

บทความพิเศษ

โอกาสเสี่ยงของมะเร็งนรีเวช ในการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

ชานาญ แทนประเสริฐกุล* คมกฤษ เอี่ยมจิรกุล* และ คมสันต์ สุวรรณฤกษ์*

บทคัดย่อ

ปัจจุบันยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมได้มีการใช้อย่างแพร่หลายและได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตามยังมีข้อสงสัยถึงผลดีผลเสียที่เกิดจากการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยเฉพาะโอกาสและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในระบบอวัยวะสืบพันธุ์สตรี อันได้แก่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ผู้เขียนจึงได้ทบทวนวรรณกรรมจากหลายรายงานการศึกษาที่มีอยู่ในขณะนี้ พบว่ามีหลักฐานแสดงว่าการใช้ยาอย่างต่อเนื่องยาวนานอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกได้ อีกด้านหนึ่งผลการศึกษายังบ่งชี้อย่างชัดเจนว่า การใช้ยาสามารถมีผลป้องกันมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ ดังนั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ใช้ยาคควรจะได้รับทราบข้อมูลนี้ เพื่อที่จะได้มีการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกอย่างสม่ำเสมอ และจะเป็นประโยชน์ในการพิจารณาเลือกใช้ยาและวิธีคุมกำเนิดในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อมะเร็งดังกล่าว

คำสำคัญ : มะเร็งนรีเวช, ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (Combined oral contraceptives) เริ่มเข้าสู่ตลาดตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๖๐ หลังจากนั้นได้มีการใช้อย่างแพร่หลายไปทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยด้วย โดยในช่วงแรกที่เริ่มนำมาใช้นั้น ฮอร์โมนที่เป็นส่วนประกอบหลักคือ ฮอร์โมนเอสโตรเจน และ ฮอร์โมนโปรเจสติน ซึ่งมีขนาดสูงในระยะต่อมาจึงได้มีการปรับลดขนาดของฮอร์โมนเอสโตรเจนลง รวมถึงมีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงชนิดของฮอร์โมน โปรเจสติน จนในปัจจุบันได้มีการยอมรับว่ามีความปลอดภัยสูง และสะดวกต่อการใช้เป็นอย่างมาก

ในประเทศไทย การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด สามารถจ่ายได้โดยไม่ต้องใช้ใบสั่งแพทย์ และเกือบทั้งหมดเป็น ชนิด monophasic combined pill คือมีส่วนประกอบเท่ากันในทุกเม็ดของยาฮอร์โมน โดยมีฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดตั้งแต่ ๕๐ จนถึง ๒๐ ไมโครกรัม อย่างไรก็ตาม การใช้ยาเม็ดคุม

กำเนิดก็ยังมีผลข้างเคียงหลายประการ และยังมีข้อสงสัยถึงผลดีผลเสียที่เกิดจากการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยเฉพาะความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในระบบอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ยาเม็ดคุมกำเนิดและมะเร็งปากมดลูก

มะเร็งปากมดลูกยังคงเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในสตรีไทย โดยมีอุบัติการณ์เกิดประมาณ ๒๓.๔ ต่อประชากร ๑๐๐,๐๐๐ รายซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้^{๑,๒} การติดเชื้อ human papilloma virus (HPV) พบว่าเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก โดยมีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น การมีเพศสัมพันธ์ครั้งแรกเมื่ออายุน้อย การมีคู่นอนหลายคน มีบุตรหลายคน การสูบบุหรี่ เป็นต้น ซึ่งพฤติกรรม

*โครงการจัดตั้งภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ทั้งหมดเชื่อมโยงและสามารถนำไปสู่โอกาสการติดเชื้อ HPV ที่สูงขึ้น^๓ จากการศึกษาทางโมเลกุลพบหลักฐานว่า HPV มากกว่า ๓๐ serotype สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ในระบบสืบพันธุ์สตรี โดยพบว่ากลุ่ม high-risk HPV คือ HPV ๑๖, ๑๘ มีความสัมพันธ์อย่างมากต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ทั้งระยะ cervical intraepithelial neoplasia (CIN) และ ระยะลุกลาม (invasive cancer)^{๔,๕} ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาในประเทศไทย โดยพบดีเอ็นเอของ HPV ในชั้นเนื้อมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามชนิด HPV ๑๖ และ HPV ๑๘ เป็นส่วนมาก^{๖,๗}

