

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยทำนายการเกิดรอยโรคหลงเหลืออยู่ที่ปากมดลูกหลังทำการผ่าตัดมดลูกออกในสตรี ที่เคยผ่านการผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า โรงพยาบาลอุตรดิตถ์

นริสา เจนรุ่งโรจน์สกุล, พ.บ.

กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ จังหวัดอุตรดิตถ์

Received: November 23, 2022 Revised: December 16, 2022 Accepted: January 13, 2023

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ผู้มีรอยโรคหลงเหลืออยู่ที่ปากมดลูกภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้ามีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำหรือก้าวหน้าของรอยโรค การศึกษาปัจจัยทำนายความเสี่ยงการเกิดรอยโรคหลงเหลือจึงสำคัญต่อการรักษา
วัตถุประสงค์: ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยทำนายการเกิดรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกหลังทำการผ่าตัดมดลูกออกในสตรีที่เคยผ่านการผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลัง ในสตรีภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2564 ที่พบรอยโรคหลงเหลืออยู่ที่ปากมดลูกในมดลูก ใน 6 สัปดาห์ถึง 30 เดือนหลังรักษาและมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดมดลูกโดยตรวจพบรอยโรคในเยื่ออบุบริเวณขอบชั้นเนื้อหรือใกล้ขอบชั้นเนื้อปากมดลูกที่ตัดเป็นรูปกรวยแต่ไม่สามารถตัดปากมดลูกซ้ำได้หรือไม่พบรอยโรคแต่มีโรคทางนรีเวชที่บ่งชี้ กลุ่มเปรียบเทียบเป็นผู้ที่ไม่พบรอยโรค วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา Mantel-Jaenzel Chi-square test และ Binary logistic regression

ผลการศึกษา: สตรีทั้งหมด 156 ราย พบรอยโรค 56 ราย (ร้อยละ 35.9) ปัจจัยทำนายการเกิดรอยโรคหลงเหลือได้แก่ มีรอยโรคบริเวณขอบชั้นเนื้อปากมดลูกด้านใน อายุ 45 ปีขึ้นไป และผลพยาธิวิทยามี Stromal invasion สามารถทำนายรอยโรคหลงเหลือร้อยละ 94.2

สรุป: การศึกษาครั้งนี้พบอุบัติการณ์การเกิดรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกภายหลังทำการผ่าตัดมดลูกออกในสตรีที่เคยผ่านการผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าร้อยละ 35.9 และแสดงปัจจัยทำนายการเกิดรอยโรคที่เป็นประโยชน์ต่อการตัดสินใจในการรักษา

คำสำคัญ: รอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก, การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า, ปัจจัยทำนาย, อุบัติการณ์

ORIGINAL ARTICLE

Factors Predicting Residual Disease in Women with a Subsequent Hysterectomy Following the Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia at Uttaradit Hospital**Narisa Jenrungrojsakul, M.D.**

Department of Obstetrics and Gynecology, Uttaradit Hospital, Uttaradit Province, Thailand

ABSTRACT

BACKGROUND: Women who had residual disease left on their cervix after an initial cervical loop electro-surgical excision procedure carried a risk of recurrence or invasive cervical carcinoma progression. The study of the factors predicting the risk of residual lesions was therefore important for treatment.

OBJECTIVES: The study aimed to find the incidence and factors predicting residual disease in women with a subsequent hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for cervical intraepithelial neoplasia at Uttaradit Hospital, Uttaradit Province, Thailand.

METHODS: This retrospective cohort study was under-taken by women with histology in a subsequent hysterectomy following the LEEP for cervical Intraepithelial neoplasia at Uttaradit Hospital during January 2014-March 2021. The research criteria were women who still had cervical intraepithelial neoplasia on the cervix within six weeks-30 months after treatment and had indications for a hysterectomy, including positive surgical margins following the LEEP that could not be a resection, or no cervical intraepithelial neoplasia but had indications of gynecological disease. The comparison group was those who had no lesions. The data were analyzed using descriptive statistics, Mantel-Jaenzel Chi-square test, and binary logistic regression.

RESULTS: One hundred and fifty-six women were included; residual disease was found in 56 women (35.9%). The factors predicting residual disease in a subsequent hysterectomy following the LEEP, included having endocervical margin involvement, aged ≥ 45 years, and had stromal invasion; with 94.2% of correct prediction.

CONCLUSIONS: Residual disease was found in 35.9% of the subsequent hysterectomy following the LEEP for cervical intraepithelial neoplasia, and the factors predicting the residual disease were at an acceptable level of accuracy in this study, which could be beneficial for appropriate management decision-making.

