

การติดเชื้อแปปิโลมาไวรัสในอวัยวะสืบพันธุ์สตรี และการเกิดมะเร็ง : การทบทวนวารสาร

วัลย์กรณ์ วจนะวิศิษฐ์*

Wajanawisit W. Human papilloma virus infections and their association with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the female genital tract : a review. Chula Med J 1987 Nov; 31 (11) : 919-925

The incidence of condyloma acuminata or human papilloma virus (HPV) infection of the genital tract is increasing. In women papillomatous condyloma or warts, can occur in the vulva, perineum, anus, vagina and cervix. In 1976 two new subclinical HPV lesions in the uterine cervix, named flat and endophytic (inverted) condylomata were discovered by Meisels and Fortin. Since then there has been a rapid extension of the literature on this subject, and it is amply documented that all three types of HPV lesions in the cervix and in the lower genital tract are frequently associated with intraepithelial neoplasia (IN), carcinoma in situ (CIS), and less frequently with invasive squamous cell carcinoma as well.

Reprint requests : Wajanawisit W, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. September 7, 1987.

อุบัติการณ์ของการอักเสบติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) ในอวัยวะสืบพันธุ์เพิ่มสูงขึ้นเป็นสองเท่าใน ระยะ 10 ปี ปัจจุบันพบได้บ่อยกว่าการอักเสบติดเชื้อพยาธิ ในช่องคลอด (*Trichomonas vaginalis*) และเริม (HSV)⁽¹⁾ สามารถทำให้เกิดการอักเสบในส่วนต่าง ๆ ของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีตั้งแต่ปากช่องคลอด ผิวนอกช่องคลอด และปากมดลูก นอกจากนี้จะพบรอยโรค (lesion) แบบหูดหรือหงอนไก่ (Condylomata acuminata) ซึ่งเป็นชนิดที่รู้จักกันมานานแล้ว ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 เป็นต้นมา พบรอยโรคใหม่อีกสองชนิดคือ Flat condyloma และ Endophytic (inverted) Condyloma ทั้งสองชนิดนี้ไม่พบความผิดปกติทางคลินิก วินิจฉัยได้จากเซลล์วิทยา และการทำ Colposcopy ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาวิจัยการอักเสบของไวรัสตัวนี้ในอวัยวะสืบพันธุ์สตรีกันอย่างกว้างขวาง ทั้งทางด้านชีวเคมี, ปฏิกริยาทางภูมิคุ้มกันชนิดของเชื้อไวรัสโดยวิธี DNA hybridization ตลอดจนความสัมพันธ์ของ HPV กับการเกิดมะเร็งของอวัยวะสืบพันธุ์สตรี

ประวัติความเป็นมาของโรค

หูดของอวัยวะสืบพันธุ์ หรือหงอนไก่ (genital wart) เป็นโรคที่รู้จักกันมานานตั้งแต่สมัยอาณาจักรโรมัน โดยเรียกว่า "condyloma" หรือ "Fig" ต่อมาในปี พ.ศ. 2497 พบว่าโรคนี้เป็นโรคที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยมีระยะฟักตัวของโรค 4-6 สัปดาห์ในปี พ.ศ. 2511 ตรวจพบโครงสร้างของไวรัสในหูดของอวัยวะสืบพันธุ์ และเป็นไวรัสชนิดเดียวกับหูดของผิวหนังบริเวณอื่น ๆ^(2,3) ในปี พ.ศ. 2519 ได้พบรอยโรคที่ปากมดลูกชนิดใหม่เพิ่มขึ้น 2 ชนิดคือ Flat condyloma และ Endophytic condyloma^(4,5)

คุณสมบัติของ HPV

Papilloma virus เป็น papovavirus ในกลุ่ม A มีขนาดเล็กเส้นผ่าศูนย์กลาง 45 ถึง 55 นาโนเมตร ประกอบด้วย 72 capsomere เป็น double strand DNA น้ำหนักโมเลกุล 5×10^6 เกล็ดตอน หูดต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในคนนั้นพบว่าเกิดจากเชื้อไวรัสตัวนี้ทั้งสิ้น แต่แตกต่างกันที่การเรียงตัว DNA และโครงสร้างของโปรตีน ปัจจุบันพบ HPV ทั้งหมด 40 ชนิด แต่มี 6 ชนิดที่ทำให้เกิดการอักเสบในอวัยวะสืบพันธุ์^(6,7,8)

