

บทความพิเศษ

วิธีการศึกษาทางระบาดวิทยา เรื่องความสัมพันธ์ของ การใช้ยาคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งในโรงพยาบาล- จุฬาลงกรณ์

จันทน์สุดา วงศ์ศรีชนาลัย*

ปิยลัมพร พุ่มสุวรรณ** ประมวล วีรุตมเสน***

เสริมศรี สินธวานนท์*** ประสาน จิมากร****

พงษ์พีระ สุวรรณกุล**** บรรพต บุญศิริ****

Wongsrichanalai C, Poomsuwan P, Virutamasen P, Sindhvananda S, Jimakorn P, Suwangool P, Boonsiri B. The Case-Control Study on the relationship of steroid contraceptives and neoplasia in Chulalongkorn Hospital. Chula Med J 1984 May ; 28 (5) : 461-471

The Department of Obstetrics and Gynecology, Chulalongkorn Hospital Medical School has participated in the WHO Collaborative Multicenter Case-Control Study on the Relationship of Steroid Contraceptives and Neoplasia since October 1979. This entire paper describes the study methodology, which has been carefully designed (with suggestions from international experts), is uncomplicated, relatively inexpensive, and may be applicable to the study of other diseases and health problems in developing countries. The study is an example of interdepartmental research cooperation within Chulalongkorn Hospital.

* WHO Collaborating Centre for Research in Human Reproduction

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาและรายงานบางแห่ง แสดงให้เห็นว่า สตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดหรือยาที่มีส่วนผสมของฮอร์โมนเอสโตรเจน มีภาวะเสี่ยงต่อการเป็นเนื้องอกของเต้านม^(1,2) ปากมดลูก⁽³⁾ และตับ⁽⁴⁾ สูงกว่าสตรีที่ไม่ได้ใช้ นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับการเกิดมะเร็งของเต้านมในสุนัขพันธุ์ beagle⁽⁵⁾ และการเกิดมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูกในลิง⁽⁶⁾ จากการทดลองใช้ยาฉีดคุมกำเนิดที่มีปริมาณมากอีกด้วย

อย่างไรก็ตาม มีรายงานอื่น ๆ อีกหลายฉบับที่ไม่ยืนยันผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้น การวิจัยบางเรื่องกลับพบว่า ยาคุมกำเนิดช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของเยื่อบุโพรงมดลูก⁽⁷⁾ และมะเร็งของรังไข่⁽⁸⁾ จึงเป็นข้อถกเถียงกันมากกว่า ฮอร์โมนที่ใช้เพื่อการคุมกำเนิด มีผลกระทบทำให้เกิดมะเร็งของอวัยวะดังกล่าวหรือไม่ ข้อโต้แย้งนี้มีความสำคัญและมีความหมายเป็นอย่างยิ่งในแง่ของการสาธารณสุข ทั้งนี้เพราะยาคุมกำเนิดเป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์อย่างมากในการลดอัตราการเกิดของประชากร และเป็นแนวทางสำคัญที่จะนำไปสู่การแก้ปัญหาสาธารณสุข ในทางตรงกันข้ามหากยาคุมกำเนิดมีความสัมพันธ์และชี้นำไปในทางทำให้เกิดโทษดังที่กล่าวมาแล้วนั้น ก็เท่ากับว่ายาคุมกำเนิดเองเป็นตัวก่อปัญหาสาธารณสุขด้วย

ปัจจุบันสตรีวัยเจริญพันธุ์มากกว่า 50 ล้านคนทั่วโลกกำลังใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด⁽⁹⁾ และอีกประมาณ 1.5 ล้านคนกำลังใช้ยาฉีดคุมกำเนิด⁽⁶⁾ ราวครึ่งหนึ่งของสตรีเหล่านี้ อาศัยอยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนา งานวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของยาคุมกำเนิดกับการเป็นมะเร็งส่วนมากได้กระทำในประเทศที่พัฒนาแล้ว ซึ่งลักษณะแบบแผนและองค์ประกอบต่อภาวะเสี่ยง (risk factors) ของโรคมะเร็งแตกต่างจากประเทศที่กำลังพัฒนา ในแง่นี้ผลการวิจัยที่ทำในประเทศที่พัฒนาแล้ว อาจจะไม่สามารถนำมาอธิบายหรือประยุกต์ ใช้กับประเทศที่กำลังพัฒนาได้ทั้งหมด

เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2520 องค์การอนามัยโลกได้จัดให้มีการประชุมของคณะกรรมการพิเศษ เพื่อพิจารณาถึงภาวะเสี่ยงต่อโรคมะเร็งในผู้ที่ใช้ยาคุมกำเนิด โดยทำการประเมินผลงานวิจัยและข้อมูลเท่าที่มีอยู่ ที่ประชุมสรุปว่า การศึกษาทางระบาดวิทยาเท่าที่ทราบถึงขณะนั้น ยังไม่เพียงพอสำหรับจะยืนยันได้ว่า สตรีที่ใช้ยาฮอร์โมนเพื่อการคุมกำเนิด มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกมากขึ้นหรือน้อยลงกว่าสตรีที่ไม่ได้ใช้หรือไม่⁽¹⁰⁾ คณะกรรมการชุดนี้ได้เสนอแนะว่า ควรจะได้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาในหัวข้อดังกล่าวให้กว้างขวางออกไป โดยศึกษาในแบบ case-

control study ทั้งนี้เพราะเป็นการศึกษาซึ่งทำได้ไม่ยาก ต้องการจำนวนบุคคลที่จะศึกษา (subjects) น้อยกว่า และใช้เวลาสั้นกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่เป็น prospective study นอกจากนี้ยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้ศึกษากับประเทศต่าง ๆ ซึ่งมีระบบบริการทางการแพทย์และคุณภาพของบริการแตกต่างกัน ด้วย สืบเนื่องจากการประชุมในครั้งนั้น องค์การอนามัยโลกได้จัดตั้งผู้เชี่ยวชาญพิเศษ เพื่อร่างโครงการวิจัยสำหรับการศึกษาเรื่องนี้ โดยได้รับคำปรึกษาและแนะนำจากแพทย์ และนักสาธารณสุขในประเทศต่าง ๆ ที่ร่วมทำการวิจัยได้แก่จีน โคลัมเบีย ชิลี อิสราเอล เม็กซิโก ไนจีเรีย ฟิลิปปินส์ และไทย เฉพาะในประเทศไทยมีการศึกษาพร้อมกัน 3 แห่ง คือ โรงพยาบาลนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ตกลงเข้าร่วมในโครงการวิจัยดังกล่าว โดยผ่านทาง WHO Collaborating Centre for Research in Human Reproduction โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้เริ่มทำการศึกษานำร่อง (pilot study) เมื่อต้นปี พ.ศ. 2522 เริ่มทำการเก็บข้อมูลจริงเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2522 ระยะเวลาการวิจัยอย่างน้อย 5 ปี

รายงานฉบับนี้ จะกล่าวถึงรายละเอียดวิธีการวิจัยของโครงการ โดยเน้นเฉพาะการวิจัยในข่ายงานดังกล่าวซึ่งกระทำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการ

1. คุณสมบัติของกลุ่มศึกษา (cases)
 - 1.1 สตรีเชื้อชาติไทย หรือจีน
 - 1.2 มีอายุอย่างต่ำ 15 ปี และไม่เกิน 45 ปี เกิดก่อน พ.ศ. 2473 ทั้งนี้เพราะสตรีที่เกิดก่อนหน้านั้น ไม่มีหรือมีโอกาสใช้ยาคุมกำเนิดน้อย
 - 1.3 สตรีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกว่าเป็นมะเร็งของอวัยวะที่ทำการศึกษา
 - 1.4 สตรีที่มีภูมิลำเนาอยู่ในกรุงเทพมหานคร นครปฐม สมุทรปราการ ฉะเชิงเทรา ปทุมธานี หรือนนทบุรี เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงการที่กลุ่มศึกษาจะประกอบด้วยสตรีซึ่งอาศัยอยู่ในที่ที่การให้บริการวางแผนครอบครัวยังไม่ทั่วถึงในอัตราส่วนที่มากกว่ากลุ่มควบคุม
 - 1.5 สตรีที่ได้รับการวินิจฉัยและส่งมารับการรักษาต่อ (referred) จากหน่วยงาน ซึ่งทำหน้าที่ให้บริการวางแผนครอบครัว จะไม่คัดเลือกเข้ามาในโครงการวิจัยนี้ ทั้งนี้เพราะสตรีเหล่านั้น มีโอกาสใช้ยาฮอร์โมนเพื่อการคุมกำเนิดมากกว่าสตรีทั่วไป