KEYWORDS: residual disease, loop electrosurgical excision procedure, factor predicting, incidence

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับ 2 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 4 ของมะเร็งในสตรีทั่วโลก ในแต่ละปีจะมีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ 528,000 คน และเสียชีวิตด้วยมะเร็งปากมดลูกประมาณ 266,000 คน ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา¹ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV) ใช้เวลาในการดำเนินโรคนานประมาณ 5-10 ปีหลังการติดเชื้อ หากตรวจคัดกรองได้ตั้งแต่ระยะก่อนเป็นมะเร็งและให้การรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก จะสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ การตรวจด้วยเซลล์วิทยาของปากมดลูก (Cervical cytology) เป็นเทคนิคหนึ่งที่สำคัญในการตรวจคัดกรอง หากพบความผิดปกติต้องมีการตรวจเพิ่มเติมและให้การรักษารอยโรคภายในเยื่ออุ้งปากมดลูกอย่างมีประสิทธิภาพ จึงจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้²

การรักษารอยโรคก่อนเป็นมะเร็งในสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ซึ่งเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสที่เรียกว่า papilloma virus (HPV) มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดเป็นมะเร็งปากมดลูกในอนาคต ซึ่งการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า เป็นหัตถการที่สามารถให้การวินิจฉัยและรักษารอยโรคภายในเยื่ออุ้งปากมดลูก โดยการไม่มีรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อรูปกรวยของปากมดลูกจะเป็นตัวแสดงถึงการรักษาที่เพียงพอ³ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการรักษาเซลล์ผิดปกติที่เยื่ออุ้งปากมดลูกด้วยการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยหากพบว่ามียอยโรคที่ขอบของ endocervical margin ของชั้นเนื้อแล้วนำผู้ป่วยไปทำ hysterectomy มีโอกาสพบ Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) หรือ invasive cancer จากชั้นเนื้อของ post-cone hysterectomy ประมาณร้อยละ 23.9-53.7⁴⁻⁶ ซึ่งการมีรอยโรคที่เหลืออยู่ของปากมดลูกในสตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (LEEP) หากไม่ได้รับการดูแลให้เหมาะสมอาจมีการกลับเป็นซ้ำหรือมีความก้าวหน้าของรอยโรคต่อไปได้ จากการศึกษาวิเคราะห์แบบเมตาพบบนอุบัติการณ์ของรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อจาก

การตัดปากมดลูกประมาณร้อยละ 23.1⁷ โดยผู้ที่ได้รับการตัดปากมดลูกแล้วยังพบรอยโรค พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการหลงเหลือหรือกลับเป็นซ้ำของรอยโรคชนิด CIN 2⁺ ร้อยละ 6.6⁷ นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาผิดปกติชนิด HSIL พบความเสี่ยงที่จะเป็นรอยโรคชนิด CIN 3⁺ ร้อยละ 25-49⁸ จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศเกี่ยวกับปัจจัยทำนายการมีรอยโรคหลงเหลือภายหลังตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี มีผลเซลล์วิทยาที่ปากมดลูกผิดปกติขั้นสูง ระดับของเชื้อ high risk HPV $\geq$ 300 RLU การตัดปากมดลูกหลายครั้ง รอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้ามีขนาดกว้าง (มากกว่าร้อยละ 50) และรอยโรคบริเวณขอบชั้นเนื้อปากมดลูกด้านในมีขนาดกว้าง (3-4 quadrants endocervical cone margin involvement)⁸⁻⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีที่อายุ 45 ปีขึ้นไปและสตรีวัยหมดประจำเดือน มีความเสี่ยงต่อการเกิดรอยโรคหลงเหลือในระดับสูงหลังจากการทำ cervical conization¹⁰ สำหรับการศึกษาในประเทศไทยยังพบน้อย โดยผลการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยทำนายมีความคล้ายคลึงกันบางประการ ได้แก่ อายุ 35 ปีขึ้นไปและรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้ามีขนาดกว้าง โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกสูงกว่าสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี 10.8 เท่า¹¹ และพบว่าปัจจัยรอยโรคก่อนตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีขนาดกว้าง 3-4 quadrants ในสตรีที่มารับการตรวจด้วยคอลโปสโคปีก่อนตัดปากมดลูก มีความสัมพันธ์กับรอยโรคหลงเหลืออย่างมีนัยสำคัญ โดยสูงกว่ารอยโรคที่มีขนาดกว้าง 1-2 quadrants 9.5 เท่า¹¹ นอกจากนี้การวิจัยทั้งในและต่างประเทศยังไม่มี ความชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ endocervical involvement, ectocervical involvement และ glandular involvement กับอุบัติการณ์ของ residual disease¹³⁻¹⁴ บางการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มี positive endocervical margin มีอุบัติการณ์ของ residual disease สูงกว่าคนปกติ 2.59 เท่า แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ ectocervical margin กับ residual disease¹³ ขณะที่บางการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์¹⁴ ปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งคือ เทคนิคการผ่าตัด โดยพบว่าการตัดปากมดลูกเป็นรูปกรวยให้ลึกมากกว่า 0.5 เซนติเมตร ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด

รอยโรคหลงเหลือและการกลับเป็นซ้ำ¹⁵ สำหรับการศึกษาในไทยในรอบ 10 ปีที่ผ่านมาเกี่ยวกับความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการมีรอยโรค หลงเหลืออยู่ของปากมดลูกภายหลังตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าหรือด้วยมีดเป็น รูปกรวยในผู้ป่วยที่ได้ผ่าตัดมดลูก พบความชุกร้อยละ 38.3 โดยพบปัจจัยที่สามารถพยากรณ์การมีรอยโรคหลงเหลือเพียงปัจจัยเดียว คือ ectocervical margin status ส่วนอายุ, conization pathologic findings, glandular involvement, endocervical margin status, stromal invasion และผล endocervical curettage ไม่สามารถทำนายการมีรอยโรคหลงเหลือ¹⁶ โดยปัจจัยทำนายการมีรอยโรคหลงเหลือในสตรีไทยยังไม่มี ความชัดเจน

จากรายงานแผนกสูติเวช โรงพยาบาลอุดรดิตถ์พบว่าสตรีส่วนหนึ่งที่ผ่านมาการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าและไม่พบรอยโรคหลงเหลือแต่พบว่าภายหลังเข้ารับการรักษาด้วยการตัดมดลูกออกด้วยปัญหาทางนิ่ว ผลพยาธิวิทยากลับพบรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูก การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยทำนายความเสี่ยงต่อการมีรอยโรคที่หลงเหลืออยู่ของปากมดลูกในมดลูกที่ได้รับการผ่าตัด ภายหลังการรักษาด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนดูแลผู้รับบริการในคลินิกคอลโปสโคปของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ให้มีประสิทธิภาพและป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกต่อไปในอนาคต

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เลขที่ 21/ปี 2564 ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกมะเร็งนิ่ว กลุ่มงานสูติเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรดิตถ์และรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย เป็นสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น HSIL ที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกภายหลังการรักษาด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ที่โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2564

กลุ่มตัวอย่าง กลุ่มศึกษาเป็นสตรีที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น HSIL ภายหลังการรักษาด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า โดยผลพยาธิวิทยาของมดลูกที่ถูกตัดพบรอยโรคที่หลงเหลืออยู่ปากมดลูก กลุ่มเปรียบเทียบเป็นผู้ที่ไม่พบรอยโรคที่หลงเหลืออยู่ คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ $G\text{ power}^*3.1$ สำหรับ Logistic Regression กำหนดค่า $p=0.05$, Power 0.95, $OR=2^{11}$ ได้กลุ่มตัวอย่าง 148 ราย ป้องกันการสูญหายโดยเพิ่มร้อยละ 5 ได้ 155.79 หรือ 156 ราย โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า คือ สตรีที่มีผลเซลล์วิทยาเป็น HSIL ที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกภายใน 6 สัปดาห์-30 เดือน ภายหลังการรักษาด้วยการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า และมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดมดลูกข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ positive cone margin ในรายที่ไม่สามารถตัดปากมดลูกซ้ำได้เนื่องจากไม่มีเนื้อปากมดลูกให้ตัด หรือ negative cone margin ร่วมกับมีโรคทางนิ่วที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ hysterectomy เช่น myoma uteri, endometriosis, prolapsed uteri และเกณฑ์คัดออกคือ เสียชีวิตระหว่างศึกษาหรือเวชระเบียนมีการลงข้อมูลไม่สมบูรณ์

เครื่องมือวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาของกลุ่มตัวอย่างและแบบบันทึกปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดรอยโรคที่หลงเหลืออยู่ปากมดลูกและใบรายงานผลทางพยาธิวิทยาของคลินิกคอลโปสโคป โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

การเก็บรวบรวมข้อมูล: ภายหลังได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้วิจัยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลด้วยตนเองจากแบบบันทึกที่สร้างขึ้นประกอบด้วยข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย gravidity, parity, menopause status, ectocervical involvement, endocervical involvement, grade of disease, stromal invasion, glandular involvement ระหว่างมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2564 ตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูลและนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลส่วนบุคคลวิเคราะห์โดยสถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบความแตกต่างของการมีรอยโรคหลงเหลือ

ระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มเปรียบเทียบด้วยสถิติ Mantel-Jaenzel Chi-square test และนำปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ทางสถิติกับการมีรอยโรคหลงเหลือมาวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายโดยสถิติ Binary logistic regression และ Odds ratio โดยจัดระดับตัวแปรเป็นตัวแปรหุ่น ทำการ recode ตัวแปรที่สนใจเป็น 0 และกลุ่มเปรียบเทียบเป็น 1 กำหนดให้อุบัติการณ์การเกิดรอยโรคหลงเหลือ เป็น 0 และไม่เกิดรอยโรคหลงเหลือ เป็น 1 เลือกตัวแปรทำนายที่มีความสัมพันธ์กับการมีรอยโรคหลงเหลือเข้าวิเคราะห์ด้วยวิธี Forward stepwise: Wald

ผลการศึกษา

ผลการรวบรวมข้อมูลสตรีที่มีผลตรวจเซลล์วิทยาปากมดลูกผิดปกติชนิด HSIL ที่ได้รับการผ่าตัด มดลูกออกภายหลังผ่าตัด LEEP ทั้งสิ้น 156 ราย พบว่ามีอายุเฉลี่ย 44.8 ± 7.2 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.0 ± 3.1 กิโลกรัม/ตารางเมตร วิทยุหมดประจำเดือน 43 ราย (ร้อยละ 27.6) ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อภายหลังตัดมดลูกพบ Uterine Leiomyoma 55 ราย (ร้อยละ 35.5) CIN3 45 ราย (ร้อยละ 28.8) adenomyosis 26 ราย (ร้อยละ 16.7) ovarian neoplasia 19 ราย (ร้อยละ 12.2) CIN2 6 ราย (ร้อยละ 3.8) microinvasion 4 ราย (ร้อยละ 2.6) และ CIN1 1 ราย (ร้อยละ 0.6) โดยพบรอยโรคหลงเหลือ 56

ราย (ร้อยละ 35.9) การศึกษาครั้งนี้พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีรอยโรคหลงเหลือได้แก่ อายุ ≥ 45 ปี มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 22.5 เท่า ($p < 0.001$), gravidity ≥ 3 เพิ่มขึ้น 3.7 เท่า ($p < 0.01$) parity ≥ 3 เพิ่มขึ้น 2.3 เท่า ($p < 0.05$), Menopause เพิ่มขึ้น 12.9 เท่า ($p < 0.001$), Ectocervical involvement เพิ่มขึ้น 55 เท่า ($p < 0.001$), Endocervical involvement เพิ่มขึ้น 244.9 เท่า ($p < 0.001$), CIN3 เพิ่มขึ้น 3.9 เท่า ของ CIN1-2 เป็น ($p < 0.01$) และ stromal invasion เพิ่มขึ้น 2.8 เท่า ($p < 0.01$) ส่วนดัชนีมวลกาย $\geq 25 \text{ Kg/M}^2$ และ glandular involvement ไม่มีความสัมพันธ์กับรอยโรคหลงเหลือ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 1) สำหรับปัจจัยทำนายรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกหลังทำการผ่าตัดมดลูกออกในสตรีที่เคยผ่าตัด LEEP โดยนำตัวแปรทำนายเข้าที่ละตัวด้วยวิธี Forward stepwise method เกณฑ์ในการเลือกเข้าสมการคือ ค่าแสดงความสัมพันธ์ที่มากที่สุดก่อน จากนั้นจึงเลือกตัวแปรเกณฑ์อันดับรองลงมาและมีนัยสำคัญทางสถิติตามลำดับมาทำการตรวจสอบความคงอยู่ในสมการ พบว่ามี 3 ปัจจัยที่สามารถทำนายรอยโรคหลงเหลือได้แก่ Endocervical involvement อายุ ≥ 45 ปี และผลพยาธิวิทยาที่มี stromal invasion โดยสามารถพยากรณ์การมีรอยโรคหลงเหลือ ร้อยละ 94.2 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกในมดลูกสตรีที่เคยตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

ปัจจัย		Residual (n=56) (%)	Non-residual (n=100) (%)	p-value	Risk Estimate OR (95%CI)
อายุ	≥ 45 ปี	46 (82.1)	17 (17.0)	<0.001	22.5
	<45 ปี	10 (17.9)	83 (83.0)		(9.5-53.1)
ดัชนีมวลกาย	$\geq 25 \text{ Kg/m}^2$	15 (26.8)	29 (29.0)	0.77	0.9
	<25 Kg/m^2	41 (73.2)	71 (71.0)		(0.4-1.9)
Gravidity	≥ 3	15 (26.8)	9 (9.0)	0.003	3.7
	<3	41 (73.2)	91 (91.0)		(1.5-9.1)
Parity	≥ 3	18 (32.1)	17 (17.0)	0.03	2.3
	<3	38 (67.9)	83 (83.0)		(1.1-5.0)
Menopause status	Menopause	33 (58.9)	10 (10.0)	<0.001	12.9
	pre-menopause	23 (41.1)	90 (90.0)		(5.6-30.0)
Ectocervical involvement	Involve	20 (35.7)	1 (1.0)	<0.001	55.0
	Clear	36 (64.3)	99 (99.0)		(7.1-424.8)
Endocervical involvement	Involve	51 (91.1)	4 (4.0)	<0.001	244.8
	Clear	5 (8.9)	96 (96.0)		(63.0-951.8)

