

ความสำคัญทางคลินิกของขอบชั้นเนื้อจากการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยโดยใช้กระแสไฟฟ้า

ฉันทวัฒน์	เซนะกุล	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*
สุนนมาลย์	มนัสศิริวิทยา	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*
ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*
นันทนา	แก้วพิลา	พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยา**
สุระ	โคมแจ่ม	พ.บ., ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของการพบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษาด้วยการทำ LEEP (loop electrosurgical excision procedure) และความสัมพันธ์ของขอบชั้นเนื้อกับรอยโรคที่เหลืออยู่จากชั้นเนื้อโดยการตัดมดลูก

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงพรรณนา

กลุ่มตัวอย่าง: สตรีที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาด้วยการทำ LEEP และมีผลพยาธิวิทยาเป็น CIN (cervical intraepithelial neoplasia) ถึง microinvasive จำนวน 106 ราย ในช่วงเวลาดังแต่เดือนมิถุนายน 2539 - เดือนพฤษภาคม 2544

วิธีดำเนินการวิจัย: ผู้วิจัยทำการรวบรวมและทบทวนประวัติ รวมทั้งผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อที่ตัด ขอบของรอยโรค (margin) และผลทางพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อจากการทำผ่าตัดเอามดลูกออก รวมทั้งผลทางเซลล์วิทยาและพยาธิวิทยาจากการตรวจติดตาม ของสตรีที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาด้วยการทำ LEEP จากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก

ตัววัดที่สำคัญ: อัตราการพบรอยโรคที่ขอบของชั้นเนื้อ และรอยโรคที่เหลือจากการตัดมดลูก

ผลการวิจัย: จากการศึกษาในช่วงเวลาดังกล่าวพบว่าผู้ป่วย 43 ราย (ร้อยละ 40.6) มีรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อ การพบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อจะพบในกลุ่มที่เป็น microinvasive มากที่สุด (ร้อยละ 71.4) ส่วนกลุ่ม HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) พบร้อยละ 38.2 และกลุ่ม LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) พบร้อยละ 25.0 ในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเอามดลูกออก 58 ราย ความชุกของรอยโรคที่เหลือ เท่ากับ ร้อยละ 40.6 ในกลุ่มที่พบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อ ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่พบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อ (ร้อยละ 11.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$)

สรุป: ความชุกของรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อจากการทำ LEEP พบร้อยละ 40.6 ความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการพบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อ และรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อเป็นปัจจัยสำคัญของการพบรอยโรคที่เหลือ

* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** ภาควิชาพยาธิวิทยา มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Abstract

Clinical Significance of Surgical Margin from Loop Electrosurgical Excision Procedure

Chantawat	Sheanakul	MD*
Sumonmal	Manusirivithaya	MD*
Siriwan	Tangjitgamol	MD*
Nantana	Kaewpila	MD**
Sura	Chomchalaem	MD*

* Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Department of Pathology, Srinakharinwirot University

Objective: To determine the prevalence and the correlated factors of unfree surgical margin from LEEP (loop electrosurgical excision procedure) together with the relationship between surgical margin and residual disease.

Study design: Retrospective descriptive study.

Subjects: One hundred and six women who underwent LEEP and were diagnosed as cervical intraepithelial neoplasia to microinvasive cervical cancer at BMA Medical College and Vajira Hospital between June 1, 1996 and May 31, 2001.

Methods: Medical records and follow up information of the target population were retrospectively reviewed concerning the personal history, surgical margin from LEEP, pathological reports from LEEP and hysterectomy specimens.

Main outcome measures: Prevalence of unfree surgical margin from LEEP, residual disease from hysterectomy specimens.

Results: During the period of study, unfree surgical margin was found in 43 cases (40.6 %). Unfree surgical margin was found in 71.4% of the patients with the diagnosis of microinvasive, 38.2% and 25.0% in patients with HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) and LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) respectively. From 58 cases who underwent hysterectomy, residual disease was found in 40.6% of unfree surgical margin which was significantly higher than 11.5% in those with free surgical margin ($p=0.014$).

Conclusion: The prevalence of unfree surgical margin from LEEP in this study was 40.6%. Severity of disease was the significant prognostic factor for unfree surgical margin and this positive margin was significantly correlated with the higher incidence of residual disease.

