จึงพิจารณาตัดมดลูก

เอกสารอ้างอิง

1. สัญชัย บัลลังก์โพธิ์, สมศักดิ์ ตั้งตระกูล. มะเร็งปากมดลูก ระยะแรกเริ่ม (Preinvasive cancer of cervix) ใน : วสันต์ ถิ่นสมบัติ, สมเกียรติ ศรีสุพรรณดิฐ, บรรณาธิการ. ตำรา มะเร็งนรีเวชวิทยา. กรุงเทพมหานคร : โฮลิสติก; 2542. หน้า 407-45.
2. ประเสริฐ ตริวิจิตรศิลป์, วิชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ. เนื้องอกและมะเร็งปากมดลูก (Benign and malignant disease of the cervix). ใน : กิจประมุข ต้นตราภรณ์, สมภพ ลิ้มพงสานุรักษ์, เขื่อน ดันนรินทร์, สุรศักดิ์ ฐานิพานิชสกุล, ดำรง ตริสุโกศล, บรรณาธิการ. นรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร : โอ.เอส. พรินติ้ง เฮ้าส์; 2544. หน้า 162-88.
3. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaungkul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II - III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization : is there any predictor for residual disease. J Obstet Gynecol Res 2007; 33:660-4.
4. Addis IB, Hatch KD, Berek JS. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. In : Berek JS, editor. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 561-99.
5. Soto - Wright V, Samuelson R, McLellan R. Current management of low grade squamous intraepithelial lesion, high grade squamous epithelial lesion, and atypical glandular cells. Clin Obstet Gynecol 2005; 48:147-59.
6. Brockmeyer AD, Wright JD, Feng G. Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1379-81.
7. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khobjai A, Chandacham A, Tucksimsook U. Complication of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia : a prospective study. J Med Assoc Thai 2006; 89:583-7.

8. Mathever P, Chemali E, Roy M, Dengent D. Long - term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization : cold knife, laser and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106:214-8.
9. Cox JT. Management of precursor lesion of cervical carcinoma : history, host defense, and a survey of modalities. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29:751-85.
10. Wright TC Tr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ. American society for colposcopy and cervical pathology 2001 consensus guidelines for the management of woman with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:295-304.
11. Vedel P, Jakobsea H, Kryger Bagesen N, Rank F, Bostofie E. Five- year follow up of patient's with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50:71-6.
12. Sankasem A, Thavaramara T, Manusirivithaya S, Tangjitgamol S. Tumor persistence in high grade squamous intraepithelial lesion patients with positive surgical margin post loop electrosurgical excision procedure. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(7):934-40.
13. Boonlikit S, Junghuttakarnsatit F, Asavapiriyant S. Treatment failure following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia at Rajavithi hospital. *J Med Assoc Thai* 2008; 91:31-6.
14. Narducci F, Ocelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margin after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol* 2000; 76:311-4.
15. Noor KM, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium : a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997; 67:34-8.
16. Suprasert P, Srisonbom J, Siriaunkgul S, Ruangroongmorakot K, Phungnarisor C. Significance of surgical margin status in cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Thai J Obstet Gynecol* 1999; 11:75-81.
17. Mardoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histologic incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LEEP) merits careful follow up, not treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:990-3.
18. Gonzalez DI, Zahn CM, Retzliff M, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedure with long - term follow up. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:315-21.
19. Natee J, Therasakvichaya S, Beriboonhirunsarn D. Prevalence and risk factors for residual cervical neoplasia in subsequent hysterectomy following loop or conization. *J Med Assoc Thai* 2005; 88:1344-8.
20. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:340-5.

Abstract Prevalence of Persistent and Recurrent Cervical Dysplasias in Cervical Intraepithelial Neoplasia II - III Patients with Positive Margin after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP)

Tevaporn Eumpunthu

Deputy Director, Chaoprayayomraj Hospital, Suphan Buri

Journal of Health Science 2008; 17:SV1310-9.

The objective of this prospective controlled clinical trial research was to study and compare the prevalence of persistent and recurrent disease in patients diagnosed as CIN II, III with positive margin by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) between the patients with and without subsequent hysterectomy. It included 65 patients, with the diagnosis of CIN II, III with positive margin after LEEP, of department of obstetrics and gynecology, Chaoprayayomraj hospital from February 13, 2002 to March 31, 2008. The patients were divided into 2 groups. The first was a controlled group composed of 37 patients who attended follow - up examination after LEEP. The other group was experimental group composed of 28 patients who underwent hysterectomy within 6 months after LEEP. The pathology of LEEP specimens, uterus from hysterectomy and result of follow - up examination of the patients in both groups were recorded. It showed that the prevalence of persistent dysplasia was found in 24.3 percent of the controlled group and none in the experimental group which was significantly different ($p=0.008$). The prevalence of the recurrent dysplasia in the controlled group and the experimental group was 16.2 percent and 7.1 percent respectively which was not significantly different ($p=0.449$) The prevalence of persistent and recurrent diseases in the LEEP group was higher than the LEEP with subsequent hysterectomy group, but this might be wrong due to short period of follow up in the latter group. In conclusion, the treatment of the CIN II - III patients with positive margin after LEEP would be a regular follow up or performed a repeated diagnostic excisional procedure, hysterectomy was acceptable if a repeated excisional procedure was not feasible.

Key words: persistent dysplasia, recurrent dysplasia, LEEP, CIN II, III with positive margin