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกในมดลูกสตรีที่เคยตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (ต่อ)

ปัจจัย		Residual (n=56) (%)	Non-residual (n=100) (%)	p-value	Risk Estimate OR (95%CI)
Grade of disease	CIN3, microinvasive	50 (89.3)	68 (68.0)	0.003	3.9
	CIN1-CIN2	6 (10.7)	32 (32.0)		(1.5-10.1)
Stromal invasion	yes	21 (37.5)	17 (17.0)	0.007	2.8
	no	35 (62.5)	83 (83.0)		(1.3-6.0)
Glandular involvement	Involve	32 (57.1)	56 (56.0)	0.89	1.0
	Clear	24 (42.9)	44 (44.0)		(0.5-2.0)

ตารางที่ 2 ปัจจัยทำนายการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกในมดลูกสตรีที่เคยตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	EndocervicalM (1)	-5.50	0.69	63.03	1	<0.001	0.004	0.001	0.02
	Constant	2.96	0.46	41.50	1	<0.001	19.20		
Step 2 ^b	EndocervicalM (1)	-4.83	0.72	45.30	1	<0.001	0.008	0.002	0.03
	Age (1)	-1.52	0.71	4.58	1	0.03	0.22	0.05	0.88
	Constant	3.39	0.56	37.24	1	<0.001	29.77		
Step 3 ^c	EndocervicalM (1)	-4.92	0.78	39.50	1	<0.001	0.007	0.002	0.03
	Age (1)	-1.87	0.78	5.85	1	0.02	0.15	0.03	0.70
	Stromal invasion (1)	-1.94	0.90	4.66	1	0.03	0.14	0.03	0.84
	Constant	4.08	0.73	30.96	1	<0.001	59.40		

^aVariable(s) entered on step 1: Endocervical, ^bVariable(s) entered on step 2: Age, ^cVariable(s) entered on step 3: stromal invasion. Over all percentage correct predicted = 94.2%

อภิปรายผล

การตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า (LEEP) เป็นวิธีการผ่าตัดที่ได้รับการยอมรับและใช้อย่างแพร่หลายสำหรับสตรีที่มีผลการตรวจคัดกรองพบเซลล์ปากมดลูกผิดปกติชนิดรอยโรคขั้นสูง โดยทั่วไปใช้การติดตามด้วยการตรวจ Pap smear ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 2 ปี การไม่มีรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อรูปกรวยของปากมดลูกจะเป็นสิ่งที่แสดงถึงการรักษาที่เพียงพอ การศึกษาครั้งนี้ทำการติดตามสตรีที่ได้รับการตัดมดลูกพบว่าสตรีภายหลังทำ LEEP ซึ่งจากผลพยาธิวิทยาหลังทำไม่พบรอยโรคหลงเหลือ แต่ผลจากการติดตามภายหลังตัดมดลูกพบว่าผลพยาธิวิทยาพบอุบัติการณ์การเกิดรอยโรคหลงเหลืออยู่ที่ปากมดลูกร้อยละ 35.9 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบรอยโรคหลงเหลือร้อยละ 23.9-53.7^{4-6, 8, 11-13, 17-20} โดยมีอัตราใกล้เคียงกับการศึกษาในไทยที่ศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกในมดลูกที่ได้รับการผ่าตัดหลังทำ LEEP หรือด้วยมิดเป็นรูปกรวย

ที่พบรอยโรคหลงเหลือร้อยละ 38.3¹⁶ ทั้งนี้การพบรอยโรคที่ขอบชั้นเนื้อปากมดลูกที่ตัดออก บ่งบอกว่าอาจมีโอกาสที่โรคอาจมีการคงอยู่หรือการเกิดเป็นซ้ำ ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยด้านพยาธิวิทยาและเทคนิคในการผ่าตัด โดยมีความแตกต่างกันไปตามวิธีการรักษาและเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของรอยโรค โดยสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การทำ LEEP ตัดรอยโรคออกได้ไม่หมด เกี่ยวข้องกับอายุมาก (>45 ปี)¹⁰ ผลการตรวจพบรอยโรคชนิด invasive และที่ขอบชั้นเนื้อด้านใน (endocervical margin) ซึ่งต้องตัดปากมดลูกให้ได้ความลึกและความกว้างที่มากพอในการลดความเสี่ยงที่จะมีรอยโรคหลงเหลือที่ขอบชั้นเนื้อรูปกรวย ที่ทำให้มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง¹⁵ ซึ่งสตรีที่พบรอยโรคในการศึกษาครั้งนี้มีอายุเฉลี่ย 44.8±7.2 ปี และอายุ ≥45 ปี มี endocervical involvement ถึงร้อยละ 82.1 และ microinvasive ร้อยละ 91.1

สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกในมดลูกสตรีที่เคยผ่าตัด LEEP หลัง

การรักษาด้วยการตัดมดลูกในการศึกษารั้งนี้ พบว่า ปัจจัยด้านอายุ ภาวะหมดประจำเดือน ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ มีความสัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคหลงเหลือ โดยผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่พบว่าอายุที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับการพบรอยโรคทางพยาธิวิทยาขั้นสูง^{8,10, 16} โดยพบว่าอายุสตรีมากกว่า 35 ปี มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกสูงกว่าสตรีที่อายุ ≤ 35 ปี เป็น 3.6 เท่า⁸ และสอดคล้องกับการศึกษาในไทยพบว่าอายุสตรี ≥ 35 ปี มีความสัมพันธ์ต่อการมีรอยโรคหลงเหลือที่ปากมดลูกสูงกว่าสตรีอายุ < 35 ปี เป็น 10.8 เท่า¹¹ โดยการศึกษาครั้งนี้ แบ่งช่วงอายุที่สูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมาเนื่องจากอายุเฉลี่ยของสตรีในการศึกษารั้งนี้ คือ 44.8 ± 7.2 ปี ซึ่งอยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือนของสตรีไทยที่มีอายุระหว่าง 45-55 ปี โดยพบเปอร์เซ็นต์รอยโรคหลงเหลือสูงกว่าการศึกษาที่แบ่งช่วงอายุต่ำกว่า แสดงให้เห็นว่าอายุที่มากขึ้นมีแนวโน้มในการพบรอยโรคที่สูงขึ้น ผลการศึกษายังสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า menopause status, endocervical curettage, margin status, neoplastic severity, high grade disease สัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคหลงเหลือ^{8-10,11-13,17} สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าร้อยละ 43.4 ของสตรีวัยหมดประจำเดือนมีรอยโรคหลงเหลือ¹⁴ และสอดคล้องกับการศึกษาของไทยที่พบว่า positive ectocervical margin พบรอยโรคหลงเหลือมากกว่า negative margin (ร้อยละ 47.1 vs 12) อย่างมีนัยสำคัญ¹⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 2-31 ของ uterine specimens พบรอยโรคที่หลงเหลือแม้ว่าจะตรวจไม่พบรอยโรคที่ขอบของชิ้นเนื้อปากมดลูก ซึ่งบางการศึกษากล่าวหาว่าเป็นผลลบลงที่พบได้ค่อนข้างสูงโดยเสนอให้มีการทำ endocervical curettage หลังผ่าตัดทันที¹⁷ และยังสอดคล้องกับบางการศึกษาที่พบว่าสตรีที่มีรอยโรค CIN ขั้นสูงภายหลังทำ initial conization พบรอยโรคหลงเหลือร้อยละ 32.48 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษารั้งนี้ที่พบรอยโรคร้อยละ 35.9 ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับ HPV โดยมีรายงานว่า HPV 16 เป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้กลับเป็นซ้ำในผู้ที่ มี negative margin¹⁸ ซึ่งบางการศึกษาพบ HPV positive หลังผ่าตัด LEEP 2 ปีถึงร้อยละ 29.8⁴ โดยเสนอว่าการติดตาม HPV status หลังผ่าตัดมีความสำคัญโดย

เฉพาะในระยะ 6 เดือนแรก บางการศึกษาเสนอว่าการติดตามว่าเป็นการติดเชื้อแบบ persistent infection ของ HPV หลังผ่าตัด LEEP เป็นสิ่งสำคัญเพราะเกี่ยวข้องกับ การกลับเป็นซ้ำ โดยควรติดตามใกล้ชิดถึง 2 ปี¹⁹ นอกจากนี้มีรายงานว่า HPV HC2 เป็นปัจจัยทำนายที่มีความไวต่อการทดสอบการมีรอยโรคคงเหลือและการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 100 ใน 3 และ 6 เดือน โดยแนะนำให้ติดตามผล HPV testing ภายหลังทำ LEEP²⁰ สอดคล้องกับการศึกษาย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิด recurrence ของรอยโรค CIN 2-3 และการติดเชื้อ HPV 16 รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงในการเกิด residual disease โดยติดตามทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 18 เดือน พบว่า ร้อยละ 40 ของการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคในสตรีที่มีผล negative margin และมีการติดเชื้อแบบ persistent infection ของ HPV 16²¹ แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงต่อการเกิด residual disease หรือการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคเป็นสิ่งที่ไม่ควรมองข้ามแม้ในรายที่มี negative margin โดยพบว่าการติดเชื้อ HPV 16 เป็นปัจจัยทำนายที่สำคัญของการเกิดการกลับเป็นซ้ำของรอยโรค^{18, 21}

ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับบางการศึกษา¹⁶ ที่พบว่าอายุ ระดับความรุนแรงของรอยโรคที่ปากมดลูก, endocervical margin, stromal invasion ไม่สัมพันธ์กับการพบรอยโรคหลงเหลือ มีเพียงปัจจัยเดียวที่สอดคล้อง คือ glandular involvement ที่พบว่าไม่สัมพันธ์กับรอยโรคหลงเหลือ¹⁶ โดยการศึกษาดังกล่าวได้กล่าวถึงข้อจำกัดในการศึกษาไว้ว่าไม่ได้มีการแยกวิเคราะห์ระหว่างผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดด้วยวิธี cold knife conization กับ LEEP ซึ่งอาจส่งผลต่อผลการศึกษา ส่วนดัชนีมวลกาย ≥ 25 Kg/m² ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าไม่สัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อโดยสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา¹⁹ แต่มีความแตกต่างที่การศึกษาดังกล่าวพบว่า glandular involvement และมีขนาดรอยโรคที่ปากมดลูกมากกว่า 1 ส่วนสัมพันธ์กับการเกิดรอยโรคหลงเหลือ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กเพียง 64 รายและทำการผ่าตัดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญคนเดียว ส่วนการศึกษารั้งนี้เป็นการผ่าตัดโดยแพทย์ 2 คน โดยข้อจำกัดของการศึกษารั้งนี้ คือเป็นการศึกษาย้อนหลัง และไม่ได้มีการรวบรวมข้อมูล

เกี่ยวกับเทคนิคการผ่าตัดไว้ ซึ่งแพทย์อาจมีเทคนิคการผ่าตัดที่แตกต่างกันและอาจส่งผลต่อการเกิดรอยโรคหลงเหลือ

สำหรับปัจจัยทำนายการเกิดรอยโรคหลงเหลือจากการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ endocervical involvement อายุ ≥ 45 ปี และผลพยาธิวิทยาที่มี stromal invasion โดยสามารถทำนายรอยโรคหลงเหลือร้อยละ 94.2 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในจีนที่พบว่า อายุ, positive cone margins และ severity of the disease เป็นปัจจัยทำนายที่สำคัญของการหลงเหลือโรคภายหลังทำ conization¹⁷ โดยยืนยันว่าการไม่มีรอยโรคที่ขอบชิ้นเนื้อรูปกรวยของปากมดลูกเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญของการหายของโรค ผลการศึกษาครั้งนี้ สอดคล้องกับการศึกษาในไทยที่พบว่าอายุที่มากขึ้น (≥ 35 ปี) เป็นปัจจัยทำนายการมีรอยโรคหลงเหลือ¹¹ ซึ่งต่างจากบางการศึกษาที่พบว่า ectocervical margin status เป็นปัจจัยเดียวที่สามารถทำนายรอยโรคหลงเหลือ ส่วนอายุ glandular involvement, endocervical involvement, stromal invasion, endocervical curettage ไม่สามารถทำนายการมีรอยโรคหลงเหลือ¹⁶

ผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าแม้ผลขอบชิ้นเนื้อภายหลังการผ่าตัดไม่พบรอยโรคหลงเหลือ แต่กลับพบว่ามีการเกิดรอยโรคขึ้นภายหลังในอัตราที่ค่อนข้างสูง ถึงร้อยละ 35.9 ส่วนใหญ่พบหลังทำ LEEP 15-18 เดือน (ร้อยละ 71.4) รองลงมาคือหลังทำ 10-12 เดือน (ร้อยละ 16.1) และหลังทำ 24 เดือน (ร้อยละ 10.7) ระยะเวลาที่นานสุดคือ 30 เดือน (ร้อยละ 1.8) จากผลการศึกษา มีข้อเสนอแนะว่าแพทย์ผู้ทำการรักษาด้วยการผ่าตัด LEEP ควรติดตามผู้ป่วยเกี่ยวกับการ recurrence หรือ persistence ของโรคภายหลังการผ่าตัดให้รัดกุมมากขึ้น โดยควรนัดติดตามผลหลังผ่าตัดอย่างใกล้ชิด ทุก 6 เดือน โดยการตรวจ Pap-smear หากใช้การตรวจ HPV DNA ร่วมกับการตรวจ Pap smear แนะนำให้ตรวจติดตามที่ 6 และ 24 เดือน แม้ในรายที่ผลการตรวจเป็น negative margin หลังผ่าตัด LEEP และติดตามต่อเนื่องในระยะยาวอย่างน้อย 2 ปี หลังจากนั้นควรมีการติดตามอย่างน้อยปีละครั้ง นอกจากนี้ ควรมีการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับเทคนิคการทำการผ่าตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้าของ