2. คุณสมบัติของกลุ่มควบคุม (controls)

2.1 เป็นสตรีที่มีเชื้อชาติ อายุ และภูมิลำเนาอยู่ในเกณฑ์เดียวกับสตรีในกลุ่มศึกษา และไม่ใช่สตรีที่ส่งมารับการรักษาต่อจากหน่วยงานซึ่งทำหน้าที่ให้บริการวางแผนครอบครัว

2.2 ไม่ใช่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยโรคทางสูติ-นรีเวช และโรคเรื้อรังต่อไปนี้ อันอาจมีผลให้ผู้ป่วยนั้นต้องเปลี่ยนแปลงวิธีการคุมกำเนิด

2.2.1 โรคหัวใจและโรคของระบบหมุนเวียนโลหิตอื่น ๆ

2.2.2 โรคเบาหวาน

2.2.3 โรคไตเรื้อรัง

2.2.4 โรคเนื้องอกธรรมดา

ของเต้านม

2.2.5 โรคมะเร็งซึ่งเคยเป็น

ในอวัยวะ

2.2.6 โรคตับเรื้อรัง

อย่างไรก็ตาม สตรีในกลุ่มควบคุมอาจเป็นผู้ที่มีประวัติของโรคเหล่านี้ หากว่าโรคดังกล่าวไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้สตรีผู้นั้น เข้ามาเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วงเวลาของการวิจัย

3. วิธีการคัดเลือกสตรีในกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม

กลุ่มศึกษาประกอบด้วยสตรีที่เป็นมะเร็งของเต้านม ปากมดลูก ต่อมมดลูก รังไข่ ตับ และถุงน้ำดี ทุกราย ที่เข้ามารับการรักษาคัดเลือกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีคุณสมบัติดังที่กล่าวมาแล้ว

สำหรับกลุ่มควบคุม ทำการคัดเลือกสตรี 2 คน ต่อสตรีในกลุ่มศึกษา 1 คน แต่ไม่ได้จับเป็นคู่ ๆ เฉพาะเจาะจงลงไป (unmatched) ทุก ๆ วันจันทร์ถึงวันศุกร์เจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย ๆ จะตรวจดูรายชื่อผู้ป่วยสตรีที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เมื่อ 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา หากพบผู้ป่วยคนใดมีคุณสมบัติที่จะเป็นสตรีในกลุ่มควบคุมได้ นักสังคมสงเคราะห์จะไปสัมภาษณ์

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยซึ่งเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แม้มีคุณสมบัติที่จะเป็นสตรีในกลุ่มควบคุมได้ ก็ไม่จำเป็นที่จะต้องได้รับการสัมภาษณ์ทุกราย จำนวนสตรีในกลุ่มควบคุมที่ต้องการของแต่ละสัปดาห์ จะขึ้นอยู่กับจำนวน สตรีในกลุ่มศึกษาที่หาไว้ได้เมื่อสัปดาห์ที่ผ่านมา (โดยอัตราส่วนของสตรีในกลุ่มควบคุมต่อสตรีในกลุ่มศึกษาจะเป็น 2 : 1)

ในการคัดเลือกสตรีในกลุ่มควบคุมจากหอผู้ป่วยในต่าง ๆ ได้พยายามให้โอกาสในการคัดเลือกผู้ป่วยซึ่งรับเข้าไว้รักษาใหม่จากหอผู้ป่วย