การศึกษาในระยะแรกถึงความเสี่ยงของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมีความปลอดภัยสูง แต่เนื่องจากผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น พฤติกรรมทางเพศ ความถี่ของการตรวจมะเร็งปากมดลูก การติดเชื้อ HPV หรือแม้แต่วฤติกรรมของสามี ที่ต่างมีส่วนสำคัญในการเกิดมะเร็งปากมดลูก ไม่ได้ถูกควบคุมอย่างเพียงพอ จึงทำให้การศึกษาไม่น่าเชื่อถือเท่าที่ควร การศึกษาในระยะต่อมาจึงพยายามควบคุมปัจจัยดังกล่าว ทำให้ผลที่ออกมาชัดเจนและน่าเชื่อถือมากขึ้น โดยผลการศึกษา ชนิด case-control หลายการศึกษา^{๘-๑๐} ไม่พบว่าสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ขัดแย้งกับรายงานการศึกษานานาชาติหลายรายงานในช่วงหลัง^{๑๑-๑๔} โดยเฉพาะการศึกษาขององค์การอนามัยโลก^{๑๕} ที่กลับพบว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในระยะยาวมีผลทำให้เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกมากขึ้น โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ประมาณ ๑.๕๓ เท่าเมื่อใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานกว่า ๕ ปี ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนี้พบเฉพาะกลุ่ม high grade คือ ระยะ carcinoma In situ (CIS) และ invasive cancer เท่านั้นและมีลักษณะ dose dependent คือ ยิ่งใช้ยาเป็นระยะเวลานานมากขึ้นโอกาสก็จะสูงขึ้นตามไปด้วย อย่างไรก็ตาม มีผู้อธิบายโต้แย้งว่าอัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นอาจเกิดจากอคติจากการเลือกกลุ่มตัวอย่าง เพราะสตรีกลุ่มที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนี้ มีแนวโน้มการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ผลการศึกษาเหล่านี้ยังสอดคล้องกับรายงานการศึกษาแบบ prospective โดย Beral และคณะที่ติดตามสตรีถึง ๔๗,๐๐๐ ราย นาน ๒๐ ปี พบว่า ผู้ที่เคยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกสูงกว่าผู้ไม่เคยใช้อย่างชัดเจนหลังจากตัดปัจจัยรบกวนอื่นๆ ออก โดยมีอัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น ประมาณ ๕๑ ต่อ ๑๐๐,๐๐๐ รายต่อปี และ ๘ ต่อ ๑๐๐,๐๐๐ ราย

ต่อปี สำหรับ CIS และ invasive cancer ตามลำดับ อุบัติการณ์นี้ที่พบจะสูงขึ้นถ้าใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดตามเวลาที่ใช้ยา^{๑๖} โดยโอกาสเสี่ยงในรายที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด น้อยกว่า ๕ ปี, ระหว่าง ๕-๙ ปี และมากกว่า ๑๐ ปี ประมาณ ๑.๑, ๑.๖ และ ๒.๒ เท่าตามลำดับ^{๑๗} นอกจากนี้ยังมีรายงานจากการศึกษาอื่นๆ ที่สนับสนุนผลการศึกษาข้างต้นอีกด้วย^{๑๘,๑๙}

