

Risk factors for cervical cancer in patients treated at Srinagarind hospital

: Environment, behaviors and HPV infection.

**ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์: พฤติกรรม
สิ่งแวดล้อมและการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี**

Sitakan Natphopsuk (ศิตกานต์ นัตพบสุข)* Dr. Wannapa Settheetham-Ishida (ดร.วรรณภา เศรษฐธรรม-อิชิดะ) **

Dr. Supat Sinawat (ดร.สุพัตร์ สินะวัฒน์) *** Dr. Jamsai Pientong (ดร.แจ่มใส เพียรทอง) ****

Dr. Pissamai Yuenyao (ดร.พิสมัย ยืนยาว) *****

ABSTRACT

Cervical cancer is a common health problem world-wide. The major causative factor for the cancer is HPV. However, not all but a small part of HPV carriers develop cervical cancer. Co-factors responsible for cervical cancer developments have, therefore, been identified. This study evaluated risk factors for cervical cancer such as smoking behaviors and HPV infection in Northeastern Thai patients diagnosed with squamous cell cervical cancer (SCCA). Subjects were 55 cases of SCCA and 55 age-matched healthy controls. HPV DNA was analyzed in cervical specimens with the GP5+/6+ primer. The information regarding sexual behaviors, reproductive history, contraceptive use, and history of smoking were collected from all subjects. HPV infection, prolong oral contraceptive pills use, age at first delivery, number of sexual partners and smoking status of partners revealed the odd-ratio for cervical cancer of 38.74, 12.72, 11.10, 4.92 and 4.68-fold respectively with p-value<0.001. Smoking duration of partners, smoking dosages of partner and the duration that the subjects had exposed to passive smoking increased the risk of cervical cancer 3.05, 3.06 and 2.51-fold respectively with p-value<0.01. Multiple sexual partners showed 4.09-fold increased in the risk for HPV infection with p-value<0.001. The data suggest that HPV infection, oral contraceptive pills use, age at first delivery, smoking status, duration and dose of smoke of partners were associated with cervical carcinogenesis among Northeastern Thai women. Therefore, to prevent cervical cancer or HPV infection, administration of knowledge on sexual behaviors and effects of smoking into public health program is important and, at the same time, a nation-wide screening scheme for the cervical abnormalities including HPV-typing is awaited in Thailand.

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาที่สำคัญของสตรีทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย สาเหตุของการเป็นมะเร็งส่วนใหญ่มาจากการติดเชื้อไวรัส เอชพีวี แต่อย่างไรก็ตามการติดเชื้อไวรัส เอชพีวีจำนวนน้อยเท่านั้นที่สามารถพัฒนาเป็นมะเร็ง

Key Words: Cervical cancer, Risk factor, HPV

คำสำคัญ : มะเร็งปากมดลูก ปัจจัยเสี่ยง เอชพีวี

*student, Doctor of Physiology Program in Medical Physiology Faculty of Medicine Khon Kaen University

