

ความสัมพันธ์ของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเกิด มะเร็งปากมดลูก : รายงานเบื้องต้น *

จันทร์สุดา วงศ์ศรีชนาลัย **

ประมวล วิรุทมเสน *** ปีย์ลัมพร พุ่มสุวรรณ ****

เสริมศรี สินธวานนท์ *** ลักณา ศักดิ์ดีวงศ์ **

เพียงใจ เศรษฐาวิวัฒน์ ** ปีย์รัตน์ วิชาสุรรมณฑล **

Wongsrichanalai C, Virutamasen P, Poomsuwan P, Sindhvananda S, Sakdeewong L, Settawiwat P, Wipasuramonton P, The relationship of oral contraceptive use and invasive cervical carcinoma: a preliminary report. Chula Med J 1984 May; 28 (5): 507-520

To study the relationship between oral contraceptive use and invasive cervical carcinoma, we analyzed data collected from Chulalongkorn Hospital for the WHO Collaborative Case-Control Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Women 20 to 53 years old who were admitted to Chulalongkorn Hospital with a first diagnosis of invasive cervical carcinoma are cases; controls are randomly selected from other admissions to the hospital. Analysis of the first 119 cases and 730 controls studied showed that women who had used oral contraceptives at some time in their lives had a relative risk of 1.24 compared with never-users (95% confidence interval, 0.78 to 1.97) The risk increased with duration of oral contraceptive use. After controlling for age and sexual behavior, women who used the pill for more than 5 years had a relative risk of 2.13 (1.11-4.09), which was, however, only slightly significant.

- * ได้รับทุนอุดหนุนจาก WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Geneva, Switzerland
- ** WHO Collaborating Centre for Research in Human Reproduction
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- *** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- **** สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่า มะเร็งปากมดลูกมีความสัมพันธ์กับภาวะต่าง ๆ เช่น ประวัติการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์^(1,2,3) จำนวนชายที่เคยมีเพศสัมพันธ์ด้วย และอายุที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก^(4,5,6) เป็นต้น ส่วนความสัมพันธ์ของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งปากมดลูกยังเป็นที่ถกเถียงกันมากในต่างประเทศ ได้มีการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของมะเร็งปากมดลูกกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอย่างกว้างขวาง แต่ไม่สามารถให้ผลสรุปที่แน่ชัดได้ ทั้งนี้เพราะมีความยากลำบากหลายประการได้แก่ 1. สตรีที่ใช้บริการวางแผนครอบครัวส่วนมากจะได้รับการตรวจมะเร็งปากมดลูก (Papanicolaou smear) บ่อยและสม่ำเสมอ ซึ่งทำให้มีโอกาสดูตรวจพบมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมากกว่าสตรีที่ไม่ได้ใช้ คือ มืดคติในการวินิจฉัย (diagnostic bias) 2. งานวิจัยที่ทำแล้วส่วนมากมุ่งศึกษาถึงความผิดปกติของเนื้อเยื่อของปากมดลูก (dysplasia of uterine cervix) ซึ่งพบบ่อยกว่ามะเร็งในระยะเริ่มแรก (carcinoma in situ) และมะเร็งในระยะลุกลาม (invasive carcinoma) แต่เนื้อเยื่อปากมดลูกที่ผิดปกติไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งหรือเนื้อร้ายทุกรายไป 3. พฤติกรรมทางเพศมีอิทธิพลต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก และมีความ

สัมพันธ์กับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด จึงเป็นตัวแปรซึ่งบดบังความสัมพันธ์ที่แท้จริงในการศึกษาเรื่องนี้ นักระบาดวิทยาเรียกตัวแปรซึ่งมีคุณสมบัติทั้งสองอยู่ในตัวของมันเองเช่นนี้ว่า confounding variable หรือ confounder คุณสมบัติ 2 ประการดังกล่าวคือเป็นองค์ประกอบต่อภาวะเสี่ยง (risk factor) ของโรคที่ต้องการศึกษา และสัมพันธ์กับสิ่งสัมผัสที่ต้องการการศึกษา (study exposure) แต่มิได้เป็นผลจากการสัมผัสนั้น