ป่วยในต่าง ๆ มีเท่า ๆ กัน ทั้งนี้โดยแบ่งหอผู้ป่วยในต่าง ๆ ออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ A, B, C และ D ชั้นแรกจะเริ่มหาสตรีในกลุ่มควบคุมที่หอผู้ป่วยในกลุ่ม A ก่อน เมื่อยังไม่เพียงพอก็หาต่อไปที่กลุ่ม B, C และ D ตามลำดับ ทำเช่นนี้ทุกวันจนได้จำนวนสตรีในกลุ่มควบคุมเพียงพอสำหรับสัปดาห์นั้น สมมติว่าในสัปดาห์นี้ได้สตรีในกลุ่มควบคุมครบถ้วนที่หอผู้ป่วยในกลุ่ม B สัปดาห์ต่อไปก็เริ่มหาที่หอผู้ป่วยในกลุ่ม C แล้ววนต่อไปยังกลุ่ม D, A และ B เช่นนี้เรื่อยไป หากถึงวันศุกร์แล้วยังไม่ได้สตรีในกลุ่มควบคุมเพียงพอตามที่ต้องการ จำนวนสตรีในกลุ่มควบคุมที่ยังขาดก็จะถูกทบทวนไปเพิ่มเป็นส่วนของสตรีในกลุ่มควบคุมที่ต้องการสำหรับสัปดาห์ต่อไป

4. การสัมภาษณ์และตัวแปรที่ศึกษา

นักสังคมสงเคราะห์ 2 คน ทำงานเต็มเวลาสำหรับโครงการวิจัยนี้ ได้รับการฝึกหัดเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวในการสัมภาษณ์ และมีความเข้าใจในแบบสอบถามเป็นอย่างดี ทำหน้าที่สัมภาษณ์สตรีทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม แบบสอบถามที่ใช้ แปรจากต้นฉบับภาษาอังกฤษ การสัมภาษณ์ทำในโรงพยาบาล ใช้เวลาสัมภาษณ์ 30-45 นาทีต่อสตรี 1 คน

เนื้อหาของแบบสอบถามประกอบด้วยลักษณะของตัวแปรต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. เชื้อสาย ศาสนา สภาพสมรส อาชีพ
 2. วัน เดือน ปีเกิด และประวัติที่อยู่อาศัย
 3. ประวัติโรคมะเร็ง เนื้องอกธรรมดาของเต้านม ตลอดจนการผ่าตัดต่าง ๆ
 4. อายุเมื่อมีประจำเดือนครั้งแรก อายุเมื่อหมดประจำเดือน ประวัติการคลอดและการให้นมบุตร
 5. รายละเอียดเกี่ยวกับยาคุมกำเนิดทุกชนิดที่เคยใช้
 6. การใช้ยาฮอร์โมนอื่น ๆ และเหตุผลที่ใช้
 7. การใช้ยาบางชนิด และรังสีรักษา
 8. ประวัติทางค่านรีเวช รวมทั้งโรคที่ติดต่อกทางเพศสัมพันธ์ต่าง ๆ
5. การหาหลักฐานยืนยัน
- เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มามีคุณภาพดี เจ้าหน้าที่ของโครงการ ฯ ทำการตรวจสอบคำตอบบางคำตอบจากปากคำของผู้ป่วย ว่าถูกต้องตรงกับบันทึกประวัติทางการแพทย์หรือไม่ ทั้งโดยการตรวจสอบจากแฟ้มประวัติที่โรงพยาบาลจตุพลนครินทร์เอง และโดยการเขียนจดหมายหรือโทรศัพท์ไปขอความร่วมมือในการตรวจค้นประวัติจาก โรงพยาบาล ศูนย์สาธารณสุข สำนักงานแพทย์ หรือหน่วยงานอื่น ซึ่งผู้ป่วยให้ประวัติว่าเคยไปรับบริการ

คำตอบเหล่านี้ คือ คำตอบของคำถามซึ่งเกี่ยวกับ จำนวนครั้งที่เคยรับการตรวจมะเร็งปากมดลูก (Papanicolaou smears) การทำหมัน การผ่าตัดมดลูก การผ่าตัดรังไข่ การขูดมดลูก การผ่าตัดเกี่ยวกับการมีบุตรยาก การผ่าตัดทำคลอด การผ่าตัดอื่น ๆ การตัดชิ้นเนื้อที่เต้านมไปตรวจ (breast biopsy) การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด การใช้ยาฉีดคุมกำเนิดและการใช้ห่วงคุมกำเนิด