**Associate Professor Department of Physiology, Faculty of Medicine Khon Kaen University

*** Associate Professor Department of Physiology, Faculty of Medicine Khon Kaen University

**** Associate Professor Department of Microbiology, Faculty of Medicine Khon Kaen University

***** Assistant Professor Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Khon Kaen University

ปากมดลูก ดังนั้นจึงน่าจะมีปัจจัยร่วมในการพัฒนาไปสู่การเกิดมะเร็งปากมดลูก งานวิจัยนี้จึงมุ่งหาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การสูบบุหรี่ พฤติกรรม และการติดเชื้อเอชพีวีกับการพัฒนาเป็นมะเร็งปากมดลูกของสตรีในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 55 ราย และอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีที่มีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 55 ราย โดยตรวจหาดีเอ็นเอของเชื้อไวรัสด้วย GP5+/6+ PCR นอกจากนี้อาสาสมัครทุกคนจะได้ทำแบบสอบถามซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศ ประวัติการเจริญพันธุ์ การคุมกำเนิด และการสูบบุหรี่ ผลการศึกษาพบว่าพบว่าการติดเชื้อเอชพีวี การกินยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมเป็นเวลาติดต่อกันตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป กรณีมีบุตรคนแรกเมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี กรณีมีคู่นอนมากกว่า 1 คน การสูบบุหรี่ของสามี เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ 38.74, 12.72, 11.10, 4.92 และ 4.68 เท่า ตามลำดับ ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี จำนวนบุหรี่ที่สามีสูบบุหรี่ต่อวัน และระยะเวลาที่อาสาสมัครได้รับควันบุหรี่จากสามี พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง 3.05, 3.06 และ 2.51 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่ากรณีมีคู่นอนหลายคนสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวี 4.09 เท่า ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การติดเชื้อไวรัสเอชพีวี การกินยาคุมกำเนิด การมีบุตรเมื่ออายุน้อย ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี จำนวนบุหรี่ที่สามีสูบบุหรี่ต่อวัน และระยะเวลาที่อาสาสมัครได้รับควันบุหรี่จากสามี จัดเป็นปัจจัยที่มีผลกับการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ดังนั้นการให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี พฤติกรรมทางเพศและผลของบุหรี่จะเป็นปัจจัยสำคัญในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก ขณะเดียวกันควรจะมีการคัดกรองเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติ และตรวจชนิดของเชื้อไวรัสเอชพีวี ร่วมด้วย

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการตายของสตรีที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนารวมทั้งประเทศไทย จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2550 พบว่าโรคมะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการตายของสตรีไทยเป็นอันดับหนึ่ง โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบอุบัติการณ์ของการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูง จากรายงานสถิติของหน่วยมะเร็งมหาวิทยาลัยขอนแก่น มะเร็งปากมดลูกเป็นอันดับหนึ่งในห้าสาเหตุของผู้ป่วยมะเร็ง ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (Cancer Unit, Khonkaen University, 2006; 2007) จึงจัดได้ว่ามะเร็งปากมดลูกเป็นโรคที่สำคัญกับหญิงไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ปัจจุบันมีหลากหลายงานวิจัย ที่พยายามหาสาเหตุที่นำไปสู่การเป็นมะเร็งปากมดลูก ซึ่งเชื่อได้ว่าส่วนใหญ่น่าจะมาจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (human papilloma virus หรือ HPV) ที่เป็นไวรัสที่ติดต่อผ่านทางเพศสัมพันธ์ โดยการสัมผัสที่หมายถึงนี้ ส่วนใหญ่

หรือเกือบทั้งหมดก็คือเพศสัมพันธ์ บริเวณผิวหนังหรือเยื่อเมือกของอวัยวะเพศหรือปากมดลูกเมื่อมีรอยถลอก หรือแผลจะทำให้เชื้อเข้าไปได้ โดยเฉพาะเชื้อที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง (high-risk HPV) แต่มีผู้ติดเชื้อเอชพีวีความเสี่ยงสูงเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่จะเกิดมะเร็งปากมดลูก และขั้นตอนนี้ต้องอาศัยระยะเวลาหลายปี (Tsuda *et al.*, 2003) ข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการติดเชื้อเอชพีวีความเสี่ยงสูงเป็นเพียงกระบวนการเบื้องต้นเท่านั้น การที่จะเกิดมะเร็งปากมดลูกได้นั้น จะต้องอาศัยปัจจัยเสริมอื่นๆ เข้ามากระตุ้นให้เกิดกระบวนการภายหลังการติดเชื้อเอชพีวี จนกลายเป็นมะเร็งปากมดลูกในที่สุดทั้งปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การสูบบุหรี่ (Roteli-Martins *et al.*, 1998) พฤติกรรมทางเพศ การใช้ยาคุมกำเนิด เป็นต้น นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับปัจจัยทางร่างกายของผู้ติดเชื้อและปัจจัยทางเชื้อไวรัส ซึ่งยังมีงานวิจัยทางด้านนี้ในประเทศไทยเป็นจำนวนน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ที่มีอุบัติการณ์ของโรคติดอันดับหนึ่งในห้า ถึงแม้จะเคยมีการทำวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่