สำหรับการศึกษาในสตรีที่ตรวจพบ HPV-seropositive จากการศึกษาแบบ multi-center case control study โดย International Agency for Research on Cancer (IARC) ทั้งหมด ๘ ประเทศรวมทั้งประเทศไทย ด้วย พบว่า ไม่เพิ่มความเสี่ยงในกลุ่มที่ใช้ยาน้อยกว่า ๕ ปี แต่ความเสี่ยงเพิ่มเป็น ๒.๘๒ เท่า ในกลุ่มที่ใช้ยานาน ๕-๙ ปี และ ๔.๐๓ เท่า ในรายที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานกว่า ๑๐ ปี ตามลำดับ^{๒๐} สอดคล้องอย่างมากกับการศึกษาแบบ systematic review จาก ๒๘ รายงาน^{๒๑} จำนวนกลุ่มตัวอย่าง ๑๒,๕๓๑ ราย ที่พบว่าความเสี่ยงในสตรีทั้งหมดเพิ่มขึ้น ตามระยะเวลาของการใช้ยา โดยมีความเสี่ยง ๑.๑, ๑.๖ และ ๒.๒ เท่า เมื่อใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานน้อยกว่า ๕ ปี, ๕ ถึง ๙ ปี และนานกว่า ๑๐ ปีตามลำดับ และเฉพาะในรายที่มี HPV positive พบความเสี่ยง ๐.๙, ๑.๓ และ ๒.๕ เท่าตามลำดับ การเพิ่มขึ้นของการมะเร็งปากมดลูกเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลาต่อเนื่องเป็นเวลานานนี้ ยังมีแนวโน้มเดียวกันสำหรับในกรณี CIS และ invasive cancer หรือแม้แต่มะเร็งชนิดของมะเร็ง squamous cell และ adenocarcinoma การศึกษาเหล่านี้ได้ช่วยพิสูจน์และยืนยันอีกชั้นหนึ่งว่าการเพิ่มขึ้นของมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดไม่ได้เกิดจากอคติของการศึกษา แม้อาจจะมีข้อจำกัดเนื่องจากความแตกต่างทางประชากรและการเก็บข้อมูล

การศึกษาความสัมพันธ์ของมะเร็งปากมดลูกกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดส่วนมากจะศึกษาชนิดของมะเร็ง squamous cell แต่เชื่อว่ายาเม็ดคุมกำเนิดอาจกระตุ้นทำให้ proliferating glandular epithelium และเป็นสาเหตุของ endocervical adenocarcinoma ได้ด้วย โดยมีรายงานว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด อาจสัมพันธ์กับมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma ได้^{๒๒,๒๓} ซึ่งพบร่วมกับ HPV ๑๘^{๒๔} อย่างไรก็ตามรายงานกลุ่มมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma ยังมีน้อย และจำเป็นจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กลไกที่แท้จริงของยาเม็ดคุมกำเนิดในการก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าการกระตุ้น

เซลล์มะเร็ง เกิดจากฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสติน สามารถเพิ่มระดับของโปรตีน E2 และ E7 ซึ่งจำเป็นต่อการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของ HPV ที่ไปก่อเซลล์มะเร็ง^{๒๕,๒๖} ผลของฮอร์โมน เอสโตรเจนและโปรเจสติน ยังทำให้ระดับโพลีเพลตในเลือดลดลง และอาจจะมีผลต่อ HPV genome ได้ คล้ายกับการตั้งครรภ์ การติดเชื้อไวรัส HPV ๑๖ และการสูบบุหรี่^{๒๗,๒๘}

ดังนั้นจากรายงานผลการศึกษาระดับนานาชาติ จะเห็นว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดต่อเนื่องในระยะยาวอาจเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกได้ โดยการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในระยะยาวอาจเป็นปัจจัยเสริมร่วมกับการติดเชื้อ HPV ในการกระตุ้นให้เกิดเซลล์มะเร็ง และยังพบว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดสามารถเร่งภาวะก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia) จากชนิด low grade เป็น high grade ได้^{๒๙} การตรวจคัดกรองโดย Pap smear ในกลุ่มที่ใช้เม็ดคุมกำเนิดนี้จึงมีความสำคัญอย่างมาก อันจะทำให้ได้การวินิจฉัยโรคตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกก่อนลุกลาม โดยเฉพาะในประเทศไทยที่ยังมีอัตราการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกต่ำและมีผู้ไม่มาติดตามการรักษาถึงร้อยละ ๔๑.๑^{๓๐}