กลไกของ HPV ที่ทำให้เกิดรอยโรคต่าง ๆ นั้น เชื่อว่าไวรัสจะเข้าไปมีปฏิกริยาต่อเซลล์ในระยะ keratinocyte

differentiation โดยทำให้เกิดการอักเสบต่อเซลล์ชนิด Squamous และเซลล์ Columnar ที่เกิด metaplasia ไปเป็น squamous ไวรัสจะเข้าไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่นิวเคลียสของเซลล์ที่มี keratinization แล้วได้แก่ เซลล์ชั้นกลาง (intermediate) และชั้นพื้นผิว (superficial) เกิดเป็น koilocytes ส่วนเซลล์ชั้นล่าง (basal) ไวรัสไม่สามารถเข้าไปมีปฏิกริยาได้โดยตรงแต่จะกระตุ้นให้เกิด dysplasia^(9,10,11,12)

การติดเชื้อ HPV ของอวัยวะสืบพันธุ์สตรี

HPV ทำให้เกิดโรคได้ในอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนล่าง ตั้งแต่ ปากมดลูก ช่องคลอด ปากช่องคลอด บริเวณผิวนอก และรอบทวารหนัก โดยมีจะทำให้เกิดโรคมากกว่าหนึ่งแห่ง เช่นในการศึกษาหนึ่งพบว่าร้อยละ 50 ของสตรีที่เป็นหูดที่ปากช่องคลอด พบมีหูดที่ปากมดลูกด้วย และร้อยละ 35 พบว่ามี Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)⁽¹³⁾ นอกจากนี้ HPV ยังพบใน intraepithelial neoplasia ของปากช่องคลอด และช่องคลอดด้วย^(13,14,15)

อุบัติการณ์

จากการตรวจคัดกรองโดยเซลล์วิทยา พบ HPV ของปากมดลูกร้อยละ 1-2 ของสตรีทั่วไป^(16,17) และร้อยละ 5-10 ของสตรีที่อายุน้อย⁽¹⁸⁾ ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 22-24 ปี พบมากขึ้นในพวกสำสอนทางเพศ ลักษณะรอยโรคที่พบมากที่สุดคือ flat condyloma

ชนิด อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ลักษณะของการติดเชื้อ HPV ของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีมี 3 ชนิดดังนี้

1. หูด (Condyloma acuminata) เป็นชนิดที่คนส่วนใหญ่รู้จักกันดีมานานแล้ว ลักษณะเป็นปุ่มแหลมเล็กหลายอัน ยื่นขึ้นจากพื้นผิว กระจุกกระจายอยู่หลายแห่ง และอาจรวมเป็นก้อนใหญ่คล้ายดอกกะหล่ำ หรือหงอนไก่ พบได้ทั้งอวัยวะสืบพันธุ์ของผู้ชายและผู้หญิง บริเวณที่พบบ่อยคือ ที่ปากช่องคลอด ช่องคลอด ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ายพบบกัอนที่อวัยวะเพศ มีรายงานพบที่หัวนม ท่อปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะ และในหลอดลม^(2,3,5)

2. Flat condyloma^(16,17) เริ่มพบเมื่อปี พ.ศ. 2519 โดย Meisels และ Fortin เป็นชนิด subclinical ผู้ป่วยไม่มีการผิดปกติ ดูด้วยตาเปล่าไม่พบความผิดปกติ วินิจฉัยได้จาก colposcopy และการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบที่ชั้นพื้นผิวของ squamous epithelium ของ

ปากมดลูก และช่องคลอดเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดของปากมดลูก

3. Endophytic (Inverted) condyloma^(16,17) พบเมื่อปี พ.ศ. 2519 เช่นเดียวกับ Flat condyloma พบที่ปากมดลูกและช่องคลอด โดยที่พบรอยโรคกินลึกเข้าไปใต้ชั้นพื้นผิวและในต่อมของคอมดลูก โดยผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ วินิจฉัยจาก Colposcopy และพยาธิวิทยาเช่นกัน

การวินิจฉัยการติดเชื้อ HPV

ถ้าเป็นชนิด Condyloma acuminata วินิจฉัยได้ง่ายจากการเห็นลักษณะรอยโรคด้วยตาเปล่าดังกล่าวข้างต้น ส่วน Flat และ Endophytic Condyloma แยกไม่ได้จากมะเร็งระยะก่อนลุกลาม (intraepithelial neoplasia)⁽¹⁹⁾ ต้องอาศัยการตรวจพิเศษต่าง ๆ ดังนี้

1. การทำ Papanicolaou smear จากปากมดลูก และช่องคลอด ในรายที่มีการติดเชื้อ HPV จะพบเซลล์ 2 ชนิดคือ koilocytes และ dyskeratocytes^(19,20) koilocyte เป็นเซลล์ที่แสดงลักษณะเฉพาะโรคของ condyloma คือ Squamous cell ชั้น Superficial หรือ intermediate ซึ่ง cytoplasm ทึบ ย้อมติดสีเขียว น้ำเงิน แต่ติดสีไม่สม่ำเสมอ รอบนิวเคลียสมีช่องว่างใสไม่ติดสี นิวเคลียสขนาดใหญ่ขึ้นหนาที่ติดสีน้ำเงินเข้ม ขนาดและรูปร่างของนิวเคลียสต่าง ๆ กัน อาจพบนิวเคลียสสองอันในเซลล์เดียว

ส่วน dyskeratocyte นั้นเป็น keratinized cell ที่นิวเคลียสขยายใหญ่ขึ้น หนาที่ติดสีเข้ม Cytoplasm ติดสีส้ม มักหลุดออกมาเป็นกลุ่มกลุ่ม^(1,20,21,22,23,24,25)

2. Colposcopy^(1,17,19,20,21) ใช้แยกจาก Intraepithelial neoplasm มีความแม่นยำร้อยละ 75.9⁽³⁾ส่องดูได้ตั้งแต่ปากช่องคลอดถึงปากมดลูก ลักษณะเฉพาะของรอยโรคโดย Colposcopy พบได้ดังนี้

Condyloma acuminata พบเป็นบริเวณที่หนาตัวขึ้น ผิวขรุขระมีปุ่มเล็ก ๆ คล้ายนิ้วมือ ภายหลังจากทากรดน้ำส้ม พบว่ามีหลอดเลือดฝอยวงเล็ก ๆ อยู่กลางปุ่มเล็ก ๆ แต่ละอัน และมักพบรอยโรคหลายแห่งทั้งในช่องคลอดด้วย

Flat และ Endophytic Condyloma พบเป็น aceto-white lesion เป็น mosaic และ punctation เล็ก ๆ ซึ่งแยกจาก IN แต่ถ้าสังเกตให้ดีมักพบว่าบริเวณที่เป็นปุ่มนูนขึ้น และพบลักษณะของ hyperkeratosis บางครั้งเหมือนเนื้อสมอง

3. การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ชิ้นเนื้อที่ย้อมด้วย hematoxylin และ eosin จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นการติดเชื้อ HPA เมื่อพบ koilocytes และเซลล์ที่มีสองนิวเคลียส dyskeratosis และ parakeratosis^(21,26,27) (ตั้งรูปที่ 1)

