Relationship of Human Papilloma Virus Infection and Abnormal Pap Smear in Human Immunodeficiency Virus Infected Women and Tendency to Develop Cervical Intraepithelial Neoplasia

Amornpun Wiratchai, M.D., Charoensuk Atsavapipit, N.Sc., Areewan Charoenruen, N.Sc., Preecha Tantanatip, M.D., Karoon Kuntiranont, M.D., Poochit Meeprasertsakul, M.D., Achara Choavavanich, M.D.

Division of Obstetrics Gynecology, Bamrasnaradura Institute, Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Nonthaburi 11000, Thailand.

ABSTRACT

In HIV infected women, persistent human papilloma virus infection in their cervical tissue was found to have a direct relationship with the development of cervical intraepithelial neoplasia in their Pap smear examinations. In this study, we recruited 150 HIV infected women, whose major age-range was found to be between 20-35 years old (63.3%). HPV-DNA testing was positive in 55 cases, while Pap smear examinations were found to be abnormal in 25 cases (43.3%). Abnormal Pap smears were found atypical squamous cell of undeterminated significant (ASCUS) in 7 cases, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 14 cases, and high-grade intraepithelial lesion 6 cases. A cervical biopsy was done in only 16 cases. Among them, 6 were found to have either moderate or higher-grade dysplasia. This study indicated that HIV infected women who had positive HPV-DNA testing were more likely to have abnormal Pap smears and had a tendency to develop moderate or higher grade of cervical dysplasia.

Keywords: Human papilloma virus; Abnormal Pap smear; Cervical intraepithelial neoplasia

Siriraj Med J 2006;58: 658-662
E-journal: http://www.sirirajmedj.com

การติดเชื้อโรคเอดส์ (human immunodeficiency virus, HIV) ตลอดจนการตรวจรักษาผู้ที่เป็นโรคเอดส์ ได้มีการศึกษาและพัฒนาการรักษามาตลอดจนถึงปัจจุบัน ในระยะเริ่มแรกการติดเชื้อในไทยมีสาเหตุจากการใช้ยาเสพย์ติด (intravenous drug user = IVDU) ในปัจจุบันการติดเชื้อเกิดจากการมีเพศสัมพันธ์ต่างเพศ (heterosexual transmission)[1] ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของการแพร่เชื้อโรคเอดส์ จึงทำให้ผู้ที่ติดเชื้อและผู้ที่เป็นโรคเอดส์ซึ่งเป็นสตรีมีจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ โรคเอดส์เป็นโรคที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องในร่างกายจะมีผลให้เกิดการติดเชื้อโรคอื่น ๆ ได้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะเชื้อไวรัสต่าง ๆ จากการศึกษาในต่างประเทศ สตรีที่มีการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) จะมีอัตราการตรวจพบการติดเชื้อ HIV สูงขึ้น[2,3]

Human papilloma virus (HPV) เป็นไวรัสในตระกูล papovaviridea ที่สามารถเข้าไปเจริญเติบโตใน squamous cell ของอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งพบได้บ่อยใน genital tract การติดเชื้อ HPV นี้ เกิดจากการมีเพศสัมพันธ์โดยตรง เมื่อเกิดการติดเชื้อ HPV ใน squamous cell แล้ว เชื้อจะคงอยู่ในเซลล์ได้นาน หรืออาจจะกล่าวว่าการติดเชื้อนั้นคงอยู่ตลอดไป (persistent infection)[4] ซึ่งจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ทำให้เกิดเซลล์มะเร็งของอวัยวะส่วนที่มีการติดเชื้อนั้นได้ โดยเฉพาะเซลล์ปากมดลูก (cervical cell) ที่จะเกิด cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคที่สำคัญที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตในคนไทยซึ่งปัจจุบันมีการรณรงค์ให้มีการตรวจมะเร็งปากมดลูกเป็นประจำเพื่อให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรกที่สามารถให้การรักษาโดยการผ่าตัดได้ ปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อ HPV type 16, 18, 31, 33, และ 35 จะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกได้สูง[5] โดยเฉพาะ type 16 ซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 44.44 [6]