ยาเม็ดคุมกำเนิดและมะเร็งรังไข่

มะเร็งเยื่อบุโพรงรังไข่เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดของมะเร็งรังไข่ ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ประมาณ ๔.๕ รายต่อ ๑๐๐,๐๐๐ รายต่อปี โดยเป็นมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบบ่อยรองจากมะเร็งปากมดลูก มะเร็งชนิดนี้มีอัตราการตายสูงเนื่องจากไม่มีอาการนำที่ชัดเจนทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ช้า มักวินิจฉัยได้เมื่อเข้าสู่ระยะท้ายหรือมีการกระจายของมะเร็งไปแล้ว การป้องกันจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก

การศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๗๕ หลายการศึกษาได้บ่งชี้สอดคล้องกันถึงการลดอัตราการเกิดมะเร็งรังไข่เนื่องจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด^{๓๑-๓๕} และจากการศึกษาทางระบาดวิทยาจากประเทศอังกฤษ บ่งว่า มีลักษณะ age-specific incidence of mortality โดยพบว่าหลังปี ค.ศ. ๑๙๗๐ อัตราการตายของมะเร็งรังไข่ได้ลดลงอย่างมาก แต่เมื่อแยกดูกลุ่มอายุ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า ๕๕ ปี อัตราการตายไม่ได้ลดลง แต่ในกลุ่มอายุ ๒๕-๕๔ ปี อัตราการตายได้ลดลงถึงร้อยละ ๒๖ ซึ่งประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้เริ่มมีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด นั่นอาจเป็นคำอธิบายส่วนหนึ่งของผลของยาเม็ดคุมกำเนิดที่ทำให้เกิดการลดอัตราการเกิดและอัตราการตายของมะเร็งรังไข่ลงจากในอดีต^{๓๖}

The Cancer and Steroid Hormone Study (CASH) เป็นการศึกษาชนิด case control โดยของ Center for Disease control และ National Institution of Health ซึ่งศึกษา ในสตรีอายุ ๒๐-๕๔ ปี รายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๘๗ และยังเป็นการศึกษาใหญ่ที่สุดที่เคยทำมา พบว่าโอกาสเกิดมะเร็งลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ ๕๐ ในกลุ่มที่เคยใช้ยา ผลการป้องกันนี้ยังเกิดขึ้นแม้มีการใช้ยาในระยะสั้นเพียง ๓-๖ เดือน ซึ่งผลการป้องกันจะมากขึ้นเมื่อใช้ยาในระยะเวลาสั้นขึ้น เช่น ใช้ต่อเนื่องนานระยะ ๗ ปี จะลดความเสี่ยงลงได้ร้อยละ ๖๐-๘๐ นอกจากนี้ ยังเกิดผลการป้องกันยังเกิดต่อเนื่องได้อีก ๑๕ ปีหลังจากหยุดยา การเกิดผลการป้องกันพบได้ทั้ง ๔ ชนิด ของมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว คือ ชนิด serous, mucinous, endometrioid และ clear cell ผลยังครอบคลุมไปยังกลุ่ม Borderline ด้วย ผลการป้องกันนี้ยังไม่ขึ้นกับชนิดและปริมาณฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสตินที่ต่างกัน ยาเม็ดคุมกำเนิดแต่ละชนิด^{๓๗,๓๘} และยังไม่ขึ้นกับปัจจัยอื่น เช่น จำนวนบุตร ประวัติการมีบุตรยาก อายุการใช้ยาก่อนหรือหลังมีบุตรคนแรกอีกด้วย^{๓๙}

การศึกษานี้ meta-analysis ช่วยยืนยันการศึกษาของ CASH โดยรวบรวมการศึกษาชนิด case control ๖ รายงาน จำนวนตัวอย่าง ๒,๗๖๘ ราย โดยทุกรายยืนยันผลด้วย ผลพยาธิวิทยา พบว่า ทุกการศึกษารายงานสอดคล้องว่า การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ โดยผลการป้องกันนี้ขึ้นกับ อายุที่เริ่มใช้ การศึกษา จำนวนบุตร อายุที่เข้าสู่วัยหมดระดู^{๔๐} นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาที่ชี้ว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ในสตรีที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งรังไข่ได้อีกด้วย โดยจะลดโอกาสเสี่ยงในกลุ่มที่มีประวัติครอบครัว ในระดับ first degree และมีผลชัดเจนเมื่อการใช้ยาในระยะนานกว่า ๔๘ เดือน^{๔๑}

