ว กรมวิทย พ 2562; 61 (2) : 73-85

ความชุกของการติดเชื้อไวรัส Human papillomavirus (HPV) และไทป์ต่าง ๆ ในสตรีไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติ

ทุมวดี ตั้งศิริวัฒนา[1] สุขใจ ผลอำไพสถิตย์[2] อัญชลี ชัยนวล[3] กรองทิพย์ บุญสม[4] สังคม วิทยนันทน์[5] สมคิด ธิจักร์[6] ปริศนา วงศ์วีรขันธ์[7] เยาวมาลย์ สุติวิจิตร[8] จารุวรรณ ทองนาค[1] พิไลลักษณ์ อัคคไพบูลย์ โอกาดะ[2] สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์[9] และสมชาย แสงกิจพร[2]

[1]โรงพยาบาลขอนแก่น อำเภอเมือง ขอนแก่น 40000 [2]กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถนนติวานนท์ นนทบุรี 11000
[3]โรงพยาบาลศูนย์นครพิงค์ อำเภอแม่ริม เชียงใหม่ 50180 [4]โรงพยาบาลสงขลา อำเภอเมือง สงขลา 90000
[5]ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 3 อำเภอเมือง นครสวรรค์ 60000 [6]ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 1 อำเภอแม่ริม เชียงใหม่ 50180
[7]ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 7 อำเภอเมือง ขอนแก่น 40000 [8]ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 12 อำเภอเมือง สงขลา 90000
[9]จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

บทคัดย่อ มะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับ 2 ในสตรีไทย โดยมีเชื้อ Human Papillomavirus (HPV) ซึ่งติดต่อทางเพศสัมพันธ์เป็นสาเหตุสำคัญ การฉีดวัคซีนเป็นแนวทางที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ แต่ข้อมูลการติดเชื้อไวรัส HPV ในประเทศมีค่อนข้างจำกัด จึงได้ทำการสำรวจความชุกของการติดเชื้อ HPV และไทป์ของ HPV ในสตรีไทยใน 4 ภูมิภาคของประเทศที่มีผลการตรวจแปปสเมียร์ปกติ จำนวน 487 ราย โดยดำเนินการในโรงพยาบาล 4 แห่ง คือ โรงพยาบาลนครพิงค์ โรงพยาบาลขอนแก่น โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี และโรงพยาบาลสงขลา จากการตรวจด้วยวิธี Liquid-based Pap test และหาไทป์ของเชื้อ HPV ด้วยวิธี Real-time Polymerase Chain Reaction พบว่า มีผลตรวจแปปสเมียร์ผิดปกติ 14 ราย (ร้อยละ 2.9) และมีผลปกติ 473 ราย ในผลปกตินี้พบการติดเชื้อ HPV 98 ราย (ร้อยละ 20.7) โดยร้อยละ 12.1 และร้อยละ 5.5 ติดเชื้อ HPV ไทป์ที่มีความเสี่ยงสูงและต่ำในการก่อมะเร็งตามลำดับ และพบว่าร้อยละ 3.4 ติดเชื้อมากกว่า 2 ไทป์ร่วมกัน ไทป์ที่มีความเสี่ยงสูงที่พบมาก คือ HPV 16 (ร้อยละ 17.5) HPV 66 (ร้อยละ 11.3) HPV 52 (ร้อยละ 10.0) และ HPV 53 (ร้อยละ 10.0) ขณะที่ไทป์ที่มีความเสี่ยงต่ำที่พบมาก คือ HPV 42 (ร้อยละ 20.8) HPV 6 (ร้อยละ 15) HPV 40 (ร้อยละ 15) และ HPV 54 (ร้อยละ 13) ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี และอัตราการติดเชื้อน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ที่มีอายุสูงขึ้น ปัจจัยในการติดเชื้อ HPV คือ การมีคู่นอนมากกว่าหนึ่งคน และมีรายได้ต่ำ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกและการเลือกใช้วัคซีนที่เหมาะสมกับสตรีไทยต่อไป

Corresponding author E-mail: thumwadee@hotmail.com

Received: 2 April 2018 *Revised: 1 April 2019* *Accepted: 15 May 2019*

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสำคัญอันดับ 3 รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี ซึ่งจากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติฉบับที่ 9 พบอุบัติการณ์ 11.7/100,000 ประชากรสตรี[1] และจากสถิติปี ค.ศ.2018 ของ The Catalan Institute of Oncology (ICO) and the International Agency for Research on Cancer (IARC) พบอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกมากเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านม คือ มีอุบัติการณ์ 16.2/100,000 ประชากรสตรี โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ 8,622 รายต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิต 9.0/100,000 ประชากรสตรี[2]