Key words: surgical margin, residual disease, LEEP

บทนำ

มะเร็งปากมดลูก เป็นโรคที่มีความสำคัญอย่างมากในประเทศไทย เนื่องจากพบได้มากเป็นอันดับ 1 ของมะเร็งในสตรี ในปี พ.ศ. 2542 พบอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกในประเทศไทย 20.9 ต่อประชากรแสนราย โดยมีผู้ป่วยใหม่จำนวน 5,462 รายต่อปี¹ นอกจากนั้นมะเร็งปากมดลูกยังเป็นสาเหตุการตายเป็นอันดับต้นๆ ถ้าไม่ได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะแรก

การตรวจ Papanicolaou smear (Pap smear) เป็นวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่นิยมใช้กันทั่วไปในปัจจุบัน เนื่องจากทำได้ง่าย สามารถใช้กับประชากรจำนวนมาก ราคาไม่แพงและมีความแม่นยำสูง เมื่อพบว่ามีความผิดปกติจึงจะตัดชิ้นเนื้อ (cervical biopsy) ไปเพื่อตรวจวินิจฉัยต่อซึ่งถ้าพบว่าเป็นมะเร็งจะต้องประเมินระยะของโรคโดยใช้ clinical staging ตามแบบของ FIGO (international federation of gynecology and obstetrics)² ซึ่งจะใช้ในการกำหนดแนวทางการรักษาต่อไป

การทำ punch biopsy นั้นสามารถทำได้เลยในรายที่เห็นรอยโรคชัดเจน ส่วนในรายที่ไม่เห็นรอยโรคชัดเจนก็จะใช้การส่องกล้อง colposcope เพื่อเลือกบริเวณที่จะตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ (colposcopically directed biopsy) อย่างไรก็ตามมีหลายกรณีที่ผลจากการตัดชิ้นเนื้อไม่สามารถให้ข้อมูลคำตอบได้เพียงพอ เช่น ผลจาก biopsy เป็น microinvasive, endocervical curettage พบเซลล์ผิดปกติ colposcope ไม่เห็น transitional zone หรือ ผล Pap smear แตกต่างจากผลการตัดชิ้นเนื้อมาก เป็นต้น ในกรณีเหล่านี้จำเป็นต้องทำการตัดปากมดลูกให้ใหญ่ขึ้นเป็นรูปกรวย (cervical conization) เพื่อให้ได้ข้อมูลมากขึ้น นอกจากนั้นยังอาจเป็นการรักษามะเร็งปากมดลูกในระยะก่อนลุกลามและมะเร็งระยะเริ่มแรกในสตรีที่ยังต้องการมีบุตรต่อไป

การทำ conization นั้นทำได้หลายวิธีเช่น cold-knife หรือ laser conization (CKC) ต่อมาได้มีการพัฒนาจนมาถึง loop electrosurgical excision procedure (LEEP) ที่เริ่มมีการใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 ในประเทศฝรั่งเศส เป็นการใช้กระแสไฟฟ้าสลับที่ความถี่สูง ระหว่าง 350,000-4,000,000 รอบต่อวินาที ผ่านขดลวด stainless steel ที่ทำเป็นห่วง โดยกระแสไฟฟ้าจะทำให้เกิดพลังงานความร้อนสูงพอที่จะตัดเนื้อเยื่อได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ CKC แล้วพบว่า LEEP มีข้อดีกว่าคือ ค่าใช้จ่ายต่ำกว่า ใช้เครื่องมือน้อยกว่า ทำงาน ไม่ต้องใช้เวลาฝึก

ทักษะมาก ไม่เสียเวลามาก เสียเลือดน้อย และสามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้³ ชิ้นเนื้อที่ตัดได้จะต้องนำไปตรวจพยาธิสภาพว่า มีความผิดปกติในระดับใดและตัดชิ้นเนื้อได้ครอบคลุมบริเวณที่มีความผิดปกติทั้งหมดหรือไม่ โดยอาจจะต้องมีการรักษาต่อ ถ้าชิ้นเนื้อที่ตัดได้ไม่ครอบคลุมบริเวณที่มีความผิดปกติทั้งหมด ดังนั้นการรายงานผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการทำ LEEP นั้น นอกจากจะรายงานผลชิ้นเนื้อโดยหลักแล้วจะมีการกล่าวถึงขอบของรอยโรค (margin) ด้วยว่า ครอบคลุมเซลล์ที่ผิดปกติหรือไม่ ถ้าครอบคลุมเรียกว่า free margin ถ้าไม่ครอบคลุม เรียกว่า unfree margin โดยพบว่า unfree margin มีอุบัติการณ์ของการพบรอยโรคกลับเป็นซ้ำมากกว่า การพยากรณ์โรคเร็วกว่า⁴⁻⁶ ทำให้ต้องทำการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด หรือทำการรักษาต่อไป เช่น LEEP ซ้ำหรือตัดมดลูก เป็นต้น อย่างไรก็ตามกระแสไฟฟ้าที่ใช้ในการทำ LEEP นี้จะทำให้เนื้อเยื่อบิดเบี้ยวเกิดความเสียหายที่บริเวณขอบ (margin) ของชิ้นเนื้อ^{6,7} ทำให้การแปลผลทางพยาธิวิทยาทำได้ยากในบางครั้ง จนการวินิจฉัยเกิดข้อผิดพลาดได้ หรือมีการรักษาที่มากเกินไปจนเกิดความจำเป็น

ปัจจุบันในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลนิยมใช้ LEEP แทน CKC และ laser conization มาตั้งแต่ พ.ศ. 2539 เนื่องจากข้อดีของ LEEP ดังกล่าวแล้วข้างต้น พบว่ามีกรายงานทางพยาธิสภาพว่า unfree margin ในผู้ป่วยหลายราย ผู้วิจัยจึงต้องการทำการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการพบรอยโรคที่ขอบจากการทำ LEEP ความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่เป็น และความสัมพันธ์ของ surgical margin กับการพบรอยโรคที่เหลืออยู่จากการตัดมดลูก ทั้งนี้เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตรวจติดตามและให้การดูแลรักษาผู้ป่วย

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

สตรีที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาโดยการทำ LEEP ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2539 ถึง เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2544 และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ จำนวน 106 ราย

Inclusion criteria

ผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP เป็น

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) หรือ microinvasive

Exclusion criteria

1. ไม่สามารถติดตามเวชระเบียนนอกของผู้ป่วยได้
2. เวชระเบียนผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยดังกล่าวมีข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือสูญหาย

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลวิจัย เวชระเบียนผู้ป่วยนอกของสตรีที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาโดยการทำให้ LEEP ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2539 ถึงเดือนพฤษภาคม 2544 เครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลและโปรแกรม SPSS

วิธีการดำเนินการวิจัย

ตรวจสอบรายชื่อของสตรีที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาโดยการทำให้ LEEP ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน 2539 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม 2544 แล้วดำเนินการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยเก็บข้อมูลในส่วนของอายุ parity ข้อมูลการทำ LEEP ผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อปากมดลูกจาก LEEP รวมทั้ง LEEP margin และ ผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อมดลูกจากการผ่าตัดมดลูกออก รวมทั้งการตรวจติดตามผู้ป่วย บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลวิจัย นำข้อมูลที่บันทึกได้ไปวิเคราะห์โดยเครื่องคอมพิวเตอร์โปรแกรม SPSS version 9.0⁸

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ นำเสนอข้อมูลในรูป พิสัย ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอข้อมูลในรูปจำนวน ร้อยละ โดยใช้ Chi square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสมในการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p-value = 0.05) ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

นิยามตัวแปร

1. CIN⁹ (cervical intraepithelial neoplasia) หมายถึง ภาวะการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและลักษณะของเซลล์เยื่อ

squamous จัดทำโดย WHO ซึ่งแบ่งระยะความรุนแรงเป็น

1.1 CIN I = mild dysplasia มีความผิดปกติเฉพาะ ใน lower 1/3 ของชั้นเยื่อ squamous

1.2 CIN II = moderate dysplasia มีความผิดปกติเฉพาะใน lower 2/3 ของชั้นเยื่อ squamous

1.3 CIN III = severe dysplasia หรือ carcinoma in situ มีความผิดปกติเกือบทั้งหมด หรือทั้งหมดของชั้นเยื่อ squamous แต่ไม่ทะลุลงมามากกว่า basement membrane

2. SIL¹⁰ (squamous intraepithelial lesion) หมายถึง การจำแนกความผิดปกติทางเซลล์วิทยา ในอีกระบบหนึ่ง ที่เรียกว่า Bethesda system โดยยังคงใช้ควบคู่ไปกับ ระบบการแบ่งแบบ CIN

2.1 LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) หมายถึง ความผิดปกติของเซลล์ที่เทียบได้กับ CIN I หรือ HPV (human papilloma viruses)

2.2 HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) หมายถึง ความผิดปกติของเซลล์ที่เทียบได้กับ CIN II หรือ CIN III

3. Microinvasive⁹ หมายถึง มะเร็งปากมดลูกที่ลุกลามทะลุชั้น basement membrane ในระยะเริ่มแรก โดยลงไป ในชั้น สโตรมา ไม่เกิน 5 มม. และไม่กว้างเกิน 7 มม.

