

# การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของ ภาพรังสีเต้านมในสตรีวัยหมดระดูหลังได้รับ ฮอร์โมนทดแทนชนิดฮอร์โมนรวมรับประทาน แบบเป็นรอบและแบบต่อเนื่อง

|           |               |                                    |
|-----------|---------------|------------------------------------|
| ชลิวรรณ   | ศีกวัฒนา      | พ.บ., ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา* |
| อังคณา    | พงศ์ผาติโรจน์ | พ.บ., ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา* |
| โอกาส     | ไทยพิสุทธิกุล | พ.บ., ว.ว. สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา* |
| สิริรัตน์ | เดียวิรัตน์   | พ.บ., ว.ว. รังสีวินิจฉัย**         |

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เปรียบเทียบความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมในสตรีวัยหมดระดู ก่อนและหลังได้รับฮอร์โมนทดแทนชนิดฮอร์โมนรวมรับประทานแบบเป็นรอบและแบบต่อเนื่อง

**รูปแบบการวิจัย:** Retrospective cohort study

**สถานที่ทำวิจัย:** คลินิกวัยทอง ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

**กลุ่มตัวอย่าง:** สตรีวัยหมดระดูจำนวน 62 คน ที่เข้ารับฮอร์โมนทดแทนที่คลินิกวัยทอง แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รับฮอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบกับแบบต่อเนื่อง กลุ่มละ 31 คน

**วิธีดำเนินการวิจัย:** เก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติของสตรีวัยหมดระดูทั้ง 2 กลุ่ม เริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2543 ย้อนหลังไปจนถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2541 และไปข้างหน้าจนครบกลุ่มละ 31 คน นำภาพรังสีเต้านมก่อนรับฮอร์โมน และหลังรับฮอร์โมนห่างกันอย่างน้อยประมาณ 1 ปี มาอ่านโดยใช้ Wolf's criteria โดยรังสีแพทย์ท่านเดียว

**ตัววัดที่สำคัญ:** การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมก่อนและหลังรับฮอร์โมนห่างกันประมาณ 1 ปี โดยใช้ Wolf's criteria

**ผลการวิจัย:** พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมในทั้ง 2 กลุ่ม แต่ในกลุ่มที่รับฮอร์โมนแบบต่อเนื่องมีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้น 25 คนจาก 31 คน (80.6%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนแบบเป็นรอบ ซึ่งเพิ่มขึ้น 6 คนจาก 31 คน (19.4%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

**สรุป:** จำนวนสตรีวัยหมดระดูในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรวมแบบต่อเนื่องมีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรวมแบบเป็นรอบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

\* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

\*\* ภาควิหารังสีวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

*Abstract***Mammographic Density Changes of Postmenopausal Women after Hormonal Replacement Therapy with Cyclic and Continuous Combined Regimens****Shaleewan Seukwattana MD\*****Angkana Pongpatiroj MD\*****Okas Thaipisuttikul MD\*****Sirirat Teawirat MD\*\*****\* Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital****\*\* Department of Radiology, BMA Medical College and Vajira Hospital****Objective:** To compare mammographic density changes of postmenopausal women who received hormonal replacement therapy with cyclic and continuous combined regimens.**Study design:** Retrospective cohort study.**Setting:** Menopausal clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital.**Subjects:** The 62 postmenopausal women attending at menopausal clinic who received hormonal replacement therapy with cyclic or continuous combined regimens for at least one year, 31 in each group.**Methods:** The medical records and mammograms of postmenopausal women who received hormonal replacement therapy with cyclic or continuous combined regimens were reviewed. Mammograms before and one year after hormonal replacement therapy were interpreted by one radiologist using Wolf's criteria.**Main outcome measures:** Mammographic density changes before and at least one year after hormonal replacement therapy following Wolf's criteria.**Results:** Mammographic densities after receiving hormonal replacement therapy were increased in both groups. Numbers of women with increase in mammographic density in continuous combined group (25/31,80.6%) were higher than in cyclic combined group (6/31,19.4%), the difference was statistically significant ( $p<0.001$ ), without harmful side effects.**Conclusions:** Numbers of women with increase in mammographic density who received continuous combined regimen was significantly higher than in cyclic combined regimen.**Key words:** menopausal women, cyclic combined HRT, continuous combined HRT, Wolf's criteria, mammogram**บทนำ**