ในปัจจุบันมีความสนใจศึกษาความสัมพันธ์ ระหว่างการติดเชื้อ HIV และ HPV กับการเกิด cervical intraepithelial neoplasia (CIN) ซึ่งพบว่ามีอัตราการเกิด cervical dysplasia และ cervical carcinoma เพิ่มมากขึ้น[7] ในประเทศไทยมีการศึกษาพบความสัมพันธ์นี้ที่โรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ.2540-2541[1] พบว่ามี abnormal Pap smear

Correspondence to: Amompon Wiratchai

59.6% ในผู้ป่วย HIV และร้อยละ 9.6 ของ Pap smear ตรวจพบ cellular change of HPV (ใช้เกณฑ์ อ่านผล Pap smear ผิดปกติ เมื่อรายงานผลเป็น grade 2 - grade 4) ส่วนการศึกษาที่โรงพยาบาลบำราศนราดูรใน ปี พ.ศ. 2537-2538 การตรจ Pap smear ในสตรีติดเชื้อเอดส์ พบว่ามี abnormal Pap smear 6.7%[8] (ใช้เกณฑ์การอ่านผล PAP smear ผิดปกติ เมื่อพบ Dysplasia ทุกระดับ หรือ พบ HPV change) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534 มีความสนใจศึกษาเรื่องนี้ในผู้ที่เป็นโรคเอดส์มากขึ้นมาเรื่อย ๆ[9] เนื่องจากผู้ป่วยโรคเอดส์มีอัตราการตรวจพบว่าเป็น cervical carcinoma เพิ่มขึ้น และพบว่า ความรุนแรงของ CIN ที่พบ จะมากกว่าผู้ไม่ติดเชื้อ HIV[10]

ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาในประเทศไทยที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ HPV กับการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกด้วยการตรวจ Pap smear ที่อาจตรวจพบหลักฐานของการติดเชื้อ HPV ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV ดังกล่าวมาแล้ว แต่ยังไม่มีการศึกษาละเอียดถึงระดับ HPV-DNA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งจะเป็นการตรวจที่ช่วยยืนยันความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ HPV ได้ดียิ่งขึ้น[4] ในต่างประเทศมีการตรวจพบมี HPV-DNA สูงถึงร้อยละ 73 ในผู้ป่วย HIV[11] ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีความประสงค์ที่จะแสดงความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงเซลล์มะเร็งปากมดลูก (CIN) กับการติดเชื้อ HPV ในผู้ติดเชื้อ HIV ด้วยการศึกษาผลของการตรวจ Pap smear ร่วมกับการตรวจ HPV-DNA ในเซลล์จากปากมดลูก

วัตถุและวิธีการ

สตรีที่ติดเชื้อเอดส์หรือเป็นโรคเอดส์ที่มาตรวจ และติดตาม การรักษาที่แผนกอายุรกรรม ของสถาบันบำราศนราดูร ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2546 ถึง กุมภาพันธ์ 2547 จะได้รับการอธิบายถึงการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคเอดส์ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และโอกาสที่จะเกิดมะเร็งปากมดลูก ผู้ป่วยที่สมัครใจยินยอมจะได้รับการตรวจตามขั้นตอน ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือดหา CD_4 count ตรวจภายใน ตรวจมะเร็งปากมดลูก (Pap smear), HPV- DNA test

การตรวจ high risk HPV-DNA test ทำโดยการเก็บตัวอย่าง cervical discharge จาก internal cervical os ด้วยแปรงของชุดตรวจใส่ในน้ำยาส่งตรวจด้วย วิธี hybrid capture technology โดยทำ DNA hybridization

ส่วนการตรวจมะเร็งปากมดลูก (Pap smear) ใช้วิธี conventional method และอ่านผลตาม Bethesda system เมื่อการอ่านผล Pap smear มีความผิดปกติ ตั้งแต่ ASCUS (atypical squamous cell of undeterminated significant) ขึ้นไป จะได้รับการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก (cervical biopsy) เพื่อวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาต่อไป ซึ่งตามขั้นตอนการวินิจฉัย cervical intraepithelial neoplasia (CIN) จะส่งตรวจ Colposcope เพื่อทำ cervical biopsy แต่ที่สถาบันบำราศนราดูรไม่มี colposcope จึงทำ directed cervical biopsy โดยใช้วิธี Schiller's test (ใช้ Lugol's solution ป้ายที่ ปากมดลูก แล้วทำ biopsy จากบริเวณที่ไม่ติดสี)