เชื้อ human papillomavirus (HPV) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคมะเร็งปากมดลูก สามารถติดต่อได้ทางเพศสัมพันธ์ การติดเชื้อ HPV สามารถหายได้เองตามธรรมชาติ ภายในระยะเวลา 1-5 ปี มีเพียงส่วนน้อยที่เชื้อไวรัสยังคงอยู่ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งได้[3] ไวรัส HPV แบ่งออกได้มากกว่า 200 ไทป์ เชื้อนี้ทำให้เกิดหูด เนื้องอก และมะเร็งชนิดต่าง ๆ มีการติดเชื้อในคนและสัตว์หลายชนิด HPV บางไทป์ติดเชื้อที่เซลล์เนื้อเยื่อบุผิว (epithelial cell) ของผิวหนังตามฝ่ามือฝ่าเท้า ซึ่งทำให้เกิดโรคหูด บางไทป์ติดเชื้อที่เซลล์บุเยื่อเมือก (mucosal cell) ของปาก ลำคอ ทางเดินหายใจ และอวัยวะสืบพันธุ์ ทำให้เกิดหูดหงอนไก่ ติ่งเนื้องอก และมะเร็งปากมดลูก ไทป์ที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์เป็นไทป์ที่มีความเสี่ยงที่จะก่อมะเร็งปากมดลูกได้

เชื้อ HPV แบ่งตามความเสี่ยงที่จะก่อมะเร็งปากมดลูกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการก่อมะเร็ง (high risk group) ได้แก่ HPV ไทป์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 และ 68[4,5] โดยไทป์ 16 และ 18 พบในมะเร็งปากมดลูกได้สูงถึงร้อยละ 70 และกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำในการก่อมะเร็งหรืออาจไม่ก่อมะเร็ง ได้แก่ HPV ไทป์ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 56, 61, 72, 73 และ 81 โดยไทป์ 6 และ 11 เป็นไทป์ที่พบว่าทำให้เกิดหูดที่อวัยวะสืบพันธุ์หรือเรียกว่าหูดหงอนไก่สูงถึงร้อยละ 90[6,7]

การฉีดวัคซีน HPV เพื่อป้องกันมะเร็งปากมดลูก เป็นแนวทางหนึ่งที่มีผลทำให้ลดการเกิดโรคได้ มีการใช้อย่างแพร่หลายในหลายประเทศทั่วโลกและในประเทศไทย วัคซีนรุ่นแรกที่ผลิตออกมาใช้นั้น ผู้ผลิตบางแห่งผลิตโดยใช้ไทป์เสี่ยงสูง HPV 16 และ 18 เท่านั้น ขณะที่บางแห่งเพิ่มไทป์เสี่ยงต่ำ HPV 6, 11 ด้วย และวัคซีนที่ผลิตล่าสุดประกอบด้วย 9 ไทป์ โดยเพิ่มไทป์ที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงอื่น ๆ อีก 5 ไทป์ คือ HPV 31, 33, 45, 52 และ 58 เพื่อครอบคลุมการติดเชื้อให้มากขึ้น[8]

จากการศึกษาการแพร่กระจายของไทป์ต่าง ๆ และการติดเชื้อในหลายประเทศทั่วโลก พบว่ามีความหลากหลายและแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่[9-10] ดังนั้น จึงควรมีข้อมูลพื้นฐานของความชุกจากการติดเชื้อไวรัสไทป์ต่าง ๆ ในประชากรในแต่ละพื้นที่ เพื่อที่จะเลือกใช้วัคซีนที่เหมาะสมหรือนำไปสู่การพัฒนาวัคซีนในอนาคตที่ครอบคลุมไทป์เฉพาะมากขึ้น ซึ่งข้อมูลความชุกการติดเชื้อของสตรีไทยในช่วงอายุต่าง ๆ และไทป์ของ HPV ในประเทศไทยยังมีจำกัด และการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ครอบคลุมพื้นที่ต่าง ๆ ของประเทศ รวมทั้งเป็นการศึกษาในสตรีที่มีผลแปปสเมียร์ผิดปกติ จึงได้ทำการสำรวจข้อมูลความชุกในการติดเชื้อ HPV และตรวจหาไทป์เฉพาะที่พบในสตรีไทยที่มีผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกปกติ หรือผลตรวจแปปสเมียร์ปกติในโรงพยาบาล 4 แห่ง จาก 4 ภูมิภาคของประเทศ

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มศึกษา

อาสาสมัครสตรีไทยที่มารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกประจำปีรวมทั้งสิ้น 487 ราย ที่โรงพยาบาลนครพิงค์ (ภาคเหนือ) โรงพยาบาลขอนแก่น (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ) โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี (ภาคกลาง) และโรงพยาบาลสงขลา (ภาคใต้) ในระหว่างปี 2557–2559 จำนวน 125, 127, 106 และ 129 ราย ตามลำดับ โดยที่ทั้งหมดไม่อยู่ในภาวะตั้งครรภ์ ไม่มีประวัติเป็นมะเร็งปากมดลูก หรือเคยเป็นมะเร็งปากมดลูกที่หายแล้ว และไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งสืบพันธุ์ชนิดอื่น

