

อุบัติการณ์และปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่พบรอยโรคภายในเยื่อผิวปากมดลูกขั้นสูงและมีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

ชลิตา กิ่งเนตร

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลลำพูน จังหวัดลำพูน 51000

Incidence and Predictors of Residual Disease in Women with High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) and Positive Margins after Cervical Loop Electrosurgical Excision

Chalita Kingnate

Department of Obstetrics and Gynecology, Lamphun Hospital, Lamphun, 51000, Thailand

Received: 13 July 2020

Accepted: 17 August 2020

หลักการและวัตถุประสงค์: สตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกแล้วยังพบรอยโรคชนิด high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ที่ขอบของชิ้นเนื้อ มีความเสี่ยงต่อการหลงเหลือหรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคหากไม่ได้รับการรักษา การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าและพบรอยโรคชนิด HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อ

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในสตรีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลลำพูน ที่พบรอยโรคชนิด HSIL และมีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2563 ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา univariate และ multivariate logistic regression

ผลการศึกษา: ในสตรีทั้งหมด 113 ราย พบรอยโรคหลงเหลือ 56 ราย (ร้อยละ 49.5) ปัจจัยที่สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (AOR = 10.8; 95%CI 1.1-109.8, $p = 0.045$) และรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants (AOR = 9.5; 95%CI 3.4-26.2, $p < 0.001$)

สรุป: อายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี และรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง เป็นปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่พบรอยโรคชนิด HSIL และมีรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

Background and Objective: Women who have high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and positive margins after an initial cervical loop electrosurgical excision procedure (LEEP) carry a risk of invasive cervical carcinoma if left untreated. This study aimed to find factors predicting residual disease in women with histologic HSIL and positive margins after LEEP.

Methods: This retrospective cohort study was undertaken among women with histologic HSIL who had positive surgical margins following LEEP at Lamphun Hospital between January 2014 and March 2020. Factors predicting residual lesion were assessed by univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: One hundred and thirteen women were included, residual disease was found in 56 women (49.5%). Multivariate analysis showed that only age ≥ 35 years (AOR = 10.8; 95%CI 1.1-109.8, $p = 0.045$) and a large lesion on LEEP specimen (3-4 quadrants) (AOR = 9.5; 95%CI 3.4-26.2, $p < 0.001$) were significantly independent factors associated with residual disease.

Conclusions: Age ≥ 35 years and large lesion are the significant independent predictors for residual disease in women who had HSIL with positive margins after LEEP.

คำสำคัญ: รอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกชั้นสูง; รอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ; การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า; ปัจจัยทำนาย; รอยโรคหลงเหลือ

Keywords: HSIL; LEEP; positive margin; predictor; residual disease

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(5): 515-522. • Srinagarind Med J 2020; 35(5): 515-522.

บทนำ

จากสถิติขององค์การอนามัยโลกพบว่า มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับสามของมะเร็งในสตรีทั่วโลก สำหรับในประเทศไทย มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสอง รองจากมะเร็งเต้านมโดยมีอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานตามอายุ (age standardized rate, ASR) เท่ากับ 16.2 ต่อแสนประชากรสตรี¹⁻³ ปัจจุบันมีหลักฐานทางการแพทย์ที่สามารถแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปพิลโลมา หรือเชื้อเอชพีวี (human papilloma virus, HPV) กับการเกิดรอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกและมะเร็งปากมดลูก และพบว่ามะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่จะเกิดมาจากรอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูก การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกและการรักษารอยโรคภายในเยื่อบุปากมดลูกอย่างมีประสิทธิภาพสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้⁴

มีการศึกษาพบว่าสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ร่วมกับ negative หรือ positive HPV testing เมื่อได้รับการตรวจด้วยคอลโปสโคปีและทำการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจหรือทำการตัดปากมดลูกเพื่อการวินิจฉัย พบความเสี่ยงที่จะเป็นรอยโรคชนิด CIN 3+ สูงถึงร้อยละ 25-49⁵ ดังนั้นการดูแลรักษาสตรีในกลุ่มนี้ จึงต้องทำการตรวจด้วยคอลโปสโคปีและทำการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจหรือ ทำการตรวจด้วยคอลโปสโคปีตามด้วยการตัดปากมดลูก (see and treat)⁶