ถ้าผลตรวจทางพยาธิวิทยาของ cervical biopsy มีความผิดปกติตั้งแต่ CIN II (cervical intraepithelial neoplasia II) หรือ moderate dysplasia ขึ้นไป ผู้ป่วยจะถูกรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อทำผ่าตัดคว้านปากมดลูกเป็นรูปกรวย (conization) เพื่อวินิจฉัยและรักษา หลังทราบผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา จะให้การรักษาตามขั้นตอนของการรักษา cervical intraepithelial neoplasia (CIN) ต่อไป ส่วนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อปากมดลูก (cervical biopsy) ทางพยาธิวิทยาเป็น CIN I หรือ mild dysplasia จะได้รับการตรวจ Pap smear ทุก 3 เดือน ถ้าพบมีการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติมากขึ้น จะทำการตัดชิ้นเนื้อตรวจตามขั้นตอนการรักษา CIN เช่นเดียวกัน ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 150 ราย

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของสตรีติดเชื้อ HIV ที่มารับการตรวจ

ข้อมูลทั่วไป		จำนวน	ร้อยละ
	<20	2	1.3
อายุ	20-35	95	63.3
	>35	53	35.3
	รวม	150	100
อาชีพ	รับจ้าง	50	33.3
	แม่บ้าน	38	25.3
	ค้าขาย	33	22.0
	รัฐวิสาหกิจ	27	18.0
	อื่น ๆ	2	1.3
	รวม	150	100
CD_4 count	<200	65	43.3
	200-400	49	32.7
	>400	36	24.0
	รวม	150	100

ตารางที่ 2. ผลการตรวจ Pap smear ซึ่งมี abnormal Pap smear 25 ราย

Pap smear		ตรวจพบ cellular change of HPV จาก Pap smear	ตรวจไม่พบ cellular change of HPV จาก Pap smear	จำนวน	ร้อยละ
Normal			125	125	83.3
	ASCUS	2	5	7	4.6
Abnormal	LSIL	10	2	12	8.0
	HSIL	1	5	6	4.0
รวม abnormal		13	12	25	16.6
รวมทั้งหมด				150	100

ตารางที่ 3. ผลการตรวจมะเร็งปากมดลูก, การตรวจ HPV-DNA และจำนวนที่ได้ทำ cervical biopsy

Pap smear		HPV-DNA positive	HPV-DNA negative	จำนวน	Chi Square	P-value
Normal		34(61.2%)	91(95.8%)	125	28.94	<0.01
	ASCUS	5	2	7		
Abnormal	LSIL	10	2	12		
	HSIL	6	0	6		
รวม	abnormal	21(38.2%)	4 (4.2%)	25		
รวมทั้งหมด		55	95	150		

ตารางที่ 4. ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย 16 ราย ที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้อปากมดลูก (directed cervical biopsy with Schiller's test)

		ได้ทำ	ผล cervical biopsy					
Pap smear	จำนวน	cervical biopsy	no dysplasia	mild dysplasia	moderate dysplasia	severe dysplasia	CIS	รวม
ASCUS	7	4	3			1		
LSIL	12	6	3	2	1			
HSIL	6	6	2		1	1	2	
รวม	25	16	8	2	2	2	2	16

ตารางที่ 5. ผลชิ้นเนื้อทาง พยาธิวิทยา ตามภาวะ dysplasia ตั้งแต่ moderate dysplasia ขึ้นไป และ mild dysplasia ลงมา

Pap smear	ผล cervical biopsy		Chi square	P-value
	No + Mild dysplasia	ตั้งแต่ moderate dysplasia ขึ้นไป		
ASCUS + LSIL	8 (80%)	2 (33.3%)	3.48	0.092
HSIL	2 (20%)	4 (66.7%)		
รวม	10	6		