4. Invasive carcinoma⁹ หมายถึง มะเร็งปากมดลูกในระยะที่ลุกลามชัดเจน

5. LEEP⁹ (loop electrosurgical excision procedure) หมายถึง การใช้กระแสไฟฟ้าสลับที่ความถี่สูงระหว่าง 350,000-4,000,000 รอบต่อวินาที ผ่านขดลวด stainless steel ที่ทำเป็นห่วง กระแสไฟฟ้าจะทำให้เกิดพลังงานความร้อนสูงพอที่จะตัดเนื้อเยื่อได้ และนำไปตรวจทางพยาธิวิทยา

5.1 Free margin หมายถึง ไม่พบความผิดปกติของเซลล์ที่ขอบของชิ้นเนื้อจากการตัดด้วย LEEP

5.2 Unfree margin หมายถึง พบความผิดปกติของเซลล์ที่ขอบของชิ้นเนื้อจากการตัดด้วย LEEP

5.2.1 Unfree endocervical margin หมายถึง พบความผิดปกติของเซลล์ที่ขอบของชิ้นเนื้อบริเวณ endocervix

5.2.2 Unfree ectocervical margin หมายถึง พบความผิดปกติของเซลล์ที่ขอบของชิ้นเนื้อบริเวณ ectocervix

5.2.3 Unfree ecto-endocervical margin

หมายถึง พบความผิดปกติของเซลล์ที่ขอบของชั้นเนื้อทั้งบริเวณ ectocervix และ endocervix

6. Residual disease^๑ หมายถึง รอยโรคที่ยังหลงเหลืออยู่ หลังจากทำ LEEP ไปแล้ว ซึ่งวินิจฉัยได้จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการตัดมดลูก

ผลการวิจัย

ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2539 ถึงเดือนพฤษภาคม 2544 มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษาโดยการทำ LEEP ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลจำนวนทั้งสิ้น 164 ราย สามารถติดตามเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเพื่อทำการศึกษาวินิจฉัยได้ 139 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CIN หรือ microinvasive ทั้งสิ้น 106 ราย ดังตารางที่ 1 ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายในการศึกษาครั้งนี้ สาเหตุของการทำ LEEP เรียงจากมากไปหาน้อยดังนี้ เพื่อการรักษา ร้อยละ 54.7 unsatisfied colposcopy ร้อยละ 17.9 ผลพยาธิวิทยาจาก Pap smear และ colposcope ไม่ตรงกัน ร้อยละ 14.2 สงสัย invasive carcinoma ร้อยละ 10.4 และ microinvasive carcinoma ร้อยละ 2.8 ผู้ป่วยทั้ง 106 รายมีอายุเฉลี่ย 40.71 ± 0.83 ปี โดยมีช่วงอายุอยู่ระหว่าง 20-70 ปี จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์เฉลี่ย 1.95 ± 1.36 ครั้ง

ตารางที่ 1 ผลทางพยาธิวิทยาจาก LEEP

Diagnosis	n	%
Normal	2	1.4
Cervicitis or metaplasia	23	16.5
LSIL (CIN I / HPV)	8 *	5.8
HSIL (CIN II-III / CIS)	89 *	64.0
Microinvasive	9 *	6.5
Invasive	8	5.8
Total	139	100.0

*กลุ่มประชากรเป้าหมายในการศึกษา รวม 106 ราย

เมื่อนำมาทำการศึกษารอง surgical margin พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 106 ราย มี unfree surgical margin จำนวน 43 ราย (ร้อยละ 40.6, 95% CI 31.3%-49.9%) โดยสามารถจำแนกเป็น unfree endocervical margin จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 9.4) unfree ectocervical margin

จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 8.5) และ unfree endoectocervical margin จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 22.7)

เมื่อนำมาศึกษาเทียบกับอายุ พบว่าพบจำนวนของผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี มี unfree surgical margin 21 ราย (ร้อยละ 46.7) ในขณะที่ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี พบ unfree surgical margin 22 ราย (ร้อยละ 36.1) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Chi-square test, $p = 0.272$)