อาสาสมัครทุกคนตอบคำถามที่เกี่ยวกับพฤติกรรมความเสี่ยงต่าง ๆ และข้อมูลทั่วไปเพื่อเป็นข้อมูลในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลต่อการติดเชื้อ HPV ได้แก่ อายุ สถานะ อาชีพ ระดับการศึกษา รายได้ ประวัติการฉีดวัคซีน HPV ประวัติการมีเพศสัมพันธ์ จำนวนคู่นอน อายุที่เริ่มมีเพศสัมพันธ์ การสูบบุหรี่ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การตรวจมะเร็งปากมดลูก และผลการตรวจมะเร็งปากมดลูกที่ผ่านมา

การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติโดยคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข หมายเลขอ้างอิงที่ 40/2556 และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น หมายเลขอ้างอิงที่ KE57048

การตรวจทางเซลล์วิทยา

ตัวอย่างเซลล์ปากมดลูกของอาสาสมัครถูกใส่ในน้ำยาเก็บรักษาเซลล์ (Surepath® liquid–based Pap test, ประเทศสหรัฐอเมริกา) โดยใช้อุปกรณ์เก็บเซลล์ชนิดมีด้ามจับ (Broom-type sampling device, Digene corporation, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ตามขั้นตอนโดยย่อ ดังนี้ นำตัวอย่างเซลล์ปากมดลูกที่ได้จากการป้ายด้วยอุปกรณ์เก็บเซลล์ 2 ครั้ง และหักปลายด้ามจับออก ปลายอีกด้านหนึ่งลงในหลอดที่มีน้ำยาสำหรับเก็บรักษาเซลล์ปริมาตร 10 มิลลิลิตร (มล.) ปั่นผสมให้เข้ากัน แบ่งตัวอย่างมา 1 มล. นำไปตรวจหา HPV DNA ด้วยวิธี Real-time PCR HPV testing ส่วนที่เหลือ 9 มล. นำไปตรวจวัดความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกด้วยระบบเครื่องอัตโนมัติ (Prep Stain® system, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ซึ่งความผิดปกติของเซลล์จากการทำแปปสเมียร์ แปลผลตามระบบของ Besthesda system โดยแปลผลเป็นปกติ (Normal) หรือผิดปกติ (Abnormal) และแบ่งความผิดปกติของเซลล์เป็น ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) และ HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions)

การวิเคราะห์ HPV ด้วยวิธี Real-time PCR

นำตัวอย่างตรวจซึ่งเก็บรักษาในน้ำยามาสกัดเอา DNA โดยใช้ชุดตรวจ DNA mini kit (QIAamp® DNA Mini kit 50 (QIAGEN), ประเทศ Germany) และตรวจหา HPV DNA ด้วยชุดตรวจสำเร็จรูป (See-gene Anyplex™ II HPV 28 Detection, ประเทศเกาหลี) ด้วยวิธี Real-time PCR (CFX96 Real–time PCR system®, Bio–Rad IVD, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ชุดตรวจสำเร็จรูปสามารถตรวจหาไวรัส HPV ได้ 28 ไทป์: เป็น HPV กลุ่มเสี่ยงสูง 19 ไทป์ (HPV 16,18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82) และกลุ่มเสี่ยงต่ำ 9 ไทป์ (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70) ควบคุมคุณภาพ DNA ของตัวอย่างด้วยการทดสอบ beta-globin gene และประเมินผลด้วยโปรแกรมเฉพาะ (Seegene viewer for Real-time Instrument, ประเทศเกาหลี)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อการติดเชื้อ ด้วย Chi-Square test โดยกำหนดค่า $p < 0.05$ แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ผล

ความชุกของการติดเชื้อ HPV ในอาสาสมัคร

จากจำนวนสตรีไทยทั้งหมด 487 รายที่เข้ารับการตรวจแปปสเมียร์และตรวจหาการติดเชื้อ HPV ในโรงพยาบาล 4 แห่ง จาก 4 ภูมิภาค พบว่า มีผลการตรวจแปปสเมียร์เป็นปกติ จำนวน 473 ราย และผิดปกติ จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 2.9) ในกลุ่มที่มีผลตรวจแปปสเมียร์ปกติ พบว่ามีการติดเชื้อ HPV จำนวน 98/473 ราย (ร้อยละ 20.7) เมื่อสำรวจความชุกของการติดเชื้อ HPV ในแต่ละโรงพยาบาลทั้ง 4 แห่ง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (Chi-square test $p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความชุกของการติดเชื้อ HPV ในหญิงไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติ ใน 4 โรงพยาบาล