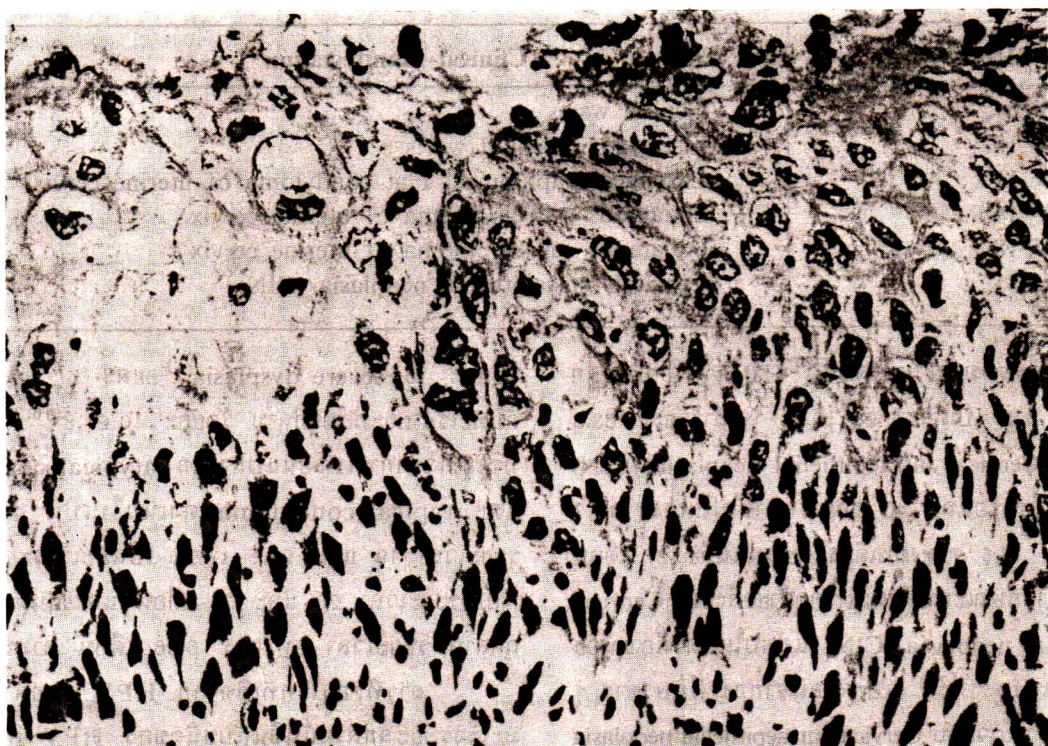


Figure 1 Flat condyloma with mild dysplasia (left), and moderate to severe dysplasia (right).

Atypical Condyloma⁽²⁶⁾ คือ รอยโรคที่ปากมดลูกที่แสดงการติดเชื้อ HPV ดังกล่าวข้างต้น แต่มีนิวเคลียสมีลักษณะผิดปกติ คือขนาดใหญ่ขึ้น ดิสซีเซียม ไม่เห็นรายละเอียดของโครมาตินมีนิวเคลียสหลายอันในแต่ละเซลล์ และมีรูปร่างต่าง ๆ กัน เป็นชนิดที่แยกจาก severe dysplasia พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) และมะเร็งมากกว่า Typical condyloma

4. การตรวจทางชีวเคมี การใช้ indirect immunoperoxidaseantiperoxidase^(3,19,24) มาตรวจหา HPV antigen โดยจะปรากฏเป็นตะกอนสีน้ำตาลเข้มในนิวเคลียสของ koilocyte และ/หรือ dyskeratocyte พบว่าร้อยละ 46-80⁽¹⁹⁾ ของ condyloma ของปากมดลูก พบ HPV antigens ปัจจุบันห้องปฏิบัติการหลายแห่งใช้วิธีนี้ในการตรวจหา HPV เพื่อศึกษาหาสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก แต่ไม่ได้ใช้ในงานทั่วไป เพื่อการวินิจฉัยโรคเพราะเสียเวลาในการทำมากกว่าการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

5. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสามารถตรวจดู viral particle ได้ทั้งในเนื้อเยื่อ และใน Papanicolaou smear^(19,27) การค้นหาไวรัสในเซลล์ของอวัยวะสืบพันธุ์นั้นเสียเวลาในการทำมาก ทั้งนี้เนื่องจาก HPV particles มีปริมาณน้อยมาก⁽²⁷⁾ ในรายงานต่าง ๆ