แพทย์ที่ทำการรักษา รวมถึงขนาดของชิ้นเนื้อโดยเฉพาะความกว้างและความลึกของชิ้นเนื้อปากมดลูก เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเทคนิคการทำผ่าตัด ซึ่งจะประโยชน์ในการตัดสินใจกำหนดแนวทางการผ่าตัดให้มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดการหลงเหลือของรอยโรคและอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำ ผลการศึกษาครั้งนี้ยังแสดงให้เห็นปัจจัยหลายประการที่ยังไม่พบว่าสามารถทำนายแต่มีความสัมพันธ์กับรอยโรคหลงเหลือภายหลังการตัดปากมดลูกด้วยห่วงไฟฟ้า ซึ่งอาจเนื่องมาจากความจำกัดของข้อมูลในการศึกษาย้อนหลังและความสมบูรณ์ของข้อมูล จึงควรมีการศึกษาวิจัยต่อไปเกี่ยวกับอำนาจการทำนายการหลงเหลือรอยโรคของปัจจัยดังกล่าว โดยเพิ่มระยะเวลาในการติดตามและเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากขึ้น

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลและกลุ่มงานสูติ นรีเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ทุกท่านที่สนับสนุนและให้โอกาสในการทำผลงาน ขอขอบคุณผู้ป่วยและผู้มีส่วนเกี่ยวข้องให้งานวิจัยนี้ สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer. Latest world cancer statistics—globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet] 2013 [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/>
2. Campion MJ. Preinvasive disease. In: Berek JS, Hacker F, editors. Berek and Hacker's gynecologic oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.268-340.
3. Moore BC, Higgins RV, Laurent SL, Marroum MC, Bellitt P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1995;173:361-6.
4. Jing L, Dan W, Zhunan L, Ying X, Yi C. Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. Arch Gynecol Obstet 2018;298:805-12.
5. Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors

- of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018[cited 2021 Aug 31];97(41):e12792. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203583/pdf/medi-97-e12792.pdf>
6. Abdulaziz AMA, You X, Liu L, Sun Y, Zhang J, Sun S, et al. Management of high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin after LEEP conization: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 31];100(20): e26030. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137043/pdf/medi-100-e26030.pdf>
 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. 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. *TherClin Risk Manag* 2015; 11: 851-6.
 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. Swift BE, Wang L, Jembere N, Kupets R. Risk of recurrence after treatment for cervical intraepithelial neoplasia 3 and adenocarcinoma in situ of the cervix: recurrence of CIN 3 and AIS of cervix. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:252-8.
 11. Kingnate C. Incidence and predictors of residual disease in women with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and positive margins after cervical loop electrosurgical excision. *Srinagarind Med J* 2020;35:515-22.
 12. Chikazawa K, Netsu S, Motomatsu S, Konno R. Predictors of recurrent/residual disease after loop electrosurgical excisional procedure. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:457-63.
 13. Feng H, Chen H, Huang D, He S, Xue Z, Pan Z, et al. Relationship between positive margin and residual/recurrence after excision of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2022;11:1762-9.
 14. Sun X, Lei H, Xie X, Ruan G, An J, Sun P. Risk factors for residual disease in hysterectomy specimens after conization in post-menopausal patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Int J Gen Med* 2020;13:1067-74.
 15. Ge Y, Liu Y, Cheng Y, Liu Y. Predictors of recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 31];100(27):e26359. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8270570/pdf/medi-100-e26359.pdf>
 16. Natee J, Therasakvichaya S, Boriboonhirunsarn D. Prevalence and risk factors for residual cervical neoplasia in subsequent hysterectomy following LEEP or conization. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1344-8.
 17. Lin H, Chang HY, Huang CC, Changchien CC. Prediction of disease persistence after conization for microinvasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:311-6.
 18. Jenrungrajsakul N. Factors associated with cervical cone margin after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in women with cervical intraepithelial neoplasia at Uttaradit hospital. *Journal of Health Science, Thaksin University* 2020;2(1):9-20.
 19. Sezgin B. Outcomes of two years follow-up after loop electrosurgical excision procedure in a university hospital. *Ulutas Med J* 2020;6:156-61.
 20. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012;23:217-25.
 21. Bruno MT, Cassaro N, Garofalo S, Boemi S. HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP. *Virol J* 2019;16:148.