ความพยายามในการหาหลักฐานยืนยันได้ผลเป็นที่น่าพอใจ แม้ว่า การหาหลักฐานไม่ประสบความสำเร็จทุกรายไปก็ตาม

6. การวินิจฉัยทางพยาธิ

สตรีในกลุ่มศึกษาทุกราย จะต้องมียผลการวินิจฉัยทางพยาธิยืนยันโดยพยาธิแพทย์ของโครงการวิจัยฯ ประจำโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (local pathologists) และมี pathological slides พร้อมทั้งรายละเอียดซึ่งได้แก่ gross appearance และแหล่งที่มาของชิ้นเนื้อ เช่น punch biopsy หรือ hysterectomy specimen เป็นต้น ส่งไปเพื่อให้ reference pathologists ในต่างประเทศตรวจดูอีกครั้งหนึ่ง

สำหรับโครงการวิจัยนี้มี reference pathologists 5 ท่าน แต่ละท่านรับผิดชอบในการอ่านผลมะเร็งของแต่ละอวัยวะ ทั้งนี้เพื่อให้การวินิจฉัยทางพยาธิจากประเทศต่าง ๆ อยู่

ในมาตรฐานเดียวกัน โดย reference pathologists จะไม่ทราบว่า local pathologists อ่านผลว่าเป็น histologic type อะไร การวินิจฉัยทางพยาธิทั้งหมดอาศัยหลักของ WHO Histological Classification of Tumours⁽¹¹⁾

7. การส่งต่อข้อมูล ไปยังศูนย์ประสานงานขององค์การอนามัยโลก (Co-ordinating Center)

เจ้าหน้าที่จะแปลข้อมูลและกรอกลงในแบบฟอร์มภาษาอังกฤษ แบบสอบถามภาษาไทย และสำเนาแบบฟอร์มภาษาอังกฤษจะเก็บไว้ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนต้นฉบับภาษาอังกฤษจะส่งไปพร้อมกับรายละเอียดการวินิจฉัยทางพยาธิ ซึ่งมีผลการวินิจฉัยของ local pathologists (ในกรณีที่เป็นสตรีในกลุ่มศึกษา) ไปยังศูนย์ประสานงานสำหรับโครงการวิจัยนี้ ซึ่งตั้งอยู่ที่ The Fred Hutchinson Cancer Reseach Center เมือง Seattle รัฐ Washington สหรัฐอเมริกา เมื่อ reference pathologists อ่านผลพยาธิแล้วก็จะส่งผลการวินิจฉัยไปที่ศูนย์ประสานงานเช่นกัน

ที่ศูนย์ประสานงาน แบบสอบถามจะได้รับการตรวจสอบด้วยมืออีกครั้งหนึ่งก่อนนำข้อมูลบันทึกในคอมพิวเตอร์ เครื่องคอมพิวเตอร์จะตรวจสอบว่าข้อมูลที่ใส่เข้าไปมีความขัดแย้งกันหรือไม่ หากพบข้อสงสัยทางศูนย์ประสาน

งานก็จะสอบถามกลับไปไปยังเจ้าของข้อมูล เพื่อหาข้อเท็จจริงและแก้ไข เมื่อข้อมูลทั้งหมดถูกเก็บเข้าใน computerized database แล้ว ก็จะใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการสร้าง analysis files ต่างๆ ขึ้นตามหัวข้อที่ประสงค์จะวิเคราะห์

ข้อมูลที่ได้ และความสามารถในการแปลผลจากข้อมูล

ในช่วง 4 ปีแรกของการศึกษา คือ ตั้งแต่แต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2522 ถึงวันที่ 30

กันยายน พ.ศ. 2526 ได้รวบรวมสตรีในกลุ่มศึกษา 628 ราย และสตรีในกลุ่มควบคุม 1,269 ราย (ตารางที่ 1) จะเห็นได้ว่า จำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาที่เป็นมะเร็งปากมดลูกมีมากที่สุดคือ 258 ราย รองลงไปคือมะเร็งเต้านมมี 89 ราย