พบ HPV particle ใน condyloma ของปากมดลูกเพียงร้อยละ 20-57⁽¹⁹⁾

6. วิธี Microspectrophotometry⁽²⁸⁾ ใช้ตรวจความผิดปกติของ DNA ใน condyloma พบว่าเป็น diploid และ polyploid DNA ส่วนพวก dysplastic และ neoplastic lesion มักเป็น aneuploidy วิธีนี้จึงใช้ได้ดีในการช่วยแยก atypical condyloma และ Cervical raepithelial neoplasia (CIN) และปัจจุบันกำลังศึกษาถึงการนำมาใช้เพื่อการทำนายโรค

ความสำคัญทางคลินิกของ HPV กับการเกิดมะเร็ง

มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางถึงความสัมพันธ์ของ HPV ชนิดต่าง ๆ กับการเกิดมะเร็ง โดยใช้วิธี DNA hybridization นอกชนิดของ HPV^(20,23,29) พบว่าร้อยละ 100 ของ condyloma พบ HPV และร้อยละ 75 ของ intracpithelial neoplasia และมะเร็งของอวัยวะสืบพันธุ์สตรีพบ HPV โดยที่ HPV type 6,11 พบในพวกรอยโรคที่ไม่ร้ายแรง (benign lesion) ส่วน HPV type 16,18 และ 31 พบในพวกที่เป็นมะเร็งและ intracpithelia neoplasia ดังตารางที่ 1

Table 1 HPV Type with clinical manifestation.

| HPV Type | Clinical Manifestation |
|----------|--|
| HPV 6 | Genital warts |
| HPV 10 | Flat warts, Genital warts |
| HPV 11 | Laryngeal papillomas, Flat condyloma of uterine cervix |
| HPV 16 | Squamous cell carcinoma of uterine cervix |
| HPV 18 | Squamous cell carcinoma of uterine cervix |
| HPV 31 | Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) |

การติดตามผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HPV ที่ปากมดลูกจำนวน 412 ราย เป็นเวลา 28 เดือน พบว่าร้อยละ 33.3 กลายไปเป็น Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) เมื่อ 10.9 เดือน ร้อยละ 40 รอยโรคหายไปในเวลา 13.7 เดือน ร้อยละ 15.6 คงสภาพเดิมระยะเวลาเฉลี่ย 21 เดือน ดังจะเห็นได้ว่าลักษณะการดำเนินโรคคล้ายคลึงกับ Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) แต่พบในสตรีที่อายุน้อยกว่าประมาณ 10 ปี⁽³⁰⁾ นอกจากนี้จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่า HPV พบร่วมกับ Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) หรือ dysplasia ร้อยละ 25.6⁽¹⁶⁾ โดยพบร่วมกับ mild dysplasia ร้อยละ 43 moderate dysplasia

ร้อยละ 15 severe dysplasia ร้อยละ 17 และพบร่วมกับมะเร็งระยะก่อนลุกลาม ร้อยละ 10-21.8^(16,23,24) โดยมีระยะเวลาการเปลี่ยนแปลงจาก atypical condyloma และ typical condyloma ดำเนินไปเป็น dysplasia ระยะเวลา 19 และ 21.5 เดือน เป็นมะเร็งระยะก่อนลุกลาม ระยะเวลา 26 และ 34 เดือน และเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ระยะเวลา 21 และ 60.6 เดือน ตามลำดับ⁽¹⁶⁾

การที่รอยโรคที่เกิดจาก HPV จะกลายไปเป็นมะเร็งระยะลุกลามนั้นขึ้นกับชนิดของ HPV คือ HPV type 16 และ 18 และปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งปากมดลูก เช่น การสูบบุหรี่⁽³¹⁾ การติดเชื้อ Herpes