เนื่องจากประเทศไทยมีสถิติโรคมะเร็งปากมดลูกสูงมาก ดังรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข พบว่าสตรีไทยเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่ามะเร็งของอวัยวะอื่น ๆ คือ ประมาณ 1 ใน 3 ของสตรีที่เป็นมะเร็งทั้งหมด นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกันอย่างแพร่หลายมาเกือบ 20 ปี จึงน่าจะได้มีการศึกษาถึงภาวะเสี่ยงของสตรีไทยต่อมะเร็งปากมดลูกจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด

วัตถุประสงค์ของรายงานฉบับนี้ จะกล่าวถึงผลการวิเคราะห์เบื้องต้นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งปากมดลูก อันเป็นส่วนหนึ่งของการวิจัยทางระบาดวิทยาเรื่องความสัมพันธ์ของการใช้ยาคุมกำเนิดกับโรคมะเร็งในสตรี ทั้งนี้ได้ใช้รายละเอียดและวิธีการวิจัยที่รัดกุม โดย

เฉพาะอย่างยิ่งในส่วนที่เกี่ยวกับมะเร็งปากมดลูก คณะผู้วิจัยได้ตระหนักถึงข้อบกพร่องของการศึกษาในอดีต จึงพยายามหลีกเลี่ยงอคติในการวินิจฉัยและการคัดเลือกสตรี ทำการศึกษาเน้นที่การเกิดมะเร็งในระยะลุกลาม และนำเอาตัวแปรที่เกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศเข้ามาพิจารณาด้วย

วิธีการ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้รับความสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก โดยผ่านทาง WHO Collaborating Centre for Research in Human Reproduction โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทำการวิจัยเพื่อหาหลักฐานทางระบาดวิทยาว่า ฮอร์โมนที่ใช้เพื่อการคุมกำเนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งของอวัยวะต่าง ๆ ในสตรีไทยหรือไม่อย่างไร โดยทำการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มาตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2522 และจะดำเนินต่อไปอย่างน้อยถึงปลายปี พ.ศ. 2527

กลุ่มศึกษา

กลุ่มศึกษาประกอบด้วยสตรีที่มีเชื้อชาติไทย และจีน อายุ 15-53 ปี มีภูมิลำเนาอยู่ในกรุงเทพมหานครหรือจังหวัดใกล้เคียงอย่าง

น้อย 1 ปี และเข้ามารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกเป็นครั้งแรกทั้งนี้ไม่รวมสตรีซึ่งมีคุณสมบัติดังกล่าว แต่ได้รับการส่งต่อมาจากหน่วยงานที่ให้บริการวางแผนครอบครัวเพื่อรับการรักษา คณะผู้วิจัยทำการคัดเลือกสตรีที่มีคุณสมบัติดังกล่าว ซึ่งได้รับการวินิจฉัยยืนยันโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกในระยะลุกลามมาทำการวิเคราะห์ แต่เพื่อให้แน่ใจว่าสามารถรวบรวมผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม ได้มากที่สุด ชั้นแรกจะเลือกสัมภาษณ์ ทั้งรายที่เป็น severe dysplasia และ carcinoma in situ ด้วย

กลุ่มควบคุม

กลุ่มควบคุมประกอบด้วยสตรีที่มีเชื้อชาติ ภูมิลำเนา และอายุ เช่นเดียวกับกลุ่มศึกษา และเข้ามารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยโรคอื่นที่ไม่เกี่ยวกับโรคทางสูติ-นรีเวช และโรคเรื้อรังต่าง ๆ ซึ่งอาจมีผลต่อการใช้ยาคุมกำเนิด

กลุ่มสัมภาษณ์

นักสังคมสงเคราะห์ซึ่งได้รับการฝึกและมีความเข้าใจในแบบสอบถามเป็นอย่างดี ทำการสัมภาษณ์สตรีกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้เวลาสัมภาษณ์สตรีในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมคนละ 30-

45 นาที โดยเน้นประวัติการเจริญพันธุ์ การ
ใช้ยาคุมกำเนิด ประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว
องค์ประกอบต่อภาวะเสี่ยง (risk factors) อื่นๆ
ของมะเร็งปากมดลูก ตลอดจนพฤติกรรมทาง
เพศ การสัมภาษณ์พยายามอย่างยิ่งที่ไม่ให้สตรี
ทราบว่ามีหลักฐานหลักของการวิจัยนี้เป็นเรื่อง
เกี่ยวกับการใช้ยาคุมกำเนิดกับการเป็นมะเร็ง