ในด้านความรุนแรงของโรคจากพยาธิสภาพของปากมดลูกจากการทำ LEEP พบว่าผู้ป่วยที่เป็น microinvasive มีอัตราการพบ unfree surgical margin 7 จาก 9 ราย (ร้อยละ 77.8) มากกว่ากลุ่มที่เป็น intraepithelial lesions (LSIL และ HSIL) ซึ่งพบเพียง 36 จาก 97 ราย (ร้อยละ 37.1) ซึ่งความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's exact test, $p = 0.029$)

ผู้ป่วย 106 ราย ได้รับการรักษาต่อโดยการทำ hysterectomy 58 ราย (ร้อยละ 54.7) โดยที่ระยะเวลาเฉลี่ย จากการทำให้ LEEP ถึงวันที่ตัดมดลูกเท่ากับ 46 วัน (พิสัย 1-161 วัน) ผู้ป่วยร้อยละ 70.7 ได้รับการตัดมดลูกหลังทำ LEEP ภายในเวลา 2 เดือน และร้อยละ 87.9 ภายในระยะเวลา 3 เดือน

ในผู้ป่วยที่นำไปรักษาต่อด้วยการทำ hysterectomy 58 รายนั้น ได้ส่งชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อดู residual disease พบว่า ในกลุ่มที่ free margin อัตราการพบ residual disease น้อยกว่ากลุ่มที่ unfree surgical margin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบ residual disease ในกลุ่มที่ unfree ectocervical margin มากที่สุด รองลงมาเป็น unfree endocervical margin และ unfree ecto-endocervical margin ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 LEEP surgical margin เปรียบเทียบกับ residual disease ที่พบจากชิ้นเนื้อ

Margin	Negative residual n (%)	Positive residual n (%)	Total
Free*	23 (88.5)	3 (11.5)	26
Unfree*	19 (59.4)	13 (40.6)	32
ectocervix	2 (28.6)	5 (71.4)	7
endocervix	4 (50.0)	4 (50.0)	8
ecto-endocervix	13 (70.5)	4 (23.5)	17
Total	42 (72.4)	16 (27.6)	58

* เปรียบเทียบ free margin กับ unfree margin $p = 0.014$ (Chi square test)

ในกลุ่มผู้ป่วย free surgical margin ที่พบ residual disease นั้นทั้ง 3 ราย ผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP พบว่าเป็น HSIL และ residual disease จากการตัดมดลูกก็เป็น HSIL สำหรับในกลุ่มที่ unfree surgical margin นั้น residual disease ที่พบจากการตัดมดลูกเกือบทั้งหมดจะมีพยาธิสภาพเช่นเดียวกับผลพยาธิวิทยาที่ได้จากการทำ LEEP แต่มี 2 รายที่ผลพยาธิสภาพจากการตัดมดลูกรุนแรงกว่าผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP โดยที่ผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP เป็น HSIL ทั้ง 2 ราย ผู้ป่วยรายแรกมี unfree ectocervical margin ผลชิ้นเนื้อจากการทำ simple hysterectomy เป็น microinvasive (stage Ia₁) รายนี้ไม่ต้องให้การรักษาต่อ สำหรับอีกรายมี unfree endocervical margin ผลชิ้นเนื้อจากการทำ simple hysterectomy เป็น invasive squamous cell carcinoma รายนี้ ต้องให้รังสีรักษาต่อหลังผ่าตัด

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาต่อด้วยการทำ hysterectomy จำนวนทั้งหมด 48 ราย ได้นัดมาตรวจติดตาม ต่อด้วยการทำ Pap smear ร่วมกับ colposcopy ในบางราย พบว่า มี 15 รายที่ไม่ได้มา follow up (ร้อยละ 31.2) ผู้ป่วยที่เหลือที่มา follow up พบว่า ได้รับการตรวจด้วย Pap smear เฉลี่ยคนละ 3.0±2.2 ครั้ง ในช่วงเวลาเฉลี่ย 16.1±13.0 เดือน และพบว่า 31 รายจาก 33 ราย ผล Pap smear จากการตรวจติดตามต่อมาปกติ โดยตลอด มี 2 ราย มีความผิดปกติ โดยรายที่ 1 ได้รับการวินิจฉัยจาก LEEP ว่าเป็น CIN III unfree ecto - endocervix margin มาตรวจติดตาม ด้วย colposcopy และ ทำ direct biopsy พบว่าเป็น HPV หลังจากนั้น Pap smear เป็น class I-II และไม่ได้มาตรวจติดตามในเวลาต่อมา (1 ปี 2 เดือน หลังทำ LEEP) รายที่ 2 ได้รับการวินิจฉัยจาก LEEP ว่าเป็น CIN II free surgical margin, anti HIV reactive มาตรวจติดตามด้วย colposcopy และ ทำ colposcopic directed biopsy (CDB) พบว่าเป็น HPV หลังจากนั้น Pap smear เป็น class I ตลอด 1 ปี 9 เดือน