ปัญหาที่พบได้บ่อยในการตัดปากมดลูกคือ การพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ (positive margins) จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบอุบัติการณ์ของการพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ ที่ได้จากการตัดปากมดลูกประมาณร้อยละ 23.1⁷ ซึ่งจะแตกต่างกันไปตามวิธีการรักษาและเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของรอยโรค มีการศึกษาพบว่าสตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกแล้วยังพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการหลงเหลือหรือการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคชนิด CIN 2+ ประมาณร้อยละ 6.6⁷ ที่หากไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสมก็อาจจะมีการก้าวหน้าของรอยโรคต่อไปได้ แนวทางการดูแลสตรีที่พบรอยโรคชนิด HSIL และพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อภายหลังการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยของสมาคมการตรวจด้วยคอลโปสโคปีและพยาธิวิทยาปากมดลูกแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCCP) มี 3 แนวทาง คือ การตรวจประเมินซ้ำด้วยการตรวจคอลโปสโคปี และ endocervical curettage (ECC) ที่ 6 เดือนหลังรักษา การตัดปากมดลูกซ้ำด้วยการทำ excision และการตัดมดลูกออกในกรณีที่ไม่สามารถทำ re-excision ได้โดยง่าย^{6, 8}

มีรายงานการศึกษาถึงปัจจัยที่สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือ (รอยโรคชนิดที่มากกว่าหรือเท่ากับ HSIL) ภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าเพื่อรักษารอยโรคชนิด HSIL หรือ CIN 2-3 และพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ พบว่าปัจจัยที่สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุของสตรีที่มากกว่า 35 ปี สตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิดรุนแรง (major abnormalities of preceding cytology) ได้แก่ atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H), HSIL และ squamous cell carcinoma (SCCA), ระดับของเชื้อ high-risk HPV ก่อนตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย (pre-cone high-risk HPV) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 300 RLU, การตัดปากมดลูกหลายครั้ง (multiple sweeps) รอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง (>50% involvement of cervical circumference on LEEP specimen), และรอยโรคที่บริเวณขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกด้านในที่มีขนาดกว้าง (extensive or 3-4 quadrants endocervical cone margin involvement)⁹⁻¹¹ ดังนั้นการตัดปากมดลูกซ้ำในสตรีที่มีปัจจัยดังกล่าวจึงเป็นการรักษาที่น่าจะเหมาะสม และอาจพิจารณาตัดมดลูกออก (hysterectomy) ในกรณีที่ไม่สามารถตัดปากมดลูกซ้ำได้เนื่องจากมีโอกาสพบรอยโรคหลงเหลืออยู่สูง สำหรับสตรีที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าวอาจพิจารณาติดตามการรักษาหรือตัดปากมดลูกซ้ำก็ได้ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมและความต้องการของสตรีแต่ละราย

ผู้วิจัยได้ตระหนักถึงความสำคัญของมะเร็งปากมดลูกรวมถึงรอยโรคระยะก่อนเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงในสตรี โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิดรุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับการตรวจด้วยคอลโปสโคปีตามด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าเพื่อการวินิจฉัยและรักษาแล้วยังพบรอยโรคชนิด HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อ ประกอบกับข้อมูลของโรงพยาบาลลำพูนในเรื่องนี้ยังมีค่อนข้างจำกัด จึงได้จัดการทำวิจัยนี้ขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการรักษาโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าหรือมดลูกออก เพื่อเป็นข้อมูลในการแนะนำและใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาให้แก่สตรีที่มารับบริการ โดยมีจุดประสงค์หลักเพื่อลดอุบัติการณ์ของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกในโรงพยาบาลลำพูนได้ต่อไปในอนาคต

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลและเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ามาใช้บริการในโรงพยาบาลลำพูน ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ.