เพื่อให้ได้ประวัติเกี่ยวกับการใช้ยาเม็ด
คุมกำเนิดที่ใกล้เคียงความจริงมากที่สุด คณะ
ผู้วิจัยได้ใช้วิธีการหลายอย่าง ได้แก่ ใช้สมุด
บรรจุตัวอย่างยาเม็ดคุมกำเนิดรูปลักษณะต่างๆ
ที่มีจำหน่ายในเมืองไทยกว่า 40 แบบ ให้ผู้ป่วย
ดูในกรณีที่ผู้ป่วยจำไม่ได้ว่าเคยใช้ยาชื่ออะไร
และเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถบอกปี และระยะเวลา
ที่รับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดแต่ละช่วงง่ายขึ้น
คณะผู้วิจัยได้ใช้แผ่นกระดาษที่ตารางเป็น
ปฏิทินพิเศษ บันทึกเหตุการณ์ที่เกี่ยวกับภาวะ
การเจริญพันธุ์ทั้งหมด โดยเริ่มจากวัน เดือน
ปี เกิด อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก เมื่อ
แต่งงาน เมื่อมีบุตรแต่ละคน เมื่อคุมกำเนิด
(ถ้าเคย) เป็นต้น นอกจากนี้ยังได้พยายามติด
ต่อกับแพทย์ตามศูนย์สาธารณสุข คลินิกเอกชน
และโรงพยาบาลต่าง ๆ ซึ่งผู้ป่วยให้ประวัติว่า
เคยไปรับบริการ เพื่อหาหลักฐานยืนยันข้อมูล
ที่เกี่ยวกับการเจ็บป่วยหรือการรับบริการทาง
การแพทย์ที่ได้จากคำบอกเล่าของผู้ป่วย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้เป็น unmatched case-
control data ทำการคำนวณหา Relative
Risk (RR) โดยควบคุมหรือปรับ (adjusted
for) confounding variables หลายตัวพร้อม
กันด้วยวิธี logistic regression analysis (7)

ผล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล ในรายงานฉบับนี้
รวบรวมจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ซึ่งเข้ารับการ
รักษาตัวตั้งแต่เริ่มทำการรักษา คือ เดือน
ตุลาคม พ.ศ. 2522 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2525
สตรีบางรายมีอาการป่วยมาก หรือไม่ร่วมมือ
ในการสัมภาษณ์ ทำให้ต้องงดการสัมภาษณ์ไป
และไม่นำมาวิเคราะห์ นอกจากนั้นสตรีที่มีประวัติ
การตัดมดลูก (hysterectomy) ก็มีได้นำมา
วิเคราะห์เช่นกัน สตรีในกลุ่มศึกษาที่นำมา
วิเคราะห์ในรายงานฉบับนี้รวมเฉพาะสตรีที่ได้
รับการวินิจฉัยยืนยันโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
ว่าเป็น invasive carcinoma ซึ่งมีทั้งสิ้น 122
ราย แต่ไม่ได้สัมภาษณ์ 3 ราย จึงเหลือที่นำ
มาวิเคราะห์เพียง 119 ราย ในจำนวนนี้ร้อยละ
80 เป็น squamous cell carcinoma สำหรับ
กลุ่มควบคุมรวบรวมได้ 757 ราย เป็นสตรีที่
ไม่ได้สัมภาษณ์ 3 ราย และมีประวัติ hyster-
ectomy 24 ราย รวมคัดออก 27 ราย คงเหลือ
ที่นำมาวิเคราะห์ 730 ราย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่รวบรวมได้ ที่คัดออก และที่นำมาวิเคราะห์

กลุ่มสตรี	จำนวนสตรีที่รวบรวมได้	คัดออก	สาเหตุที่คัดออก	รวมจำนวนสตรีที่นำมาวิเคราะห์
กลุ่มศึกษา	242	123	ไม่ได้สัมภาษณ์ 3 ราย ไม่ใช่ invasive cervical cancer 120 ราย	119
กลุ่มควบคุม	757	27	ไม่ได้สัมภาษณ์ 3 ราย มีประวัติ hysterectomy 24 ราย	730