วิจารณ์

การทำ LEEP เป็นวิธีการทำ conization วิธีหนึ่ง ซึ่งนิยมใช้กันทั่วไปในปัจจุบัน เนื่องจากสะดวก ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการรักษา CIN ได้ดี แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการทำ CKC แล้ว ยังพบข้อด้อยอยู่บ้าง คือจะพบอัตราการเกิด residual disease มากกว่า ดังเช่น การศึกษาของ Huang และ

Hwang¹¹ ทำการศึกษาอัตราการเกิด residual disease หลังการทำ LEEP เปรียบเทียบกับหลังการทำ CKC โดยทุกรายจะได้รับการทำ hysterectomy ต่อ พบว่า residual disease ที่พบจากชิ้นเนื้อจากการตัดมดลูกของผู้ป่วยหลังทำ LEEP สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CKC ชัดเจน (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 27.5 ตามลำดับ) มีการศึกษาต่างๆ ที่พบความสัมพันธ์ของ surgical margin กับ residual disease^{4-6,11} รวมทั้งการเกิด persistent หรือ recurrent disease¹² โดยส่วนใหญ่พบว่า อัตราการพบ residual disease หรือ persistent หรือ recurrent disease สัมพันธ์โดยตรงกับการพบ unfree surgical margin จาก LEEP หรือ ECC positive แต่ก็มีอัตราแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา

จากผลการวิจัยนั้น พบว่าความชุกของการพบ unfree surgical margin ในผู้ป่วยหลังทำ LEEP เท่ากับร้อยละ 40.6 (95%CI 30.3%-49.9%) ซึ่งมีแนวโน้มจะสูงกว่างานวิจัยของ Murdoch⁴ และ Felix⁵ ซึ่งพบเพียงร้อยละ 35.5 และ ร้อยละ 33.3 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในการทำ LEEP แต่ละครั้ง การคาดคะเนความลึกให้เหมาะสมนั้นทำได้ยาก เนื่องจากถ้าตัดลึกเกินไปก็จะทำให้เลือดออกมากได้ แต่การตัดชิ้นเนื้อตื้นเกินไปก็ทำให้พบ unfree surgical margin ได้มาก นอกจากนี้ การทำ LEEP ในหลายรายไม่ได้ทำพร้อมกับ colposcopy ทำให้คะแนนขอบรอยโรคได้ยาก ดังนั้นจึงเป็นเหตุให้พบ unfree ectocervical margin สูง อีกประการหนึ่งคือ รายงานของ Murdoch⁴ และ Felix⁵ ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น CIN เท่านั้น แต่การศึกษานี้ศึกษารวมผู้ป่วยที่เป็นทั้ง CIN และ microinvasive ซึ่งผู้ป่วย microinvasive มีอุบัติการณ์ของ unfree margin สูงกว่า CIN อย่างไรก็ดีถ้าพิจารณาเฉพาะกลุ่ม CIN อุบัติการณ์ของ unfree margin ในการศึกษานี้เท่ากับ ร้อยละ 37.1 ซึ่งไม่แตกต่างมากนักจากการศึกษาของ Murdoch และ Felix^{4,5} ส่วนรายงานอุบัติการณ์ของ unfree margin จากการทำ LEEP ในประเทศไทยโดย ประภาพร สู่ประเสริฐ⁶ พบร้อยละ 53.8 ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้มาก ทั้งนี้คงเนื่องมาจากการศึกษานี้ ทำเฉพาะในรายที่ได้รับการตัดมดลูกด้วยเท่านั้น และยังรวมผู้ป่วยที่เป็น invasive carcinoma ไว้ในการศึกษาด้วย จึงน่าจะเป็นเหตุผลที่มีอุบัติการณ์ของ unfree margin สูง

สำหรับปัจจัยที่จะมีผลต่อการพบ unfree margin นั้น รายงานนี้พบว่า ความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อ unfree margin โดยที่ผลพยาธิวิทยาที่เป็น microinvasive จะมีอุบัติการณ์ของ unfree surgical margin สูงกว่า HSIL