ในการศึกษาแบบ case-control study เพื่อหาความสัมพันธ์ของการใช้ยาคุมกำเนิดกับภาวะเสี่ยงต่อโรคใดโรคหนึ่งนั้น จำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาที่จะเพียงพอสำหรับวิเคราะห์ผลได้อย่างมีความหมายที่ภาวะเสี่ยงระดับหนึ่ง ๆ

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุม ที่รวบรวมได้ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2525 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2526

กลุ่มสตรี	จำนวน
กลุ่มศึกษา	628
1. ปากมดลูก (uterine cervix)	480
- severe dysplasia	43
- carcinoma in situ	179
- invasive carcinoma	258
2. เต้านม (breast)	89
3. ท้วมมดลูก (uterine corpus)	28
4. รังไข่ (ovary)	27
5. ตับและถุงน้ำดี (liver & gallbladder)	4
กลุ่มควบคุม	1,269
รวมสตรีในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม	1,897

(to detect a given relative risk) จะขึ้นอยู่กับอัตราการใช้จ่ายคุมกำเนิดของสตรีในกลุ่มควบคุม และจำนวนสตรีในกลุ่มควบคุมต่อจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษา 1 คน จากการศึกษานำร่องพบว่าประมาณร้อยละ 40 ของสตรีในกลุ่มควบคุมเคยใช้หรือกำลังใช้จ่ายคุมกำเนิด ส่วนจำนวนสตรีในกลุ่มควบคุมต่อจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษานั้น เมื่อรวมทั้งหมดจะประมาณ 2 : 1 แต่เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะมะเร็งของอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง โดยใช้จำนวนสตรีในกลุ่มควบคุมทั้งหมดก็จะได้อัตราส่วนของสตรีในกลุ่มควบคุมต่อสตรีในกลุ่มศึกษา (เฉพาะมะเร็งของอวัยวะหนึ่งๆ) มากกว่า 2 : 1 จะเห็นได้ว่าจำนวน

สตรีที่รวบรวมได้เพียงพอที่จะวิเคราะห์ผลได้อย่างมีความหมายที่ระดับ relative risk = 2 หรือต่ำกว่า (to detect the relative risk of 2 or lower) สำหรับมะเร็งปากมดลูก และมะเร็งของเต้านมในสตรีที่ใช้จ่ายคุมกำเนิด และสำหรับมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้จ่ายคุมกำเนิด (ตารางที่ 2) ถ้าหากรวมข้อมูลจาก 3 ศูนย์ในประเทศไทยเข้าด้วยกัน ก็จะเพียงพอในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งของเต้านมกับการใช้จ่ายคุมกำเนิดด้วย ส่วนมะเร็งของอวัยวะอื่น ๆ รวบรวมได้ค่อนข้างน้อย จำเป็นจะต้องนำข้อมูลจากหลาย ๆ ศูนย์มารวมกันเพื่อวิเคราะห์

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนสตรีในกลุ่มศึกษา (เฉพาะมะเร็งปากมดลูกและมะเร็งเต้านม) ที่ต้องการเพื่อที่จะสามารถวิเคราะห์ผลหาความสัมพันธ์กับการใช้จ่ายและยาฉีดคุมกำเนิดได้อย่างมีความหมายที่ระดับ relative risk = 2 หรือมากกว่า พร้อมทั้งแสดงระยะเวลาซึ่งจำเป็นในการรวบรวมสตรีเหล่านั้น (สมมติให้สตรีในกลุ่มศึกษาต่อสตรีในกลุ่มควบคุม = 4.1 $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.20$)

จำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาที่รวบรวมได้ใน 1 ปี	สัดส่วนของสตรีในกลุ่มควบคุมที่ใช้จ่ายคุมกำเนิด	จำนวนสตรีในกลุ่มศึกษาที่ต้องการ	ระยะเวลา (ปี) ที่จำเป็นในการรวบรวมสตรีจำนวนดังกล่าว
--	--	---------------------------------	---