การศึกษาแบบ multicenter ชนิด case control ในกลุ่ม high risk ที่มี mutation ของ BRCA-1 และ BRCA-2 พบว่าการใช้ยาสามารถลดความเสี่ยงลงร้อยละ ๒๐ เมื่อใช้ยาได้ ๓ ปี และความเสี่ยงลดลงถึงร้อยละ ๖๐ ถ้าใช้นานกว่า ๖ ปี^{๔๒} ประโยชน์นี้อาจนำพิจารณาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการป้องกันการเกิดมะเร็งรังไข่แบบ primary prevention ได้ในกลุ่มที่มี BRCA 1-2 mutation เพราะมี life time risk ถึงร้อยละ ๔๕ และ ๒๕ ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยังไม่มีย่อสรุปถึงอายุที่ควรจะเริ่มใช้ยา^{๔๓,๔๔} จากรายงานโดย The Steroid Hormone and Reproductions (SHARE) study group พบว่าผลการป้องกัน

มะเร็งรังไข่ไม่ขึ้นกับปริมาณของฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งหมายความว่า ฮอร์โมนขนาดต่ำที่เป็นส่วนประกอบในยาที่ใช้ในปัจจุบัน มีผลป้องกันไม่ต่างจากยาที่มีฮอร์โมนสูงที่ใช้ในอดีต^{๕๕} อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเพิ่มเติมว่าประสิทธิภาพการลดการเกิดมะเร็งรังไข่ อาจขึ้นกับปริมาณของฮอร์โมนโปรเจสตินในยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นหลัก^{๕๖}

โดยสรุปได้ว่าผลการศึกษาศึกษาหลายการศึกษายืนยันชัดเจนถึงประโยชน์ด้านนี้ของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด โดยพบว่าการใช้ยาจะมีผลป้องกันการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว โดยกลไกหลักเชื่อว่าผลการป้องกันน่าจะเกิดจากการที่ยาไปกดฮอร์โมน gonadotropin ทำให้เกิดการยับยั้งการตกไข่ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการก่อมะเร็ง อย่างไรก็ตาม กลไกนี้ยังไม่สามารถอธิบายผลได้ทั้งหมด เพราะกรณีของยาขนาดต่ำที่ไม่ยับยั้งการตกไข่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ก็ยังมีผลการป้องกันได้ สำหรับผลการป้องกันต่อมะเร็งรังไข่ชนิด non-epithelial หรือเนื้องอกรังไข่ชนิดไม่ไข่มะเร็ง เช่น teratomas, cystadenomas ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย และผลการป้องกันไม่ชัดเจน^{๕๗}

ยาเม็ดคุมกำเนิดและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

ในประเทศไทย มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสาม รองจากมะเร็งปากมดลูกและมะเร็งรังไข่ตามลำดับ โดยร้อยละ ๘๐ สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ในระยะแรกทำให้ได้รับการรักษาเร็วและการพยากรณ์โรคดี มีหลายการศึกษายืนยันถึงผลการป้องกัน มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม โดยแต่เดิมเชื่อว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดแม้เพียงครั้งหนึ่ง ก็จะลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ร้อยละ ๕๐^{๕๘} แต่การศึกษาส่วนใหญ่ระยะต่อมาเป็นแบบ case control ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ในระยะยาวมีผลทำให้ลดโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกถึงร้อยละ ๔๐-๖๐^{๕๙-๖๑} และผลการศึกษานี้ยังมีข้อมูลที่ได้การศึกษาแบบ prospective ซึ่งติดตามกลุ่มตัวอย่างถึง ๑๗, ๐๓๒ ราย ตั้งแต่อายุ ๒๕-๓๕ ปี จนกระทั่งอายุ ๔๕ ปีสนับสนุนอีกด้วย^{๖๒} ผลการศึกษายังชี้ว่าการป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกนี้ยังมีผลได้นานถึงอย่างน้อย ๑๕ ปี หลังจากหยุดใช้ยา อย่างไรก็ตามจะต้องมีการใช้ยานานอย่างน้อย ๑๒ เดือน จึงจะเกิดผลการป้องกันขึ้นได้