simplex virus (HSV) โดยที่ HSV เป็น initiator และ HPV เป็น promotor โดยพบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HPV จะพบการติดเชื้อ HSV ด้วย⁽³²⁾ และขึ้นกับระบบภูมิคุ้มกันโรคของผู้ป่วยดังเช่น การศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับสารกัมมิต่วมกัน พบว่าเกิดการอักเสบติดเชื้อ HPV ได้บ่อยกว่าคนปกติ ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนอวัยวะ 32 ราย พบว่าเกิด Condyloma ที่ปากมดลูกในระยะเวลา 22.4 เดือน และเกิด Cervical neoplasia ในระยะเวลา 38 เดือน⁽³³⁾ และการศึกษาปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของเซรุ่มต่อ HPV antigen ในสตรีที่เป็นจุดของอวัยวะสืบพันธุ์ Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) และมะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลามเปรียบเทียบกับสตรีวัยเจริญพันธุ์ปกติ พบว่าระดับของ antibody สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁴⁾

ผู้เขียนเห็นว่า ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อ HPV นี้ ยังต้องการการศึกษาวิจัยต่อไปอีก เพื่อที่จะสามารถนำมาใช้ในการตรวจค้นหาโรคในระยะเริ่มแรกต่อไปในอนาคต

ส่วนการติดเชื้อ HPV ที่ปากช่องคลอดและช่องคลอดนั้น ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งระยะก่อนลุกลาม และมะเร็งระยะลุกลามของปากช่องคลอด และช่องคลอดเช่นเดียวกับที่ปากมดลูก โดยที่พบว่าร้อยละ 70 ของ Vulvar intraepithelial neoplasia พบ HPV particles ซึ่งได้แก่ HPV type 6,10,11,16 และ 18^(13,14) และร้อยละ 79 ของ Vaginal intraepithelial neoplasia พบ HPV type 6⁽²⁰⁾

การรักษา^(3,19)

จุดที่ปากช่องคลอดรักษาโดยการจี้ด้วย Podophylline ถ้าก้อนใหญ่ใช้การตัดและจี้ด้วยไฟฟ้า ส่วนจุดที่ปากมดลูก และในช่องคลอดนั้นไม่ควรใช้ Podophylline ควรใช้ biopsy forceps ตัดออก แต่ถ้าก้อนใหญ่ใช้จี้ด้วยไฟฟ้า Cryosurgery หรือเลเซอร์ก็ได้

ส่วน Flat condyloma และ Endophytic condyloma นั้น ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ นอกจากตรวจ Papanicolaou smear พบเซลล์ผิดปกติ ซึ่งต้องตรวจค้นโรคต่อ โดยใช้ Colposcopy และตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจพยาธิวิทยา เพื่อแยกโรคมะเร็งระยะก่อนลุกลาม แล้วให้การรักษาโดยใช้เลเซอร์ cryosurgery หรือจี้ไฟฟ้า พบว่าการใช้เลเซอร์หรือ cryosurgery นั้นให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน คือได้ผลร้อยละ 92.6 ที่ปากมดลูก และร้อยละ 72.8 ที่ช่องคลอด ดังนั้นรอยโรคในช่องคลอดควรใช้ 5-Fluorouracil

cream ร่วมด้วยจะได้ผลดียิ่งขึ้น

ส่วนในรายที่พบร่วมกับ Severe dysplasia หรือมะเร็งระยะก่อนลุกลาม ควรรักษาด้วยการผ่าตัดคือ ถ้าเป็นที่ปากช่องคลอด ทำ Simple vulvectomy ส่วนที่ปากมดลูกทำ Conization ในผู้ป่วยที่อายุน้อยและ/หรือต้องการมีบุตรอีกและทำผ่าตัดมดลูกในรายที่อายุมาก หรือมีบุตรเพียงพอแล้ว

ในสตรีตั้งครรภ์ Condyloma acuminata ควรรักษาให้หายก่อนไตรมาสที่สาม เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนในระยะคลอด ถ้าพบ Condyloma ขนาดใหญ่ในช่องคลอดเพื่อควรห้ครบกำหนด ควรผ่าท้องคลอดเพื่อป้องกันการตกเลือด ไม่ควรใช้ podophylline 5-Fluorouracil หรือสารเคมีใด ๆ ในระยะตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจมีผลต่อทารกในครรภ์ได้ *