ราวครึ่งหนึ่งของสตรีในกลุ่มศึกษา (49%) ให้ประวัติว่าเคยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด แต่มีเพียงร้อยละ 38 ของสตรีในกลุ่มควบคุมเท่านั้นที่ให้ประวัติดังกล่าว (ตารางที่ 2) ยาเม็ดคุมกำเนิดที่สตรีให้ประวัติว่าเคยใช้เกือบทั้งหมดเป็นชนิดรวม (combined type)

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แบ่งตามประวัติการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด

กลุ่มสตรี	ใช้	ไม่ใช้	รวม	% การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด
	ยาเม็ดคุมกำเนิด	ยาเม็ดคุมกำเนิด		
กลุ่มศึกษา	58	61	119	49
กลุ่มควบคุม	278	452	730	38

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แบ่งตามกลุ่มอายุ โดยเฉลี่ยสตรีในกลุ่มควบคุมมีอายุน้อยกว่าสตรีในกลุ่มศึกษา

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาและควบคุม แบ่งตามกลุ่มอายุ

กลุ่มอายุ	กลุ่มศึกษา		กลุ่มควบคุม	
	จำนวน	%	จำนวน	%
< 25	0	0	130	17.8
25 - 29	4	3.4	73	10.0
30 - 34	11	9.2	62	8.5
35 - 39	24	20.2	158	21.6
40 - 44	33	27.7	126	17.3
45 - 53	47	39.5	181	24.8
รวม	119	100.0	730	100.0

ได้ทำการคำนวณหา Relative Risk (RR) ของมะเร็งปากมดลูกสัมพันธ์กับตัวแปรที่เป็นข้อบ่งชี้ถึงพฤติกรรมทางเพศแต่ละอย่างรวม 11 อย่างโดยควบคุมหรือปรับ (adjusted for) อายุ (ตารางที่ 4) และสามารถคัดเลือกตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศซึ่งเป็น confounding variable ที่สำคัญได้ 4 ตัว คือ

1. จำนวนการตั้งครรภ์
2. อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก
3. จำนวนชายที่เคยมีเพศสัมพันธ์ด้วย
4. ประวัติของเหลวผิดปกติ เช่น หนองน้ำเหลืองออกจากช่องคลอด (abnormal vaginal discharge)

ตารางที่ 4 แสดง Age-adjusted Relative Risk ของมะเร็งปากมดลูก สัมพันธ์กับตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมทางเพศ 11 ตัว

ตัวแปร	Age-adjusted Relative Risk
1. จำนวนการตั้งครรภ์	
1 - 2	1.00
3 - 4	1.81
5 - 6	2.87
≥ 7	2.90
ไม่เคยตั้งครรภ์	0.29

ตัวแปร		Age-adjusted Relative Risk
2. จำนวนการแท้ง	0	1.00
	≥ 1	1.25
3. ประวัติ abnormal vaginal discharge	ไม่เคย	1.00
	เคย	1.78
4. อายุเมื่อตั้งครรภ์ครั้งแรก	12 - 18	1.00
	19 - 20	0.64
	21 - 22	0.53
	23 - 42	0.24
	ไม่เคยตั้งครรภ์	0.08
5. อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก	≤ 16	1.00
	17 - 18	0.99
	19 - 20	0.70
	21 - 23	0.60
	24 - 47	0.35
	ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์	0.04
6. จำนวนชายที่มีเพศสัมพันธ์	1	1.00
	> 1	2.95
	0	0.08
7. อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก	≤ 12	1.00
	13	1.50
	14	0.97
	15	1.12
	≥ 16	0.95

ตัวแปร		Age-adjusted Relative Risk
8. ประวัติการใช้ยาฉีดคุมกำเนิด	ไม่เคยใช้	1.00
	เคยใช้	0.99
9. ประวัติการทำหมัน (ตัวเองหรือสามี)	ไม่เคย	1.00
	เคย	0.84
10. ประวัติการทำหมันหญิง	ไม่เคย	1.00
	เคย	0.83
11. ประวัติการใช้ห่วงคุมกำเนิด	ไม่เคยใช้	1.00
	เคยใช้	0.57