การศึกษาแบบ meta-analysis ในปี ค.ศ. ๑๙๙๓ โดยรวบรวม case-control studies ๑๑ รายงาน เพื่อศึกษาผลของยาเม็ดคุมกำเนิดต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ได้รายงานสอดคล้องกันและยืนยันถึงผลการป้องกันและการลดโอกาสเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ซึ่งผลการป้องกันนี้จะมากขึ้นเมื่อระยะเวลาการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดนานขึ้น โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ ๐.๔๔, ๐.๓๓, ๐.๒๘ เท่า เมื่อใช้ยานาน ๔, ๘ และ ๑๒ ปีตามลำดับ^{๕๓} การศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศสวีเดนก็พบเช่นเดียวกันว่า กลุ่มที่เคยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดใดๆ ก็ตามสามารถลดอัตราการเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกลงได้โดยเฉลี่ยร้อยละ ๓๐ โดยพบว่า ถ้าใช้ยานานกว่า ๓ ปี จะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ ๐.๕ เท่า และถ้าใช้ยานานกว่า ๑๐ ปี จะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ ๐.๒ เท่า โดยความเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจะลดลงเฉลี่ยร้อยละ ๑๐ ต่อปีที่ใช้ยา ผลการลดอัตราเสี่ยงนี้ยังพบได้ใน atypical hyperplasia ของเยื่อบุโพรงมดลูกอีกด้วย และผลการป้องกันไม่ขึ้นกับดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ หรือการใช้ฮอร์โมนทดแทนแต่อย่างใด^{๕๔}

กลไกการป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม หลักฐานส่วนใหญ่บ่งถึงผลของฮอร์โมนโปรเจสติน ที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูก^{๕๕-๕๘} ดังนั้นจากหลักฐานที่ชัดเจนดังกล่าวข้างต้น สตรีผู้รับบริการการคุมกำเนิดจึงควรได้รับการแนะนำและอธิบายถึงผลการป้องกันดังกล่าว โดยเฉพาะในรายที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

โดยสรุป การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในปัจจุบันมีความปลอดภัยสูง แต่การใช้ยาอย่างต่อเนื่องและยาวนาน มีหลักฐานว่าอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกได้ ดังนั้นผู้ใช้ยาควรระมัดระวังและจำเป็นต้องได้รับการอธิบายและการตรวจหามะเร็งปากมดลูกโดยสูติแพทย์อย่างสม่ำเสมอ อีกด้านหนึ่งผลการศึกษายังบ่งชี้อย่างชัดเจนว่า การใช้ยาสามารถมีผลป้องกันมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ ซึ่งเป็นข้อควรพิจารณาในการเลือกใช้ยาและวิธีคุมกำเนิดในกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อมะเร็งดังกล่าว และควรอย่างยิ่งที่ผู้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดจะได้รับคำแนะนำถึงประโยชน์ดังกล่าวเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการคงใช้ของยาเม็ดคุมกำเนิดในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

๑. Vatanasapt V, Sriamporn S, Vatanasapt P. Cancer control in Thailand. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32 Suppl:S82-S91.
๒. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn H, et al. Cancer incidence in Thailand, 1988-1991. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:475-83.
๓. Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:203-11.
๔. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002;89:183-90.
๕. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
๖. Lertworapreecha M, Bhattarakosol P, Niruthisard S. Detection and typing of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia grade III in Thai women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;29:507-11.
๗. Bhattarakosol P, Lertworapreecha M, Kitkumthorn N, Triratanachai S, Niruthisard S. Survey of human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 1:S360-5.
๘. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* 1990;19:4-11.
๙. Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB. The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland Cervical Cancer Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1987;126: 592-604.
๑๐. Peters RK, Thomas D, Hagan DG, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-Latinas in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986;77: 1063-77.
๑๑. Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Mallin K, Savitz DA, Trapido E, et al. Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986;38:339-44.
๑๒. Ebeling K, Nischan P, Schindler C. Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. *Int J Cancer* 1987;39:427-30.
๑๓. Mandelson MT, Jenison SA, Sherman KJ, Valentine JM, McKnight B, Daling JR, et al. The association of human papillomavirus antibodies with cervical cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:281-6.
๑๔. Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley AS, Fortney JA, et al. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988;259:59-64.
๑๕. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. *Br Med J* 1985;290:961-65.
๑๖. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1988;2:1331-5.
๑๗. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
๑๘. Andolsek L, Kovacic J, Kozuh M, Litt B. Oral contraceptives and cervical cancer. *Lancet* 1983;2:1310.