2563 โดยรวบรวมข้อมูลสตรีจำนวน 113 ราย ที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL ภายหลังจากตรวจด้วยคอลโปสโคปตามด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและมีรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ได้รับการรักษาต่อโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูกที่มารับการตรวจและรักษาที่คลินิกคอลโปสโคป โรงพยาบาลลำพูน โดยใช้เกณฑ์การคัดเข้า คือ สตรีที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL ภายหลังจากตรวจด้วยคอลโปสโคปตามด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและมีรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ได้รับการรักษาต่อโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูก และเกณฑ์การคัดออก คือ สตรีที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกมาก่อน, สตรีที่ได้รับการผ่าตัดเอามดลูกออกไปก่อนแล้ว และสตรีที่เวชระเบียนมีข้อมูลไม่ครบทำการแบ่งประชากรเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มศึกษา คือสตรีที่พบรอยโรคหลงเหลือ (รอยโรคชนิดที่มากกว่าหรือเท่ากับ HSIL) ที่ปากมดลูก ภายหลังจากการรักษาโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูก จำนวน 56 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบเป็นสตรีที่พบรอยโรคที่ปากมดลูกชนิดที่น้อยกว่า HSIL ภายหลังจากการรักษาโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูก จำนวน 57 ราย การศึกษานี้ได้มีการคำนวณตัวอย่างประชากรที่ต้องเก็บรวบรวม โดยคำนวณจากการประมาณค่าสัดส่วนประชากรจากกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ (infinite population proportion)^{12, 13} โดยใช้ผลลัพธ์ทางคลินิกของการศึกษาโดย Kietpeerakool และคณะ¹¹ โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ ร้อยละ 95 และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ในการประมาณค่า เท่ากับ 0.05 และเพื่อชดเชยข้อมูลที่อาจไม่สมบูรณ์ในบางรายและความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้น ผู้วิจัยจึงเพิ่มขนาดตัวอย่างขึ้นอีก ร้อยละ 10 งานวิจัยนี้จึงต้องการจำนวนตัวอย่างประชากรประมาณ 106 ราย

ผู้วิจัยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลด้วยตนเองภายหลังได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลลำพูน (Research ID: Ethic LPN 019/2562) โดยรวบรวมข้อมูลที่อาจจะเป็นปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังจากตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูก ได้แก่ อายุ จำนวนการคลอดบุตร ภาวะหมดระดู ระยะเวลาระหว่างการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและการรักษาภายหลัง ผลการตรวจเอชไอวี (HIV) การใช้อยาคูมกำเนิด ผลเซลล์วิทยาปากมดลูก (minor abnormalities: ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance/ LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion); major abnormalities: ASC-H/ SIL, squamous intraepithelial lesion/ HSIL/ SCCA); Glandular lesion: AGC, atypical glandular cells/ Adeno CA, adenocarcinoma of preceding cytology) ประวัติผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ รอยโรคจากการตรวจคอลโปสโคป (colposcopic characteristics: normal; LGL, low-grade lesion; HGL, high-grade lesion) ชนิดของ transformation zone (TZ type: TZ type 1, 2, 3) ขนาดของรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า (size of histologic HSIL and positive cervical margins on LEEP specimen: 0, 1-2, 3-4 quadrants) ชนิดของขอบชิ้นเนื้อที่มี

รอยโรค HSIL (ectocervical, endocervical, deep cervical margins) และ ผลชิ้นเนื้อจากการชุบบริเวณคอปากมดลูก (endocervical curettage, ECC: บวก (positive, pos), ลบ (negative, neg))