การวิเคราะห์ในขั้นต่อไปได้คัดเลือกสตรีทั้งสองกลุ่มที่มีอายุต่ำกว่า 26 ปีออก รวมสตรีในกลุ่มศึกษายังคงเท่ากับ 119 คน ตามเดิม แต่สตรีในกลุ่มควบคุมคงเหลือ 578 คน นำมาคำนวณ RR โดย adjusted for อายุกับตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศที่สำคัญทั้งสิ้นได้ $RR = 1.24$ (confidence interval = 0.78-1.97) ดังแสดงในตารางที่ 5

เพื่อตอบข้อสงสัยที่ว่า RR ที่คำนวณได้สูงกว่า 1 เล็กน้อย (1.24) จะอธิบายโดยการที่สตรีซึ่งใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมีโอกาสได้รับการตรวจว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีที่ไม่

ได้ใช้หรือไม่ (ทั้ง ๆ ที่ในตอนคัดเลือกได้พยายามหลีกเลี่ยงอคติที่อาจเกิดขึ้นจากกรณีนี้แล้ว) ซึ่งถ้าเป็นไปได้ก็คงเฉพาะสตรีที่ได้รับการวินิจฉัยโดยไม่มีอาการนำ เช่น เลือดออกหรือมี abnormal vaginal discharge เท่านั้น จึงทำการตรวจสอบสตรีในกลุ่มศึกษาโดยละเอียดพบว่ามี 7 ราย หรือประมาณร้อยละ 5 เท่านั้นที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกโดยไม่มีอาการนำ (ตารางที่ 6) ซึ่งเมื่อคัดสตรีเหล่านั้นออกจากการวิเคราะห์และคำนวณ RR ใหม่ พบว่าใกล้เคียงกับค่าเดิมมาก (ไม่ได้แสดงในตาราง)

ตารางที่ 5 แสดง Relative Risk ของ Invasive Cervical Carcinoma ในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ซึ่งได้จากการคำนวณโดย adjusted for อายุ และตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศ

ตัวแปร	Relative Risk	95% Confidence Intervals
- อายุ	1.65	1.08 - 2.52
- อายุ + จำนวนการตั้งครรภ์	1.26	0.81 - 1.97
- อายุ + อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก	1.47	0.94 - 2.30
- อายุ + จำนวนชายที่เคยมีเพศสัมพันธ์ด้วย	1.34	0.86 - 2.09
- อายุ + ประวัติ abnormal vaginal discharge	1.52	0.99 - 2.35
- ตัวแปรทั้งห้า	1.24	0.78 - 1.97

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาแบ่งตามอาการนำ

อาการนำ	จำนวน
ไม่มีอาการนำ	7
เลือดออกทางช่องคลอด	91
อื่นๆ	21
รวม	119

RR มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อระยะเวลาที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานขึ้น คือจาก 0.94 ในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด 1-12 เดือน เป็น 2.13 (confidence interval = 1.11-4.09) ในสตรี

ที่ใช้มากกว่า 60 เดือน โดยได้ adjusted for อายุ และตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศแล้ว (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 แสดง Relative Risk ของ Invasive Cervical Carcinoma ในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด สัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด

	จำนวนเดือนที่ใช้ ยาเม็ดคุมกำเนิด	Relative Risk	95 % Confidence Interval
Relative Risk ที่คำนวณโดย adjusted for อายุอย่างเดียว	0	1.00	
	1 - 12	1.29	0.73 - 2.29
	13 - 24	0.90	0.29 - 2.74
	25 - 60	1.65	0.75 - 3.63
	> 60	2.85	1.54 - 5.27
Relative Risk ที่คำนวณโดย adjusted for อายุกับตัวแปร เกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศทั้งสิ้น	0	1.00	
	1 - 12	0.94	0.51 - 1.74
	13 - 24	0.71	0.22 - 2.31
	25 - 60	1.16	0.50 - 2.69
	> 60	2.13	1.11 - 4.09