สรุป

ปัจจุบันค้นพบ HPV ทั้งหมด 40 ชนิด โดยพบว่า HPV type 6, 11, 16, 18 และ 31 เป็นตัวที่ทำให้เกิดโรคที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่เรียกว่า Condyloma ในอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนล่าง ซึ่งมีรอยโรค 3 ชนิด คือ จุด (Condyloma acuminata) พบอยู่ที่ปากช่องคลอด Flat Condyloma เป็นชนิดที่พบอยู่ที่สุดของปากมดลูก และ Endophytic Condyloma สองชนิดหลังไม่พบความผิดปกติทางคลินิก วินิจฉัยโรคได้จากการตรวจเซลล์วิทยา และพยาธิวิทยา พบเซลล์ koilocyte และ dyskeratocyte ซึ่งเป็นเซลล์ที่แสดงลักษณะเฉพาะของโรคนี้

การติดเชื้อ HPV ทางอวัยวะสืบพันธุ์มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งระยะก่อนลุกลาม (intraepithelial neoplasia) และมะเร็งระยะลุกลาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ปากมดลูก หนึ่งในสามของผู้ป่วยรอยโรคจะกลายเป็น dysplasia หรือมะเร็งระยะก่อนลุกลามภายในเวลา 1 ปี

ชนิดที่จะกลายเป็นมะเร็งนั้นได้แก่ HPV type 16 และ 18 และยังมีขึ้นกับปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง ได้แก่ การสูบบุหรี่, การติดเชื้อ Herpes simplex virus เป็นต้น

วิธีการรักษาขึ้นกับบริเวณและชนิดของรอยโรคดังนี้ จุดที่ปากช่องคลอดจี้ด้วย podophylline ส่วนรอยโรคที่ปากมดลูกควรรักษาด้วยเลเซอร์ cryosurgery หรือจี้ไฟฟ้า รอยโรคในช่องคลอดควรใช้ 5-Fluorouracil cream ร่วมกับเลเซอร์หรือ cryosurgery ด้วย