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป โดยข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ข้อมูลที่ไม่ต่อเนื่องนำเสนอด้วยจำนวนและร้อยละ ส่วนข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังจากตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูกระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มเปรียบเทียบด้วยการวิเคราะห์แบบ univariate โดยใช้สถิติ chi-squared test หรือ Fisher's exact test และจะนำไปปัจจัยที่มีค่า $p < 0.05$ มาวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังจากตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูก ด้วยการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis โดยใช้สถิติ logistic regression และนำเสนอด้วยค่า adjusted odds ratio (AOR), 95% Confidence interval (CI) และ p-value โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูล มีสตรีที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL ภายหลังจากตรวจด้วยคอลโปสโคปตามด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและมีรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ได้รับการรักษาภายหลังโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำหรือตัดมดลูกออก ทั้งหมด 113 ราย พบว่ากลุ่มประชากรมีอายุเฉลี่ย 47.1 ± 9.7 ปี สตรี 41 ราย (ร้อยละ 36.3) อยู่ในภาวะหมดระดู สตรี 6 ราย (ร้อยละ 5.3) ไม่เคยมีบุตร ชนิดของผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติที่พบมากที่สุด ได้แก่ HSIL ร้อยละ 61.0, ASC-H ร้อยละ 12.4, LSIL ร้อยละ 11.5 และ SCCA ร้อยละ 7.1 สตรี 18 ราย (ร้อยละ 16) พบรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกด้านนอก (ectocervical margin) 57 ราย (ร้อยละ 50.4) พบรอยโรค HSIL ที่บริเวณขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกด้านใน (endocervical margin) และ 38 ราย (ร้อยละ 33.6) พบรอยโรค HSIL ที่บริเวณขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกทั้งบริเวณด้านในและด้านนอก หรือด้านลึก (deep cervical margin) ผลการชุบคอปากมดลูก (endocervical curettage, ECC) ของสตรี 49 ราย (ร้อยละ 53.3) ให้ผลบวก

ภายหลังจากการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า สตรีทั้งหมด 113 ราย ได้รับการรักษาภายหลังโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าซ้ำ 75 ราย (ร้อยละ 66.4) และตัดมดลูกออก 38 ราย (ร้อยละ 33.6) พบรอยโรคหลงเหลือ 56 ราย (ร้อยละ 49.5) โดยพบสตรีที่ผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น 6 ราย และที่เหลือมีผลชิ้นเนื้อผิดปกติเป็น HSIL 50 ราย (ร้อยละ 44.2) (ตารางที่ 1) สตรีทั้งหมด 6 ราย ที่มีรอยโรคหลงเหลือเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น ได้รับการตัดมดลูกออก โดยพบว่า สตรี 5 ราย มีมะเร็งลุกลามเข้าไปยังสตรีมาในแนวลึกไม่เกิน 3

มิลลิเมตร (FIGO stage IA1) และ 1 ราย มีมะเร็งลุกลามเข้าไปยังสโตรมาในแนวลึกมากกว่า 5 มิลลิเมตร และในแนวกว้างไม่เกิน 2 เซนติเมตร (FIGO stage IB1) (ตารางที่ 2) สตรี 32 ราย (ร้อยละ 28.3) ไม่มาตรวจติดตามหลังการรักษา มีอายุฐานระยะเวลาตรวจติดตามที่ 35 เดือน (19-42 เดือน) ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคที่ปากมดลูกในสตรีทั้งหมด 81 ราย

เมื่อวิเคราะห์แบบ univariate เพื่อหาปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL ภายหลังการตรวจด้วยคอลโปสโคปีตามด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าและมีรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อที่ได้รับการรักษาภายหลัง พบว่าปัจจัยที่สามารถหรือมีแนวโน้มทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก ได้แก่ อายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ($p = 0.032$) รอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants ($p < 0.001$) และผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิดรุนแรง (ASC-H/ SIL/ HSIL/ SCCA) ($p = 0.086$) (ตารางที่ 3) เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยวิธี multivariate พบว่า ปัจจัยที่สามารถหรือมีแนวโน้มทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มี 2 ปัจจัย คือ อายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก สูงกว่าเป็น 10.8 เท่า (AOR = 10.8; 95%CI 1.1-109.8, $p = 0.045$) และรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก สูงกว่าเป็น 9.5 เท่า (AOR = 9.5; 95%CI 3.4-26.2, $p < 0.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของสตรี

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
<35	9 (8.0)
≥35	104 (92.0)
(Mean ± SD= 47.1 ± 9.7)	
จำนวนการคลอดบุตร	
0	6 (5.3)
≥1	107 (94.7)
ระยะเวลาระหว่างการตัดปากมดลูกและการรักษาชิ้นที่ 2 (วัน)	
≤42	53 (46.9)
>42	60 (53.1)
ภาวะหมดระดู	
ก่อนหมดระดู	72 (63.7)
หมดระดู	41 (36.3)
ระดับการศึกษา	
ไม่ระบุ	9 (8.0)
ประถมศึกษา	61 (54.0)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของสตรี (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
มัธยมศึกษา	42 (37.1)
ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	1 (0.9)
ผลการตรวจเอชไอวี (HIV)	
Neg	103 (91.2)
Pos	10 (8.8)
การใช้ยาคุมกำเนิด	
ใช่	26 (23.0)
ไม่ใช่	87 (77.0)
ผลเซลล์วิทยาปากมดลูก	
Minor abnormalities (ASC-US/ LSIL)	19 (16.8)
Major abnormalities (ASC-H/ SIL/ HSIL/ SCCA)	92 (81.4)
Glandular lesion (AGC/ Adeno CA)	2 (1.8)
ประวัติผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ	
มี	11 (9.7)
ไม่มี	102 (90.3)
รอยโรคจากการตรวจคอลโปสโคปี	
Normal	15 (13.3)
LGL	17 (15.0)
HGL	81 (71.7)
ชนิดของ transformation zone (TZ type)	
TZ type 1, 2	40 (35.4)
TZ type 3	73 (64.6)
ขนาดของรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า	
0, 1-2 quadrants	63 (55.8)
3-4 quadrants	50 (44.2)
ชนิดขอบของชิ้นเนื้อที่มีรอยโรค HSIL	
Ecto	18 (16.0)
Endo	57 (50.4)
Endo/Ecto or Endo/Deep or Endo/Ecto/Deep	38 (33.6)
ผลชิ้นเนื้อจากการขูดบริเวณคอปากมดลูก (ECC)	
Not done	21 (18.6)
-Negative	43 (46.7)
-Positive	49 (53.3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของสตรี (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
การรักษาขั้นที่ 2 (2nd procedure) (n=113)	
LEEP	75 (66.4)
TAH	38 (33.6)
ผลพยาธิวิทยาขั้นที่ 2 (2nd patho)	
No residual epithelial lesion	48 (42.5)
LSIL	9 (8.0)
HSIL	50 (44.2)
SCCA	6 (5.3)
การรักษาขั้นที่ 3 (3rd procedure) (n=17)	
TAH	16 (94.1)
RH	1 (5.9)
ผลพยาธิวิทยาขั้นที่ 3 (3rd patho)	
No residual epithelial lesion	6 (35.3)
HSIL	9 (53.0)
SCCA	2 (11.7)
การมาตรวจติดตาม (F/U, follow-up)	
Loss F/U:	32 (28.3)
F/U:	81 (71.7)
Cytology last F/U	80 (98.8) normal 1 (1.2) ASC-US
Duration F/U	(median=35
(median follow-up time=	mean=31.4
months; range: months)	range=19-42)

Abbreviations: ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude HSIL; AGC, atypical glandular cells; Adeno CA, adenocarcinoma; Deep, deep margin; Ecto, ectocervical margin; Endo, endocervical margin; ECC, endocervical curettage; HIV, human immunodeficiency virus; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; HGL, high-grade lesion; LEEP, loop electrosurgical excision procedure; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; LGL, low-grade lesion; RH, radical hysterectomy; SIL, squamous intraepithelial lesion; SCCA, squamous cell carcinoma; TAH, total abdominal hysterectomy

วิจารณ์

แนวทางการดูแลสตรีที่พบรอยโรคชนิด HSIL และพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อภายหลังการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยของ ASCCP มี 3 แนวทาง คือ การตรวจประเมินซ้ำด้วยการตรวจคอลโปสโคป และ ECC ที่ 6 เดือนหลังรักษา การตัดปากมดลูกออกซ้ำ และการตัดมดลูกออกในกรณีที่ไม่สามารถตัดปากมดลูกซ้ำได้ มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกแล้วยังพบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อ เพิ่มความเสี่ยงต่อ

การมีรอยโรคหลงเหลือหรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคชนิด CIN 2+ ร้อยละ 6.6 ที่หากไม่ได้รับการดูแลให้เหมาะสมก็อาจจะมี การก้าวหน้าของรอยโรคต่อไปได้⁷ การทราบปัจจัยที่สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการตัดปากมดลูกด้วย ห่วงไฟฟ้า จะทำให้สามารถเลือกวิธีการรักษาให้แก่สตรีที่มารับ บริการได้อย่างเหมาะสม โดยไม่ทำให้เกิดการรักษาซ้ำหรือ เกินจำเป็น