ในปัจจุบันทั่วโลกมีประชากรสตรีวัยหมดระดูเพิ่มมากขึ้น และมีการศึกษาพบว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีเหล่านี้มากขึ้น เพื่อประโยชน์ในการป้องกันและลดภาวะกระดูกพรุน โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดอาการไม่พึงประสงค์ของหญิงวัยหมดระดูอื่นๆ อีกหลายอย่าง<sup>1-3</sup> มีหลาย

สถาบันทำการศึกษาพบว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนในระยะยาว จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยเฉพาะถ้าใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 5 ปี<sup>4</sup> จึงได้นำการตรวจภาพรังสีเต้านม (mammogram) มาใช้ตรวจหาความเสี่ยงเต้านม โดยใช้ตรวจคัดกรองโรคก่อนรับและระหว่างที่รับฮอร์โมนทดแทน ซึ่งถ้าพบได้ในระยะเริ่มแรกก็จะสามารถให้การรักษได้ผลดีและอัตราการรอดชีวิตสูง<sup>5</sup> มีการศึกษาพบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจน

และโปรเจสเตอโรนมีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของเต้านม และทำให้มีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้น<sup>6</sup> ซึ่งจะมีผลทำให้การอ่านผลภาพรังสีเต้านมได้ยากลำบากขึ้น<sup>6-8</sup> และลดความจำเพาะและความไวในการแปลผล<sup>7</sup> เนื่องจากความหนาแน่นที่มากขึ้นนั้นอาจจะบดบังรอยโรคที่ร้ายแรงที่มีขนาดเล็กๆ ได้ มีการวิจัยพบว่าอุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมในสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสทิน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนชนิดเอสโตรเจนอย่างเดียว<sup>9</sup> ผู้วิจัยสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบในกลุ่มที่รับฮอร์โมนทดแทนชนิดฮอร์โมนรวม

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ เพื่อเปรียบเทียบผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมโดยเปรียบเทียบฮอร์โมนรวมเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนชนิดรับประทานแบบเป็นรอบซึ่งมีโปรเจสเตอโรน 10 วันต่อเดือน กับแบบต่อเนื่องซึ่งมีโปรเจสเตอโรนทุกวันในหนึ่งเดือนเนื่องจากโปรเจสเตอโรนมีผลทำให้เกิดการ differentiation ของ acini และกระตุ้นการเจริญเติบโตของ alveolar structure จึงต้องการเปรียบเทียบผลของโปรเจสเตอโรนต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม เพื่อประโยชน์ในการให้คำปรึกษาและเลือกชนิดของฮอร์โมนทดแทนที่เหมาะสมต่อไป

## ประชากรกลุ่มตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบ retrospective cohort study

### ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

สตรีวัยหมดระดูที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกวัยทองของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบ และกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่อง โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2543 ย้อนหลังไปจนถึงเมื่อเริ่มเปิดคลินิกวัยทองตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2541 และไปข้างหน้าจนครบกลุ่มละ 31 คน

### Inclusion criteria

- สตรีหมดระดูโดยธรรมชาติอย่างน้อย 1 ปี
- ได้รับฮอร์โมนทดแทนเพียงแบบเดียวโดยสม่ำเสมอเป็นเวลาอย่างน้อยประมาณ 1 ปี
- ได้รับการตรวจภาพรังสีเต้านมก่อนรับฮอร์โมน

ทดแทนและหลังได้รับฮอร์โมนทดแทนอย่างน้อย 1 ปี

- ไม่เคยมีประวัติมะเร็งเต้านมมาก่อน

### Exclusion criteria

- ผู้ที่ไม่สามารถมารับการตรวจรักษาและรับยาได้อย่างต่อเนื่อง

- ผู้ที่มีข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมนทดแทน
- ผู้ที่มีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมครั้งแรกเป็น

DY (สูงสุด) ตาม Wolf's criteria

- ผู้ที่เคยผ่าตัดที่บริเวณเต้านม
- ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือโปรเจสเตอโรนจากแหล่งอื่น

### ขนาดตัวอย่าง<sup>10</sup>

คำนวณจาก สูตร

$$n = \frac{2 \bar{p} \bar{q} (Z\alpha/2 + Z\beta)^2}{(P_c - P_t)^2}$$

ใช้ระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95% และอำนาจการทดสอบความแตกต่างเท่ากับ 90%