อ้างอิง

1. Paavonen J. Colposcopic findings association with human papillomavirus infection of the vagina and the cervix. *Obstet Gynecol Surv* 1985 Apr; 40(4) : 185-189
2. Oriel JD. Genital warts. *Sex Transm Dis* 1981 Oct-Dec; 8(4 Suppl) : 326-329
3. Syrjanen KL. Current concepts of human Papillomavirus infections in the Genital tract and their relationship to intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1984 May; 39(5) : 252-265
4. Purola E, Savia E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol* 1977 Jan-Feb; 21(1) : 26-31
5. Boon ME, Fox CH. Simultaneous condyloma acuminatum and dysplasia of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1981 Jul-Aug; 25(4) : 393-399
6. Shevchuk MM, Richart RM. DNA content of condyloma acuminatum. *Cancer* 1982 Feb 1; 49(3) : 489-492
7. Woodruff JD, Braun L, Cavalieri R, Gupta P, Pass F, Shah KV. Immunologic identification of papillomavirus antigen in condyloma tissue from the female genital tract. *Obstet Gynecol* 1980 Dec; 56(6) : 729-732
8. Lorincz AT, Lancaster WD, Temple GF. Cloning and characterization of the DNA of a new human papillomavirus from a woman with dysplasia of the uterine cervix. *J Virol* 1986; 58(1) : 225-230
9. Reid R. Genital warts and cervical cancer. II. Is human papillomavirus infection the trigger to cervical carcinogenesis? *Gynecol Oncol* 1983 Apr; 15(2) : 239-252
10. Burnett TS, Gallimore PH. Establishment of a human keratinocyte cell line carrying complete human papillomavirus type 1 genomes. lack of vegetative viral DNA synthesis upon keratinization. *J Gen Virol* 1983 Jul; 64(7) : 1509-1520
11. Morris HB, Gatter KC, Pulford K, Haynes P, Charnock M, Taylor - Papadimitriou J. Cervical wart virus infection, intraepithelial neoplasia and carcinoma; an immunohistological study using a panel of monoclonal antibodies. *Br J Obstet Gynecol* 1983 Nov; 90(11) : 1069-1081
12. Fletcher S, Norval M. On the nature of the deep cellular disturbances in human-papilloma virus infection of the squamous cervical epithelium. *Lancet* 1983 Sep 3; 2(8349) : 546-550
13. Weed JC, Lozier C, Daniel SJ. Human papilloma virus in multifocal, invasive female genital tract malignancy. *Obstet Gynecol* 1983 Sep; 62(3 Suppl) : 83S-87S
14. Crum CP, Braun LA, Shah KV, Levine RU, Fenoglio CM, Richart RM. Vulvar intraepithelial neoplasia : correlation of nuclear DNA content and the presence of a human papilloma virus (HP) structural antigen. *Cancer* 1982 Feb 1; 49(3) : 468-471
15. Roy M, Meisels A, Fortier M, Morin C, Casas-Cordero M, Robitaille CG. Vaginal condylomata : a human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 1981 Jun; 24(2) : 461-484
16. Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981 Oct; 12 (2 pt 2) : S111-S122
17. Reid R, Crum CP, Merschman BR, Fu YS, Braun L, Shah KV, Agronow SJ. Genital warts and cervical cancer. III. Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. *Cancer* 1984 Feb 15; 53(4) : 943-953
18. Purola E, Halila H, Vesterinen E. Condyloma and cervical epithelial atypias in young woman. *Gynecol Oncol* 1983 Aug; 16(1) : 34-40
19. Roy M, Marin C, Meisel A. Human papillomavirus and cervical lesions. *Clinic Obstet Gynecol* 1983 Dec; 26(4) : 919-967
20. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976 Nov-Dec; 20(6) : 505-509
21. Bergeron C, Ferenczy A, Shah KV, Naghashfar Z. Multicentric human papillomavirus infections of the female genital tract : correlation of viral types with abnormal mitotic figures, Colposcopic presentation and location. *Obstet Gynecol* 1987 May; 69(5) : 736-742
22. Meisels A, Roy M, Fortier M, Morin C, Casas-Cordero M, Shah KV. Human papillomavirus infection of the cervix: the atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981 Jan-Feb; 25(1) : 7-16
23. Wagner D, Ikenberg H, Boehm N, Gissmann LG. Identification of human papillomavirus

- in cervical swabs by deoxyribonucleate acid in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1984 Dec; 64(6) : 767-772
24. Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am J Surg Pathol* 1983 Jan; 7(1) : 39-52
25. Syrjänen KJ, Heinonen UM, Kauraniemi T. Cytological evidence of the association of condylomatous lesions with the dysplastic and neoplastic changes in uterine cervix. *Acta Cytol* 1981 Jan-Feb; 25(1) : 17-22
26. Crum CP, Egawa K, Fu YS, Lancaster WD, Barron B, Levine RU. Atypical immature metaplasia (AIM). A subset of human papilloma virus infection of the cervix. *Cancer* 1983 Jun 15; 51(12) : 2214-2219
27. Hills E, Laverty Cr. Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in routine cervical smear. *Acta Cytol* 1979 Jan-Feb; 23 : 53-56
28. Fujii T, Crum CP, Winkler B, Fu YS, Richart RM. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: histopathology and DNA content. *Obstet Gynecol* 1984 Jan; 63(1) : 99-104
29. McCance DJ, Walker PG, Dyson JL, Singer A. Presence of human papillomavirus DNA sequences in cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J* 1983 Sep 17; 287(6395) : 784-788
30. Nash JD, Burke TW, Hoskins WJ. Biologic course of cervical human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1987 Feb; 69(2) : 160-162
31. Trevathan E, Layde P, Webster LA, Adams JB, Benigno BB, Ory H. Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *JAMA* 1983 Jul 22-29; 250(4) : 499-502
32. Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982 Dec 18; 2(8312) : 1370-1372
33. Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983 May-Jun; 27(3) : 220-224
34. Baird PJ. Serological evidence for the association of papillomavirus and cervical neoplasia. *Lancet* 1983; 2(8340) : 17-18