วิจารณ์

โดยทั่วไปยาเม็ดคุมกำเนิดที่สตรีไทยส่วนมากใช้เป็นชนิดรวม (combined type) เพราะชนิด sequential and progestogen-only ไม่ได้ใช้ในโครงการวางแผนครอบครัวแห่งชาติ ตามที่กล่าวแล้วว่ายาเม็ดคุมกำเนิดที่สตรีให้ประวัติว่าเคยใช้เกือบทั้งหมดเป็นชนิดรวม ดังนั้นอัตราเสี่ยงของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่คำนวณได้ อาจสรุปได้ว่าแสดงถึงผลของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม

แม้ว่าในตอนคัดเลือกได้พยายามให้สตรีทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียงกันแล้วก็ตาม แต่เนื่องจากโดยเฉลี่ยสตรีในกลุ่มศึกษามีอายุมากกว่าสตรีในกลุ่มควบคุม ดังนั้นในการคำนวณหา RR ในรายงานฉบับนี้จึงพิจารณาอายุเป็นตัวแปรที่ต้อง adjusted for ตัวหนึ่งเสมอ

ในการคำนวณหา RR ของมะเร็งปากมดลูกสัมพันธ์กับตัวแปรที่เป็นข้อบ่งชี้ถึงพฤติกรรมทางเพศ 11 ตัว โดย adjusted for อายุ

ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4 นี้กำหนดให้ลักษณะของตัวแปรทั้ง 11 ตัว ดังต่อไปนี้เป็นตัวเปรียบเทียบ เคยตั้งครรภ์ 1-2 ครั้ง ไม่เคยแท้ง ไม่มีประวัติของเหลวผิดปกติ เช่นหนองน้ำเหลือง ออกจากช่องคลอด (abnormal vaginal discharge) อายุเมื่อตั้งครรภ์ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี เคยมีเพศสัมพันธ์กับชายคนเดียว อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรกต่ำกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ไม่เคยใช้ยาฉีดคุมกำเนิด ไม่เคยทำหมันชาย/หญิง และไม่เคยใช้ห่วงคุมกำเนิด จะเห็นได้ว่า สตรีที่เคยตั้งครรภ์ 1-2, 3-4, 5-6 และ 7 ครั้งขึ้นไป มี RR เพิ่มขึ้นจาก 1 เป็น 1.81, 2.87 และ 2.90 ตามลำดับและสตรีที่มีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกเมื่ออายุ $\leq 16, 17-18, 19-20, 21-23, 24$ ปีขึ้นไป และที่ไม่เคยมีเพศสัมพันธ์มี RR ลดลงจาก 1 เป็น 0.99, 0.70, 0.60, 0.35 และ 0.04 ตามลำดับเช่นนี้ เป็นต้น เมื่อพิจารณา RR ที่ได้โดยละเอียดและประกอบกับข้อมูลจากศูนย์อื่นๆ สรุปได้ว่าตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศซึ่งเป็น confounding variable ที่สำคัญมาก 4 ตัว คือ จำนวนการตั้งครรภ์ในอดีต อายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก จำนวนชายที่เคยมีเพศสัมพันธ์ด้วย และประวัติของเหลวผิดปกติ เช่น หนอง น้ำเหลือง ออกจากช่องคลอด

(abnormal vaginal discharge) นั่นคือตัวแปรทั้งสี่ เป็นตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อการหาค่าอัตราเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก ในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นอย่างมาก จึงเลือกตัวแปรทั้งสี่เข้าไว้พิจารณาในการวิเคราะห์ผลในรายงานฉบับนี้

เนื่องจากอัตราส่วนของสตรีในกลุ่มควบคุมต่อสตรีในกลุ่มศึกษาที่เป็นมะเร็งปากมดลูกสูงถึง 6 : 1 ซึ่งมากเกินไปสำหรับการวิเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพ และเนื่องจากสตรีในกลุ่มควบคุมมีอายุโดยเฉลี่ยน้อยกว่าสตรีในกลุ่มศึกษา จึงคัดเลือกสตรีทั้งสองกลุ่มที่มีอายุต่ำกว่า 26 ปี ออกจากการวิเคราะห์ ผลปรากฏได้ $RR = 1.24$ (confidence interval = 0.78-1.97) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