เกี่ยวข้องกับการเป็นมะเร็งปากมดลูกของหญิงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (Ishida *et al.*, 2004) แต่ว่าข้อมูลที่สรุปได้ยังไม่ชัดเจนและปัจจัยที่นำมาศึกษายังไม่ละเอียดเพียงพอ ดังนั้นจากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกนี้จะช่วยให้เข้าใจถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลทำให้เกิดมะเร็งหรือส่งเสริมความสามารถในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งในคนที่ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอยู่แล้ว รวมทั้งผลของนุหรีกับการพัฒนาของมะเร็งปากมดลูก ซึ่งจะช่วยให้สามารถหลีกเลี่ยง ป้องกัน และรักษาการเกิดมะเร็งที่เกิดจากปัจจัยเสี่ยงได้อย่างเหมาะสม

อุปกรณ์และวิธีการวิจัย

การเก็บตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นแบบ Case-control study การวิจัยนี้เป็นแบบ Case-control study โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างมาจากอาสาสมัครหญิง โดยแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิดสแควมัส (squamous cell cervical carcinoma; SCCA) และกลุ่มควบคุมได้รับมาจากกลุ่มอาสาสมัครที่มารับการตรวจร่างกายประจำปี ที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกนรีเวชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งมีผลการตรวจทางเซลล์วิทยาปกติ (Pap smear) กลุ่มละ 55 คน ที่มีอายุอยู่ในช่วงเดียวกัน (age matched 5-years interval) ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้ลงชื่อยินยอมในรูปแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษาและคำชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ และขั้นตอนการศึกษา

แบบสอบถาม

อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะได้รับแบบสอบถามข้อมูลเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไป และปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก ซึ่งแบ่งออกเป็น 6 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ประวัติครอบครัว ประวัติการเจริญพันธุ์ ประวัติทางเพศสัมพันธ์ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่และการสัมผัสกับควัน อาทิ ประวัติ

การสูบบุหรี่ของตัวอาสาสมัครเอง ประวัติการสูบบุหรี่ของสามี และประวัติการสูบบุหรี่ของบุคคลใกล้ชิด

การเก็บเซลล์ปากมดลูกและตรวจหาเชื้อไวรัสเอชพีวี

เก็บเซลล์ปากมดลูกโดยใช้ไม้ Pap กวาดเอาเซลล์บริเวณรอบปากมดลูกละลายลงในขวด ที่มีสารละลาย PBS นั้นนำไปปั่นเหวี่ยงและนำตะกอนที่ได้ไปสกัดดีเอ็นเอโดยใช้ Genomic DNA Mini Kit (Geneaid) การตรวจหาดีเอ็นเอของเชื้อไวรัสเอชพีวี ใช้การเทคนิค PCR โดยใช้ primer GP5+/6+ ซึ่งมีความจำเพาะกับส่วน L1 บนจีโนมของเชื้อไวรัสเอชพีวี

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ด้วย Chi-square เพื่อดูความแตกต่างของอัตราการเป็นโรคในกลุ่มที่ได้รับปัจจัยและกลุ่มที่ไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยง เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ศึกษากับกลุ่มควบคุม และวิเคราะห์หาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ด้วยการหาค่า Odd ratio (ORs) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (95% Confidence interval; CI) และถ้า *p-value* มีค่าน้อยกว่า 0.05 แสดงว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

จากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกซึ่งแสดงในตารางที่ 1 พบว่าสตรีที่มีการติดเชื้อเอชพีวีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 38.74 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (95% CI = 9.94-211.4, *p-value* = 0.0000) การกินยาคุมกำเนิดมากกว่า 5 ปี เพิ่มความเสี่ยง 12.72 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่ไม่เคยกินยาคุมกำเนิด (95% CI = 2.51-120.74, *p-value* = 0.0002) สตรีที่มีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่า 20 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 11.10 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่บุตรเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี (95% CI = 3.93 - 33.79,