การศึกษานี้พบว่า สตรีที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL ภายหลังการตรวจด้วยคอลโปสโคปตามด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าและมีรอยโรค HSIL ที่ขอบของชิ้นเนื้อ ที่ได้รับการรักษาภายหลังโดยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าซ้ำหรือมดลูกออก พบรอยโรคหลงเหลือ ร้อยละ 49.5 ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้าที่พบรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกภายหลังได้รับการรักษา ร้อยละ 31.0-59.6⁹⁻¹¹ ในการศึกษาที่ยังพบอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูก ร้อยละ 5.3 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น ร้อยละ 3.4-7.1^{10,11} โดยพบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระยะ FIGO stage IA1 และมีผลพยาธิวิทยาชนิด squamous cell carcinoma

มีรายงานการศึกษาถึงปัจจัยที่สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ได้แก่ อายุของสตรีที่มากกว่า 35 ปี สตรีที่มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิดรุนแรง, ระดับของเชื้อ high-risk HPV ก่อนตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวย ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 300 RLU, การตัดปากมดลูกหลายครั้ง, รอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง (>50% involvement of cervical circumference on LEEP specimen), และรอยโรคที่บริเวณขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกด้านในที่มีขนาดกว้าง (extensive or 3-4 quadrants endocervical cone margin involvement)⁹⁻¹¹ แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของโรงพยาบาลลำพูนในเรื่องนี้ยังมีค่อนข้างจำกัด ผู้วิจัยจึงได้จัดการทำวิจัยนี้ขึ้น โดยรวบรวมข้อมูลต่างๆ ได้แก่ อายุ จำนวนการคลอดบุตร ภาวะหมดระดู ระยะเวลาระหว่างการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าและการรักษาภายหลัง ผลการตรวจเอชไอวี (HIV) การใช้ยาคุมกำเนิด ผลเซลล์วิทยาปากมดลูก ประวัติผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ รอยโรคจากการตรวจคอลโปสโคป ชนิดของ transformation zone ขนาดของรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ชนิดขอบของชิ้นเนื้อที่มีรอยโรค HSIL และ ผลชิ้นเนื้อจากการขูดบริเวณคอปากมดลูก โดยนำปัจจัยดังกล่าว มาหาความสัมพันธ์ถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการรักษาด้วยวิธีตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าซ้ำหรือมดลูกออก การศึกษานี้พบว่า ปัจจัยอายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี และรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Kingnate และคณะ¹⁴ พบว่าสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 หรือ 40 ปีที่มารับการตรวจคอลโปสโคปตามด้วยการตัดชิ้นเนื้อที่ปากมดลูก มีโอกาสพบรอยโรคทางพยาธิวิทยาขั้นสูง (CIN 2-3, AIS, cervical cancer, endometrial cancer) สูงกว่าสตรีที่อายุน้อยกว่าเป็น 2 เท่า

ตารางที่ 2 ข้อมูลของสตรี 6 ราย ที่พบรอยโรคหลงเหลือเป็นมะเร็งปากมดลูก

ลักษณะ	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
อายุ (ปี)	55	60	56	44	47	55
ภาวะหมดระดู	หมดระดู	หมดระดู	หมดระดู	ก่อนหมดระดู	ก่อนหมดระดู	หมดระดู
ผลเซลล์วิทยาปากมดลูก	ASC-H	HSIL	SCCA	AGC	HSIL	SCCA
ชนิดขอบของชิ้นเนื้อที่มีรอยโรค HSIL	Endo/ Ecto	Endo/ Ecto/ Deep	Endo/ Ecto	Endo	Ecto	Endo
การรักษาภายหลัง	TAH	TAH	TAH	LEEP/ RH	LEEP/ TAH	TAH
ผลวินิจฉัยสุดท้าย	Stage IA1 SCCA	Stage IA1 SCCA	Stage IA1 SCCA	Stage IB1 SCCA	Stage IA1 SCCA	Stage IA1 SCCA

Abbreviations: ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude HSIL; AGC, atypical glandular cells; Deep, deep margin; Ecto, ectocervical margin; Endo, endocervical margin; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LEEP, loop electrosurgical excision procedure; RH, radical hysterectomy; SCCA, squamous cell carcinoma; TAH, total abdominal hysterectomy