โรงพยาบาล	จำนวนอาสาสมัคร	จำนวนผู้ติดเชื้อ (ร้อยละ)	HPV ไทป์*
เชียงใหม่	119	23 (19.3)	High Risk 53, 58, 66, 16, 18, 51, 52, 59, 31, 35, 45, 68 Low Risk 70, 6, 44, 54, 40, 42, 43
ขอนแก่น	124	29 (23.4)	High Risk 16, 53, 66, 58, 59, 18, 31, 45, 51, 52, 73 Low Risk 6, 11, 40, 42, 43, 70
ลพบุรี	103	23 (22.3)	High Risk 16, 18, 66, 35, 39, 45, 51, 53, 58, 59, 69, 82 Low Risk 42, 40, 61, 6, 11, 43, 54, 70
สงขลา	127	23 (18.1)	High Risk 52, 51, 59, 18, 45, 53, 56, 66 Low Risk 42, 43, 54, 11, 40

* ชนิดของ HPV type เรียงตามลำดับจากมากไปน้อย

ในการศึกษานี้ได้ใช้วิธีทดสอบที่สามารถตรวจหา HPV ไทป์ต่าง ๆ ได้ทั้งสิ้น 28 ไทป์ ผลการทดสอบสามารถตรวจพบเชื้อ HPV ได้ทั้งสิ้น 26 ไทป์ (ไม่พบไทป์ 26 และ 33) แต่ละไทป์มีความชุกแตกต่างกัน ไวรัส HPV เสี่ยงสูงที่พบมากในหญิงไทยคือ HPV 16 (ร้อยละ 17.5), HPV 66 (ร้อยละ 11.25), HPV 52 (ร้อยละ 10) และ HPV 53 (ร้อยละ 10) ตามลำดับ สายพันธุ์เสี่ยงต่ำคือ HPV 42 (ร้อยละ 20.75) HPV 6 (ร้อยละ 15), HPV 40 (ร้อยละ 15) และ HPV 54 (ร้อยละ 13) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบผู้ที่มีการติดเชื้อ HPV มากกว่า 1 ไทป์ จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 15.3) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความถี่ของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ต่าง ๆ

HPV type	จำนวนผู้ติดเชื้อ				
	เชียงใหม่	ขอนแก่น	ลพบุรี	สงขลา	รวม
High Risk					
16	2	8	4	–	14
18	2	1	2	1	6
26	–	–	–	–	0
31	1	1	–	–	2
33	–	–	–	–	0
35	1	2	1	–	4
39	–	–	1	–	1
45	1	1	1	1	4
51	2	1	1	2	6
52	2	1	–	5	8
53	4	2	1	1	8
56	–	–	–	1	1
58	3	2	1	–	6
59	2	2	1	2	7
66	3	3	2	1	9
68	1	–	–	–	1
69	–	–	1	–	1
73	–	1	–	–	1
82	–	–	1	–	1
รวม	24	25	17	14	80

ตารางที่ 2 ความถี่ของการติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ต่าง ๆ (ต่อ)

HPV type	จำนวนผู้ติดเชื้อ				
	เชียงใหม่	ขอนแก่น	ลพบุรี	สงขลา	รวม
Low Risk					
6	2	5	1	-	8
11	-	1	1	1	3
40	2	2	3	1	8
42	1	2	4	4	11
43	1	1	1	3	6
44	1	-	-	-	1
54	2	1	1	3	7
61	-	-	3	-	3
70	3	2	1	-	6
รวม	12	14	15	12	53
Mix types	5	6	2	2	15

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HPV

จากแบบสอบถามสตรีไทยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ พบว่ามีอายุเฉลี่ย 41.5 ± 13.2 ปี (14-75 ปี) เริ่มมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกเมื่ออายุ 16 ปี เคยได้รับวัคซีน HPV ร้อยละ 6.2 มีคู่นอนเดียวร้อยละ 78.6 มีเพียงร้อยละ 4.2 สูบบุหรี่

จากข้อมูลพื้นฐานที่ได้รับ เมื่อวิเคราะห์ถึงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ HPV เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ติดเชื้อและกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่อาจส่งผลทำให้มีการติดเชื้อ HPV สูงขึ้น ได้แก่ การมีคู่นอนมากกว่าหนึ่งคน มีเศรษฐกิจฐานะต่ำและอายุที่น้อยกว่า 30 ปี ($p < 0.05$) โดยในกลุ่มอายุน้อยกว่า 30 ปี พบการติดเชื้อ 33 จาก 121 ราย (ร้อยละ 27.3), อายุ 30-50 ปี พบได้ 46 จาก 202 ราย (ร้อยละ 22.7) และอายุมากกว่า 50 ปี พบได้ 19 จาก 150 ราย (ร้อยละ 12.7) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อ HPV ในสตรีไทยที่มีผลแปปสมียร์ปกติ