ตารางที่ 6. ผลการตรวจ Pap smear โดยแบ่งตามระดับ CD_4 count

Pap smear		CD_4 count <200cell/ mm^3	CD_4 count >200cell/ mm^3	Chisquare	P-value
Normal		54 (83.1%)	71 (83.5%)	0.005	0.056
Abnormal	ASCUS	5	2		
	LSIL	5	7		
	HSIL	1	5		
รวม abnormal		11 (16.9%)	14 (16.5%)		
รวม		65	85		

ตารางที่ 7. จำนวนผู้ที่ได้รับการทำ cervical biopsy ได้ผล dysplasia โดยแบ่งตามค่า CD_4 count มากกว่าหรือน้อยกว่า 200 cell/ mm^3

Cervical biopsy	CD_4 count <200 cell/ mm^3	CD_4 count >200 cell/ mm^3	Chisquare	P-value
No dysplasia	3 5 (71.4%)	5 5 (55.6%)	0.423	0.451
Mild dysplasia	2	0		
Moderate dysplasia	1	1		
Severe dysplasia	1 2 (28.6%)	1 4 (44.4%)		
Carcinoma in situ	0	2		
รวม	7	9		

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้นำมารวบรวม และวิเคราะห์ทางสถิติ แบบ descriptive (frequency, percent) และวิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้ Chi-square test, P - value

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ติดเชื้อโรคเอดส์ที่รับเข้ามาศึกษา 150 ราย มีอายุตั้งแต่ 16 - 49 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ (20-35 ปี) = 63.3% มีอาชีพรับจ้าง (33.3%) และแม่บ้าน (25.3%) ผู้ป่วยทั้งหมดมีผลการตรวจระดับ CD_4 count แบ่งเป็นระดับต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 ผลการตรวจ Pap smear พบว่า มีความผิดปกติ จำนวน 25 ราย (16.6%) ดังตารางที่ 2

เมื่อดูผลการตรวจ HPV-DNA test จาก cervical discharge พบว่า HPV-DNA positive (high risk) มีจำนวน 55 ราย (36.7%) ดังแสดงในตารางที่ 3 ในจำนวนนี้ มีผล Pap smear ปกติ 34 ราย (61.8%) และผิดปกติ 21 ราย (38.2%) ส่วนผู้ที่มีผล HPV-DNA negative มีผล abnornaal Pap smear ปกติ 4 ราย (4.2%) สตรีติดเชื้อเอดส์ในกลุ่มนี้ จำเป็นที่จะต้องตรวจ Pap smear เพื่อติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกเป็นระยะว่าจะเกิดเป็น CIN หรือไม่ เพื่อที่จะให้การดูแล รักษา และวินิจฉัยต่อไป

จากจำนวน 25 ราย ของผู้ที่มีผลตรวจ Abnormal Pap smear มีผลการตรวจ HPV-DNA test positive (high risk) 21 ราย และผล negative 4 ราย ใน 4 ราย ผล Pap smear เป็น ASCUS 2 ราย LSIL 2 ราย ซึ่งเมื่อส่งไปทำ cervical biopsy ในกลุ่ม HPV-DNA test positive 21 ราย ได้ทำ 16 ราย กลุ่มที่ HPV-DNA test negative ไม่มาทำ biopsy ตามนัดถึงแม้จะติดตามให้มาตรวจ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของ ชิ้นเนื้อปากมดลูกที่ได้ทำ cervical biopsy ในผู้ป่วยทั้ง 16 ราย พบเป็น no dysplasia 8 ราย มี dysplasia 8 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อแบ่งกลุ่มตามผล dysplasia ตั้งแต่ moderate dysplasia ขึ้นไป 6 ราย ที่ต้องตรวจวินิจฉัยต่อ และตั้งแต่ mild dysplasia ลงมา 8 ราย ซึ่งใช้ติดตามตรวจ Pap smear และจัดกลุ่ม Pap smear เป็น ASCUS + LSIL และ HSIL ที่ต้องตรวจวินิจฉัย เพื่อมาวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่ากลุ่มที่เป็น ASCUS + LSIL มีผลเป็น mild dysplasia ลงมา 8 ราย (80%) และกลุ่มที่เป็น HSIL มีผลเป็น moderate dysplasia ขึ้นไป 4 ราย (66.7%) ดังตารางที่ 5