ตารางที่ 3 ปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและพบรอยโรคภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกชั้นสูงที่ขอบของชิ้นเนื้อด้วยการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate

ลักษณะ	รอยโรคหลงเหลือ (ร้อยละ)		Univariate	Multivariate	
	≤LSIL	≥HSIL	P-value	AOR (95% CI)	P-value
อายุ (ปี)					
≥35	49 (86.0)	55 (98.2)	0.032	10.8 (1.1-109.8)	0.045
<35	8 (14.0)	1 (1.8)			
จำนวนการคลอดบุตร					
≥1	52 (91.2)	55 (98.2)	0.206	Variable	
0	5 (8.8)	1 (1.8)		removed	
ระยะเวลาระหว่างการตัดปากมดลูกและการรักษาขั้นที่ 2 (วัน)					
>42	29 (50.9)	31 (55.4)	0.773	Variable	
≤42	28 (49.1)	25 (44.6)		removed	
ภาวะหมดระดู					
หมดระดู	18 (31.6)	23 (41.1)	0.393	Variable	
ก่อนหมดระดู	39 (68.4)	33 (58.9)		removed	
ผลการตรวจเอชไอวี (HIV)					
Neg	5 (8.8)	5 (8.9)	1.000	Variable	
Pos	52 (91.2)	51 (91.1)		removed	
การใช้ยาคุมกำเนิด					
ใช่	17 (29.8)	9 (16.1)	0.130	Variable	
ไม่ใช่	40 (70.2)	47 (83.9)		removed	
ผลเซลล์วิทยาปากมดลูก					
Major abnormalities	44 (77.2)	48 (85.7)	0.086	Variable	
Minor abnormalities	13 (22.8)	6 (10.7)		removed	
Glandular lesion	0 (0.0)	2 (3.6)			

ตารางที่ 3 ปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าและพบรอยโรคภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกชั้นสูงที่ขอบของชิ้นเนื้อด้วยการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate (ต่อ)

ลักษณะ	รอยโรคหลงเหลือ (ร้อยละ)		Univariate	Multivariate	
	≤LSIL	≥HSIL	P-value	AOR (95% CI)	P-value
ประวัติผลเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติ					
มี	7 (12.3)	4 (7.1)	0.546	Variable	
ไม่มี	50 (87.7)	52 (92.9)		removed	
รอยโรคจากการตรวจคอลโปสโคป					
HGL	38 (66.7)	43 (76.8)	0.399	Variable	
LGL	11 (19.3)	6 (10.7)		removed	
Normal	8 (14)	7 (12.5)			
ชนิดของ transformation zone (TZ type)					
TZ type 3	38 (66.7)	35 (62.5)	0.790	Variable	
TZ type 1, 2	19 (33.3)	21 (37.5)		removed	
ขนาดของรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า					
3-4 quadrants	9 (15.8)	41 (73.2)	<0.001	9.5 (3.4-26.2)	<0.001
0-2 quadrants	48 (84.2)	15 (26.8)			
ชนิดขอบของชิ้นเนื้อที่มีรอยโรค HSIL					
-Endo	31 (54.4)	26 (46.4)	0.449	Variable	
-Endo/ Others	16 (28.1)	22 (39.3)		removed	
-Ecto	10 (17.5)	8 (14.3)			
ผลชิ้นเนื้อจากการขูดบริเวณคอปากมดลูก (ECC)					
Pos	23 (46.9)	26 (60.5)	0.277	Variable	
Neg	26 (53.1)	17 (39.5)		removed	

Abbreviations: ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude HSIL; AGC, atypical glandular cells; Adeno CA, adenocarcinoma; Deep, deep margin; Ecto, ectocervical margin; Endo, endocervical margin; ECC, endocervical curettage; HIV, human immunodeficiency virus; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; HGL, high-grade lesion; LEEP, loop electrosurgical excision procedure; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; LGL, low-grade lesion; RH, radical hysterectomy; SIL, squamous intraepithelial lesion; SCCA, squamous cell carcinoma; TAH, total abdominal hysterectomy