มีรายงานหลายฉบับที่กล่าวว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกของปากมดลูก จากการศึกษาในประเทศอังกฤษพบว่า จำนวนชายที่มีเพศสัมพันธ์ด้วย จำนวนการตั้งครรภ์นอกสมรส และการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด มีผลต่ออัตราเสี่ยงของ cervical dysplasia และ carcinoma in situ และอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลาที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานขึ้น⁽⁴⁾ Meisel et al⁽⁶⁾ ทำการศึกษาในแคนาดาพบว่าอายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด และตัวแปร

ทั้งสองแต่ละตัวก็มีความสัมพันธ์กับการเกิด cervical dysplasia รายงานจากการศึกษาแบบ prospective study ซึ่งทำในสหรัฐอเมริกา⁽⁵⁾ พบว่าจำนวนชายที่มีเพศสัมพันธ์ด้วยและอายุ เมื่อเริ่มมีเพศสัมพันธ์อย่างสม่ำเสมอ เป็นตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศที่สำคัญที่สุด และเมื่อ adjusted for ตัวแปรที่เกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศแล้วยังพบว่าสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด 4-6 ปี มีอัตราเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูก สูงอย่างมีนัยสำคัญ ในทางตรงกันข้าม รายงานจากสหรัฐอเมริกาอีกฉบับหนึ่งกล่าวว่า ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับมะเร็งปากมดลูก หลังจาก adjusted for ตัวแปรสำคัญคืออายุเมื่อมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรก และอายุเมื่อตั้งครรภ์ครั้งแรก⁽⁹⁾

มีผู้เสนอสมมติฐานของ progressive cervical intraepithelial neoplasia⁽¹⁰⁾ ว่าเป็นผลจากการติดเชื้อบางอย่าง เช่น เชื้อไวรัสชนิด herpes simplex ซึ่งทำหน้าที่เสมือนจุดเริ่มต้น (initiating event) ประกอบกับการที่สารแปลกปลอม (mutagen) เช่น จากการสูบบุหรี่ และการใช้ฮอร์โมนเพื่อคุมกำเนิด ทำให้เกิด progression ส่วน immune system มีหน้าที่ปกป้อง ทำให้เกิด regression โดยทฤษฎี ยาเม็ดคุมกำเนิดจึงน่าจะเป็นตัวการสำคัญทำให้เกิด immunosuppression สมมติฐานนี้สนับสนุนข้อเสนอก่อนที่ว่า carcinogenic effect ของ steroid

น่าจะเป็นการเสริม (promoting) มากกว่าการเริ่มต้น (initiating)⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม ข้อเสนอดังกล่าวเป็นเพียงสมมติฐานที่นักวิจัยพยายามอธิบายว่าการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ข้อสรุปที่แน่นอนยังไม่มีใครทราบ

จากรายงานฉบับนี้ RR ที่คำนวณได้สูงกว่า 1 เล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจแปลได้ 2 ความหมายคือ 1. สตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก มากกว่าสตรีที่ไม่ได้ใช้จริง ซึ่งคณะผู้วิจัยเข้าใจว่าคงไม่ใช่ความหมายที่ต้องการ 2. สตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ไม่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าสตรีทั่วไป แต่ผลการวิจัยในที่นี้ได้ RR มากกว่า 1 อาจเป็นเพราะในการวิเคราะห์ทางสถิติยังมีได้ adjusted for confounding variables ต่าง ๆ สมบูรณ์พอทั้ง ๆ ที่ได้พยายามอย่างที่สุดแล้วก็ตาม หรืออีกนัยหนึ่ง คือ ตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศที่นำมาพิจารณา ยังไม่สามารถวัดความสัมพันธ์ทางเพศ (sexual promiscuity) ซึ่งเป็น confounder ได้อย่างแม่นยำ

ส่วนค่า RR ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เมื่อระยะเวลาที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานขึ้น แม้ว่า adjusted for อายุ และตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศทั้งสิ้นแล้ว เป็นสิ่งที่น่าวิตก