ในจำนวนนี้ได้รับการทำผ่าตัด conization 4 ราย อีก 2 ราย ขาดการติดต่อ รายที่ได้รับการทำ conization มีผลการตรวจทางพยาธิเป็น carcinoma in situ with gland involvement 2 ราย ซึ่งได้ทำผ่าตัด hysterectomy ต่อไป ส่วนอีก 1 ราย เป็น moderate dysplasiaซึ่งผู้ป่วยขอไปใช้สิทธิบัตรประกันสุขภาพที่โรงพยาบาลอื่น อีก 1 ราย เป็น invasive squamous cell carcinoma ซึ่งได้ส่งต่อผู้ป่วยไปรับการรักษาที่สถาบันมะเร็ง

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์จะทำการตรวจดูการพยากรณ์ของโรค โดยอาศัยดูระดับของ viral load หรือ ปริมาณของ CD_4 count ซึ่งจะอาศัยจากเกณฑ์ viral load มาก หรือ CD_4 count <200 cell/ mm^3 จะทำให้มีโอกาสเป็นโรคเอดส์หรือภาวะติดเชื้อต่าง ๆ ได้เร็วขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้จะดูการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกในสตรีติดเชื้อเอดส์ จึงได้ตรวจ CD_4 count ด้วย และพบว่าผู้ที่มาตรวจมี CD_4 count <200 cell/ mm^3 อยู่ถึง 65 ราย (43.3%) ดังตารางที่ 1

เมื่อดูผล Pap smear โดยแบ่งกลุ่มตามค่า CD_4 count เช่นเดียวกัน พบว่ามี Abnormal Pap smear ที่มีค่า CD_4 count <200 cell/ mm^3 11 ราย (16.9%) และ CD_4 count >200 cell/mm^3 14 ราย (16.5%) ดังแสดงในตารางที่ 6

เมื่อพิจารณาผลการทำ cervical biopsy โดยแยกผลเป็น กลุ่ม no dysplasia และ mild dysplasia กับกลุ่ม moderate dysplasia ขึ้นไป และแยกกลุ่มตามระดับค่า CD_4 count <200 หรือ >200 cell/ mm^3 เพื่อดูว่าความสภาวะความรุนแรงของการติดเชื้อ HIV จะมีผลอย่างไรกับ การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูก พบว่ากลุ่มที่เป็น moderate dysplasia ขึ้นไป 2 ราย (28.6%) มี CD_4 count <200 cell/ mm^3 และ 4 ราย (44.4%) มี CD_4 count>200 cell/mm^3 ดังแสดงในตารางที่ 7

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เมื่อเกิดการติดเชื้อ HPV ร่วมด้วยจะมีการคงอยู่ของเชื้อ (persistent infection) ใน squamous cell ของปากมดลูกซึ่งมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกได้ Ferenzy A และคณะ พบว่าสตรีติดเชื้อ HIV ที่มี immunosuppression จะมีโอกาสเป็น lower genital tract neoplasia มากกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ HIV ถึง 5 เท่า[13]

จากการตรวจสตรีติดเชื้อ HIV ที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้พบว่า ส่วนใหญ่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ คืออายุระหว่าง 20-35 ปี เป็นจำนวนถึง 63.3% ผลการตรวจ Pap smear พบว่ามีความชุก

ของ abnormal Pap smear 16.6% (ซึ่งใช้การอ่านผล Pap smear ตาม Bethesda system คือ ASCUS, LSIL, HSIL) ซึ่งเพิ่มขึ้นกว่าผลการศึกษาที่ สถาบันบำราศนราดูรเมื่อปี พ.ศ.2538 ซึ่งพบเพียง 6.7%[8] ในขณะที่การศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ.2540 พบ abnormal Pap smear สูงถึง 59.6%[1] (เนื่องจากใช้เกณฑ์อ่านผล Pap smear แบบเดิม) เป็นไปได้ว่าผู้ติดเชื้อ HIV ในประเทศไทยก็มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกได้ง่ายขึ้นและเร็วขึ้น เช่นเดียวกับที่พบจากการศึกษาในต่างประเทศ[2,3]