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (n=55)	กลุ่มควบคุม (n=55)	OR [95%CI]	p-value
อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก				
>14 ปี	37	28	1	
≤14 ปี	18	27	0.50 [0.21-1.16]	0.0809
จำนวนคู่นอน				
1 คน	32	48	1	
>1 คน	23	7	4.92 [1.75-15.04]	0.0006
อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก				
>17 ปี	44	51	1	
≤17 ปี	11	4	3.18 [0.85-14.56]	0.0518
อายุเมื่อมีบุตรคนแรก				
>20 ปี	21	48	1	
≤20 ปี	34	7	11.10 [3.93 - 33.79]	0
จำนวนการตั้งครรภ์				
<3 ครั้ง	21	30	1	
≥3 ครั้ง	34	25	1.94 [0.84-4.46]	0.0853
จำนวนการแท้งบุตร				
ไม่เคย	31	38	1	
1 คน	18	15	1.47 [0.58- 3.68]	0.3631
>1 คน	6	2	3.67 [0.59-39.10]	0.1071
จำนวนการคลอดบุตร				
<3 คน	31	36	1	
≥3 คน	24	19	1.46 [0.63-3.40]	0.3286
การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด				
ไม่เคยใช้	22	35	1	
>0-4 ปี	17	18	1.50 [0.58-3.83]	0.3472
≥5 ปี	16	2	12.72 [2.51-120.74]	0.0002
การติดเชื้อเอชพีวี				
ไม่ติดเชื้อ	3	38	1	
ติดเชื้อ	52	17	38.74[9.94-211.49]	0

$p\text{-value} = 0.0000$) และสตรีที่มีจำนวนคู่นอนมากกว่า 1 คนมีโอกาสเสี่ยง ในการเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่า สตรีที่มีคู่นอนเพียง 1 คน หรือไม่มีคู่นอน 4.92 เท่า ($95\% \text{ CI} = 3.93 - 33.79$, $p\text{-value} = 0.0006$) ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับอายุที่มีประจำเดือนครั้งแรก อายุที่เริ่มมีเพศสัมพันธ์ จำนวนการตั้งครรภ์ การคลอดบุตร และ

การแท้งบุตรพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$)

เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงกับการติดเชื้อเอชพีวี พบว่ามีเฉพาะปัจจัยการมีบุตรครั้งแรกเมื่อมีอายุต่ำกว่า 20 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวีได้มากกว่ามีบุตรครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี (ตารางที่ 3) และ

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการสูบบุหรี่ของสามีกับการเป็นมะเร็งปากมดลูกพบว่าสตรีที่มีสามียังคงสูบบุหรี่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น 4.68 เท่า เมื่อเทียบกับสตรีที่มีสามีไม่สูบบุหรี่ (95% CI = 1.61-13.84, *p-value* = 0.0013) นอกจากนี้ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี (ปี) จำนวนบุหรี่ที่สามีสูบ (มวนต่อวัน) และระยะเวลาที่ได้รับควันบุหรี่จากสามี (ชั่วโมงต่อวัน) ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิด

มะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่มากกว่า 20 ปี ปริมาณบุหรี่ที่สามีสูบไม่เกิน 9 มวนต่อวัน และระยะเวลาที่ได้รับควันบุหรี่จากสามี ไม่เกิน 5 ชั่วโมงต่อวัน (OR = 3.05, 95% CI = 1.17-8.02, *p-value* = 0.0108 ; OR = 3.06 , 95% CI = 1.09-8.64, *p-value* = 0.0168 และ OR =2.51 , 95% CI = 1.07-5.92, *p-value* = 0.0197 ตามลำดับ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่เลิกสูบของสามีกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการสูบบุหรี่ของสามีกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก

ประวัติการสูบบุหรี่ของสามี	กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก (n=55)	กลุ่มควบคุม (n=55)	OR [95%CI]	<i>p-value</i>
สถานะการสูบบุหรี่				
ไม่เคยสูบ	15	26	1	
ยังสูบบุหรี่	27	10	4.68 [1.61-13.84]	0.0013
เคยสูบ	13	19	1.18 [0.41-3.40]	0.7247
ระยะเวลาในการสูบ				
ไม่เคยสูบ	15	26	1	
0-9 ปี	1	3	0.57 [0.01-8.05]	0.6441
≥ 10-19 ปี	9	9	1.73 [0.48-6.15]	0.3341
≥20 ปี	30	17	3.05 [1.17-8.02]	0.0108
จำนวนที่สูบ (มวน/วัน)				
ไม่เคยสูบ	15	26	1	
<0-9	23	13	3.06 [1.09-8.64]	0.0168
≥10-19	9	8	1.95 [0.53-7.16]	0.2496
≥20	8	8	1.73 [0.45-6.52]	0.3536
ระยะเวลาที่สัมผัสควันบุหรี่ จากสามี (ชม./วัน)				
ไม่เคยสัมผัส	20	32	1	
<0-5	33	21	2.51 [1.07-5.92]	0.0197
≥6	2	2	1.6 [0.10-23.51]	0.6489
ระยะเวลาที่เลิกสูบ				
ไม่เคยสัมผัส	42	38	1	
<0-5	7	8	0.79 [0.22-2.77]	0.6783
≥6	6	11	0.67 [0.17-2.47]	0.5055

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นติชื้อเอชพีวี

ปัจจัยเสี่ยง	การติดเชื้อเอชพีวี		OR [95%CI]	p-value
	ไม่ติดเชื้อ(n=41)	ติดเชื้อ(n=69)		
อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก				
>14 ปี	20	45	1	
≤14 ปี	21	24	0.50 [0.210-1.20]	0.09
จำนวนคู่นอน				
1 คน	36	44	1	
>1 คน	5	25	4.09 [1.33-14.90]	0.0062
อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก				
>17 ปี	37	58	1	
≤17 ปี	4	11	1.75 [0.47-8.08]	0.3606
อายุเมื่อมีบุตรคนแรก				
>20 ปี	34	35	1	
≤20 ปี	7	34	4.71 [1.72-14.17]	0.0007
จำนวนการตั้งครรภ์				
<3 ครั้ง	20	31	1	
≥3 ครั้ง	21	38	1.16 [0.50-2.72]	0.6952
จำนวนการแท้งบุตร				
ไม่เคย	28	41	1	
1 คน	11	22	1.36 [0.53-3.63]	0.4811
>1 คน	2	6	2.04 [0.33-21.99]	0.3923
จำนวนการคลอดบุตร				
<3 คน	25	42	1	
≥3 คน	16	27	1.00 [0.42-2.40]	0.9912
การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด				
ไม่เคยใช้	25	32	1	
>0-4 ปี	13	22	1.32 [0.51-3.44]	0.5253
≥5 ปี	3	15	3.90 [0.93-22.97]	0.0376
สภาวะการสูบบุหรี่				
ไม่เคยสูบ	19	22	1	
ยังสูบบุหรี่อยู่	9	28	1.26 [0.92-8.06]	0.043
เคยสูบ	13	19	1.26 [0.44-3.57]	0.6253

สรุปผลการวิจัย

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการตายของสตรีที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งจากหลายงานวิจัยสนับสนุนว่าการติดเชื้อเอชพีวีในกลุ่มความเสี่ยงสูง (high-risk HPV) สามารถนำไปสู่กระบวนการเกิดมะเร็งปาก-

มดลูกได้ (De Vuyst *et al.*, 2009) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่พบว่า การติชื้อเอชพีวีมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกสูงถึง 38.74 เท่า มากกว่าสตรีที่ไม่มีการติชื้อไวรัสเอชพีวี (95% CI = 9.94-211.4, *p-value* = 0.0000) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น จำนวนคู่นอน อายุเมื่อมีบุตรครั้งแรกและการ