ปัจจัย	จำนวนผู้ติดเชื้อ (ร้อยละ)	จำนวนผู้ไม่ติดเชื้อ (ร้อยละ)	*p*-value
ช่วงอายุ (ปี)			0.005
< 30	33 (28.7)	82 (71.3)	
30–50	46 (22.1)	162 (77.9)	
> 50	19 (12.8)	130 (87.2)	
สถานภาพสมรส			0.530
– โสด	10 (15.4)	55 (84.6)	
– สมรส	76 (21.2)	282 (78.8)	
– หย่าร้าง หม้าย	11 (22.4)	38 (77.6)	
อาชีพ			0.648
– รับจ้าง	41 (24.1)	129 (75.9)	
– รับราชการ	24 (17.8)	111 (82.2)	
– ธุรกิจส่วนตัว	9 (19.1)	38 (80.9)	
– แม่บ้าน	18 (19.8)	73 (80.2)	
– อื่น ๆ	4 (15.4)	22 (84.6)	
การศึกษา			0.642
– ประถมศึกษา	21 (19.8)	85 (80.2)	
– มัธยมศึกษา	26 (23.0)	87 (77.0)	
– อาชีวะศึกษา	6 (14.0)	37 (86.0)	
– ปริญญาตรี	44 (21.5)	161 (78.5)	
รายได้			0.036
< 5.000	19 (20.2)	75 (79.8)	
5,000 – 10,000	26 (21.3)	96 (78.7)	
10,001 – 20,000	26 (28.3)	66 (71.7)	
> 20,000	17 (12.7)	117 (87.3)	
การฉีดวัคซีน HPV			0.594
– เคยฉีด	5 (16.7)	25 (83.3)	
– ไม่เคยฉีด	91 (20.7)	348 (79.3)	

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อ HPV ในสตรีไทยที่มีผลแปปสมียร์ปกติ (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนผู้ติดเชื้อ (ร้อยละ)	จำนวนผู้ไม่ติดเชื้อ (ร้อยละ)	*p*-value
ประวัติโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์			0.586
- มีประวัติ	83 (21.1)	309 (78.8)	
- ไม่มีประวัติ	15 (18.5)	66 (81.5)	
จำนวนคู่นอน			0.034
- 1 คน	74 (19.7)	302 (80.3)	
- มากกว่า 1 คน	23 (30.7)	52 (69.3)	
อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก			0.564
- < 20 ปี	32 (23.9)	102 (76.1)	
- 20-35 ปี	61 (19.7)	249 (80.3)	
- > 35 ปี	4 (25.0)	12 (75.0)	
การสูบบุหรี่			0.293
- สูบ	6 (30.1)	14 (70.0)	
- ไม่สูบ	91 (20.3)	358 (79.7)	

วิจารณ์

จากการศึกษาความชุกของการติดเชื้อในสตรีไทยที่มีผลการตรวจมะเร็งปากมดลูก (แปปสเมียร์) เป็นปกติ จำนวน 473 ราย ใน 4 จังหวัด ได้แก่ เชียงใหม่ ขอนแก่น ลพบุรี และสงขลา พบการติดเชื้อค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 20.7 เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานการศึกษาระบาดวิทยาของประเทศต่าง ๆ เมื่อปี พ.ศ. 2553 พบค่าประมาณความชุกของการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 11.7[11] โดยกลุ่มประเทศแอฟริกามีความชุกสูงสุดร้อยละ 21 และความชุกต่ำสุดพบในเอเชียร้อยละ 9.4 ในขณะที่กลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีความชุกค่อนข้างสูงกว่า (ร้อยละ 14) ซึ่งค่าความชุกที่ได้จากการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาความชุกในประเทศอื่น ๆ ได้แก่ แอฟริกาใต้ (ร้อยละ 20.4)[12] โปรตุเกส (ร้อยละ 16.5)[13] และจีน (ร้อยละ 13.3)[14]

รายงานการศึกษาอื่นของไทยปีต่าง ๆ กัน พบความชุกร้อยละ 13.3[15] ในปี พ.ศ. 2555 และรายงานความชุกที่ค่อนข้างสูง คือ ร้อยละ 33.8 ปี พ.ศ. 2552[16] ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบกับความชุกของการศึกษาของ Swangvaree และคณะ ในปี 2553 และการศึกษาของ Chansaenroj และคณะปี 2552 ที่รายงานความชุกร้อยละ 6.2 และ 7.6 ตามลำดับ[17-18] ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษานี้ ซึ่งอาจเป็นผลจากการใช้วิธีการตรวจหาไทป์ที่ใช้ตรวจจำนวนไทป์ไม่เท่ากัน (13 ไทป์-35 ไทป์) วิธีการที่ใช้ตรวจหา HPV DNA แตกต่างกัน หรือจำนวนตัวอย่างที่ใช้ศึกษาและพื้นที่ที่เลือกใช้ในการศึกษาแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ความชุกของการติดเชื้อ HPV ในพื้นที่ศึกษา