แสดงให้เห็นว่าอายุที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับการพบรอยโรคทางพยาธิวิทยาชั้นสูง การศึกษาก่อนหน้านี้ของ Fu และคณะ¹⁰ พบว่า ปัจจัยอายุสตรีมากกว่า 35 ปี สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าอายุสตรีมากกว่า 35 ปี มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก สูงกว่าอายุสตรีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี เป็น 3.6 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ ที่พบว่าอายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก สูงกว่าอายุสตรีน้อยกว่า 35 ปี เป็น 10.8 เท่า

ในการศึกษานี้ยังพบว่า ปัจจัยรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants ในสตรีที่มารับการตรวจคอลโปสโคปก่อนทำการตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้า มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ารอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก สูงกว่ารอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าที่มีขนาด 1-2 quadrants เป็น 9.5 เท่า ซึ่งเข้าได้กับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Ayhan และคณะ⁹ ที่พบว่ารอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง (>50% involvement of cervical circumference) มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก สูงกว่ารอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห้วงไฟฟ้าที่มีขนาดแคบ เป็น 5.1 เท่า

เมื่อดูข้อมูลพื้นฐานของสตรีทั้งหมด 6 ราย ที่มีรอยโรคหลงเหลือเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้น พบว่าสตรีส่วนใหญ่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน, มีผลเซลล์วิทยาปากมดลูกก่อนตรวจคอลโปสโคปผิดปกติชนิดรุนแรง (ASC-H/ HSIL/ SCCA) และพบรอยโรคที่บริเวณขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูกด้านใน

(endocervical margin) จากข้อมูลดังกล่าว การดูแลสตรีในกลุ่มนี้ ต้องมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดในกรณีที่ไม่สามารถทำการรักษาภายหลังโดยวิธีการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าซ้ำหรือมดลูกออกได้

ข้อจำกัดในการศึกษา

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ จำนวนขนาดตัวอย่างที่น้อย ประกอบกับการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนและการสแกนและเก็บข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ พบว่าข้อมูลบางอย่างไม่ครบถ้วน ทำให้ต้องตัดออกจากการวิเคราะห์ และข้อมูลบางอย่างไม่สามารถนำมาวิเคราะห์เป็นปัจจัยทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังการตัดปากมดลูกซ้ำหรือมดลูกออกได้ เนื่องจากไม่ได้มีการบันทึกไว้ก่อนหน้านี

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่า ปัจจัยที่สามารถทำนายถึงการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีที่ได้รับการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าและพบรอยโรคภายในเยื่อบุผิวปากมดลูกชั้นสูงที่ขอบของชิ้นเนื้อได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุสตรีมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี และรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants ดังนั้นสตรีที่มีปัจจัยดังกล่าว ควรได้รับการรักษาต่อโดยการตัดปากมดลูกซ้ำหรือมดลูกออก

กิตติกรรมประกาศ

ผู้พิมพ์ขอขอบพระคุณ นางรจนา เพ็ญจันทิก นักวิจัยงานบริหารงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้ช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูลและให้คำปรึกษาทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Cervical Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide in 2018: Summary [Internet]. [cited April 25, 2020]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
2. Cancer Registry Unit, Information Technology Division, National Cancer Institute, Department of medical services, Ministry of public health. Hospital-based cancer registry 2018. Bangkok, Thailand, 2019.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-53.
4. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24: 132-43.

6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmsow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24: 102-31.
7. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1665-79.
8. ปิยวัฒน์ เลาวหุดานนท์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วีรุฒิ อิมสำราญ. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก. กรุงเทพฯ: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2561: 1-109.
9. Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscü E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 1-6.
10. Fu Y, Chen C, Feng S, Cheng X, Wang X, Xie X, et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 851-6.
11. Kietpeerakool C, Khunamompong 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 Gynaecol Res* 2007; 33: 660-4.
12. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V. n4Studies: Sample size and power calculations for iOS.: The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund & Prince of Songkla University; 2014.
13. Wayne WD. Biostatistics: A foundations of analysis in the health sciences (6th ed.): John Wiley&Sons, Inc.; 1995.
14. Kingnate C, Supoken A, Kleebkao P, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Kietpeerakool C. Is Age an Independent Predictor of High-Grade Histopathology in Women Referred for Colposcopy after Abnormal Cervical Cytology? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 7231-5.