$Z\alpha/2$  และ  $Z\beta$  ในข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ = 1.96 และ 1.28

จากการทำ pilot study กลุ่มละ 10 คน ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 31 คน

### วิธีการดำเนินการวิจัย

เก็บข้อมูลของประชากรกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้าที่กำหนดไว้จากแฟ้มเวชระเบียน ของสตรีวัยหมดระดูที่มารับฮอร์โมนทดแทน ที่คลินิกวัยทองของภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ฮอร์โมนรวมรับประทานแบบเป็นรอบกับกลุ่มที่รับประทานแบบต่อเนื่อง เริ่มเก็บตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2543 ย้อนหลังไปจนถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2541 และไปข้างหน้าจนครบกลุ่มละ 31 คน นำภาพรังสีเต้านมก่อนรับฮอร์โมนทดแทนและหลังรับฮอร์โมนอย่างน้อยประมาณ 1 ปี มาอ่านโดยรังสีแพทย์ท่านเดียวโดยไม่ให้ข้อมูลใดๆ ใช้เกณฑ์ของ Wolf's criteria จากนั้นรวบรวมข้อมูล ตรวจสอบข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 10<sup>11</sup> และประมวลผลการวิจัย

### นิยามศัพท์

1. สตรีวัยหมดระดู หมายถึง สตรีที่หมดระดูมานาน

กว่า 1 ปี ไม่รวมการหมดประจำเดือนจากการผ่าตัดหรือฉายรังสี

2. ซอร์โมนรวมรับประทานแบบเป็นรอบ หมายถึง cyclic combined estrogen-progesterone regimen เลือกศึกษา estradiol valerate 2 mg วันที่ 1-21 กับ norgestrel 500 µg วันที่ 12-21 (10 วันต่อเดือน) ชื่อการค้าคือ Cycloprogy Nova

3. ซอร์โมนรวมรับประทานแบบต่อเนื่อง หมายถึง continuous combined estrogen-progesterone regimen เลือกศึกษา conjugated equine estrogens 0.625 mg ร่วมกับ medoxyprogesterone acetate 2.5 mg (30 วันต่อเดือน) ใช้ Premarin คู่กับ Provera

4. ภาพรังสีเต้านม<sup>5</sup> หมายถึง mammogram ถ่ายโดยใช้ high-resolution screen film 2 ทำ คือ obliquemedio-lateral และ craniocaudal views

5. Wolf's criteria<sup>5</sup> เป็นวิธีอ่านความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมโดยแบ่งได้ 4 กลุ่ม คือ

N1 = normal breast with parenchymal composed primarily of fat with a few fibrous connective tissue strands, no visible ducts

P1 = parenchymal chiefly fat with prominent ducts in anterior portion up to 1/4 of breast

P2 = severe involvement with prominent ducts occupying more than 1/4 of breast

DY = severe involvement with dysplasia often obscures and prominent ducts

### การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ<sup>11</sup>

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ parametric และ non parametric ในโปรแกรม SPSS ข้อมูลประเภทตัวแปรต่อเนื่อง ใช้ Komogorov-Smirnov test ตรวจสอบการแจกแจงแบบปกติของข้อมูล การใช้สถิติ parametric เช่น อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก ระยะเวลาที่ใช้ซอร์โมน ใช้ unpaired t-test ถ้ามีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติ แต่ถ้ามีการแจกแจงแบบไม่ปกติ ใช้ Mann-Whitney U test

ส่วนข้อมูลประเภทตัวแปรกลุ่มเช่น การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม ระดับการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่น ใช้ Chi-square test และใช้ Fisher's exact test เมื่อ expected value < 5 หรือมีมากกว่าร้อยละ 20 ของจำนวน cell การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p-value = 0.05)