ทั้ง 4 แห่ง นั้น ไม่มีความแตกต่างกัน อาจเป็นไปได้ด้วยสภาพความเจริญของความเป็นเมืองในปัจจุบันที่พฤติกรรมการใช้ชีวิตอิสระตามวัฒนธรรมประเทศตะวันตก นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Marks และคณะ[19] ซึ่งศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HPV ในสตรีที่มารับบริการตรวจที่ห้องวางแผนครอบครัวของโรงพยาบาลในภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย พบว่าความชุกของการติดเชื้อในพื้นที่ภาคกลางมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 29.9 รองลงมาเป็นภาคใต้ (ร้อยละ 27.9) ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ร้อยละ 21.2) และภาคเหนือ (ร้อยละ 20.5) ตามลำดับ ซึ่งมีความชุกของการติดเชื้อ HPV ของภูมิภาคต่าง ๆ ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่ลำดับความชุกของการศึกษานี้พบมากที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ร้อยละ 23.4) รองลงมาเป็นภาคกลาง (ร้อยละ 22.3) ภาคเหนือ (ร้อยละ 19.3) และภาคใต้ (ร้อยละ 18.1) ตามลำดับ

ค่าความชุกของการศึกษานี้สอดคล้องกับอัตราอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกใน 4 พื้นที่ ซึ่งมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกัน[2] ปัจจัยความเสี่ยงที่พบว่ามีผลต่อการติดเชื้อ HPV สูงขึ้นคือ จำนวนคู่นอนมากกว่า 1 คน และการมีรายได้ต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ[3] นอกจากนี้ อายุที่น้อยกว่า 30 ปี ก็มีส่วนสำคัญต่อการติดเชื้อสูงเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุที่มากกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบการติดเชื้อ ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 20-30 ปี และการติดเชื้อจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับรูปแบบเฉพาะของการติดเชื้อในกลุ่มเอเชีย[3,5] ในขณะที่ในกลุ่มประเทศส่วนใหญ่ในทวีปอเมริกากลางและแอฟริกาพบการติดเชื้อสูงอีกครั้งเมื่ออายุมากขึ้น[10] จากความชุกของการติดเชื้อ HPV ของทุกไทป์ในสตรีไทยร้อยละ 20.7 แบ่งเป็นการติดเชื้อไวรัสไทป์เสี่ยงสูง คิดเป็นร้อยละ 12.1 ซึ่งค่อนข้างสูงกว่าการศึกษาในสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปกติของ Laowahutanont และคณะ (ร้อยละ 5.3) แต่สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ ที่รายงานความชุกของการติดเชื้อไทป์เสี่ยงสูงช่วงร้อยละ 13.4-14.8[20,21]

แม้ว่าความชุกของการติดเชื้อของพื้นที่ศึกษาทั้ง 4 แห่ง ไม่แตกต่างกัน แต่ไทป์เสี่ยงสูงที่ตรวจพบมีชนิดแตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาระบาดวิทยาในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ที่มักพบความแตกต่างทั้งภายในพื้นที่ (sub-region) หรือระหว่างภูมิภาค (region)[11] ซึ่งก็อาจเป็นสาเหตุมาจากกลุ่มประชากรที่เลือกมาศึกษา หรือการเลือกศึกษาเป็นบางพื้นที่ไม่ครอบคลุมพื้นที่ทั้งหมด วิธีการตรวจที่แตกต่างกัน คุณภาพตัวอย่างตรวจ หรือสภาพภูมิประเทศที่แตกต่างกัน ไทป์ที่พบส่วนใหญ่ในพื้นที่เชียงใหม่ ขอนแก่น ลพบุรี และสงขลานั้น เป็นไทป์ที่มีความรุนแรงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกอยู่ในกลุ่ม 14 ไทป์ ที่มีความเสี่ยงสูง (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)[4] นอกจากนี้ ข้อมูลไทป์เฉพาะที่พบในแต่ละพื้นที่อาจมีประโยชน์ในการควบคุมป้องกันติดตามรอยโรคมะเร็งปากมดลูกได้ เช่น ในขอนแก่น พบทั้ง HPV 16 HPV 6 และ HPV 11 ซึ่งสอดคล้องกับไทป์ที่ใช้ในการผลิตวัคซีน 1st generation (HPV 16, 18, 6, 11) เช่นเดียวกันกับในลพบุรีที่พบไทป์ HPV 16 และ HPV 18 มากที่สุด ซึ่งตรงกับไทป์วัคซีน ในขณะที่ในสงขลาไม่พบไทป์ HPV 16, 31, 35, 58, 68 และ 73 แต่การศึกษาความชุกในสงขลาปี 2546 ของ Clifford และคณะ[9] พบการติดเชื้อไทป์ HPV 16 จำนวน 3 ราย จาก 22 ราย ที่ติดเชื้อ ซึ่งไม่สอดคล้องกัน ซึ่งอาจเป็นผลจากจำนวนตัวอย่างที่ใช้ศึกษาครั้งนี้น้อยกว่าหรือความไวของวิธีตรวจที่แตกต่างกัน