เมื่อดูผลการตรวจพบว่ามีการติดเชื้อ HPV จากการตรวจ Pap smear สามารถพบ cellular change of HPV เพียง 13 ราย ตามตารางที่ 2 ในขณะที่การตรวจ cervical discharge หา HPV-DNA test ได้ผลบวก (high risk) ถึง 55 ราย ตามตารางที่ 3 การตรวจพบ HPV จาก Pap smear ที่พบ cellular change of HPV จึงเป็นการตรวจในเบื้องต้นเท่านั้น[12] เช่นเดียวกับผลการตรวจที่ โรงพยาบาลศิริราชซึ่งพบ cellular change of HPV ใน Pap smear 9.6%[1] ส่วนการตรวจของต่างประเทศโดยใช้ HPV-DNA พบผลบวกมากถึง 73%[11] ในประเทศไทยปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในเรื่องราคาของการตรวจ HPV-DNA ซึ่งยังมีราคาสูงอยู่มาก และข้อจำกัดของความสามารถของห้องปฏิบัติการในการตรวจ HPV-DNAยังมีน้อย

Ferency และคณะ พบว่าในกลุ่มผู้ที่มีผลตรวจ HPV-DNA test เป็นบวก (high risk) จะมีโอกาสเป็น advance grade ของ CIN ได้[13] และ Levi JE และคณะ พบว่ามีอัตราการตรวจพบ HPV-DNA test positive 87%[14] จากตารางที่ 3 ผลการตรวจ Pap smear พบว่ามี abnormal Pap smear ในกลุ่มที่มี HPV-DNA positive 21 ราย (38.2%) และ normal Pap smear ในกลุ่มที่มี HPV-DNA negative 91 ราย (72.8%) แสดงว่าผู้ที่มี abnormal pap smear มีแนวโน้มที่จะมี HPV-DNA positive เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่ามีความสัมพันธ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Chi- square = 28.94, P-value = <0.01) อย่างไรก็ดี การตรวจ Pap smear เป็นการตรวจจากความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกที่หลุดลอกออกมาในมูกที่ปากมดลูก การติดเชื้อ HPV ของเซลล์ปากมดลูกจะคงอยู่ (persistent infection) ซึ่งจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกได้ ดังนั้นการติดตามตรวจ ผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้ตรวจพบว่า HPV-DNA positive แต่ผลการตรวจ Pap smear ปกติ ซึ่งการศึกษานี้พบอยู่ 34 ราย (61.2%) ควรได้รับการตรวจติดตามทุก 6 เดือน เพราะการศึกษาของ Branca M และคณะ[15] พบว่า ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV และตรวจพบมีการติดเชื้อ HPV ร่วมด้วย มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูก ไปเป็น CIN ได้เร็วกว่าสตรีที่ไม่ติดเชื้อ HIV ทั้งนี้การตรวจ HPV-DNA มีการศึกษาในต่างประเทศพบว่าสามารถช่วยในการวินิจฉัย advance grade of CIN ได้[16,17] แต่ในประเทศไทย การตรวจนี้ยังมีข้อจำกัด ดังนั้น การตรวจ Pap smear ในสตรีติดเชื้อเอดส์ อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง จึงเป็นสิ่งที่เหมาะสมกับประเทศกำลังพัฒนา ในการเฝ้าระวัง การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกในสตรีติดเชื้อเอดส์

เมื่อทำ direct cervical biopsy ในกลุ่มที่มีผล abnormal Pap smear พบว่า กลุ่มที่มีเป็น HSIL ได้ผลเป็น moderate dysplasia ขึ้นไป 4 ราย (66.7%) ดังตารางที่ 5 แสดงว่า ถ้าผลตรวจ Pap smear เป็น HSIL มีแนวโน้มที่จะมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูก เป็น CIN ตั้งแต่ moderate dysplasia ขึ้นไปได้มากกว่ากลุ่มที่ Pap smear เป็น ASCUS และ LSIL แต่เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางสถิติแล้วไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Chi-square = 3.84, P-value = 0.092)