### ผลการวิจัย

การวิจัยนี้มีขนาดตัวอย่าง 62 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รับซอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบและแบบต่อเนื่อง กลุ่มละ 31 คน ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของ 2 กลุ่มศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของสตรีวัยหมดประจำเดือนทั้ง 2 กลุ่ม

| ข้อมูลพื้นฐาน                    | Regimens                 |                               |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
|                                  | cyclic combined*<br>n=31 | continuous combined**<br>n=31 |
| อายุ (ปี)                        | 49.64 ± 3.52             | 55.35 ± 5.10                  |
| ≤ 50 ปี (คน)                     | 21 (67.7%)               | 5 (16.1%)                     |
| ส่วนสูง (ซม.)                    | 155.55 ± 5.18            | 154.31 ± 3.87                 |
| น้ำหนัก (กก.)                    | 58.49 ± 7.86             | 57.64 ± 8.07                  |
| ระยะเวลาหมดประจำเดือน (เดือน)*** | 26.64 ± 25.65            | 64.03 ± 43.15                 |
| ≤ 60 เดือน (คน)                  | 28 (90.3%)               | 16 (51.6%)                    |
| ระยะเวลาที่รับซอร์โมน (เดือน)    | 13.87 ± 2.06             | 14.90 ± 2.57                  |

\* Estradiol valerate 2 mg วันที่ 1- 21 ร่วมกับ norgestrel 500 µg วันที่ 12- 21

\*\* Conjugated equine estrogens 0.625 mg ร่วมกับ medoxyprogesterone acetate 2.5 mg วันที่ 1- 30

\*\*\* ระยะเวลาที่หมดประจำเดือนถึงเริ่มรับซอร์โมนทดแทน

พบว่ามึนน้ำหนัก ส่วนสูง และระยะเวลาที่รับฮอร์โมนทดแทนใกล้เคียงกัน ที่ต่างกันคือ อายุ และระยะเวลาที่หมดประจำเดือนถึงเริ่มรับฮอร์โมน

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของภาพรังสีเต้านม โดยการทำ univariate analysis พบว่า ปัจจัย

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม

การได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่อง และปัจจัยอายุที่มากกว่า 50 ปีเท่านั้นที่อาจจะมีผลต่อการเพิ่มความหนาแน่น จึงได้นำ 2 ปัจจัยนี้มาทดสอบโดยใช้ multiple logistic regression ซึ่งพบว่ามีเพียงการใช้ฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่องเท่านั้นที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของภาพรังสีเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

| ปัจจัย                        | Density<br>increased (คน,%) | Density<br>no change (คน,%) | Relative risk     | p - value |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------|
| Type                          |                             |                             |                   |           |
| cyclic                        | 6 (19.4%)                   | 25 (80.6%)                  | 1.0               | < 0.001   |
| continuous*                   | 25 (80.6%)                  | 6 (19.4%)                   | 4.17 (1.99-8.72)  |           |
| Age                           |                             |                             |                   |           |
| ≤ 50 ปี                       | 8 (30.8%)                   | 18 (69.2%)                  | 1.0               | 0.0       |
| > 50 ปี**                     | 23 (63.9%)                  | 13 (36.1%)                  | 2.08 (1.11- 3.82) |           |
| ระยะเวลาที่หมดประจำเดือน (คน) |                             |                             |                   |           |
| ≤ 60 เดือน                    | 19 (43.2%)                  | 25 (56.8%)                  | 1.0               | 0.09      |
| > 60 เดือน                    | 12 (66.7%)                  | 6 (33.3%)                   | 1.54 (0.96-2.47)  |           |
| ระยะเวลาที่รับฮอร์โมน (คน)    |                             |                             |                   |           |
| ≤ 12 เดือน                    | 10 (45.5%)                  | 12 (54.5%)                  | 1.0               | 0.595     |
| > 12 เดือน                    | 21 (52.5%)                  | 19 (47.5%)                  | 1.16 (0.67-1.99)  |           |

\* Adjusted Odd Ratio 16.87, 95% CI 3.89-73.07

\*\* Adjusted Odd Ratio 1.06, 95% CI 0.24-4.67

ตารางที่ 3 แสดงผลความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม ก่อนและหลังได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบตามลำดับ แบ่งระดับความหนาแน่นตาม Wolf's criteria พบว่าเปลี่ยนจากระดับ P1 เป็น P2 จำนวน 1 คน เปลี่ยนจาก P2 เป็น DY จำนวน 5 คน