ยาเม็ดคุมกำเนิด

- Ca Cervix	65	0.40	82	1.3
- Ca Breast	22	0.40	82	3.7

ยาฉีดคุมกำเนิด

Ca Cervix	65	0.07	227	3.5
-----------	----	------	-----	-----

แม้ว่าการรวบรวมข้อมูลจะดำเนินต่อไปถึงปลายปี พ.ศ. 2527 รวมเวลา 5 ปี การวิเคราะห์ผลก็ได้เริ่มกระทำแล้ว และจะมีรายงานทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษตีพิมพ์ออกมาเรื่อย ๆ

วิจารณ์

โดยทั่วไปแล้วการศึกษาเกี่ยวกับโรคต่าง ๆ นั้น เราอาจทำได้ 2 วิธี คือการทดลอง (experimental approach) และการสังเกต (observational or nonexperimental approach) แม้ว่าการทดลองจะได้เปรียบในแง่ที่ว่าผู้วิจัยสามารถกำหนดลักษณะและขนาดของตัวแปรต่าง ๆ ได้ตามต้องการในบางกรณี โดยเฉพาะการวิจัยในคน การทดลองก็มีขีดจำกัดทั้งในด้านจริยธรรม ระยะเวลาที่จะปรากฏผล ตลอดจนขนาดของตัวอย่าง (sample size) ที่ต้องการซึ่งในแง่นี้ วิธีการสังเกต เช่น การศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ case-control study ก็น่าจะทำได้สะดวกและประหยัดกว่า⁽¹²⁾

วิธีการศึกษาแบบ case-control study ซึ่งกระทำในโรงพยาบาลดังรายงานฉบับนี้ เป็นวิธีการซึ่งได้ผ่านการวางแผน ตรวจสอบ และทบทวน โดยผู้เชี่ยวชาญจำนวนมาก เป็นวิธีการซึ่งรัดกุม และเชื่อถือได้ จึงเหมาะที่จะนำไปประยุกต์ใช้กับการศึกษาวิจัยเรื่องอื่น ๆ เช่น

มะเร็งของอวัยวะต่าง ๆ และความพิการแต่กำเนิด สัมพันธ์กับการใช้ยาหรือการสัมผัสสารบางชนิด เป็นต้น การศึกษาในแนวนี้สามารถทำได้โดยค่าใช้จ่ายไม่มากนัก (การส่งข้อมูลไปยังศูนย์ประสานงาน หรือไปตรวจสอบยังต่างประเทศ ไม่มีความจำเป็นหากไม่ใช่การวิจัยที่กระทำพร้อมกันหลาย ๆ ศูนย์ ในหลายประเทศ ซึ่งในกรณีเช่นนั้น จำเป็นต้องควบคุมมาตรฐานของข้อมูลซึ่งได้มาจากแหล่งต่าง ๆ)

จากการดำเนินงานที่เป็นอยู่ และผลการวิเคราะห์คุณภาพของข้อมูลที่ได้ พิสูจน์ให้เห็นว่าโครงการวิจัยเรื่องความสัมพันธ์ของการใช้ยาคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งในสตรีที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ดำเนินไปอย่างประสบความสำเร็จ เป็นที่แน่ชัดว่าความสำเร็จดังกล่าวเกิดขึ้นจากการที่ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยาได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากหลายฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ซึ่งได้แก่ ภาควิชาพยาธิวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ ภาควิชารังสีวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา ภาควิชาโสต นาสิก และลaringวิทยา ตลอดจนเจ้าหน้าที่ประจำตึกต่าง ๆ คือ มงกุฎเพชรรัตน จุมภฏพงษ์บริพัตร หลิมซีตัน อายุรศาสตร์ สวัสดิ์-ล้อม โอสถานุเคราะห์ อาหาร จงกถณี พร้อมพันธ์ ธนาคารกรุงเทพ เจริญ-สมศรี และนรีเวชกรรม ลักษณะของการศึกษาโดยความ

ร่วมมือจากหลายภาควิชา อย่างเช่นโครงการวิจัยนี้ เป็นสิ่งที่ควรได้รับความสนับสนุนอย่างยิ่ง