เพราะแสดงว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นเวลานานขึ้น อาจทำให้เสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกมากขึ้นจริง อย่างไรก็ตาม ค่า RR ซึ่งเท่ากับ 2.13 ในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานมากกว่า 60 เดือน มีนัยสำคัญทางสถิติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (lower limit ของ confidence interval = 1.11) ในขณะที่ผลกระทบดังกล่าวจากยาเม็ดคุมกำเนิดยังเป็นที่ยกเถียงกัน และยังไม่ปรากฏคำตอบที่แน่ชัด แพทย์ควรแนะนำให้สตรีผู้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดรับการตรวจมะเร็งปากมดลูกสม่ำเสมอ โดยเฉพาะสตรีที่ใช้เป็นเวลานาน ทั้งนี้เพราะสตรีไทยทั่วไปมีอัตราเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกสูงกว่าสตรีตะวันตกอยู่แล้ว

ในขั้นต่อไปจะได้ทำการวิเคราะห์เกี่ยวกับระยะเวลาที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดซ้ำอีกครั้งหนึ่งเมื่อข้อมูลมีปริมาณมากขึ้น และจะพิจารณาระยะเวลาตั้งแต่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดครั้งสุดท้าย (recency) ด้วย พร้อมกับจะหาว่ายาเม็ดคุม

กำเนิดเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูก ในสตรีที่มีภาวะเสี่ยงสูงอยู่แล้วหรือไม่ และฮอร์โมนแต่ละชนิดในขนาดต่างๆ กันซึ่งเป็นส่วนประกอบของยาเม็ดคุมกำเนิดแต่ละอย่าง มีผลกระทบต่อการศึกษาเกิดมะเร็งหรือไม่อย่างไร การวิจัยนี้จะให้ความกระจ่างเกี่ยวกับยาเม็ดคุมกำเนิดได้ไม่ช้า และผลการวิจัยจากหลายๆ ศูนย์จะช่วยอธิบายคำตอบที่แท้จริงได้ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณศาสตราจารย์นายแพทย์นิกร กุสิตสิน ที่ได้กรุณาอ่านและวิจารณ์ต้นฉบับ พร้อมทั้งให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการเตรียมรายงานฉบับนี้ ขอขอบคุณ Dr. David B. Thomas แห่ง Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle Washington สหรัฐอเมริกา ที่ได้ให้ความร่วมมือในการวิเคราะห์ข้อมูล และขอขอบคุณคุณรสสุคนธ์ สกุลพานิช ในการพิมพ์ต้นฉบับ

อ้างอิง

1. Fish EN, Tobin SM, Covter NBE, Papsin FR. Update on the relation of herpes virus hominis type II to carcinoma of cervix. *Obstet Gynecol* 1982 Feb ; 59 (2) : 220-224
2. Singer A, Reid BL, Coppleson M. A hypothesis : the role of a high-risk male in the etiology of cervical carcinoma. A correlation of epidemiology and molecular biology. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Sep 1 ; 126 (1) : 110-115
3. Rafferty KA, Jr. Herpes viruses and cancer. *Sci Am* 1973 Oct ; 229 (4) : 26-33

4. Harris RW, Brinton LA, Cowdell RH, Skegg DCG, Smith PG, Vessey MP, Doll R. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br J Cancer 1980 ; 42 (3) : 359-369
5. Swan SH, Brown WL, Oral contraceptive use, sexual activity and cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1981 Jan ; 139 (1) : 52-57
6. Martin CE : Marital and coital factors in cervical cancer. Am J Public Health 1976 May ; 57 (5) : 803-814
7. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research, Vol. 1. The analysis of case-control studies. WHO IARC Scientific Publications No. 32. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980, Chapter 6 pp. 249-279
8. Meisels A, Begin R, Schneider V. Dysplasia of uterine cervix : epidemiological aspects : role of age at first coitus and use of oral contraceptives. Cancer 1977 Dec ; 40 (6) : 3076-3081
9. Boyce JG, Lu T, Nelson JH, Fruchter RG, Oral contraceptives and cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1977 Aug 1 ; 128 (7) : 761-766
10. Zur Hausen H. Human genital cancer : Synergism between two virus infection or synergism between a virus infection and initiating events ? Lancet 1982 Dec 18 ; 2 (8312) : 1370-1372
11. Stern E, Forsythe AB, Youkeles L, Coffelt CF. Steroid contraceptive use and cervical dysplasia : increased risk of progression. Science 1977 June 24 ; 196 (4297) : 1460-1462