ตารางที่ 4 แสดงผลความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม ก่อนและหลังได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่องตามลำดับ แบ่งระดับความหนาแน่นตาม Wolf's criteria พบว่าเปลี่ยนจาก N1 เป็น P1 จำนวน 1 คน เปลี่ยนจากระดับ P1 เป็นระดับ P2 และ DY จำนวน 4 คนและ 5 คนตามลำดับ และเปลี่ยนจาก P2 เป็น DY 15 คน

ตารางที่ 3 Mamographic density กลุ่มที่ได้ cyclic combined regimen

| First mammogram (คน) | Second mammogram (คน) |          |            |           |
|----------------------|-----------------------|----------|------------|-----------|
|                      | N1                    | P1       | P2         | DY        |
| N1                   | 0                     | 0        | 0          | 0         |
| P1                   | 0                     | 3 (9.7%) | 1 (3.2%)   | 0         |
| P2                   | 0                     | 0        | 22 (71.0%) | 5 (16.1%) |
| DY                   | 0                     | 0        | 0          | 0         |
| Total                | 0                     | 3        | 23         | 5         |

ตารางที่ 4 Mammographic density กลุ่มที่ได้ continuous combined regimen

| First mammogram (คน) | Second mammogram (คน) |          |           |            |       |
|----------------------|-----------------------|----------|-----------|------------|-------|
|                      | N1                    | P1       | P2        | DY         | Total |
| N1                   | 0                     | 1 (3.2%) | 0         | 0          | 1     |
| P1                   | 0                     | 1 (3.2%) | 4 (13.0%) | 5 (16.1%)  | 10    |
| P2                   | 0                     | 0        | 5 (16.1%) | 15 (48.4%) | 20    |
| DY                   | 0                     | 0        | 0         | 0          | 0     |
| Total                | 0                     | 2        | 9         | 20         | 31    |

ตารางที่ 5 แสดงการสรุปผลการวิจัยนี้ พบว่า 19.4% ของสตรีในกลุ่มที่รับฮอร์โมนแบบเป็นรอบและ 80.6% ของสตรีในกลุ่มที่รับฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่อง มีความหนาแน่นของ

ภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้น มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001)

ตารางที่ 5 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมก่อนและหลังรับฮอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบเปรียบเทียบกับแบบต่อเนื่อง

| Mammographic density changes | Regimens                  |                               | p-value  |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------|
|                              | cyclic combined<br>n = 31 | continuous combined<br>n = 31 |          |
| No change                    | 25 (80.6%)                | 6 (19.4%)                     | < 0.001* |
| Increase                     | 6 (19.4%)                 | 25 (80.6%)                    |          |
| Increase                     |                           |                               |          |
| 1 step                       | 6 (100.0%)                | 20 (80.0%)                    | 0.553**  |
| 2 steps                      |                           | 5 (20.0%)                     |          |

\* Chai-square test  
\*\* Fisher’s exact test

วิจารณ์

จากผลการวิจัยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่อง มีจำนวนสตรีที่มีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบ ผลนี้สอดคล้องกับรายงานของ Ingenor และคณะ<sup>7</sup> ของ Lanstrom และคณะ<sup>12</sup> และของ Greendal และคณะ<sup>13</sup> แต่ในรายละเอียดนั้นทั้ง 3 คณะและทั้งของการวิจัยนี้มีข้อแตกต่างกัน คือ ศึกษาชนิดฮอร์โมนที่ต่างกัน และระยะเวลาที่ใช้ฮอร์โมนไม่เท่ากัน มีข้อที่เหมือนกันคือ เปรียบเทียบรูปแบบของฮอร์โมน

แบบเป็นรอบกับแบบต่อเนื่อง และใช้เกณฑ์การแปลผลโดย Wolf’s criteria เหมือนกัน มีข้อสังเกตว่าผลการศึกษาของ Greendale และคณะ<sup>13</sup> ซึ่งศึกษา conjugated equine estrogens 0.625 mg ร่วมกับ medoxyprogesterone acetate 2.5 mg หรือ 5 mg พบว่า 19.4% มีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้น เปรียบเทียบกับผลการวิจัยของผู้วิจัย ซึ่งพบว่าที่มีถึง 80.6% ที่มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นหลังรับฮอร์โมนทดแทนประมาณ 1 ปีคล้ายๆ กัน จากการทบทวนวรรณกรรมแล้วพบว่าการศึกษาของ Greendale และคณะ<sup>13</sup> นั้น เป็นการศึกษาแบบ randomized - double- blined control trial และมีขนาด