ปัญหาอย่างหนึ่งในการเก็บข้อมูลโดยการสัมภาษณ์ คือ ไม่สามารถได้คำตอบที่แท้จริง เฉพาะบางคำถาม ซึ่งสำหรับโครงการวิจัยนี้ได้แก่คำถามที่เกี่ยวกับประวัติเพศสัมพันธ์และโรคเพศสัมพันธ์ที่เคยเป็น ทั้งนี้เพราะสตรีมักไม่ยินดีที่จะตอบคำถามดังกล่าว แต่เนื่องจากตัวแปรเกี่ยวกับพฤติกรรมทางเพศ มีความสำคัญมากในการวิเคราะห์ผลเกี่ยวกับมะเร็งของปากมดลูก คณะผู้วิจัยได้มองเห็นปัญหานี้ จึงได้ขยายโครงการวิจัยเรื่องความสัมพันธ์ของยาคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งออกไป โดยเก็บตัวอย่างซีรัมเพื่อหาระดับภูมิคุ้มกัน (antibody) ต่อเชื้อไวรัสบางชนิดที่เป็นสาเหตุของโรคเพศสัมพันธ์ในสตรีในกลุ่มศึกษาที่เป็นมะเร็งของ

ปากมดลูก และสตรีในกลุ่มควบคุมทุกคน ทั้งนี้เพื่อให้คำตอบที่ตรงกับความจริงมากที่สุด และไม่ขึ้นกับคำตอบจากปากคำของผู้ป่วยแต่เพียงอย่างเดียว (not subjective) การเก็บตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วยเพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าวได้เริ่มดำเนินการเมื่อวันที่ 11 กรกฎาคม พ.ศ. 2526 และได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดี เช่นเคยจากภาควิชาและหอผู้ป่วยต่าง ๆ ที่ได้กล่าวข้างต้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์สมภพลิมพวงศานุรักษ์ ในการช่วยติดตามผลการผ่าตัดของสตรีในกลุ่มศึกษา ขอขอบคุณคุณเย็นยงดาวแจ้ ที่ได้กรุณาวิจารณ์ แนะนำและแก้ไขต้นฉบับ และขอขอบคุณ คุณบุษบา อปายคุปต์ และคุณรสสุคนธ์ สกุดพานิช ในการพิมพ์ต้นฉบับ

อ้างอิง

1. Fasal E, Paffenbarger RS, Jr. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. JNCI 1975 Oct ; 55(4) : 767-773
2. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosarino I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. Br J Cancer 1981 Jan ; 43(1) : 72-76
3. Harris RW, Brinton LA, Cowdell RH, Skegg DCG, Sminth PG, Vessey MP, Doll R. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br J Cancer 1980 Sep ; 42(3) : 359-369

4. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976 Feb 26 ; 294(9) : 470-472
5. Geil RG, Lamar JK. FDA studies of estrogen, progestogens and estrogen-progestogen combinations in the dog and monkey. *J Toxicol Environ Health* 1977 Sep ; 3(1-2) : 179-193
6. Fraser IS, Weisberg E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot-medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1981 Jan 24 ; Suppl 1 : 3-19
7. Centers for Disease Control. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1983 March 25 ; 249(12) : 1600-1604
8. Rosenberg L, Shapiro S, Stone D, Kaufman Dw, Helmrich SP, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Schottenfeld D, Engle RL, Jr. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982 Jun 18 ; 247(23) : 3210-3212
9. Population Information Program of the Johns Hopkins University. Oral contraceptives in 1980 s. *Population Reports, Series A, No. 6, May-June 1982; A 189-223*
10. World Health Organization (WHO). Scientific Group. Steroid contraception and the risk of neoplasia. Geneva WHO Tech Rep Ser 1978 ; 619 : 1
11. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 9th Revision. Geneva : WHO, 1978
12. Schlesselman JJ, Stolley PD. Research strategies. In : Schlesselman JJ, ed. *Case-Control Study, Design, Conduct, Analysis*. New York : Oxford University Press, 1982, 1-26