กินยาคุมกำเนิดยังมีผลในการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วยเช่นกัน ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าสตรีที่มีคู่นอนมากกว่า 1 คนมีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่มีคู่นอนเพียง 1 คนหรือไม่คู่นอน 4.92 เท่า เนื่องมาจากเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการได้รับเชื้อเอชพีวีจากคู่นอน ซึ่งสอดคล้องกับหลายงานวิจัย (Ishida *et al.*, 2004; Lenselink *et al.*, 2008) และสตรีที่มีบุตรตั้งแต่อายุต่ำกว่า 20 ปี ยังมีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งมากกว่าสตรีที่มีบุตรเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี เนื่องจากเนื้อเยื่อบริเวณปากมดลูกยังมีการพัฒนาไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้มีโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวีได้ง่าย (Louie *et al.*, 2009) เช่นเดียวกับการกินยาคุมกำเนิด ที่มีฮอร์โมน เอสโตรเจน (estrogen) มีผลในการเพิ่มอัตราการแบ่งเซลล์ในระยะ S (S-phase) (Bhattacharya *et al.*, 1997) และส่งผลกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ stratified squamous epithelium บริเวณปากมดลูกด้านนอก (ectocervix) ซึ่งอาจทำให้เซลล์บริเวณนั้นเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้มีหลายงานวิจัยที่สนับสนุนผลของยาคุมกำเนิดกับการความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากพบว่าเอสโตรเจนมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของยีน E6/E7 ของเอชพีวี โดยพบว่ามิให้ 17 β -estradiol กับ SiHa cell จะไปกระตุ้นทั้งการเจริญและการ transcription ของ E6/E7 viral oncogenes ซึ่งส่งเสริมความสามารถในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งในคนที่ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอยู่แล้ว (Gariglio *et al.*, 2009) แต่ในงานวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของการกินยาคุมกำเนิดกับการเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวี เมื่อพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวี พบว่ามีเพียงปัจจัยการมีบุตรเมื่อมีอายุต่ำกว่า 20 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อเอชพีวีได้มากกว่าการมีบุตรเมื่อมีอายุมากกว่า 20 ปี 4.71 เท่า [95% CI = 1.72-14.17, p -value = 0.0007] เนื่องจากการมีบุตรตั้งแต่อายุน้อย ซึ่งยังมีการเจริญพัฒนาของปากมดลูกยังไม่

สมบูรณ์ส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ง่าย (Louie *et al.*, 2009)

พฤติกรรมการสูบบุหรี่ของสามีมีผลส่งเสริมการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีสามียังคงสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่อง โดยพบว่าสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่สามีไม่สูบบุหรี่ 4.68 เท่า (95% CI = 1.61-13.84, p -value = 0.0013) แต่ไม่พบความเสี่ยงในกลุ่มที่สามีเคยสูบบุหรี่ สอดคล้องกับหลายงานวิจัยที่บ่งชี้ว่าสารจากควันบุหรี่สามารถเข้าไปสู่ร่างกายสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่ทั้งจากการสูดดม และจากสารคัดหลั่งของคู่นอน ที่มีสารก่อมะเร็ง (Tokudome, 1997) ซึ่งเป็นผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกทั้งที่มาจากปัจจัยของบุรุษเองและร่วมกับส่งเสริมความสามารถของเอชพีวีในการเกิดมะเร็ง (Kapeu *et al.*, 2009) ทั้งนี้ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี (ปี) จำนวนบุหรี่ที่สามีสูบ (มวนต่อวัน) และระยะเวลาที่ได้รับควันบุหรี่จากสามี (ชั่วโมงต่อวัน) ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยเพิ่มความเสี่ยงในสตรีที่มีสามีสูบบุหรี่มากกว่า 20 ปี ปริมาณบุหรี่ที่สามีสูบไม่เกิน 9 มวนต่อวัน และระยะเวลาที่ได้รับควันบุหรี่จากสามี ไม่เกิน 5 ชั่วโมงต่อวัน (OR = 3.05, 95% CI = 1.17-8.02, p -value = 0.0108; OR = 3.06, 95% CI = 1.09-8.64, p -value = 0.0168 และ OR = 2.51, 95% CI = 1.07-5.92, p -value = 0.0197 ตามลำดับ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่เลิกสูบของสามีกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก แสดงให้เห็นว่าการสูบบุหรี่เป็นเวลานานทำให้เกิดการสะสมความผิดปกติที่เกิดจากการได้รับสารก่อมะเร็ง เป็นผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการนำไปสู่การพัฒนาความผิดปกติไปสู่การเป็นมะเร็ง (Pratt *et al.*, 2007) ซึ่งในประเด็นดังกล่าวการศึกษานี้จึงแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่มุ่งเน้นเฉพาะปัจจัยการสูบบุหรี่หรือไม่สูบบุหรี่ของสามีเท่านั้น (Ishida *et al.*, 2004) เนื่องจากการศึกษานี้ นอกจากจะชี้ให้เห็นถึงความเสี่ยงของการสูบบุหรี่กับเกิดเป็นมะเร็งปากมดลูกแล้วยังบ่งชี้ถึงผลของระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี

ปริมาณในการสูบบุหรี่ของสามี และระยะเวลาที่สัมผัสควันบุหรี่จากสามีต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ซึ่งเป็นประโยชน์ในการให้ความรู้และแนะนำกับสตรีให้หลีกเลี่ยงการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงได้อย่างชัดเจนมากขึ้น

ผลการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อเอชพีวี การกินยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมเป็นเวลาติดต่อกันตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป กรณีมีบุตรคนแรกเมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี กรณีมีคู่นอนมากกว่า 1 คน ระยะเวลาในการสูบบุหรี่ของสามี จำนวนวันที่สามีสูบบุหรี่ต่อวัน และระยะเวลาที่อาสาสมัครได้รับควันบุหรี่จากสามี จัดเป็นปัจจัยที่มีผลกับการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งจากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูกนี้จะช่วยให้เข้าใจถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลทำให้เกิดมะเร็ง หรือส่งเสริมความสามารถในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งในคนที่ติดเชื้อไวรัสเอชพีวีอยู่แล้ว ดังนั้นการให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี พฤติกรรมทางเพศและผลของบุหรี่จะเป็นปัจจัยสำคัญ ในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก ขณะเดียวกัน ควรจะมีการการคัดกรองเซลล์มดลูกที่ผิดปกติ และตรวจชนิดของเชื้อไวรัสเอชพีวี ร่วมด้วย

กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนเงินวิจัย จากโครงการวิจัย Invitation research งบประมาณเงินรายได้ประจำปี 2552 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ F52225

เอกสารอ้างอิง

Bhattacharya D, Redkar A, Mittra I, Sutaria U, MacRae KD. Oestrogen increases S-phase fraction and oestrogen and progesterone receptors in human cervical cancer in vivo. *Br J Cancer* 1997; 75: 554-8.

Cancer Unit, KhonKaen University (2007). *Tumor Registry 2006: statistical report*. Khon

Kaen, Thailand.

- De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632-9.
- Gariglio P, Gutierrez J, Cortes E, Vazquez J. The role of retinoid deficiency and estrogens as cofactors in cervical cancer. *Arch Med Res* 2009; 40: 449-65.
- Ishida WS, Singto Y, Kanjanavirojkul N, Chatchawan U, Yuenyao P, Settheetham D, et al. Co-risk factors for HPV infection in Northeastern Thai women with cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 383-6.
- Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 480-8.
- Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, Hoebers AM, Hendriks JC, Massuger LF, et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS One* 2008; 3: e3743.
- Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 2009; 100: 1191-7.
- Pratt MM, Sirajuddin P, Poirier MC, Schiffman M, Glass AG, Scott DR, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in cervix of women infected with carcinogenic human papillomavirus types: an

- immunohistochemistry study. *Mutat Res* 2007; 624: 114-23.
- Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syrjanen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 678-82.
- Tokudome S. Semen of smokers and cervical cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 96-7.
- Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 476-85.