ตัวอย่างถึง 307 คน ส่วนของการวิจัยนี้เป็น retrospective cohort study ใช้นักตัวอย่าง 31 คน ซึ่งถ้าศึกษาต่อไปให้มีขนาดตัวอย่างมากขึ้น หรือเปลี่ยนวิธีการวิจัยให้เหมือนกัน ก็อาจทำให้ผลการวิจัยไม่แตกต่างกันมากนักได้

การวิจัยนี้เป็น retrospective cohort study มีข้อดีคือ ทำให้สะดวก ใช้ระยะเวลาสั้น แต่ก็มีข้อจำกัดคือ ไม่สามารถทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มได้ ทำให้ข้อมูลพื้นฐานบางอย่างของ 2 กลุ่มที่ศึกษามีความแตกต่างกันทางสถิติ เช่น อายุ และระยะเวลาดังแต่หมดระยะจนถึงเริ่มรับฮอร์โมน อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้ใช้การคำนวณด้วย multiple logistic regression เพื่อหาผลที่อาจกระทบต่อตัวชี้วัด (การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม) พบว่าทั้ง 2 ตัวแปรนี้ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสามารถยอมรับได้ว่าทั้ง 2 กลุ่มมีความใกล้เคียงกัน แต่ถ้าต้องการตัดปัญหาเรื่องตัวแปรเหล่านี้ออกไป ควรใช้การศึกษาโดยการทดลองแบบสุ่ม ข้อจำกัดอีกประการคือ ในการวิจัยนี้ศึกษาฮอร์โมนต่างชนิดกัน กล่าวคือเปรียบเทียบ conjugated equine estrogens กับ estradiol valerate ซึ่งเป็น natural estrogens กับ synthetic estrogen ตามลำดับ และเปรียบเทียบ medoxyprogesterone acetate กับ norgestrel ซึ่งเป็น progesterone ในกลุ่มอนุพันธ์ pregnane กับกลุ่มอนุพันธ์ androstane<sup>2</sup> ซึ่งอาจมีผลต่อการตอบสนองของร่างกายบางอย่างที่แตกต่างกันได้ และถ้าจะตัดปัญหาเรื่องตัวแปรนี้ออกไป ก็ควรเลือกใช้ฮอร์โมนเหมือนกันทั้ง 2 กลุ่ม โดยให้มีความแตกต่างกันเฉพาะจำนวนวันที่ใช้ progesterone เท่านั้นจึงจะดีที่สุด แต่เหตุผลที่ต้องเลือกศึกษา 2 สูตรนี้ เพราะเป็นชนิดที่ใช้ที่คลินิกของโรงพยาบาลแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

การกำหนดปัญหาในการวิจัยค่อนข้างเหมาะสม เพราะการตรวจภาพรังสีเต้านมเป็นการตรวจคัดกรองโรคเนื้องอกของเต้านมที่จำเป็นสำหรับสตรีวัยหมดระดูที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนสมควรทำ เนื่องจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนเมื่อใช้ไปในระยะยาว มีผลเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม<sup>4</sup> และการใช้ฮอร์โมนทดแทนมีผลทำให้มีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้น<sup>7-9</sup> ความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมจะไปลดความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการแปลผล<sup>6,7</sup> เป็นปัญหาสำคัญสำหรับรังสีแพทย์เพราะอาจทำให้มีความผิดพลาดได้ และยังมีรายงานว่าในกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมนั้นพบมีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมมากขึ้นโดย

ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนและกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม<sup>5</sup>

ตัวชี้วัดสำคัญที่ใช้ คือ ความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมที่เปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบก่อนกับหลังรับฮอร์โมนทดแทนอย่างน้อยประมาณ 1 ปี โดยรังสีแพทย์คนเดียวเป็นผู้อ่านผลแบบสุ่มโดยไม่ให้ข้อมูลใดๆ เป็นการลดความแปรปรวนระหว่างผู้วัดแต่ละคน (interpretation bias) สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนตามขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้จากการทำ pilot study ดังนั้นข้อมูลในส่วนนี้จึงมีความน่าเชื่อถือสูง และถ้าต้องการเพิ่มความน่าเชื่อถือขึ้นอีก ควรทดสอบผู้อ่านผลด้วย เพื่อลด interater coefficient variation