ไทป์เสี่ยงสูงที่ตรวจพบมีการติดเชื้อมากที่สุดในสตรีไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติคือ HPV 16, 66, 52 และ HPV 53 ซึ่งจากรายงานการศึกษาอื่นของประเทศไทยพบความแตกต่างของไทป์ที่พบมากคือ พบไทป์ 72, 52, 62 และ 16[19] หรือไทป์ 52, 16, 51, 58[10] หรือไทป์ 16, 90, 31, 66, 52 และ 71[22] อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในสตรีที่มีผลแปปสเมียร์ปกติของประเทศอื่น ๆ โดยพบสอดคล้องกันอย่างน้อย 2 ไทป์ กล่าวคือ การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสพบไทป์ 16, 53, 51, 31 และ 61[23] หรือในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบไทป์ 16, 53, 52 และ 31 มากตามลำดับ[24]

การศึกษาครั้งนี้ได้เน้นศึกษาในสตรีไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติเพื่อให้ได้ข้อมูลความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีปกติ และเป็นการสำรวจข้อมูลเบื้องต้นในพื้นที่ซึ่งมีข้อมูลอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกที่ใกล้เคียงกัน ทำให้การบริหารจัดการตัวอย่าง ความเชี่ยวชาญในการเก็บตัวอย่างเซลล์ปากมดลูกและการวินิจฉัยผล การขนส่งตัวอย่างสามารถดำเนินการได้เหมือนกันทั้ง 4 แห่ง อย่างไรก็ตาม ควรมีการเพิ่มจำนวนตัวอย่างมากขึ้นในแต่ละพื้นที่โดยใช้ค่าความชุกที่ถูกต้องมากขึ้น เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างที่เหมาะสม และได้ข้อมูลไทป์ที่ติดเชื้อถูกต้องมากขึ้น การขยายพื้นที่ศึกษาให้มากขึ้น โดยครอบคลุมทั้งพื้นที่ความเสี่ยงสูงและต่ำในการเกิดมะเร็งปากมดลูก อาจจะทำให้ได้ข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนการป้องกันมะเร็งปากมดลูกของประเทศได้สมบูรณ์มากขึ้น

สรุป

การตรวจหาความชุกของการติดเชื้อและตรวจหาไทป์ของไวรัส HPV ในกลุ่มประชากรสตรีไทยปกติที่ครอบคลุมพื้นที่ทั้ง 4 ภูมิภาคของประเทศนั้น นอกจากจะเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้วัคซีนที่เหมาะสมในการป้องกันไทป์ที่ระบาดในสตรีไทยแล้ว ยังอาจนำไปพิจารณาเพิ่มไทป์ของวัคซีนให้มีประสิทธิภาพครอบคลุมไทป์ที่ระบาดในประเทศต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute, Ministry of Public Health (Thailand). Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015. [Online]. Available from: URL: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Cancer%20in%20Thailand%20IX_(Unpublished%20Edition)03.pdf.
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gomez D, et al. ICO/IARC In-formation Center on HPV and Cancer. Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report 27 July 2017. [Online]. Available from: URL: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf.
3. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin virol 2005; 32(Suppl 1): S16-S24.
4. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn ST, Zuna RE, Walker J, Allen RA, et al. Grading the se-verity of cervical neoplasia based on combined histopathology, cytopathology, and HPV geno-type distribution among 1700 women referred to colposcopy in Oklahoma. Int J Cancer 2009; 124(4): 964-9.
5. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007; 297(8): 813-9.
6. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and as-sessment of; causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; (31): 3-13.
7. Braaten KP, Laufer MR. Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. Rev Obstet Gynecol 2008; 1(1): 2-10.
8. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audicio RA, Lombardi A, et al. Human papilloma-virus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. Ep-idemiol

Infect 2017; 145(10): 1962-82.

9. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005; 366: 991-8.
10. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide preva-lence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7(7): 453-9.
11. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis 2010; 202(12): 1789-99.
12. Allan B, Marais DJ, Hoffman M, Shapiro S, Williamson AL. Cervical human papillomavirus (HPV) infection in South African women: implications for HPV screening and vaccine strate-gies. J Clin Microbiol 2008; 46(2): 740-2.
13. Pista A, de Oleveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. Int J Gynecol Cancer 2011; 21(6): 1150-8.
14. Zhao FH, Zhu FC, Chen W, Li J, Hu YM, Hong Y, et al. Baseline prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Chinese women aged 18-25 years enrolled in a clinical trial. Int J Cancer 2014; 135: 2604-11.
15. 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 5906 Thai women undergoing cervical cancer screening programs. Infect Agent Cancer 2015; 10: 7.
16. Chopjitt P, Ekalaksananan T, Pientong C, Kongyingyoes B, Kleebkaow P, Charoensri N. Prevalence of human papillomavirus type 16 and its variants in abnormal squamous cervical cells in Northeast Thailand. Int J Infect Dis 2009; 13(2): 212-9.
17. Swangvaree SS, Kongkaew P, Rugsuj P, Saruk O. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection and cytologic result in Thailand. Asian Pac J Cancer Prev 2010; 11(6): 1465-8.
18. Chansaenroj J, Lurchachaiwong W, Termrungruanglert W, Tresukosol D, Niruthisard S, Trivi-jitsilp P, et al. Prevalence and genotypes of human papillomavirus among Thai women. Asian Pac J Cancer Prev 2010; 11(1): 117-22.
19. Marks MA, Gupta S, Liaw KL, Tadesse A, Kim E, Phongnarisorn C, et al. Prevalence and correlates of HPV among women attending family-planning clinics in Thailand. BMC Infect Dis 2015; 15: 159. (11 p.).
20. Anderson L, O'Rorke M, Jamison J, Wilson R, Gavin A. Prevalence of human papillomavirus in women attending cervical screening in the UK and Ireland: new data from northern Ireland and a systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2013; 85(2): 295-308.

21. Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, Perno CF, Ghisoni L. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. J Med Virol 2009; 81(3): 529-35.
22. Lurchachaiwong W, Junyangdikul P, Payungporn S, Sampatanukul P, Chansaenroj J, Tresuko-sol D, et al. Human papillomvirus genotypes among infected Thai women with different cyto-logical findings by analysis of E1 genes. New Microbiol 2011; 34(2):147-56.
23. Casalegno JS, Benchaib M, Le Bail Carval K, Piaton E, Mathevet P, Mekki Y. Human papillomavirus genotype distribution among French women with and without cervical abnormalities. Int J Gynecol Obstet 2011; 114(2): 116-9.
24. Ralston HE, Li Z, McGlennen RC, Hellerstedt WL, Downs LS. Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. Am J Obstet Gynecol 2009; 200(3): 245.e1-7.

Prevalence of Human papillomavirus (HPV) Infection and Genotypes in Thai Women with Normal Cervical Cytology

Thumwadee Tangsiriwatthana[1] Sukjai Pholampaisathit[2] Anchalee Chainual[3] Krongthip Boonsom[4] Sangkom Vittayanan[5] Somkhid Thichak[6] Prissana Wongveerakhant[7] Yavamal Sutivigit[8] Jaruwan Thongnark[1] Pilailuk Akkpaiboon Okada[2] Somrat Lertmaharit[9] and Somchai Sangkitporn[2]

[1]Khon Kaen Hospital, Amphoe Mueang, Khon Kaen 40000 [2]Department of Medical Science, Tiwanond Road, Nonthaburi 11000 [3]Nakornping Hospital, Amphoe Mae Rim, Chiang Mai 50180 [4]Songkhla Hospital, Amphoe Mueang, Songkhla 90000 [5]Regional Medical Sciences Center 3, Nakhonsawan 60000 [6]Regional Medical Sciences Center 1 Chiang Mai, Amphoe Mae Rim, Chiang Mai 50180 [7]Regional Medical Sciences Center 7 Khon Kaen, Amphoe Mueang, Khon Kaen 40000 [8]Regional Medical Sciences Center 12 Songkhla, Amphoe Mueang Songkhla 90000 [9]Chulalongkorn University, Phyathai Road, Pathumwan, Bangkok 10330 Thailand.

Abstract Cervical cancer, caused by Human Papillomaviruses (HPV) infection, is the second most common cancer in Thai women. HPV vaccination is an effective prevention measure, however, information on HPV infection prevalence and circulating HPV types is limited. We, therefore, aimed to survey HPV prevalence in Thai women with normal cytology at Nakornping Hospital, Khon Kaen Hospital, Lopburi cancer Hospital and Songkla Hospital located in 4 regions of the country. A total of 487 women attending a cervical screening program at each hospital were recruited into the survey during 2014-2016. All were screened for cervical cancer by Liquid-based Pap test and for HPV DNA by Real-time Polymerase Chain Reaction (Real-time PCR) technic. It was found that 14 of 487 (2.9%) women showed abnormal cytology while 473 (97.1%) had normal cytology results. Real-time PCR results demonstrated HPV infections in 98 of 473 cases (20.7%). HPV types with high and low risks of infection were found at the percentages of 12.1 and 5.5, respectively. Additionally, mixed infections were also found at the percentage of 3.4. The common high risk types were HPV 16 (17.5%) followed by HPV 66 (11.3%), HPV 52 (10.0%) and HPV 53 (10.0%), while the common low risk types were HPV 42 (20.8%), HPV 6 (15%), HPV 40 (15%) and HPV 54 (13%). In our survey, most HPV-infected women were less than 30 years of age. The infection was statistically significant lower in higher age groups. Moreover, we found that more than one sexual partner as well as low income were major risk factors leading to HPV infections. Our data could be useful for further development of new HPV vaccines suitable for Thai women.

Keywords: human papillomavirus, prevalence, HPV type