ภาวะความรุนแรงของการติดเชื้อโรคเอดส์จะประเมินโดยทางอ้อมจากการดูค่า CD_4 count ของผู้ติดเชื้อ HIV ถ้าค่า CD_4 count มีผล <200 cell/ mm^3 แสดงว่า ผู้ติดเชื้อ HIV นั้นอาจมีโอกาสเป็นโรคเอดส์ได้เร็ว และเมื่อตรวจพบ HPV-DNA positive จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดเป็น cervical intraepithelial neoplasia (CIN) ได้สูง[13] ซึ่งการศึกษาในต่างประเทศก็พบความสัมพันธ์ดังกล่าว[15] แต่จากข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้ เมื่อดูผลการตรวจ Pap smear, cervical biopsy โดยแยกกลุ่มผล CD_4 count <200 cell/ mm^3 และ >200 cell/ mm^3 แล้ว ส่วนผลการตรวจที่เป็น abnormal Pap smear ในกลุ่มที่ CD_4 count <200 cell/ mm^3 มีอยู่ 54 ราย (83.1%) และ >200 cell/ mm^3 71 ราย (83.5%) ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (chi square= 0.005, P-value=0.556) ดังตารางที่ 7 และพิจารณาจากผล cervical biopsy กลุ่มที่มีผลเป็น moderate dysplasia ขึ้นไปและมี CD_4 count <200 cell/ mm^3= 2 ราย (28.6%) และ >200 cell/ mm^3 = 4 ราย (44.4%) เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ทางสถิติพบว่าไม่แตกต่างกัน (Chi square =0.423, P-value=0.451) ดังตารางที่ 8 จากข้อมูลดังกล่าวในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่าในกลุ่มที่ CD_4 count <200 cell/ mm^3 จะทำให้ตรวจพบ abnormal Pap smear หรือการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกไปเป็น CIN หรือพบว่ามีการติดเชื้อ HPV ในระดับที่สูงขึ้นเหมือนกับการศึกษาของต่างประเทศ[15] และผลการศึกษายังไม่สามารถชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการมี CD_4 count ต่ำ ทำให้มีโอกาสเกิด CIN ได้[14] เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อไปเพียง 16 ราย จาก 21 ราย จำนวนตัวอย่างน้อยเกินไปจึงไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ดังกล่าวได้

สรุป

การตรวจ Pap smear, CD_4 count, HPV test ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV เป็นสิ่งที่ควรตรวจในสถานที่ที่สามารถตรวจได้เพื่อ พยากรณ์โอกาสเกิด CIN ของสตรีเหล่านี้ ที่มีโอกาสเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV แต่ในประเทศกำลังพัฒนา การตรวจ HPV test จะมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายในการตรวจ จึงต้องใช้การตรวจ Pap smear เป็นระยะสม่ำเสมอในการเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกไปเป็น CIN และเนื่องจากโรคเอดส์เป็นโรคที่เรื้อรังและบั่นทอนสุขภาพของผู้ป่วยหากไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างสม่ำเสมอโดยเฉพาะผู้ที่มีปัญหาทางเศรษฐกิจ ถ้าเกิดมะเร็งปากมดลูกร่วมด้วยจะทำให้มีผลต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยให้มีอุปสรรคมากขึ้น จึงควรให้ผู้ที่ติดเชื้อ HIV ควรได้รับการตรวจ Pap smear สม่ำเสมออย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง และในที่ที่สามารถตรวจ CD_4 count, HPV-DNA test ได้ ผู้ที่ติดเชื้อ HIV ควรได้รับการตรวจเพื่อประเมินโอกาสเสี่ยงของการเกิด CIN ของปากมดลูกได้ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sirimai K, Sutchritpongsa P, Chaisilwattana P, Laothong K. Relationship between human papilloma virus infection and abnormal Pap smear in HIV-seropositive women at Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai 2003; 86:897-902.
2. Spitz M, Brennessel D, Seltzer VL, et al. Is human papilloma virus-related disease an independent risk factor for human immunodeficiency virus infection? Gynecol Oncol 1993;49:243-6.
3. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Boyce JG. Prevalence of human immunodeficiency virus in a colposcopy clinic. JAMA 1988;260:2214-5.
4. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล. การติดเชื้อ HPV ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก. ใน: เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ OB&GYN update and practical III สิงหาคม พ.ศ.2546, ภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. บริษัท คอนเซ็พท์ เมดิคัล, กรุงเทพฯ, 2546.