การนำไปประยุกต์ใช้ สามารถนำผลนี้ไปใช้แนะนำสตรีวัยหมดระดู เพื่อเลือกสูตรฮอร์โมนทดแทนให้เกิดประสิทธิภาพได้มากที่สุดและหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงให้มน้อยที่สุดได้ และสำหรับแพทย์ที่เกี่ยวข้องจะได้เพิ่มการเฝ้าระวังให้มากขึ้น โดยเฉพาะในสตรีกลุ่มที่จำเป็นต้องใช้ฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่อง ซึ่งจากการวิจัยพบที่มีความเสี่ยงที่จะความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้น โดยอาจต้องทำการตรวจเต้านมบ่อยขึ้น และตรวจภาพรังสีเต้านมเป็นระยะๆ ให้ถี่ขึ้น และยังเป็นประโยชน์ในการศึกษาวิจัยต่อไป โดยเฉพาะเรื่องความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมในระยะยาวซึ่งเป็นผลเสียของการใช้ฮอร์โมนทดแทน และถ้าต้องการให้การวิจัยมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น ควรเลือกใช้วิธีวิจัยแบบ randomized double-blinded control trial และใช้นักตัวอย่างมากขึ้น และติดตามผลให้นานขึ้นด้วย

## สรุป

จากการศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมในสตรีวัยหมดระดูหลังได้รับฮอร์โมนทดแทนฮอร์โมนรวมชนิดรับประทานแบบเป็นรอบและต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี ในคลินิกของของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล เริ่มตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2543 เก็บข้อมูลย้อนหลังไปจนถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2541 และไปข้างหน้าจนครบ 31 คนในแต่ละกลุ่ม พบว่าจำนวนของสตรีที่มีความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านมเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่รับฮอร์โมนทดแทนแบบต่อเนื่องมีมากกว่าในกลุ่มที่รับฮอร์โมนทดแทนแบบเป็นรอบ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณอาจารย์ผู้ควบคุมการวิจัยและอาจารย์ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือ และขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ที่ได้อนุญาตให้นำรายงานนี้มานำเสนอ

## เอกสารอ้างอิง

- Hurd WW. Menopause: patient concern about menopause. In: Berek JS, Adashi EY, editors. Novak's gynecology. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 985-6.
- Speroff R, Glass RH, Kase MG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 656-9.
- Leung W, Goldberg F, Zee B, Sterns E. Mammographic density in postmenopausal hormone replacement therapy. Surgery 1997; 122: 669-74.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter JA, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 1995; 332: 1589-93.
- Wolf JN. Breast pattern as an index of risk for developing breast cancer. AJR 1976; 126: 1130-9.
- Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 643-9.
- Ingenor P, Eric T, Lars T. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. J Clin Oncol 1997; 15: 3201-7.
- Cyrlek D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. AJR 1993; 161: 1177-83.
- โอกาส ไทยพิสุทธิกุล, สิริรัตน์ เตียววิรัตน์, ยุทธนา จันทร์-โอทาน, สมเกียรติ สีดวาริน. ผลของเอสโตรเจนและเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินต่อความหนาแน่นของภาพรังสีเต้านม. เวชระชา. 2543; 44: 199-206.
- รณชัย อธิสุข, ดิฐกานต์ บริบูรณ์ทรัพย์, วนิดา โรจน์กุล. ขนาดตัวอย่าง (sample size). ใน: รณชัย อธิสุข, อรวรรณ สิริวัฒน์, ดิฐกานต์ บริบูรณ์ทรัพย์, พรหมเพ็ญ รัตติกาลสุข, บรรณาธิการ. ระเบียบวิธีวิจัย. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย; 2542. หน้า 424-35.
- กัลยา วานิชย์บัญชา. การวิเคราะห์ข้อมูลด้วย SPSS for windows. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2540. หน้า 165-86.
- Lanstrom E, Brigitte W, Zoltan VP, Gunnar S. Mammographic breast density during hormonal replacement therapy differences according to treatment. Am J Obstet Gyneol 1999; 181: 348-52.
- Greendale GA, Beth A, Angela S, Rosy S, Linda K, Olga G, et al. Effect of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Am Int Med 1999; 130: 262-9.