และ LSIL ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Murdoch⁴ ซึ่งพบว่า CIN III มี unfree surgical margin มากที่สุด (ร้อยละ 46.7) รองลงมาเป็น CIN II และ CIN I ตามลำดับ (ร้อยละ 38.4 และร้อยละ 25.8) ทั้งนี้คงเนื่องมาจากพยาธิสภาพที่รุนแรงขึ้น ทำให้มีรอยโรคกว้างและลึกขึ้น ทำให้พบ unfree surgical margin มากขึ้น ส่วนในด้านอายุ รายงานนี้พบว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี มีโอกาสพบ unfree surgical margin มากกว่าผู้ที่อายุเท่ากับหรือมากกว่า 40 ปี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าอายุเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์ unfree surgical margin ซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไป จึงน่าจะมีการทำวิจัยที่มีกลุ่มตัวอย่างมากกว่านี้ สำหรับจำนวนครั้งของการตั้งครรภ์นั้น มีผู้ศึกษาสรุปได้ว่ามักพบมากในผู้หญิงที่มีบุตรมากกว่า 5 คนขึ้นไป¹³ ซึ่งในงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยมีจำนวนการตั้งครรภ์เฉลี่ย 1.95 และมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่มีจำนวนการตั้งครรภ์มากกว่า 5 ครั้ง จึงไม่ได้นำมาปัจจัยนี้มาศึกษา

งานวิจัยนี้พบความชุกของ residual disease หลังการทำ LEEP เท่ากับร้อยละ 27.6 โดยที่ status of margin เป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการพบ residual disease อย่างมีนัยสำคัญ คือ unfree margin พบ residual disease ได้ถึง ร้อยละ 40.6 เทียบกับ free margin ที่พบเพียงร้อยละ 11.5 สอดคล้องกับรายงานของ Felix⁵ และประภาพร⁶ ซึ่งพบ residual disease ใน unfree margin ร้อยละ 50.0 และร้อยละ 33.0 ตามลำดับ แต่สิ่งที่พึงพิจารณาคือ ผู้ป่วยที่ unfree margin จากการทำ LEEP นั้น แนะนำให้ผู้ป่วยดัดมดลูกต่อจะเหมาะสมหรือไม่ เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่แม้ unfree margin ก็ไม่พบ residual disease โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษาของ Murdoch⁴ ซึ่งพบ residual disease หลัง unfree margin จาก LEEP เพียงร้อยละ 10.0 ทั้งนี้เชื่อว่า อาจเนื่องมาจากการใช้ ball electrode เพื่อห้ามเลือด อาจจะได้ผลในการทำลายเนื้อเยื่อที่ขอบด้วย รวมทั้งกระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกายอาจทำให้มีการทำลาย residual disease ได้⁴ ในทางตรงข้ามการทำ simple hysterectomy อาจจะไม่เพียงพอในบางราย เนื่องจากรอยโรคที่เหลืออยู่รุนแรงกว่าผลพยาธิวิทยาจากการทำ LEEP ส่วนรายที่ free margin นั้น ก็ยังต้องติดตามผู้ป่วยด้วย เพราะแม้กลุ่มนี้จะมีโอกาสน้อยที่จะมี residual disease แต่ทุกรายงานก็ยังพบ residual disease ในกลุ่มนี้ได้ด้วยอุบัติการณ์ต่างกันไป (ร้อยละ 2.6 ถึงร้อยละ 18)⁴⁻⁶

สำหรับความสัมพันธ์ของตำแหน่งที่ unfree margin

กับ residual disease นั้น รายงานนี้พบว่ากลุ่มที่มี unfree ectocervical margin มีอุบัติการณ์ของ residual disease สูงที่สุด ซึ่งต่างจากรายงานของ ประภาพร⁶ ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ unfree endocervical margin จะมีโอกาสพบ residual disease มากที่สุด ส่วนรายงานของ Murdoch⁴ พบว่ารายที่ unfree margin ทั้งที่ ectocervix และ endocervix จึงจะมีอุบัติการณ์การพบ residual disease มากที่สุด สำหรับรายงานของ Felix⁵ นั้น พบว่าการที่มีเซลล์ผิดปกติจากการขูดปากมดลูก (positive ECC) จะสัมพันธ์กับ residual disease มากที่สุด ซึ่งการทำ LEEP ที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ไม่ได้ทำ ECC ทุกราย จึงไม่มีข้อมูลในส่วนนี้มาเปรียบเทียบกับรายงานอื่น อย่างไรก็ตามการที่ข้อมูลในส่วนนี้แตกต่างกันมาก คงเป็นเพราะแต่ละรายงานศึกษาจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก โดยเฉพาะรายงานนี้มีผู้ป่วยในกลุ่ม unfree ectocervical margin เพียง 7 ราย เท่านั้น