5. Munoz N, Bosch FX. Epidemiology of cervical cancer. In: Munoz N, Bosch FX, Jensen OM, eds. Human papilloma virus as cervical cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO), 1989:9-39.
6. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunode ficiency virus infection. Am J Obstet Gynecol 1991;165:392-400.
7. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, et al. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. Gynecol Oncol 1990;38:377-82.
8. อัจฉรา เชาววณิช, อมรพันธุ์ วิรัชชัย, วรวิทย์ วิศิษฏกิจการ, และคณะ. ความผิดปกติของ papanicolaou smear ในสตรีติดเชื้อเอดส์ในโรงพยาบาลบำราศนราดูร. วารสารโรคติดต่อ 2539;22:159-68.
9. Revision of surveillance case definition for AIDS in Canada. Can Commun Dis Rep 1993;19:116-7.
10. Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol 1994;84:591-7.
11. Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. Am J Obstet Gynecol 1998;178:982-6.
12. Chan R, Khoo L, Ho TH, Koh CF, Lee IW, Yam KL, et al. A comparative study of cervical cytology, colposcopy and PCR for HPV in female sex workers in Singapore. Int J STD AIDS 2001;12:159-63.
13. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. CMAJ 2003;169:431-4.
14. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. Gynecol Oncol 2004;92:225-31.
15. Branca M, Delfino A, Rossi E, Giacomini G, Leoncini L, Riti MG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus related lesions of the genital tract in HIV positive and negative women. Eur J Gynaecol Oncol 1995;16:410-7.
16. Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. BJOG 2004;111:842-8.
17. Schiller CL, Nickolov AG, Kaul KL, Hahn EA, Hy JM, Escobar MT, et al. High-risk human papillomavirus detection: a split-sample comparison of hybrid capture and chromogenic in situ hybridization. Am J Clin Pathol 2004;121:537-45.

บทคัดย่อ

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ Human papilloma virus กับ ความผิดปกติของ Pap smear ในสตรีที่ติดเชื้อโรคเอดส์ และแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรก

อมรพันธุ์ วิรัชชัย พ.บ., เจริญสุข อัศวพิพิธ พ.ยบ., อารีวรรณ เจริญรื่น พ.ยบ., ปรีชา ตันธนาธิป พ.บ., การุณย์ คุณติรานนท์ พ.บ., ภูชิชย์ มีประเสริฐสกุล พ.บ., อัจฉรา เชาววณิช พ.บ.

งานสูติ-นรีเวชกรรม, สถาบันบำราศนราดูร, กรมควบคุมโรค, กระทรวงสาธารณสุข , นนทบุรี 11000, ประเทศไทย.

การติดเชื้อ human papilloma virus(HPV) ของเซลล์ปากมดลูกที่เกิดเป็น persistent infection ใน squamous cell จะมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งปากมดลูก ซึ่งสตรีติดเชื้อเอดส์หรือเป็นโรคเอดส์ จะมีโอกาสเกิด persistent HPV infectionได้สูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ การศึกษานี้จึงได้ตรวจ HPV-DNAของ cervical discharge และ pap smear ในสตรีติดเชื้อเอดส์จำนวน 150 ราย ส่วนใหญ่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ (อายุ 20-35 ปี, 63.3%) ตรวจพบ HPV-DNA positive 55 ราย ในจำนวนนี้มี abnormal pap smear 25 ราย ซึ่งมีความผิดปกติ ตั้งแต่ Atypical squamous cell of umdeterminated significant (ASCUS) 7 ราย, low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 12 ราย และ high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) 6 ราย ได้ทำ cervical biopsy 16 ราย ผลเป็น moderate dysplasia ขึ้นไป 6 ราย (42.8%) ข้อมูลที่ได้พบว่าสตรีติดเชื้อเอดส์ที่ตรวจพบ HPV-DNA มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ Abnormal Pap smear อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มที่จะเป็น higher grade dysplasia ของ cervical cell