๑๕. Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and cervical cancer. *Lancet* 1983;2:1358-59.
๑๖. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.
๑๗. Smith JS, Green J, Berrington dG, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
๑๘. Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, Mallin K, Savitz DA, Trapido E, et al. Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986;38:339-44.
๑๙. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol.* 1990;19:4-11.
๒๐. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Shera K, McKnight B, Carter JJ, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:171-7.
๒๑. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:103-10.
๒๒. Webster K, Taylor A, Gaston K. Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins. *J Gen Virol.* 2001;82:201-13.
๒๓. de Villiers EM. Relationships between steroid hormone contraceptive and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103:705.
๒๔. Butterworth CE Jr, Hatch KD, Macaluso M, Cole P, Sauberlich HE, Soong SJ, Borst M, Baker VV. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA.* 1992;267:528-33.
๒๕. Vessey MF. Exogenous hormones in the aetiology of cancer in women. *J R Soc Med* 1984; 77:542-9.
๒๖. Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Jitpakdeebodin S. Loss to follow-up of patients with abnormal Pap smear: magnitude and reasons. *J Med Assoc Thai.* 1998;81:862-65.
๒๗. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-3.
๒๘. Willett WC, Bain C, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981;48:1684-7.
๒๙. Weiss NS, Lyon JL, Liff JM, Vollmer WM, Daling JR. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981;28:669-71.
๓๐. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Helmrich SP, Miettinen OS et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982;247:3210-2.
๓๑. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1982;307:1047-51.
๓๒. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Jones L. The effects of oral contraceptives and parity on ovarian cancer trends in women under 55 years of age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96: 783-8.
๓๓. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA* 1983; 249:1596-9.

๓๘. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med.* 1987;316:650-5.
๓๙. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A. Oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1984;50:31-4.
๔๐. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002;102:262-5.
๔๑. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:8-14.
๔๒. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:424-8.
๔๓. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium.* *Lancet* 1994;343:692-5.
๔๔. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676-89.
๔๕. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions.* *Am J Epidemiol.* 2000;152:233-41.
๔๖. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:32-8.
๔๗. Stanford JL. Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception* 1991;43:543-56.
๔๘. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res.* 1987;49:285-401.
๔๙. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987;257:796-800.
๕๐. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994;5:227-33.
๕๑. Rosenblatt KA, Thomas DB. Hormonal content of combined oral contraceptives in relation to the reduced risk of endometrial carcinoma. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer* 1991;49:870-74.
๕๒. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives--findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71:1340-42.
๕๓. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1851-63.
๕๔. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277-84.

๕๕. Jensen JT, Speroff L. Health benefits of oral contraceptives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27:705-21.
๕๖. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988;57:205-12.
๕๗. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. *JAMA* 1983;249:1600-4.
๕๘. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1991;49:186-90.

Abstract

Oral contraceptive use and the risk of gynecologic cancers

Chamnan Tanprasertkul*, Komkrit Aimjirakul* and Komsun Suwannarurk*

*Department Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

Combined Oral contraceptives (COCs) are among the most widely used, effective and reversible means of family planning. Their beneficial effects are well documented, but many questions are still raised concerning a possible association between the long term use of COCs and the development of gynecologic cancer. Much study focused on the influence of COCs use which could have on the incidence of cervical cancer; most confirmed the relation between COCs use and the development of cervical cancer, especially in women using COCs for longer period. Reliable scientific data convincingly prove that the risk of ovarian and endometrial cancers are lower among women who used COCs than in women who never took them. The degree of protection given by COCs is directly proportional to the duration of use. All women need to be informed about these effects to maximize the contraceptive benefits.

Key words : Combined oral contraceptives, gynecologic cancers