ในแง่ของการเกิดซ้ำ (recurrent) หรือคงอยู่ (persistent) หลังการรักษา นั้น Narducci¹² ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับ surgical margin พบว่า unfree surgical margin ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่จะทำให้เกิด recurrent และ persistent CIN โดยจากจำนวนผู้ป่วยที่พบ unfree surgical margin และใช้วิธีตรวจติดตามจำนวน 59 ราย พบ recurrent และ persistent disease ร้อยละ 15.3 (9 ราย) และร้อยละ 32.2 (19 ราย) ตามลำดับ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ hysterectomy และมารับตรวจติดตาม 33 ราย พบมีเพียง 2 ราย ที่มีความผิดปกติเกิดซ้ำเป็น HPV โดยที่เคยเป็น CIN III unfree ecto - endocervix margin และ CIN II free surgical margin, anti HIV reactive อย่างละ 1 ราย อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้ป่วยที่เกิดซ้ำนี้น้อยมาก จึงยังไม่อาจสรุปความสัมพันธ์ได้ชัดเจนและคงต้องมีการศึกษาตรวจติดตามต่อไป

สรุป

ความชุกของรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อ จากการทำ LEEP พบร้อยละ 40.6 ความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการพบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อ และรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อเป็นปัจจัยสำคัญของการพบรอยโรคที่เหลือ ข้อมูลพื้นฐานนี้คาดว่าจะนำมาใช้ประโยชน์ในการพิจารณาเลือกแนวทางการรักษา การตรวจติดตาม และให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย ตลอดจนนำมาศึกษาพัฒนาเทคนิคการทำ LEEP ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์โอกาส ไทยพิสุทธิกุล หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา ที่สนับสนุนและอนุญาตให้มีโอกาสนำเสนอรายงานนี้ และขอขอบพระคุณ นายแพทย์สมนึก เกษฎาภักทรกุล หัวหน้าภาควิชาพยาธิวิทยา ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลให้การวิจัยนี้สำเร็จลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. วัชชัย เต็มรุ่งเรืองเลิศ. Cervical cancer: update and practice guideline. ใน: สมชาย สุวจนการณ, สุวิทย์ บุญยะเวชชีวิน, วิสันต์ เสรีภาพงศ์, บรรณาธิการ. OB & GYN practice & update 2001: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2544. หน้า 309-22.
2. Hath KD, Fu YS. Cervical and vaginal cancer. In: Berek JS, Adashi E, Hillard P, editors. Novak's Gynecology, 12th ed. Williams & Wilkins, Baltimore; 1998. p. 1111-53.
3. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. Gynecol Oncol 1994; 52: 175-9.
4. Murdoch JB, Morgan PR, Alberto L, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not treatment. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 990-3.
5. Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. Obstet Gynecol 1994; 84: 996-1000.
6. Suprasert P, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Ruangrongmorakot K, Phongnarisorn C. Significance of surgical margin status in cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedure (LEEP). Thai J Obstet Gynaecol 1999; 11: 75-81.
7. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson DR. Large-loop excision of the transformation zone: effect on the pathologic interpretation of resection margins. Obstet Gynecol 1993; 81: 976-82.
8. กัลยา วานิชย์บัญชา. การวิเคราะห์ข้อมูลด้วย SPSS for windows. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2540. หน้า 165-86.
9. Hath KD, Hacker NF. Intraepithelial disease of the cervix, vagina, and vulva. In: Berek JS, Adashi E, Hillard P, editors. Novak's Gynecology, 12th ed. Williams & Wilkins, Baltimore; 1998. p. 447-86.
10. Wright TC Jr. Pathogenesis and diagnosis of preinvasive lesions of the lower genital tract. In: William J, Carlos A, Robert C, editors. Principle and practice of gynecologic oncology. 3rd ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia; 2000. p. 735-74.
11. Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. Gynecol Oncol 1999; 73: 12-5.
12. Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatir D, Leroy JL. Positive margin after conization and risk of persistent lesion. Gynecol Oncol 2000; 76: 311-4.
13. ชีระ ทองสง. มะเร็งปากมดลูกภายในเยื่ออุ้ง. ใน: ชีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบุญ, อภิชาติ โอพารัตนชัย, บรรณาธิการ. นรีเวชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: พี บี ฟอเรนซ์ส์ เซนเตอร์; 2539. หน้า 295-326.